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

تأثير داء السكري المستحدث على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في حوامل إناث ومواليد الجرذ الأبيض.

رسالة تقدم بها
الطالب

علاء حسين مهدي الصافي
بكالوريوس علوم الحياة / جامعة كربلاء 2000

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

بإشراف
الأستاذ
حسين علي عبد اللطيف

شوال 1434 هـ **أيلول 2013 م**

بسم الله الرحمن الرحيم

واللهُ أخَرجَكُـم ِمن بطونِ أمهاتكم

لا تعلمونَ شيئاً وجَعَل لَكَمُ السَمعَ

والأبصار والأفئدة لَعَلَّكُــم تشكرون

صدق الله العلي العظيم

النحل (الآية 78)

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 : / / 2013

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 : نصير مرزة حمزة

المرتبة العلمية : مدرس

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2013

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (تأثير داء السكري المستحدث على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في حوامل ومواليد إناث الجرذ الأبيض) 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 : علي ذياب العبادي

المرتبة العلمية: مدرس

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

التأريخ: / /2013

إقـرار لجنـة المناقشـة

نشهد نحن رئيس و أعضاء لجنة المناقشة ، قد اطلعنا على الرسالة الموسومة بـ(تأثير داء السكري المستحدث على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في حوامل ومواليد إناث الجرذ الأبيض) والمقدمة من قبل الطالب (علاء حسين مهدي) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وكل ما يتعلق بها ووجدنا انها جديرة بالقبول بتقدير (**امتياز**) لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان .

رئـيس اللجنة
التوقيع :
الاسم : د. إسماعيل كاظم عجام
المرتبة العلمية :أستاذ
العنوان : جامعة القاسم الخضراء / كلية الزراعة
التاريخ : / /2013

عضو اللجنة
التوقيع :
الاسم : د. ستار جاسم حتروش
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : جامعة كربلاء – كلية التربية العلوم الصرفة
التاريخ : / / 2013

عضو اللجنة
التوقيع :
الاسم : د . حسين جاسم عبيد
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : جامعة بابل /كلية العلوم
التاريخ : / /2013

عضو اللجنة (المشرف)
التوقيع :
الاسم : حسين علي عبد اللطيف
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة ـ جامعة كربلاء
التاريخ : / /2013

مصـادقة عمـادة 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 : / /2013

إقرار لجنـة المناقشـة

نشهد نحن رئيس و أعضاء لجنة المناقشة ، قد اطلعنا على الرسالة الموسومة بـ(تأثير داء السكري المستحدث على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في حوامل ومواليد إناث الجرذ الأبيض) والمقدمة من قبل الطالب (علاء حسين مهدي) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وكل ما يتعلق بها ووجدنا انها جديرة بالقبول بتقدير (**امتياز**) لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان .

رئيس اللجنة
التوقيع :
الاسم : د. إسماعيل كاظم عجام
المرتبة العلمية :أستاذ
العنوان : جامعة القاسم الخضراء / كلية الزراعة
التاريخ : ٢٥/ ١١ /2013

عضو اللجنة
التوقيع :
الاسم : د. ستار جاسم حتروش
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : جامعة كربلاء – كلية التربية العلوم الصرفة
التاريخ : ٢٦/ ١١ / 2013

عضو اللجنة
التوقيع :
الاسم : د . حسين جاسم عبيد
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : جامعة بابل /كلية العلوم
التاريخ : 26/ 11/2013

عضو اللجنة (المشرف)
التوقيع :
الاسم : حسين علي عبد اللطيف
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة ـ جامعة كربلاء
التاريخ : ٢٧/ ١١/2013

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة
أُصادق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه
التوقيع :
الاسم : د. نجم عبد الحسين نجم
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : جامعة كربلاء – كلية التربية العلوم الصرفة
التاريخ : / /2013

الإهداء

إلى منجي البشرية بالفرقان والهدى

إلى حامل لوائه والعروة الوثقى

إلى أهل البيت الذين اذهب الله عنهم الرجس وطهرهم تطهيراً

إلى من استظل بظلهما واهتدى بنورهما وحياتي بحياتهما

* أبي وأمي *

إلى سندي ومعتمدي

إلى من أجد بهجة الدنيا معهم

* إخوتي وأخواتي *

* زوجتي وبناتي *

أهدي هذا الجهد المتواضع

علاء

شكر وتقدير

بسم الله الرحمن الرحيم

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 الدكتورة وفاق جبوري البازي معاون العميد للشؤون العلمية لمساندتها الجادة ومشورتها العلمية ، وكذلك اشكر الأستاذ الدكتور سعد حمد عبد اللطيف لما أبداه من مساعدة ورعاية.

