جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة

تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على بعض معايير الدم الكيموحيوية والنسجية لبعض الأعضاء في ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري

رسالة تقدم بها

الطالب

أحمد نعمة عيسى الموسوي

بكالوريوس علوم الحياة / كلية التربية - إبن الهيثم/ جامعة بغداد
2004

إلى
مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء وهي جزء
من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / الحيوان

بإشراف

الأستاذ

حسين علي عبد اللطيف

شعبان 1435 هـ **حزيران 2014 م**

بسم الله الرحمن الرحيم

{وَهُوَ الَّذِيَ أَنزَلَ مِنَ السَّمَاء مَاء فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُّخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُّتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ انظُرُواْ إِلِى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَلِكُمْ لآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ }

صَدَقَ الله العلي الْعَظِيمِ

سورة الأنعام﴿الآية : **99**﴾

الإهـــــــداء

الى منجي البشرية بالفرقان والهدى الى حامل لوائه والعروة الوثقى

الى اهل البيت الذين اذهب الله عنهم الرجس وطهرهم تطهيرا *

إلى عزي وفخري في الدنيا ... إلى من كنت أرجو وجوده معي في هذه اللحظة ...

إلى روح الغائب عني لكن ذكراه تعيش معي .. إلى الأعز ما في الكون ...

أهدي رسالتي هذه لتكون تحية على الزمان خالدة وآية على الإخلاص والود شاهدة

... والدي (رحمه الله) *

إلى نور عيني وجنة أحلامي ... إلى من أغرقتني بحنانها ... إلى ماء الحياة الذي

تشرب منه كل وردة .. إلى التي لقنتني الدرس الأول في

الحياة---- أمي *

إلى من بحزمهم اجتهدت و واصلت ... إلى رمز الأمان وكنز الزمان ...أخي

وأخواتي *

إلى كل من يحبني ويسعده نجاحي ...

إلى زوجتي واطفالي الأعزاء ..... اهدي بحثي هذا .. *

احمد ....

بسم الله الرحمن الرحيم

شكر وتقدير

الحمد لله على ما انعم وله الشكر بما الهم من عموم نعم ابتدآها وسبوغ آلاء أسداها وتمام منن والاها ، جم عن الإحصاء عددها ونأى عن الجزاء أمدها وتفاوت عن الإدراك أبدها . والصلاة والسلام على خير الأنام وكاشف الظلام وعلى اله الهداة إلى الإسلام وسلم تسليما كثيرا .

أوجه شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة للجهود المبذولة في تذليل كثير من العقبات خلال مسيرة البحث وبعد أقدم خالص شكري ووافر امتناني إلى الأستاذ الفاضل حسين علي عبد اللطيف لاقتراحه مشروع البحث وإشرافه المباشر عليه وتوجيهاته العلمية السديدة وعرفاناً مني بالجميل .

ويطيب لي أن أشكر الدكتور نزار جبار مسؤول وحدة الفحص النسيجي في مستشفى الحسين التعليمي لمساندته الجادة ومشورته العلمية ، واشكر الدكتور عبد الكريم البيرماني/جامعة بابل/ كلية العلوم للبنات وكذلك اشكر الدكتور ابراهيم صالح من كلية الصيدلة جامعة كربلاء لما أبدوا من مساعدة ورعاية .

ويسرني أن أتقدم بوافر الشكر والاحترام إلى الدكتور مازن حامد من كلية الصيدلة جامعة كربلاء و الدكتور صادق حسن الشميساوي من كلية الصيدلة جامعة الكوفة لما قدماه لي من عون وإرشاد علمي سديد خلال مسيرة البحث .

وأجد لزاماً عليَّ أن أتقدم بالشكر إلى منتسبي وحدة الفحص النسيجي في مستشفى الحسين التعليمي على مساعدتهم المخلصة لي في إجراء الاختبارات على عينات البحث .

وأود أن أعبر عن امتناني ووفائي للأخ السيد علاء حسين الصافي الذي طالما تفانى في تقديم النصيحة والدعم والإرشاد جزاه الله عني خير الجزاء .

وأتقدم بخالص شكري وتقديري إلى الأخوة الأعزاء يعرب مضر وأركان عدنان وهمام علي لما أبدوه من وقفه أخوية وتعاون جاد طوال مدة البحث .

والاعتزاز والتقدير للأخوة الأعزاء الدكتور نصير مرزة والاستاذ عادل الشمري .

والاعتزاز والتقدير للأخوة الأعزاء زملائي وزميلاتي طلبة الدراسات العليا .

وأخيرا إلى الأكف البيض التي طالما دفعتني للسير قدماً في طريق العلم وزرعا في نفسي روح المجاهدة وصولاً إلى تحقيق الهدف المنشود . إلى من كانوا سندي في الحياة وافر محبتي واعتزازي لعائلتي... .

وبكل امتنان اشكر كل من مد يد العون والمساعدة لإنجاز هذا البحث .

الباحث

احمد

إقرار المشرف على الرسالة

أشهد بان إعداد هذه الرسالة قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزءٌ من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / الحيوان .

التوقيع :

الاسم : **حسين علي عبد اللطيف**

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2014

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف ، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع :

الاسم : **د. نصير مرزة حمزة**

المرتبة العلمية : مدرس

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2014

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (**تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على بعض معايير الدم الكيموحيوية والنسجية لبعض الأعضاء في ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري**) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير .

التوقيع :

الاسم : **د . حسن حبيب الكريطي**

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

الكلية والجامعة : قسم اللغة العربية ، كلية التربية للعلوم الإنسانية- جامعة كربلاء

التأريخ : / /2014

إقـرار لجنـة المنـاقشـة

نشهد نحن رئيس و أعضاء لجنة المناقشة ، قد اطلعنا على الرسالة الموسومة بـ(**تـأثير المستخلص المـائي لبذور الكزبرة على بعض معايير الدم الكيموحيويـة والنسجية لبعض الأعضاء في ذكور الارانب المستحدث بهـا داء السكري**) والمقدمـة من قبل الطالب (**أحمد نعمـة عيسى محمد الموسوي**) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وكل ما يتعلق بها ووجدنا انها جديرة بالقبول بتقدير (**امتياز**) لنيل درجـة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان .

رئـيس اللجنة
التوقيع :
الاسم : **د. ستار جاسم حتروش**
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : جامعة كربلاء – كلية التربية للعلوم الصرفة
التاريخ : / /2014

عضو اللجنة
التوقيع :
الاسم : **د. عبد الهادي صلال محمد**
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : كلية التقنيات الصحية والطبية / الكوفة
التاريخ : / / 2014

عضو اللجنة
التوقيع :
الاسم : **د . حسين جاسم عبيد**
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : جامعة بابل /كلية العلوم
التاريخ : / /2014

عضو اللجنة (المشرف)
التوقيع :
الاسم :**أ . حسين علي عبد اللطيف**
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة ـ جامعة كربلاء
التاريخ : / /2014

مصـادقة عـمـادة كليـة التربيـة للعلوم الصرفة

أُصادق على مـا جـاء في قـرار اللجنـة أعلاه
التوقيع :
الاسم : **د. نجم عبد الحسين نجم**
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : جامعة كربلاء – كلية التربية العلوم الصرفة
التاريخ : / /2014

الخلاصــة

هدفت هذه الدراسة إلى معرفة تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على بعض معاييرالدم الكيموحيوية والنسجية لبعض الاعضاء في ذكور الارانب المحلية المستحدث بها داء السكري .

أجريت الدراسة في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة في كليــة التربيــة للعلوم الصرفة- جامعة كربــلاء للفترة من ايار 2013 ولغاية تشرين الاول 2013 ، تم استخدام 25 ارنبا ذكرا محليا يتراوح معدل اوزانها مابين 1500-1750 غرام وقسمت عشوائيا إلى خمسة مجاميع تضم (5 حيوانات لكل مجموعة) المجموعة الأولى G1 مجموعة السيطرة وجرعت يوميا بمحلول الملح الفسيولوجي ولمدة شهرين وعدت مجموعة سيطرة سالبة ، المجموعة الثانية G2 استحدث بها داء السكري بحقنها بالالوكسان Alloxan وبجرعة 150 ملغم/ كغم من وزن الجسم تحت البريتون وعدت مجموعة سيطرة موجبة ، بينما المجاميع الثالثة G3 والرابعة G4 والخامسة G5 المستحدث بها داء السكري بحقنها بالالوكسان Alloxan جرعت فمويا بعد مرور شهر من استحداث داء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبالجرع 50 ، 100 و150 ملغم/ كغم من وزن الجسم ولكل يوم ولمدة شهر ، على التوالي .

جمعت عينات الدم من كل المجاميع قبل استحداث داء السكري وبعد شهر من استحداث داء السكري وبعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة لدراسة المعايير التالية : قياس مستوى الهيموكلوبين في الدم Hemoglobin (Hb) ، قياس عدد كريات الدم الحمر Red blood corpscules count (R.B.C) ، قياس العدد الكلي لخلايا الدم البيض White blood cells count (W.B.C) ، قياس مستوى الكلوكوز Glucose ، مستوى الكولسترول الكلي في مصل الدم Total cholesterol (TC) والدهون الثلاثية Triglycerides (TG) و مستوى الدهون البروتينية عالية الكثافة High density lipoproteins (HDL-C) والدهون البروتينية واطئة الكثافة Low density lipoproteins (LDL-C) و الدهون البروتينية واطئة الكثافة جدا low density lipoproteins Very (VLDL-C) و مستوى فعالية إنزيمات الكبد Aspartate transaminase (AST) ، Alanine transaminase (ALT) وAlkaline phosphatase (ALP) ،قياس مستوى الكرياتنين واليوريا أضافه الى قياس مستوى الاجهاد التأكسدي المالونداليديهايد(MDA) و قياس مستوى هرمون الانسولين فضلا عن أخذ مقاطع نسجية للكبد والكلية والبنكرياس لغرض دراسة التغيرات النسجية عليها ،بعد قياس اوزان الكبد والكلية ، أظهرت نتائج الدراسة الحالية :

1- ان استحداث داء السكري أدى إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$)في مستوى الهيموكلوبين Hb ،وعدد كريات الدم الحمر R.B.C ،وارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في عدد خلايا الدم البيض W.B.C مقارنة بمجموعة السيطرة . وحصول ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى Hb و عدد R.B.C وانخفاض غير معنوي ($P>0.05$) في عدد W.B.C في المجاميع المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة بمجموعة السيطرة المصابة .

2- إن استحداث داء السكري أدى إلى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوكوز ، TC ، TG ،LDL ،VLDL ومستوى فعالية إنزيمات وظائف الكبد AST ، ALT ، ALP وانخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى HDL ومستوى هرمون الاتسولين مقارنة بمجموعة السيطرة . وحصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوكوز ، TC ، TG ،LDL ،VLDL ومستوى فعالية

إنزيمات وظائف الكبد AST ، ALT ، ALP وانخفاض غير معنوي($P>0.05$) في جرعة 50 ملغم/كغم من المستخلص المائي لبذور الكزبرة في ALT وارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون الانسولين وارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) HDL في المجاميع المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة بمجموعة السيطرة المصابة .

3- إن استحداث داء السكري أدى إلى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكرياتنين واليوريا وMDA مقارنة بمجموعة السيطرة . وانخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى اليوريا و وغير معنوي ($P>0.05$) في مستوى MDA والكرياتنين في المجاميع المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة بمجموعة السيطرة المصابة .

4- إن استحداث داء السكري أدى إلى ارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في اوزان الكبد والكلية مقارنة بمجموعة السيطرة . مع انعدام الفروق المعنوية بين المجاميع الخمسة لاوزان الكبد والكلية عند المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة بمجموعة السيطرة المصابة .

5- إن استحداث داء السكري أدى إلى حصول تغيرات في انسجة كبد وكلية وبنكرياس الحيوانات المصابة مقارنة بمجموعة السيطرة اذ ظهر في الكبد احتقان دموي وركود مادة الصفراء وتفجي السايتوبلازم وتجمع دهني وتنخر الخلايا الكبدية وعدم وجود الجيبانيات وتغلظ الانوية . اظهرت المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة حماية الكبد من التأثيرات الضارة واوضحت تركيب نسجي اقرب للطبيعي بأستثناء وجود ارتشاح للخلايا الالتهابية واحتقان بسيط في حين أدى استحداث داء السكري إلى حصول تغيرات في الكلية اذ ظهر بها احتقان دموي والتهاب الكبيبة وتنكس الانابيب الكلوية وارتشاح الخلايا الالتهابية ووجود المواد البروتينية في النبيبات الكلوية وتوسع محفظة بومان وزيادة خلوية بالكبيبة. اظهرت المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة حماية الكلية من التأثيرات الضارة عن طريق اختزال التغيرات التنكسية والكبيبة ذات قطر قريب من الطبيعي بينما أدى استحداث داء السكري إلى حصول تغيرات في انسجة غدة البنكرياس كقلة اعداد خلايا بيتا وضمور قطر جزيرات لانكرهانز وتنكس خلاياها . اظهرت المجاميع المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة تغير جزر لانكرهانز قريبة من الشكل الطبيعي من حيث القطر والخلايا الفارزة واسناخ البنكرياس .

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الخلاصة	I
قائمة المحتويات	III
قائمة الجداول	VIII
قائمة الأشكال والصور	X
قائمة المختصرات	XII
1- الفصل الأول - المقدمة	**3-1**
2- الفصل الثاني - استعراض المراجع	**32-4**
1.2. النباتات الطبية	4
2.2. النبات المستعمل في الدراسة	5
1.2.2. الكزبرة	5
2.2.2. تصنيف النبات	5
3.2.2. العائلة الخيمية (العائلة المظلية)	5
4.2.2. الأسماء الشائعة للنبات	6
5.2.2. الموطن الاصلي للنبات ومناطق زراعته وانتشاره	6
6.2.2. انواع النبات	7
7.2.2. الوصف العام للنبات	7
8.2.2. المركبات الكيميائية للنبات	8
9.2.2. المادة الفعالة	10
10.2.2. الاهمية الطبية والغذائية للكزبرة	10
11.2.2. تحديد سمية المستخلص المائي والكحولي لبذور الكزبرة	12
12.2.2. تأثيرات تناول الكزبرة في الكبد	12
13.2.2. تأثيرات تناول الكزبرة في البنكرياس	13
3.2. استعمالات العائلة الخيمية (المظلية) الطبية	13

الموضوع	رقم الصفحة
2. 4. لمحة تاريخية عن داء السكري	14
5.2. داء السكري	15
6.2. الوبائية	16
7.2. أسباب داء السكري	17
8.2. مضاعفات داء السكري	18
9.2. تصنيف داء السكري	18
1.9.2. داء السكري المعتمد على الانسولين (النوع الاول)	19
2.9.2. داء السكري غير المعتمد على الانسولين (النوع الثاني)	20
3.9.2. داء سكري الحمل	22
4.9.2. الأنواع الأخرى لداء السكري	23
10.2. داء السكري المستحدث بالمواد الكيميائية	23
11.2. استحداث داء السكري في الأرنب	23
12.2. الالوكسان	24
13.2. الأنسولين	25
1.13.2. مقاومة الأنسولين	27
14.2. علاج داء السكري	28
2. 14. 1. العلاج بالحمية الغذائية	28
2. 14. 2. العلاج بالأدوية الكيميائية	29
2. 14. 3. العلاج بالأنسولين	29
2. 14. 4. العلاج بالنباتات الطبية	30
15.2. آلية عمل النباتات المخفضة لداء السكري	32
3- الفصل الثالث- المواد وطرائق العمل	**62-34**
1.3. المواد والأجهزة المستعملة	34

الموضوع	رقم الصفحة
1.1.3. المواد الكيميائية المستعملة	34
2. 1. 3. الأدوات المستعملة	35
3 .1. 3. الأجهزة المستعملة	36
2.3. طرائق العمل	37
1.2.3. الحيوانات المستعملة في التجربة	37
1.2.2.3. تصنيف الأرانب	38
2.2.2.3. تصميم التجربة	39
3.2.2.3. مجاميع التجربة	39
3.2.3. تحضير بذور النبات لغرض الدراسة	41
4.2.3. استحداث داء السكري	41
5.2.3. عملية الاستخلاص	41
6.2.3. الكشوفات النوعية للمستخلص المائي الفعالة	42
1.6.2.3. الكشف عن القلويدات	42
2.6.2.3. الكشف عن التانينات	42
3.6.2.3. الكشف عن الصابونينات	43
4.6.2.3. الكشف عن الكلايكوسيدات	43
5.6.2.3. الكشف عن الراتنجات	43
6.6.2.3. الكشف عن الفلافونيدات	43
7.6.2.3. الكشف عن الكربوهيدرات	43
8.6.2.3. الكشف عن الفينولات	44
9.6.2.3. الكشف عن الفيوكيومارينات	44
10.6.2. الكشف عن الترايتيربينويد	44
7.2.3. تقنية استشراب الطبقة الرقيقة (كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC)	44

الموضوع	رقم الصفحة
8.2.3. جمع عينات الدم	45
9.2.3. قياس بعض معايير الدم الوظيفية	46
1.9.2.3. تقدير مستوى الهيموكلوبين	46
2.9.2.3. تقدير عدد كريات الدم الحمر	46
3.9.2.3. تقدير العدد الكلي لخلايا الدم البيض	46
10.2.3. قياس بعض المعايير الكيموحيوية	47
1.10.2.3. تقدير مستوى الكلوكوز في مصل الدم	47
2.10.2.3. تقدير مستوى الكوليستيرول في مصل الدم	48
3. 3.10.2. تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية	49
4.10.2.3. تقدير مستوى البروتينات الدهنية العالية الكثافة	51
5.10.2.3. تقدير مستوى البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة	52
6.10.2.3. تقدير مستوى البروتينات الدهنيةالواطئة الكثافة جداً	52
7.10.2.3. تقدير فعالية الإنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين	52
8.10.2.3. قياس فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي	54
9.10.2.3. تقدير مستوى الكرياتنين	55
10.10.2.3. تقدير مستوى اليوريا	57
11.10.2.3. تقدير مستوى المالونداياالديهايد	58
12.10.2.3. تقدير مستوى هرمون الأنسولين	59
11.2.3. التحضيرات النسجية	60
11.2.3. 1. الانكاز والترويق	61
11.2.3. 2. التشريب	61
11.2.3. 3. الطمر	61
11.2.3. 4. التقطيع	61

الموضوع	رقم الصفحة
11.2.3. 5. التصبيغ والتحميل	61
12.2.3. التصوير المجهري	62
13.2.3. التحليل الاحصائي	62
4-الفصل الرابع- النتائج والمناقشة	**115-63**
4. 1. الكشوفات النوعية للمستخلص المائي لبذور الكزبرة	63
4. 2. تقنية أستشراب الطبقة الرقيقة TLC للمستخلص المائي لبذور الكزبرة	64
3.4. التغيرات في معايير الدم والمعايير الكيموحيوية	64
4. 3 .1. التغيرات في مستوى الهيموكلوبين Hb في الدم	64
4. 3 .2. التغيرات في اعداد كريات الدم الحمر R.B.C في الدم	66
4. 3 .3. التغيرات في اعداد خلايا الدم البيض W.B.C في الدم	68
4. 3 .4. التغيرات في مستوى الكلوكوز في مصل الدم	70
4. 3 .5. التغيرات في مستوى الكوليسترول في مصل الدم	72
4. 3 .6. التغيرات في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم	74
4. 3 .7. التغيرات في مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة	76
4. 3 .8. التغيرات في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة	78
4. 3 .9. التغيرات في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا	80
4. 3 .10. التغيرات في مستوى الأنزيمين الناقلين لمجموعة الأمينAST وALT	83
4. 3 .11. التغيرات في مستوى أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP	86
4. 3 .12. التغيرات في مستوى الكرياتنين في مصل الدم	89
4. 3 .13. التغير في مستوى اليوريا في مصل الدم	91
4. 3 .14. التغيرات في مستوىالمالوندايالديهايد (MDA) في مصل الدم	93
4. 3 .15. التغيرات في مستوى هرمون الانسولين في مصل الدم	96
4. 16. التغيرات الوزنية للاعضاء الحيوية (الكبد والكلية)	98

الموضوع	رقم الصفحة
4. 1.16. وزن الكبد	99
4. 2.16. وزن الكلية	100
17.4. التغيرات النسجية	101
17.4. 1. تأثير داء السكري على نسج الكبد	101
17.4. 2. تأثير داء السكري على نسج الكلية	106
17.4. 3. تأثير داء السكري على نسج البنكرياس	110
الاســـــتنـتاجات والتوصيـــــات	**117 -116**
الاستنتاجات	116
التوصيات	117

الموضوع	رقم الصفحة
المصـــــــــــــــــــــادر	**164 -118**
المصادر العربية	123 -118
المصادر الأجنبية	164 - 124
الخلاصة باللغة الانكليزية	I

قائـــــمة الجـــــداول

الموضوع	رقم الصفحة
2-1. المركبات الكيميائية لبذور الكزبرة مع نسبها الكيميائية	9
3-1. المواد الكيميائية المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ	34
3-2. الأدوات المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ	35
3-3. الأجهزة المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ	36

الموضوع	رقم الصفحة
4-1. الكشوفات النوعية للمستخلص المائي لبذور الكزبرة	63
4-2. قيم التحرك ال R_f للمركبات المفصولة في تقنية استشراب الطبقة الرقيقة TLC للمستخلص المائي لبذور الكزبرة	64
4-3. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الهيموكلوبين gm/dl في دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	65
4-4. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على أعداد كريات الدم الحمر R.B.C $\times \mathbf{10^6}$ ملم^3 / مل كرية في دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	67
4-5. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على أعداد خلايا الدم البيضاء W.B.C $\times \mathbf{10^3}$ ملم^3 / مل خلية في دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	69
4-6. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الكلوكوز mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	71
4-7. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الكوليسترول mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	73
4-8. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الكليسيريدات الثلاثية mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	75
4-9. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى HDL mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	77
4-10. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى L DL mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	79
4-11. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرةعلى مستوى VLDL mg/dl في مصل دم ذكورالارانب المستحدث بها داء السكري	81
4-12. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى AST U/L في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	84
4-13. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى ALT U/L في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	85
4-14. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى ALP U/L في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	87
4-15. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الكرياتنين mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	90
4-16. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى اليوريا mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	92
4-17. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى المالونداياالديهايد MDA (mmol/L) في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	94

الموضوع	رقم الصفحة
4-18. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى هرمون الانسولين µmol/L في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	97
4-19. تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة في وزن بعض اعضاء الجسم (gm) لذكور الارانب المستحدث بها داء السكري	99

قائمة الاشكال والصور

الموضوع	رقم الصفحة
2-1. صورة لنبات الكزبرة تبين الاوراق والازهار والبذور	8
2-1. التركيب الكيمياوي للالوكسان	25
3-1. المنحنى القياسي للأنسولين في محلول منظم الفوسفات (pH 6)	60
4-1. مقطع عرضي في نسيج الكبد لأرنب سليم	102
4-2. مقطع عرضي في نسيج الكبد لأرنب مصاب بداء السكري بواسطة الألوكسان قبل العلاج بالمستخلص	103
4-3. مقطع عرضي في نسيج الكبد لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	103
4-4. مقطع عرضي في نسيج الكبد لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 100 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	104
4-5. مقطع عرضي في نسيج الكبد لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 150 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	104
4-6. مقطع عرضي في نسيج الكلية لأرنب سليم	107
4-7. مقطع عرضي في نسيج الكلية لارنب مصاب بداء السكري قبل العلاج بالمستخلص	108
4-8. مقطع عرضي في نسيج الكلية لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	108
4-9. مقطع عرضي في نسيج الكلية لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 100 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	109
4-10. مقطع عرضي في نسيج الكلية لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 150 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	109
4-11. مقطع عرضي في نسيج البنكرياس لأرنب سليم	111

الموضوع	رقم الصفحة
12-4. مقطع عرضي في نسيج البنكرياس لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان قبل العلاج بالمستخلص	112
13-4. مقطع عرضي في نسيج البنكرياس لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	112
14-4. مقطع عرضي في نسيج البنكرياس لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 100 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	113
15-4. مقطع عرضي في نسيج البنكرياس لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 150 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة	113

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanine Transaminase
ALP	Alkaline phosphatase
AST	Aspartate Transaminase
DM	Diabetes Mellitus
H&E	Hematoxylin & Eosin
Hb	Hemoglobin
HDL	High Density lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipase
LDL	Low Density Lipoprotein
MDA	Malondialdehyde
ROS	Reactive Oxygen Species
RBC	Red blood Cell count
TLC	Thin Layer Chromatography
TBA	Thiobarbituric acid
TC	Total Cholesterol
TG	Triacylglycerol
TCA	Trichloro acetic acid
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WBC	White Blood Cell count
WHO	World Health Organization

الفصل الأول
المقـــــدمة
Introduction

المقدمة Introduction :

يعد داء السكري Diabetes mellitus هو مرض ينتج من الاضطرابات الغذائية الشائعة غير المتجانسة متعددة الاسباب المتصفة بأرتفاع سكر الدم المزمن والاضطرابات الايضية للكاربوهيدرات والدهون والبروتينات التي تشترك مع نقص افراز الانسولين Type I او مقاومة عمل الانسولين Type II (Sayyed,2010 ; Baquer *et al.*, 2011) . داء السكري هو مرض متعدد العوامل المسببة له تشمل على تفاعل العوامل الوراثية والبيئية (Drucker and Nauck 2006 ; Poitout and Robertson,2008) . سببه نقص في انتاج الانسولين الوراثي او المكتسب من قبل خلايا بيتا في البنكرياس او عدم فعالية الانسولين المنتج أي نقص الانسولين المطلق او النسبي (Wild *et al.*,2004 ; Kanter *et al.*, 2006) .

ومن الشائع جدا يترتب على ارتفاع السكر في الدم ارتفاع الدهون في الدم وبعد ذلك ضرر اضافي او تأثير سمي على خلايا بيتا (Poitout and Robertson,2008) . تشارك العديد من العمليات المسببة للامراض في تطوير داء السكري ، وهذه تترتب عليها تدمير المناعة الذاتية لخلايا بيتا في البنكرياس مع نقص الانسولين وينتج عن ذلك مقاومة في عمل الانسولين بحيث يصبح غير كافي للسيطرة على مستوى الكلوكوز في الدم (Moore *et al.*, 2009 ; ADA,2011) . ارتفاع سكر الدم المزمن الذي يحدث في داء السكري من الممكن ان يؤثر على كل عضو وجهاز في الجسم ويترافق مع الضرر على المدى الطويل العجز وفشل الاجهزة المختلفة ويشمل اعتلال الشبكية مع احتمال فقدان الرؤية واعتلال الكلية مما يؤدي الى فشل كلوي والاعتلال العصبي المحيطي مع مخاطر تقرحات القدم (Nawale *et al.*, 2006 ; Sharma *et al.*, 2010 ; ADA,2011) . ان مرضى داء السكري لديهم القابلية للاصابة بالعدوى الالتهابية التي يرجع سببها الى ضعف في استجابة الجسم للالتهابات التي لوحظت ايضا في الدراسات التجريبية لداء السكري بالعلاج بوساطة الانسولين (Martins *et al.*, 2009) .

تحتل النباتات الطبية مكانة مميزة وكبيرة في الانتاج العالمي لما تحتويه من مواد كيميائية طبيعية ذات فائدة واهمية كبيرة في تأثيرها الوظيفي ونشاطها العلاجي للانسان والحيوان وقد اثبتت الدراسات العلمية ان المنتجات المشتقة من هذه النباتات لها القابلية على شفاء العديد من الامراض وازالة اعراضها (المنظمة العربية للتنمية الزراعية،1988) . انتشر استعمال النباتات الطبية والعطرية في علاج العديد من الامراض عالميا وهذا ادى الى العناية بزراعتها وتصنيعها واستخلاص المواد الفعالة منها لاستعمالها في تصنيع المستحضرات الدوائية بدلا من المواد الكيميائية ذات الاثار الجانبية الضارة ولامتلاك الوطن العربي ثروة طبيعية من الاعشاب الطبية والعطرية فإنها استعملت في

الوصفات الشعبية (الدجوي،1996) . وقد كانت زيادة في الطلب على الادوية المضادة لداء السكري الطبيعية وفيها فعالية مضادة لارتفاع السكر في الدم (Resmi *et al*., 2006 ; Kim *et al*., 2006). بسبب الاثار الجانبية المرتبطة بأستعمال الانسولين والادوية الخافضة للسكر فمويا (Kim *et al*.,2006) .

تعد النباتات الطبية في اكثر الاحيان اقل سمية وخالية من الاثار الجانبية من تلك الادوية المصنعة (Santhakumari *et al*., 2006) . حوالي (80%) من سكان العالم الثالث تكاد تعتمد اعتمادا كليا على الطب التقليدي . وهناك العديد من النباتات الطبية التقليدية تمتلك خصائص خافضة للسكر مثل الحبة السوداء *Nigella sativa* (Zaoui *et al*., 2001) . ومسحوق بذور الحلبة *T.foenum-graecum* (Gad *et al*., 2006) . واوراق الزيتون *Olea europeae* (Dekanski *et al*., 2009) . ونبات القرفة (الدارسين) *Cassia auriculata* (Pari *et al*., 2007) وغيرها قد استعملت تقليديا كمضادة لداء السكري .

يعد نبات الكزبرة (Coriander) *Coriandram sativum* واحدا من هذه النباتات والتي أكدت العديد من مصادر العلاج بطب الأعشاب أمكانية استعمال بذوره لعلاج حالات عديدة إذ يدخل في تركيبها العديد من المكونات الفعالة . ذات التأثيرات المختلفة داخل الجسم وبالنتيجة عرف استعمالها في العلاج البديل (Al-Rawi and Chakravarty,1988; PDR,1998) . تعد الزيوت الطيارة وبنسبة (15%) من أهم مركباته الفعالة ذات التأثير الطبي ومنها دلتا الليناليول وألفا البينين والتربينين والفلافونويدات كمضاد للأكسدة والكومارينات والفيثاليدات وحامض الفوليك (Burdock and Carabin,2008) . ذات التأثير البايولوجي المضاد المزدوج للمايكروبات والأكسدة وقابليتها لكبح الجذور الحرة (Peter and David,2006) . كما أنه فاتح للشهية وطارد للغازات ومقوي للمعدة ومضاد للتشنجات وتنظيم حركة القناة الهضمية (شوفالية ،2003 ; Jabeen *et al*., 2009) . والخافض لضغط الدم والأثر المدرر (Jabeen *et al*., 2009) . والسيطرة على سكر الدم بنشاطه ، المنظم لافراز الأنسولين (Gray and Flatt,1999 ; Sushuta *et al*., 2006) . وتأثيره المخفض لدهون الدم الثلاثية والكولسترول من خلال تحفيز صناعة أحماض ، الصفراء ونشاطه الأنزيمي (Chithra and Leelama, 1997; Chowdhury *et al*., 2008) .

الهدف من الدراسة Aim of the Study :

هدفت الدارسة الحالية الى تقويم آلية تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع مختلفة في تنظيم بعض الفعاليات الحيوية وباستعمال الارانب كبديل للبائن ونظرا لدور الكبد والبنكرياس والكليتين في تنظيم الفعاليات الحيوية في الجسم . لذلك استهدف البحث دراسة بعض المعايير الوظيفية

والكيموحيوية والنسجية للكبد والكلية والبنكرياس والناتجة من استحداث داء السكري ، والمساهمة في إيجاد علاج نباتي أمين لداء السكري والذي يؤدي الى تجنب استعمال الادوية والمواد الكيميائية التي من المحتمل ان يكون لها تأثيرات جانبية .

لذا تم دراسة تأثير استحداث داء السكري والمعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة :

أولا:- قياس بعض معايير الدم والتي تشمل ، مستوى الهيموكلوبين **Hb** ، عدد كريات الدم الحمر **R.B.C** ، العدد الكلي لخلايا الدم البيض **W.B.C** .

ثانيا:- قياس بعض المعايير الكيموحيوية والتي تشمل :

1- قياس مستوى الكلوكوز ومستوى هرمون الانسولين .

2- قياس نسبة الدهون Lipid profile والذي يشمل مستوى الكولسترول الكلي **(TC)** ، مستوى الدهون الثلاثية **(TG)** ، مستوى الدهون البروتينية عالية الكثافة **(HDL-C)**، مستوى الدهون البروتينية واطئة الكثافة **(LDL-C)** ، مستوى الدهون البروتينية واطئة الكثافة جداً (VLDL-C) .

3- قياس مستوى انزيمات الكبد **ALP, ALT, AST** .

4 - قياس مستوى الكرياتنين ، مستوى اليوريا ، مستوى المالونداياالديهايد **(MDA)** .

ثالثا:- دراسة التغيرات النسجية للكبد والكلية والبنكرياس فضلا عن قياس اوزان الكبد والكلية قبل التقطيع النسجي .

الفصل الثاني
استعــراض المراجــع
Literatures Review

2. استعراض المـــراجـــــع Literatures review

1.2. النباتات الطبية :

تعد الأعشاب عامة, والنباتات الطبية خاصة , مصدرا وافرا لمستخلصات كيميائية Chemical extracts يمتلك العديد منها نشاطا مهما, بوصفها عوامل مضادة للتأكسد (Smith and Winder,1996) . كما أن استعمالها في علاج الأمراض , له جذور عميقة في تاريخ الأنسان , إذ استعملت منذ القدم في علاج الحروق والفطريات الجلدية Dermatophyte , والأصابات المرضية والألتهابات (Shahidi, 2004) . وقد كان هذا شائعا حتى نهاية القرن التاسع عشر .

تعد الاعشاب الطبية مصدرا غذائيا من جهة ودوائيا ضد الامراض المختلفة من جهة أخرى نظرا لما يحتويه بعض اجزائها النباتية من مركبات كيميائية ذات فائدة وأهمية كبرى لتأثيرها الوظيفي ونشاطها العلاجي للانسان والحيوان (الزبيدي وآخرون،1996) . وتستعمل معظم النباتات الطبية كمحفزات للنمو (Cabuk *et al.*,2003) . ومضادات للبكتريا والفطريات ، وكذلك كمضادات للاكسدة (Saeed and Tariq., 2007) . وكذلك استعملت لتحفيز وظائف الجهاز الهضمي من خلال زيادة انتاج الانزيمات الهاضمة وتعزيز فعالية الكبد والبنكرياس والأمعاء الدقيقة (Rahman and low., 2006) .

ولازالت النباتات الطبية تمثل حوالي (40 %) من الوصفات الطبية في وقتنا الحاضر Medical prescription (Hackaylo,1996) . ويبدو أن البلدان التي لاتمتلك صناعات كيميائية متطورة هي التي تبحث عن علاج يعطي نتيجة من مصادر نباتاتها الطبيعية (Hanefi *et al* ., 2004) .

كما أن التوجه نحو العلاج بالأعشاب الطبية له ما يبرره , إذ تبين أن تعاطي الأدوية المصنعة كيميائيا له تأثيرات جانبية خطيرة Dangerous side effects , ربما تظهر بمرور الوقت وبصورة تراكمية. وبالمقابل , فإن استعمال النباتات ومستخلصاتها عبر مئات السنين لم يظهر الا القليل من التاثيرت الجانبية (Saibara *et al*., 2003) .

تعد العقاقير المصنعة من مستخلصات النباتات مثل مركبات الستيرويد أكثر رواجا من نظيراتها المصنعة كيميائيا , فضلا عن كون النباتات الطبية لها تأثيرات متعددة بعكس العقاقير المصنعة كيميائيا التي لها تأثير في الغالب . ناهيك عن الحاجة الى اضافة عقاقير أخرى ، مثل الفيتامينات لمنع التأثيرات الجانبية للأدوية المصنعة (Aboolenein ,1982) .

2.2. النبات المستعمل في الدراسة :

1.2.2. الكزبرة:

2.2.2. تصنيف النبات:

الاسم العربي : كزبرة ، كسبرة أو الكسبر ، قلندة أو التقد

الاسم الانكليزي : **English name:** Coriander, Collender, Chinese parsley

الاسم العلمي : **Scientific name:** *Coriandrum sativum* Linn.

العائلة : الخيمية أو المظلية **Family:** Umbelliferae (Apiaceae)

العائلة الفرعية : **Subfamily:** Apioideae

العشيرة : **Tribe:** Coriandreae

الجنس : **Genus:** *Coriandrum*

النوع : **Species:** *Sativum*

(حسين ،1981 ; Chakravarty, 1976 ; Diederichsen, 1996)

3.2.2. العائلة الخيمية (العائلة المظلية) :

وهي عائلة كبيرة ، عالمية الانتشار وتعرف استنادا إلى قواعد التسمية الدولية باسم اخر مشتق من احد اجناسها وهو جنس الكرفس Apium (Celery family) -Apiaceae – [عائلة الكرفس] فضلا عن اسمها السابق ، وتستعمل نباتاتها كغذاء (اعشاب وتوابل وخضراوات) ومصدر للاصماغ الراتنجية وعطور وقسم منها نباتات زيتية (الموسوي ، 1987 ؛ الكاتب ، 1988) .

تشتمل هذه العائلة على 275 جنسا و2850 نوعا، فبعض نباتاتها حولية (Annual) مثل : الكزبرة (Coriander) او ثنائية الحول (Biennial) مثل الشوكران (Hemlock) او معمرة (Perennials) مثل : نبات القنة (Ferula) .

تضم عائلة الخيميات ثلاث عوائل فرعية (subfamilies) هي :

1. Hydrocotyloideae ، 2. Saniculoideae ، 3. Apioideae (وهي العائلة الفرعية لنبات الكزبرة) (Evans, 1997) .

تتمثل العائلة بريا في العراق بحوالي 60 جنسا و 143 نوعا ؛ معظم افرادها نباتات عشبية ذات سويقة مجعدة وعقد سيقان جوفاء والنباتات تحتوي على غدد زيتية عطرية في جميع اجزائها . الاوراق مركبة ، متبادلة

الترتيب على الساق . الازهار جانبية التناظر ثنائية الجنس ومرتبة في نورات خيمية (مظلية) مركبة او بسيطة . الثمرة منشقة خيمية والبذرة ذات جنين صغير وسويداء كبيرة واضحة وزيتية (الموسوي ، 1987) .

4.2.2. الأسماء الشائعة للنبات:

من الأسماء الشائعة التي يسمى بها نبات الكزبرة بتسميات عدة تكون معروفة في عدد من بلدان العالم منها مايأتي :

Arabian: Kuzbara, Kuzbura (يسمى بالعربية كزبرة أو كوزبرة)

Chinese: Yuanse, husui

English: Coriander, Collender, Chinese parsley

Ethiopian: Dembilal

French: Coriander, persilarabe

Greek: Koriannon, Korion

Indian: Dania, Dhanya

Italian: Coriandalo

Japanese: Koendoro

Spanish: Coriandro, Cilantro, Cilandrio, Culantro

German: Koriander, Wanzendill, Schwindelkorn

Iran: Geshniz

(Diederichsen, 1996; Hosseinzadeh and Madanifard, 2000)

5.2.2. الموطن الأصلي للنبات ومناطق زراعته وانتشاره:

لم يعرف بالضبط الموطن الأصلي للنبات ولكن معظم الدراسات تشير الى ان أواسط آسيا والعراق وشمال أفريقيا ولبنان وفلسطين هي أكثر المناطق مرشحة لنشوئه وانتشاره ونظراً لأهميته الغذائية والطبية والاقتصادية فقد انتشرت زراعته في معظم أنحاء الوطن العربي وأوربا وكندا ومالطا والهند وروسيا وبورما وتايلاند وباكستان (الدبعي والخليدي ،1996 ; Diederichsen,1996) ، وتعد مصر والمغرب

وبلغاريا وبولندا وإيطاليا وفرنسا وهولندا وكندا والهند وباكستان ورومانيا وروسيا من أهم الدول المنتجة للكزبرة في العالم (Lieres,1995 ; Blade *et al.*,1998) . ويزرع في وسط وجنوب العراق ، صيفا أو شتاءا ، إعتمادا على حالة الطقس (Chakravarty,1976) .

6.2.2. انواع النبات :

هناك انواع عدة من نبات الكزبرة التي تميز من عدد الثمار لكل غرام (Walls, 1967) . ويعتبر النوع الانكليزي English Coriander والنوع الهندي Bombay Coriander اهم الانواع العالمية للكزبرة (حسين ، 1981) . ويكون عدد الثمار لكل غرام في الكزبرة الانكليزية 98 ثمرة/غم بينما في الكزبرة الروسية والألمانية يكون عدد الثمار لكل غرام بمعدل 160 ثمرة/غم وتكونان غنيتين بالزيت (Walls, 1967) .

7.2.2. الوصف العام للنبات :

يعد نبات الكزبرة من النباتات العشبية الحولية Annual herbs العطرية Aromatic . ويسمى أحيانا بالبقدونس الصيني Chinese parsley . يتراوح طول النبات بين 20-140سم يزرع محصولا حوليا صيفيا و شتويا ، وتبذر الكزبرة في شهر اذار أو اوائل الخريف اذ يكون النبات اكبر حجما والبذور اصلب واكبر، وتعد التربة الطينية الكلسية التربة الملائمة لزراعة هذا النبات (المنجد ، 1979) .

ينمو النبات فوق سطح التربة ويمتلك جذرا رئيسا وتديا ، ساقه قائم حاويا على تفرعات يحمل عليها الاوراق التي تكون ريشية مركبة خضراء اللون ذات ملمس دهني يتحول لونها في فترة الازهار إلى الاحمر أو البنفسجي وينتهي كل تفرع بعنقود زهري . ، وتسمى أوراقه Cilantro , وتكون ثنائية الشكل Dimorphic حيث تكون واسعة من الأسفل و مفصصة من الوسط ، ومتطاولة من الجهة العليا . أما الجذور فتكون مغزلية رفيعة Thinly fusiform ، بينما يكون الساق منتصبا ، اسطوانيا وأجردا Glabrous . والأزهار صغيرة الحجم بيضاء أو وردية اللون ، وتتجمع على شكل مظلات مركبة نهائية Terminal compound umbels وتوجد في نورات خيمية وتنمو مكونة الثمار (Diederichsen,1996) كما في الصورة (1-2) نبات الكزبرة .

وتكون الثمار كروية أو بيضوية الشكل عريضة ، صفراء- بنية ، قطرها 6 ملم ، وهي من الثمار المنفلقة Schizocarps ، وتتكون من فلقتين Two mericarps في كل نصف بذرة ، والتي تسمى الكزبرة (Chakravarty,1976 ; Morrisiville,2005) كما في الصورة (1-2) نبات الكزبرة . تعود الرائحة العطرية للنبات الى وجود الزيوت الأساسية Essential oils ، وهي من مكونات الألديهايد في النبات الأخضر . وتختفي هذه المركبات خلال النضج Ripening ، ويبقى اللينالول Linalool موجودا ضمن أنابيب

زيتية Vittae داخل الثمرة فقط (Lassany and Lorincz,1976) . وعند نضج الثمرة فقط ، تحتوي هذه الأنابيب على الزيوت الأساسية (Koksarov,1977) . ولقد وجدت أنابيب زيتية غير منتظمة، في أضلاع ثمرة الكزبرة , ذات محتوى عالٍ من الزيوت (Ljubavina,1984) .

ان الخواص العطرية (الاروماتية) لنبات الكزبرة تكون متغيرة في مرحلة النضج ورائحة الثمار الناضجة تختلف عن الثمار غير الناضجة التي تكون عادة غير مقبولة وتختلف ايضا عن رائحة العشب الاخضر (Diederichsen,1996 ; Fleming,1998) .

(اوراق وازهار نبات الكزبرة) (بذور نبات الكزبرة)

صورة (1-2) نبات الكزبرة *Coriandrum sativum* في حديقة المنزل

8.2.2. المركبات الكيميائية للنبات :

تحتوي اوراق الكزبرة الخضراء على فيتامين C (250 ملغرام/100 غرام) وكاروتين (5-200 مايكروغرام/100 غرام) (Chakravarty, 1976) ، بينما تحتوي ثمرة الكزبرة الناضجة على : ماء ودهون ونشأ وسكر وبروتينات والياف ومكونات معدنية (كالسيوم ، فسفور ، حديد) وزيوت اساسية (Essential oils) وتتراوح نسبتها بين (0.03-2.6) % من وزن الثمرة الناضجة .

بينت الدراسات على بذور الكزبرة أنها تتكون من المركبات الاتية :

1- تحتوي على الفينولات والكاروتينات (Enayda *et al* ., 2003).

2- تحتو ي على المركبات الاتية مع نسبها المئوية وكما مبينة في الجدول التالي :

جدول (1-2) يبين المركبات الكيميائية لبذورالكزبرة مع نسبها المئوية (Diederichsen,1996) .

المركبات الكيميائية	نسبتها المئوية
الماء	% 11.37
بروتين خام	% 11.49
دهون	% 19.15
ألياف	% 28.43
نشاء	% 10.53
سكر	% 1.92
بنتوسونات pentosones	% 10.29
عناصر معدنية	% 4.98
زيوت أساسية	غير ثابتة

وتشمل الزيوت الأساسية والشحمية مكونات عدة منها : Coriandrol % 67.7 – D-Linalool ، وهايدروكاربونات البنين والتربنين Pinene and terpinene ، وكميات صغيرة من البورنيول Borneol والجيرانيل Geranial ، وتحتوي على 11.21 % من الزيوت الثابته fixed oils مثل البالميتيك palmitic والبتروسلينيك Petroselinic ، والتي تتضمن كلا من الاحماض الدهنية ومنها حامض اللينوليك Linolec acid ، والاوليك Oleic acids (Diederichsen,1996 ; Fleming,1998) . والكافور Camphor ، والجيرانيول Geraniol (Al –Rawi and Chakravarty, 1988) . وكذلك تحتوي على التانين Tannin وحامض الفايتيك Phytic acid (Uma-pradeep *et al.*,1993) .

3- مركبات أخرى مثل : الألبومينات والهلام النباتي Mucilage ، وڤيتامين C ، والكالسيوم ، والفوسفات ، والحديد ، وهايدروكسيل الكومارين Hydroxyl coumarins ، الحاوي على Scopoletin ، و Umbelliferone (Chakravarty,1976 ; Formacek and Kubeezka,1982 ; Hussein,1986) .

وقد أكتشف حديثا مركب من مشتقات اللينالول Linalool derivatives وهو , Interstingly Glycosides of (3s) الذي تم عزله من بذور الكزبرة (Ishika *et al*., 2003) ، ومركبات أخرى مثل الليمونين Limonene ، والمكرين Micren (Dovale *et al*., 2002) .

9.2.2. المادة الفعالة :

اشار Evans (1997) الى احتواء بذور الكزبرة على اكثر من 1.8% من الزيت الطيار Volatile oil والذي يحتوي على 65 - 70% من اللينالول Linalol وهو المادة الفعالة الرئيسة في الكزبرة وكميات قليلة من الالفاباينين α – Pinene والكاما تربينين γ – trpinen والليمونين Limonene وبي سيامين P – cymene مع كثير من الكحولات اللالينالولية non – Linalolalcohols والاسترات Asterase .

في دراسة اخرى وجد Fleming (1998) احتواء بذور الكزبرة على احماض دهنية اساسية Essential oil بنسبة 2 - 2.6 % وتحتوي هذه النسبة على 55 – 74% من اللينالول Linalool 0.02% وكاماتربينين γ -trpinen 0.01% وبي سيامين P – cymene 0.02% والاناثول Anethole 0.01% وجيرانول Geraniol 0.03% .

تختلف كمية المادة الفعالة في نبات الكزبرة باختلاف اصنافها اذ بلغت نسبة مركب اللينالول المادة الفعالة الرئيسية في الزيوت الطيارة 69.6 – 74.23% في الاصناف الروسية و 90 – 94% في الاصناف الفيتنامية و 81.92% في الاصناف الصينية (Eyers *et al* ., 2005) . في الاصناف العراقية وجد الشكري (2002) في تحليله لبذور نبات الكزبرة احتواءها على الزيوت الطيارة والتي كانت فيها نسبة اللينالول 51.52% والالفاباينين 9.31% والبي سيامين 5.69% .