ويسرني أن أتقدم بوافر الشكر والاحترام إلى الدكتور مازن من كلية الصيدلة والأخ الدكتور رائد من كلية الطب البيطري لما قدماه لي من عون وإرشاد علمي سديد خلال مسيرة البحث وكذلك اشكر السيد سعد جميل لدعمه ومساندته الكبيرة لي.

وأجد لزاماً عليَّ أن أتقدم بالشكر إلى منتسبي مستشفى النسائية والتوليد التعليمي مختبر الكيمياء الحياتية والفايروسات على مساعدتهم المخلصة لي في إجراء الاختبارات على عينات البحث.

وأود أن أعبر عن امتناني ووفائي للأخ قيصر عبد السجاد الذي طالما تفانى في تقديم النصيحة والدعم والإرشاد جزاه الله عني خير الجزاء.

وأتقدم بخالص شكري وتقديري إلى الأخوة الأعزاء ذو الفقار عباس ودعاء عادل لما أبدوه من وقفه أخوية وتعاون جاد طوال مدة البحث .

والاعتزاز والتقدير للأخوة الأعزاء كل من يعرب مضر و رياض حاتم و محمد نوفل، كذلك لجميع 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 أبي وأمي حفظهما الله. إلى من كانوا سندي في الحياة وافر محبتي واعتزازي ...لعائلتي.

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

علاء

الخلاصــة

هدفت هذه الدراسة إلى معرفة تأثير داء السكري المستحدث على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في حوامل ومواليد إناث الجرذ الأبيض.

أجريت الدراسة في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة في كليــة التربيــة للعلوم الصرفة- جامعـة كربــلاء للفترة من كانون الأول 2012 ولغاية حزيران 2013 ، تم استخدام إناث الجرذ الأبيض عددها 72 أنثى وقسمت عشوائيا إلى ثلاثة مجاميع تضم (24 حيوان لكل مجموعة) المجموعة الأولى T1 مجوعة السيطرة قسمت إلى 8 إناث تم سحب الدم منها قبل الحمل و8 إناث حقنت في اليوم السادس من الحمل بمحلول الملح الفسيولوجي تحت البريتون وتم سحب الدم منها يوم 18 من الحمل و8 إناث بقيت للولادة ، المجموعة الثانية T2 تم استحداث داء السكري بها قبل شهر من الحمل بحقنها بالالوكسان Alloxan وبتركيز 150 ملغم/ كغم من وزن الجسم تحت البريتون وقسمت إلى 8 إناث تم سحب الدم منها قبل الحمل و8 إناث تم سحب الدم منها يوم 18 من الحمل و8 إناث بقيت للولادة ، والمجموعة الثالثة T3 قسمت إلى 8 اناث تم سحب الدم منها قبل الحمل و8 إناث تم استحداث داء السكري بها بحقنها في اليوم السادس من الحمل بالالوكسان Alloxan وبتركيز 150 ملغم/ كغم من وزن الجسم تحت البريتون تم سحب الدم منها يوم 18 من الحمل و8 إناث بقيت للولادة .

جمعت عينات الدم في المدة قبل الحمل ويوم 18 منه لدراسة المعايير التالية : قياس تركيز الكلكوز Glucose ، تركيز الكولسترول الكلي في الدم Total cholesterol (TC) والدهون الثلاثية (TG) Triglycerides وتركيز الدهون البروتينية عالية الكثافة High density lipoproteins (HDL-C) والدهون البروتينية واطئة الكثافة Low density lipoproteins (LDL-C) و الدهون البروتينية واطئة الكثافة جدا Very low density lipoproteins (VLDL-C) و فعالية إنزيمات وظائف الكبد Aspartate transaminase (AST) ، Alanine transaminase (ALT) و Alkaline phosphatase (ALP) أضافه الى قياس تركيز هرموني الاستروجين والبروجسترون فضلا عن أخذ مقاطع نسيجية للبنكرياس والكبد لغرض دراسة التغيرات النسجية عليها ، أظهرت نتائج الدراسة الحالية :

1- بينت نتائج الدراسة ان استحداث داء السكري في اناث الجرذ الحوامل أدى إلى انخفاض معنوي $P<0.05$ في متوسط أوزان إناث الجرذ الحوامل مقارنة بمجموعة السيطرة.

2- أشارت نتائج الدراسة إلى إن استحداث داء السكري في الجرذان قبل الحمل T2 وأثناءه T3 أدى إلى ارتفاع معنوي $P<0.05$ في متوسط أوزان المواليد مقارنة بمجموعة السيطرة T1.

3 - أظهرت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في الجرذان قبل الحمل T2 وأثناءه T3 أدى إلى انخفاض معنوي P<0.05 في متوسط أعداد المواليد مقارنة بمجموعة السيطرة T1.

4 - بينت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في الجرذان قبل الحمل T2 وأثناءه T3 أدى إلى ارتفاع معنوي P<0.05 في تركيز الكلوكوز ، TC ، TG ،LDL ،VLDL وفعالية إنزيمات وظائف الكبد AST، ALT ، ALP وانخفاض معنوي P<0.05 في تركيز HDL وتركيز هرمون الاستروجين والبروجيسترون في مصل الدم مقارنة مع السيطرة T1.

5- أوضحت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في إناث الجرذ الحوامل أدى إلى حصول تغيرات في جزيرات لانكرهانز الموجودة في بنكرياس المواليد مقارنة مع مواليد الإناث من مجـــموعة السيطرة اذ بينت حصول تغيرات في انسجة غدة البنكرياس كوفرة خلايا الفا وانخفاض اعداد خلايا بيتا وظهور فجوات داخل جزيرات لانكرهانز .

6- بينت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في إناث الجرذ الحوامل أدى إلى حصول تغيرات في كبد المواليد مقارنة مع مواليد الإناث من مجـــموعة السيطرة اذ يظهر بها احتقان الأوعية الدموية في الوريد المركزي الكبدي وتنخر الخلايا الكبدية وعدم وجود الجيبانيات وتغلض الانوية .

يستنتج من الدراسة الحالية إن لداء السكري المستحدث تأثير على بعض المعايير الوظيفية والنسجية في حوامل ومواليد إناث الجرذ الأبيض .

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الخلاصة	I
قائمة المحتويات	III
قائمة الجداول	VII
قائمة الاشكال والصور	VIII
قائمة المختصرات	VIII
1-الفصل الأول المقدمة	**2-1**
2 الفصل الثاني استعراض المراجع	**26-3**
1.2. تعريف داء السكري	3
2.2. لمحة تاريخية عن داء السكري	3
3.2. الوبائية	4
4.2.أسباب داء السكري	6
2.5 مضاعفات داء السكري	7
2 .6.التغيرات الكيميائية الحياتية المصاحبة لداء السكري	7
7.2.تصنيف داء السكري	8
1.7.2.داء السكري المعتمد على الانسولين (النوع الاول)	8
2.7.2.داء السكري غير المعتمد على الانسولين (النوع الثاني)	10
3.7.2. داء سكري الحمل	12
2. 7. 3. 1.داء السكري المصاحب للحمل	13
2. 7. 3. 2 الحمل لدى النساء المصابات بداء السكري	14
4.7.2 . الأنواع الأخرى لداء السكري	15
8.2. داء السكري المستحدث بالمواد الكيميائية	15
2. 9. الالوكسان	16
2. 10.المعايير التي تم دراستها في البحث	17

الموضوع	رقم الصفحة
2. 10. 1.الكلوكوز	17
2. 10. 2. الكولسترول	17
2. 10. 3. الكليسيريدات الثلاثية	19
2. 10. 4.البروتينات الشحمية عالية الكثافة	20
2. 10. 5.البروتينات الشحمية واطئة الكثافة	20
2. 10. 6.البروتينات الشحمية واطئة الكثافة جدا	21
2. 10. 7.الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين	21
2. 10. 8. أنزيم الفوسفاتيز القاعدي	22
2. 10. 9.الاستروجين	23
2. 10. 10. البروجستيرون	24
2. 10. 11 .غدة البنكرياس	25
2. 10. 12 . الكبد	25
3-الفصل الثالث المواد وطرائق العمل	**45-27**
1.3. المواد والأجهزة المستخدمة	27
1.1.3. المواد الكيميائية المستخدمة	27
3 .1. 2 الأدوات المستخدمة	28
3 .1. 3 الأجهزة المستخدمة	28
2.3 طرائق العمل	29
1.2.3 حيوانات التجارب	29
1.2.2.3 تصميم التجربة	30
2.2.2.3 مجاميع التجربة	31
3.2.3 استحداث داء السكري	32
3. 2 .4 وزن الجسم	33

الموضوع	رقم الصفحة
5.2.3 الحصول على عينات الدم والنسيج	33
1.5.2.3 جمع عينات الدم	33
2.5.2.3 جمع عينات الكبد والبنكرياس	33
6.2.3 قياس المعايير الكيموحيوية	33
1.6.2.3تقدير مستوى الكلوكوز في مصل الدم	33
3. 2 . 6. 2 تقدير تركيزالكوليستيرول في مصل الدم	35
3. 2. 6. 3 تقدير تركيزالكليسيريدات الثلاثية	36
3. 2 . 6 . 4تقدير تركيز الشحوم البروتينية العالية الكثافة	37
3. 2 . 6 .5 تقدير تركيز الشحوم البروتينية الواطئة الكثافة	38
3. 2 . 6 .6 تقدير تركيز الشحوم البروتينية الواطئة الكثافة جداً	38
3 .2. 6 . 7 تقدير فعالية الإنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين	39
3 . 2 . 6. 8 قياس فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي	30
3. 2 . 7 قياس تركيز الهرمونات	41
3. 2 . 7 . 1 قياس تركيز هرمون الاسترادايول	41
3. 2 . 7 .2 قياس تركيز هرمون البروجستيرون	42
3. 2 . 8 التحضيرات النسجية	44
3. 2 . 8 .1 الانكاز والترويق	44
3. 2 . 8 .2 التشريب	44
3. 2 . 8 .3 الطمر	44
3. 2 . 8 . 4 التقطيع	44
3. 2 . 8 . 5 التصبيغ والتحميل	45
3. 2 . 9 التصوير المجهري	45
3. 2 . 10 التحليل الإحصائي	45
4-الفصل الرابع-النتائج والمناقشة	**77-46**