10.2.2. الاهمية الطبية و الغذائية للكزبرة :

استعمل الاشوريون والمصريون والصينيون الكزبرة علاجا وغذاء منذ الاف السنيين قبل الميلاد (Diederichsen,1996) . وتستعمل اوراق الكزبرة الخضراء في الطبخ وثماره في التوابل اذ تشكل المادة الرئيسة في مادة الكاري ، واستعملت بذور الكزبرة بشكل رئيس كمواد للنكهة في الصناعات الغذائية اللحوم والاسماك والمعجنات وصناعة الصابون ، وفي المجال الطبي استعمل نبات الكزبرة لمعالجة العديد من

الامراض ومنها داء السكري (Swantson – Flatt *et al* ., 1990 ; Gray and Flatt, 1999) . واستعمل ايضا مانعا للفطريات (Basilico and Basilica, 1999) . وللاكسدة (Chithra and Leelamma, 1999) . ولترسيب الشحوم (Chithra and Leelamma, 2000) . وضد الميكروبات (Elgayyar *et al* .,2001 ; Singh *et al* ., 2002 ; Delaquis *et al* ., 2002) . وخافضا للكولسترول (Chithra and Leelamma,1997) . وعلاجا ضد التشنج (Hossienzadeh and Madanifard, 2000) .

فضلا عن كونه مشهيا ومحفزا للعمليات الهضمية (Cabuk *et al* .,2003) ، وتحتوي اوراق الكزبرة الخضراء على فيتامين C ، بينما تحتوي بذور الكزبرة الناضجة على الماء والكاربوهيدرات والدهن وبروتينات واليـاف وعناصـر معدنيـة اهمهـا الكاليسيوم والفسفور والحديـد واحمـاض دهنيـة اساسـية ، تحتـوي ايضـا علـى مركبـات الهيدروكسـي كيومـارين (Fleming,1998) . اوضـحت الدراسـات تـأثير الكزبـرة التحفيـزي للجهـاز الهضـمي وعمـل الكبـد والبنكريـاس مـن خـلال زيـادة إفـراز الأنزيمـات الهضـمية وتحسـين الاسـتفادة مـن المـواد الغذائيـة (Langhout,2000 ; Williams and Losa.,2001 ; Ramakrishna *et al*.,2003 ; Hernandez *et al*.,2004) .

أظهـرت بعـض البحـوث أن لكـل مـن ثمـار الكزبـرة الجافـة الناضـجة Dried ripe fruit والأوراق الطازجـة الفائـدة الطبيـة نفسـها (Mascolo *et al* ., 1987; Morrisiville, 2005) . وتستعمل بذور الكزبرة بجرع متعددة ، بوصفها كمسحوق أو مستخلص جاف أو عصير للأوراق الطازجة أو شاي يوصى به للراحة عند الأثارة أو الأرق (Dovale *et al* ., 2002) .

لقد أستعملت بذور الكزبرة في الطب الشعبي منذ آلاف السنين , وأول من أستعملها هم الفراعنة ، في مصر القديمة (Mannichs, 1989) . حيث كانت تحفظ الثمار في أضرحة Tombs الفراعنة ، مفترضين قدرتها على منع عسر الهضم (Morrisiville,2005) . وفي الهند تستعمل ثمار الكزبرة , مدررا ومنشطا ومشهيا (Jansen,1981) . أما في وقتنا الحاضر فتستعمل عقارا مسكنا ، وتساعد على الهضم و تقلل من الأسهال، كما تعالج الصداع النصفي Migraines ، فضلا عن كونها تعالج إلتهاب المثانة (Zargari, 1991; Mirheidar, 1992; Dovale *et al*., 2002; Jeg, 2005) .

وللكزبره , نشاط مضاد لبكتريا *Escherichia coli* و *Salmonella choleraesuis* بمراحل نموها جميعا ، فضلا على أحتوائها لمواد قاتلة للفطريات (Shahidi , 2004 ; Kubo *et al* ., 2004) . ولقد أظهرت خلطة أعشاب حاوية على الكزبرة تثبيطا نوعيا ضد إلتهاب القولون المتقرح Ulcerative colitis

(Jagtap *et al.*, 2004) ، ويبدو أنها تحمي الجسم من التأثير الضار لأيض الدهون في تجارب سرطان القولون (Chithra and Leeliamma, 2000) ، كما أنها قادرة على إزالة تأثير تراكم الزئبق في الجهاز العصبي المركزي (Ritchie , 2004) . وتمنع تراكم الرصاص في الجسم (Aga *et al.*, 2001) . كما تزيد من إفرازات العصارات الهاضمة في المعدة (Vasudevan *et al.*, 2000) .

11.2.2. تحديد سمية المستخلص المائي والكحولي لبذور الكزبرة :

اجريت دراسة لتحديد شدة السمية للمستخلص الكحولي و المائي لبذور نبات الكزبرة في الفئران التي جرعت فمويا ولمرة واحدة (1000 و3000 و5000) ملغم/كغم من وزن الجسم بالمستخلص الكحولي لبذور الكزبرة ولم يسجل اي تغير سلوكي للحيوانات او وفيات في الحيوانات في المجاميع المعاملة بالمستخلص ، وكانت قيمة الجرعة القاتلة للنصف LD50 اعلى من 5000 ملغم/كغم من وزن الجسم (OECD,1981; OECD,2000) . وجد من خلال دراسة اخرى اجريت على الفئران ان هذه الدراسة تشير الى ان مستخلص بذور الكزبرة يكون غير سام بالجرعة الاعلى من 3000 ملغم/كغم من وزن الجسم واعتبر المستخلص آمن للاستخدام (OECD,1995) .

لوحظ من خلال دراسة اخرى اجريت لتحديد سمية المستخلص الكحولي لبذور نبات الكزبرة تكون غير مميتة او قاتلة عندما تكون مستوى الجرعات اعلى من 750 ملغم/كغم من وزن الجسم (Sreelatha *et al.*,2009) . وتكون الجرعة القاتلة للنصف LD50 لزيت الكزبرة 4.13 غرام/ كغم من وزن الجسم وتتراوح بين (2.48-6.14) غرام/ كغم من وزن الجسم في القوارض .

12.2.2. تأثيرات تناول الكزبرة في الكبد:

بينت الدراسات ، أن للكزبره نشاطا مضادا للتأكسد (Larson,1998) ، وبذلك تمتلك تأثير المانع الكيميائي الطبيعي Natural chemo preventive effect ضد تكون السرطان Tumor genesis . وأن هذا التأثير له علاقة بالمواد الحيوية Biological material المستعملة في الكبد والبلازما (Enayde *et al.*, 2003) . كما لوحظ تأثير نوعي لمستخلص الكزبرة في إنخفاض نشاط أنزيم الكاتاليز في كل من : الكبد والأنسجة المسرطنة في حيوانات التجربة (Chithra and Leeiamma, 1999 ; Mona *et al.*, 2001) . ولوحظ إنخفاض في مستوى الكولسترول وثلاثي الكليسيرايد في كل من حالات التصنيع والأفراز في جرذان أعطيت جرعة مقدارها 2 ملغم / كغم من وزن الجسم , وبذلك يرجح أن الكزبرة تقلل من زيادة نسبة الدهون في الدم Hyperlipidemia (Arum *et al* ., 2004) . ويمكن للمستخلص الزيتي لبذور الكزبرة أن يسبب

الحساسية ، كما أن تناولها بكميات كبيرة أو لمدة طويلة يمكن أن يؤدي الى أحداث ضرر في الكبد (Fetrow and Avila, 1999) .

13.2.2. تأثيرات تناول الكزبرة في البنكرياس:

بينت تجارب عدة أن وجود الكزبرة في ماء الشرب أو الغذاء يقلل من زيادة نسبة السكر في الدم Hyperglycemia ، ويتم عبر زيادة إفراز أو تحسين عمل الانسولين (Gray and Flatt ,1999) . كما أن قسما من مسارات نشاط مستخلصات الكزبرة ، شبيه بمسارات الأنسولين (Yada ,1994) . للكزبرة القدرة على تحفيز الأنسولين وزيادة إمتصاص كلايكوجين العضلات وتمثيله (Alison *et al* ., 2000) .

أما مدى قدرة الكزبرة في علاج داء السكر ، فكانت متباينة التأثير بين كل من الحالة المزمنة والحادة لهذا المرض. و فيما يتعلق بتاثيرها في إفرازات الغدة البنكرياسية الخارجية ، فتبين ان التوابل الحاوية على الكزبرة قد ضاعفت من إفراز كل من الكيموتربسين وكذلك أنزيمات اللاييبيزوالأميليز البنكرياسية (Kaplana and Srinivasan, 2004) .

3.2. استعمالات العائلة الخيمية (المظلية) الطبية :

تضم العائلة الخيمية عددا كبيرا من النباتات لمعظمها استعمالات علاجية وفوائد طبية ، فقد اشار الباحث Evans (1997) ان الجزء الثمري والزيت المتطاير (Volatile oil) المستخرج من نبات الشمر البري Fennel (*Foeniculum vulgare*) الكراوية Caraway (*Carumcarvi*) والسذاب Dill (*Anethum graveolens*) والكزبرة Coriander (*Coriandrum sativum*) والانيسون Aniseed (*Pimpinella anisum*) لهما استعمالات واسعة في مجال الصيدلة .

كما ذكر الباحثان مجيد ومحمود (1988) ان بذور نبات الخيزران (خلة) Pick tooth (*Ammi visnaga* L.) مدررة ومفيدة للمغص الكلوي ولالتهاب الجلد وبما انها مرخية للعضلات الملساء (القصبة الهوائية ، الشرايين التاجية) فانها تستعمل في علاج الربو والذبحة الصدرية .

وذكرا ايضا ان الزيت المعزول من نبات سذاب البر (سنوت) Dill (*Anethum graveolens*) يمتلك خواصا عطرية ومفيدا لعلاج البطن كما انه طاردا للريح اما منقوع بذور النبات بالماء تعطى للاطفال لعلاج الم المعدة ولالام الكيس الصفراوي ومغلي البذور يستعمل لعلاج الرمد المتقيح فضلا عن ان ثمرة النبات مدررة للحليب .

وفي بلاد الغرب يستعمل الشمر البري (*Foeniculum vulgare*) Fennel للاسهال، المغص الحاد ولالام المعدة و يستعمل جذر النبات في جنوب اوربا مدررا بينما يستعمل النبات كعشب (Herb) لالتهاب الثدي

وعلاجا لليرقان (ابو صفار) (Jaundice) ولآلام واوجاع الطمث فضلا عن استعماله تابلا . اما في ايطاليا فانه يستعمل مدررا للحليب وطاردا للغازات ومساعدا على الهضم (Watt and Breyer- Brandwijk, 1962) .

وفي دراسة طبية اجراها الباحث (Banerjee *et al.*,1994) وجد ان للزيوت الاساسية المستخلصة من حبوب نباتات الكمون والبقدونس والهيل تاثيرا مهما على الانزيمات المسؤولة عن تايض المواد المسرطنة (Carcinogen-metabolizing enzymes) .

اما المستخلص المغلي لحبوب نبات الكرفس البري (*Apium graveoiens* L) فانه يسكن الآم اسفل الظهر والروماتيزم عند اخذه عن طريق الفم (Watt and Breyer-Brandwijk, 1962)

ونظراً لاحتواء النبات على مادة glycolic acid فانه يعد عاملا مدرراً فضلا عن كونه مدرا للطمث ومسكنا لالام داء النقرس (Gout) (Watt and Breyer Brandwijk, 1962 ; Evans,1997) .

وأخيرا فان ثمار واوراق نبات الجزر (*Daucus carota* L.) تستعمل لعلاج امراض الكلية ولالام الاسنان (Evans, 1997) .

4.2. لمحة تاريخية عن داء السكري:

وردت أعراض هذا المرض في كتب المصريين القدماء قبل حوالي1500 سنة قبل الميلاد (محي الدين وآخرون ، 1990). و في القرن الأول الميلادي كتب الفيزيائي اليوناني الإغريقي ارطاليس عن وجود داء في الجسم وصفه بان الجسم يأكل بعضه ويتميز بأن الإدرار يكون غزيرا ولهذا سماه diabetes وتعني باليونانية السيفون Siphon والمقصود هو التبول (Engelgan, 2004) . ثم أضيفت لاحقا كلمة Mellitus وتعني حلاوة العسل من قبل الإنكليزي Thomas Willis عام 1675م وسبب التسمية يتعلق بصفة إدرار المصابين به إذ يكون ذا مذاق حلو من خلال انجذاب النمل اليه، وقد شَخّص الإنكليزي Dobson بعد مائة عام تقريبا وجود السكر في الدم والإدرار(Laura and McEntyre, 2004) .

لقد أجمع الأطباء العرب والمسلمون على تسمية داء السكري أو البول السكري بالاسم اليوناني ديابيطس أو ديابيطا وهو اسم مرض البول السكري كما تم تعريبه عن اليونانية، ومعنى هذا اللفظ بهذه اللغة هو عبور السوائل (Mohammad, 2002) . إن للعلماء العرب والمسلمين دوراً في هذا المضمار حيث قدموا الشرح المفصل عن هذا الداء للفترة 850-1250 م ومن هؤلاء العلماء أبو بكر الرازي والطبيب العربي ابن سينا وعبد اللطيف البغدادي الذي له رسالة صغيرة عن داء السكري (اصيبعة، 1989) . وبعد ذلك بدأ علماء الغرب بالبحث والدراسات إذ اكتشف Fehling ان السكر الموجود في إدرار المريض هو سكر العنب glucose وعُرّفت طريقته باسمه لفحص الكلوكوز في الإدرار (الشيخلي وآخرون ، 1989) . وقد اكتشف العالمان

Joseph Von Mering و Oskar Minkowski عام 1889م دور البنكرياس في داء السكري عندما أزالوا البنكرياس بشكل تام من الكلاب، حيث ظهرت عليهم علامات وأعراض داء السكري وأدى ذلك إلى وفاتهم بعد فترة وجيزة . وفي عام 1910م اكتشف العالم Sir Edward Sharpey - Schafer أن المرضى المصابين بداء السكري يعانون من نقص في مادة كيميائية واحدة ينتجها البنكرياس وسماها الأنسولين . وكلمة أنسولين مشتقة من كلمة لاتينية تعرف باسم أنسولا وتعني جزيرة، وترجع إلى كلمة جزر لانكر هانز Langerhans في البنكرياس والتي تنتج الأنسولين (الحميد، 2007) .

في عام 1921 كشف العالمان Best and Banting عن مادة الأنسولين واستطاعا بعد جهد كبير استخلاصها من بنكرياس البقر ثم توالت الدراسات للحصول على أنواع متعددة من الأنسولين النقي ، ونتيجة التطور الحاصل في التكنولوجيا الحديثة تم إنتاج هرمون الأنسولين ، إذ استحضر حديثا الأنسولين البشري بطريقة الهندسة الوراثية التي تعتمد على إدخال جين مولد الانسولين Proinsulin البشري في بكتريا القولون *E. coli.* ، وبعد الأنسولين تم اكتشاف الأدوية وذلك منذ عام 1955 وتوالت الاكتشافات ، إذ تم إنتاج حبوب الرستينون Rastenon عام 1958 ، ثم أنتجت شركة فايزو الامريكية حبوب الديابينيز Diabenese ، وتوصلت التجارب لاكتشاف عقار يؤخذ بالفم لتخفيض مستوى السكر في الدم إلى تسويق عقار التوليتاميد والكاربتومايد بوصفهما أول عقارين في عام 1955 (القزاز ، 1997 ؛الجواد ، 2000 ؛احمد ، 2002) .

5.2. داء السكري :

يعرّف داء السكري بأنه من الأمراض السريرية المتلازمة والناتجة عن عوامل وراثية وبيئية (WHO,2002) ، يحصل نتيجة وقوع اضطراب هرموني وعدم التوازن في أيض السكريات والبروتينات والدهون والماء والكهارل (الشوارد) مع ارتفاع غير طبيعي في مستوى الكلوكوز في الدم ، أما بسبب خلل في إفراز الأنسولين أو بسبب وجود خلل يمنع الأنسولين من أداء عمله (Limaye *et al.*, 2003; King, 2004) . إذ انه يُعد مرضاً أيضياً مزمناً ينتج عن نقص أو انعدام إفراز هرمون الأنسولين من قبل البنكرياس أو انخفاض التحسس للأنسولين أو كليهما، فالهرمون يساعد خلايا الجسم على استهلاك الكلوكوز الذي سوف يتراكم عندما تفقد خلايا بيتا في البنكرياس قدرتها على إفراز الهرمون ، وهو مايضطر الكليتين للعمل فوق طاقتهما لطرح الكلوكوز المتراكم في الإدرار ويضطرب أيض المواد الدهنية والبروتينية وهو ما يزيد كمية الأجسام الكيتونية Ketone bodies في الدم (Khan and Hershey, 2001) .

كما وتعزى الإصابة بداء السكري أحيانا الى حدوث خلل في عملية أيض الكاربوهيدرات ولاسيما الكلوكوز لذلك ترتفع نسبة الكلوكوز في الدم والإدرار (Ahmed *et al.*, 1999) . ويصاحب المرض بعض الأعراض مثل الضعف العام والخمول فضلا عن الاعراض المميزة للمرض المتمثلة بكثرة عدد مرات التبول Polyurea ، والعطش (Allen, 2003) ، كما يؤدي هذا المرض إلى زيادة التعرض لبعض المضاعفات على المدى البعيد كالاضطرابات التي تنتج في أنظمة الجسم

لاسيما القلب والأوعية الدموية مثل مرض تصلب الشرايين Atherosclerosis والإمراض القلبية الوعائية Cardiovascular disease (Hermansen *et al.*, 2003) ، والتهاب الأعصاب Neuritis (Votey and Peters, 2002) ، وعلى العين كالعمى Blindness ، والاعتلال الشبكي Retinopathy، وضعف الرؤيا وتلف شبكية العين Retinopathy (Oh *et al.*, 2005) وبعض أمراض الكلى مثل العجز الكلوي Renal Failure ، والاعتلال الكلوي Nephropathy بوصفه مرحلة نهائية لعجز الكلية (Azadbakht *et al.*, 2003) إضافة إلى بعض الأمراض الجلدية (Votey and Peters, 2002) ، وأخيرا قد تحدث الغيبوبة السكرية Diabetic coma .

6.2. الوبائية :

انتشر داء السكري في مناطق العالم الواسعة بشكل متزايد عبر عقد من الزمن او خلال السنوات العشر الماضية ، وحديثا وجدت دراسة (Shaw *et al.* (2010 ان حوالي 258 مليون شخص مصاب بداء السكري في مناطق العالم المختلفة أي بنسبة 6.4 %بين الاعمار 20-79سنة وان هذا العدد في تزايد خلال سنة 2030 ليصل الى 439 مليون مصاب أي بنسبة 7.7% تحدث هذه الزيادة في الاقطار المتطورة بسبب السمنة والغذاء غير الصحي ، ويتوقع خلال سنة 2030 ان تتراوح معظم اعمار الاشخاص المصابين بداء السكري في الدول المتطورة بين 20 سنة فما فوق و سيكون هناك زيادة 69 % في أعدادِ البالغين المصابين بداء السكري في الدول النامية و20 % في البلدانِ المتطورةِ , و في العراق فان نسبة الاصابة بداء السكري 7.8% في عام 2010 ويتوقع ان ترتفع الى 9.3% في عام 2030 لتصل زيادة عدد المصابين سنويا الى 2589 مصاب بعد ان كانت 1176مصاب في السنة عام (2010) .

ان داء السكري شائع في عمر ما بعد الثلاثين، وهذا ما اكدته دراسة لاشخاص تتراوح اعمارهم ما بين (30-69) سنة في الموصل وكانت نسبة الاصابة حوالي 9.3% (Saeed and AL- Dabbagh, 2003) .

ويأتي داء السكري في الترتيب الخامس بين الامراض التي تصيب الافراد في امريكا الشمالية ، في حين تكون نسب الاصابات في الدول الغنية مرتفعة مقارنة بالدول الفقيرة ، كذلك تكثر الاصابات في المدن مقارنة بسكان القرى وألارياف (Al-Khateeb,2003) .

ان نسبة انتشار داء السكري بنوعيه الاول والثاني في الدول العربية ولاسيما في المملكة العربية السعودية مثلا إرتفعت من 6% في عام 1982 الى 14% في عام 1992 وكذلك نسبة انتشار داء السكري في سوريا ففي ألاشخاص حوالي31% وتزداد ايضا الاصابة في الاشخاص المدخنين ، كما ان للحالة الاقتصادية ونمط التغذية وحياة الريف والمدينة علاقة مع امراضية داء السكري وانتشاره (Saeed and AL- Dabbagh, 2003) . ففي (2005) كان هنالك تقريبا 20.8 مليون مصاب بالمرض في الولايات المتحدة

فقط ، واليوم فإنه يوجد حوالي 2.6 مليون شخص غير مشخص إصابته بالمرض وحوالي 41 مليون يمكن وصفهم في بداية المرض , وعلى الرغم من ذلك فإن معايير تشخيص داء السكري في الولايات المتحدة تعني أن المرض أكثر تشخيصاً من بعض البلدان الأخرى وقد وصفته مراكز السيطرة على الأمراض وباء, ويؤكد مركز المعلومات القومي لداء السكري بالولايات المتحدة أن المرض يكلف الولايات المتحدة نفقات تقدر بمائة وإثنين وثلاثين مليار دولار كل عام. وتصل نسبة المصابين بالنوع الأول في أمريكا الشمالية من 5 – 10 و بالنوع الثاني حوالي 90 %, وتختلف نسبة المصابين بداء السكري باختلاف البلدان ، ولا يوجد تفسير واضح لهذا الاختلاف ، وربما يعود ذلك إلى اختلاف نمط الحياة الاجتماعية والظروف البيئية ونوع الغذاء . ومع ذلك تبقى اعلى نسب الاصابة بداء السكري هي نسب الاصابة بداء السكري غير المعتمد على الانسولين , وقد أشارت جمعية داء السكري الأمريكية إلى دراسة أُجريت عام (2003) بواسطة المركز الوطني للوقاية من الأمراض المزمنة وتحسين الصحة (مراكز السيطرة والوقاية من الأمراض) أن واحداً من كل ثلاثة أمريكيين وُلد بعد عام (2000) سيصاب بالمرض (Narayan *et al* . 2003 ; ADA ,2005) .

7.2. أسباب داء السكري:

هناك أسباب عديدة لداء السكري إذ إن الأسباب المباشرة لحدوث المرض مازالت مجهولة إلا إن هنالك عوامل عدة تساعد على ظهور الحالة المرضية منها العامل الوراثي ، إذ وجد كل من (Guthrie and Richard) 1999 أن نسبة 52% من حالات داء السكري هي وراثية ، ويؤدي وجود بعض المستضدات ضمن عوائل معينة تسمى (HLA) Human Leukocyte antigen دورا كبيراً في تطور وظهور داء السكري من النوع الأول (Bach, 1994) ، كما تعد السمنة بمثابة الخطوة الأولى نحو تطور داء السكري من النوع الثاني (Renders, 2004 ; Fung *et al.*, 2004) عن طريق زيادة المقاومة للأنسولين في الخلايا الدهنية Adipose cells (Lewis *et al.*, 2002 ; Sironi *et al.*, 2004) ، كما تؤدي السمنة إلى مقاومة الأنسولين عن طريق تقليل عدد مستقبلات الأنسولين في الخلايا الهدف في جميع أنحاء الجسم (Butler *et al.*, 2003) .

تزداد الإصابة بداء السكري مع تقدم العمر وتكون أعلى معدلاتها في الأعمار المتقدمة وبصفة عامة تزداد الإصابة عند الأشخاص الذين تعدوا الأربعين عاما ولاسيما النساء (Basu *et al.*, 2003) . كما تعد بعض أنواع الفايروسات أسباباً لتطور داء السكري وذلك أما عن طريق التخريب التركيبي والوظيفي الناتج من تأثير هذه الفايروسات (Flodström *et al.*, 2003) أو بوساطة التأثير الذي يأتي من خلال تحفيز تفاعلات المناعة الذاتية وقد أمكن عزل فايروسات معينة من بنكرياس بعض الأشخاص المصابين بداء السكري مثل فايروسات Retrovirus، Cytomegalovirus، Enterovirus (Jaeckel *et al.*, 2003 ; Flodstrom *et al.*, 2003) . ان للاستعداد الوراثي و تقدم العمر والاجهاد و الصدمات المفاجئة تاثيرا فعالا في ظهور المرض ، فضلا عن التاثير الهرموني غير المباشر اذ تزداد الهرمونات

الهدمية Catabolic hormones عند زيادة الاجهاد (الزهيري ، 1992) , إضافة الى الأسباب المناعية وخاصة النوع الأول من السكر وذلك عن طريق تكوين أجسام مناعية نوع IgG من الجسم (Couper *et al.*, 1998; Hillman *et al.*, 2004) . وتزداد الإصابة بداء السكري مع زيادة تناول الغذاء وقلة النشاط (Clarck, 2000) .

8.2. مضاعفات داء السكري:

عند تجاوز تركيز الكلوكوز في مصل الدم عن 126 ملغم/100 مل في الإنسان فان ذلك يعد مؤشراً لاحتمالية حدوث داء السكري (Anne, 1993) . وتكون مستويات سكر الدم الصيامي Fasting Glucose Levels لمرضى داء السكري أكثر من 7.0 mmol\l أو 126 mg\dl (McDermott, 1998 ; Kanaya *et al.*, 2003) بينما تكون القيمة الطبيعية لسكر الكلوكوز في مصل دم الإنسان 3.6 – 5.6) mmol\l) أي ما يقارب 70 – 100 mg\dl (Ganong, 2001) .

تؤدي جميع الاضطرابات التي ترافق هذا الداء إلى ظهور عدة مضاعفات منها ارتفاع الأحماض الكيتونية Ketoacidosis كمضاعفات حادة فضلاً عن المضاعفات المزمنة كاعتلال الكليتين Renal failure حيث تزداد نفاذية الغشاء الكبيبي مما يؤدي إلى طرح البروتينات وانخفاض ألبومين مصل الدم وحصول وذمة Edema ومن ثم ارتفاع ضغط الدم، والاعتلال العصبي Neuropathy كما تتأثر العين إذ يحدث اعتلال شبكي Retinopathy الذي ينتهي بالعمى نتيجة تحطم الخلايا العصبية وعدسة العين وقد يعود السبب إلى احتواء هذه الخلايا على كميات كبيرة من الكلوكوز والتي تتأيض بطرق ثانوية ينتج عنها السكر الكحولي Sorbitol وهي مادة لا يمكنها الخروج من الخلايا مما يؤدي إلى حدوث انتفاخ ازموزي ثم موتها (Frohlich, 1996 ; Walter *et al.*, 1996) . ومن مضاعفاته أيضاً ارتفاع نسبة الدهون في الدم Hyperlipidemia والكولستيرول وهي من العوامل الخطرة التي تؤدي الى حدوث التصلب الشرياني Arteriosclerosis (Lee *et al.*, 1997) . ومن مضاعفات داء السكري طويلة الأمد تسارع حدوث أمراض الجهاز القلبي الوعائي وكثيراً ما تحدث الغيبوبة السكرية نتيجة ارتفاع مفاجئ لمستوى السكر في الدم مما يؤدي إلى ارتفاع ملحوظ في نسبة الأجسام الكيتونية في الدم فيسبب حدوث القيء وعمق التنفس Kusmall Respiration يعقبها فقدان الاتزان والإصابة بالإغماء (ADA, 2004) .

9.2. تصنيف داء السكري:

يعتمد التصنيف الحديث لداء السكري على العوامل المسببة للمرض وليس على نوع العلاج المستعمل (Leif, 2000) لذا يصنف داء السكري إلى ما يأتي :

1.9.2. داء السكري المعتمد على الانسولين (النوع الاول) :

تزداد نسبة الإصابة بالنوع الأول من داء السكري بين الأطفال والشباب دون سن البلوغ، وصغار السن البالغين اقل من 30 سنة (Lodewick, 1996 ; Khudair, 2003) . ولهذا السبب يدعى بسكري الأحداث Juvenile- onset diabetes وتبلغ نسبتهم حوالي 10-15% من مرضى داء السكري (Belfiore and Mogensen, 2000) . وسببه الرئيس انعدام إفراز الأنسولين من قبل خلايا بيتا البنكرياسية (Kuzuya *et al.*, 2002) . وقدرت نسبة خلايا بيتا الفاقدة لوظيفتها بـ 80 – 90% عند وجود الأعراض السريرية للمرض، حيث تبين نقصان في عدد خلايا بيتا وتمركز أعداد كبيرة من الخلايا اللمفية التائية والبائية في جزر لانكرهانس البنكرياسية (Knip, 2002) . لهذا يسمى أحيانا بمرض نقص الأنسولين وهو ما ينتج عنه ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم (Janka and Michaelis, 2002) ويعزى الخلل الوظيفي لخلايا بيتا البنكرياسية إلى أسباب مناعية ، إذ يعمل الجهاز المناعي على تحطيم خلايا بيتا β-Cells المنتجة للأنسولين في البنكرياس وتكّون الخلايا المسؤولة عن المناعة الذاتية أجساماً مضادة لخلايا جزيرات لأنكرهانز Islet Cell Autoantibodies (William *et al.*, 2002 ; Melaniton *et al.*, 2003) ، كما أن تناول بعض الأغذية المحتوية على أنواع خاصة من البروتينات مثل الحنطة والبروتينات المعزولة من الحليب البقري يمثل عاملا مساعدا لحدوث المرض (Allen, 2003 ; Alba *et al.*, 2004 ; Neyestani *et al.*, 2004)، ولقد ظهر أن الأطفال الذين يعطون حليب الأبقار مبكراً في الرضاعة يكونون أكثر استعداداً للإصابة بهذا المرض من أقرانهم المعتمدين على الرضاعة الطبيعية (Haslett *et al.*, 1999) ، وتَعدّ إصابة الفايروسات لخلايا بيتا سببا مهماً إضافيا لحصول المرض (Flodström *et al.*, 2003) ، ويمكن أن يحدث بسبب طفرات وراثية في الجينات المسؤولة عن إفراز الأنسولين (Hardman and Limbird, 1996) .

ويصاب بهذا النوع من داء السكري في الولايات المتحدة الأمريكية 15 فرد من أصل مليون فرد دون سن التاسعة عشر سنويا ، وتمتاز الدول الاسكندينافية بأعلى نسبة للإصابة بداء السكري من النوع الأول ، ولم تتمكن من تحديد نسبة وقوعه في الدول العربية بدقة ، بسبب عدم وجود الدراسات الوبائية والاستقصائية (المصري وجمعة ، 1999) ، ومن أعراضه زيادة العطش Polydipsia وزيادة الإدرار Polyuria وزيادة الجوع والتعب الشديد وانخفاض الوزن والجفاف ويؤدي إلى حالة الغيبوبة (سمين، 2001 ; Al- Katib, 2002) . ومن مضاعفات النوع الأول من داء السكري هو الاتنان البولي وهو احد أسباب الفشل الكلوي واعتلال الشبكية والاعتلال الكلوي وتراكم الأجسام الكيتونية Ketones وحدوث احماض الدم acidosis وتصلب شرايين القلب وسرطان الغدة الدرقية وجفاف الجسم وتذبذب نسبة الكلوكوز في الدم بين المستوى العالي والمستوى الواطئ مما يجعل العلاج اكثر صعوبة

(Haddad and Malkawi, 2002 ; Litton and Rice, 2002 ; Rewers and Chase , 2002) . ومن البديهي القول أن علاج هذا النوع يستلزم عادة استخدام الأنسولين مدى الحياة (Votey and Peters, 2001) ويُبحث الآن في استعمال التقنيات الدقيقة لعلاج النوع الأول من داء السكري, وتقترح إحدى الطرق زرع خزانات أنسولين تفرز الهرمون عن طريق صمام سريع حساس لمستوى كلوكوز الدم. وقد تم وضع نموذجين على الأقل وتجربتهما خارج الجسم وهذه النماذج يمكن عدّها مضخات أنسولين مغلقة العروة (Rubino *et al*., 2006) .أما الوقاية منه فهي عملية محدودة جداً وتتضمن الحفاظ على صحة الجهاز المناعي للجسم وسلامته، وتجنب تناول بعض الأغذية المحتوية على بعض الأنواع من البروتينات التي يعتقد أن لها دوراً في تطور المرض (Allen, 2003 ; Perez-Bravo *et al*., 1996) .

2.9.2. داء السكري غير المعتمد على الانسولين (النوع الثاني) :

يحدث هذا النوع من داء السكري في البالغين بعد سن الأربعين غالبا مع إمكانية حدوثه في اليافعين ، ويظهر بشكل بطئ ، وكثيرا ما يكون من دون أعراض في الأعمار المتوسطة والمتأخرة وبهذا يصعب تشخيصه في المراحل الأولى من ظهوره (علاوي ،1995; Al-Turki, 2000) ويشكل النوع الثاني من داء السكري حوالي 90 % من مرضى داء السكري في العالم وان حوالي 80-85 % من مرضى داء السكري في شمال أوربا هم من النوع الثاني (Tacke, 1994) . ومن أهم أسباب هذا المرض العوامل البيئية التي تتمثل بالسمنة Obesity حيث تقلل السمنة عدد مستقبلات الأنسولين على سطح الخلايا الهدف Target cells أو قد يكون لها دور أساسي في عدم زيادة إفراز الأنسولين عند الحاجة نتيجة إلى بطء استجابة البنكرياس إلى كلوكوز الدم بعد وجبة غنية بالكربوهيدرات (Guyton and Hall, 1996) . ووجود مقاومة للأنسولين أما بسبب قلة عدد المستقبلات Insulin Receptors على سطح الخلايا الهدف أو وجود أجسام مضادة لهذه المستقبلات تمنع ارتباط الأنسولين بها أو تكون المقاومة بسبب إنتاج جزيئة أنسولين غير طبيعية أو غير فعالة بايلوجياً (Walter *et al*., 1996) . وكذلك تلعب الوراثة دوراً مهماً في الإصابة بالداء السكري غير المعتمد على الأنسولين حيث يمكن وصفه من الأمراض المتوارثة بين الأجيال ويظهر هذا النوع من المرض أيضا عند الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم Hypertension ولاسيما المسنين منهم (Belfior and Mogesen, 2000) وكذلك في حالات خاصة من الحمل Pregnancy مثل الحمل المتكرر عند بعض النساء من ذوات القابلية للإصابة بداء السكري (Manson *et al*., 1991) ، كما أن للخمول وقلة الحركة أثرا بالغاً في زيادة خطورة التعرض لهذا المرض (Sargeant *et al*., 2000; Guillaussean and Laloi-Michelin, 2003) فضلا عن دور بعض الهرمونات الستيرويدية المستعملة لأغراض علاجية إذ تسهم في تطور هذا النوع (Allen, 2003) . وسبب هذا النوع لا يعزى إلى قلة الأنسولين وإنما يعود إلى قلة

استجابة الأنسجة العضلية والدهنية وخلاياهما لفعل الأنسولين ومنها ضعف ارتباط الأنسولين بالمستقبلات Receptors مما يفقد عمل الأنسولين في إدخال الكلوكوز إلى الخلايا ، كذلك من الممكن أن يكون إفراز الأنسولين بطيئا متزامنا بتراكم كميات كبيرة من الكلوكوز (Al-Turki, 2000) .

أظهرت الدراسات إن دول الخليج العربي والمنطقة تتجه لمواجهة خطر ارتفاع الإصابة بهذا النوع من داء السكري لدى الأفراد بمختلف الأعمار نتيجة الإصابة بالسمنة وعدم انتظام الايض الغذائي (Abdella *et al.*,1998) ، ففي الكويت أشارت التقديرات إلى إن نسبة الإصابة بهذا النوع من داء السكري بلغت 16.7% في عام 2007 بعد ما كانت في عام 1995 فعليا 14.8% (Saadi *et al.*, 2007) ، وفي السعودية كانت المعدلات أكثر ارتفاعا من باقي الدول إذ وصلت إلى 23% وكانت النسبة في الإمارات 17% ومع وصول نسبة البدانة إلى 50% تعدّ نسبة الإصابة منخفضة (Al-Nozha *et al.*,2004) . وتوقع الباحثون ارتفاع نسبة الإصابة إلى 12.6% في عام 2030 في العراق بعد إن كانت 9.3% في عام2010 (Shaw *et al.*,2010) .

ومن أعراضه حصول غيبوبة فرط السكر Hyperglycemia Coma في حالة ارتفاع نسبة السكر في الدم ، وغيبوبة نقص السكر Hypoglycemia Coma في حالة انخفاض نسبة السكر في الدم ، وقد تكون الأعراض متشابهة في الحالتين ولكن رائحة الأسيتون التي تفوح من فم المريض المصاب بفرط السكر هي علامة مميزة عن الحالة نقص السكر (Al-Turki, 2000) . ومن مخاطر هذا النوع من داء السكري ارتفاع ضغط الدم الشرياني ، وارتفاع مستويات الكولسترول وكذلك ارتفاع مستويات الدهون في البلازما ، وحدوث اضطرابات في البروتينات الدهنية Lipoprotein تؤدي إلى الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Ali *et al.*, 2002) . ومن المخاطر الأخرى الاعتلال الكلوي والبول البروتيني وارتفاع الكرياتنين في المصل وفرط التوتر في العضلات والشرايين وأمراض القلب الوعائية (Al-Mahroos, 1999) ، وأمراض الشرايين التاجية (Ritz,1999 ; Ali and Mohammad,2001 ; AL- Hamdani , 2002 ; Akbar, 2003 ; Mansour, 2003) ، وضرر الشبكية والجهاز العصبي واضطرابات في الجهاز الهضمي وتصلب الشرايين(Roland *et al.*, 2002 ; Saeed and Al-Dabbagh, 2003) .

ولا يتطلب هذا النوع العلاج بالأنسولين ولكن تستعمل الحمية الغذائية والأدوية المتخصصة الأخرى وأحيانا يستعمل الأنسولين في العلاج (سامي،1983 ; Bailes, 2002) ومن الجدير بالذكر أن للتمارين الرياضية المنتظمة مفعولا يشبه مفعول الأنسولين في سكر الدم، فهي تساعد على تخفيض سكر الدم، كما تساعد على التخلص من الوزن الزائد، وتقلل إلى حد 50% من المخاطر المميتة وغير المميتة الناجمة عن احتشاء عضلة القلب (Greenhalgh, 1994) .

3.9.2. داء سكري الحمل :

هنالك تغيرات وظيفية وكيموحيوية ونفسية مختلفة تحدث للمرأة أثناء الحمل ويمكن التعبير عنها بأنها حالات أيضية معقدة تتضمن تغيرات مفاجئة في مستويات الهرمونات مثل زيادة في هرمون الاستروجين estrogen، البروجسترون Progesteron، هرمون الحليب Prolactin، والكورتيزول Cortisol وهرمون مولد الحليب المشيمي Human placental lactogen .

كذلك حدوث زيادة أيضية في الأشهر الأولى من الحمل تتميز بزيادة الحساسية للأنسولين كما تزيد من الإحساس بالجوع عند بعض النساء مع زيادة تحطيم الوحدات الأيضية للأم والتحول المبكر للكاربوهيدرات إلى دهون مختزلة (Abdennebi *et al.*, 2003) ، تتميز المراحل الثانية والثالثة في الحمل بالمقارنة مع المرحلة الأولى بازدياد مقاومة الجسم للأنسولين . وتقدر نسبة انخفاض الأنسولين والكلوكوز للازاحة المنتظمة للانسولين والكلوكوز بحدود 50% (Metzger *et al.* 1980) ، ومن 200–300% زيادة في استجابة الأنسولين للكلوكوز عند الأم الحامل، وإن هذا التغيير سيلبيّ حاجة الجنين الايضية، إذ إن الجنين يحتاج إلى 80% من طاقته بشكل كلوكوز . وإن حاجة الجنين للكلوكوز هو ما يقارب 150غرام يومياً في المرحلة الثالثة للحمل (Ryan *et al.*, 1988) .

فضلا عن أن العملية الأيضية للأم تزداد بنسبة 300 كيلوسعره/يوم مما يؤدي إلى زيادة الحاجة الغذائية للأم وبالتالي يضعها عرضة لزيادة الحامض الكيتوني وهذه تحصل بشكل مبكر أكثر من الوضع الطبيعي لاسيما عندما تكون تلبية حاجة الجسم للغذاء غير كافية سواء كان ذلك عن طريق الفم والتغذية الوريدية (Barbierri, 1999) .

يحصل انتقال الكلوكوز إلى الجنين عن طريق علاقة مباشرة مع نسبة الكلوكوز عند الأم ويحصل هذا التوازن عن طريق زيادة ناقلات السكر في المشيمة بنسبة خمسة أضعاف، في الوقت نفسه اثبت انخفاض في البروتين الناقل للكلوكوز Glucose Transporter Protein الموجودة في الأنسجة الدهنية adipose tissue في المرحلة الثالثة من الحمل وكذلك انخفاض في عملية التبادل في الغشاء البلازمي للعضلات الهيكلية وكلاهما تساهم في زيادة مقاومة الأنسولين أثناء الحمل (Havel, 2002) .

قبل اكتشاف الأنسولين وعلاجه بنجاح في داء السكري كانت المرأة المصابة بداء السكري تعاني من تأثير المرض على وظيفة المبيض وخصوبته وتكرار حدوث الإجهاض. وحتى لو أستمر الحمل كان يصاحب هذا بعض المضاعفات والمخاطر على المرأة الحامل مثل زيادة مستوى السكر بالدم بشكل ملحوظ ، وخاصة في الأشهر الأخيرة من الحمل وزيادة احتمال الإصابة بتسمم الحمل وزيادة احتمال الإصابة بالتهابات المسالك البولية (الحميد ،2007) .

4.9.2. الأنواع الأخرى لداء السكري:

فضلا عن الأنواع السابقة هناك أنواع أخرى من داء السكري وهي ناتجة من أسباب أخرى مختلفة عن تلك التي سبق وان ذكرت ، وهي كالأتي :-

1- الأمراض البنكرياسية : مثل التهاب البنكرياس ، تليف البنكرياس والاستئصال الجراحي للبنكرياس (Kahn, 2003) .

2- أمراض الغدد الصماء: وهنا تنتج الهرمونات المنظمة البديلة والتي تعاكس نشاط هرمون الأنسولين أو تثبط إفرازه ، ومن هذه الهرمونات الكلوكاكون Glucagon، أبنفرين Epinephrine، هرمون النمو Growth hormone وهرمون الكورتيزول Cortisol (Deedwania and Fonseca, 2005) .

3- التناول المستمر والطويل لبعض العقاقير الكيميائية المحفزة لداء السكري مثل المدررات التي تتداخل مع فعل الأنسولين أو العلاج بالـ Glucocorticoids (Stamler *et al.*, 1993) .

4- الأضداد الذاتية لمستقبلات الأنسولين Anti-insulin receptor auto-antibodies (Basu *et al.*, 2003) .

5- الطفرات Mutations في جينات هرمون الأنسولين أو مستقبلاته (Xuan *et al* ., 2002) .

10.2. داء السكري المستحدث بالمواد الكيميائية :

لما كان داء السكري من الأمراض المزمنة طويلة الأمد، لذا فان الإنسان يعد من أكثر الكائنات المعرضة لها ، ومن هنا وجدت الحاجة الملحة لتوفير طرق معينة لإحداث داء السكري في الحيوانات المختبرية لاستخدامها كنماذج Models بديلة عن الإنسان لغرض دراسة المرض وأبعاده (deCarvalho *et al.*, 2003) . وأولى الخطوات في هذا الإطار كانت التوجه نحو الخيار الجراحي بإزالة البنكرياس وذلك عام 1921 من قبل الطبيبان الكنديان Best و Banting (Krall and Beaser, 1989) ، لكن الأبحاث في عقد السبعينات توصلت إلى معرفة بعض المواد الكيميائية التي لها القدرة على إحداث داء السكري بطريقة أو بأخرى ، وهي الالوكسان Alloxan والستربتوزوتوسين Streptozotocin (Szkudelski, 2001) وقد استعمل الالوكسان في الجرذان (LinoCde *et al.*,2004 ; Prince *et al.*,2004) والفئران (Bilbis *et al.*,2002) والأرانب (Sharma *et al.*,2003) . أما استعمال الستربتوزوتوسين فقد كان في الجرذان (Ravi *et al.*,2004 ; Suba *et al.*, 2004) والفئران (Gonzales *et al.*, 2002) .

11.2. استحداث داء السكري في الأرانب :

استحداث داء السكري في الأرانب يؤدي الى خلل في عمل البنكرياس (Olefsky *et al.*, 1982) . لذلك فان مستوى السكر في الدم تحدده كمية الأنسولين التي تفرز في الدم , فعندما يتضرر البنكرياس في الأرنب

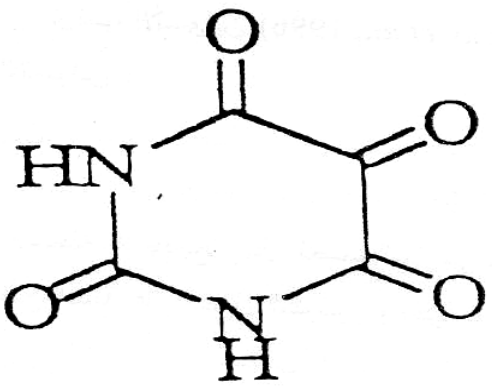
سوف يؤدي الى انخفاض كبير في إفراز الأنسولين (hypoinsulinemia) ويرافقها انخفاض الكلايكـــوجين في الكبد (hyperglucagonemia) (Manson *et al*., 1991) .

نادرا ماتكون الأرانب مصابة بداء السكري بشكل طبيعـــــــي , لذلك غالبا ما يستخدم في البحوث بعــض المركبــات الكيميائيــة لاســتحداث داء الســكري مثــل الالوكســان Alloxan او الستربتوزوســين (streptozocin) حيث إن هذه المركبات تستحدث داء السكري بنوعيه في الأرانب فخلال طور استحداث داء السكري يكون الأرنب باستطاعته إن يوازن شحة الأنسولين المنتجة من البنكرياس حيث يبدو ان الأنسولين يلعب دورا اقل أهمية عند الأرانب , او حيوانات آكلات النباتات مقارنة مع حيوانات آكـــــلات اللـحوم (Manana *et al*., 2003) متأتية من كون معظم النباتات تكون قليلة السكر عند هضمها لذلك فانها تساعد الأرنب في تنظيم السكر في الدم عند المستوى الطبيعي , حيث نلحظ انه كلما زاد مستوى السكر في الدم تأخذ الأرانب بزيادة تناول النبات وبالتالي فأنها تحافظ على مستوى السكر عند الحد الطبيعي دون لجوء البـــاحثين الى اعطاء جرعات من الأنسولين كمنـــظم خارجي للسكر و التي غالبا ما يستعملها البشر عند الإصابة بداء السكـــــــري (Mohammad *et al*. , 2005) .

12.2. الالوكسان :

وصف الالوكسان 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; لاول مرة من قبل Brugnatelli عام 1818 ، وقد أطلقت لفظة Alloxan من قبل العالمين Wohler و Liebig اللذان قاما بوصف عملية تحضيره عن طريق أكسدة حامض البوليك uric acid (Szkudelski, 2001) . وأكد العالمان Duna وMcLetchie عام 1942 فعالية الالوكسان في إصابة الأرانب بداء السكري ، الأمر الذي أدى إلى تعميم استعماله عالمياً في الحيوانات لإحداث داء السكري من النوع الأول Type I (McLetchie, 2002) . ويمكن حقن الالوكسان في الوريد، تحت الجلد أو في غشاء البريتون إذ تكفي جرعة واحدة مفردة عادة لإحداث المرض معتمدة في ذلك على نوع الحيوان، وحالته الغذائية، وطريق الإعطاء ويستلزم مضاعفة الجرعة مرتين أو ثلاث مرات عند إعطائه تحت الجلد مقارنة بالجرعة المستعملة عند إعطائه بالوريد (Eizirik *et al*., 1994) ، ويقدر عمر النصف للالوكسان بدقيقة ونصف ، ويمكن لدرجة حرارة الجو أن تؤثر بفاعلية عمر النصف ، ومما تجدر الإشارة أليه إن الإنسان يعد مقاوما ـ نوعا ما ـ لتأثير الالوكسان مقارنة بالقوارض (Szkudelski, 2001) .

وفيما يلي التركيب الكيميائي للالوكسان :



التركيب الكيمياوي للالوكسان (Dasgupta, 1977)

ويتم اختزال مركب الالوكسان داخل الجسم إلى حامض دايلوريك Dialuric acid والذي يمارس تأثيره الهدام عن طريق تحرير أنواع الأوكسجين الفعالة Reactive oxygen species ، وان أنواع الأوكسجين الفعالة المتكونة في هذه العملية تتمثل بجذر السوبر اوكساید السالب O_2 ، والذي يتحول بدوره إلى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وانتهاء بجذر الهيدروكسيل OH عالي الفعالية (Takasu *et al.*, 1991) ، كما أن أنواع الأوكسجين الفعالة لها القدرة على مهاجمة جزيرات لانكرهانز في البنكرياس وبالتحديد خلايا بيتا الفارزة للأنسولين ممارسة بذلك تأثيرا محطما عن طريق التلف التاكسدي ، كما أن خلايا الكبد يمكنها أن تأخذ الالوكسان لكنها تعد مقاومة ـ أحيانا ـ للتأثيرات المحطمة الناتجة عنها (Tiedge *et al.*, 1997). يعمل الالوكسان على رفع مستوى الأنسولين في الساعات الأولى بعد الحقن مباشرة مما يؤدي إلى انخفاض حاد في مستوى الكلوكوز ويتبعها انعدام تام لاستجابة خلايا بيتا لمستوى الكلوكوز في الدم (Wilson *et al.*, 1984). كما أكد الباحث Szkudelski (2001) أن للالوكسان تأثيرا فعالا في المركبات الحاوية على مجاميع (السلفها يدريل) Sulfhydryl group التي تدخل في تركيب الأنزيمات لاسيما أنزيم كلوكوكاينيز Glucokinase المسؤولة عن ايض الكلوكوز مما يؤدي إلى فقدان فعاليته.

13.2. الأنسولين :

الانسولين هرمون بروتيني يفرز من جزيرات لانكرهانز التي تشكل (1%) من نسيج البنكرياس ، وتحتوي هذه الجزيرات على اربعة انواع من الخلايا : -

خلايا الفا (α -Cells) وخلايا بيتا (β - Cells) وخلايا دلتا (δ - Cells) وخلايا (F- Cells) ، ويتألف الانسولين من (51) حامضاً امينياً على شكل سلسلتين، سلسلة (A) التي تتكون من (21) حامضاً

امينياً وسلسلة (B) التي تتكون من (30) حامضا امينيا يربطهما جسرين من ثنائي الكبريت ; (Ajlouni,1999 Younis and Relling , 2002) .

ويقدر الوزن الجزئي للانسولين بحوالي (5750) دالتون ، ويكون افرازه اليومي حوالي (30- 40) وحدة دولية تشكل (25%) من مجموع الانسولين الموجود في البنكرياس ، وعند حقنه تحت الجلد فانه يدخل الدورة الدموية ويستلم الكبد والعضلات والاعضاء الاخرى تراكيز متساوية منه يبلغ نصف العمر له خمس دقائق تقريبا (Laurence *et al.*, 1997) . ان عمل الانسولين الرئيس يقع في غشاء الخلية الهدف ، وان اغلب اغشية خلايا الجسم تحتوي على مستقبلات خاص بالانسولين Insulin receptors وهذه المستقبلات عبارة عن بروتينات سكرية وزنها الجزئي حوالي 200000 دالتون ، ويرتبط الانسولين بشدة مع مستقبله إذ يمر الى داخل الغشاء البلازمي ، ومن هنا يبدأ مفعول هرمون الانسولين اذ يحفز سطح الخلية على دخول الكلوكوز والحوامض الامينية والايونات الى داخل الخلية (Relling, 2002) .

اما عن تأثير الانسولين في النسيج الدهني (Adipose Tissue) فأنه يثبط عمل أنزيم (Adenyl cyclase) لذلك يكون له تأثير مضاد لعمل هرمونات الكلوكاكون Glucagon والابنفرين epinephrin بتحويل الكلايكوجين الى كلوكوز ، ويؤثر في ايض الدهون إذ يثبط سرعة عملية انحلال الدهون (Lipolysis) ويحفز بناء الاحماض الدهنية ,فضلا عن ان الانسولين يحث على إدخال ايونات البوتاسيوم الى داخل الخلية وبالتالي يقل تركيزها خارج الخلية وكذلك للانسولين تاثير على أيض البروتينات اذ ان نقص الانسولين يزيد من هدم البروتين وتزداد اكسدة الاحماض الامينية (Abu-Lebdeh and Mair, 1996) .

اوضح Bishop *et al.* (1985) بان الجسم يستطيع استعمال الكلوكوز بوصفه مصدراً للطاقة فلا بد من وجود هرمون الأنسولين الذي يساعد على دخول الكلوكوز إلى داخل الخلية إذ تتم عملية دخول الكلوكوز إلى داخل الخلايا بوساطة مستقبلات خاصة بالأنسولين على سطح الخلية فيتم نفاذ الكلوكوز إلى داخل الخلايا وبدء عملية التمثيل الغذائي للكلوكوز لإنتاج الطاقة , فالطاقة تنتج من تحطم الكلوكوز بالأكسدة متحولا إلى CO_2 وماء فتتكون طاقة هي ATP أدينوسين ثلاثي الفوسفات الذي ينشأ من ADP وفوسفات لاعضوي في تفاعلات أنزيمية تجري داخل المايتوكندريا للحصول على الطاقة وهناك بعض الخلايا لا تحتاج إلى الأنسولين لدخول الكلوكوز مثل عدسة العين – الكبد – كريات الدم الحمر .

يلعب الأنسولين بالإضافة إلى عدد من الهرمونات دوراً هاماً في أيض كل من الكاربوهيدرات والبروتينات والدهون ويؤدي نقصه إلى خلل خطير في أيض كل منها يتمثل في مرض أيضي معقد يتميز

بارتفاع في تركيز الكلوكوز في الدم وطرح كمية كبيرة من البول Polyuria ويمكن تلخيص دوره في الأيض بالآتي :-

1- يساعد على دخول الكلوكوز من الدم إلى داخل خلايا الجسم أي إنه يزيد من نفاذية غشاء الخلية لجزيئات الكلوكوز لذا فإن نقص هذا الهرمون يؤدي إلى بقاء الكلوكوز الممتص من الأمعاء في الدم فيرتفع تركيزه إلى ضعفين أو ثلاثة أضعاف عن حده الطبيعي وهذا يفسر جزئياً فرط البيلة السكرية المصاحب دائماً لداء السكر (ADA, 2002) .

2- يساعد الأنسولين على تحويل الكلوكوز الفائض عن حاجة الخلايا إلى كلايكوجين Glycogen بسلسلة عمليات ويتسبب نقصه في زيادة عملية تحلل الكلايكوجين إلى كلوكوز Glycogenolysis الذي يشكل عاملا ثانيا في فرط سكرية الدم (Gayle, 1998) .

3- يسهل الأنسولين عملية تخليق الدهن Lipogensis في الوقت الذي يثبط العملية المعاكسة أي عملية حل الدهن ، وعند نقص الأنسولين في الجسم يحدث مرض داء السكري لذا فإن نقص الأنسولين يفسر الهزال الذي يرافق هذا المرض إذ يستهلك الجسم الدهون المخزونة بعملية Lipolysis للحصول على الطاقة (Relling , 2002) .

4- يساعد الأنسولين بالاشتراك مع هرمونات أخرى على بناء البروتين لذا فإنه يؤدي دورا هاما في النمو ويرجع جزء من الهزال الشديد في المراحل الأخيرة من المرض إذا لم يعالج إلى عدم بناء بروتينات الأنسجة بالسرعة التي تتهدم بها إذ يؤدي المرض إلى زيادة تحلل البروتينات Protelysis وبالتالي زيادة الحوامض الأمينية التي تسبب نقص الوزن وخاصة العضلات إذ تتحول الأحماض في الكبد إلى بايروفيت ومن ثم إلى كلوكوز في عملية تكوين السكر الجديد إضافة إلى زيادة طرح النايتروجين البولي (William, 2004) .

1.13.2. مقاومة الأنسولين :

تعرف مقاومة الأنسولين بعدم استجابة الجسم للانسولين في الحالات الاعتيادية وهذا يعني أن الأنسولين الموجود أصلاً في الدورة الدموية يكون غير قادر على القيام بتأثيراته ، ولكن هذا لا يشكل أية مشكلة عند مرضى داء السكري من النوع الأول (المعتمد على الانسولين IDDM) لأن هؤلاء الأفراد لا ينتج الانسولين في أجسامهم بل يأخذونه من مصدر خارجي بالحقن في حين وجد أن معظم مرضى داء السكري من النوع الثاني (غير المعتمد على الانسولين) NIDDM الذين يشكلون 90% من مرضى داء السكري يعانون من مقاومة الانسولين ولديهم نقص بالكروم (Reaven, 1988) . وعند حدوث مقاومة الانسولين تزداد مخاطر الأمراض القلبية والوعائية (Cardiovascular disease) بسبب ارتفاع مستوى الانسولين Hyperinsulinomia

المرتبط بفرط ضغط الدم Hypertension وداء السكري Diabetes mellitus وارتفاع مستويات دهون الدم Hyperlipidemia (Reaven *et al*., 1996) .

أطلق الباحث Gerald Reaven مصطلح "Syndrome X" أي متلازمة X على مقاومة الانسولين وتشير متلازمة X إلى أعراض مترابطة تتضمن مقاومة فعل الانسولين وعدم تحمل الكلوكوز وارتفاع انسولين الدم وفرط ضغط الدم وارتفاع مستويات الكليسيريدات الثلاثية وانخفاض مستويات البروتين الدهني العالي الكثافة للكوليسيترول (HDL-C) (Dubois and Belleville, 1991) وتعد عدم كفاءة فعل الانسولين أو مقاومة الانسولين حالة مرتبطة بمرضى داء السكري من النوع الثاني وتؤدي عدم كفاءة أداء الانسولين إلى حدوث تغيرات في أيض الجسم إذ يلحظ تراكم الكلوكوز في الدم عند مرضى داء السكري من النوع الثاني (Reaven *et al*., 1996) .

قام عدد من الباحثين بإزالة أو قطع (1– 2) غم من كبد أفراد مصابين بداء السكري من النوع الثاني (NIDDM) لغرض زيادة فهم مقاومة الانسولين وإدراك دور الانسولين وارتباطه بمستقبلاته وتركيب مستقبلات الانسولين الكبدية ووظيفتها وقد استنتج هؤلاء أن مقاومة الانسولين تعود جزئياً إلى خلل في وظيفة مستقبلات الانسولين (Caro *et al*., 1996) , وربما يكون عند مرضى داء السكري من النوع الثاني (NIDDM) غير المعتمدين على الانسولين خلل مضاعف أي خلل في إفراز الانسولين وتأثيره . إذ بين Reaven (1984) أن حدوث أي خلل في إفراز الانسولين يؤثر سلبياً في عمل الانسولين والعكس صحيح , ولهذا السبب فأن حساسية الانسولين تؤثر في شدة تطور داء السكري . إذ أن تحمل الكلوكوز يمكن أن يبقى طبيعياً حتى في حالة وجود حساسية للانسولين لأن خلايا بيتا قادرة على تغير نمط إفرازها لمجابهة حساسية الانسولين. ونتيجة لحساسية الانسولين تظهر حالة ارتفاع الانسولين والتي تؤدي إلى مشكلات أيضية أخرى (Defronzo, 1988 ; Golay *et al*., 1988) .

14.2. علاج داء السكري:

1.14.2. العلاج بالحمية الغذائية :

إن تغيير نمط الحياة (Life Style) (فيما يخص الغذاء والتمارين) يؤدي دورا رئيسا في علاج المرضى بالداء السكري من النوع الثاني Type II (James and Sergeo, 2000) إذ يجب السيطرة على مستوى تركيز كلوكوز الدم من خلال تقليل تناول الكاربوهيدرات وتناول وجبات ذات سعرات حرارية أقل إذ إن فقدان 7-10% من الوزن كافٍ لتحسين مقاومة الأنسولين في حالات السمنة (Belfiore and Mogensen, 2000) .

2.14.2. العلاج بالأدوية الكيميائية :

ويشمل استعمال الأدوية الخافضة للسكر (Oral Hypoglycemic) وتنقسم على أقسام مختلفة كيميائياً كما ذكر Foster (2000) وهي:-

1- مركبات (Sulphonylureas Compounds) مثل عقار كلوربروباميد (Chlorpropamide) (ديابنيز) و عقار كليبنكلاميد (Glibenclamide) (داؤنيل)

فضلاً عن وجود أنواع أخرى ضمن المجموعة نفسها والتي تعمل على تحفيز خلايا بيتا على إفراز كمية من الأنسولين من خلال ارتباطهما بمستقبلات خاصة بها كما تزيد من عدد هذه المستقبلات وتقلل من مقاومة الأنسولين . ومن آثارها الجانبية : الحساسية الجلدية، اليرقان، نقص خلايا الدم البيض كما يؤدي الاستعمال طويل الأمد لها إلى فشل الكلية .

2- مركبات (Biguanides) مثل عقار ميتفورمين (Metformin) (كلوكوفاج) و عقار فينفورمين (Phenformin) .

هذه الأدوية لا تعمل على تنشيط إفراز البنكرياس كما وأنها لا تعمل إلا بوجود مقدار معين من الأنسولين وتستعمل عادة لمرضى داء السكري البدينين. من أهم آثارها الجانبية حدوث حالة اللاكتو الحامضية (Lacto acidosis) فضلاً عن سميتها العالية إذ تسبب عند استعمالها من قبل المرضى كبار السن اختلال عمل الكلية وفشل القلب .

3- مركبات (Meglitinides) مثل عقار (Repaglinide) .

4- مركبات (Thiazolidinediones) مثل عقار (Pioglitazone) .

5- مركبات (Carbohydrase Inhibitors) مثل عقار (Acarbose) .

3.14.2. العلاج بالأنسولين :

إن فكرة معالجة داء السكري (النوع الأول Type I) هي إعطاء الأنسولين بمقادير كافية وبذلك يصبح أيض السكريات والشحوم والبروتينات لدى الشخص سوياً تقريباً قدر المستطاع (Guyton and Hall, 1996) والأنسولين متوفر بأشكال مختلفة نسبةً إلى مدة الفعل (Duration of Action) ومدى نقائه (Purity) فضلاً عن مصدر الأنسولين (أنسولين منتج من التحوير الإنزيمي لأنسولين الخنازير أو الأبقار أو من الهندسة الوراثية باستعمال تقنية الـ DNA المأشوب (Recombinant DNA) من بكتريا (*Escherichia coli*) (Laurence *et al.*, 1997 ; Foster, 2000) . وعلى الرغم من استعمال الأنسولين

بشكل واسع إلا أنه لا يحدّ من تطور مضاعفات داء السكري ، كما قد يرافقه عددا من الآثار الجانبية مثل حدوث حالة حساسية موضعية في مكان الزرق فضلاً عن حالات التفاعل المناعي للأنسولين المحقون بوصفه مستضداً ، وأخيراً قد تحصل المقاومة لفعل الأنسولين وهذا ما يضطر المريض إلى زيادة الجرعة اليومية والتي قد تصل إلى مقدار كبير لتحقيق السيطرة التامة على المرض (Foster, 2000; Belfiore and Mogensen, 2000) .

4.14.2. العلاج بالنباتات الطبية :

نظرا للآثار الجانبية الخطيرة التي ترافق استعمال الأدوية والمركبات الكيمياوية في السيطرة على داء السكري ونتيجة لعدم نجاح عمليات زرع البنكرياس السليم في أجسام مرضى الداء السكري بشكل واسع لحد الآن بسبب التفاعلات المناعية ضد خلايا النسيج المنقول مسببة رفض الزرع (Roitt, 1994) ، فقد اتجه العلم نحو دراسة مواد أقل سمية وضرراً للجسم وذات تأثير فعال في السيطرة على المرض ومضاعفاته وكان الاختيار الأمثل هو النباتات والأعشاب الطبية (Jahodar, 1993) . لذلك أجريت العديد من البحوث العلمية لدراسة تأثير هذه النباتات بأجزائها بذور، أوراق، ثمار ومستخلصاتها المختلفة .

وقد تنوع الباحثون في دراسة تاثير هذه النباتات فمنهم من درس تاثير المستخلصات المائية الباردة او المغلية او المستخلصات الكحولية لاجزاء مختلفة من النبات بينما اتجه البعض الاخر إلى دراسة تاثير منقوع النبات بكامله او احد اجزاؤه واستخدم عصارة النبات او مسحوقه ، فضلا عن ذلك قام بعض الباحثين بعزل المركبات من النباتات ودراسة فاعليتها على سكر الدم وبعض الجوانب الحياتية في الحيوانات المختبرية المصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان او الستربتوزوتوسين بالاضافة إلى ملاحظة هذه التاثيرات على الانسان واخيرا تناول بعض الباحثين مقارنة تاثير هذه المركبات المعزولة من النباتات مع تاثير الانسولين والعقاقير المستخدمة لعلاج داء السكري (الخشاب ، 1999 ؛ توحلة ، 2002 ؛ Nammi *et.al.*, 2003) .

ومن النباتات التي تم دراستها نبات عين القط Madagascar periwinkle (*Catharanthus roseus* L) من عائلة (Apocyanaceae) ، اذ وجد ان لعصارة اوراق النبات القدرة على خفض سكر الدم في الارانب السليمة والمصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان . وقد فسرت النتائج على اساس احتواء عصارة النبات على مركبات فعالة تعمل على تحفيز افراز الانسولين من خلايا بيتا في البنكرياس . وهي الية عمل مركبات السلفونيل يوريا (Nammi *et al.*, 2003) .

اما الدراسة التي أجراها الباحث Gray *et al* (2000) فقد وجد من خلالها ان المستخلص المائي لازهار نبات البلسان Elder (*Sambucus nigra*) يحتوي على مركبات طبيعية ذائبة في الماء تعمل وبصورة

مباشرة على تحفيز ايض وتمثيل الكلوكوز في عضلات الفئران من خلال زيادة نقل المركب 2-deoxy glucose واكسدة الكلوكوز وتصنيع الكلايكوجين فضلا عن تحفيزها لافراز الانسولين من خلايا بيتا في البنكرياس .

وقد قام الباحثان Gray and Flatt (1999) بدراسة فعالية نبات الكزبرة Coriander (*Coriandrum sativum*) من خلال ملاحظة تأثير المستخلص المائي للنبات في الفئران المصابة بداء السكري التجريبي وتبين من النتائج ان هذا المستخلص يحتوي على مواد مقاومة لارتفاع سكر الدم كما يعمل على زيادة افراز الانسولين فضلا عن احتوائه على مادة ذات تأثير شبيه بتأثير الانسولين وفعاليته .

كما وجد الباحث اسماعيل (2002) ان اعطاء نبات الكزبرة مع العلف أو بشكل معلق مع الماء عن طريق الفم ادى إلى خفض معنوي في مستوى سكر الدم والكولستيرول لدى الجرذان السليمة والمصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان فضلا عن انخفاض معنوي في الدهون الكلية وارتفاع محتوى الكلايكوجين الكبدي والعضلي للجرذان المصابة .

ومن هذه النباتات نبات الشيح *Artemisia herb- alba* والذي يستعمل لمعالجة داء السكري (الزبيدي واخرون، 1996) فقد أعطت Al- Waili (1986) المستخلص المائي للنبات إلى خمسة عشر مريضاً بداء السكري ولاحظت أنه يخفض مستوى سكر مصل الدم لديهم حيث انه يحوي مواداً لها القدرة على خفض مستوى السكر بدون حصول آثار جانبية أثناء العلاج أو حتى بعد انتهائه. كما أظهر الشيح تأثيرا خافضا لسكر مصل الدم ونسبة الكولستيرول والشحوم الفوسفاتية في مصل الدم وتبين أن التجريع الفموي تكون فترة بقائه أطول مما لو أعطي عن طريق الحقن الوريدي للجرذان والأرانب الطبيعية والمصابة بداء السكري التجريبي (Al- Khazraji,1991) . وفي دراسة أخرى تناولت نبات الثوم *Allium sativum* L. أوضحت أن له تأثيراً فعالا في خفض مستوى السكر والكولستيرول في مصل الأرانب المصابة بداء السكري وبجرعة 2غم لكل أرنب عن طريق الفم مع بقاء مستوى الكلوكوز ضمن الحدود الطبيعية (العمر، 1994) . كما أثبت الخفاجي (1996) آن للثوم نفس التأثير المخفض لمستوى سكر مصل دم الأرانب المصابة وأكد أن له تأثيراً معنوياً في رفع مستوى بروتينات مصل الدم . ومن النباتات المعروفة بتأثيرها على سكر مصل الدم أوراق الزيتون *Olia europea* ، إذ من المحتمل أن يكون لها فعل محفزٌ لإفراز الأنسولين أو تسهيل دخول السكر إلى الخلايا المختلفة أو زيادة تخزينه بشكل كلايكوجين في الجرذان المصابة بداء السكري التجريبي (Gonzalez *et al.*, 1992) . كما لاحظ Ahmed *et al* (1994) أن المستخلصات البروتينية وغير البروتينية لأوراق الزيتون لها تأثير مخفض للسكر عند تجريعها لأفراخ الدجاج فموياً . أما أوراق نبات السدر *Zizyphus-spina christi* فقد أشارت الجوراني (2000) إلى أن للمستخلص الكحولي للأوراق تأثيرا في خفض سكر

مصل الدم في الأرانب السليمة والمصابة بالداء السكري والمحافظة عليه ضمن الحدود الطبيعية وبفعالية مقاربة لفعالية الأنسولين وإن سبب انخفاض السكر قد يكون نتيجة لفعالية واحد أو أكثر من مكونات المستخلص الكحولي لنبات السدر مثل الفلافونات والصابونيات والقلويدات والتربينات الثلاثية كما أثبتت أن مستخلص النبات قد أدى إلى ارتفاع كولستيرول مصل الدم في الأرانب. وأثبتت دراسة عن نبات الحنظل *Citrullus colocynthis* L. أن مستخلص الصابونيات يمتلك الفعالية الأكبر في خفض مستوى سكر مصل الدم لكنها حذرت من استعماله كونه مصحوب بظهور تأثيرات جانبية نسيجية خطيرة في الكبد والكليتين (حسين، 1998).

أما أوراق نبات اليوكالبتوس *Eucalyptus camaldulensis* فقد أثبتت المشهداني (1999) فعاليتها في خفض مستوى سكر مصل الأرانب المصابة بالداء السكري كما أن لها القدرة على زيادة بروتينات مصل الدم . كما قدم الغزالي (2000) دراسة عن تأثير المستخلصات المائية الباردة والمغلية لأوراق نبات الهدباء *Cichorium endivia* L. في خفض مستوى الكلوكوز في مصل ذكور الفئران المصابة بداء السكري التجريبي ومستوى الكولستيرول الكلي وبشكل معنوي وبقاء البروتين الكلي ضمن المستوى الطبيعي. وتم دراسة تأثير المستخلصات المائية الباردة والساخنة لنبات رجل الحمام *Verbena officinalis* L. على مستوى سكر مصل الدم والكولستيرول والبروتين في الفئران المصابة، وأثبتت أن المستخلصات الخام بالطريقة الساخنة لها القابلية على خفض مستوى الكلوكوز والكولستيرول الكلي بشكل معنوي ورفع مستوى البروتين الكلي عن الحد الطبيعي أكثر من المستخلصات الباردة (آل سميسم، 2001) ، وقدمت الكثير من الدراسات المشابهة لأكثر من 400 نوع من النباتات الطبية والتي أثبتت فعاليتها في علاج هذا الداء (Baily and Day, 1989) .

15.2. آلية عمل النباتات المخفضة لداء السكري:

هناك العديد من النباتات خافضة السكر والتي تختلف في آلية عملها ومن هذه الآليات :-

1- لبعض النباتات عمل مشابه لعمل هرمون الأنسولين وذلك من خلال تسريع دخول الكلوكوز الى داخل الخلايا مثل مستخلص اوراق نبات *Aegle marmelose* وثماره في الجرذان المصابة بداء السكري المحدث بالستربتوزوتوسين (Kamalakkanan *et al*., 2003) .

2- تقوم بعض النباتات بتأخير أو تقليل امتصاص الكلوكوز من الأمعاء مثل نبات الذفرة *Cleome droseifolia* والذي يؤدي استخدامه الى خفض نسبة الكوليسترول في دم الجرذان المصابة بداء السكري المحدث بالالوكسان (Nicola, 1996) .

3- تعمل بعض النباتات على زيادة استهلاك الكلوكوز في الدم من قبل الخلايا مثل المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات *polichia campestris* في الفئران السليمة والمصابة بداء السكري المحدث بالستربتوزوتوسين (Miura and Kato, 1996) .

4- هناك دراسات على نبات *Gymnema sylvestre* أشارت إلى أن تأثيره بوصفه كخافض للكلوكوز في الدم يأتي من خلال إصلاح خلايا بيتا البنكرياسية لإفراز الأنسولين في الجرذان المصابة بداء السكري المحدث بالستربتوزوتوسين (Baskaran *et al*., 1990) .

5- تقوم بعض النباتات بتثبيط عمل الابينفرين وبالتالي خفض مستوى الكلوكوز مثل : مستخلص أوراق نبات السباحي *Azadirachta indica* في الأرانب المصابة بداء السكري المحدث بالستربتوزوتوسين (Chttopadhyay,1996) .

6- تقلل بعض النباتات من تكسر السكريات المتعددة في الأمعاء من خلال تثبيط أنزيمات آلفا- كلوكوسيديز المسؤولة عن تكسير السكريات المتعددة والثنائية وقد وجدت هذه الفعالية في المستخلص الكحولي لاوراق نبات *Eucomia ulmoide* (Watanabe *et al*., 1997) ، ووجدت الفعالية نفسها في المستخلص الكحولي لبذور نبات معضوضة كرمية الورق *Momordica charantia* وثمار نبات *Grifola frondosa* في الجرذان (Matsuur *et al*.,2002 ; Chen *et al*.,2003) .

الفصل الثالث
المواد وطرائق العمل
Materials and Methods

3. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3. المواد والأجهزة المستعملة Materials and Devices

1.1.3. المواد الكيميائية المستعملة :

جدول(3-1) المواد الكيميائية المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ .

ت	المواد Materials	الشركة Company	المنشأ Origin
1	الوكسان Alloxan	Afco	India
2	ايثانول 96 % Ethanol	Scharlau	Spain
3	زايلين Xylene	Scharlau	Spain
4	شمع البارافين Paraffin Wax	Histo-Line Lab,OWax	Italy
5	عدة فحص الكلوكوز Glucose Kit	BioSystem	Spain
6	عدة فحص الكوليسترول CholestrolKit	BioSystem	Spain
7	عدة فحص انزيم ALP Kit	BIOMERIEUX	France
8	عدة فحص انزيم ALT kit	RANDOX	United Kingdom
9	عدة فحص انزيم AST kit	RANDOX	United Kingdom
10	عدة فحص اليوريا Urea Kit	RANDOX	United Kingdom
11	عدة فحص الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL Ki	BioSystem	Spain
12	عدة فحص الكرياتنين Creatine kit	Spectrum	German

13	عدة فحص الدهون الثلاثية Triglyceride kit	BioSystem	Spain
14	فورمالديهايد Formalin	Iraqi co.	Iraq
15	كحول مطلق	Scharlau	Spain
16	كلوروفورم Chloroform	Scharlau	Spain
17	مادة DPX	Himedia Lab. Put. Ltd	India
18	صبغة الهيماتوكسلين والايوسين Hemotoxyline & Eosin	BDH	Enghland
19	Trichloro acetic acid حامض الخليك ثلاثي الكلور(TCA)	Hopkin and Williams	England
20	Thiobarbituric acid (TBA) حامض الثايوباربيتيورك	Hopkin and Williams	England

3. 2.1. الأدوات المستعملة :

جدول (3-2) الأدوات المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ .

ت	الأدوات Tools	الشركة Company	المنشأ Origin
1	أشرطة فحص السكر Glucose test strips	Acon Laboratries.Inc	USA
2	اواني تلوين زجاجية	S.I.E.	Pakistan
3	زجاجيات مختلفة الاحجام Pyrex	Volac	England
4	سيت تشريح Dissecting Set	S.I.E.	Pakistan
5	شرائح زجاجية واغطيتها	China MHECO	China
6	قناني بلاستيكية خالية من EDTA	Gold star	Jordan

7	كاميرا رقمية Digital Camera	Canon	Japan
8	محاقن طبية نبيذة Disposable syringes	Medical ject	S.A.R.
9	شاش طبي	Medical ject	S.A.R.
10	اداة تجريع feeding needle curved		USA
11	ادوات بلاستيكية مختلفة الاحجام	Nunclon	Denmark
12	انابيب غير حاوية على مادة مانعة للتخثر	Gold star	Jordan
13	أنابيب حاويه على مادة مانعة للتخثر	Gold star	Jordan
14	انابيب شعريه Capillary tubes	Mheco	China
15	الواح السليكا Silica jel	Albet	Germany

3.1.3. الأجهزة المستعملة :

جدول(3-3) الأجهزة المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ .

ت	الاجهزة Devices	الشركة Company	المنشأ Origin
1	خلاط Blender	Glassco	India
2	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Heraeus Christ	Germany
3	جهاز الطرد المركزي لمكداس الدم Hematocrit centerfuge	Hermile	Germany
4	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	Apple 203	Japan
5	جهاز فحص السكر Glucose meter	ACON Laboratories. Inc.	USA
6	Microtome جهاز تقطيع الشرائح	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	Italy

7	جهاز قياس التألق بالاشعه فوق البنفسجيه UV	Clever scientific	United Kingdom
8	ثلاجه Refrigerator	Concord	France
9	جهازعد كريات الدم Hemocytometer	Hermile	Germany
10	حمام مائي Digital water bath	Chicago Surgical & Electrical co.	USA
11	حاضنه Digital incubator	DaihanLabtech	Korea
12	صفيحة ساخنة Hot Plate	Lassco	India
13	فرن كهربائي Oven	Gallenkamp	England
14	مجهر ضوئي Microscope	Human scope	Germany
51	مجهر ذو كاميرا Microscope	MEIJI	Japan
61	ميزان Balance	Sartorius	Germany
17	ميزان حساس Sensitive balance	Sartorius	Germany
18	ماصة Micropipette	Bio Basic	Canada
19	مازج Vortex	Rom	Italy
20	ماكنة طحن الاعشاب الطبية Herbal medicine Grinding machine	Hermile	Germany

2.3. طرائق العمل Methods :

1.2.3. الحيوانات المستعملة في التجربة Experimental animals :

اجريت هذه الدراسة للمدة من بداية شهر ايار 2013 ولغاية شهر تشرين الاول 2013، و استعملت في هذه الدراسة (25) من ذكور الأرانب المحلية يتراوح معدل أوزانها مابين- 1750 1500 غرام و تراوحت أعمارها بين (10-12) شهر , وضعت في أقفاص معدة لهذا الغرض ابعادها (100×60×50) سم في البيت الحيواني التابع لكلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة كربلاء, وتم توفير الماء وغذاء مكون من العليقة الحيوانية أعطي بصورة حرة *ad libitum* تحت ظروف تهوية مناسبة

وبدرجة حرارة (25 م) ، واعتمدت الأضاءة الطبيعية , وجرعت فموياً (0.5) ملغم من- (Sodium Sulfadimidine) في 1 لتر من الماء ولمدة 5 أيام متتالية , و (0.5) ملغم من Ampicillin (W.S.P. 20%) في 1 لتر من الماء ولمدة 5 أيام متتالية لتاكد من خلوها من الأمراض المختلفة وتركت الحيوانات للتأقلم لمدة اسبوعين .

1.2.2.3. تصنيف الأرانب Classification of rabbits :

تنحدر الارانب المحلية من الارنب الاوربي *Oryctolacus cunniculus* والذي يعود الى رتبة الأرنبيات التي تعد واحدة من تحت رتبة Rodentia وتقسم الى Sciuromorpha و Myomorpha و Hystricomorpha . وتوجد الارانب المحلية في شبه جزيرة ايبريا وجنوب فرنسا (Harcourt and Nigelm , 2002) . في التصنيف تعود الارانب الى المملكة الحيوانية : كما ذكر (Sharp *et al*., 2007) .

Kingdom: Animal

Phylum: Chordate

Class: Mammalia

Order: Lagomorpha

Fammily: Leporiadae

Genus: *Oryctalagus*

SP: *Cunniculus*

2.2.2.3. تصميم التجربة Experiment design :

وزعت عشوائيا (25) من ذكور الارانب المحلية الى 5 مجاميع وبواقع 5 حيوانات لكل مجموعة

اسم المجموعة	مجموعة الحيوانات المستعملة	عدد الحيوانات	المعاملة بالتجريع
المجموعة الاولى G1	السيطرة	5	جرعت يوميا بمحلول الملح الفسيولوجي ولمدة شهرين وعدت مجموعة سيطرة سالبة
المجموعة الثانية G2	استحدث بها داء السكري	5	استحدث بها داء السكري بحقنها بالالوكسان وبتركيز 150 ملغم/كغم من وزن الجسم وعدت مجموعة سيطرة موجبة
المجموعة الثالثة G3	استحدث بها داء السكري	5	جرعت فمويا بعد مرور شهر من استحداث داء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرعة 50 ملغم /كغم من وزن الجسم
المجموعة الرابعة G4	استحدث بها داء السكري	5	جرعت فمويا بعد مرور شهر من استحداث داء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرعة 100 ملغم/كغم من وزن الجسم
المجموعة الخامسة G5	استحدث بها داء السكري	5	جرعت فمويا بعد مرور شهر من استحداث داء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرعة 150 ملغم/كغم من وزن الجسم

3.2.2.3. مجاميع التجربة Experiment groups :

وزعت عشوائيا (25) من ذكور الارانب المحلية الى خمسة مجاميع وبواقع 5 حيوانات لكل مجموعة وعلى النحو التالي :

1- المجموعة الاولى G1 جرعت يوميا بمحلول الملح الفسيولوجي ولمدة شهرين وعدت مجموعة سيطرة سالبة .

2- المجموعة الثانية G2 استحدث بها داء السكري بحقنها بالالوكسان Alloxan وبتركيز 150ملغم/كغم من وزن الجسم وعدت مجموعة سيطرة موجبة .

3- المجموعة الثالثةG3 استحدث بها داء السكري بحقنها بالالوكسان Alloxan وبتركيز 150ملغم/كغم من وزن الجسم وجرعت فمويا بعد مرور شهر من استحداث داء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرعة مقدارها50ملغم/ كغم من وزن الجسم ولكل يوم ولمدة شهر .

4- المجموعة الرابعةG4 استحدث بها داء السكري بحقنها بالالوكسان Alloxan وبتركيز 150ملغم/كغم من وزن الجسم وجرعت فمويا بعد مرور شهر من استحداث داء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرعة مقدارها 100ملغم/ كغم من وزن الجسم ولكل يوم ولمدة شهر .

5- المجموعة الخامسة G5 استحدث بها داء السكري بحقنها بالالوكسان Alloxan وبتركيز 150ملغم/كغم من وزن الجسم وجرعت فمويا بعد مرور شهر من استحداث داء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرعة مقدارها150ملغم/ كغم من وزن الجسم ولكل يوم ولمدة شهر .

تم سحب الدم بعد تجويع الحيوانات طوال الليل في فترة ماقبل استحداث داء السكري وبعد شهر من استحداث داء السكري وبعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة لقياس المعايير الآتية :

أولا:- قياس بعض معايير الدم الوظيفية والتي تشمل ، مستوى الهيموغلوبين **Hb** ، عدد كريات الدم الحمر **R.B.C** ، عدد خلايا الدم البيض الكلي **W.B.C**.

ثانيا:- قياس بعض المعايير الكيمو حيوية والتي تشمل :

1- قياس مستوى الكلوكوز و مستوى هرمون الانسولين .

2- قياس نسبة الدهون lipid profile والذي يشمل مستوى الكولسترول الكلي (**TC**) ، مستوى الدهون الثلاثية (**TG**) ،مستوى الدهون البروتينية عالية الكثافة (**HDL-C**)،مستوى الدهون البروتينية واطئة الكثافة (**LDL-C**) ،مستوى الدهون البروتينية واطئة الكثافة جداً (**VLDL-C**) .

3- قياس مستوى انزيمات الكبد ALP,ALT,AST .

4- قياس مستوى الكرياتنين، قياس مستوى اليوريا، قياس مستوى المالوندايالديهايد (**MDA**) .

ثالثا- جمع عينات البنكرياس والكبد والكلية :

بعد انتهاء التجربة تم التضحية بالحيوانات بوساطة التخدير بالايثر وشرحت الحيوانات لاستئصال هذه الاعضاء بعد قياس وزنها بميزان حساس ، وضعت عينات الكبد والكلية والبنكرياس في عبوات بلاستيكية جافة ونظيفة بعد تعليمها وحفظت بمادة حافظة هي الفورمالين 10 % لمدة 48 ساعة لحين إجراء التقطيع النسجي عليها .

3.2.3. تحضير بذور النبات لغرض الدراسة Preparation of the plant seed :

تم الحصول على بذور نبات الكزبره من محل لبيع الاعشاب الطبيه في قضاء الهندية في مدينة كربلاء المقدسة ، تم تنظيف البذور جيدا ثم طحنت بطاحونة الاعشاب الطبية للحصول على مسحوق ناعم وحفظ المسحوق في اكياس نايلون في الثلاجه لحين الاستعمال .

4.2.3. استحداث داء السكري Induce diabetes mellitus :

بعد أن منعت الارانب من الأكل لمدة 24 ساعة تم وزنها وحقنها بمادة الالوكسان Alloxan المستحصل عليها من شركة (Afco,India) بتركيز 150ملغم/مل من محلول الملح الفسلجي وقد تم تحضيره عند الحقن وبجرعة 150ملغم/كغم من وزن الجسم (Saikat *et al*., 2008) . واستعملت محقنة طبية نبيذة سعة 5 مل لحقن الارانب عبر التجويف البريتوني ، وقد أعطي لها بعد الحقن في اليوم الأول محلول كلوكوز بتركيز 5% مع ماء الشرب لمنع حدوث نقص السكر الحاد الناتج من تلف البنكرياس الذي قد يؤدي إلى هلاكها. ثم سمح للحيوانات بتناول العلف بعد الحقن وتم التأكد من استحداث داء السكري في الارانب المعاملة بالالوكسان ،حيث تم سحب قطرة دم من الوريد الاذني للتأكد من حصول الاصابة بالمرض بعد تصويمها ، وذلك بفحص الدم والتأكد من وجود سكر الكلوكوز فيه عن طريق استعمال الشريط الكاشف لسكر الدم Blood Glucose Test Strips المصنع من شركة (ACON Laboratories. Inc. USA) مرة كل ثلاثة أيام ولمدة ثلاثين يوماً، إذ إن بعض الحيوانات المستحدث فيها داء السُكري قد تعود إلى حالتها الطبيعية بسبب قيام خلايا بيتا-البنكرياسية غير المتضررة بإفراز الأنسولين بشكل يعوض عن الخلايا الأخرى (deCarvalho *et al*., 2003) .

ان الحيوانات التي لديها تركيز كلوكوز أعلى من 200 ملغم / ديسلتر عدت مصابة بداء السكري (Alarcon *et al*., 2002) .

5.2.3. عملية الاستخلاص:

اتبعت طريقة (Chakravarty,1976) في عملية الاستخلاص ، إذ سحقت بذور الكزبرة الجافة في طاحونة كهربائية لحين الحصول على مسحوق ناعم جدا قدر الامكان و نقع في الماء المقطرالمغلي (للحصول على المستخلص المائي) ، حيث أستعمل 10 غم من مسحوق البذور الجاف مع 200 مل من الماء المقطرالمغلي للاستخلاص (أي بنسبة 1 غم من المسحوق لكل 20 مل من الماء المغلي)، وضع الخليط في خلاط كهربائي وخلط المزيج لمدة 15 دقيقة ثم ترك المحلول لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة الغرفة بعد تغطيته

، ثم رشح الخليط باستعمال عدة طبقات من الشاش الطبي للتخلص من العوالق ، و بعد ذلك فصل المحلول بجهاز الطرد المركزي centrifuge بسرعة3000 دورة /دقيقة و لمدة 10 دقائق ، اخذ الراشح وترك الراسب ، بعدها وضع الراشح في أطباق معدنية نظيفة و معقمة وجفف المستخلص باستعمال الفرن بدرجة 40 °م و لمدة يومين حتى جفاف المستخلص .

تم تقشير المستخلص الجاف بوساطة سكينة اوشفرة نظيفة و معقمة و حفظ المسحوق الجاف في الثلاجة بعد وزنه في أوعية بلاستيكية نظيفة و محكمة لحين الاستعمال وكان وزنه 2غم و أطلق على هذا المحضر المستخلص المائي المجفف .

6.2.3. الكشوفات النوعية للمستخلص المائي الفعالة :

تم اجراء مجموعة من الكشوفات النوعية و ذلك للتعرف على المكونات الكيميائية الأساسية أو المركبات الفعالة الموجودة في المستخلص المؤثرة و كانت الكشوفات كالآتي :.

1.6.2.3. الكشف عن القلويدات Alkaloids :

تم الكشف عن القلويدات باستعمال الكشف الآتي (Harborne, 1984) :.

كاشف ماير Mayer reagent :

حضر هذا الكاشف على النحو الآتي :.

1- اضافة 1.36 غم من كلوريد الزئبقوز $HgCL_2$ في 60 مل من الماء المقطر .

2- اذابة 5 غم من يوديد البوتاسيوم في 10 مل من الماء المقطر .

تم مزج المحلول (1) و (2) و اكمل الحجم الى 100 مل باستعمال الماء المقطر ، إذ تم ملاحظة راسب أبيض أو عكورة عند اضافة قطرات من هذا الكاشف الى المحلول الحاوي على القلويدات .

2.6.2.3. الكشف عن التانينات Tannins :

كشف خلات الرصاص Lead acetate test :

حضر المحلول باذابة 1غم من خلات الرصاص في 100 مل من الماء المقطر ، ثم اضيفت عدة قطرات منه الى انبوبة اختبار تحوي 0.5 مل من المستخلص . فكان ظهور راسب ابيض هلامي القوام دليلا على وجود التانينات (Ahmed *et al*., 1989) .

3.6.2.3. الكشف عن الصابونينات Saponins :

الرغوة الكثيفة :

تم تحضير محلول مائي لمسحوق مستخلص البذور الجافة و وضعت في انبوبة اختبار و رجت بشدة ، فاذا ظهرت رغوة كثيفة تبقى لمدة طويلة دل على وجود الصابونينات (Harborne, 1984) .

4.6.2.3. الكشف عن الكلايكوسيدات Glycosides :

كاشف موليش Molish reagent :

ان طريقة عمل هذا الكاشف حسب ما ذكره الشيخلي و آخرون (1993) حيث تتم بأخذ 2 مل من المستخلص المراد اختباره و يضاف اليه قطرتان من محلول α-naphthol و يرج المحلول جيدا ، ثم تمسك الأنبوبة بشكل مائل و يضاف 2 مل من حامض الكبريتيك المركز بشكل قطرات على جدار الأنبوبة لحين ظهور طبقتين طبقة الحامض هي السفلى و يفصل بين الطبقتين حلقة بنفسجية اللون عند وجود المواد الكلايكوسيدية .

5.6.2.3. الكشف عن الراتنجات Resins :

مزج 1غم من مسحوق البذور الجاف مع 10 مل من الكحول الأثيلي 95% و ترك المحلول لمدة دقيقة واحدة في حمام مائي بدرجة حرارة 100°م ، ثم رشح المحلول و أضيف اليه 10 مل من محلول مائي لحامض الهيدروكلوريك 4% و استدل على وجود المواد الراتنجية بظهور العكورة (Shihata, 1951) .

6.6.2.3. الكشف عن الفلافونيدات Flavonoids :

تم الكشف عن الفلافونيدات في ضوء الكشف الآتي (Al- Khazragi,1991) :.

كشف حامض الكبريتيك المركز :

اذيب 1 مل من المستخلص في 1 مل من حامض الكبريتيك المركز ، فكان ظهور اللون الأصفر الداكن دليلا على وجود الفلافونيد و الفلافونول .

7.6.2.3. الكشف عن الكربوهيدرات Carbohydrates :

كشف الفينول مع حامض الكبريتيك المركز :

حضر كاشف الفينول باذابة 25غم من بلورات الفينول في 500 مل من الماء المقطر ، ثم اضيف 0.5 مل من هذا الكاشف الى 0.5 مل من المستخلص في انبوبة اختبار و رجت جيدا ثم اضيف

2.5 مل من حامض الكبريتيك المركز الى المحلول، فأن ظهر اللون الأحمر البني دل على وجود الكربوهيدرات (Meyer and Walther, 1988) .

8.6.2.3. الكشف عن الفينولات Phenols :

كاشف كلوريد الحديديك Ferric chloride reagent :

حضر هذا الكاشف باذابة 1 غم من كلوريد الحديديك $Fe\ Cl_3$ في 100 مل من الماء المقطر ، و قد رطبت ورقة ترشيح بالمستخلص النباتي ، ثم اضيفت قطرات من كاشف كلوريد الحديديك و تم تعريض الورقة الى بخار الامونيا ، فاذا ظهر اللون الازرق دل على وجود الفينولات (Adedayo *et al*., 2001) .

9.6.2.3. الكشف عن الفيوكيومارينات Fuocoumarins :

اضيف 1 مل من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي 10% الى 1 مل من المستخلص ، فكان ظهور اللون الأصفر أو الأصفر المخضر دليلا على وجود الفيوكيومارينات (Harborne, 1984) .

10.6.2.3. الكشف عن الترايتيربينويد Triterpenoids :

اضيف 1 مل من حامض الكبريتيك المركز الى 1 مل من محلول الكلوروفورم ، ثم اضيف الناتج الى 2 مل من المستخلص ، فاذا ظهر اللون الأحمر أو الأرجواني دل على وجود الترايتيربينويد (Harborne,1984) .

7.2.3. تقنية استشراب الطبقة الرقيقة (كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة Thin Layer Chromatography TLC) :

لمعرفة المركبات الكيميائية المكونة للمستخلص المائي لبذور الكزبرة اجريت تقنية استشراب الطبقة الرقيقة TLC باستعمال صفائح رقيقة مغطاة بهلام السليكا Silica gel (الزجاجية) بأبعاد 20 x 20 سم و سمك 2 ملم ، إذ تم تنشيط الصفائح بوضعها في فرن بدرجة 105 °م و لمدة 30 دقيقة ، و تركت مسافة1.5 سم من حافة الصفيحة السفلى ، ثم حملت الصفيحة ببقع صغيرة من محلول المستخلص المائي المجفف و بتركيز 5 ملغم/مل و بمقدار 10 مايكروليتر من المستخلص ، إذ تم استعمال الأنابيب الشعرية لهذا الغرض بحيث لا تعمل هذه الأنابيب ثقباً في المادة المدعمة الموجودة على الصفيحة ، و جففت هذه البقع بصورة كاملة بوساطة المجفف مع المحافظة على عدم

تجاوز البقعة قطر 2 ملم ، و على أن تكون المسافة بين بقعة و اخرى من 2-3 سم ، ثم وضعت الصفيحة في وعاء زجاجي خاص Glass tank مناسب و مشبع بسائل الفصل هيدروكسيد الامونيوم : أسيتون : ماء مقطر بنسبة 3 : 90 : 7 بالنسبة للقلويدات ، أمّا سائل الفصل بالنسبة للفينولات فكان مكون من كلوروفورم : ميثانول بنسبة 98 : 2 و ترك المذيب لينتشر مسافة 15 سم من الأصل ، ثم رفعت الصفيحة من الوعاء الزجاجي و وضعت علامة بوساطة قلم الرصاص عند الحد الذي وصله المذيب ، ثم تركت الصفيحة لتجف بدرجة حرارة الغرفة . وتم فحص المركبات المفصولة بالعين المجردة ثم تحت أشعة الطيف في جهاز الأشعة فوق البنفسجية(Saric *et al*.,2004)، ثم حسبت قيم التحرك Relative Flow (Rf) للبقع المفصولة حسب المعادلة التالية:

$$R_f = \frac{\text{المسافة التي قطعتها البقعة}}{\text{المسافة التي قطعها المذيب}} \quad X\ 100$$

8.2.3. جمع عينات الدم Collection of Blood Samples :

بعد منع الحيوانات من الأكل لمدة 12 ساعة وُزنت وخُدرت بداي أثيل إيثر و جمعت عينات الدم (7) مل لكل حيوان من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب Cardiac Puncture . سحبت نماذج دم منها باستعمال محاقن طبية نبيذه سعة 5 مل في فترة ماقبل المعاملة pretreated وبعد شهرمن استحداث داء السكري و شهرمن التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة . وضع (2) مل منه في أنابيب حاوية على مانع التخثر Potassium EDTA لغرض دراسة معايير الدم الفسلجية والجزء المتبقي منه وضع في أنابيب بلاستيكية خالية من مانع التخثر بغية الحصول على الكمية الكافية من المصل وفصل فيما بعد في جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 4000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق، وتم فصل المصل الخالي من كريات الدم الحمر بواسطة الماصة الدقيقة micropipette وقسم المصل في عدة أنابيب نظيفة ومعقمة وحفظ في حالة التجميد عند درجة حرارة -20 م في ثلاجة المختبر لغرض إجراء الاختبارات الكيموحيوية عليه والتي شملت : الكلوكوز، والكولسترول، والكليسيريدات الثلاثية والدهون البروتينية ذات الكثافة العالية والواطئة والواطئة جدا، وأنزيمات الكبد والكرياتنين واليوريا وMDA وهرمون الانسولين .