الموضوع	رقم الصفحة
4. 1 داء السكري المستحدث بالالوكسان	46
4. 2 أوزان الأمهات أثناء الحمل	46
4. 3 أوزان المواليد	48
4. 4 عدد المواليد	49
4. 5 المعايير الكيموحيوية:	51
4. 5. 1 مستوى الكلوكوز في مصل الدم	51
4. 5. 2 تركيز الكوليسترول في مصل الدم	53
4. 5. 3 تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم	55
4. 5. 4 تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة	57
4. 5. 5 تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة	59
4. 5. 6 البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا	61
4. 5. 7 تركيز الأنزيم الناقل لمجموعة الأمينAST	62
4. 5. 8 تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمينAL	63
4. 5. 9 تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP	65
4. 6 قياس تركيز الهرمونات	67
4. 6. 1 تركيز هرمون الاستروجين	67
4. 6. 2 تركيز هرمون البروجيسترون	69
4. 7 التغيرات النسجية	71
4. 7. 1 تأثير داء السكري على نسيج بنكرياس المواليد	71
4. 7. 2 تأثير داء السكري على نسيج كبد المواليد	74
الاســــــتنـتاجات والتوصيـــــات	
الاستنتاجات	76
التوصيات	77

رقم الصفحة	الموضوع
106-78	**المصـــــــــــــــــــــــــــادر**
78	**المصادر العربية**
82	**المصادر الأجنبية**
I	**الخلاصة باللغة الانكليزية**

قائمـــــة الجـــــداول

رقم الصفحة	الموضوع
27	1-3 المواد الكيميائية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ
28	2-3 الأدوات المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ
28	3-3 الأجهزة المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ
47	داء السكري على اوزان اناث الجرذ الحوامل
48	4- 2 تاثير داء السكري على اوزان المواليد
50	3-4 تاثير داء السكري على عدد المواليد
52	4-4 تاثير داء السكري على تركيز الكلوكوز (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل
54	4- 5 تاثير داء السكري على تركيز الكوليسترول (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل
56	4- 6 تاثير داء السكري على الكليسيريدات الثلاثية TG (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل
58	7-4 تاثير داء السكري على تركيز البروتين الدهني عالي الكثافة HDL (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل
60	8-4 تاثير داء السكري على تركيز البروتين الدهني واطئ الكثافة LDL (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل
61	9-4 تاثير داء السكري على تركيز البروتين الدهني واطئة الكثافة جدا (mg / dl VLDL) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل
63	10-4 تاثير داء السكري على تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمين AST (IU/L) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل
64	4- 11 تاثير داء السكري على تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT (IU/L) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل

الموضوع	رقم الصفحة
4- 12 تـاثير داء السكري علـى تركيـز أنـزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP (IU/L) فـي مصل دم اناث الجرذ الحوامل	66
4- 12 تـاثير داء السكري علـى تركيـز هرمـون الاسـتروجين(pg/ml) فـي مصـل دم اناث الجرذ الحوامل	67
4- 13 تاثير داء السكري على تركيز هرمون البروجيسترون (ng/ml) في مصل دم اناث الجرذ الحوامل	70

قائمة الاشكال والصور

الموضوع	رقم الصفحة
2-1 التركيب الكيميائي للالوكسان.	16
2-2 التركيب الكيميائي للكولسترول	18
1.2.2.3 تصميم التجربة	30
4-1 صورة تبين مقطع نسجي للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان مجموعة السيطرة	72
4-2 صورة تبين مقطع نسجي للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهرمن الحمل	72
4-3 صورة تبين مقطع نسجي للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل	73
4-4 صورة تبين مقطع نسجي للكبد لمواليد اناث الجرذان مجموعة السيطرة	74
4-5 صورة تبين مقطع نسجي للكبد لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل	75
4-5 صورة تبين مقطع نسيجي للكبد لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل الحمل	75

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
ADA	American Diabetes Association
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine Transaminase
AST	Aspartate Transaminase
DM	Diabetes Mellitus
E1	Estrone
E_2	Estradiol
E_3	Estriol
H & E	Hematoxylin & Eosin
HDL	High Density lipoprotein
IDL	Inermedial Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipase
ROS	Reactive Oxygen Species
TC	Total Cholesterol
TG	Triacylglycerol
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization

الفصل الأول
المقـــــدمة
Introduction

المقدمة Introduction

يعد داء السكري Diabetes Mellitus حالة مرضية مزمنة ناتجة من عوامل مختلفة وراثية أو فايروسية أو بيئية أو وظيفية ، وهو ليس مرضا واحدا بل أمراض عدة تصيب أعضاء الجسم عموما وتشترك مع بعضها البعض بحالة فسيولوجية واحدة وهي ارتفاع مستوى سكر الكلوكوز Hyperglycemia في مصل الدم (Chauhan and Dixit , 2007).