9.2.3. قياس بعض معايير الدم الوظيفية :-

1.9.2.3. تقدير مستوى الهيموكلوبين (Hb) Hemoglobin determination :

تـم قيـاس مسـتوى الهيموغلـوبين بقسـمة حجـم خلايـا الـدم المضـغوطة علـى 3.3 بوصـف إن الهيموغلوبين يمثل 3/1 حجم كريات الدم الحمراء وحسب القانون التالي (Rodac , 2002) :-

$$Hb = \frac{PCV \text{ (value)}}{3.3} = g / 100ml$$

2.9.2.3. تقدير عدد كريات الدم الحمر (R.B.C) Red blood cell count :

يخفف الدم بمحلول Formal citrate المتكون من 1 % فورمالين في 38 غم /لتر من ثلاثي سترات الصوديوم Tri- sodium citrate ويتم ذلك بإضافة 20 مايكروليتر من الدم إلى 0.4سم^3 من محلول Formal citrate ثم يحرك الدم المخفف بتحريك الأنبوب تحريك ميكانيكي , بعد ذلك يملأ جهاز العد counting chamber بالدم المخفف باستعمال Pasteur pipette ثم يفحص بالعدسة العينية تحت القوة 40x و10x باستعمال المجهر الضوئي وحسب المعادلة : عدد R.B.C= n(عدد R.B.Cالمحسوبة في 5 مربعات)×10000 . (Dacie and Lewis, 1995) .

3.9.2.3. تقدير العدد الكلي لخلايا الدم البيض Total White Blood Cell count (W.B.C.) :

تـم حسـاب العـدد الكلـي لخلايـا الـدم البـيض وكـذلك باسـتعمال شـريحة عـد الكريـات Haemocytometer من نوع Improved neubauer حسب ما ورد فـــــــــــــــي (Dacie and Lewis, 1995) . وحسب المعادلة :

عدد W.B.C= n(عدد W.B.Cالمحسوبة في 4 مربعات)× 50 .

10.2.3. قياس بعض المعايير الكيموحيوية Biochemical tests:

1.10.2.3. تقدير مستوى الكلوكوز في مصل الدم Determination of serum glucoselevel :

تم قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم باستعمال الطريقة الأنزيمية Enzymatic method (Trinder,1969) إذ تضمنت استعمال عدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (BioSystem) الاسبانية .

المبدأ :

يتم في هذه الطريقة أكسدة مجموعة الالدهايد الموجودة في جزئية الكلوكوز بوساطة أنزيم كلوكوز اوكسيديز، الذي يعطي حامض الكلوكونيك وبيروكسيد الهيدروجين ويُكون بيروكسيد الهيدروجين الناتج من التفاعل وتحت تحفيز أنزيم البيروكسيديز مع الفينول و4 امينوأنتيبايرين صبغة الكوينون ايمين ذات اللون الوردي ووفقاً للمعادلات الآتية:-

$$Glucose + O_2 + H_2O \xrightarrow{GOD} Gluconicacid + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + 4\text{-}aminophenazone + phenol \xrightarrow{POD} Ouinoneimine + 4H_2O$$

طريقة العمل :

يوضح الجدول التالي المحاليل التي تم تحضيرها لقياس نسبة السكر وكما يأتي:

المحاليل	العينة	المحلول القياسي	المحلول الكفئ
المحلول القياسي	--	**10 μ l**	--
العينة	**10 μ l**	--	--
كاشف العمل	**1 ml**	**1 ml**	**1 ml**

تمزج الأنابيب جيداً ثم تترك لمدة (5) دقائق عند درجة حرارة 37 مْ في الحاضنة Incubator أو (10) دقائق عند درجة حرارة (16-25مْ) ثم تقرأ الامتصاصية الضوئية باستعمال جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer عند طول موجي 500 نانوميتر .

الحسابات :

حساب مستوى الكلوكوز يتم من خلال المعادلة التالية :

$$\text{Glucose concentration (mg/dl)} = \frac{\text{A sample}}{A\,\text{standard}} \times n$$

اذ ان n = 100 وهو تركيز المحلول القياسي .

Sample= الامتصاصية الضوئية للعينة .

Standard = الامتصاصية الضوئية للمحلول القياسي .

2.10.2.3. تقدير مستوى الكوليستيرول في مصل الدم Total Cholesterol: (TC)

تم تقدير مستوى الكوليستيرول في مصل الدم بالطريقة الانزيمية وفقا لطريقة (Allain,1974) اذ تعتمد هذه الطريقة على تحويل Cholesterol Esterase بوجود الاوكسجين O2 وانزيم Cholesterol Oxidase اللذان يعملان على اكسدة الكوليسترول الحر المتكون نتيجة التفاعل الاول الى Cholest -4en-3one و Hydrogen Peroxidase وهذا الاخير يتفاعل مع الفينول Phenol و Aminoantipyrinel -4 وبوجود انزيم Peroxidase ليكون كيتون امين quinoneoimine وردي اللون وكما موضح في المعادلات التالية :

$$2H_2O_2 + \text{Phenol} + 4-\text{amino–antipyrine} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{Quinoneimine} + 4H_2O$$

$$\text{Cholesterol Ester} \xrightarrow{\text{Cholesterol Estrase}} \text{Fatty Acids} + \text{Cholesterol}$$

$$\text{Cholesterol} \xrightarrow{\text{Cholesterol Oxidase}} \text{Cholest–4–en–3–one} + H_2O_2$$

طريقة العمل :

تـم اسـتعمال ثـلاث انابيـب اختبـار هـي العينـة sample ، المحلـول القياسـي standard والكفئ blank وحسب الجدول التالي :

المحاليل	العينة	المحلول القياسي	المحلول الكفئ
المحلول القياسي	--	**10 μ l**	--
العينة	**10 μ l**	--	--
كاشف العمل	**1 ml**	**1 ml**	**1 ml**

تمزج الانابيب جيداً ثم تترك لمدة 5 دقائق عند درجة حرارة 37 مْ في الحاضنة Incubator او 10 دقائق عند درجة حرارة 16-25 مْ ثم تقرأ الامتصاصية الضوئية باستعمال جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer عند طول موجي 500 نانوميتر .

الحسابات :

تم حساب مستوى الكوليسترول الكلي وفقا للقانون التالي :

$$\text{Total Cholesterol concentration (mg / dl)} = \frac{\text{A sample}}{\text{A standard}} \times n$$

اذ ان :

n : 200 وهو تركيز المحلول القياسي .

Sample: الامتصاصية الضوئية للعينة .

Standard : الامتصاصية الضوئية للمحلول القياسي .

3.10.2.3. تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية (TG) Triacylglycerol :

تم تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية بالطريقة الانزيمية وفقا لطريقة (Fassati and Principe, 1982) اذ تعتمد هذه الطريقة على تحويل الكليسيريدات الثلاثية الموجودة في مصل الدم من خلال سلسلة من التفاعلات الكيميائية وبوجود عدد من الانزيمات الى كيتون امين وردي اللون كما في التفاعلات التالية :

$$Triglycerides + H_2O \xrightarrow{Lipase} Glycerol + \text{Fatty acids}$$

$$\text{Glycerol} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Glycerokinase}} \text{Glycerol-3-phosphate} + \text{ADP}$$

$$\text{Glycerol-3-phosphate} + O_2 \xrightarrow[\text{oxidase}]{\text{Glycerol-3-phosphate}} \underset{\text{phosphate}}{\text{Dihydroxyacetone}} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{Parachlorophenol} + \text{4-aminoantipyrine} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} Quinoneamine + 4H_2O$$

طريقة العمل :

تم استعمال ثلاثة انابيب اختبار هي العينة sample ، المحلول القياسي standard والكفئ blank وحسب الجدول التالي :

المحاليل	العينة	المحلول القياسي	المحلول الكفئ
المحلول القياسي	--	**10 μ l**	--
العينة	**10 μ l**	--	--
كاشف العمل	**1 ml**	**1 ml**	**1 ml**

تمزج الانابيب جيداً ثم تترك لمدة 5 دقائق عند درجة حرارة 37 مْ في الحاضنة Incubater او 10 دقائق عند درجة حرارة 16-25 مْ ثم تقرأ الامتصاصية الضوئية باستعمال جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer عند طول موجي 500 نانوميتر .

الحسابات :

تم حساب مستوى الدهون الثلاثية على وفق المعادلة التالية :

$$\text{Triglyceride concentration (mg / dl)} = \frac{\text{A sample}}{\text{A standard}} \times n$$

اذ ان :n = 200 وهو تركيز المحلول القياسي .

Sample= الامتصاصية الضوئية للعينة .

Standard = الامتصاصية الضوئية للمحلول القياسي .

4.10.2.3. تقدير مستوى البروتينات الدهنية العالية الكثافة High density lipoprotine HDL-C. :

تم تقدير مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة HDL cholesterol بالطريقة الانزيمية وفقا لطريقة (Burstein,1970) وتعتمد هذه الطريقة على ترسيب دقائق الاستحلاب الكيلوسية و LDL و VLDL والموجودة في مصل الدم ويتم ذلك باضافة معامل الترسيب Precipitating reagent الى مصل العينات وبعد الانتهاء من هذه العملية وضعت العينات في جهاز الطرد المركزي علما ان المحلول الناتج بعد عملية الترسيب يكون رائقا ويحوي على HDL والذي يمكن قياس مستوى الكوليسترول فيه باستعمال الكاشف Reagent A من العدة الخاصة بتقدير مستوى الكوليسترول .

طريقة العمل : تتضمن طريقة العمل في تقدير مستوى HDL cholesterol خطوتين هما :

1- الترسيب

استعملت هذه الخطوة لتحضير الراشح (الرائق) وذلك باضافة 0.5 مل من محلول الترسيب Reagent 1 الى 0.5 مل من مصل الدم ويمزج جيدا ويترك لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة ، ثم يوضع في جهاز الطرد المركزي لمدة 10 دقائق بسرعة 3000 دورة/ دقيقة .

2- تقدير مستوى HDL cholesterol

قسم العمل على ثلاثة انابيب اختبار هي (العينة و المحلول القياسي و الكفئ)

المحاليل	المحلول القياسي	العينة	المحلول الكفئ
محلول رائق من العينة	--	0.5µl	--
المحلول القياسي	0.5µl	--	--
المحلول الكفئ	--	--	0.5µl
كاشف العمل	2.0 ml	2.0 ml	2.0 ml

بعدها اضيف 2.0 مل من Reagent A الى المحاليل الثلاثة المذكورة اعلاه ومزجت جيدا ثم تركت لمدة 5 دقائق في الحمام المائي بدرجة حرارة 37 مئوي وبعدها تقرا الامتصاصية بواسطة جهاز المطياف الضوئي عند الطول الموجي 510 نانوميتر .

الحسابات : تم حساب مستوى HDL cholesterol من القانون التالي :

$$\text{HDL} - \text{C} = \frac{\text{sample}}{\text{standard}} \times \text{C.STD} \times 2$$

إذ إن :

C.STD= قيمة المحلول القياسي وتقدر 50 mg/dl

(2) = عامل التخفيف بالمزج مع عامل الترسيب Precipitating reagent

5.10.2.3. تقدير مستوى البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة

:Low density lipoprotine LDL .

تم تقدير مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافةLDL-Cholestrol حسابيا باستعمال معادلة (Friedewald equation) (Friedewald*et al* ,1972) وهي :

LDL= TC – (HDL + TAG/ 5)

6.10.2.3. تقدير مستوى البروتينات الدهنيةالواطئة الكثافة جداً very low density lipoproteins VLDL-C. :

قدر مستوي البروتينات الدهنية واطئة الكثافةجداً للكولسترول وفق الصيغة الآتية :

HDL= TAG/ 5

. (Friedwald*et al*., 1972)

7.10.2.3. تقدير مستوى فعالية الإنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين في المصل و alanine transaminase(ALT) &aspartate transaminase(AST) :

تم قياس مستوى فعالية إنزيمي ALT،AST في مصل الدم باستعمال عدة التقدير الجاهزة Kitوعلى أساس التفاعلين الآتين:-

α-oxoglutarate + L-alanine $\xrightarrow{\text{ALT}}$ L-glutamate + Pyruvate

α-oxoglutarate +L- aspartate $\xrightarrow{\text{AST}}$ L-glutamate + Oxaloacetate

إذ يعتمد تقدير فعالية الإنزيم ALT على البايروفيت المتحرر من التفاعل المحفز بوساطة تفاعل الأنزيم مع ثنائي فنيل الهايدرازين .

وكذلك تم تقدير فعالية الإنزيمAST من الاوكزالوأسيتيت المتحرر من التفاعل المحفز بوساطة الأنزيم مع ثنائي فنيل الهايدرازين ، وأجريت التجربة كما يأتي (جميع الحجوم محسوبة بالملي لتر) .

المحاليل	العينة	المحلول الكفئ
العينة (المصل)	0.1 ml	**-**
محلول الفوسفات الدارئ	0.5 ml	**0.5ml**
مزجت محتويات الأنابيب جيداً وحضنت لمدة 30 دقيقة بدرجة حرارة 37 م°		
محلول ثنائي فنيل الهايدرازين	0.5 ml	**0.5 ml**
العينة (المصل)		
مزجت محتويات الأنابيب وحضنت لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة20–25 م°		
محلول هيدروكسيد الصوديوم	**5.0 ml**	**5.0 ml**

بعد مزج محتويات الأنابيب جيداً تترك لمدة خمسة دقائق في درجة حرارة الغرفة ،وبعدها يتم قياس الامتصاص لها عند الطول ألموجي 546 نانوميتر .

واستعملت المحاليل في التجربة وتشمل :

1-المحلول الفوسفات الدارئ:

أ -لإنزيم ALT ويتكون من الالنين (200 mM) والفاكيتوكلوتاريت (mM2.0) المذابان في محلول الفوسفات الدارئ (pH 7.4) .

ب- لإنزيم AST ويتكون من حامض الاسبارتيك (100 mM) والفاكيتوكلوتاريت (2.0 mM) المذابين في محلول الفوسفات الدارئ (pH 7.4) .

2 - محلول 4.2 ثنائي نايتروفنيلهيدرازين (2.0 mM) .

3 - محلول هيدروكسيد الصوديوم (0.4 N): تم تخفيف هذا المحلول عشر مرات بوساطة الماء المقطر قبل استعماله .

4 - محلول البايروفيت القياسي (2.0 mM) .

8.10.2.3. تقدير مستوى فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase (ALP):

تم تقدير مستوى فعالية انزيم ALP باستعمال طريقة انزيمية وذلك من خلال العبوات الجاهزة من شركة Biomerieux الفرنسية استنادا الى طريقة Belfeld and Goldberg وهي طريقة لونية تستند على استعمال المادة الاساس Substrate التي يعمل عليها انزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline Phosphatase اذ يضاف محلول Phenyl phosphate للمادة الاساس الى مصل الدم ويحضن التفاعل لمدة ربع ساعة في درجة 37مْ فيقوم الانزيم بتحويل المادة الاساس الى الفينول الذي يمكن الكشف عنه وتقديره كميا وذلك باضافة المحلول 4-amino-anti pyrine والذي يكون معقدا احمر اللون يعرف بالكينون وهو ذو شدة تتناسب طرديا مع فعالية الانزيم في مصل الدم (Belfield and Golderg,1971) ويمكن قراءة الامتصاصية لمركب الكينون عند طول موجي قدره 510 نانوميتر باستعمال جهاز المطياف الضوئي . ويمكن توضيح هذا التفاعل بالمعادلات الاتية

$$\text{Phenyl phosphate} \xrightarrow[pH_{10}\ 37^{o}C]{\text{Alkalinephosphate}} \text{Phenol + Phosphate ion}$$

$$\text{Phenol + 4-amino-anti pyrine} \xrightarrow[NaHCO_3]{K_3Fe(CN)_6} \text{Red Quinone(Color Complex)}$$

طريقة العمل :

تتضمن طريقة العمل وضع 2 مليلتر من المحلول المنظم كاربونات – بيكاربونات الصوديوم بتركيز 50 mmol/l وبدالة قاعدية 10 المحتوى على المادة الأساس فوسفات الفنيل الثنائية الصوديوم 5 mmol/l في إنبوبة إختبار في حمام مائي بدرجة 37 درجة مئوية مدة 5 دقائق بعد ذلك يضاف اليها 50 مايكروليتر من مصل الدم ثم تمزج وتترك في الحمام المائي مدة 15 دقيقة . بعدها يضاف 0.5 مليلتر من كاشف 4- أمينو انتيبايرين.6mmol/L وصوديوم ارسينت 70 g/l ويمزجان جيداً ، اما بالنسبة لمحلول الكفء يضاف 50مايكروليتر من الماء المقطر بدل المصل ثم

توضع جميع الانابيب في مكان مظلم ولمدة 10 دقائق اذ يتكون لون وردي يميل إلى الأحمرار ذي شدة تتناسب طرديا مع تركيز الانزيم في مصل الدم . تقاس شدة اللون عند طول موجي 510 نانوميتر مقابل محلول كفء ومحلول قياس 500مايكروليتر من المحلول القياسي .

الحسابات :

تم حساب مستوى فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي في العينة وفق القانون الاتي :

$$\text{Activity of enzyme} = \frac{\text{OD serum sample} - \text{OD serum blank}}{\text{OD standard}} \times n\ (UL)$$

n=142

9.10.2.3. تقدير مستوى الكرياتنين Creatinine في مصل الدم :

تم قياس مستوى الكرياتنين حسب طريقة (Tietz, 1986) .

طريقة لونيه مع ترسيب البروتين .

مبدأ التجربة :

يتفاعل الكرياتينين مع حامض البكرك في محلول قاعدي ليكون معقد ملون .

$$\text{Creatinine} + \text{Picrate} \xrightarrow{NaOH} \text{yellow-red complex}$$

الكواشف :

- الكرياتنين القياسي 2 ملغم \ ديسي لتر او 177 ملي مول \ لتر .
- الكاشف الاول (R1) حامض البكرك 38 mmol/ L .
- الكاشف الثاني (R2) هيدروكسيد الصوديوم 1.6 mmol/ L .

الكواشف الأضافية :

حامض الخليك ثلاثي الكلور (TCA) 1.2mol/L .

طريقة العمل :

1-اضيف 0.5 مل TCA الى انابيب الطرد المركزي .

2-اضيف 0.5 مل من مصل الدم الى الانابيب .

3- تخلط جيدا لنشر الراسب بقضيب زجاجي .

4-نفصل الراشح بجهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة بالدقيقة لمدة 10 دقائق .

5- أخذ 1.0 مل من الراشح ووضع في أنبوبة اختبار نظيفه ويهمل الراسب .

6- أخذ حجم 1.0 مل لكل من R1 و R2 ويتم خلطهما معا لعمل الخليط ثم يؤخذ 1.0 مل من الخليط ويتم اضافته الى انابيب العينات ثم يخلط جيدا ويترك لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة ويتم بعد ذلك قياس الامتصاصية بجهاز المطياف الضوئي على طول موجي 546 نانومتر .

الحسابات :

تم حساب مستوى الكرياتنين وفقا للمعادلة التالية :-

$$\text{مستوى الكرياتنين (ملغم/ديسيلتر)} = \frac{\text{امتصاصية العينة}}{\text{امتصاصية الـ Standard}} \times 2$$

المحاليل	الكاشف	القياسي	العينة
ماء مقطر	0.5 ml		
القياسي		0.5 ml	
TCA	0.5 ml	0.5 ml	
الراشح			1.0 ml
خليط التفاعل	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

10.10.2.3. تقدير مستوى اليوريا Urea في مصل الدم :

تم قياس مستوى اليوريا في مصل الدم حسب الطريقة المذكورة في عدة التقدير Kit (Patton and Crouch,1977) وكما يلي :

ملاحظة. جميع الحجوم محسوبة (بالملي لتر.)

المحلول	انبوبة العينة Sample	انبوبة المحلول القياسي Standard	انبوبة الكفؤ Blank
المحلول القياسي Standard	-	10	-
العينة Sample	10	-	-
المحلول الدارئ Reagent R1	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml
رجت الانابيب جيدا ثم تركت لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة ثم اضيف لكل من هذه الانابيب			
محلول هايبوكلوريد R2	200	200	200

رجت الانابيب جيدا ثم تركت 10 دقائق في درجة حرارة الغرفة ثم تم قراءة الامتصاصية بجهاز المطياف ضوئي spectrophotometer على طول موجي 600 nm .

ثم قيس مستوى اليوريا حسب المعادلة الاتية :

$$C\ sample(m\,g/dl) = \frac{A\ sample}{Astandard} \times Cstandard \quad (48.38)$$

حيث يمثل كل من :

C = التركيز (للعينة , للمحلول القياسي) .

A = الامتصاص الضوئي (للعينة , للمحلول القياسي) .

11.10.2.3. تقدير مستوى المالونداياالديهايد Malondialdehyde (MDA) في مصل الدم :

تم تقدير مستوى المالونداياالديهايد في المصل باستعمال الطريقة المحورة المتبعة من قبل الباحثين (Guidet and Shah, 1989) واعتمادا على هذه الطريقة تم تقدير مستوى بيروكسيد الدهن في المصل من خلال قياس مستوى المالونداياالديهايد وهو يمثل احد النواتج الرئيسة لبيروكسدة الدهن وتعتمد الطريقة على التفاعل بين بيروكسيدات الدهن وبشكل رئيس المالونداياالديهايد وبين حامض ثايوباربيوتريك Thiobarbituric acid (TBA) وهذا التفاعل يتم في وسط حامضي ويكون ناتجاً ملوناً يتم قياس شدة الامتصاص له عند 532 نانوميتر .

المحاليل المستعملة :

1-محلول الثايوباربيوتريك Thiobarbituric acid (TBA- solution)

يحضر باذابة 0.6 غم من مادة الـ TBA في 100 مللتر من الماء المقطر باستعمال القليل من التسخين، ويحضر هذا المحلول عند الاستعمال .

2- محلول حامض الخليك ثلاثي الكلور Trichloro acetic acid (TCA-solution)

يحضر هذا المحلول بتركيزين، التركيز الاول 17.5% يحضر بإذابة 17.5 غم من مادة TCA في 100 مللتر من الماء المقطر، والتركيز الثاني 70% يحضر بإذابة 70 غم من المادة نفسها في 100 مللتر من الماء المقطر، ويحفظ في الثلاجة لحين الاستعمال .

طريقة العمل :

1- يؤخذ 150 مايكروليتر من مصل الدم و يضاف اليه 1 مل من محلول TCA بتركيز 17.5%، ويضاف 1 مللتر من محلول TBA الى الخليط ، ويخلط جيدا بالمازج Vortex وتحضن الانابيب في ماء مغلي لمدة 15دقيقة .

2- تبرد العينات ويضاف اليها 1 مللتر من محلول TCA بتركيز 70 % ويترك المزيج بدرجة 37 مئوية لمدة 20 دقيقة .

3- يفصل الراشح باستعمال جهاز الطرد المركزي بسرعة 2000 دورة/دقيقة ولمدة 5 دقائق .

4- تقرأ الإمتصاصية عند الطول الموجي532 نانوميتر باستعمال جهاز المطياف الضوئي ويحسب مستوى MDA حسب المعادلةالآتية :

أمتصاصية العينة عند 532 نانوميتر

$$\text{مستوى المالوندايالديهايد (ملي مول/ لتر)} = \frac{\text{Absorbance}}{L \times Eo} \times D$$

اذ ان :

L : light path (cm).

Eo : extinction coefficient 1.56×10^5 mol^{-1} cm^{-1}

معامل التخفيف = Total volume / Volume of the sample

معامل التخفيف =(1+1+1+0.15(ml) / 0.15(ml

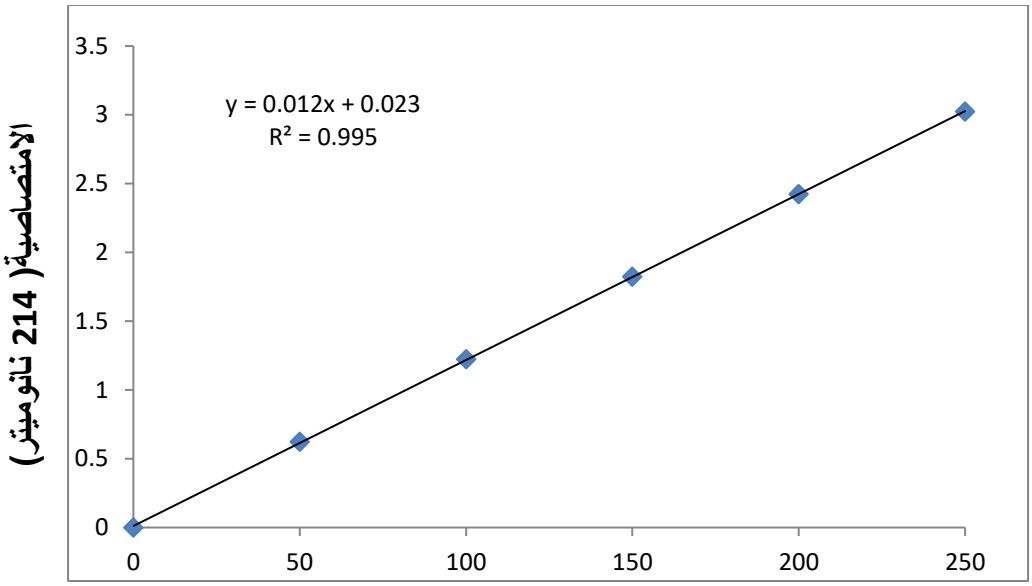
D = 21

12.10.2.3. تقدير مستوى الأنسولين Insuline في مصل الدم :

تم قياس مستوى الأنسولين حسب طريقة (Drupt *et al*; 1974):

طريقة العمل :

رسم التخطيط البياني لمستوى الانسولين في بفر الفوسفات (pH=6) بوساطة اخذ مدى تراكيز من 50 µmole/L - 250 µmole/L وأخذت قراءات الامتصاصية في UV nm 214 في جهاز المطياف الضوئي . كان الرسم البياني خط مستقيم و معامل الارتباط 0.995 الشكل (3-1) يبين الرسم البياني لمستوى الأنسولين في بفر الفوسفات (pH=6) .



الشكل(3-1):المنحنى القياسي للأنسولين في محلول منظم الفوسفات(pH 6)

محلول منظم الفوسفات pH 6 (µL)	النموذج (µL)
900	100

قرأت الامتصاصية على الطول الموجي 214 nm بعد حضن لمدة دقيقة واحدة على درجة حرارة 37 Cº .

11.2.3. التحضيرات النسجية Histological preprations :

تم حفظ العينة في البداية بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفورمالين بتركيز10 % وبعد48 ساعة استخرجت من الفورمالين وغسلت عدة مرات بالكحول الاثيلي بتركيز 70% بعدها اجريت عليها سلسلة من العمليات اعتماداً على الطريقة الموصوفة في (PresnellandSchreibman, 1997) .

1.11.2.3. الانكاز والترويق Dehydration and Clearing :

تم سحب الماء من النسيج وذلك بتمرير النماذج في سلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الاثيلي (70%، 80%، 90%، 95%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة ساعتين .

2.11.2.3. التشريب Infiltration :

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج الى قناني حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 57-60 مْ المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 لمدة نصف ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60 مْ وذلك لابقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية التشريب الكامل للنماذج بالشمع نقلت الى قناني اخرى حاوية على شمع البرافين داخل الفرن ايضاً لمدة ساعة واحدة ثم نقلت مرة اخرى الى قناني اخرى حاوية على شمع البرافين لمدة ساعة واحدة ايضاً .

3.11.2.3. الطمر Embedding :

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات وذلك بصب الشمع في قوالب بلاستيكية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها .

4.11.2.3. التقطيع Sectioning :

تم استعمال جهاز المشراح اليدوي Rotary Microtome لتقطيع النماذج وبسمك تراوح ما بين 5-6 مايكروميتر، ثم حملت اشرطة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد ان وضعت في حمام مائي درجة حرارته 45-50 مْ لمدة دقيقة- دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 مْ .

5.11.2.3. التصبيغ والتحميل Staining and Mounting :

صبغت جميع المقاطع النسجية باستعمال صبغة هيماتوكسلين- ايوسين Haematoxylin-Eosin stain اذ وضعت الشرائح في الزايلين لمدة 5 دقائق للتخلص من الشمع ثم مررت بسلسلة تراكيز تنازلية من الكحول الاثيلي (100%، 100%، 90%، 80%، 70%، 50%) لمدة دقيقتين في كل تركيز بعدها صبغت بصبغة الهيماتوكسلين لمدة دقيقة واحدة ثم غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين بعدها غطست بالكحول الحامضي لمرتين أو ثلاث مرات لإزالة الصبغة الزائدة ثم صبغت

بصبغة الايوسين لمدة ربع دقيقة ونقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الاثيلي (50%، 70%، 80%، 90%، 95%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة 5 دقائق ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة 10 دقائق بعدها أجريت عليها عملية التحميل باستعمال بلسم كندا Canada Balsam لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لمدة 8 ساعات لتكون جاهزة للفحص .

12.2.3. التصوير المجهري Microphotography :

تم تصوير المقاطع النسجية باستعمال مجهرضوئي نوع MEIJI light microscope مزود بكاميرا مجهر Digital Camera نوع Canon عالية الدقة .

13.2.3. التحليل الاحصائي statistical analysis :

تم اجراء تحليل التباين لتجربة عاملية 5x3x5 مكررات وفق التصميم العشوائي الكامل لدراسة تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة والمدة الزمنية في المعايير الوظيفية والكيموحيوية واختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستعمال اختبار دنكن المعدل (L.S.D) Revised Least Significant Differences (الساهوكي ووهيب،1990) .

الفصل الرابع
النتائــج و المناقشــة
Results and Discussion

4. النتائج والمناقشة Results and Discussion

1.4. الكشوفات النوعية للمستخلص المائي لبذور الكزبرة :

جرى التحري عن محتوى المستخلص المائي لبذور الكزبرة من المركبات الفعالة و ذلك باستعمال الكواشف الكيميائية المختلفة ، إذ أظهرت الكشوفات النوعية أن بذور النبات المدروس تحوي عددا من المكونات الفعالة مثل التانينات والكلايكوسيدات و الفينولات و القلويدات و الراتنجات و الفلافونيدات و الكربوهيدرات و الفيوكيومارينات و الترايتيربينويد و غيرها ولاتحوي على الصابونينات ، و يوضح الجدول (4-1) أن المستخلص المائي احتوى على جميع المركبات التي ذكرت ماعدا الصابونينات .

الجدول (4-1):الكشوفات النوعية للمستخلص المائي لبذور الكزبرة .

ت	الكشوفات النوعية	النتيجة
1	الكشف عن القلويدات كاشف ماير	+
2	الكشف عن التانينات كشف خلات الرصاص	+
3	الكشف عن الصابونينات رغوة المحلول المائي	-
4	الكشف عن الكلايكوسيدات كاشف موليش	+
5	الكشف عن الراتنجات كشف حامض HCl 4 %	+
6	الكشف عن الفلافونيدات كشف حامض الكبريتيك المركز	+
7	الكشف عن الكربوهيدرات كشف الفينول مع حامض الكبريتيك المركز	+
8	الكشف عن الفينولات كشف كلوريد الحديديك	+
9	الكشف عن الفيوكيومارينات كشف هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي	+
10	الكشف عن الترايتيربينويد كشف حامض الكبريتيك المركز مع الكلوروفورم	+

2.4. تقنية أستشراب الطبقة الرقيقة TLC للمستخلص المائي لبذور الكزبرة :

أظهرت نتائج فصل المستخلص المائي لبذور الكزبرة باستعمال تقنية استشراب الطبقة الرقيقة TLC المبينة في الجدول (4-2) و بعد فحص الصفائح تحت الأشعة فوق البنفسجية بأن المستخلص يحوي على بقعة واحدة باستعمال نظام فصل القلويدات و بقيمة تحرك 12% في حين أظهرت النتائج ظهور بقعتين باستعمال نظام فصل الفينولات و بقيم تحرك(23.5 و 41.1)% .

جدول (4-2): قيم التحرك ال R_f للمركبات المفصولة في تقنية استشراب الطبقة الرقيقة TLC للمستخلص المائي لبذور الكزبرة .

نوع المركب	معامل الترحيل %
المركب الفينولي الاول	23.5
المركب الفينولي الثاني	41.1
المركب القلويدي	12.0

3.4. التغيرات في معايير الدم والمعايير الكيموحيوية :

1.3.4. التغيرات في مستوى الهيموكلوبين Hb في الدم :

نلاحظ من الجدول (4-3) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هيموكلوبين الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) في مستوى هيموكلوبين الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الارتفاع لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في تركيز هيموكلوبين الدم لذكور الأرانب حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-3) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الهيموكلوبين gm/dl في دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 12.24 ±0.63 A	a 12.06 ±0.44 A	a 12.04 ±0.44 A	a 11.76 ±0.47 A	a 12.02 ±0.52 A	a 12.02 ±0.21
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 11.50 ±0.62 A	b 8.78 ±0.24 B	b 9.04 ±0.35 B	b 9.08 ±0.29 B	b 8.84 0.25 B	b 9.45 ±0.26
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 11.22 ±0.32 A	b 8.18 ±0.20 B	b 9.78 ±0.25 C	a 10.52 ±0.28 AC	a 11.20 ±0.33 A	c 10.18 ±0.27
متوسط المعاملات	11.65 ±0.31 A	9.67 ±0.49 B	10.29 ±0.39 C	10.45 ±0.39 C	10.69 ±0.41 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

بينت نتائج الدراسة ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب انخفاضا معنويا في مستوى هيموكلوبين دم ذكور الأرانب المصابة مقارنة مع السيطرة السليمة وهذا يتفق مع نتائج دراسة الدوري (2004) التي اجريت على الارانب ويتفق مع نتائج دراسات ما توصل اليه كل من Genuth *et al*. (2002) و Babu *et al*. (2003) و Mehta *et al*. (2003) اللذين اشاروا عند

دراستهم على مرضى داء السكري الى انخفاض مستوى الهيموكلوبين عند المصابين بداء السكري ويزداد الانخفاض عندما يرافق الاصابة بداء السكري ارتفاع مستوى الكرياتنين .

ويعتقد ان سبب الانخفاض عند المرضى في هذه الصفة يعود الى ضعف في عملية ايض الكلوكوز والذي يسهم مساهمة كبيرة في عملية تصنيع بروتينات الدم . وان هذه الحالة أشار أليها كل من Schmidt (1998) و Bronk (1999) حيث ذكرا انه عند انخفاض كمية السكر المستهلك من قبل الخلايا تنخفض كفاءة الخلايا في عملية بناء البروتينات ، مما ينعكس ذلك على انخفاض في تصنيع هيموكلوبين الدم عند مرضى داء السكري ، وربما يعود السبب ايضاً الى نقص بعض الفيتامينات منها فيتامين B_{12} Cyanobalamin وحامض الفولك Folic acid الأساسيان في بناء الحامض النووي DNA المكون للثايمدين ثلاثي الفوسفات Thymidine triphosphate والذي يعد من الوحدات البنائية الأساسية للـ(DNA) (Howard,1999 ;Gyton and Hall,2001) وان نقص هذه الفيتامينات يؤدي الى الانخفاض في تكوين DNA ومن ثم الى قصور في نضج نواة الخلية وقابليتها على الانقسام فضلاً عن حدوث عجز في تكاثر الارومة الحمراء Erythroblast ومن ثم يقل عددها .

ويعزى الارتفاع والتحسن المعنوي في الهيموكلوبين وتركيزه في الكرية الى ارتفاع الفعاليات الايضية وبخاصة في الحيوانات الكبيرة مما يزيد من الحاجة الى كميات عالية من الاوكسجين والذي قد يكون الهيموكلوبين مسؤولا عن نقله الى انسجة الجسم المختلفة ، وقد تكون نتيجة الاختلافات الهرمونية والفسلجية لتأثير النبات في النشاط الانزيمي (Chowdhury *et al*.,2008) وتأثيره في تحفيز وانتاج احماض الصفراء (Chitra and Leelamma,1997) وبالتالي التأثير في التمثيل الغذائي ، وبالنتيجة الارتفاع المعنوي في حجم الكرية المرصوصة نتيجة زيادة الصفات الدمية الاخرى ومنها عدد كريات الدم الحمر والذي ادى بدوره الى زيادة الهيموكلوبين في الدم وتركيزه في الكرية (Magid,2000) وذلك لارتباط بعض الصفات الدمية مع بعضها مع تقدم العمر .

2.3.4. التغيرات في عدد كريات الدم الحمر R.B.C في الدم :

تشير النتائج في الجدول (4-4) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى عدد كريات الدم الحمر في الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) في مستوى عدد كريات الدم الحمر في الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الارتفاع لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ارتفاع في مستوى عدد كريات الدم الحمر في دم ذكور الأرانب بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة الان هذا الارتفاع لم يصل مستوى المعنوية ($P>0.05$) مقارنة بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-4) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على أعداد كريات الدم الحمر R.B.C × 10^6 ملم^3 / مل كرية في دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داءالسكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 7.04 ±0.48 A	a 6.72 ±0.38 A	a 7.06 ±0.44 A	a 6.68 ±0.56 A	a 7.20 ±0.43 A	a 6.94 ±0.25
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 7.58 ±0.31 A	b 4.78 ±0.37 B	b 5.06 ±0.39 B	b 5.48 ±0.28 B	b 5.28 0.32 B	b 5.64 ±0.25
بعد من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 7.34 ±0.38 A	b 4.18 ±0.11 B	b 5.74 ± 0.32 C	a 6.24 ± 0.41 C	b 6.64 ±0.33 C	b 6.03 ±0.26
متوسط المعاملات	7.32 ±0.2 A	5 .23 ±0.33 B	5.95 ±0.30 C	6.13 ±0.28 C	6.37 ±0.29 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

اظهرت نتائج الدراسة ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب انخفاضا معنويا في عدد كريات الدم الحمر في دم ذكور الأرانب المصابة مقارنة مع السيطرة السليمة وهذا يتفق مع نتائج الدراسة التي اجريت على الارانب (الدوري،2004) وقد يعود ذلك الى خلل ايضي وظيفي للكريات الحمر يصاحبه قصر في عمرها(Short life-Span) عند الاصابة بداء السكري . اشار Kowluru *et al*. (1989) الى انخفاض نشاط الانزيم Na-K-ATPase في أغلفة الكريات الحمر في الجرذان المصابة بداء السكري المستحدث بالستربتوزوتوسين وهذا يؤدي الى زيادة في حجم الخلايا وهشاشتها الاوزموزية Osmotic fragility وانخفاض في قابليتها الترشيحية Filterability ويقود ذلك الى حدوث اضطرابات في الدوران الشعيري مما ينجم عنه تحلل عددا من الكريات وحدوث الانيميا Anemia ، يضاف الى ذلك التغيرات في مكونات اللبيدات الغشائية عند المرضى المصابين بداء السكري والتي تؤدي الى تغيير في مرونة Fluxibility كريات الدم الحمر مسببة تحللها بسهولة (Ishimura *et al* , 1998) . لقد اوضح Vlassara *et al*. (1987) بان كريات الدم الحمر تتبلعم بسهولة Phagocytosis بوساطة البلعم الكبير Macrophage في الفئران المصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان مما يقصر من عمرها .

اما عند المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة فقد يعود سبب الارتفاع في عدد كريات الدم الحمر الى المحتويات المتعددة لبذور نبات الكزبرة واحتواءها العالي من الزيوت الطيارة ومضادات الاكسدة والفيتامينات وتأثيرها الكيمياوي والبايولوجي والتي قد تشترك في عملية تكوين الكريات الحمر Erythropoiesis في النسيج المكون للدم Haemopoitic Tissue والمسيطر عليها من قبل هرمون Erythropoietin الذي يفرز من الكلية والذي قد تؤثر في تحريره المكونات الفعالة للنبات من خلال نشاطها الانزيمي (Burdock and Carabin,2008) .

3.3.4. التغيرات في عدد خلايا الدم البيض W.B.C في الدم :

يلاحظ من الجدول (4-5) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في مستوى عدد خلايا الدم البيض في الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً غير معنويا ($P>0.05$) في مستوى عدد خلايا الدم البيض في الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في مستوى عدد خلايا الدم البيض في الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-5) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على أعداد خلايا الدم البيض W.B.C × 10^3 ملم^3 / مل خلية في دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 8.96 ±0.18 A	a 8.14 ±0.38 A	a 8.08 ±0.36 A	a 8.18 ±0.28 A	a 8.28 ±0.36 A	a 8.33 ±0.17
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 8.84 ±0.44 A	ab 9.14 ±0.28 A	a 9.04 ±0.37 A	b 9.36 ±0.43 A	b 9.42 0.38 A	b 9.16 ±0.16
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 8.20 ±0.37 A	b 9.72 ±0.33 B	a 8.42 ±0.33 A	a 8.08 ± 0.33 A	a 7.68 ±0.17 A	a 8.42 ±0.18
متوسط المعاملات	8.67 ±0.23	9 .00 ±0.23	8.51 ±0.22	8.54 ±0.25	8.46 ±0.26	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

أوضحت نتائج الدراسة ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في عدد خلايا الدم البيض في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج دراسات ماتوصل أليه كل من Vozarova *et al.* (2001) و الدوري (2004) التي اجراها على الارانب والبياتي (2006) والنائلي (2013) التي اجراها على الجرذان المصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان وتعود الزيادة فيعدد خلايا الدم البيض الى زيادة في معدل عدد الخلايا العدلة (العامري، 2000) ، إذ أظهرت هذه الدراسة زيادة معنوية في معدل عدد الخلايا العدلة وقد يعزى أيضاً ذلك الى التأثير السلبي لارتفاع مستوى الكلوكوز على وظيفة الجهاز المناعي ، إذ إن تفريغ الجسم من محتواه البروتيني عند غياب الإنسولين يرافقهُ مقاومة ضعيفة ضد الالتهابات، كذلك فان سوائل الجسم الغنية بالكلوكوز هي بدون شك وسط زرعي مناسب جدا للإحياء الدقيقة ولهذا فمن المحتمل أن الحيوانات المصابة بداء السُكري ستكون معرضة بشكل خاص للالتهابات البكتيرية (Ganong, 1991) ، كما وجد بان زيادة عدد خلايا الدم البيض يرتبط مع حساسية الأنسجة ومدى مقاومتها للأنسولين (Vozarova *et al.*, 2001) .

اما عند المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة قد سببت انخفاضا وهذا يعود الى مكونات بذور الكزبرة وفعلها المضاد للاكسدة وامتلاك هذه المكونات ذات التأثير الواقي وفعلها المضاد للالتهاب والمضاد الكيمياوي Chemopreventive، وهذه النتائج تتوافق مع ماتوصلت إليه مجموعة بحوث حول الدور المؤثّر للكزبرة في معالجة حالات الألتهابات (Zargari ,1991 ; Jeg ,2005) .

4.3.4. التغيرات في مستوى الكلوكوز في مصل الدم :

تشير نتائج الجدول (4-6) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى كلوكوز مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويلاحظ ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا($P<0.05$) في مستوى كلوكوز الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما يبين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في تركيز الكلوكوز في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-6) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الكلوكوز mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 92.60 ±5.01 A	a 89.80 ±8.26 A	a 95.20 ±6.97 A	a 100.6 ±8.57 A	a 102.20 ±8.83 A	a 96.08 ±3.28
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 90.80 ±4.96 A	b 440.80 ±29.42 B	b 449.80 ±44.09 B	b 416.20 ±35.92 B	b 460.40 29.46 B	b 371.60 ±32.01
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذورالكزبرة	a 90.20 ±4.95 A	b 421.40 ±38.16 B	c 240.40 ±33.10 C	c 176.00 ±21.19 D	c 166.00 ±13.23 D	c 218.80 ±3.00
متوسط المعاملات	91.20 ±2.68 A	317.33 ±45.61 B	261.80 ±42.56 C	230.93 ±83.86 C	242.87 ±42.87 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في مستوى الكلوكوز في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج الدراسات في الأرانب الكاكي (1999) و Sharma *et al* (2003) , Shafiq(2012) وفي الجرذان الصافي (2013) و LinoCde *et al* (2004) وقد عزي ذلك إلى تحطم خلايا بيتا من قبل الالوكسان وتوقف صنع الأنسولين (deCarvalho *et al*.,2003) ، مما يتسبب في توقف دخول الكلوكوز إلى الخلايا وبالتالي ارتفاع

مستواه في الدم (Nelson and Cox, 2000) ، كما أن للالوكسان تداخلا في فاعلية بعض المركبات الحاوية على مجاميع السلفهايدريل التي تدخل في تركيب أنزيم كلوكوكاينيز مما يؤدي إلى فقدان فعاليته وبالتالي رفع مستوى الكلوكوز في الدم (Szkudelski, 2001) . كما اظهرت الدراسة ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا في مستوى كلوكوز الدم وجاءت هذه النتيجة متفقة مع دراسة عبد والحصري (2006) التي اجريت على الجرذان ولدراسة Day (1995) التي اجريت على الفئران ، كما اشارت دراسة اخرى ان المعاملة بالمستخلص المائي لنبات الكزبرة قد ادت ايضا الى انخفاض في مستوى سكر الدم في الفئران المصابة بداء السكري المستحدث بالستربتوزوتوسين وقد عزي سبب الانخفاض الى دور نبات الكزبرة في تحفيز افراز الانسولين وخلايا بيتا البنكرياسية . (Gray and Flatt,1999) كما يمكن ان يكون التأثير المخفض لنبات الكزبرة على مستوى الكلوكوز بسبب احتواء النبات على الفلافينات والتانين في تركيبها الكيميائي (Kotb,1985; Glombitza *et al*.,1994) والتي تعمل على تنظيم افراز الانسولين من خلال تثبيط فوسفو ثنائي استريز احادي فوسفات الادينوسين الحلقي Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesteraase (cAMP) (Chakravarty,1976) . وقد يعود تأثير نبات الكزبرة المخفض لمستوى سكر الدم الى احتواءه على الألياف Fibers في تركيبه الكيميائي (Chithra and Leelamma,1997) .

5.3.4. التغيرات في مستوى الكوليسترول في مصل الدم :

أظهر الجدول (4-7) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكوليسترول في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويلاحظ ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا ($P<0.05$) في مستوى الكوليسترول في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكوليسترول في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-7) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الكوليسترول mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 20.82 ±1.35 A	a 81.40 ±2.25 A	a 83.80 ±3.49 A	a 83.80 ±1.96 A	a 81.80 ±1.77 A	a 82.60 ±0.96
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 80.65 ±1.75 A	b 167.60 ±6.64 B	b 184.80 ±8.74 C	b 171.00 ±5.29 BD	b 179.60 ±3.62 CD	b 156.73 ±8.21
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 80.80 ±2.55 A	b 175.00 ±3.67 B	a 91.20 ±1.65 C	a 80.20 ± 1.29 A	a 77.80 ±1.39 A	c 101.00 ±7.67
متوسط المعاملات	81.20 ±1.84 A	141 .33 ±11.63 B	119.93 ±12.65 C	111.67 ±11.37 D	113.07 ±12.66 D	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

بينت نتائج الدراسة ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في مستوى الكوليسترول في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج الدراسات في الارانب Sharma *et al*. (2003) , Ahmed *et al*. (2008) و Shafiq (2012) عند اعطاء الالوكسان للارانب ادى الى حدوث ارتفاع في مستوى الكوليسترول في مصل الدم قياسا بمجموعة السيطرة السليمة . وفي الجرذان Prince (*et al*. 2004) والنائلي (2013) .

ويمكن أن يعزى سبب الارتفاع إلى الخلل في ايض الدهون ومن ضمنها الكوليسترول الذي هو احد الأعراض التي ترافق الإصابة بداء السكري وكذلك الزيادة في نشاط الأنزيم المسؤول عن امتصاص الكوليسترول cholesterol acyl -transferase من ألأمعاء والذي يتحفز بغياب الأنسولين (Hori *et al* ., 2004 ; Kusmoki *et al*.,2007) او نتيجة لزيادة استعمال الدهون في عمليات الاكسدة وانتاج الطاقة لاختلال في ايض الدهون قد يعود الى الخلل في افراز الانسولين ففي داء السكري وبانخفاض تركيز الانسولين في الدم فإن تركيز الحوامض الدهنية الحرة (Free Fatty acid FFA) يرتفع في البلازما نتيجة لزيادة هدم الدهون .

كما اظهرت الدراسة ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا في مستوى كوليسترول الدم وجاءت هذه النتيجة متفقة مع دراسة محمد (1998) وعبد والحصري (2006) التي اجريت على الجرذان اذ اشاروا الى قدرة نبات الكزبرة على خفض كوليسترول الدم وقد عزي سبب الانخفاض في مستوى الكوليسترول الى زيادة في البيتا هيدروكسي ميثيل كلوتاريل مساعد خميرة أ.Beta –hydroxy methyl glutaryl Co A reductase وايضا البلازما ليسثين كوليسترول ترانز فيريز Plasma lecithine cholesterol acyl-transferase والتي تعزز من صنع حامض الصفراء الكبدي وزيادة تحلل الكوليستيرول الى احماض صفراوية برازية وستيرولات متعادلة. ويمكن ان يكون سبب انخفاض الكوليستيرول هو تحفيز افراز الانسولين من خلايا بيتا من قبل نبات الكزبرة (Gray and Flatt,1999) .

6.3.4. التغيرات في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم :

يلاحظ من الجدول (4-8) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا ($P<0.05$) في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-8) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الكليسيريدات الثلاثية mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 80.72 ±3.20 A	a 74.80 ±2.13 A	a 76.20 ±1.77 A	a 73.60 ±2.04 A	a 80.00 ±3.18 A	a 75.48 ±1.17
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 73.20 ±2.85 A	b 154.00 ±6.26 B	b 191.60 ±6.21 C	b 189.40 ±10.11 C	b 195.20 ±11.59 C	b 160.68 ±9.98
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 73.80 ±1.88 A	c 177.00 ±2.91 B	c 89.00 ±2.00 C	a 76.80 ± 2.59 CD	a 70.40 ±1.80 AD	c 97.40 ±4.28
متوسط المعاملات	73.27 ±1.45 A	135 .27 ±10.02 B	118.93 ±13.97 C	113.27 ±14.77 C	115.20 ±15.63 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية P<0.05

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنويةP<0.05

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج دراسة الكاكي (1999) والامري (2003) و Shafiq (2012) التي اجريت على الارانب ويمكن ان يعزى السبب الى انخفاض نشاط انزيم لايبيز البروتينات الدهنية Lipoprotien lipase في الانسجة الدهنية بسبب غياب الانسولين اذ ان هذا الانزيم مسؤول عن تجزئة الكليسريدات الثلاثية وازالتها (محي الدين واخرون ، 1990) . وهذا يتفق

مع ما جاء به Bilbis *et al*. (2002) و Nagala (2010) و (الصافي) 2013 في الجرذان المصابة بداء السكري المحدث بالالوكسان وقد ارجع السبب إلى ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم الناتج عن انعدام الأنسولين (Murray *et al*.,2003) إذ يحفز الأنسولين أنزيم لايبوبروتين لايبيز الذي يقوم بتحويل الكليسيريدات الثلاثية إلى أحماض دهنية وكليسيرول، وبغياب الأنسولين يرتفع مستوى الكليسيريدات الثلاثية نتيجة عدم تحولها إلى أحماض دهنية وكليسيرول . (Nelson and Cox, 2000)

كما لاحظ Verzehi *et al*. (1998) باستمرار ارتفاع تركيز كلوكوز الدم تستمر الزيادة في انتاج الكليسيريدات الثلاثية من مصادره الداخلية ومن الكبد تحديدا وسبب الزيادة قد يعود الى انخفاض نشاط انزيم لايبيز البروتينات الدهنية Lipoprotien lipase في الانسجة الدهنية وذلك لان وجود الانسولين ضروري لفعالية الانزيم الذي يعمل على تجزئة وتحليل الكليسيريدات الثلاثية تحت الظروف الطبيعية لذا فأرتفاع السكر ونقصان او غياب الانسولين يتسبب بأنخفاض هذا الانزيم ممايؤدي الى تجمع الكليسيريدات الثلاثية بوصفها مصادر بديلة للطاقة (Kovar *et al*.,2004; Jasmine and Diasy,2007) .

7.3.4. التغيرات في مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة :

تشير نتائج الجدول (4-9) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت ارتفاعا في مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الا أن هذا الارتفاع لم يصل الى مستوى المعنوية ($P>0.05$) ، و ان مستوى الارتفاع لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لمدة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-9) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى HDL mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 46.60 ±2.73 A	a 47.80 ±1.77 A	a 44.00 ±2.34 A	a 46.40 ±1.50 A	a 46.20 ±1.16 A	a 46.20 ±0.85
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 47.40 ±2.20 A	b 37.40 ±1.54 B	b 37.60 ±2.42 B	b 38.40 ±2.13 B	b 38.00 1.73 B	b 39.76 ±1.14
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 47.00 ±1.41 A	b 38.60 ±1.03 B	ab 42.80 ±1.98 BA	a 44.40 ±1.54 BA	a 47.20 ±1.07 A	a 44.00 ±0.80
متوسط المعاملات	47.00 ±0.99 A	41.27 ±1.47 B	41.47 ±1.42 B	43.07 ±1.31 B	43.80 ±1.32 B	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب انخفاضا في تركيز HDL في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج الدراسات التي اجريت على الارانب لاحظ Ahmed *et al* (2008) و Shafiq (2012) حصول انخفاض في تركيز HDL في مصل دم الارانب المستحدث فيها داء السكري بوساطة الالوكسان وهذا قد يكون بسبب نقص الانسولين وارتفاع السكر في

الدم قد يحفز ايض الانزيم الكبدي المحلل للدهون Hepatic lipase الذي يتأثر بفعل الاختلالات الايضية ومن ثم يقوم بتجزئة جزيئة HDL واخذ الكوليستيرول من داخل خلايا الكبد ليتم تحويلها الى احماض الصفراء (Tan *et al*.,2000) . واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع النتائج التي حصل عليها Rekha *et al* (2010) و(النائلي)2013 من خلال دراستة التي اجراها على الجرذان المستحدث بها داء السكري وعزى السبب الى انخفاض مستويات HDL نتيجة الاجهاد التأكسدي التي سببها مرض داء السكري وارتفاع مستوى السكر في الدم والذي يعود الى قلة تحلل جزيئات VLDL والى تغيرات وظيفية في الكبد يؤدي ذلك الى تثبيط انتاج HDLمن خلال اعاقة نقل كل من Apoproteins والدهون المفسفرة من اللايبوبروتينات الغنية بالكليسيريدات الثلاثية الى HDL ومن ثم تعطيل عملية نقل الكوليستيرول من الدم الى الكبد (Countinho *et al* .,2008) .

8.3.4. التغيرات في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة :

يلاحظ من الجدول (4-10) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا ($P<0.05$) في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-10) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى L DL mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجةب50ملغ م\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجةب100 ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجةب150 ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 21.20 ± 1.19 A	a 19.40 ±1.69 A	a 24.40 ±2.04 A	a 22.60 ±1.56 A	a 19.60 ±1.31 A	a 21.44 ±1.19
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 18.40 ±1.38 A	b 99.00 ±7.58 CB	b 108.40 ±8.26 B	b 94.40 ±2.64 C	b 102.40 ±6.33 CB	b 84.52 ±4.31
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 18.80 ±1.47 AD	b 100.60 ±4.03 B	a 30.60 ±2.01 CA	a 32.60 ±2.90 C	a 16.40 ±1.03 D	c 39.80 ±3.83
متوسط المعاملات	19.47 ±1.45 A	73.00 ±4.42 B	54.47 ±3.98 C	49.87 ±3.61 CD	46.13 ±4.22 D	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

اظهرت نتائج الدراسة ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في تركيز LDL في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج الدراسات في الجرذان التي اجراها Rekha *et al*. (2010) و الصافي (2013) حيث لاحظا حدوث ارتفاع معنوي في مستوى الدهون البروتينية واطئة الكثافة LDL في مصل الدم للجرذان المصابة بداء السكري وقد اتفقت هذه النتائج مع دراسة اجريت على مجموعة من

المرضى المصابين بداء السكري حيث لوحظ حصول ارتفاع في مستوى تركيز الدهون البروتينية واطئة الكثافة LDL فضلا عن مستوى تركيز الدهون الاخرى (Bury *et al*.,2007) ويمكن أن يعزى سبب هذا الارتفاع في تركيز LDL إلى انخفاض فعالية إنزيم لايبوبروتين لايبيز مما يؤدي إلى عدم تحلل الكليسريدات الثلاثية وتحول معظم VLDL إلى LDL مما يؤدي إلى ارتفاع مستواه في مصل الدم ويكون غير مرغوب فيه لكونه يشكل عامل خطورة لتطوير أمراض القلب (Daisy *et al*., 2009) .

9.3.4. التغيرات في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا :

تشير نتائج الجدول (4-11) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا ($P<0.05$) في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-11) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرةعلى مستوى VLDL mg/dl في مصل دم ذكورالارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 14.40 ±0.74 A	a 13.60 ± 0.51 A	a 15.00 ±0.54 A	a 14.60 ±0.51 A	a 15.80 ±0.66 A	a 14.68 ±0.29
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 15.00 ±0.54 A	b 40.00 ±2.03 B	b 38.20 ±1.16 B	b 38.00 ±1.95 B	b 39.20 ±2.43 B	b 34.08 ±2.52
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 14.20 ±0.38 A	b 35.40 ±1.68 B	a 17.60 ±1.51 A	a 21.00 ±1.25 A	a 13.60 ±0.51 A	c 20.36 ±1.90
متوسط المعاملات	14.53 ±0.32 A	29.67 ±3.97 B	23.60 ±2.81 C	24.53 ±2.16 C	22.87 ±2.20 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية P<0.05

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية P<0.05

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في مستوى VLDL في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج دراسة كل من Niu and Evans (2008) حول تأثير السكري في البروتينات الدهنية في الارانب المصابة بداء السكري تجريبياً، حيث لاحظا حدوث ارتفاع في مستوى VLDL قد يكون بسبب تثبيط انزيم لايبوبروتين لايبيز تحت تأثير داء السكري وانخفاض معدل ايض VLDL ومن ثم ارتفاع مستواه في مصل الدم (Kovar *et al.*,2004) نتيجة نقصان عدد مستقبلات VLDL بفعل السكري مسبباً عدم دخوله للانسجة وبقاءه في المجرى الدموي (Iwasaki *et al*., 2005) كما ان نقصان الانسولين يحفز تكونAPolipoprotein الخاصة بتكوين VLDLمع انخفاض تحلل الدهون مسببا زيادة فيVLDL (Chon *et al* .,1994) .

لقد اشارت نتائج دراسات أخرى أجريت على الجرذان المصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان لمعرفة تأثر مستوى VLDL بمدى الإصابة بداء السكري اذ وجدوا ارتفاع تركيز VLDL عند الحيوانات المصابة بالمقارنة مع السليمة (محمد وآخرون،2011 ;Ene *etal*.,2007) ويعزى السبب في ذلك الى انخفاض فعالية انزيم Lipoprotein Lipase والذي يسبب زيادة في تركيز TG ويؤدي في الوقت نفسه الى زيادة تركيز VLDL .

كما اظهرت الدراسة ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا في مستوى الكليسريدات الثلاثية و LDL وVLDL وارتفاعا غير معنويا في مستوى HDL مصل الدم وجائت هذه النتيجة متفقة مع دراسة Kousar *et al* (2011) التي اجريت على الجرذان ، اذ لاحظ ان معالجة الجرذان بمستخلص الكزبرة بجرعة (100mg/kg) ولمدة ثلاث اسابيع تأثير كبير ضد ارتفاع الدهون التي سببت احتشاء عضلة القلب اوالذبحة القلبية . عن طريق خفض مستوى الكليسريدات الثلاثية وLDL وزيادة في مستوى HDL مصل دم الجرذان , الكزبرة تحتوي كمية كبيرة من الفينولات المتعددة وهذه الفينولات المتعددة هي مضادات اكسدة قوية تقلل من الاجهاد التأكسدي ولها اهمية كبيرة في الوقاية من الجذور الحرة المرتبطة بالامراض .

وكذلك تبين ان الكزبرة تقلل الامتصاص وتزيد تكسير الدهون ، والنتائج قورنت مع الادوية العشبية المتوفرة تجاريا لخفض الدهون ومن هذه النتائج كان من المفترض ان الكزبرة يمكن ان تستخدم من الاعشاب الوقائية والعلاجية ضد الدهون (Lal *et al*.,2004) .

بذور الكزبرة تمتلك فعالية مميزة لتخفيض الدهون في الانسجة المأخوذة من مجاميع الجرذان التجريبية والتي تم تغذيتها بكميات غذاء عالية الدهون ولذلك نشاهد ارتفاع عالي مميز بمستوى

الكوليسترول والدهون الثلاثية TG وهناك ارتفاع مميز لفعالية كل من بيتا-هيدروكسي ، بيتا-مثيل كلوتاريل كواي رديكتيز وبلازما لسثين كوليسترول اسيل ترانسفيريز وفي مجاميع الجرذان التجريبية تم ملاحظة مستوى LDL و VLDL قد انخفض بينما مستوى HDL ارتفع الحيوانات التجريبية مقارنة بمجاميع السيطرة السليمة ، ان زيادة فعالية بلازما لسثين كوليسترول اسيل ترانسفيريزLCAT تحفز انحلال اوتكسر الكوليسترول الى احماض الصفراء البرازية والسترولات الطبيعية تزيد فعالية تخفيض الكوليسترول (Dhanapakiam *et al*.,2008) .

10.3.4. التغيرات في مستوى الإنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين ALT & AST :

أظهر الجدولين (4-12) و(4-13) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى انزيميAST و ALT في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبجرع 100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا ($P<0.05$) في مستوى انزيميAST و ALT في حين الجرعة 50 ملغم/كغم من المستخلص قد ادت الى انخفاض غير معنوي ($P>0.05$) في مستوى انزيم ALT في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدولين ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في مستوى انزيميAST وALT في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-12) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى AST U/L في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 18.00 ±3.42 A	a 18.80 ±2.05 A	a 21.40 ±3.75 A	a 18.80 ±3.04 A	a 00.21 ±3.26 A	a 19.6 ±1.32
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 19.20 ±2.26 A	b 48.80 ±3.56 B	b 50.60 ±5.72 B	b 52.20 ±3.48 B	b 53.60 3.50 B	b 44.88 ±3.02
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذورالكزبرة	a 19.80 ±2.18 A	c 59.20 ±3.13 B	a 23.40 ±3.70 A	a 19.40 ±2.06 A	a 15.40 ±1.91 A	c 27.44 ±3.50
متوسط المعاملات	19.00 ±1.82 A	42.27 ±4.70 B	31.80 ±4.30 C	30.13 ±4.46 C	30.00 ±4.78 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

جدول (4-13) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى ALT U/L في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 39.80 ±4.06 A	a 38.80 ±3.01 A	a 41.60 ±4.78 A	a 39.60 ±3.77 A	a 38.20 ±3.56 A	a 39.60 ±1.61
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 38.00 ±3.33 A	b 67.60 ±3.83 B	b 74.80 ±2.59 B	b 67.60 ±3.08 B	b 74.20 2.85 B	b 64.44 ±2.99
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 39.00 ±4.43 A	c 77.80 ±2.77 B	c 56.20 ±2.26 C	c 49.00 ±2.73 DC	c 42.80 ±2.93 AD	c 52.96 ±3.00
متوسط المعاملات	38.93 ±2.06 A	61.40 ±4.64 B	57.53 ±7.61 B	52.07 ±3.50 C	51.73 ±4.50 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في فعالية أنزيمي الكبد AST وALT في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج الدراسة التي أجراها Ani *et al.* (2011) والموسوي (2012) والنائلي (2013) على الحيوانات التجريبية المستحدث بها داء السكري . كما وجد الباحث Ahmed *et al* (2008) من نتائج فحوصات خاصة بالكبد Liver

.Biochemical test (LBT) ارتفاعاً في مستوى انزيمي AST وALT الحيوانات المصابة بداء السكري . ويعزى سبب ذلك إلى تكون الجذور الحرة التي أدت الى ارتفاع معدلات هذه الانزيمات، إذ لهذه الجذور دور في تحطم ونخر خلايا الكبد وبالتالي تسبب تحرر هذه الانزيمات الى مجرى الدم،كما تسبب هذه الجذور تشمع وتلف نسيج الكبد ومن ثم تفقد مستقبلات الانزيم الموجودة على الخلايا الظهارية المبطنة لقناة الصفراء وحول الوعاء المركزي ممايتسبب في زيادة تحرر الانزيمات الى خارج الخلايا (Prakasam *et al.*, 2004 ; Al-Wabel *et al.*,2008) ، ويزداد مستوى الانزيمات ايضا عند حصول تلف في خلايا البنكرياس والكليتين وكريات الدم الحمر، وان اي خلل في التركيب الخلوي للكبد يزيد من مستوى هذه الانزيمات خصوصا عند حصول تنخر في الكبد (Tchounwou *et al.*, 2004) . وزيادة في تركيز هذه الإنزيمات في مرض داء السكري قد يكون نتيجة لضعف الكبد ونتيجة لتسربها من الأنسجة ثم الهجرة إلى مصل الدم (Prince and Meno,1999) . كما ان زيادة نسبة الدهون وبالذات الكوليسترول في الكبد مكوناً مايعرف بظاهرة التهاب الكبد الدهني وتجمع الاحماض الدهنية نتيجة لارتفاع نسبة سكر الكلوكوز في الدم يمكن ان يعزى اليها ارتفاع مستوى انزيمي AST و ALT (Kim *et al.*,2006) .

11.3.4. التغيرات في مستوى أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP :

تبين نتائج الجدول (4-14) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويلاحظ ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا ($P<0.05$) في تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-14) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى ALP U/L في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داءالسكري	a 65.60 ±6.83 A	a 67.00 ±8.79 A	a 52.60 ±6.35 A	a 46.00 ±7.57 A	a 52.80 ±6.93 A	a 56.80 ±4.57
بعد شهر من استحداث داءالسكري	a 67.80 ±8.96 A	b 139.00 ± 9.74 B	b 144.20 ±7.00 B	b 154.4 ±11.63 B	b 140.60 ±8.74 B	b 129.2 ±7.42
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذورالكزبرة	a 59.20 ±10.83 A	b 145.60 ±7.10 B	a 51.40 ±8.79 CA	a 35.20 ± 3.93 C	a 31.80 ±3.48 C	a 64.64 ±9.04
متوسط المعاملات	64.20 ±4.92 A	117.20 ±10.58 B	82.73 ±12.29 C	78.53 ±15.13 C	75.07 ±13.11 AC	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في مستوى أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج الدرسات التي اجراها الصافي (2013) على الجرذان المصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان ، ومتفقة مع دراسة العبادي والعلي (2010) التي بينتا ان ارتفاع تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP هو علامة تشير لتلف الكبد الذي قد

يكون راجعا في المقام الأول إلى زيادة في مستويات الكلوكوز في الدم، و تولد الجذور الحرة وثانيا بسبب آثار داء السكري وآلالوكسان (Szkudelski , 2001) .

وقد تعزى الزيادة في مستوى الإنزيم الى تحطم بعض الأنسجة كنسيج الكبد نتيجة الاختلال الوظيفي في عملية تمثيل المواد أو قلة تدفق الإفراز الصفراوي أو زيادة محتوى الإنزيم في بعض الأنسجة (Gopal and Rosen, 2000) كذلك تبين إن نسبة الإصابة بتليفات البنكرياس عند مرضى داء السكري تبلغ 54% ، ومن المعلوم، إن قناة الصفراء التي يطرح من خلالها الإنزيم تمر عبر البنكرياس لذلك فأن أصابه البنكرياس قد تؤدي الى ارتفاع الأنزيم نتيجة لتأثر القناة الناقلة (Hanna *et al.*, 1997; Hanley *et al.*, 2004) . ويرتبط مرض داء السكري على المدى الطويل مع اختلال وظيفي، وضرر، وفشل مختلف الأجهزة، وخاصة العينين والكليتين والأعصاب والقلب والكبد والدم وما يتبعها من تغير هرموني (Singh *et al.*, 2011) .

كما اظهرت الدراسة ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا في مستوى انزيمي AST وALT و أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم ،انزيمات الكبد مثل AST و ALT وALP و هي علامة لوظائف الكبد وسلامته (Adaramoye *et al.*,2008) هذه الانزيمات ارتفعت في الضرر الخلوي لتسمم الكبد الحاد اوالمعتدل (Jens and Hanne,2002) .

بوساطة الكزبرة كبحت زيادة فعالية AST و ALT وALP ومستوى الكوليسترول وامكانية المستخلص لتوفير حماية ضد ضرر الكبد والكلى (Wangensteen *et al.*,2004) ونسبة كبيرة من الكزبرة لها فعالية مضادة للاكسدة وتعزى الى وجود المركبات الفينولية .

ان القلويدات ومركبات الفينول والفلافونيدات والايزوكيورستين والكيورستين . وجدت بكثرة في المستخلصات الكحولية لبذور الكزبرة تمتلك فعالية مميزة لحماية الكبد من رابع كلوريد الكاربون CCl4 بوساطة تخفيض وزن الكبد وفعالية AST و ALT وALP والبليريوبين في الحيوانات المتسممة برابع كلوريد الكاربون CCl4 ان تجريع مستخلص الكزبرة بجرعة 300 mg/ kg اظهرت اختفاء الترسبات الدهنية والتنكسات الناتجة من التضخم ممايؤكد فعاليتها لحماية الكبد (Pandey *et al.*,2011) .

12.3.4.التغيرات في مستوى الكرياتنين في مصل الدم :

أظهر الجدول (4-15) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكرياتنين في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً في مستوى الكرياتنين في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى مستوى المعنوية ($P>0.05$) .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكرياتنين في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-15) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى الكرياتنين mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 0.95 ±0.10 A	a 0.87 ±0.06 A	a 0.97 0.25 A	a 1.03 ±0.07 A	a 1.11 ±0.04 A	a 0.99 ±0.04
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 0.99 ±0.12 A	b 1.76 ±0.19 AB	b 1.99 ±0.30 B	b 2.12 ±0.25 B	b 1.94 0.11 B	b 1.76 ±0.20
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 0.98 ±0.13 A	a 2.41 ±0.25 B	a 1 .17 ±0.16 AC	a 0.99 ± 0.10 AC	a 0.93 ±0.09 AC	c 1.30 ±0.17
متوسط المعاملات	0.97 ±0.03 A	1 .68 ±0.20 B	1.38 ±0.28 AB	1.38 ±0.17 AB	1.33 ±0.13 AB	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في مستوى الكرياتنين في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج ما اشارت اليه الدراسة التي اجريت على الارانب Shafiq (2012) ودراسة اخرى اجريت على الجرذان العيسى (2004) حيث وجد زيادة معنوية في مستوى الكرياتنين في حيوانات التجارب المعاملة بالالوكسان مقارنة بمجموعة السيطرة قد يكون بسبب

حدوث مضاعفات داء السكري على الكلية حيث تتأثر الكلية كبقية اعضاء الجسم بداء السكري كما ورد ذلك في دراسة كل من Nosadini *et al.*(1993) و costa-e-Froti and Fonteles(1995) وتعتبر الزيادة معنوية في مستوى الكرياتنين في الحيوانات المعاملة بالالوكسان مؤشرلحدوث خلل في وظيفة الكلية بفعل المرض . وربما قد يكون هذا الخلل في وظيفة الكلية ناتج عن تأثير سمية عقار الالوكسان(Evan *et al.*,1984) . وهذا يتوافق مع النتائج التي حصل عليها الباحث Lenzen *et al.* (1996) الذي وجد ان جرعات عالية من الالوكسان تسبب نخرا في النبيبات الكلوية كذلك دراسة (Evan and Luft,1980;Bell *et al.*,1980) .

13.3.4. التغير في مستوى اليوريا في مصل الدم :

أظهر الجدول (4-16) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى اليوريا في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا ($P<0.05$)في تركيز اليوريا في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في مستوى اليوريا في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-16) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى اليوريا mg/dl في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 35.09 ±2.18 A	a 35.66 ±2.21 A	a 35.92 ±2.58 A	a 35.02 ±3.05 A	a 33.10 ±3.24 A	a 34.96 ±1.54
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 33.10 ±2.05 A	b 53.44 ±2.50 B	b 50.80 ±2.96 B	b 52.26 ±2.67 B	b 51.18 2.20 B	b 48.16 ±1.67
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 34.05 ±3.68 ACD	c 59.45 ±3.08 B	a 37 .60 ±2.68 C	a 30.62 ± 1.63 D	c 23.35 ±1.74 E	a 37.01 ±3.21
متوسط المعاملات	34.08 ±2.86 A	49 .52 ±2.99 B	41.44 ±2.14 C	39.30 ±2.78 C	35.88 ±4.40 AD	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في مستوى اليوريا في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج ما اشارت اليه دراسات Bartosikova *et al* (2003) و Shafiq (2012) و (النائلي)2013 . يفسر هذا الارتفاع في اليوريا بشكل اساس المضاعفات المزمنة التي تحدث في بعض أعضاء الجسم نتيجة الاصابة الطويلة بداء السكري ومنها الـ Diabetic

nephropathy الذي يتميز بتغيرات سلبية متدرجة وبطيئة في وظيفة الكلى ينجم عنها ارتفاع مستوى اليوريا (Uremia) والكرياتنين في الدم (Le Roith *et al* , 2000 ; Bartosikova *et al* , 2003) . ويمكن ان يعزى الارتفاع في اليوريا ايضا الى فقدان المصدر المباشر للطاقة في الجسم (الكلوكوز) بسبب غياب الانسولين ولجوء الحيوان الى استغلال البروتين كمصدر بديل للطاقة والذي ينجم عنه تكوين كميات كبيرة من اليوريا (عداي و حنا ، 1987) .

كما أظهرت الدراسة أن معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً معنويا في مستوى يوريا الدم وجاءت هذه النتيجة متفقة مع دراسة Haggag (2011) بين ان ذكور الجرذان المصابة بالتسمم والتي غذيت بمسحوق بذور الكزبرة سبب انخفاضا معنويا في مستويات مصل اليوريا والكرياتنين مقارنة مع الجرذان التي تركت بدون اعطاء لمسحوق الكزبرة .

14.3.4. التغيرات في مستوى المالوندايالديهايد (MDA) في مصل الدم :

أظهر الجدول (4-17) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد أدى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى المالوندايالديهايد في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً غير معنويا ($P>0.05$) في مستوى المالوندايالديهايد في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الانخفاض لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة .

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في مستوى المالوندايالديهايد في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الانخفاض معنوي ($P<0.05$) بعد شهرمن التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-17) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى المالوندايالديهايد MDA (mmol/L) في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	2.08 ±0.33	2.30 ±0.30	2.76 ± 0.31	2.68 ± 0.36	2.72 ±0.27	a 2. 51 ±0.14
بعد شهر من استحداث داء السكري	2.44 ±0.36	4.36 ±0.74	4.38 ±0.56	4.72 ±0.49	4.48 ±0.82	b 4.08 ±0.30
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	2.76 ±0.20	4.26 ±0.54	3.76 ±0.50	2.98 ± 0.34	2.76 ±0.21	c 3.30 ±0.22
متوسط المعاملات	2.43 ±0.19 A	3 .64 ±0.38 B	3.63 ±0.37 B	3.46 ±0.32 B	3.32 ±0.35 B	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في مستوى المالوندايالديهايد MDA في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج العديد من الدراسات Mahboob *et al.* (2005) و Cuerda *et al.*(2011) وفي الجرذان (النائلي،2013) . التي أكدت أن الإجهاد التاكسدي الناتج من داء السكري يؤدي الى زيادة بيروكسيد الدهن ومن ثمّ زيادة نواتجه النهائية المتمثل

بالمالوندايالديهايد من خلال تحويل بيروكسيد الدهن للأحماض الدهنية غير المشبعة إلى المالوندايالديهايد الذي يعكس حالات زيادة توليد الجذور الحرة والكرب التأكسدي .

إذ أكدت العديد من الدراسات أن حالات داء السكري تؤدي الى زيادة تدفق حامض الاراجيدونك Arachidonic acid وتكوين المالوندايالديهايد (Low *et al.*, 1997) ، وان ارتفاع مستوى سكر الدم المزمن يؤدي الى الإجهاد التأكسدي الذي يؤدي بدوره الى زيادة توليد الجذور الحرة وحدوث مضاعفات داء السكري، لذا تؤدي مضادات الأكسدة دورا مهما في منع حدوث هذه المضاعفات، إذ إن ارتفاع مستوى سكر الدم يعمل على تنشيط عملية بيروكسد الدهن ومن ثم تقل مستويات مضادات الأكسدة وبهذا تسهم بشكل كبير في حدوث مضاعفات المرض لدى مرضى داء السكري (Sabu and Ramadasan, 2002) وكذلك يؤدي ارتفاع سكر الدم إلى زيادة في تكوين المالوندايالديهايد MDA (Slatter, 2000) .

وقد وجد في العديد من الدراسات أن زيادة مستوى السكر في الدم تؤدي الى الزيادة المفرطة في توليد الجذور الحرة وتجمع نواتج بيروكسيد الدهن Lipid peroxidation (LPO) وخاصة المالوندايالديهايد Malondaialdehyde (MDA) في سوائل وأنسجة الجسم المختلفة (Wysocka *et al.*, 1995 ; Slatter *et al.*, 2000) .

كما اظهرت الدراسة ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضاً غير معنويا في مستوى المالوندايالديهايد MDA بسبب فعالية مضادات الاكسدة للمستخلص التي تعود الى المركبات الفينولية الموجودة بالبذور وان هذه المواد (b-carotene, b-cryptoxanthin epoxide, lutein-5, 6-epoxide, violaxanthin and neoxanthin) قد تم التأكد من مستخلصات مختلفة القطبية من أوراق وبذور الكزبرة وزيت الكزبرة فعاليتها كمضادة للاكسدة في الغذاء والتي تعمل لزيادة فعالية الكزبرة كمضادة للاكسدة ولها قوة كمضاد للاكسدة طبيعي وبذلك تثبط كل عمليات الاكسدة (Melo *et al.*, 2003; Wangensteen *et al.*, 2004) . وان للمواد الفعالة لبذور الكزبرة بالاخص الاحماض الدهنية الاساسية والمواد المانعة للاكسدة ذات التأثير المضاد والكابح للجذور الحرة مثل Tocopherol, Sterol, Carotenoids, Phospholipids (Ramadan *et al.*,2003)، وان لتلك المكونات فعل تآزري مضاد للاكسدة،إذ يعمل Carotenoids كمضاد أكسدة اولي عن طريق اصطياد الجذور الحرة وكمضاد ثانوي لإخماد وتقليل تأثير الأوكسجين الأحادي(Reische *et al.*,2002) ،والكاروتينات الموجودة في المستخلص اظهرت كسح عالي لجذور الهيدروكسيل الكامنة لذلك تحمي الخلايا من الاجهاد التأكسدي (Peethambaran *et al.*, 2012) . اما بالنسبة لعمل Tocopherol

Sterol, فتتداخل مع السطوح الزيتية وتحرر الهيدروجين وتثبط خطوة توالد وانتشار الجذور الحرة أما في ما يخص Phospholipids فهو يعمل بشكل تآزري مع Tocopherol اذ يعمل على خفض اكسدة الدهون في الأنسجة مما يقلل الاجهاد التأكسدي (Haila *et al.*,1996; Hudson and Ghavami,1984) .

وان احتواء البذور على Phathalids التي تمتلك فعالية مضادة للتسرطن ، ومن المعروف ان تلك المادة تعمل على رفع مستوى مضادات الاكسدة في الدم وخصوصا Glutathione- S- Transferas (Wild man,2000) .

كما لابد ان ننوه الى فعل حامض الاسكوربيك والفلافونويدات التي تعمل على كبح تواجد وانتشار الجذور الحرة (Wenger and Fintelmann,1999) .

15.3.4. التغيرات في مستوى هرمون الانسولين في مصل الدم :

أظهر الجدول (4-18) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون الانسولين في مصل الدم مقارنة بمستواه في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) في مستوى هرمون الانسولين في مصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة ، الا ان مستوى الارتفاع لم يصل الى ماهو عليه في مجموعة السيطرة السليمة.

كما بين الجدول ان لفترة التجريع تاثير معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون الانسولين في مصل الدم لذكور الأرانب حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) بعد شهر من التجريع بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة مقارنة مع بعد شهر من استحداث داء السكري .

جدول (4-18) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة على مستوى هرمون الانسولين µmole/L في مصل دم ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

المعاملة / المدة	G1 السيطرة	G2 استحدث بها داء السكري	G3 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب50ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G4 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب100ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	G5 استحدث بها داء السكري ومعالجة ب150ملغم\كغم من مستخلص بذور الكزبرة	متوسط المدة
قبل استحداث داء السكري	a 164.80 ±4.27 A	a 165.30 ±5.05 A	a 158.00 ±4.67 A	a 161.00 ±4.07 A	a 164.40 ±5.47 A	a 162.70 ±3.01
بعد شهر من استحداث داء السكري	a 159.40 ±3.46 A	b 59.20 ±2.13 B	b 53.40 ±2.40 B	b 58.40 ±2.80 B	b 57.40 2.72 B	b 77.56 ±2.41
بعد شهر من التجريع بمستخلص بذور الكزبرة	a 166.00 ±4.60 A	c 49.60 ±2.65 B	c 74.20 ±2.35 C	c 87.80 ±2.05 D	c 104.40 ±2.48 E	c 96.40 ±4.05
متوسط المعاملات	163.40 ±3.52 A	91.37 ±4.56 B	95.23 ±4.15 B	102 .40 ±5.59 C	108 .73 ±4.36 D	

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

الحروف الصغيرةالمختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب انخفاضا في مستوى هرمون الانسولين في مصل دم ذكور الأرانب وهذا يتفق مع نتائج الدراسات التي اجراها (2012) Shafiq على الارانب ومع نتائج ماتوصل إليه (النائلي،2013) التي اجريت على الجرذان وكذلك اتفقت تلك النتائج مع ماتوصل إليه Nammi *et al.* (2003) و Ramalingam and Leelavinothan (2005) ، إذ إن داء

السكري هو اضطراب مزمن في الغدد الصماء يتميز بمستويات عالية من الكلوكوز في الدم نظراً لعدم كفاية إفراز الأنسولين من البنكرياس أو الاستخدام غير السوي للأنسولين من قبل الخلايا المستهدفة (Piero *et al.*, 2011) .

أن حقن الالوكسان يسبب مرض داء السكري عن طريق التدمير السريع لخلايا β، الأمر الذي يؤدي إلى الحد من إطلاق الأنسولين وارتفاع في نسبة السكر في الدم والامتصاص السريع للأنسولين من قبل خلايا هي أكثر حسماً لنقص الإنسولين (Subbiah *et al.*, 2005)، كما أن الدور الذي يلعبه داء السكري في تكوين الإجهاد التأكسدي وتكوين أنواع الأوكسجين الفعال والذي بدوره يؤدي الى اختزال خلايا بيتا المنتجة للأنسولين (Szkudelski *et al.*, 2001) .

كما اظهرت الدراسة ان معاملة الحيوانات المصابة بالسكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) في مستوى هرمون الانسولين في مصل الدم و يعزى الى احتواء مستخلص الكزبرة على مواد فعالة ذات تأثير مشابه للانسولين (insulin-like action) ومواد اخرى تحفز افراز الانسولين من خلايا بيتا البنكرياسية غير المحطمة (Gray and Flatt, 1999) .

ويمكن ان يعزى السبب في ذلك ايضاً الى احتواء نبات الكزبرة على التانين (Tannin) (Uma-Pradeep *et al.*, 1993) الذي يعمل على تحفيز افراز الانسولين اذ اشارت الدراسة التي اجراها الباحثون Gray *et al.* (2000) الى ان مادة حامض التانيك (tannic acid) الموجودة في المستخلص المائي لنبات البلسان *Sambucus nigra* (elder) عملت على تحفيز افراز الانسولين .

16.4. التغيرات الوزنية للاعضاء الحيوية (الكبد والكلية) :

أظهر الجدول (4-19) بان استحداث داء السكري التجريبي في حيوانات التجربة قد ادى الى ارتفاعا غير معنويا ($P>0.05$) في وزني الكبد والكلية مقارنة بالاوزان في مجموعة السيطرة السليمة التي لم تحقن بالالوكسان ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضا غير معنويا ($P>0.05$) في وزني الكبد والكلية مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة .

جدول (4-19) تأثير المستخلص المائي لبذور الكزبرة في وزن بعض اعضاء الجسم (gm) لذكور الارانب المستحدث بها داء السكري .

وزن الاعضاء (gm) / المعاملة	الكبد	الكلية
G1 السيطرة	A 35.91 ±3.60	A 3.85 ±0.33
G2 مستحدث بها داء السكري	A 39.32 ±1.73	A 4.86 ±0.50
G3 مستحدث بها داء السكري ومعالجة ب 50ملغم من مستخلص بذور الكزبرة	A 38.74 ±2.13	A 4.30 ±0.84
G4 مستحدث بها داء السكري ومعالجة ب 100ملغم من مستخلص بذور الكزبرة	A 37.44 ±1.41	A 3.95 ±0.08
G5 مستحدث بها داء السكري ومعالجة ب 150ملغم من مستخلص بذور الكزبرة	A 36.39 ±1.54	A 3.70 ±0.26

المعدل ± الخطأ القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية$P<0.05$

1.16.4. وزن الكبد :

اظهرت النتائج حصول ارتفاعا غير معنويا ($P>0.05$) في وزن الكبد في مجموعة الارانب المصابة بداء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة السليمة ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضا غير معنويا ($P>0.05$) في وزن الكبد مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة .

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا غير معنويا ($P>0.05$) في وزن الكبد في مجموعة الارانب المصابة بداء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة السليمة

وهذا يتفق مع نتائج الدراسات التي اجراها كل من الزوري (2009) و Al-Joubori (2012) مما يشير الى ارتفاع السكر ونقص الانسولين في الدم له دور في حدوث تضخم الخلايا الكبدية نتيجة لتجمع الدهون والاحماض الدهنية داخلها استجابة لعمليات تحلل الدهون (Mir *et al.*,2008) . كذلك استجابة لزيادة تركيز السكر في الدم اذ تعمل خلايا الكبد على خزن الكلوكوز الفائض على شكل كلايكوجين يؤدي بدوره الى زيادة وزن الكبد (Goel *et al.*,2004) . واخيرا درس Zafar and Naqvi (2010) تأثير داء السكري على اوزان الكبد والكلية والبنكرياس وجدوا زيادة ملحوظة في وزن الكلية و زيادة ضئيلة في وزن الكبد بينما وزن البنكرياس بقي غير متأثر .

وجدت في المستخلصات الكحولية لبذور الكزبرة القلويدات ومركبات الفينول والفلافونيدات والايزوكيورستين والكيورستين إذ تمتلك فعالية مميزة لحماية الكبد من رابع كلوريد الكاربون CCl4 بوساطة تخفيض وزن الكبد في الحيوانات المتسممة برابع كلوريد الكاربون CCl4 فعند تجريع مستخلص الكزبرة بجرعة 300ملغم/كغم اظهرت اختفاء الترسبات الدهنية والتنكسات الناتجة من التضخم ممايؤكد فعاليتها لحماية الكبد (Pandey *et al.*,2011) .

2.16.4. وزن الكلية :

اظهرت النتائج حصول ارتفاعا غير معنويا ($P>0.05$) في وزن الكلية في مجموعة الارانب المصابة بداء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة السليمة ، ويتبين ان معاملة الحيوانات المصابة بداء السكري بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة شهر سببت انخفاضا غير معنويا ($P>0.05$) في وزن الكلية مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة .

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا غير معنويا ($P>0.05$) في وزن الكلية في مجموعة الارانب المصابة بداء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة السليمة وهذا يتفق مع نتائج دراسة Al-Joubori (2012) . من المعروف ان داء السكري يسبب اثارا مشابهة في الانسان وداء السكري التجريبي , يسبب تضخم الكلية بسبب ارتفاع السكر في الدم او فعاليات الايض الاخرى المرتبطة بمرض داء السكري ، ومع ذلك تضخم الكلية هي علامة من علامات داء السكري المعتمد على الانسولين (Ellis *et al.*,1985) . ولوحظ نتائج مشابهة في الجرذان المصابة بداء السكري التجريبي ، كلية الحيوان المصاب بداء السكري وزنها اكثر من 50% من كلية حيوان السيطرة السليمة (Thomson *et al.*,2001) .

في داء السكري زيادة غير مسيطرة في الكلوكوز الخلوي في الكلية مثل زيادة مستويات الكلوكوز تؤدي الى احداث امراض فسيولوجية في جسم المريض وبالتالي فان وزن الكلية الكلي ازداد بشكل ملحوظ خلال داء السكري مع زيادة في وزن البروتينات الكلي (Sochor *et al*.,1982) .

بينت دراسة سابقة ان الجرذان المصابة بداء السكري المستحدث بالستربتوزوتوسين تعاني من نقصان اوفقدان شديد في وزن الجسم المرتبط بزيادة كبيرة في وزن الكلية (Raju *et al*.,2001; Genet *et al*.,2002) .

ان اعطاء مسحوق بذور الكزبرة الى الجرذان المصابة بداء السكري يؤدي الى زيادة فعاليات الانزيمات المضادة للاكسدة في الكلية (Chithra and Leelamma,1999) . وفي دراسة اخرى عند اعطاء مسحوق نبات الكزبرة الى الفئران المعاملة برابع كلوريد الكاربون قد تسبب في حماية الكبد والكلى من التأثير السام لهذه المادة (Haggag,2011) .

17.4. التغيرات النسجية Histological changes :

1.17.4. تأثير داء السكري على نسج كبد :

يلاحظ من الصورة (4-1) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الارانب مجموعة السيطرة السالبة يلاحظ فيه انه مكون من عدة فصيصات كل فصيص يحتوي على وريد مركزي Central vein محاطا بخلايا مكعبة الشكل هي الخلايا الكبدية Hepatocytes ومرتبة بشكل أشرطة وما بين هذه الأشرطة توجد فسح دموية تسمى بالجيبانيات Sinusoids .

تبين الصورة (4-2) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج الكبد، حيث لوحظ في مناطق متعددة من الفصيصات الكبدية احتقان دموي في الأوردة المركزية والجيبانيات الوريدية Venous sinusoids وعدم انتظام الجيبانيات فضلاً عن تلف موضعي Focal destruction تمثل في تنخر Necrosis بعض الخلايا الكبدية وتغلظ أنويتها Pykonosis وإنحلال أغشيتها مع وجود خلايا التهابية احادية النواة وركود مادة الصفراء وتنكس دهني في خلايا الكبد مع تفجي السايتوبلازم مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة الصورة (4-1).

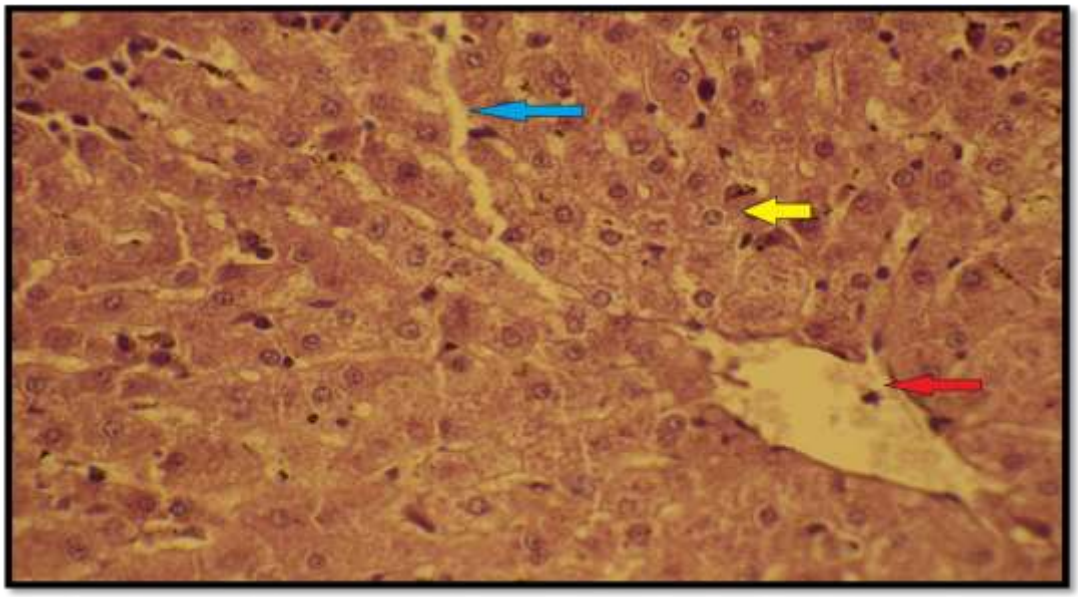
إذ لوحظ حصول تحسن في المقاطع النسجية للكبد بعد العلاج بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم وهو موضح في الصور (4-3) و (4-4) و(4-5) .

توضح الصورة (4-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج الكبد ، حيث يلاحظ في مناطق متعددة بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر يظهر تنخر في بعض الخلايا الكبدية وارتشاح التهابي متوسط في بعض الخلايا

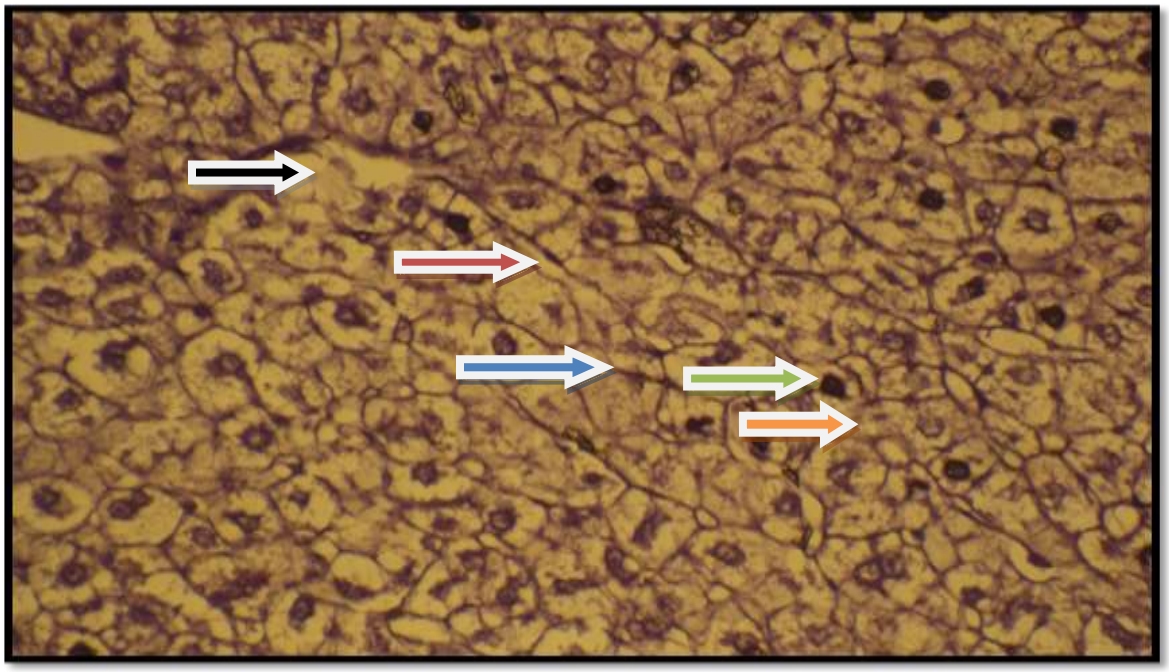
الالتهابية احادية النواة مع ركود بمادة الصفراء والاوعية الدموية وعدم انتظام الجيبانيات مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الصورة (4-2) .