تنتج زيادة مستوى الكلوكوز في الدم عن المعدل الطبيعي من بقائه في الدم لنقص أو انعدام إفراز هرمون الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس أو ضعف آلية عمله أو كليهما معاً أو خلل في مستقبلات الأنسولين (Crespilho *et al*., 2011) .

كذلك يعود سبب الزيادة في مستوى سكر الدم إلى الاضطراب في ايض الكلوكوز فلا يتحول إلى كلايكوجين في الكبد والعضلات أو لا يتأكسد إلى CO2 بالسرعة الطبيعية داخل الخلايا، وبما إن الكلوكوز لا يستهلك فانه يتجمع ولاسيما بعد وجبات الغذاء الغنية بالكاربوهيدرات (Hirschhorn, 2003) . علماً أن هرمون الأنسولين الذي تفرزه غدة البنكرياس ذو تأثير فعال على أكسدة الكلوكوز إذ أن الانسولين يحفز على زيادة نقل الكلوكوز في الدم الى العضلات الهيكلية والكبد ويسرع في استعمال الكلوكوز لتكوين الكلايكوجين والدهون ، يؤدي نقصان إفراز هرمون الأنسولين من البنكرياس إلى ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم ثم حصول داء السكري (William *et al*., 2002). وهذا ما يؤثر في ايض Metabolism الكربوهيدرات والدهون والبروتينات وبالتالي يتسبب باضطراب في توازن الماء في الجسم والكهارل Electrolytes الموجودة فيه (Abate & Chandalia, 2003) ، وإذا استمرت هذه الاضطرابات ودون تدخل العناية الطبية فربما تؤدي بحياة المريض إلا إنها كثيرا ما تتصاحب مع تغيرات وظيفية وتركيبية دائمية في خلايا الجسم . تؤدي هذه التغيرات بالنتيجة إلى تطور حالات سريرية واضحة والتي تطول بصورة أساسية وظائف العين والكلية والجهاز العصبي المركزي (Frykberg, 2003) .

هنالك أنواع من داء السكري Diabetes Mellitus أكثرها شيوعاً نوعان هما النوع الأول Type I المعتمد على الأنسولين Insulin – Dependent Diabetes Mellitus والنوع الثاني Type II هو غير المعتمد على الأنسولين Non – Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Kathleen, 1997) .

يشكل داء السكري النوع الثاني Type II حوالي 90% من المصابين بداء السكري، وعادة ما يكون هؤلاء بدينين ولديهم مستويات عالية من الأنسولين في البلازما، ولديهم مستقبلات انسولينية منخفضة التنظيم. بينما يكون الباقي منهم هو 10% من مرضى داء السكري النوع الأول Type I (Andreoli *et al.*, 1997; Granner, 1997).

يظهر داء سكري الحمل خلال الحمل كاضطراب في تحمل الكلوكوز ويتطور حدوثه أثناء الحمل إذ يكون المرض وراثياً لعجز في مدخر الخلايا β البنكرياسية لإفراز كميات كافية من الأنسولين للتغلب على المقاومة الموجودة ضد الأنسولين التي تنجم عن الهرمونات المفرزة من المشيمة إذ تحدث من 5)% (2 – من كل الحوامل (وتزداد مع تقدم الأم بالعمر) إذ تؤدي إلى زيادة في حجم الجنين، مع نقص سكر الدم لديه، ونقص كالسيوم الدم، مع وجود فرط مستوى البيلروبين إذا لم يعالج. وعندما يشك بالداء السكري أثناء الحمل فيجب الاستقصاء عن المرض للمريضات بالأسبوع (25) من عمر الحمل مع إجراء اختبار تحمل الكلوكوز (Ganong, 2001). وتعد زيادة السكر في الدم hyperglycemia من أخطر العوامل المؤثرة على نمو الجنين (Havel, 2002). لهذا السبب تكون النساء الحوامل المصابات بداء السكري النوع الأول Type I مسيطر عليهن أكثر بوساطة تزويدهن بالأنسولين بما يلائم حاجة الجسم فضلاً عن تنظيم وجبات غذائهن (Lepercq *et al.*, 2001).