اما الصورة (4-4) توضح مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج الكبد، حيث لوحظ في مناطق متعددة بعد العلاج ب 100ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر يظهر تنخر قليل في بعض الخلايا الكبدية و ارتشاح قليل في الخلايا الالتهابية احادية النواة مع ركود بمادة الصفراء والاوعية الدموية وتوسع بسيط في الجيبانيات مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الصورة (4-2) .

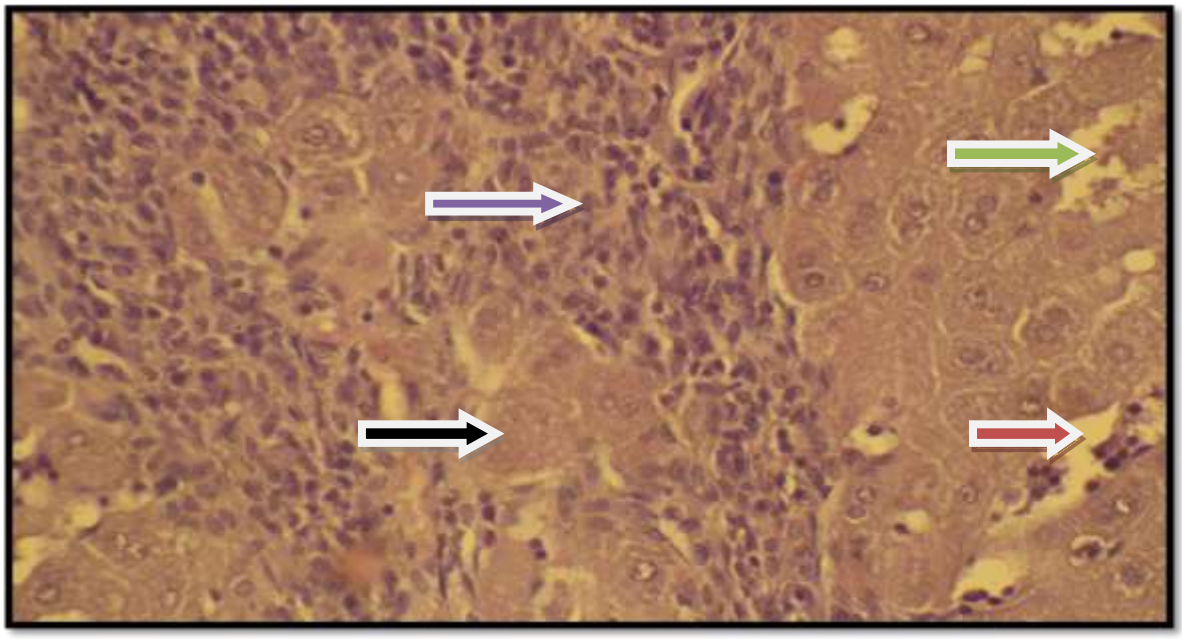
تبين الصورة (4-5) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج الكبد، حيث لوحظ في مناطق متعددة بعد العلاج ب 150 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر يظهرارتشاح شبه منعدم للخلايا الالتهابية احادية النواة مع ركود بسيط جدا بمادة الصفراء والاوعية الدموية وشكل الوريد المركزي والجيبانيات شكلها قريب للشكل الطبيعي وعدم وجود تغيرات نسجية ملحوظة مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الصورة (4-2) .



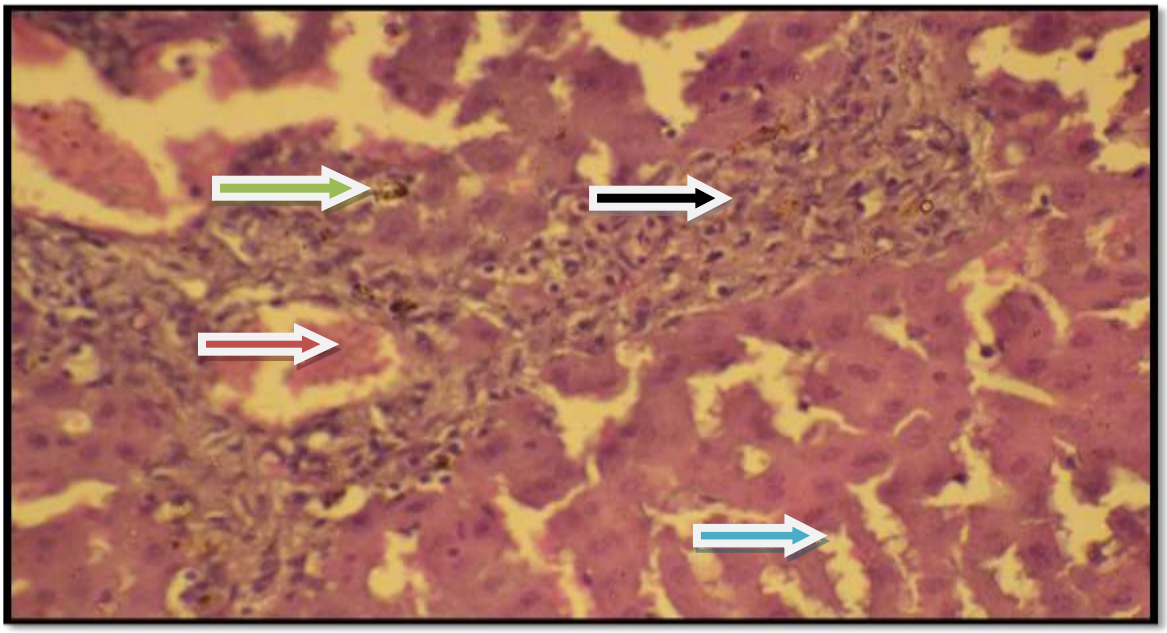
صورة (4-1): مقطع في نسيج الكبد لأرنب سليم يظهر وريد مركزي ← جيبانيات ← خلية كبدية ← H&E (400X) .



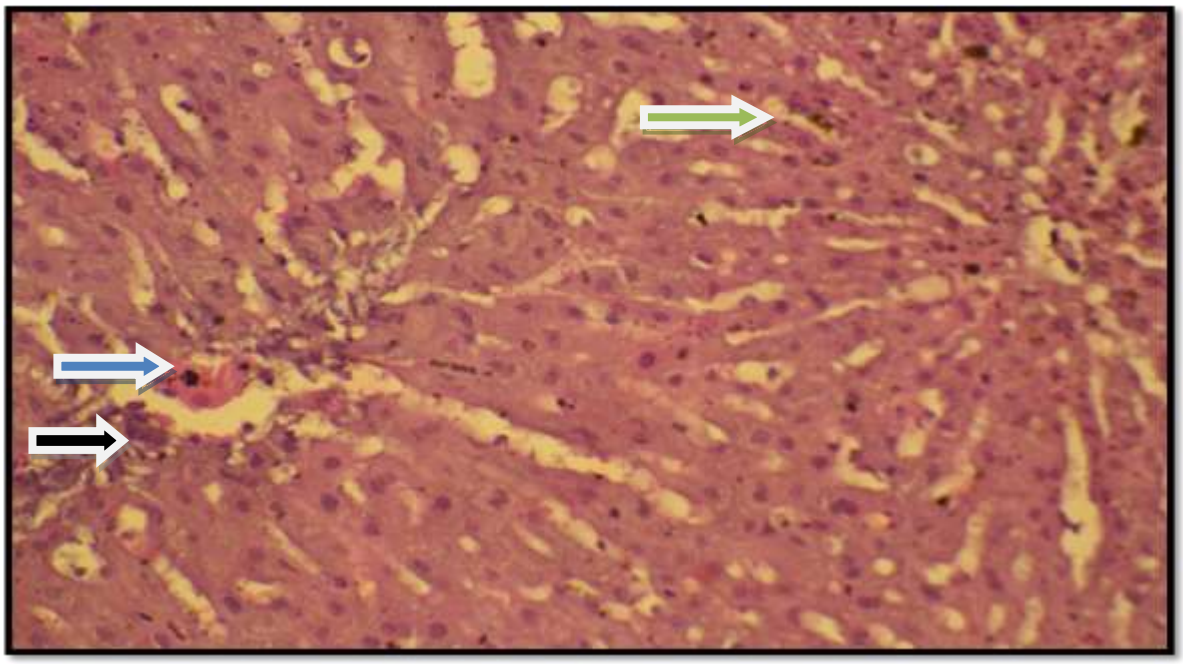
صورة (4-2): مقطع في نسيج الكبد لأرنب مصاب بداء السكري بواسطة الألوكسان قبل العلاج بالمستخلص يظهر تفجي السايتوبلازم تنكس الخلايا تنكس دهني في خلايا الكبد عدم انتظام الجيبانيات تغلظ الانوية H&E (400X) .



صورة (4-3): مقطع في نسيج الكبد لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهرخلايا في النسيج تنخر في بعض الخلايا الكبدية ارتشاح كبير في بعض الخلايا الالتهابية عديدة النواة ركود بمادة الصفراء عدم انتظام الجيبانيات H&E (400X) .



صورة (4-4): مقطع في نسيج الكبد لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 100 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهر خلايا النسيج ارتشاح كبير في بعض الخلايا الالتهابية عديدة النواة ← ركود بمادة الصفراء ← احتقان الاوعية الدموية ← توسع بسيط في الجيبانيات ← H&E (400X) .



صورة (4-5): مقطع في نسيج الكبد لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 150 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهرخلايا النسيج ارتشاح شبه منعدم للخلايا الالتهابية عديدة النواة ← ركود بسيط بمادة الصفراء ← احتقان بسيط بالاوعية الدموية ← الجيبانيات شكلها اقرب للطبيعي وعدم وجود تغيرات نسيجية ملحوظة H&E (400X) .

بينت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في ذكور الارانب أدى إلى حصول تغيرات في كبد ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة وهي متفقة مع دراسة كل من الزوري (2009) و shafiq (2012) التي اجريت على الارانب وقد بينت ان ار تفاع مستوى الكلوكوز بالدم نتيجة الحقن بالالوكسان يؤدي الى حصول توسع بسيط في الجيبانيات ربما يعود سببه الى ضعف التدفق الوريدي على مستوى الوريد الكبدي Hepatic vein او الوريد الاجوف الاسفل Inferior Vena cava ، كما وقد يعود سبب التوسع في الجيبانيات الى ارتفاع ضغط الوريد البوابي الكبدي Hepatic portal vein (Kakar *et al*., 2007) .

وكذلك لوحظ تنخر للخلايا الكبدية وهذا يتفق مع ماتوصلت اليه الباحثة Al-Rawi (2007) من ان الجرذان المصابة بالسكري تعاني من حدوث تنخر في الخلايا الكبدية بسبب ضعف التجهيز الدموي للكبد نتيجة لانسداد شرياني Arterial thrombosis occlusion وحصول تخثر في الشريان الكبدي Hepatic artery والذي يؤدي نقص في الاوكسجين Hypoxia وهذا النقص يسبب تحرر انزيمات الجسيمات الحالة Lysosomal enzymes ومواد افرازية اخرى Secretary Product الى الدم وهذا يفسر حدوث تنخر وتلف للخلايا الكبدية (Macsween and Whaley ,1992) .

فضلاً عن ظهور عدة مناطق التهابية Inflammation ومناطق تفجي السايتوبلازم وسببه حدوث تلف Damage لخلايا الكبد يحدث نتيجة لاسباب مناعية Immunologic او نتيجة للتأثير السمي للالوكسان الاجهاد التأكسدي الناتج من تجمع الجذور الحرة تسبب تحطم الخلايا الكبدية فضلاً عن اكسدة الدهون Lipid peroxidation لغشاء الخلية او اغشية المايتوكوندريا مسبباً ظهور الاستجابة الالتهابية والمناعية (Majumdar *et al*., 2008) .

وكذلك ظهور تفجي سايتوبلازمي دهني داخل الخلايا الكبدية هذا التجمع للمواد الدهنية وتجمع الكوليسترول يعكس فعالية انزيم Lipase نتيجة لانخفاض هرمون الانسولين لذا نلاحظ صفاء ونقاء السايتوبلازم ووضوح غشاء الخلية (محي الدين واخرون، 1990) .

من المعروف ان داء السكري من النوع الثاني يسبب تنكس دهني في خلايا الكبد عند كل من الانسان والدراسات التجريبية على حد سواء من خلال وجود الدهن في حشوة (سدى) الكبد (Franciscus, 2011; Prashant and Bhanudas, 2011) .

كما تم ملاحظة احتقان دموي في بعض المناطق سببه يعود الى ضعف التصريف الدموي نتيجة لانسداد وريدي كبدي ، مسبباً توقف او تعطيل للانسياب الدموي خلال الخلايا البرنكيمية الكبدية وهذا مالاحظه Al- Rawi (2007) و Mir *et al*. (2008) من حدوث احتقان دموي عند الاصابة بالسكري .

ان اعطاء مستخلصات بذور نبات الكزبرة الى الفئران المعاملة بالتسمم بمادة نترات الرصاص فان المجاميع المعالجة ظهرت التغيرات المرضية فيها بمدى معتدل وهذا يكون بسبب وجود الفلافونيدات وحامض الاسكوربيك وهي من مضادات الاكسدة ومن خواص مضاد الاكسدة يكون واحد من اليات عمل عقار حماية او وقائية الكبد و الفلافونيدات وحامض الاسكوربيك تعمل مضادات اكسدة التي بواسطتها تكسح الجذور الحرة و الفلافونيدات تكون حماية للكبد (Wenger and Fintelman,1999) وبالتالي يمكن ان تعزى حماية الكبد الى فعالية وجود الفلافونيدات وحامض الاسكوربيك في نبات الكزبرة .

2.17.4. تأثير داء السكري على نسج الكلية :

يلاحظ من الصورة (4-6) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الارانب في مجموعة السيطرة السالبة يلاحظ فيها وجود اعداد من النفرونات الاعتيادية التي تحتوي على كرية مالبيجي والتي تتكون من محفظة بومان والكبيبة ولوحظ في المقطع العرضي للكلية النبيبات البولية الملتوية القريبة والبعيدة مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة .

توضح الصورة (4-7) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري وجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية في الانابيب الكلوية واحتقان بالاوعية الدموية وتكاثر خلوي واحتقان داخل الكبيبة وتفجي في منطقة النبيبات وارتشاح الخلايا الالتهابية عديدة النواة ولوحظ ايضا وجود تجمع المواد البروتينية المترسبة في الانابيب الكلوية . إذ لوحظ تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية مما أدى إلى تدميرها بشكل كامل في بعض المواقع تاركاً بقايا خلوية Cell debris , أما الكبيبات فقد أدى نضح السوائل Exudation فيها إلى توسع الفراغات بين الكبيبات ومحافظها المحيطة مع ظهور نزف دموي وضمور في الحجم والتهاب خلايا الكبيبات مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة الموضحة في الصورة (4-6) .

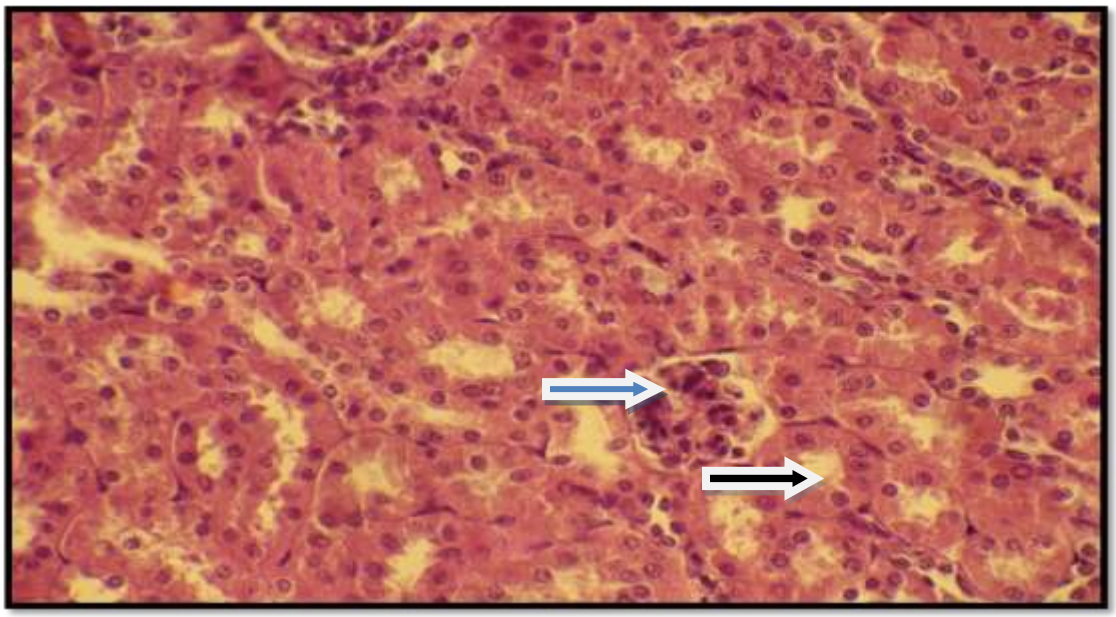
إذ لوحظ وجود تحسن في مقاطع نسج الكلية بعد العلاج بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم ووضحت بالصور (4-8) و (4-9) و (4-10) .

توضح الصورة (4-8) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج الكلية ، إذ لوحظ في مناطق متعددة بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر يظهر تنخر في بعض خلايا الكلية في منطقة النبيبات وتجمع المواد البروتينية داخل النبيبات وارتشاح متوسط في بعض الخلايا الالتهابية عديدة النواة داخل الكبيبة مع احتقان بالاوعية الدموية في منطقة النبيبات وداخل الكبيبة وزيادة خلوية بالكبيبة مع بقاء الضمور بالقطر والتهاب بخلايا

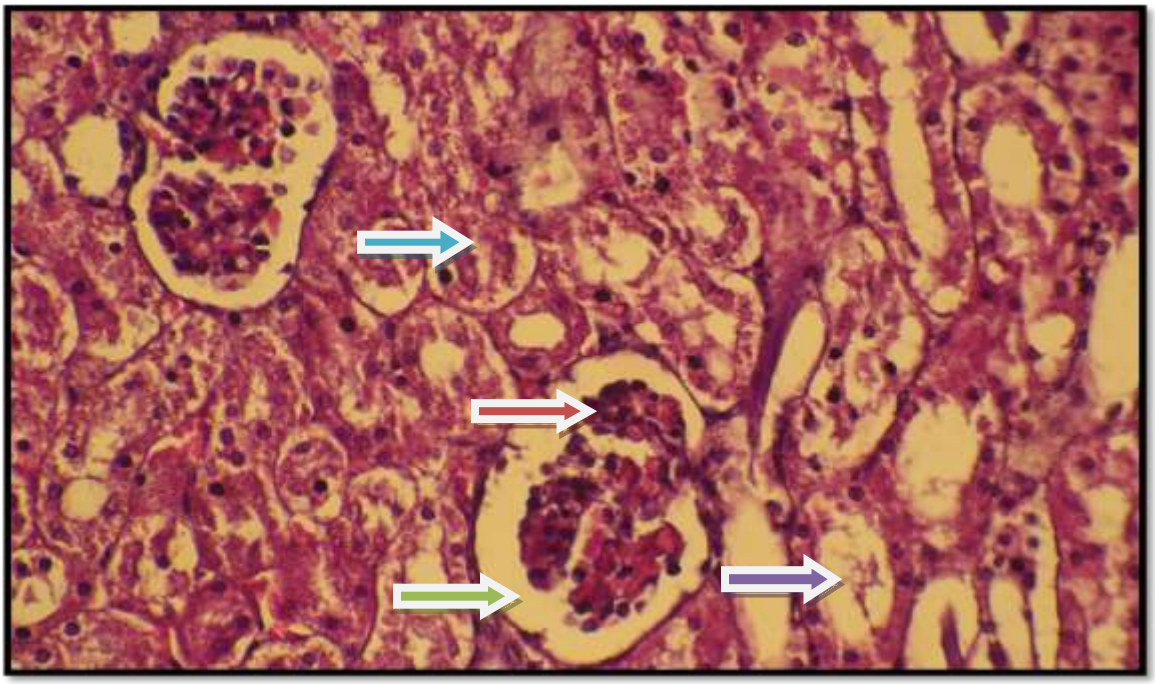
الكبيبة واضمحلال في السايتوبلازم وتوسع محفظة بومان بشكل ملحوظ مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الصورة (4-7) .

توضح الصورة (4-9) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج الكلية ، حيث لوحظ في مناطق متعددة بعد العلاج ب 100 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر يظهر قطر الكبيبة قريب للطبيعي ولاتوجد زيادة ملحوظة للخلايا المكونة للكبيبة وقلة المواد البروتينية المترسبة في النبيبات مع ارتشاح قليل للخلايا الالتهابية ولاتوجد تغيرات ملحوضة في توسع محفظة بومان مع احتقان بالاوعية الدموية مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الصورة (4-7) .

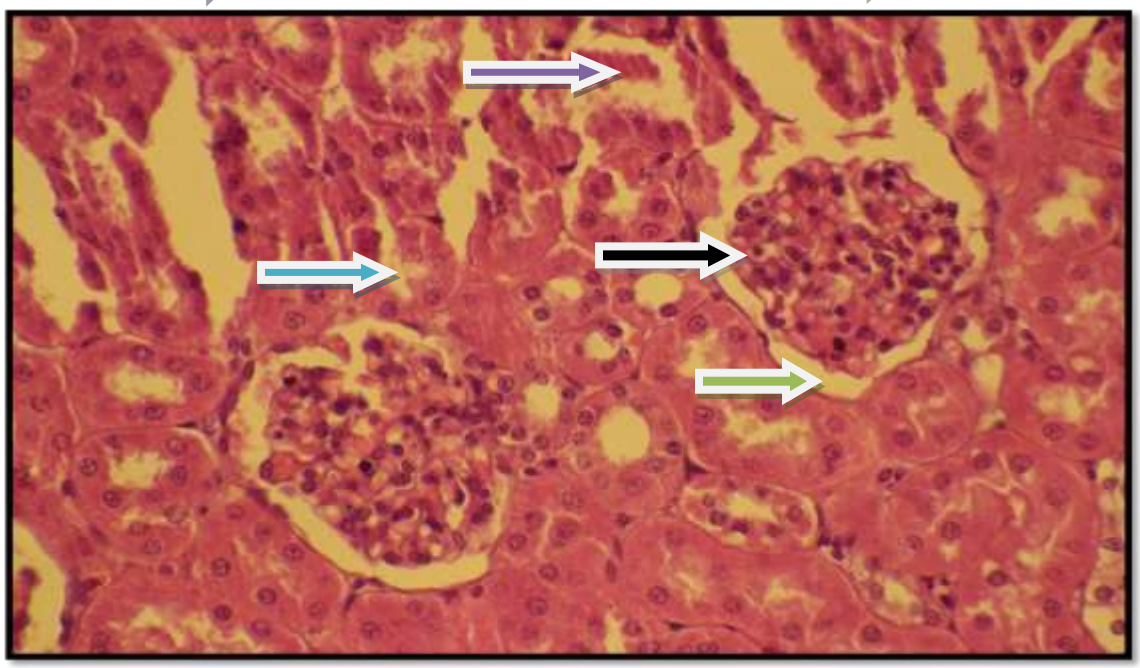
توضح الصورة (4-10) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج الكلية ، حيث لوحظ في مناطق متعددة بعد العلاج ب 150 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر يظهر قطر وشكل الكبيبة قريب للطبيعي وعدم وجود التهاب في خلاياها وعدم وجود المواد البروتينية المترسبة في النبيبات مع احتقان دموي بسيط والخلايا الالتهابية احادية النواة قليلة متناثرة على النبيبات القريبة مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الصورة (4-7) .



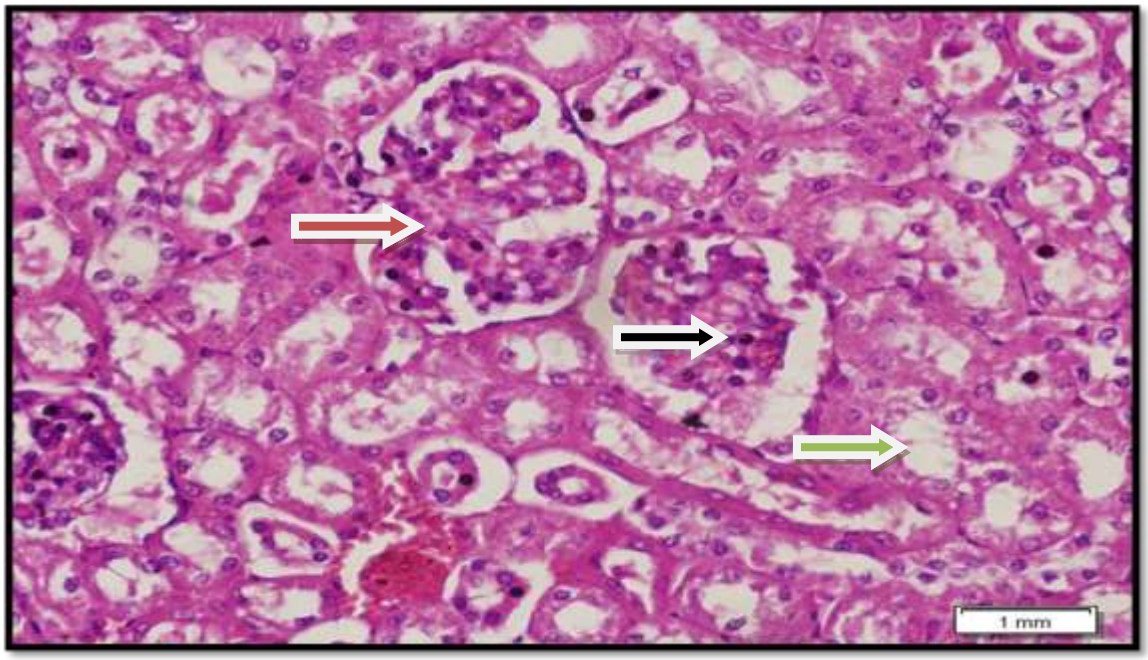
صورة (4-6): مقطع في نسيج الكلية لأرنب سليم يظهر كبيبات طبيعية ⟹ نبيبات بولية طبيعية مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة ⟹ H&E (400X) .



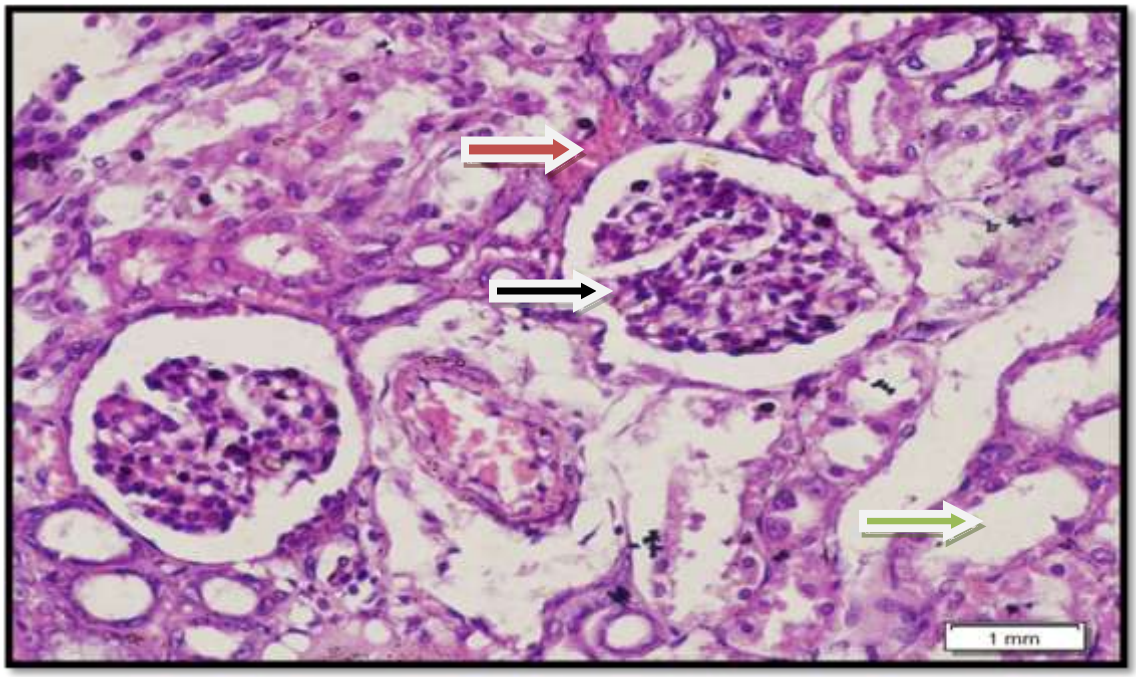
صورة (4-7):مقطع في نسيج الكلية لارنب مصاب بداء السكري قبل العلاج بالمستخلص يشير الى وجود التهاب بالكبيبة واحتقان بالاوعية الدموية مناطق منخرة توسع الفراغ المحيط بالكبيبة مع توسع في محفظة بومان تجمع المواد البروتينية في داخل النبيبات H&E(400X) .



صورة (4-8): مقطع في نسيج الكلية لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهر خلايا النسيج احتقان دموي في منطقة النبيبات والكبيبة زيادة توسع في محفظة بومان اكثر من الطبيعي جمع المواد البروتينية في النبيبات مناطق منخرة H&E (400X) .



صورة (4-9): مقطع في نسيج الكلية لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 100 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهر خلايا النسيج قطر الكبيبة قريب من الطبيعي ⇒ لاتوجد تغيرات في توسع محفظة بومان و قلة المواد البروتينية في داخل النبيبات ⇒ احتقان دموي في منطقة الكبيبة ⇒ H&E 400X .



صورة (4-10): مقطع في نسيج الكلية لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 150 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهرخلايا النسيج خلايا التهابية عديدة النواة قليلة متناثرة على النبيبات القريبة وعدم وجود المواد البرونينية فيها ⇒ احتقان دموي بسيط ⇒ الكبيبة ذات قطر اقرب للطبيعي وغير ملتهبة ⇒ H&E (400X) .

بينت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في ذكور الارانب أدى إلى حصول تغيرات في كلية ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة وهي متفقة مع دراسة محسن (2006) التي اجريت على الارانب وايضا تتفق مع دراسة Al-Joubori (2012) التي اجريت على الجرذان اذ بينت ان التغيرات التنكسية في الكلية للجرذان المصابة بداء السكري هذه التنكسات تكون ذات صلة بالتأثيرات المباشرة للالوكسان كما ذكرنا سابقا ان الالوكسان له تأثيرات تنخرية (Ravi *et al*.,2005 ; Zhang *et al*., 2010) .

وايضا لوحظ تنخرات في الكلية للجرذان المصابة بداء السكري بأعتبارها واحدة من التشوهات التي يسببها داء السكري (Teoh *et al*., 2010) . يلعب الاجهاد التأكسدي دورا رئيسا في تسبب اعتلال الكلية السكري . (Abo-Salem *et al*., 2009) الزائد من البروتينات في تجويف الانابيب الناتجة اخيرا لها تأثير يحدث التهاب الكلية من خلال تسمم خلايا النبيب وارتشاح الخلايا الالتهابية (Negri and Ospedaliera,2011) ، هذه التغيرات غير الملائمة تكون بسبب الطرح في الانابيب الكلوية واحتقان نسيج الكلية في الجرذان المصابة بداء السكري وجود الاحتقان والخلايا الالتهابية تكون بسبب الاجهاد التأكسدي .

ان اعطاء مستخلصات بذور نبات الكزبرة الى الفئران المصابة بالتسمم بمادة نترات الرصاص قد ظهرت النبيبات البولية في كلية الفئران اقل من الطبيعي وهذا يثبت ان مستخلصات الكزبرة انتجت مؤثرات وقائية في النسيج الكلوي ضد سمية المادة (Kansal *et al*.,2011) .

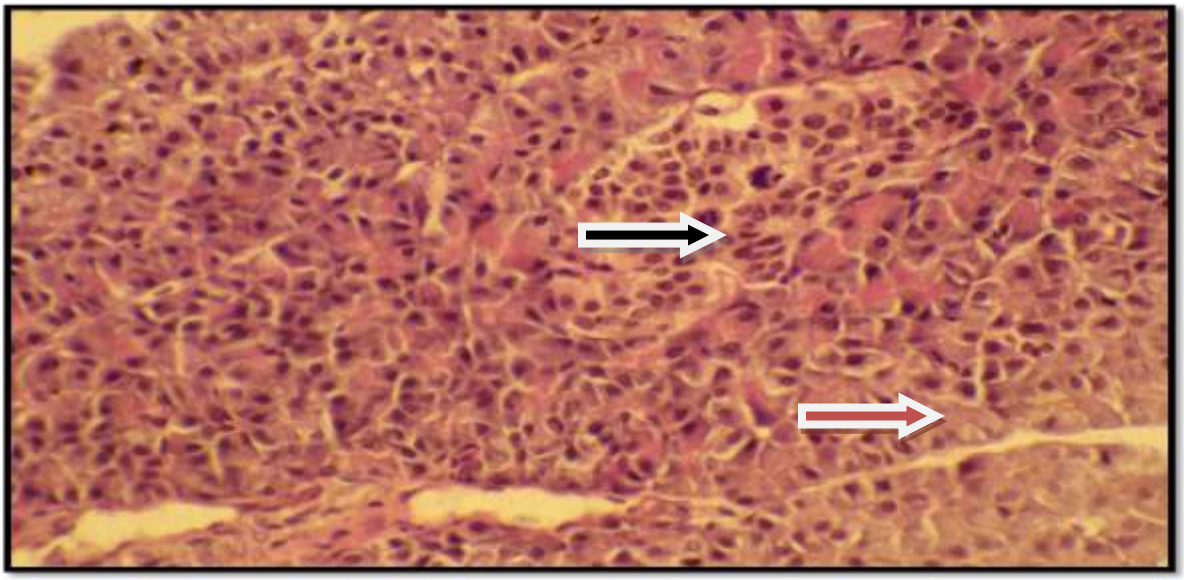
3.17.4. تأثير داء السكري على نسج البنكرياس :

يلاحظ من الصورة (4-11) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس ذكور الارانب في مجموعة السيطرة السالبة يلحظ فيه ان البنكرياس يتكون من خلايا منتجة للهرمون تسمى بجزيرات لانكرهانز تحتوي على العديد من انواع الخلايا الافرازية وجزء افرازي خارجي يتكون من عنيبات .

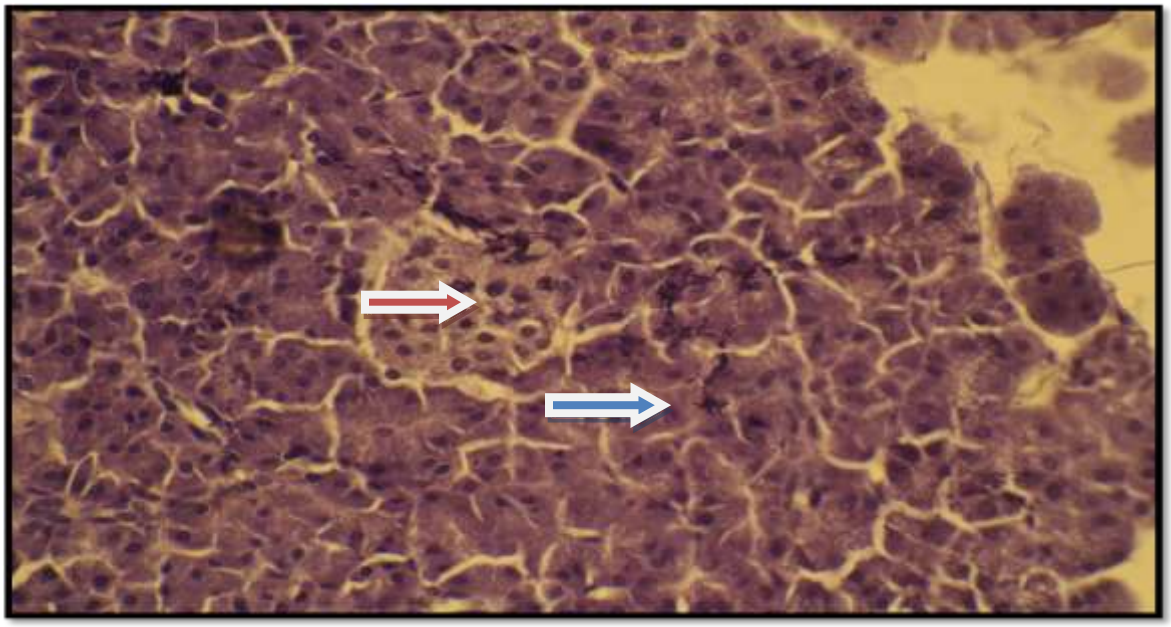
توضح الصورة (4-12) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري إذ لوحظ وجود تغيرات تنكسية في كل من افرازات الغدد الداخلية والخارجية . التغيرات الاكثر تميزا في الغدد الصماء للبنكرياس انخفاض قطر وعدد الجزر البنكرياسية ومظهر غير طبيعي لعديد من الجزر التي عدد خلاياها اقل وتفجي العنيبات بالمقارنة مع الجزر في مجموعة السيطرة السالبة الموضحة في الصورة (4-11) .

إذ لوحظ وجود تحسن في مقاطع نسج البنكرياس المصابة بالسكري والمعالجة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة وبجرع 50 ،100 ،150 ملغم/كغم ووضحت في الصور (4-13) و (4-14) و (4-15) . توضح الصورة (4-13) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج البنكرياس ، حيث لوحظ بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر يظهر ضمور واضح في قطر جزر لانكرهانز والخلايا الفارزة قليلة العدد مع تجمع بعض الخلايا في المركز ولايوجد اي تغير مرضي في الجزء الخارجي الفارز للانزيمات مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الصورة (4-12) .

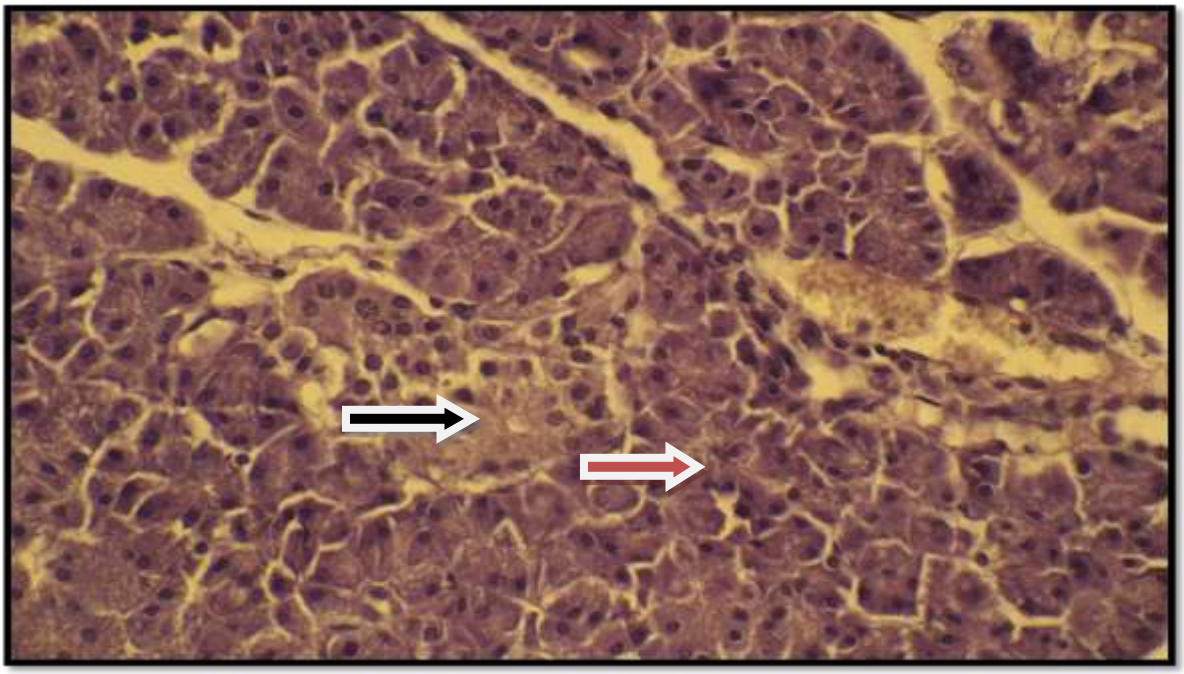
توضح الصورة (4-14) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج البنكرياس ، حيث لوحظ بعد العلاج ب 100 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر يظهر زيادة واضحة في قطر جزر لانكرهانز مع انتشار شبه منتظم للخلايا وزيادة الخلايا المكونة للجزيرة . توضح الصورة (4-15) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري التغيرات في مقطع نسج البنكرياس ، حيث لوحظ بعد العلاج ب 150ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة ولمدة شهر تظهر خلايا النسيج تغير بسيط في جزر لانكرهانز قريبة للشكل الطبيعي من حيث القطر والخلايا الفارزة مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة الصورة (4-12) .



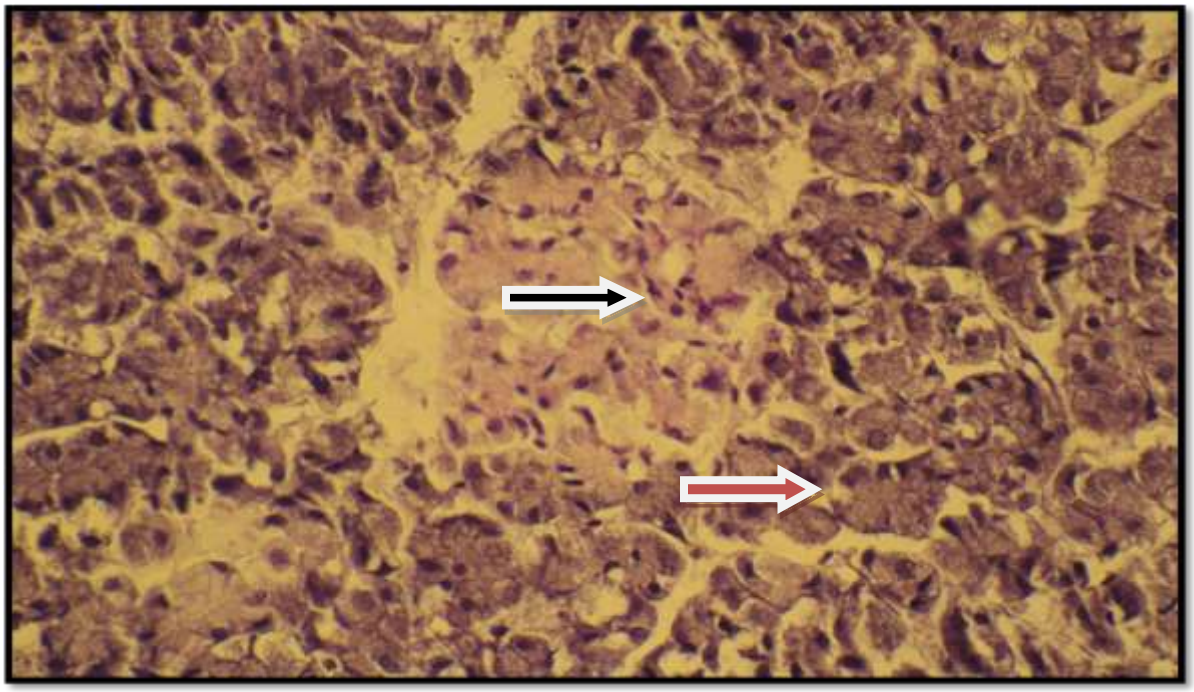
صورة (4-11): مقطع في نسيج البنكرياس لأرنب سليم يظهر جزيرات لانكرهانز طبيعية ⟹ ونسيج الافراز الخارجي طبيعي ⟹ H&E (400X) .



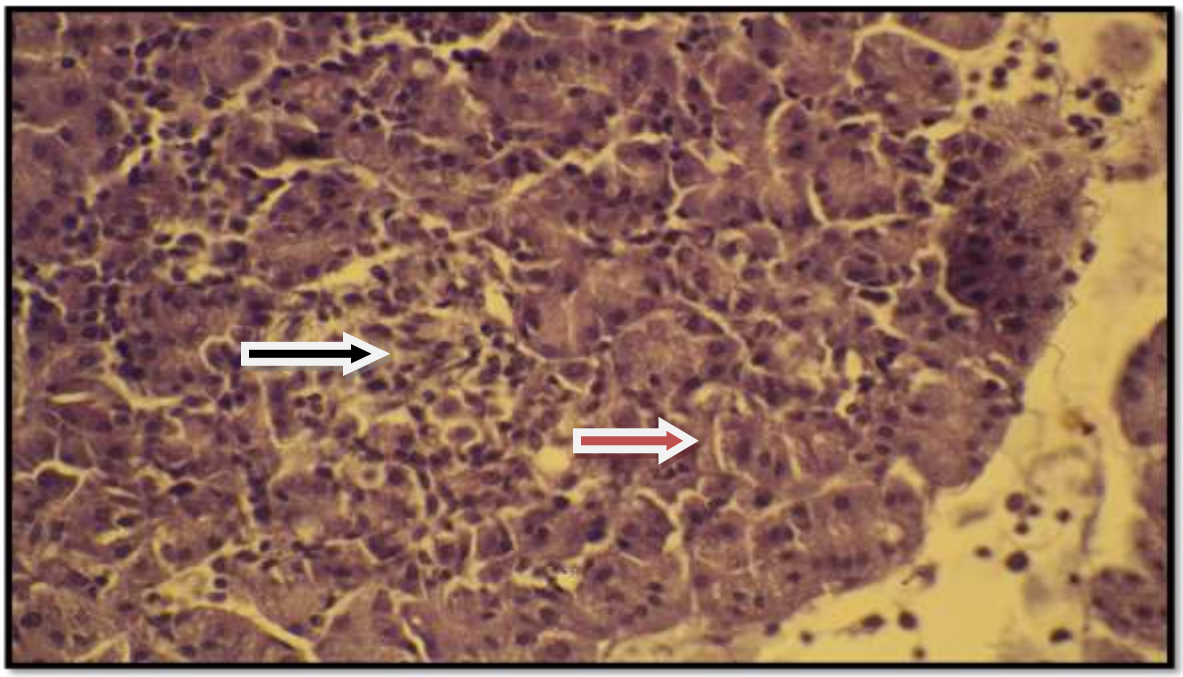
صورة (4-12): مقطع في نسيج البنكرياس لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بجرعة 150ملغم/ كغم من وزن الجسم قبل العلاج بالمستخلص يظهر تنكس في خلايا جزر لانكرهانز مع ضمور في قطرالجزيرة وقله في عدد خلايا الجزيرة ⇒ تفجي في الجزء الخارجي للافراز ⇒ H&E (400X) .



صورة (4-13): مقطع في نسيج البنكرياس لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 50 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهرخلايا النسيج ضمور واضح في قطر جزر لانكرهانز مع تنخر وتجمع بعض الخلايا في المركز ⇒ يوجد تغير مرضي في الجزء الخارجي الفارز ⇒ H&E (400X) .



صورة (4-14): مقطع في نسيج البنكرياس لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 100 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهر خلايا النسيج جزر لانكرهانز تنخر وتنكس في اغلب الخلايا ⟶ تنخر واضمحلال في الجزء الخارجي للافراز ⟹ H&E (400X) .



صورة (4-15): مقطع في نسيج البنكرياس لارنب مصاب بداء السكري بواسطة الالوكسان بعد العلاج ب 150 ملغم/كغم من مستخلص بذور الكزبرة لمدة شهر تظهر خلايا النسيج تغير بسيط في جزر لانكرهانز وقريبة من الشكل الطبيعي من حيث القطر والخلايا الفارزة ⟶ تنكس في الجزء الخارجي للافراز ⟹ H&E (400X) .

بينت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في ذكور الارانب أدى إلى حصول تغيرات في بنكرياس ذكور الارانب المستحدث بها داء السكري مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة وهي متفقة مع دراسة Shafiq (2012) التي اجريت على الارانب وايضا تتفق مع دراسة Al-Joubori (2012) التي اجريت على الجرذان اذ لوحظ ان مجموعة السيطرة المصابة بداء السكري اظهرت تغيرات تنكسية في كل من الغدد الصماء الداخلية و الغدد الخارجية الافراز للبنكرياس مثل ضمور الجزر وتفجي خلايا الجزر واحتقان الاوعية الدموية ووجود خلايا التهابية ، من المحتمل قد تكون ذات صلة بالاجهاد التأكسدي الناتج عن ارتفاع السكر في الدم حيث يقلل من مستويات المواد المضادة للاكسدة ويزيد من انواع جذور الاوكسجين ROS (Moussa, 2008) .

هذه التأثيرات تفاقم التطور وتقدم مضاعفات داء السكري من خلال تلف البروتين والدهون ومن ثم الخلايا (Johansen *et al*., 2005) ، وهذه قد تمثل اسباب كشف التفجي في المقاطع النسجية .

ينتج الاجهاد التأكسدي تحت ظروف داء السكري ومن المحتمل ان تشترك في تفاقم تلف البنكرياس وفعاليات الانزيمات المضادة للاكسدة وحصل تغير في بنكرياس الجرذان المصابة بداء السكري (Arulselvan and Subramanian,2006) .

قد يكون الاحتقان الوعائي بسبب خلل معين في الشعيرات الدموية التي تغذي البنكرياس او قد يكون ناتج من ارتفاع ضغط الدم الشعيري الذي قد ينتج بسبب ارتفاع ضغط الدم النظامي لان داء السكري عادة ما يرتبط مع ضغط الدم وهو واحد من مضاعفات داء السكري ، كان يشار سابقا ان الناس المصابين بداء السكري من النوع الثاني لديهم ارتفاع في معدلات ضغط الدم (ADA, 2011) .

فضلا عن ذلك عادة ما يرتبط داء السكري مع تفاقم مضاعفات التي تؤثر على كل من الاوعية الكبيرة والاوعية الدقيقة (Hanssen, 1997) والتي قد تسبب الاحتقان . هذه النتائج تتفق مع Shaffie *et al*. (2010) الذي لاحظ ان جزر لانكرهانز اظهرت تغيرات تنخرية شديدة وزيادة الاحتقان في النسيج الضام مما يؤدي انخفاض نسبي في قطرالجزر . كما ظهر أن السايتوبلازم أصبح حبيبياً ، ربما يؤكد قدرة الكزبرة في تحفيز خلايا الأفراز الخارجي لأفراز كميات أكبر من الأنزيمات البنكرياسية الهاضمة (Kalpana and Menon , 2004) .

تشير دراسة حديثة عند اعطاء مسحوق بذور الكزبرة الى الجرذان المصابة بداء السكري فان هذه البذور لها فعالية مفيدة للكلى والبنكرياس والتأثير المفيد لبذور الكزبرة داخل الخلايا كان مثبت من خلال طبيعية كلكوز الدم والانسولين واعادة تجدد بنية خلايا بيتا في البنكرياس واعادة توليد عدة مضادات اكسدة وتحسين او اصلاح ضرر البيروكسيد (Deepa and Anuradha,2011) .

وهذا يؤكد على ان مكونات النبات لها القابلية على حماية انسجة الجسم المختلفة مثل الكبد والكلية والبنكرياس (Gray and flat,1999 ; Magid,2000 ; Chowdhury *et al*., 2008 ; Sreelatha *et al*., 2009 ; Eid *et al*., 2009 ; Usta *et al*., 2009) .

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions and Recommendations

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and recommendations

الاستنتاجات:

من خلال نتائج هذه الدراسة تم استنتاج ما يلي :

1- احتواء بذور نبات الكزبرة على القلويدات ومواد فينولية والراتنجات والكلايكوسيدات والفلافونيدات والتانينات والتربينات والكربوهيدرات والفيوكيومارينات ولاتحتوي على الصابونينات .

2- أدى استحداث داء السكري في ذكور الارانب انخفاض في مستوى الهيموكلوبين Hb ،وعدد كريات الدم الحمر R.B.C ، وارتفاع في عدد خلايا الدم البيض W.B.C . في حين أدت المعاملة بالمستخلص المائي لبذور الكزبرة ارتفاع في مستوى Hb وفي عدد R.B.C وانخفاض في عدد W.B.C .

3- أدى استحداث داء السكري في ذكور الارانب ارتفاع في مستوى الكلوكوز ، TC ، TG ،LDL ،VLDL و مستوى إنزيمات وظائف الكبد AST ، ALT ، ALP وانخفاض في مستوى HDL و مستوى هرمون الاتسولين . في حين أدت المعاملة بالمستخلص المائي للكزبرة انخفاض في مستوى الكلوكوز ، TC ، TG ،LDL ،VLDL و مستوى إنزيمات وظائف الكبد AST ، ALT ، ALP وارتفاع في مستوى هرمون الانسولين وHDL .

4- أدى استحداث داء السكري في ذكور الارانب ارتفاع في مستوى الكرياتنين واليوريا وMDA . في حين أدت المعاملة بالمستخلص المائي للكزبرة انخفاض في مستوى اليوريا وMDA ومستوى الكرياتنين.

5- أدى استحداث داء السكري في ذكور الارانب ارتفاع في اوزان الكبد والكلية . في حين أدت المعاملة بالمستخلص المائي للكزبرة انخفاض في اوزان هذه الاعضاء .

6- أدى استحداث داء السكري في ذكور الارانب ضرر في نسج كلا من الكبد والكلية والبنكرياس في حين أدت المعاملة بالمستخلص المائي للكزبرة الى تحسن في نسج هذه الاعضاء .

نستنتج من هذه الدراسة ان استعمال المستخلص المائي للكزبرة يعمل على تقليل حدوث التغيرات الوظيفية والكيموحيوية والنسجية التي يسببها داء السكري .

التوصيات:

1. دراسة التأثيرات البايلوجية للمركبات المستخلصة من بذور نبات الكزبرة بتقنية TLC على تخفيض مستوى السكر في دم الحيوانات المختبرية المستحدث بها داء السكري .

2. دراسة تأثير المستخلصات المائية والكحولية لبذور الكزبرة في خصوبة ذكور الحيوانات المختبرية المستحدث بها داء سكري .

3. دراسة تأثير المستخلصات المائية والكحولية للجزء الخضري لنبات الكزبرة على معايير الدم الوظيفية والنسجية في الحيوانات المختبرية المستحدث بها داء سكري .

4. دراسة تأثير المستخلصات المائية والكحولية لبذور نبات الكزبرة على بعض مضادات الاكسدة كالكلوتاثيون ،البيلروبين والميلاتونين وغيرها .

المصادر العربية Arabic References

أحمد ، عوض محمد . (2002) . تاريخ موجز لمرضى السكري جامعة بحر الغزال ، المجلة الطبية السعودية ، 23 (4) : 373 – 378 .

اسماعيل ، مطاع عبدالمطلب عبد (2002) . تأثير نبات الكزبرة على بعض الجوانب الكيميائية الحياتية في الجرذان السليمة والمصابة بداء السكر المستحدث بالالوكسان . رسالة ماجستير ، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل .

آل-سميسم، مها فاضل محمد حسين (2001) . دراسة كيميائية حياتية للمستخلصات المائية لأوراق نبات رجل الحمام ***Verbena officinalis* L.** على بعض محتويات الدم في الفئران البيض السليمة والمحدث بها داء السكري تجريبياً. رسالة ماجستير –كلية العلوم- جامعة بابل.

الآمري ، احمد كمال محمد .(2003). تأثير بعض المستخلصات النباتية على مستوى سكر الدم في ذكور الجرذان السليمة والمصابة بداء السكر التجريبي. رسالة ماجستير ، كلية التربية ، جامعة تكريت

بن ابي اصيبعة . (1989) . عيون الانباء في طبقات الاطباء. الجزء الثالث، منشورات دار الثقافة، بيروت.

البياتي، سهلة خورشيد عباس . (2006) . تقييمات دمية ومناعية وكيموحيوية في مرضى داء السكر. أطروحة دكتوراة، كلية التربية ابن الهيثم، جامعة بغداد. 172 ص.

توحلة ، لمى معتصم غانم . (2002) . عزل المركبات البروتينية الفعالة من درنات السعد ودراسة تاثيرها في مرضى داء السكر . رسالة ماجستير ، كلية العلوم ، جامعة الموصل .

الجواد ، فاروق حسين . (2000) . " داء السكري بين المعالجة والاختلاطات " ، مجلة الدواء العربي كلية صدام الطبية ، 2 : 116 – 129 .

الجوراني ، إيمان أحمد . (2000). تأثير مستخلص أوراق السدر ***Zizyphus-spina christi*** على مستويات كلوكوز وكولسترول مصل الدم في الأرانب السليمة والمصابة بالداء السكري تجريبياً. رسالة ماجستير –كلية الطب البيطري- جامعة بغداد.

حسين ، فوزي طه قطب . (1981) . النباتات الطبية زراعتها ومكوناتها . دار المريخ للنشر ، الرياض ، المملكة العربية السعودية ، ص275-277 .

حسين، سارة طارق محمد . (1998). دراسة تأثير قشرة نبات الحنظل على مستوى سكر الدم في الأرانب الطبيعية والمصابة بفرط السكر. رسالة ماجستير –كلية العلوم- جامعة البصرة.

الحميد, محمد بن سعيد . (2007) : مرض السكر أسبابه ومضاعفاته وعلاجه. الطبعة الأولى، الرياض ، المملكة العربية السعودية .

الخشاب ، الهام محمد . (1999) . تأثير المستخلصات المائية لاوراق حبة الخضراء في مستوى كلوكوز الدم في ذكور الفئران السليمة وعزل المركب الفعال . رسالة ماجستير ، كلية العلوم ، جامعة الموصل .

الخفاجي، فراس جبار مصطفي (1996) . تأثير الثوم على بروتينات مصل الدم في الأرانب المصابة بداء السكر تجريبياً. رسالة ماجستير –كلية الطب البيطري- جامعة بغداد.

الدبعي ، عبد الرحمن سعيد وعبد الولي احمد الخليدي . 1996. النباتات الطبية والعطرية في اليمن وانتشارها . مكوناتها الفعالة . استخداماتها . مركز عبادي للدراسات والنشر . صنعاء – اليمن .

الدجوي ، علي . (1996) . موسوعة إنتاج النباتات الطبية والعطرية . الطبعة الأولى . مكتبة مدبولي جمهورية مصر العربية . ص 158 – 160

الدوري، انس ياسين محمود . (2004). تأثير عدد من المستخلصات النباتية في مستوى سكر الدم وعدد من الجوانب الكيميائية الحياتية ومكونات الدم في الأرانب المحلية السليمة والمصابة بداء السكر التجريبي. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة تكريت، 87 ص.

الزبيدي ، زهير نجيب ، هدى عبد الكريم بابان وفارس كاظم فليح . (1996) . دليل العلاج بالأعشاب الطبية العراقية . وزارة الصحة . منظمة الصحة العالمية . شركة آب للطباعة الفنية المحدودة .

الزهيري ، عبد الله محمد ذنون . (1992) . " تغذية الإنسان " . دار الكتب للطباعة والنشر ، جامعة الموصل / العراق : 52-60 .

الزوري ، سارة غازي عبد الكريم . (2009) . تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب على بعض المعايير الفسلجية والنسجية في اناث الارانب المصابة بداء السكري . رسالة ماجستير ، كلية العلوم ، جامعة بغداد .

سامي ، عصمت عبد القادر . (1983) . " الأمراض الباطنية " ، الهيئة العامة للتعليم والتدريب الصحي ، الجزء (1) ، الطبعة (3) ، دار الحرية للطباعة ، بغداد / العراق : 129-140 .

الساهوكي،مدحت .ووهيب ،كريمة محمد . (1990) . تطبيقات في تصميم وتحليل التجارب، جامعة بغداد .

سمين ، ليث حمزة . (2001) . " ماذا تعرف عن مرض السكري " . مجلة الصيدلي ، 11 : 23-25 .

الشكري ، ايمان فيصل حسن . (2002) . استجابة نبات الكزبرة المحلي (*Corandrum sativum* L.) لموعد الزراعة والتسميد النتروجيني وتأثيرهما في النمو وانتاج الزيت الطيار . رسالة ماجستير ، كلية الزراعة ، جامعة بغداد .

شوفاليه، أندرو . (2003) .الطب البديل والتداوي بالاعشاب والنباتات الطبية .ترجمة عمر الأيوبي أكاديما .انترناشيونال -بيروت، لبنان .ص13 .

الشيخلي ، فؤاد فاضل و شبر ، ضياء احمد . (1989) . " داء السكر إنتهاء الأسطورة " ، مطبعة العمال المركزية ، الموصل / العراق : 45-49 .

الشيخلي، محمد عبد الستار و عبد الجليل، فريال حسن و العزاوي، حسن فياض(1993). الكيمياء الحياتية العملي، الجامعة المستنصرية.

الصافي ، علاء حسين مهدي . (2013) . تأثير داء السكري على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في حوامل اناث ومواليد الجرذ الابيض . رسالة ماجستير ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة كربلاء .

العامري، علي سلمان حسن (2000) . دراسة التغيرات والاضطرابات الفسلجية في بعض معايير الدم لدى مرضى الداء السكر. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة بابل، 89 صفحة.

العبادي،اسامة علي محسن والعلي،زينب عبد الجبار رضا. (2010) . تاثير المستخلص المائي الساخن لثمار الحنظل ***Citrullus colocynthis* L.** على بعض المعايير البايوكيميائية والدموية في الجرذان المصابة بداء السكري بتاثير الالوكسان .مجلة جامعة الكوفة لعلوم الحياة.2(2).

عبد ، مطاع عبد المطلب والحصري ، نبيل احمد جرجيس . (2006) . تأثير الكزبرة على مستويات الكلوكوز والشحوم في الجرذان السليمة والمصابة بداء السكر المستحدث بالالوكسان . المؤتمر العلمي الرابع ، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل ،الموصل ، العراق .

عداي ، محيسن حسن و حنا ، فؤاد شمعون (1987) . علم الفسلجة. الجزء الثاني ، دار الكتب للطباعة والنشر ، جامعة الموصل ، (مترجم) ، ص 346 .

علاوي، جعفر صادق (1995) : مرض السكر، مؤسسة ارابد ايب للنشر، لندن، المملكة المتحدة، ص 25 – 27، 31 – 35، 131 – 132.

العمر، لمى وليد خليل (1994) . تأثير الثوم على مستوى الكلوكوز والكولسترول في الأرانب السليمة والمصابة بالداء السكري. رسالة ماجستير –كلية الطب البيطري- جامعة بغداد.

العيسي ، أحمد بن حمد . (2004) . تأثير الستربتوزوتوسين والالوكسان كمحدثات للسكري النوع-1 التجريبي في الجرذان البيضاء . رسالة ماجستير ، كلية العلوم-الرياض ، جامعة الملك سعود ، المملكة العربية السعودية .

الغزالي، مؤيد عمران موسى (2000) . دراسات كيميائية حياتية للمستخلصات المائية لأوراق نبات الهندباء ***Cichorium endivia* L.** على أمصال ذكور الفئران البيض السليمة والمحدث بها داء السكري تجريبياً. رسالة ماجستير –كلية العلوم- جامعة بابل.

القزاز ، أكرم جرجيس صالح (1997) ، "داء السكري في سؤال وجواب" . دار الكتب والنشر ، جامعة الموصل : 10 .

الكاتب ، يوسف منصور (1988) . تصنيف النباتات البذرية . مديرية دار الكتب للطباعة ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق . ص439 .

الكاكي ، إسماعيل صالح . (1999) . تأثير بعض النباتات المخفضة لسكر الدم في بيروكسدة الدهن ومستوى الكلوتاثايون وبعض الجوانب الكيمياوية الحياتية في ذكور الأرانب السليمة والمصابة بالسكر التجريبي . (أطروحة دكتوراه)، كلية العلوم، جامعة الموصل،العراق.

مجيد ، سامي هاشم ومحمود ، مهند جميل (1988) . النباتات والاعشاب العراقية بين الطب الشعبي والبحث العلمي . دار الثورة للطباعة والنشر ، بغداد ، العراق ص33 .

محسن ، بان موحان . (2006) . تأثير المستخلص المائي الخام لقرون الفاصوليا الخضراء ***Phaseolus vulgaris* L.** في السيطرة على مرض السكري المحدث بالالوكسان في الارانب . اطروحة دكتوراه ، كلية العلوم ، جامعة المستنصرية .

محمد ، إسماعيل حسن (1998) . تأثير الأنسولين والباراسيتامول والاوكسي تتراسايكليين على بعض الجوانب الكيميائية الحياتية في الجرذان السليمة والمصابة بالسكري المحدث بالالوكسان . (رسالة ماجستير) ، كلية الطب البيطري , جامعة الموصل،العراق.

محمد ، موسى جاسم ؛ رحيم، صالح محمد؛ شيت ، وليد محمد ومحمد ، وضاح جاسم .(2011) .تاثير الكتلة الحيوية الفعالة EMفي تركيز سكر الدم وعدد من المتغيرات الكيموحيوية في مصل دم ذكور الجرذان البيض السليمة والمصابة بداء السكر التجريبي .مجلة علوم الرافدي) . 2)22.

محي الدين، خير الدين، ويوسف وليد حميد ، وتوحله سعد حسين . (1990) . فسلجة الغدد الصم والتكاثر في الثدييات في الطيور. دار الحكمة للطباعة والنشر، الموصل.

المشهداني، هدى طارق جاسم . (1999) . دراسة تأثير المستخلص المائي لأوراق نبات اليوكالبتوس ***Eucalypts camaldulensis*** على مستوى كلوكوز وبروتينات مصل الدم في الأرانب السليمة والمحدث بها داء السكر تجريبياً. رسالة ماجستير –كلية الطب البيطري- جامعة بغداد.

المصري ، شدوان نجم الدين وجمعة ، محي الدين . (1999) . " الداء السكري المعتمد على الأنسولين والأضرار الذاتية لأنزيم نازع كربوكسيل حمض الكلوناميك " . المجلة العربية للعلوم الصيدلية ، 4 (1) : 85-93.

المنجد ، حسان (1979) . العقاقير وتركيبها الكيمياوي . مؤسسة الامالي الجامعية . دمشق ، سوريا ، ص422-424 .

المنظمة العربية للتنمية الزراعية . (1988) . النباتات الطبية والعطرية والسامة في الوطن العربي . جامعة الدول العربية . الخرطوم . ص 250 – 251 .

الموسوي ، علي عيسى . (1987) . علم تصنيف النبات . الطبعة الاولى ، مديرية دار الكتب للطباعة والنشر ، جامعة الموصل ص241 .

الموسوي ،حيدر تركي موسى و الطائي، محمد ابراهيم . (2012) . تأثير مستخلص نبات القرفة المائي(الدارسين) (*Cinnamomum zeylanicum*) و (Cinnamomumcassia) على المتغيرات الكيموحيوية لمرض السكري المستحدث بالالوكسان . المجلة العراقية لبحوث السوق وحماية المستهلك.4 (1) .

النائلي ، أحمد جاسم حسين . (2013) . دراسة وظيفية- كيموحيوية لتأثير التغيرات الحرارية في ذكور الجرذان البيض السليمة والمصابة تجريبيا بداء السكري النوع الاول . اطروحة دكتوراه ، كلية التربية ، جامعة القادسية .

المصـــــادر
References

Foreign References المصادر الاجنبية

Abdennebi, L.; Chun, E.Y.; Jammes, H.; Wei, D. and Remy, J.J. (2003) . Maintenance of sexual immaturity in mice and ducks by immunization against N-terminal peptides of the follicle – stimulating hormone receptor. Biol. Reprod. 68: 323-327.

Abdulla, H. A.; Hinid, S. A. and Ghafour . (1998) . Acute myocardial infarction in youn patients clinical presentation and risk profile. J. Fac. Med. Bagdad.40(3): 359-368 .

Aboolenein, A.A. (1982) .Back to medicinal plants therapy.Hamdard ;(1-4):40.

Abo-Salem, O. ; EL-Edel, R. H. ; Harisa, G. E. ; AL-Halawany, N. andGhonaim, M. M. (2009) . Experimental diabetic nephropathy can be prevented by propolis: effect on metabolic disturbances and renal oxidative parameters. *Pak. J. Pharm. Sci*., *22*(2):205-210.

Abu-Lebdeh, S. H. and Mair, K. S. (1996) . Protein metabolism in diabetes mellitus. Baillieres-Clin. Endrocrinol-Metab., 4: 589-601.

Adaramoye, O.A., Osaimoje, D.O., Akinsanya, M.A., Nneji, C.M., Fafunso, M.A., Ademowo, O. G. (2008) . Changes in antioxidant status and biochemical indices after acute administration of artemether,artemether-lumefantrine and halofantrine in rats. Authors J. Compilation: Basic Clin. Pharmacol.Toxicol; 102: 412-418 .

Adedayo, O. ; Anderson, W. ; Young, M. ; Sncickus, V. ; Patil, P. & Kolawole, D. (2001) . Phytochemistry and antibacterial activity of Senna alata flower. Pharacut. Biol. 39:1-5.

Aga, M; Iwaki. K.; Ueda. Y.; Ushio. S. & Kurimoto. M. (2001) . Preventive effective of coriandrum sativum on localized lead deposition in ICR Mice. J. Ethnopharmacol; 77: 203 – 208 .

Ahmed, T.Y.; Al-khayat, I. and Mahmood, S. (1994) . Hypoglycemic activity of Olex europaea leaves. J. Edue. Sci., 15:54-60 .

Ahmed, A. M.; Elwad, A. M. and Ahmed, N. H. (1999) . Gastroparesis diabeticorum. J. Saudi., MedM., 20(11): 852-855.

Ahmed, M.; Nazil, S. and Anwar, M. (1989) . Studies on tannins from bark of Pinus roxburghii .J. Chem. Soc. Pakistan. 11: 213-217.

Ahmad, M.; Zaman, E.; Sharif, T.and Zabta, M. (2008) . Antidiabetic and of Hypolipidemic effects Aqueous methanolic extract of Acaia Nilotica Pods in alloxan induced Diabetic rabbits. Sc. and .J.Lab- Anim. Sci.35(1): 29-34 .

Akbar, D. H. (2003) . Dyslipide and type-2 diabetes. Bahrain Medical Bulletin, 25:119-125.

Al- khazraji, S.M . (1991) . Biopharmacological study of Artemisia herba-lba. M.Sc. Thesis, College of Pharmacy. University of Baghdad.

AL- Wabel, N.A; Mousa, H.M.; Omer, O.H. and Abdel- Salam, A.M. (2008) . Biological evaluation of aqueous herbal extracts and stirred yoghurt fillrate mixture against alloxan- induced oxidative stress and diabetes in rats. Int. J. Pharmacol. 98: 1-5.

Al- Waili, N.S.D. (1986) . Treatment of diabetes mellitus by Artemisia herb-alba extract. Preliminary. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 13: 569- 573.

Alarcon-Aguilara, F. J. ; Romas, R. ; Perez-Gutierrez, S. ; Aguilar-Contreras, A. ; Contreras-Weber, C.C. and Flores-Saenz, J.L . (2002) . Study of antihyperglycemic effect of plant used of antidiabetic. J. Ethnopharmacol. , 61 (2) : 101 – 110 .

Alba, A.; Puertes, M.C.;Carrillo, J.; Planas, R.; Ampudia, R.; Pastor, X.; Bosch, F.; Pujol Borrel, R.; Verdagner, J. and Vivespi, M . (2004) . IfN beta

accelerates autoimmune type 1 diabetes in nonobese diabetic mice and breaks the tolerance to beta cells in nondiabetes-prone mice .Immund. J., 173(11): 6667-6675.

Al-Hamdani, R. Y. (2002) . Pattern of dyslipidaemia in diabetic patients. J., Basic Med. Sci. 2:107-109 .

Ali, W. M. and Mohammed, B. Y. (2001) . Risk factor for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus in Mosul. Ann. of Coll. of Med., 27(2):38-42 .

Ali, S. H.; Sulaiman, W. R. and Wohaieb, S. A. (2002) . Effects of aspirin and nicotinamide on lipid profile and oxidative stresses in type 2 diabetic patients. Iraqi Journal of pharmacy, 2 (1):12-20 .

Alison, M; Gray.H; Yasser. H.; Abdel – Wahab. A. & Flatt. R. (2000) . The traditional plant treatment, Sambucus nigra (elder). Exhibits Insulin – like and Insulin –Releasing Actions In vitro. School of Biomedical science, university of ulcer, Coloration, Northern islands BT52 ISA, United Kingdom .

AL-Joubori , M . A . H . (2012) . Histological and Cytological Effects of Some Plants Extracts on Hyperglycemic Male Rats . Ph.D. thesis . College of Science University of Babylon .

Al-Katib, A. A. (2002) . Diabetic food management 5-years study. Kufa Med. J., 5(1):145-151.

Al-Khateeb, A. R. (2003) . Evaluation of urine protein excretion in diabetic subjects using different analytical techniques. Thesis Ph.D. College of Medicine University of Mosul, P:1-127.

Allain. (1974) .Measurement of cholesterol.Clin.Chem. 20:470-475.

Allen, D. E. (2003) . The manual of diabetes education. Navigating Diabetes center. New York. U.S.A .

Al-Mahroos, F. (1999) . Community-based approaches for the primary prevention and control diabetes mellitus among Bahrain population, J., Bahrrain Med. Soc., 11 (1) 4-5 .

Al-Nozha, M.M.; Al-Maatouq, M.A.; Al-Mazrou, Y.Y.; Al- Harthi,S.S.; Arafah, M.R. and Khalil, M.Z. (2004) . Diabetes mellitus in Saudi Arabia. Saudi Med. J., 25 (11): 1603–1610 .

Al- Rawi, M.M . (2007) . Effect of Trifoliumsp. Flowers extracts on the Status of Liver Histology of Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Saudi J. Biol. Sci. 14 (1): 21-28 .

Al-Rawi, A. & Chakravarty, H. L. (1988) . Medicinal Plants of Iraq.

Al-Turki, Y. A. (2000) . The prevalence of overweight and obesity amongst hypertensive and diabetic adult patients in primary health care. Saudi Med. J., 21(4): 340-343.

American Diabetes Association (ADA). (2002) . Diabetes and chronic Kidney Disease. Diab. Care, 22(1) : 57-60.

American Diabetes Association (ADA) . (2004) . Neuropathess and Neuromuscular Disorders. Diabetes Care, 42 : 5-19 .

American Diabetes Association (ADA). (2005) . Total Prevalence of Diabetes and Pre-diabetes. Diab. Care, 3-17.

American Diabetes Association. (2011) . Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*., 34(1): 62- 69.

Ani, F.; Ime, I.; Atangwho, J.; Edisua, H. I.; Mary, A. I. and Essien, U. E. (2011) . Effect of traditional diets on oxidative stress and lipid profile of alloxan induced diabetic rats. African Journal of Food Science. 5(3): 143-147.

Anne, L. P. (1993) . Director of clinical diabetes program, Diabetes help – Auxilio duabetico, N. Eng. J. Med., 329 (14) : 977 – 986 .

Arulselvan, P. and Subramanian, S.P. (2006) . Beneficial effects of *Murraya koenigii* leaves on antioxidant defense system and ultra structural changes of pancreatic beta-cells in experimental diabetes in rats. *Chem Biol Interact*., 165(2):155-164 .

Arum, S .L; Kumar. T.; Balakrishna. M . & Sadasivan Pillai. K. (2004) . Hypolipidimic effect of coriandrum sativum L. Intuition – Induced Hypolipidimic rats. Indian j. Exp Biol; 42:909- 912 .

Azadbakht, L.; Shakerhosseini, R.; Atabak, S.; Jamshiclian, M.; Mehrabi, Y. and Esmaill-Zadeh, A . (2003) . Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. Ear. J. C. Nutr., 57 (10): 1292-1294.

Babu V.,Gangadevi T. and Subramoniam A. (2003) . Antidiabetic activity of ethanol extract of Cassia kleinii leafin streptozotocin-induced diabetic rats and isolation of an active fraction and toxicity evaluation of the extract. J. Pharmacol. Indian., 35:290-296 .

Bach, J. F. (1994) . Insulin dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. J. Endo. Rev., 15: 516-542 .

Basilico, M. Z. & Basilico, J. C. (1999) . Inhibitory effects of some spice essential oils on Aspergillus ochraceus 3174 growth and ocratoxin A production. Lett. Appl . Microbial. 29: 238-241 .

Bailes, B. K. (2002) . Diabetes mellitus and its chronic complications. Aorn J., 76: 266-282 .

Baily, C.T. and Day, C. (1989) . Traditional plant medicine as treatments for diabetes. Diabetes care. 12: 553-564 .

Banerjee S., Sharma R., Kale R.K. and Rao A.R. (1994) . Influence of certain essential oils on carcinogen-metabolizing enzymes and acid-soluble sulfhydryls in mouse liver. Nutr. Cancer. 21(3): 263-269.

Baquer, N.Z.; Kumar, P.; Taha, A.; Kale, R.; Cowsik, S.M. and Mclean, P. (2011) . Metabolic and molecular action of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) and trace metals in experimental diabetic tissues. J. Biosci., 36(2): 383–396 .

Baquer, N.Z.; Kumar, P.; Taha, A.; Kale, R.; Cowsik, S.M. and Mclean, P.Barbierri, R.L. (1999) . Endocrilne disordersin pregnang. Inreproductive endocrinology, 4th ed. Yen SSC, Jaffe R.B., Barbieri, R.L., eds. Philadelphia, W.B. Sawnders .

Bartosikova L.,Necas J.,Suchy V.,Kubinova R.,Vesel D.,Benes L.,Bartosik T.,Illek J.,Salplachta J.,Klusakova J.,Bartosova L.,Strnadova V.,Frana P. and Franova J. (2003) . Monitoring of antioxidatve effect of Morin in Alloxan-induced diabetes mellitus in the laboratory rat. Acta Vet. BRNO., 72:191-200 .

Barbierri, R.L. (1999) . Endocrilne disordersin pregnang. In reproductive endocrinology, 4th ed. Yen SSC, Jaffe R.B., Barbieri, R.L., eds. Philadelphia, W.B. Sawnders .

Basakaran, K., Ahmath, B.K., Shanmugasundaram, K. R. and Shanmugasundaram, E.R. (1990) . Andidiabetic effect of the leaf extract from gymnema sylvestre in insulin-dependent diabetes mellitus patients. J. Ethnopharmacol., 30: 295-300 .

Basu, R.; Breda, E.; Oberg, A.; Powell, C.; Man, P.; Basu, A.; Vittone, J.; Klee, G.; Arora, P.; Jensen, M.; Toffolo, G.; Cobelli, C. and Rizza, A. (2003) . Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance:

contribution of alterations in insulin secretion, action and clearance. J. Diabetes., 52(7): 1738-1748 .

Belfield,A. and Golderg,G.M. (1971) . Revised assay for serum phenyl phosphatase acitivity using 4-amino-antipyrine-Enzyme.12:561-573.

Belfiore, F. and Mogensen, C.E. (2000) . New Concept in Diabetes and Its Treatment. Karger, Switzerland, Basel. PP: 1-60 .

Bell, R.H.; Fernandez-Cruz, L.; Brimm, J.E.; Sayers, H.A. and Orlof, M.J. (1980) : Prevention of whole pancreas transplantation of glomerular basement membrane thickening on alloxane diabetes. Surgery. 88:31-40.

Bilbis, L.S.; Shehu, R. A. and Abubakar, M. G. (2002) . Hypoglycemic and hypolipidemic effects of aqueous extract of Arachis hypogaea in normal and alloxan induced diabetic rats. Phytomedicine, 9(6): 553-555.

Bishop, M. L.; Von Lanfen, J.L. and Fody, E. P. (1985) . Clinical chemistry, principles, procedures, correlations . J.B. lippincott company, Philadelphia. .

Blade, S., M. Bandara and E. H. Rachid. 1998. Coriander,Br. J. Agdex. 20:147.

Bronk R. (1999) . Human metabolism functional diversity and integration. Addison Wesley Longman Limited., p.228.

Burdock, G. A. & Carabin, I. G. (2008) . Safety assessment of coriander (*Corandrum sutivum*) essential oil as a food ingredient. Food. Chem. Toxicol.J.,47(1):22-34.

Burstein, M. J. (1970) . Measurement of HDL. Lipid Res. , 11:583.

Bury,J.E.;Stroup,J.S.;Stephens,J.R.andBaker,D.L. (2007) . Achieving American diabetes association goals in HIV- seropositive Patientswith diabetes mellitus . Proc. Bayl. Univ. Med.Cent. 20:118-123.

Butler, A.; Janson, J.; Bonner-Weir, S.; Ritzel R.; Rizza R. and Butler, P. (2003) . (beta)-cell deficit and increased (beta)-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. J. Diabetes., 52(1): 102-110.

Cabuk, M.; Alcicek, A.; Bozkurt, M. & Imre, N. (2003) . Antimicrobial properties of the essential oils isolated from aromatic plants and using possibility as alternative feed additives. II. National Animal Nutrition Congress. 18-20 September, Konya, Turkey, Pp:184-187.

Caro, J.; Kalaczynski, J.; Nyce, M.; Ohannesian, J.; Opentanova, I.; Goldman, WH.; Lynn, RB.; Zhang, PL.; Sinha, MK.; and considine, RV. (1996) . Decreased cerebrospinal-fluid /serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lan*., 348(9021): 159-161.

Chakravarty H.L. (1976) . Plant Wealth of Iraq. A Dictionary of Economic Plants. Vol. 1, Baghdad. pp. 160-162.

Chen,Q.,Chan,L. and Li, E. T. (2003) . Bitter melon Momordica charantia reduces adiposity lowers serum insulin and normalized glucose tolerance in rats fed a high fat diet. J. Nutr., 133 (4) : 1088-1093.

Chitra, V. & Leelamma, S. (1997) . Hypolipidemic effect of coriander seeds (*CoriandrumSativum*): mechanism of action. Plant. Foods Hum. Nutr., 51(2):167-172.

Chithra, V & Leeliamma S. (1999) . *Coriandrum sativum* changes the levels of peroxides and activity of antioxidant enzymes in experimental animals. Indian j .Biochem; vol 36:270-78.

Chithra, V & Leeliamma. S. (2000) . *Coriandrum sativum* effect on lipid metabolism in1, 2 dimethyl hydrazine induced colon cancer. J. Ethnopharmacol; 71: 363-457.

Chon,J.S.;Patterson,B.w.;Uffelmar,K.D;Davignon,J.and sterson, B.w. (1994) . Rate of Production of Plasma and very Low density lipoprotein (VLDL) a Poprotein C- III is strongly related to the concentration and Level of Production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weight and Levels of insulin sensitivity. Clinic. Endocrinol. metabol. 89(8): 3949- 3955.

Chowdhury, Br.; Chkraborty, R. & Raychhaudhuri, U. (2008) . Study on Betagalactosidaseenzymatic activity of herbal yogurt. Int. J. Food. Sci. Nutri. Mar.,59(2):116-122.

Chttopadhyay, R. R. (1996). Possible mechanism of antihyperglycemic of Azadirachta indica leaf extract. Gen. pharmacol., 27: 431-434.

Clarck, M. J. (2000) . Diabetes guidelines a summary and comparison of the recommend -dation of the American diabetes association veterans health administration and the American association of clinical endocrinologists. J. Clin. Therap., 22: 899-910 .

Costa-e-Forti, A. and Fonteles, M.C. (1995) : Effect of insulin on renal vascular escape in normal and diabetic kidney. Horm. Metab. Res. 27: 6-9.

Countinho, E. R.; Macedo. G. M.; Campos, F. S. and Bancleria, F. A. (2008) . Changes in HDL- Cholesterol and in the inflammatory marks of Atherosclerosis after oral fat load in type 2 diabetic patients and normal individuals. Metab Syndr relat disord. 6(2): 153-157.

Couper, J. J.; Harrison, L. C.; Aldis, J. J.; Colman, P. G.; Honeyman, M. and Ferrante, A. (1998) . IgG subclass antibodies to glutamic acid decarboxylase and risk for progression to clinical insulin-dependent diabetes. J. Hum. Immunol., 59(8): 493-499 .

Cuerda, C.; Luengo, L. M.; Valero, M. A.; Vidal, R.; Burgos, F. L. Calvo, Y. and Martínez, C. (2011) . Antioxidnt and diabetes mellitus. J. Nutr., Hop. 26(1): 68-78 .

Dacie , V. & Lewis , S.M. (1995) Practical Hematology .2 ed .ed Philadelphia ,Tokyo . ,352-354.

Daisy, P.; Santosh, K.; Rajathi, M. (2009) . Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Clitoria ternatea* Linn. in alloxan-induced diabetic rats. Afr. J. Microbiol.Res., 3 (5) : 287-291.

Day C. (1995) . Hypoglycemic plant compounds. Prac. Diab. Int. 12(6): 269-271.

deCarvalho, E. N., deCarvalho, N. A. S. and Ferreiva. L. M. (2003) . Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats. Acta. Cir. Bras ., 18 .

Deedwania, P.C. and Fonseca, V.A. (2005) . Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm. Amer. J. Med., 118: 939-947.

Deepa B, Anuradha CV. Antioxidant poteintial of *Coriandrum sativum* L. Seed extract, Indian Journal of Expermental Biology. (2011) ;49:30-38.

Defronzo, R.A. (1988) . The Trimuirate: B-Cell, muscle, Liver: A collusion responsible for NIDDM. Diabetes, 37:667-687.

Dekanski, D.; Janicijevic-Hudomal, S.;Tadic,V.; Markovic, G.; Arsic, I. and Mitrovic, D.M. (2009) . Phytochemical analysis and gastroprotective activity of an olive leaf extract. *J. Serb. Chem. Soc.,* 74 (4): 367–377.

Delaquis , P. J . ; Stanich , K . ; Girard , B . and Mazza , G . (2002) . Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill , Cilantro , Corander and eucalyptus essential oils . Int . J . Food Microbil . 74 : 101-109 .

Dhanapakiam P, Joseph JM, Ramaswamy VK: The cholesterol lowering property of coriander seeds (*Coriandrum sativum*): Mechanism of action. J EnvironBiol January (2008) ; 29(1):53-56.

Diederichsen A. (1996) . Coriander (*Coriandrum sativum* L.) Promoting the Conservation and Use of Underutilized and Neglected Crops. 3, IPGRI, Rome, Italy. pp. 8-32.

Dovale, E; Furtado. C.; Santos. J. S. & VI G. S. Ana. (2002) . General effects of citral, myrcene and Limonene, constituents of essential oil chemotypes from lippies Alba (Mill) N. E. Phytomed; Brown. 9:709 - 714. (Abstract).

Drucker, D.J. and Nauck, M.A. (2006) .The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes.Lancet.,368:1696–705.

Drupt ,F et al .Pharm .Biol 9.777 (1974) .

Dubois, F. and Belleville, F. (1991) . Chromium:physiologic role and implication in human patholgy: pathol. Biol., 39(8):801.

effect of matured fruits of Diospyros peregrine in alloxan induced

Eidi, A.; Ghayoor, E. and Azizi, F.(2009) . Insulin receptor gene mutations in Iranian patients with type II Diabetes mellitus. *Iranian Biomedical Journal.,* 13 (3): 161-168 .

Eizirik, D. L.; Pipeleers, D. G.; Ling, Z.; Welesh, N.; Hellerstrom, C. and Anderson, A. (1994) . Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic beta-cell injury. Proc. Natl. Acad. Sc., 91: 9253-9256 .

Elgayyar , M . ; Droughon F . A . ; Golden , D . A . and Mount , J . R . , (2001) . Anti microbial activity of essential oils from plants against selected

pathogenic and saprophytic micro organisms . J . Food prot . 64 : 1019-1024 .

Ellis, E. N.; Steffes, M. W.; Goetz, F. C.; Sutherland, D. E. R. and Mauer, S. M. (1985) . Relationship of renal size to nephropathy in type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia.*,28:12-15.

Enayde, A; Francis M. B.; Jorge. F. M & Nonete. B.G. (2003) . In vivo antioxidant effect of aqueous and etheric coriander extracts. Eur J. lipid Sci Technol. 15; 9:483 -487.

Ene, A.C.; Nwankwo, E.A. ; Samdi , L. M. (2007) . Alloxan-Induced Diabetes in Rats and the Effects of Black Caraway (*Carum carvi* L.) Oil on Their Body Weight . Res. J.Medicine and Med. Sci., 2(2), 48-52.

Engelgan, M. M. (2004) . Diabetes diagnostic criteria and impaired glycemic states: evol. Evid. base Clin. Diab., 22: 69-70.

Evan, A.P. and Luft, F.C. (1980) : Effect of alloxan-induced diabetes on the glomerular filteration, barrier of the rat. Renal Physiol. 3:257-264.

Evan, A.P.; Mong, S.A.; Connors, B.A.; Aronoff, G.R. and Luft, F.C. (1984) : The effect of alloxan and alloxan-induced Diabetes on the kidney. The Anatomical Record 208:33-47.

Evans W.C. (1997) . Trease and Evans' pharmacognosy . 14th ed , W.B. Saunders Company, London. p. 45.

Eyers , G . ; Dufour , J . P. ; Hallifax , J . ; Sotheeswaran , S . , and Marriot , P . J . (2005) . Identification of character – inpact odorants in coriander leaves using gas chromatography-olfactometry (GCO) and comprehensive two-dimensional gas chromatography-timeof – flight mass spectrometry (GC-TOFMS) . Journal Separation Science . 28 : 1061 – 1074.

Fassati, P. and Principe ,L. (1982) . Measurement of Triglyceride.Clin. Chem. 28(20):77-80 .

Fetrow, C & Avila .J. (1999) . Professionals Handbook of complementary Medicines. Springhouse Corporation, Springhouse, PA .

Fleming T. (Chief edr) (1998) . PDR for Herbal Medicines. 1st ed. Medical Economic Company Inc., Montvale. pp. 775-776 .

Flodström, M.; Tsai, D.; Fine, C.; Maday, A. and Sarvetnick, N. (2003) . Diabetogenic potential of human pathogens uncovered in experimentally permissive B-cells. Dia. J. 52: 2034-2035.

Formacek, V & Kubeezka. KH. (1982) . Essential oil analysis capillary gas chromatography and carbon NMR spectroscopy.IN.Formacek V and Kubeczka KH (Eds). Formacek Buch .John Wiley and sons .

Foster, R.W. (2000) . Basic Pharmacology. 4thed. Reed Educational and Publishing Ltd. U.K. PP:186-193.

Franciscus, A. (2011) . Disease progression: steatosis, a series of fact sheets written by experts in the field of liver disease. *Hepatitis C Support Project.*,3:1-2 .

Friedewald, W. T. , Levy, R. I. and Fredrickson, D. S. (1972) . Clin . Chem. , 18:199.

Frohlich, E.D. (1996) . Rypins' clinical Sciences Review. 17the. New York. PP: 122-125.

Fung, T. T.; Schulze, M.; Mauson, J. E.; Willett, W. C. and Hu, F. B. (2004) . Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. J. Arch. Intem. Med., 164 (20): 2335-2340.

Gad, M.Z.; El-Sawalhi, M.M.; Ismail, M.F.; and El-Tanbouly, N.D. (2006).

Biochemical study of the anti-diabetic action of the Egyptian plants fenugreek and balanites. *Molecular and Cellular Biochemistry*., 281: 173–183.

Ganong, W. (1991) . Review of medical physiology. Fifteenth edition. Prentice-Hall International. USA. SanFrancisco. P: 312-314.

Ganong, W.F. (2001) . Review of medical physiology. 22th ed., LANGE medical books/McGraw –Hill medical puplishing division, New York .

Gayle, E. (1998) : Natural Healing for Diabetes. Indian Health Service Hospital. (Abstract) .

Genet, S.; Raosaheb, K.K. and Baquer, N.Z. (2002) . Alterations in antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues: Effect of vanadate and fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Mol Cell Biochem.,* 236: 7–12 .

Genuth, S., Lipps, J., Lorenzi, G., Nathan, D.M. (2002) . Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. J. American Medical Association, 287(19): 2563-2569 .

Glombitza ,K.W.; Mahran, G.H.; Mihran, Y.W.; Michel, K.G. and Motawi, T.K. (1994) . Hypoglycemic and anti hyperglycemic effects of *Zizyphus spina-christi* in rats. Planta Med.,6:24 4-247.

Goel,R.K.; Mahajan ,M.P.and Kulkarni,S.K.(2004) . Evaluation of antihyperglycemic activity of some novel monocyclic beta laclams . J.Pharmacent.Sci.7(1):80-83.

Golay, A.; Felber, J.P.; Jequier, A.; Defronzo, R.A. and Ferrannini, E. (1988) . Metabolic basis of obesity and non-insulin. Diabetologia,5:144-148.

Gonzales,C.;deMurcia,J.M.;Janiak,P.;Bidouard,J.;Beauvais,C.;Karray,S.;Garcho n,H. and Lévi-Strauss,M. (2002) .Unexpected sensitivity of nonobese

diabetic mice with a disrupted poly (ADP-Ribose) polymerase-1 gene to streptozotocin-induced and spontaneous diabetes .Diabetes.51:1470-1476 .

Gonzalez, M.; Zaraueb, A.; Camez, M.J.; Utrilla, M.P.; Jemenes, J. and Osuna, I. (1992) . Hypoglycemic activity of Olive leaf. Planta Med., 58: 513-515.

Gopal, D. V. and Rosen, H. R. (2000) . Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. J. Postgrad Med 107 (2): 100–105.

Gray A.M. and Flatt P.R. (1999) . Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (coriander). Br. J. Nutr. 81: 203-209.

Gray A.M. ; Yasser H.A.A. and Flatt P.R. (2000) . The traditional plant treatment, Sambucus nigra (elder), Exhibits Insulin-like and Insulin-releasing actions in vitro. J. Nutr. 130(1): 15-20.

Greenhalgh, T. (1994) . Exercise and the type 2 diabetic patient: the GP'S perspective. Diabetes In General Practice. 4(1):8 .

Guidet, B. and shah, S.V. (1989). Am J. Physiol 257 (26). F440 cited by Muslih, R. K., Al-Nimer, M.S; Al-Zamely, O.Y. (2002) . The level of Malondialdehyde after activation with H2O2 and CuSO4 and inhibition by deferoxamine and Molsidomine in the serum of patient with acute Myocardial infraction. National. J. of chemistry. 5: 139-148.

Guillaussean, P. J. and Laloi-Michelin, M. (2003) . Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Rev. Med. Interne., 24(11): 730-737.

Guthrie, D. W. and Richard, A. (1999) . Types of and causes of diabetes. Canadi. J. of Diabetes, 34(2): 123-129.

Guyton, A.C. and Hall, J.E. (1996) . Text book of Medical Physiology. 9thed. Saunders co. Philadelphia, U.S.A .

Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2001) . Textbook of Medical physiology. 10th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, PP.781-789, 858-868 .

Hackaylo, M.M. (1996) .Culinary garden. In: the national herb garden guidebook of America, spring-field, VA. pp. 79-93.

Haddad, F. H. and Malkawi, O. M. (2002) . Diabetes and infected papillary thyroid cancer. Saudi Med. J., 23:467-470.

Haggag M.H. (2011) ; The 6th Arab and 3rd International Annual Scientific Conference on: Development of Higher Specific Education Programs in Egypt and the Arab World in the Light of Knowledge Era Requirements. Faculty of Specific Education Mansoura University - Egypt April; 13-14 .

Haila, K. M.; Lievonon, S. M.& Heinonen, M. I. (1996) . Effects of lutein, lycopene, annatto and-Y-tocopherol on autoxidation of triglycerides. J. Agric. Food Chem., 44:2096-2100 .

Hanefi, O; .Mustafa .O; Abdurrahma. O.N. & Ebubekir. C. (2004) . Determination of lethal doses of volatile and fixed oils of several plants. Eastern j. Med; 9(11):04-06 .

Hanley, A. J.; Williams, K.; Festa, A.; Wagenknecht, L. E. and D'Agostino, R. B. (2004) . Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. J. Diabetes, 53: 2623-2632 .

Hanna, A. N.; Waisman, W. J.; Lott, J. A. and Koesters, S. C. (1997) . Increased alkalin phosphatase isoform in autoimmune disease. J. Clin. Chem., 43: 1357-1364.

Hanssen, K.F. (1997) . Blood glucose control and microvascular complications in diabetes. *Diabetes.*, 46: 101–103.

Harborne, J. B.(1984) . Phytochemical methods. A guide to modern techniques of plants analysis. 2nd. ed. Chapman & Hall, London, New York .

Harcourt, F. and Nigel, H. (2002) . Texbook of rabbit Medicine. 347-348.