الهدف من الدراسة Aim of the Study

صحة الأم تلعب دورا هاما في تحديد صحة أبنائها وكذلك يتنبأ بما يجري في وقت لاحق من حياتهم ، إن تعرض الجنين لداء سكري الأمهات في الرحم يزيد من خطر البدانة ، الحساسية المفرطة تجاه الجلوكوز وداء السكري من النوع الثاني Type II للأبناء على مدى حياتهم . تم تصميم خطة البحث لقياس المعايير الآتية لدى إناث الجرذ الأبيض الحوامل المستحدث بها داء السكري مقارنة بالحوامل الطبيعية على اعتبار إن الدم هو مؤشر للحالات الفسلجية التي يمر بها جسم الأم ، وبعض المعايير على مواليدها .

1- دراسة المعايير الكيموحيوية للأمهات إثناء الحمل (الكلوكوز ، الكوليسترول الكلي TC ، TAG ، HDL، LDL ، VLDL الانزيمات ALP، ALT ، AST).
2- تقدير مستوى الهرمونات (البروجسترون ، الاسترادايول) .
3- دراسة عدد المواليد ووزنها ووزن أمهاتها .
4- دراسة التركيب النسجي لكل من البنكرياس والكبد للمواليد.

الفصل الثاني

استعـراض المراجـع

Literatures

Review

2 . استعراض المـــراجـــــع Literatures review

1.2. تعريف داء السكري Definition of Diabetes mellitus

يُعرّف داء السكري بأنه حالة مزمنة ناتجة عن عوامل وراثية وبيئية (Wild *et al.*, 2004) . تتسم بارتفاع نسبة الكلوكوز في الدم بسبب النقص المطلق او الجزئي للأنسولين المفرز من غدة البنكرياس ، كما وتعزى الإصابة بداء السكري أحيانا إلى زيادة إفراز المواد المضادة لفعل الأنسولين داخل خلايا الجسم مما يؤدي إلى حدوث خلل في عملية ايض الكاربوهيدرات ، ولا سيما السكر وبذلك ترتفع نسبة السكر في الدم والإدرار على السواء ، ويضطرب ايض المواد الدهنية والبروتينية مما يزيد كمية الأجسام الكيتونية في الدم ،كما يؤدي ارتفاع سكر الدم المزمن الى ضرر الأعضاء ، وخلل الوظيفة فتؤثر على العين والكلية والجهاز الوعائي القلبي (زيد وسمارة، 2001 ;Bailes , 2002; Ahmed *et al.*,1999).

كما أشارت دراسة Britannica (2002) إن داء السكري هو رابع أكثر أسباب تواصل المرضى بالكادر الطبي. وإن مشكلة داء السكري ليست في مجرد ارتفاع نسبة السكر في الدم فهذا عرض لمرض يتغلغل في جسم الإنسان بصمت وببطء ولكنه يضرب بعنف. حيث بينت أكثر الدراسات أن خطورة الوفاة نتيجة المضاعفات التي تحدث لمريض السكر تعادل الضعف مقارنة بغيرهم من الأصحاء ممن هم في مثل عمرهم وجنسهم (الحميد،2007).

2.2. لمحة تاريخية عن داء السكري A Brief History of Diabetes mellitus

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 Aretaeus 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 شَخّصَ 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 لانجر 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).

3.2. الوبائية Epidemiology

يعد داء السكري في الوقت الحاضر من أكثر الأمراض انتشارا في العالم اجمع المتقدم منه والنامي ويصيب الأغنياء والفقراء ، الصغار والكبار، الرجال والنساء. وقد أظهرت الدراسات العلمية أن ما يقارب من 5-8% من الأفراد مصابون بداء السكري وكثيرا من المرضى لا تظهر عليهم أعراض المرض ولا يعرفون أنهم مصابون بداء السكري . وربما يكون وراء الانتشار الكبير لهذا المرض تغير نوع الطعام والسمنة والرفاهية والقلق والتوترات النفسية والإصابة ببعض الفيروسات وأسباب أخرى (الحميد ،2007).

انتشر داء السكري في مناطق العالم الواسعة بشكل متزايد ، وحديثا وجدت دراسة Shaw *et al.*(2010) إن حوالي 258 مليون شخص مصاب بداء السكري في مناطق العالم المختلفة أي بنسبة 6.4 % بين الأعمار 20-79سنة وان هذا العدد في تزايد ليصل مع حلول سنة 2030 إلى 439 مليون مصاب أي بنسبة 7.7% تحدث هذه الزيادة في الأقطار المتطورة بسبب السمنة والغذاء غير الصحي ، ويتوقع خلال سنة 2030 ان تتراوح معظم أعمار الأشخاص المصابين بالسكري في الأقطار المتطورة بين 20 سنة فما فوق و سيكون هناك زيادة 69 % في أعدادِ البالغين المصابين بداء السكّرِي في الدول النامية و20 % في البلدانِ المتطورةِ ، و في العراق فان نسبة الإصابة بداء السكري 7.8% في عام 2010 ويتوقع ان ترتفع إلى 9.3 % في عام 2030 لتصل زيادة عدد المصابين سنويا إلى 2605 مصاب بعد ان كانت 1176 مصاب في السنة عام 2010.

وتفيد البيانات الإحصائية في عدد من الدول العربية إلى إن داء السكري منتشر في هذه الدول انتشارا كبيراً يعادل بل قد يفوق معدلاته في الدول المتقدمة ويشكل داء السكري لوحده حوالى 2% من الوفيات الكلية في عدد كبير من البلدان العربية ، هذا بالإضافة إلى تداخله مع أسباب وفيات أخرى مثل أمراض الجهاز القلبي الوعائي وارتفاع ضغط الدم (مصيقر ، 1996) . ان نسبة انتشار داء السكري في الأقطار العربية ولاسيما في المملكة العربية السعودية مثلا ارتفعت من 6% في عام 1982 الى 14% في عام 1992 (Saeed and AL-Dabbagh, 2003) . كذلك نسبة انتشار داء السكري في سوريا ولاسيما مع تقدم العمر والبدانة والوراثة ، إذ إن نسبة انتشار داء السكري في الأشخاص البدينين حوالي31% وتزداد أيضا الإصابة في الأشخاص المدخنين ، كما إن للحالة الاقتصادية ونمط التغذية وحياة الريف والمدينة علاقة مع امراضية داء السكري وانتشاره (أبو راس ، 1999 ; جرود ، 1999) .

تشير الإحصائيات الحديثة إلى أن عدد الحالات المشخصة لهذا المرض في زيادة حقيقية في النصف الأخير من القرن العشرين (Goldman and Bennett, 2000) ففي كل سنة تشخص 800,000 حالة إضافية في الولايات المتحدة تشكل نسبة مرضى السكري 6 % من سكانها في عام 2002 ، ويقدر عدد المصابين بداء السكري في الدول الأوربية بعشرة ملايين مواطن(Alwan, 1993). ففي عام 2005 كان هنالك تقريبا 20.8 مليون مصاب بالمرض في الولايات المتحدة فقط ، 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 وباءً (ADA , 2005) ، ويؤكد مركز المعلومات القومي لداء السكري بالولايات المتحدة أن المرض يكلف الولايات المتحدة نفقات تقدر بمائة وإثنين وثلاثين مليار دولار كل عام. تختلف نسبة المصابين بداء السكري باختلاف البلدان ، ولا يوجد تفسير واضح لهذا الاختلاف وربما يرجع ذلك إلى اختلاف نمط الحياة الاجتماعية والظروف البيئية ونوع الغذاء ومع ذلك تبقى أعلى نسب الإصابة بداء السكري هي نسب الإصابة بداء السكري النوع الثاني غير المعتمد على الأنسولين Type II، 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).

4.2.أسباب داء السكري Etiology of Diabetes Mellitus

إن أسباب داء السكري كثيرة ومتعددة منها أسباب أولية مباشرة وأخرى ثانوية ومن الأسباب المهمة الاستعداد الوراثي ، إذ وجد إن لبعض العوائل استعداداً أكثر من غيرها للإصابة بالمرض ، وقد وجد كل من (Guthrie and Richard (1999 إن نسبة 52% من حالات داء السكري وراثية ، وكذلك تلعب السمنة دورا مهما في ظهور داء السكري إذ غالباً ما يحدث داء السكري عند الأشخاص البدينين مع وجود الاستعداد الوراثي ، ولاحظ العديد من الباحثين ارتفاعاً معنوياً في مرضى داء السكري غير المعتمدين على الأنسولين Type II بسبب السمنة (AL-Zaid , 1999) .

ومن الأسباب الأخرى أيضا تقدم العمر والإجهاد ، كما إن للصدمات المفاجئة تأثيرا فعالاً في ظهور المرض ، فضلاً عن التأثير الهرموني غير المباشر إذ تزداد الهرمونات التقويضية Catabolic hormones عند زيادة الإجهاد (الزهيري ، 1992) . وتزداد الإصابة بداء السكري مع زيادة تناول الغذاء وقلة النشاط فضلا عن زيادة الإصابة أثناء فترة الحمل (Clarck , 2000) . كذلك وجد أن بعض النساء الحوامل يصبن بارتفاع السكر في الدم بالرغم من أنهن لم يسبق لهن الإصابة بداء السكري قبل الحمل، ويطلق على هذا النوع من داء السكري بسكري الحمل .Gestational D.M ,Hadden). (1996 كما إن لحالات الالتهابات الفايروسية والبكتيرية دورا كبيرا في الإصابة بداء السكري ، واستعمال اقراص منع الحمل الحاوية على هرمونات مضادة لفعل هرمون الأنسولين مع الاستعداد الوراثي من الممكن إن تؤدي إلى الإصابة بداء السكري (زيد وسماره ، 2001) .