Hardman, J. G. and Limbird, L. E. (1996) . Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. McGraw-Hill Co. U.S.A .

Haslett C.; Chilvers R. E.; Hunter A. J. and Boon A. N. (1999) . Diavidson's principles and practice of medicine. 18th ed., Sydney Toronto, London. pp. 472-540.

Havel, P.J. (2002) . Control of energy homeostasis and insulin action by a dipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. Curr opin lipidol. 13: 51-59.

Hermansen, K.; Dinesen, B.; Hoie, L. H.; Morgenstem, E. and Gruenwald, J. (2003) . Effects of soy and other natural products on LDL: HDL ratio and other lipid parameters: a literature review. Adv. Ther., 20(1): 50-78.

Hernandez, F.; Madrid, J.; Garcia, v.; Orengo, J. & Megias, M. D. (2004) . Influence of two plant extract on broiler performance, digestibility and digestive organ size. Poult. Sci.,83:169-174.

Hillman, M.; Torn, C.; Thorgeirsson, H. and Landin-Olsson, M. (2004) . IgG (4)-subclass of glutamic acid decarboxylase antibodies more frequent in latent autoimmune diabetes in adults type 1 diabetes. J. Diabetologia., 47(11): 1984-1989.

Hori, M.; Satoh, M.; Furukawa, K.; Sakamoto, Y.; Hakamata, H.;Komohara, Y.; Takeya, M.; Sasaki, Y.; Miyazaki, A.and Horiuchi,S. (2004) . Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-2 (ACAT-2)is responsible for elevated intestinal ACAT activity in diabetic rats.Arterioscler Thromb Vasc Biol. 24(9):1689-95.

Hosseinzadeh H. and Madanifard M. (2000) . Anticonvulsant effect of *Coriandrum sativum* L. seeds extracts in mice. Arch. Iranian Med. 3(4).

Howard, B.V. (1999). Insulin resistance and liped metabolism. Am. J. cardiology 84(1A): 28J-32J .

Hudson, B. J. F.& Ghavami, M.(1984) . Phospholipids as antioxidant synergists for tocopherols in the autoxidation of edible oils. Lebensm. Wiss. Technol. 17:191-194.

Hussein, F. (1986) . Medicine alplantsinlibya .Arab Encyclopedia House.

Iranian patients with type II Diabetes mellitus. *Iranian Biomedical Journal.,* 13 (3):161-168 .

Ishika, K; J. & Kitajima .J. (2003) . Water-soluble constituents of coriander.Chemicala ndpharmaceutical.Bulletin; 51:32- 39.Absract – Medline .

Ishimura Y.,Nishizawa S.,Okuno S.,Matsumoto N.,Emoto M.,Inaba M.,Kawagishi T.,Kim C. and Morii H. (1998) . Diabetes Mellitus increase the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. J. Nephrology., 11(2):88-91.

Iwasaki, T.;Takahashi, S.;Yamamoto, T.T.and Haltori, H. (2005) . Deficiency of very low-density lipoprotein (VLDL) receptors in streptozotocin– induced diabetic rats: insulin dependency of VLDL receptor. Endocrinol. 8: 3286-3294.

Jabeen, Q.; Bashir, S.; Lyoussi, B. & Gilani, A. H. (2009) . Coriander Fruit exhibits gut modulatory, blood pressure lowering and diuretic activities. J. Ethnopharmacol. 25(1):123-130.

Jaeckel, E.; Manns, M. and Herrath, M. (2003) . Viruses and diabetes. J. Ann. of the N. Y. Acad. of Sci., 958: 7-25.

Jagtap, AG; Shirke. SS. & Phadk. AS. (2004) . Effect of polyherble formulation on experimental models of inflammatory bowel disease. J. Ethnopharmacol; 90: 125-204 .

Jahodar, L. (1993). Plants with hypoglycemic effects. Gesk. Farm., 42(6): 251-259.

James, E.G. and Sergio, R.O. (2000) . Textbook of Endocrine Physiology. 4thed. Oxford University Press, Inc. PP:415-417.

Janka, H.U. and Michaelis, D. (2002) . Epidemiology of diabetes mellitus prevalence incider pathogenesis and prognosis. Z. Arztl fortbild Qualitatssich, 96(3): 159-165.

Jansen, P.C.M. (1981) . *Coriandrum sativum* Lin Spices, condiments and medicinal. Plants in Ethiopia, their taxonomy and agricultural significance. (College of Agriculture, Addis Ababa University, Ethiopia and the Agricultural University, Wageningen, the Netherlands, Eds.). Centre for Agricultural Publishing and Documentation, pp. 56-67.

Jasmine,R.and Daisy,P. (2007) . Hypoglycemic and hypolipidemic activity of *Eugenia jambolanain* streptozotcin-diabetic rats. Asian J. Biochem. 2(4): 269- 273.

Jeg, V. (2005) . Coriandrum sativum as an anxiolytic. Skrevet; 13-29. Http: \\ www. Psychedelia .dk \php BB2\ index .php .

Jens, J.J., Hanne, H. (2002) . A Review on liver Function Test. The Danish Hepatitis. C: website http://home3.inet.tele.dk/omni/hemochromatosis_iron.htm .

Johansen, J. S. ; Harris, A. K. ; Rychly, D. and Ergul, A. (2005) . Oxidative stres Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.,1(2):18-22 .

Kahn, S.E. (2003) . The relative contributions of insulin resistance and beta cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes.Diabetologia, 46: 3-19.

Kalpana, C. and Menon, V.P. (2004). Pharmacol. Pol. J; 56, 581.

Kamalakkanan,N., Rajadurai, M. and prince, P.S. (2003) . Effect of Agle marmelos fruits on normal and streptozotocin diabetic Wister rats. J. Med. Food, 6 (2): 93-98 .

Kanaya, A.M.; Herrington, D.; Vittinghoff, E.; Lin, F.; Grady, D.; Bittner, V.; Cauley, J.A. and Barrett Connor, E. (2003) . Glycemia effects of postmenopausal hormone; the heart and estrogen/progestin replacement study. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trail. Annals of Interrnal Medicine. 138: 1 .

Kansal, L.; Sharma, V.; Sharma, A.; Lodi, S. & Sharmam S. H. (2011) . Protective role of *Coriandrum Sativum* (Coriander) extracts against lead nitrate induced oxidative stress and tissue damage in the liver and kidney in male mice. International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.2(3):65-83 .

Kanter, M.; Uysal, H.; Karaca, T.; Sagmanligil, H. O. (2006) . Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic b-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats . Arch Toxicol., 80: 362–369 .

Kaplan, P& Srinivasan. K. (2004) . Digestive stimulant and action of spices: Amyth or reality! Indian J Med Res; 119:176-179.

Kakar, S.; Kamath,P.S. and Burgart, L.J.(2007) . Sinusoidal dilation and Congestion in liver biopsy: Is it always due to venous outflow

impairment? Archived of Pathology and Laboratory medicine. 128: 901-904 .

Khan, N. M. and Hershey, Ch, O. (2001) . Update on screening for type 2 diabetes they why, who, how and what of testing and diagnosing. J. Postgraduate Medicine, 109 (2): 122-128 .

Khudair, A. (2003) . Type I of diabetes. Iraqi Journal of Medicine and Health News Digest. kidneys of experimental diabetic rats fed with *Momordica charantia* (bittergourd) extract. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*.,51(1):91–95.

Kim, J. M.; Chung, J. Y.; lee, S.Y.; choi, E.W.; kim, M. K.; Hwang, C.Y. and Young, H.Y. (2006) . Hypoglycemic effect of vanadium on alloxan monohydrate induced diabetic dogs. J.Vet. Sci.; 7:391-395.

Kim, S.; Hyun, S. and Choung, S. (2006) . Anti- diabetic effect of cinnamon extracton blood glucose in db/db mice. J Ethnopharmacol., 104:119–123.

King, M. W. (2004) . Medical Biochemistry. Academic Excellence, pp. 171-175.

Knip, M. (2002) . Can we predict type 1 diabetes in the general Population? Diabetes Care, 25(3) .

Koksarov, A. S. (1977) . The localization of the essential oil in the fruits of coriander [in Russ.]. Tr. VNII efirnomasli n. kul'tur; 10:24-26.

Kotb, F.T. (1985). Medical Plants in Libya. Arab Encyclopeadia house.

Kousar S., Jahan N., Khalil U.R. and Nosheen S. (2011) ; Biosci. Res.; 8, 8.

Kovar, J.; Fejefarova, V. Pelikanova, T. and Poledne, R. (2004) . Hyperglycemia down regulates total lipoprotein lipase activity in humans. Physiol. Res.; 53: 61-68.

Kowluru R.,Bitensky M., Kowluru A.,Dembo M.,Keaton P. and Buican T.(1989) . Reversible sodium pump defect and swelling in the diabetic rat

erythrocytes: effect of filterability and implications for microangiopathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.,86:3327-3331.

Krall,L. P. and Beaser, R. S. (1989) . Joslin Diabetes Manual. Library of Congress, USA .

Kubo, I; Fujita k.; Kubo. A.; Nihei. K. & Ogura. T. (2004) . Antibacterial activity of Coriander volatile compounds against Salmonella choleraesuis. J .Agric. Food chem; 52:3329- 3332 .

Kusunoki, M.; Tsutsum, K.; Nakayama, M. Kurokawa, T.;Nakamura, T.; Ogawa, H.; Fukuzawa, Y.; Morishita, M.; Koide,T. and Miyata, T. (2007) . Relationship between Serum concernof Saturated fatty acids and unsaturated fatty acids and thehomeostasis model insulin resistance index in Japanese Patients with type 2 diabetes mellitus. J. Med. Investig. 54: 243-247.

Kuzuya, T.; Nakagawa, S.; Sotoh, J.; Kanazawa, Y.; Iwamoto, Y.; Kobayashi, M.; Nanjo, K.; Sasaki, A.; Seino, Y.; Ito, C.; Shima, K K.; Nonaka, K. and Kadowaki, T. (2002) . Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. Diab. Res. Clin. Pract., 55 (1): 65-85.

Lal AAS, Tkumar PBM, Pillai KS. (2004) . Hypolipidemic effect of *Coriandrum sativum* L. intriton-induced hyperlipidemic rats. Indian J Exp Biol;42:909–12.

Langhout , P . (2000) . New additives for broilers chickens . Poultry-Elsevier . 16 : 22- 27 .

Larson, R. (1998) .The antioxidants of higher plants .Phytochemistry; 27:969-978 .

Lassány, Zs. & Lörincz. C. (1976) . Test on terpenoids present in parts of *Coriandrum sativum* L. I. Thin-layer chromatographic examination of the volatile oil of the pericarpium and seedling of the , Lucs'variety. Acta Agron. Acad. Sci. Hung; 16:95-100.

Laura, D. and McEntyre, J. R. (2004) . The Genetic Landscape of Diabetes. National Library of Medicine. U.S.A.

Laurence, R. D.; Bennette, N. P. and Brown, J. M. (1997) . Clinical pharmacology 18th ed., Churchill livingstone, London, 615-632 .

Le Roith D.,Taylor S. and Olefsky J. (2000) . Diabetes mellitus, a Fundamental text. 2nd edition Lippincott Williams and Wilkins .

Lee, M.; Gardin, J.M.; Lynch, J.C.; Smith, V.E.; Tracy, R.P.; Savage, P.J.; Szklo, M. and Ward, B.J. (1997) . Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free- living elderly men and women : The cardiovascular health study. Am. Heart J., 133(10): 36-43.

Leif, G. (2000) . Genetic and metabolic heterogeneity of diabetes. J. Inc., 12 : 14.

Lenzen S, Tiedge M, Jorans A, and Munday R., (1996) : Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan. In: Lessons from Animal Diabetes, Eshafrir (ed), Birkhauser, Boston, pp 113-122 .

Lewis, G. F.; Carpentier, A.; Adeli, K. and Giacca, A. (2002) . Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. J. Endocr. Rev., 23 (2): 201-229.

Lieres, A. L. von. 1995. Fertilization experiments on Coriandrum. Gemuese. Germany 31 (10) : 593 – 594.

Limaye, P. V.; Raghuram, N. and sivakami, S. (2003) . Oxidative stress and gene expression of an enzymes in the renal cortex of streptozoto induced diabetic rats. J. Mol., and cellu, Bioch, 243: 147-152 .

LinoCde, S.; Diogenes, J. P.; Pereira, B.A.; Faria, R.A.; Andrade Neto, M.; Alves, R.S.; DeQueiroz, M.; Sousa, F.C. and Viana, G.S. (2004) . Antidiabetic activity of Bouhinia forficata extracts in alloxan diabetic rats. Biol. Pharm. Bull., 27(1): 125-127.

Litton, J. and Rice, A. (2002) . Insulin pump theropy in toddlers and pre-school children with type 1 diabetes mellitus. J., Pediatrics. 141:490-495.

Ljubavina, L. V. (1984) . Certain morphological and anatomical features of coriander fruits [in Russ.]. Tr. VNII efirnomasli n. kul'tur; 16:11-15

Lodewick, P.A. (1996). The diabetic man. Pub. Jack Arte-nstein. USA .

Low, P. A; Nickander, K. and Tritschler, H. J. (1997) . The role of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. J. Diabetes, 46 (2): 38-42 .

MacSween, R.N. and Whaley, K. (1992) . Muir's text book of pathology.13th ed.ELBS with Edward Arnold **.**

Magid S A (2000). Effect of age and sex on some wool characteristics of Awassi sheep . Iraqi J Agri.5:150-155.

Mahboob, M.; Rahman, M. F. and Grover, P. (2005) . Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. Med. J. 46(7): 322 .

Majumdar, A.S.;Saraf ,M.N.;Andraves,N.R.and Kamble,R.Y. (2008) . Preliminary studies on the antioxidant activity of *Tribulus terrestris*. and *Eclipta alba* .Phcog . Mag.4 (13): 102-107.

Manana E., Irakli C., Maia G., Marina M., Ivane D., (2003) : The Investigation of Pharmacological Peculiarities of Bludiabin on Experimental Model of Insulin – depended Diabetes Mellitus. Institute of Medeical Bio.,57;534-565 .

Mannichs, L. (1989) . An ancient Egyptian Herbal. University of Texas Press, Austin. P. 94 .

Manson, J.E.; Rimm, E.B.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.A. and Speizer, F.E. (1991) . Physical activity and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. Lancent, 338: 774-778 .

Mansour, A. A. (2003) . Type II diabetes mellitus: presentation , Complication and treatment. Medical J., of Basrah Univ., 20 (1):41-48.

Martins, J.O.; Zanoni, F.L.; Martins, D.O.; Coimbra, R.; Krieger, J.; Jancar, S.and Sannomiya, P. (2009) . Insulin regulates cytokins and intercellular adhesionmolecule-1 gene expression through nuclear factor -[kappa]B activation in LPS inducedacute lung injury in rats . Shock., 31(4) : 404-409.

Mascolo, N;.Autore. G; Menghini .A; Fasulo. MP. & Capasso.F. (1987) . Biological screening of Italian medicinal plants for anti- inflammatory activity. Phytother. Res .1; 28- 31.

Matsuur, H., Asakawa, C., Kurimoto, M. and Mizutani, J. (2002) . Alpha-glucosidase inhibitor from the seeds of balsam pear Momordica charantia and the fruit bodies of Grifola frondosa. Biosci. Biotechnol. Biochem., 66 (7): 1576-1580.

Mc Dermott, M.T. (1998). Endocrine secrets-Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia.

McLetchie, N. G. (2002). Alloxan diabetes: a discovery, albeit aminor one. J. R. Coll. Physicians Edinb., 32 (2): 134-142.

Mehta, K.N. Parik K.H. Chag. M.C., Shah V.G. (2003) . Effect of Treatment on homocysteine Mia in cardiac patients: a prospective study. Indian J. of Pharma. 35(5):410.

Melaniton, E., Fain, P. and Eisenbarth, G. S. (2003) . Genetics of type 1A (immune mediated) diabetes. Autoimmun J., 21(2): 93-98.

Melo EA, Bion FM, Filho JM, Guerra NB. In vivo antioxidant effect of aqueous and etheric coriander (Coriandrum sativum) extracts. Eur J Lipid Sci Technol 2003;105: 483–7.

Metzger, B.E.; Phelps, R.L.; Freinkel, N.; Navickas, LA. (1980) . Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids and individual amino acids. Diabetes care 3: 402-409.

Meyer, E. & Wather, A. (1988) . Methods for the estimation of protein, lipid, carbohydrate and chitin in fresh water invertebrates. J. Arch. Hydroboil. 13 : 161-177.

Mir, S.H.; Abdul-Baqui, Bhagat, R.C.; Darzi,M.M.and Abdul-Wahid S. (2008) . Biochemical and Histomorphological Study of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rabbits .Pakistan J. Nut. 7 (2): 359-364 .

Mirheidar, H. (1992) . *Coriandrum sativum*. Application of plants in prevention and treatment of illnesses; vol 1: 247-252 .

Mitrovic, D.M. (2009) . Phytochemical analysis and gastroprotective activity of an olive leaf extract. J. Serb. Chem. Soc., 74 (4): 367–377.

Miura,T. and Kato,A.(1996) .Hyperglycemia and aldose reductase activity of Polichia campetris .Bio.Pharm.Bull.,19:852-854 .

Mohammad M. A. (2002) . Diabetes Digest. 2(1):1-2 .

Mohammad Riz. S., Asia T., K Moorthy,Mohd. E. H., S.F. Basir and Najma Z. (2005) . Amelioration of altered antioxidant status and

membrane linked functions by vanadium and Trigonella in alloxan diabetic rat brains.J. Bio.sci.30, 483 – 490 .

Mona, A. M; Gawish .EL. & Samy. M. (2001) . Chemo preventive effect of oil, Extracted from *Coriandrum sativum* on mice bearing solid Enrich Tumor. The Sciences; 1 (1): 34 -38.

Moore, D.; Gregory, J.; Kumah-Crystal ,Y.; Simmons, J. H. (2009) . Mitigating micro- and macro-vascular complications of Diabetes beginning in adolescence. *Vascular Health and Risk Management*.,5 1015–1031.

Morrisiville, P.A. (2005). *Coriandrum sativum* -Encapsulated Botanical Herbs – Viable Herbal Solution, INS –pa @ msn .com.

Moussa, S. A. (2008) . Oxidative stress in Diabetes mellitus. *ROMANIAN J. BIOPHYS.*,18(3): 225–236 .

Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, D. A. Rod well, V. W. (2003) . Harper's Illustrated Biochemistry. 26th ed. Appeton and lange. U.S.A. pp., 180,223-352 .

Naglaa, H. M. H. (2010) . Prootective effect of Cinnamon clove and Ginger spices or their essential oils on oxidative stress of streptozotocin-induced diabetic Rats. 137 Arab Univ. J. Agric. Sci. 18(1): 137-154.

Nammi S., Boini M.K., Lodagala S.D. and Behara R.B.S. (2003) . The juice of fresh leaves of Catharanthus roseus Linn. reduces blood glucose in normal and alloxan diabetic rabbits. BMC Complementary and Alternative Medicine 3(4): 1-4.

Narayan, K.; Boyle, J.; Thompson, T.; Sorensen, S. and Williamson, D. (2003) . Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. JAMA. 290 (14): 1884–1890 .

Nawale, R.B.; Mourya, V.K. and Bhise, S.B. (2006) . Non-enzymatic glycation of proteins:A cause for complication in Diabetes.Indian J.Biochem.Biophys.,43:337-344 .

Negri, M. and Ospedaliera, A. (2011) . The remission clinic approach to halt the progression of kidney disease. *J Nephrol* .,24(03): 274-281.

Nelson, D. L. and Cox, M. M. (2000). Lehninger Principles of Biochemistry. 3ed ed. Worth Publishers. U.S.A.,pp.,790-885.

Neyestani, T. R.; Djalali, M.; Pezeshki, M.; Siassi, F.; Eshraghian, M. R.; Rajab, A. and Keshavarz, A. (2004) . Serum antibodies to the major proteins found in cow's milk of Iranian patients with type 1 diabetes mellitus. J. Dia. Nutr. Metab., 17(2): 76-83.

Nicola,W.G.,Ibrahim,K.M.,Mikhail.T.H.,Girgis,R.B.and Khdr,M.E. (1996) . Role of the hypoglycemic plant extract Clome dresifolia in improving glucose and lipid metabolism and its relation to insulin resistance in fatty liver .Biol.Chem.Farm.,135:507-517.

Niu,Y.and Evans,R.D. (2008) . Metabolism of very low density lipoprotein and chylomicrons by streptozotocin induced diabetic rat heart : Effects of diabetes and lipoprotein preference .Am.J. Physiol.Endcrinol. Metab.295:E1106-E1116.

Nosadini, R., Sambataro, M., Thomaseth, K., Pacini, G., Cipollina, M.R.Brocco, E., Solini, A., Carraro, A., Vellussi, M., Frigato, F., (1993) : Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. Kidney Int, 44 (1): 139-146 .

OECD (testing gudideline, 401), (1981) . Guidelines for the testing of chemicals. OECD 401. Acute oral toxicity. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development .

OECD (testing guideline, 407), (1995). Repeat dose 28 days oral toxicity study in rodents; In-Guidance document for the development of OECD guideline for testing of chemicals. Environmental monogr No. 76 .

OECD (testing gudideline, 423), (2000) . Organisation for Economic cooperation& development, revised draft for the testing of chemicals, Revised document .

Oh, S. W.; Lee, S.; Park, C. and Kim, D. J. (2005) . Elevated intraocular pressure is associated with insulin resistance and metabolic syndrome. J. Diab. Metab. Res. Rev. 21(5): 434-440 .

Olefsky, J.m.; Kolterman, O.C.& Searlett, J.A. (1982) . Insulin action & resistance in obesity & non insulin dependent type I diabetes mellitus, Am. J. physiol.,243: 15 -30.

Pandey A, Bigoniya P, Raj V, Patel KK: Pharmacological screening of Coriandrum sativum Linn. for hepatoprotective activity. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences July-September (2011) ; 3(3):435-41.

Pari, L.; Murugan, P. and Roa, C.A. (2007) . Influence of Cassia auriculata flowers on insulin receptors in streptozotocin induced diabetic rats: studies oninsulin binding to erythrocytes. Afr. J. Biochem. Res., 1 (7):148-155.

Patton,C.J.,Crouch, (1977) .S.R.,Anal.Chem.;29:464-469 .

PDR. (1998) . (physician Desk References). For Herbal Medicines. 1st ed. Medical Economics Company.

Peethambaran D, Bijesh P, Bhagyalakshmi N (2012) . Carotenoid content, its stability during drying and the antioxidant activity of commercial coriander (*Coriandrum sativum* L.) varieties. Int. J. Food Res. 45(1):342-350.

Perez-Bravo,F.; Carrasco, E.; Guterrez-Lopez, M.D.; Martinez, M.; Lopez, G.O. and Rios, M.G. (2003) . Genetic predisposition and environmental factors lead to the development of insulin dependent diabetes mellitus in chilean children. Mol. Med. J., 74(2): 105-109 .

Peter, W. Y. & David, K. D. (2006) . Studies on the dual antioxidant and antibacterialproperties of (*Coriandrum Sativum*) extract. J. Food. Chem., 97(3):505-515 .

Piero, N. M.; Murugi, N.L Joan, M. N.; Kibiti, M.; Cromwell, N. K.; Ngeranwa, J.; Joseph, N. J.; Njue, M.; Wilson, N. M.; Maina Daniel, M.; Gathumbi, K.; Peter, G. K. and Eliud, N. N. (2011) . Hypoglycemic Activity of Some Kenyan Plants Traditionally used to Manage Diabetes Mellitus in Eastern Province. J. Diabetes Metab., 2 (8): 155-167.

Poitout, V. and Robertson, R. P. (2008) . Glucolipotoxicity: fuel excess and β-cell dysfunction. Endocrine Reviews.,29(3):351–366 .

Prakasam, A.;Sethupathy, S. and Pugalendi . (2004) . Influence of Casearia esculenta root extract on protein metabolism and marker enzyme in streptozotocin-induced diabetic rats .Pol.J.Pharmacol. 56:587-593.

Prashant, B. and Bhanudas, K. B. (2011) . Assessment of hypoglycemic and Preliminary studies on the antioxidant activity of *Tribulus terrestris*. and *Eclipta alba* .Phcog . Mag.4 (13): 102-107.

Presnell, J.K. and Schreibman, M.P. (1997) . Humason's animal tissue techniques, 5thedn., John Hopkins Univ. Press, Balfimore, 546.

Prince , P.S. and Menon , V.P. (1999) : Antioxidant activity of tinospora cordifolia roots in experimental diabetes .J. Ethnopharmacol.65(3): 277 – 81.

Prince, D.S. ; Kamalakkannan ,N. and Menon,V.P. (2004) . Antidiabetic and xantihyperlipidemic effect of alcoholic Syzigium cuminiseeds in alloxan induced diabetic Albino rats.J.Ethnopharmacol., 91 (203): 209-213.

Rahman, I. &lowe, P.T. (2006) . Effect of dietary supplementation with oregano essential oil on performance of broilers after experimental infection with Eimeria tenella. Archive Tierernahrung. 57:99-106 .

Raju, J.; Gupta, D.; Rao, A.R.; Yadava, P.K.; Baquer, N.Z. (2001) .*Trigonella foenum graecum* (fenugreek) seed powder improves glucose homeostasis in alloxan diabetic tissues by reversing the altered glycolytic, gluconeogenic and lipolytic enzymes. *Mol Cell Biochem.*,224: 45–51.

Ramadan MF, Kroh LW, Mo Rsel JT (2003) . Radical scavenging activity of black cumin (*Nigella sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.), and niger *(Guizotia abyssinica* Cass.) crude seed oils and oil fractions. J. Agric. Food Chem. 51:6961-6969.

Ramakrishna , R . R . platel , K . and srinivasan , K . (2003) . In vitro influence of special and spice – active principles on digestive enzymes of rat pancreas and small intestine . Nahrung . 47 : 408-412 .

Ramalingam, S. and Leelavinothan, P. (2005) . Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. J. BMC Complement, 5: 14.

Ravi, K.; Rajasekaran, S. and Subramanian, S. (2005) . Antihyperlipidemic effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Food Chem Toxicol* 43:1433-1439.

Ravi, K.; Sivagnanam, K. and Subramanian, S. (2004) . Antidiabetic activity of Eugenia jambolana seed kernels on streptozocine induced diabetic rats. J. Med. Food, 7 (2): 187-191.

Reaven, G.M. (1984) . Insulin secretion and insulin action in non-insulin dependant diabetes mellitus: Which defect is primary ? Diab. Care, 1: 17-24.

Reaven, G.M. (1988) . Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37 : 1595-1607.

Reaven, G.M., Lithell H., and Landsberg L., (1996) . Hypertension and associated abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoad renal system. N Engl.J. Med.,334 : 374-380 .

Reische, D. W.; Lillard, D. A.& Eitenmiller, R. R. (2002) . Antioxidants. In: Food Lipids, Akoh, C. C. & Min, D. B.(Eds.). 2ndEd., Marcel Dekker, New York, USA,. PP:489-516.

Rekha, N.; Balaji, R. and Deecaraman, M . (2010) . Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of extracts of the pulp of *Syzygium cumini* and bark of *Cinnamon zeylanicum* in streptozotocin-induced diabetic rats, Journal of Applied Biosciences. 28: 1718-1730.

Relling, J. (2002) .The pancreas in diabetes. JAMA, 287: 126-131.

Renders, C. M.; Seidell, J. C.; Vanmechden, W. and Hirasing, R. A. (2004) . Overweight and obesity in children and adolescents and preventative measures. J. Ned. Tijdschr. Geneeskd., 148 (42): 2066-2070 .

Resmi, C. R.; Venukumar, M. R. and Latha, M. S. (2006) . Antioxidant activity of *Albizzia lebbeck* (Linn.) benth in alloxan diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol.*,50 (3): 297–302 .

Rewers, A. and Chase, H.P. (2002) . Predictor of acute complications in children with type 1 diabetes. JAMA (6): 16-20 .

Ritchie, K. A. (2004) . Mercury vapor level in dental practices and body Mercury levels of dentist. Den j.; 197 (10):625- 632 .

Ritz, E. (1999) . Nephropathy in type 2 diabetes. J. of Internal Med. 245:111-126.

Rodac ,S.B. (2002) . Hematological Clinical principles and application .2nd Ed .WB. Saunder company. Philadelphia ,London ,Toronto , 156.

Roitt, I.M. (1994) . Essential Immunology. 6thed. Black Well Sci. Publication. U.K .

Roland, W. V.; Eleco, J. P.; Marina, L. H. and Rabelink, J. (2002) . Intensive lipid lowering by statin therapy dose not improve vasoreactivity in patients with type 2 diabetes. Arterios. Thromb Vasc Biol., 22:799-804 .

Rubino, F.; Forgione, A. and Cummings, D. (2006) . The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann. Surg., 5: 741–749.

Ryan, E.A.; Enns, L. (1988) . Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance.J. clin endocrine. Metabol 67: 341-347.

Saadi, H.; Carruthers, S.G.; Nagelkerke, N.; Al-Maskari, F.; Afandi, B. and Reed, R. (2007) . Prevalence of diabetes mellitus and its complications in a population-based sample in Al Ain, United Arab Emirates. Diabetes Res. Clin. Pract., 78:369–77.

Sabu, M. C. and Ramadasan, K. (2002) . Antioxidant ability of medicinal plants in treatment of diabetes. J. of Ethnopharmacology. 81: 155-160 .

Saeed. A. K. and Al-Dabbagh. T. Q. (2003) . Type 2 diabetes and its association with hypertension and depression in an Iraqi population. Annals of Saudi Med., 23:254-259 .

Saeid , S . and Tariq , P . (2007) . Antibacterial activites of emblica officinalis and (*Corianderum sativium* L.) against gram negative urinary pathogens . pak . J . Pharm Sci Jan : 20 (1) : 32-35 .

Saibara, T; Toda K.; Wakatsuki A. & Ogawa. (2003) .Protective effect of 3-methel-1-pyenyl-2-pyrazolin-5-one, free radical scavenger, on acute toxicity of parquet in mice.Toxicol lett ; 134:51-54.

Saikat,D.; Sekahar, B.; Ranabir, S. and Subhash,M. (2008) . Antidiabetic effect of matured fruits of *Diospyros peregrine* in alloxan induced diabetic rats. International journal of green pharmacy .2(2):95-99 .

Santhakumari, P.; Prakasam, A.; Pugalendi, K.V. (2006) . Antihyperglycemic activity of Piper betle leaf on streptozotocin-induced diabetic rats. J. Med. Food., 9: 108-112 .

Sargeant, L.A.;Wareham, N. J. and Khaw, K. T. (2000) . Family history of diabetes identifies a group at increase risk for the metabolic consequences of obesity and physical inactivity in EPIC-Norfolkia population-base study, the European prosective investigation into cancer. Int. Obes. Relat. Metab. J. Disord., 24(10): 1333-1339.

Saric, M. M. ; Jasprica, I. ; Snoleic, A. & Mornar, A. (2004) . Optimization of chromatographic condition in thin layer chromatography of flavonoid and phenolic acids. Croatia. Chem. Acta. 77 (1-2): 361-366.

Sayyed, S.G. (2010) . Role of pro-inflammatory and homeostatic chemokines in diabetic nephropathy. Dissertation Universität München .

Schmidt R.E., Dorsey DA., Beaudet LN, Pluread SB, Williamson JR and Udo Y. (1998) . Effect of sorbitol dehydrogenase inhibitor on experimental diabetic autonomic neuropathy. J. of Neuropathology and Expermental Neurology. 57:1175-1189.

Shaffie, N.M.; Morsy, F.A.; Ali, A.G.; Sharaf, H.A. (2010) . Effect of craway, coriander and fennel on the structure of kidney and islets of Langerhan in alloxan-induced diabetic rats: histological and histochemical study. *Researcher.*,2 (7):27-40 .

Shafiq , Z . A . (2012) . The Effect of Resveratrol Extracted from Vitis vinifera & Their Derivatives on Some Physiological & Histopathological Traits of Experimentally-infected Female Rabbits with Diabetes Mellitus Type 2 . Ph.D. thesis . Genetic Engineering and Biotechnology Institute. Baghdad University .

Shahidi, G. H. (2004) . Screening for Antibacterial properties of some Iranian plants against two strains of Escherichia coli. Asian J Plant Scie; 3 (3):310- 314 .

Sharma, S. B.; Nasir, A.; Prabhu, K. M.; Murthy, P. S. and Dev, G. (2003) . Hypoglycemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of Eugenia jambolana in alloxan-induced diabetic rabbits. J. Ethnopharmacol., 85 (2-3): 201-206 .

Sharma, V.K.; Kumar, S.; Patel, H.J. and Hugar, S. (2010) . Hypoglycemic activity of *Ficus glomerata* in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.*,1(2):18-22 .

Sharp, p.; Retnam, L.; Heo, S.; peneyra, j. (2007) . The Laboratory Rabbit. J. NUS.; 1-15.

Shaw, J.E.; Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z. (2010) . Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 . Diab. Res. Clin. Pract., 87 :4-4.

Shihata, I. M.(1951). A pharmacological study of Anagallis arvensis . M. D. Vet. Thesis. Cairo University .

Singh, G.; Gupta , V.; Kumar, A.; Sharma, F .and N Gupta, A. (2011) . Evaluation of Thyroid Dysfunction Among type 2 diabetic Punjabi Population Adv. Biores. 2(2): 3-8 .

Singh , G ; Kapoor , I . P ; Pandy , S . K . ; Singh , U . K and Singh , R . K . (2002) . Studies on essential oils : part 10 ; antibacterial activity of volatile oils of some spices . Phytother . Res . 16 : 680-682 .

Sironi, A. M.; Gastuldelli, A.; Mari, A.; Ciociaro, D.; Postano, V.; Buzzigoli, E.; Ghione, S.; Turchi, S.; Lombardi, M. and Ferrannini, E. (2004) . Visceral fat in hypertension influence on insulin resistance and β cell function. J. American Heart Association. Inc. 10: 1161.

Slatter, D. A.; Botton, C. H. and Bailey, A. J. (2000) . The importance of lipid-derived malondialdchyde in diabetes mellitus. J. Diabetologia. 43 (5): 550-557.

Smith, R. J & Winder. M .L. (1996) . Medicinal garden .In: The national herb garden guidebook (Ober, R., Ed) .The herb society of America, spring field. A .pp:61-71.

Sochor, M.; Baquer, N.Z. and Mc Lean, P. (1982) . Regulation of pathways of glucose metabolism in the kidney. Effect of the pentose phosphate pathway and glucouronate-xylulose pathway. *Arch Biochem Biophys.*,198: 632–646.

Sreelatha S, Padma PR, Umadevi M. Protective effects of *Coriandrum sativum* extracts on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. Food Chem Toxicol. (2009) ;47:702–8.

Stamler, J.; Vaccaro, O.; Neaton, J. & Wentworth, D. (1993) .diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men Screened in the multiple risk factor intervention trail . Diabetes Care. 16: 434-444 .

Suba, V.; Murogesan, T.; Arunachalam, G.; Mandal, S.C. and Saha, B.P. (2004) . Antidiabetic potential of Barleria lupulina extract in rats . Phytomedicine, 11 (2-3): 202-205.

Subbiah, R.; Karuran, S. and Sorimuthu, **S.** (2005) . Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. Pharmacological Reports by Institute of pharmacology. J. Polish. Aca. of Sci. 54: 90-96 .

Sushuta, K.; Satyanarayana, S.; Sriniras, B. & Raja, J. (2006) . Evaluation of the blood Glucose reducing effect of Aqueous Extracts of the selected Umbelliferous Fruits used in culinary practices. Tropical J. of Pharmaceutical Res., 5(2):613-617.

Swanston-Flatt S.K., Day C., Bailey C.J. and Flatt P.R. (1990) . Traditional plant treatments for diabetes studies in normal and streptozotocin diabetic mice. Diabetologia 33(8): 462-464 .

Szkudelski,T. (2001) . The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β-cells of the rat pancreas. Physiol.Res.,50:536-546.

Tacke, W. (1994) . Metabolisum diseases-Arab Health. Dubai world trade center. p. 66-70 .

Takasu, N.; Asawa, T.; Komiya, I.,; Nagasawa, Y. and Yamada, T. (1991) . Alloxan-induced DNA strand breaks in pancreatic islets, evidence for H2O2 as an intermediate. Biol. Chem., 266(4) : 2112-2114.

Tan,k.C.B.;Shin,S.W.M.and Chu,B.Y.M. (2000) . Effects of gender ,hepatic lipase gene polymorph and type 2

diabetes mellitus on hepatic lipase activity in Chinese .Athersclerosis.157(1): 133.

Tchounwou, D.B.; Patolla, A. and Centon, A. (2004) . Serumaminotrancsferasesas biomarkers of arsenic-induced hepatotoxic in Sprague-dawley rats.Metal.Lions.in Bio and Medicine.8:284-288.

Teoh, S. L.; Abd- Latiff, A. and Das, S. (2010) . Histological changes in the kidneys of experimental diabetic rats fed with *Momordica charantia* (bittergourd) extract. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*.,51(1):91–95 .

Thomson, S. C. ; Deng, A. ; Bao, D. ; Satriano, J. ; Blantz, R. C. and Vallon, V. (2001). Ornithine decarboxylase, kidney size, and the tubular hypothesis of glomerular hyperfiltration in experimental diabetes. The Journalof Clinical Investigation.,107 (2): 217-22 .

Tiedge, M.; Lortz, S.; Drinkgern, J. and Lenzen, S. (1997) . Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. Diabetes, 46: 1733-1742 .

Tietz, N.W. (1986) . Textbook of clinical chemistry.,W . B. Sounders Philadelphia,pp.1271-1281 .

Trinder,P.(1969).Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor.Ann.Clin.Biochem . pp.24-27.

Uma-Pradeep K, Geervani P. and Eggum B.O. (1993) . Common Indian spices: nutrient composition, consumption and contribution to dietary value. Plant Foods Hum. Nutr. 44(2): 137-148 .

Usta J kreydiyyeh S Kino K Barnabe P Bou-Moughlabay Y Dagher S (2009) . Linalool decreases HepG2 viability by inhibiting mitochondrial

complexes1and2, increasing reactive oxygen species and decreasing ATP and GSH levels. Chem Biol interact Jun15; 180(1) .

Vasudevan, K; Vemba. S. R. Veerarghavan K. & Haranath. PS. (2000) . Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. Indian J. Gastroenterol; 19:50 -53.

Verzehi ,G.; Navino, C.; Bolzani, R.; Galli, G. and Panzella, G. (1998) . Acetate free biofiltration versus hemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: cross-over multicentric study.Nephrol. Dial. Transplant. 13(4):955-61.

Vlassara H.,Valinsky J.,Brownlee M.,Cerami C.,Nishimoto S. and Cerami A. (1987) . Advanced glycation endoproducts on erythrocyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by microphage. A model for turnover of aging cells. J. Exp. Med., 166:539-549 .

Votey, S. R. and Peters, A. L. (2001) . Diabetes mellitus, type 1-areview. Los Angeles County.University of Southern California. Medical Center.U.S.A.

Votey, S. R. and Peters, A. L. (2002) . Diabetes Mellitus. Type 2:A Review. Los Angeles County. University of Southern California. Medical Center. USA.

Vozarova,B.; Weyer, C.; Hanson, K.; Tatanni, P. A.; Bogardus, C. and Ppratley, R. E. (2001) . Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. Obes., Res., 9: 414–417.

Walls T.E. (1967) . Textbook of Pharmacognosy 5th ed., Churchill Livingstone, London. pp. 246-247.

Walter, J.B.; Talbot, I.C.; Garadner, H.A.; Halloran, P.F.; Zucherman, M.; Bird, A.G. and Forbes, A. (1996) . General Pathology. 7thed. Churchill Livingston, London. U.K. PP: 591-690.

Wangensteen H, Samuelsen AB, Malterud KE. Antioxidant activity in extracts from coriander. Food Chemistry. (2004) ;88:293-297.

Watanabe, J., Kawabata, J., Kurihara, H. and Niki, R. (1997) . Isolation and identification of alpha-glucosidase inhibitors from tochu-cha Eucommia ulmoides.Bio.Sci.Bioechnol.Biochem.,61(1)177-180.

Watt, J.M. and Breyer-Brandwijk, M.G. (1962) . The Medicinal andPoisonous Plants of Southern and Eastern Africa. 2nd ed. E. & S. Livingstone Ltd, London. pp. 1033, 1038.

Wenger, T. & Fintelmann, V. (1999) . Flavonoids and bioactivity. Wien. Med. Wochenschr;149:241-247.

Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Richard, S.; King, H. (2004) . Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care., 27:1047–1053.

Wildman, R. E. C.(2000) . Handbook of Nutraceuticals and Functionl Foods. London, new York, Washington D. C.: CRC Press, P.16.

William, H. (2004) : Diabetes Mellitus. Clin. Med., (Abstract) .

Williams,P. and Losa, R. (2001) . The use of essential oils and their compounds in poultry nutrition. World poult. Elsevier, 17:14-15.

William, E. W.; Neil, H. and Desmond, S. (2002) . Immunological Markes in the Diagnosis and prediction of Autoimmune type 1 a Diabetes. Clin. Diabetes, 20 : 183-191.

Wilson, G. L.; Patton, N. J.; McCord, J. M.; Mullins, D. W. and Mossman, B. T. (1984) . Mechanisms of streptozotocin-and alloxan- induced damage in rat B cells. Diabetologia., 27(6): 587-591.

Wysocka, R.W.; Wysocki, H.; Buks, H.; Zozulinskay, D.; Wykretowicz, A. and Kazmierczak, M. (1995) . Metabolic control quality and free radical activity in diabetic patients. J. Dia. Res and Clin. Practice, 27: 193-197.

World health organization (WHO) . (2002) . Diabetes mellitus. Saudi Medical J. 23:612-615.

Xuan, S. ; Kitamura, T. ; Nakaa, J.; Politi, K.; Fisher, P.; Morroni,M. ; Cinti, S. ; White, M. ; Herrera, P. ; Accili, D. & Efstratiadis, A. (2002) . Defective insulin secretion in Pancreatic (beta) cells lacking type 1 IGF reseptor. J.Clin.Invest.,110: 1011-1019.

Yada, T. (1994). Action mechanisms of amino acids in pancreatic β-cells. Flatt P. R. Lenzen S .eds. Frontiers of insulin secretion and pancreatic β-cell Research: 129 -135. Smith – Gordon London.

Yonis, E. and Ajoloni, K. (1999) . Insulin from discovery analogues. Jor. Med. J., 33:80-85.

Zafar, M. and Naqvi, S. N. (2010) . Effects of STZ-induced diabetes on the relative weights of kidney, liver and pancreas in albino rats: A comparative study. *Int. J. Morphol.*,28(1):135-142 .

Zaoui, A.; Cherrah, Y.; Mahassine, N.; Alaoui, K.; Amarouch, H. and Hassar, M. (2001) . Effets de *Nigella sativa* surl'homeostasie sanguine chez le rat *Ières Journées de la Société Marocaine d'Athérosclérose Fès*., 1–3.

Zargari, A. (1991) . Coriandrum sativum L .In .Herbal Medicine; vol 1:586-590.

Zhang, Y.; Lee, A.S.; Shameli, A.; Geng, X.; Finegood, D.; Santamaria, P. and Dutz, J.P. (2010) . TLR9 blockade inhibits activation of diabetogenic CD8+T cells and delays autoimmune diabetes. *J Immunol.*,184: 5645-5653.

Abstract

This study aimed to determine the effect of aqueous extract of coriander seeds on some biochemical , blood and histological parameters in some organs in the males local rabbits induced with diabetes .

The study was conducted in the Animal house of biology Department in the College of Education for Pure Science - University of Karbala for the period from May 2013 until October 2013 , has been used male rabbits local the 25 male range average weights between 1500-1750 gm and randomly divided into five groups comprising (5 animals per group) the first group G1 is control group and it was dosaged daily with a solution of Physiology normal salin for two months and promised to set control is negative, the second group G2 was induced diabetes by injected its by alloxan with 150 mg / kg of body weight under intraperitoneal and promised to set control is positive , while the third , fourth and fifh groups have been induced diabetes before of the dosage by ingected with alloxan and dosage orally after month from induced diabetes with aqueous extract of coriander seeds by 50 , 100 and 150 mg/kg of body weight per a day for a month , respectively .

Blood samples were collected from all groups before induced diabetes, a month after induced diabetes , and after a month of dosing aqueous extract of coriander seeds for the study of the following parameters : level measurement Blood Hemoglobin (Hb), measure the number of Red blood corpscules count (R.B.C), measuring the total number of White blood cells count (W.B.C) , measuring the level of Glucose, and the level of Total cholesterol in the blood serum (TC) , Triglycerides (TG) and the level of High-density lipoproteins (HDL-C) , Low density lipoproteins (LDL-C) , Very low density lipoproteins (VLDL-C) , the level of liver enzymes Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT) , Alkaline phosphatase (ALP), measuring level of Creatinine and Urea in addition to measure the level of effort oxidative Malondaialdehyde (MDA) and measure the level of the Hormone insulin , as well as taking the histological sections of the liver , kidney and pancreas to purpose of study histological changes them , after measuring the weights of the liver , kidney, the results showed :

1- The induced diabetes led to a significant decrease ($P<0.05$) in the level of Hb, and the number of R.B.C, and hihg non significant ($P>0.05$) in the number of W.B.C compared to the control group , And get high moral ($P<0.05$) in the level of Hb and in the number of R.B.C, and non significant decrease ($P>0.05$) in the number of W.B.C groups in treatment with aqueous extract of coriander seeds , compared to the infected control group .

2- The induced diabetes led to a significant increase (P<0.05) in the level of glucose , TC, TG, LDL, VLDL and effectiveness of the enzymes and liver function AST, ALT, ALP and significant decrease (P<0.05) in the level of HDL and the level of insulin hormone compared with the control group and get significant decrease (P<0.05) in the level of glucose , TC, TG, LDL, VLDL and effectiveness enzymes liver function AST, ALT, ALP and lower non- significant (P>0.05) at a dose 50 mg / kg of body weight in ALT and high moral (P<0.05) in the level of the insulin hormone and high non significant (P>0.05) HDL in the groups in treatment with aqueous extract of coriander compared to the infected control group .

3- The induced diabetes led to a significant increase (P<0.05) in the level of creatinine , urea and MDA compared with control group . The significant decrease (P<0.05) in the level of urea and non- significant (P>0.05) in the level of creatinine and MDA in the groups treatment with aqueous extract of coriander seeds compared to the infected control group .

4- The induced diabetes led to a rise in non- significant (P>0.05) in the liver and kidney weights compared with the control group , With the lack of moral differences between the five groups of liver and kidney weights at the treatment with aqueous extract of coriander seeds , compared to the infected control group.

5- The induced diabetes led to additional changes in the tissues liver , kidny and pancreas of infected animals compared with the control group , as showed in the liver bloody congestion and bile stagnation and cytoplasm vacuolation and greasy collect and necrosis of liver cells and not the presence of sinusiods and ngld nuclei . A treatment with aqueous extract of coriander showed protective the liver from damage effects and explained the installation of histological closer to normal except for the presence of infiltration of inflammatory cells and a simple congestion . when led the induced diabetes to additional changes in the kidney , as showed its by the bloody congestion and glomerulus inflammation , degeneration of the renal tubules , infiltration of inflammatory cells , the presence of protein in the renal tubules , the expansion of Bowman's capsule and increase cellular glomerulars . At a treatment with aqueous extract of coriander showed protective the kidny from damage effects by reducing degenerative changes and glomerulus -diameter close to normal . while led the induced diabetes to additional changes in the tissues of the pancreas as low numbers of beta cells and decreased diameter of the langerhanz islets and degeneration of cells . A treatment groups with aqueous extract of coriander showed change langerhanz Islands langerhanz close to the natural shape of the cells in the diameter , secreted cells and alveoli pancreas .

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Karbala
College of Education for Pure Sciences
Department of Biology

Effect Of Aqueous Extract of *Coriandrum sativum* Seeds On Some Biochemical , Blood and Histological parameters In Some Organs in the males Rabbits Induced with Diabetes

By

Ahmed Nemaa Eesa AL-Moussawi

B. Sc. Biology / College of Education - Ibn ALhaitham / Baghdad University - 2004

A Thesis submitted to the College of Education for Pure Science of Karbala University as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Biology – Zoology

Supervised By

Professor

Hussein Ali Abd AL-Latif

Shaaban 1435 A . H. **June 2014.A.D.**