2.5. مضاعفات داء السكري Symptoms and complications of the Diabetes Mellitus

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) .

2 .6.التغيرات الكيميائية الحياتية المصاحبة لداء السكري Biochemical changes associated with Diabetes mellitus

يتميز داء السكري بتغيرات على المستوى الايضي للكاربوهيدرات، والدهون، والبروتينات فضلا عن الكهارل Electrolytes والماء (Hardman and Limbird, 1996, Laura and McEntyre,2004) والاهم في هذا الميدان هو ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم الناتج عن عدم قدرة

الخلايا على الاستفادة منه عن طريق عبوره غشاء البلازما داخل الخلية ، وعليه تستمر الزيادة في مستوى الكلوكوز في الدم إلى أن تصل العتبة الكلوية Renal threshold 180ملغم/ 100مل إذ يبدأ ظهوره بالإدرار، وتؤدي إلى فقدان الماء والكهارل (khan and Hershey, 2001; Scheen, 2003; Eiselein *et al*., 2004) كما إن عدم الاستفادة الكاملة من الكلوكوز من قبل الخلية تؤدي إلى زيادة في هدم الدهـون وتقويضها (Nelson and Cox., 2000) لغرض استخدامها في إنتاج الطاقة داخل الخلية وذلك عن طريق زيادة ملحوظة في نشاط أنزيم اللايبيز Lipase والتي تؤدي إلى تحرير كميات من الأحماض الدهنية الحرة إلى الدم (Murray *et al*., 2003) ، بالاضافة الى زيادات ملحوظة في تراكيز الكولسترول والكليسيريدات الثلاثية والدهون الفوسفاتية (Nancy and Bohannon,1999; Kraegens *et al*., 2001) ومن الجدير بالذكر إن زيادة الأحماض الدهنية الحرة تؤدي إلى تحويل قسم منها إلى الأجسام الكيتونية عن طريق أكسدة بيتا β- oxidation وظهور حالة كيتونية الدم Ketonemia التي تؤدي إلى استنزاف في الصوديوم والبوتاسيوم والفوسفات فضلا عن الماء (Rucker, 2004) أما على مستوى ايض البروتينات فان هناك عمليات هدم لبروتينات الدم ينتج عنها احماض أمينية تتحول بدورها إلى كلوكوز بعملية تكوينه من مصادر غير كاربوهيدراتية gluconeogenesis أو تتحول هذه الأحماض الأمينية إلى الأجسام الكيتونية بعملية Ketogenesis (McKee and McKee, 1996 ; Nussey and Whitheed, 2001) ،كما أن إحدى التأثيرات السلبية لداء السكري هي إعاقة الوظيفة الدفاعية لكريات الدم البيض (Votey and Peters, 2001).

7.2.تصنيف داء السكري Classification of Diabetes Mellitus

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

1.7.2.داء السكري المعتمد على الانسولين (النوع الاول) Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) Type I

تزداد نسبة الإصابة بالنوع الأول من داء السكري بين الأطفال والشباب دون سن البلوغ، وصغار السن البالغين اقل من 30 سنة (Lodewick, 1997; Khudair, 2003). ولهذا السبب يدعى بسكري الأحداث Juvenile- onset diabetes وتبلغ نسبتهم حوالي 10-15% من مرضى داء السكري (Belfiore and Mogensen, 2000). وسببه الرئيسي 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 البروتينات الموجودة في الحليب البقري يمثل عاملا مساعدا لحـــدوث المرض (Allen, 2003; Alba *et al.*, 2004 ; Neyestani *et al.*, 2004) ، ولقد ظـــهر أن الأطـــفال الذين يُعطَوْنَ 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 سنوياً ، 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 استخدام 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*., 2003).

2.7.2.داء السكري غير المعتمد على الانسولين (النوع الثاني) Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) typeII

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 والتي 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 جزيئه 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 المستخدمة 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-Nosh *etal.*,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 الأوعية 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 تستخدم الحمية الغذائية والأدوية المتخصصة الأخرى وأحيانا يستخدم الأنسولين في العلاج (سامي ، 1983 ; Bailes, 2002) ومن الجدير بالذكر أن للتمارين الرياضية المنتظمة مفعولاً 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).

3.7.2. داء سكري الحمل Gestational Diabetes Mellitus

هنالك تغيرات فيسولوجية 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).

فضلاً 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 (Barbieri, 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). وهناك نوعان من السكر أثناء الحمل:

2. 7. 3. 1.داء السكري المصاحب للحمل Diabetes Mellitus associated with pregnancy

يحدث هذا النوع من داء السكري أثناء فترة الحمل وقد يختفي أو لا يختفي بعد الولادة ، وتزداد نسبة الكلوكوز في بلازما الدم أثناء فترة الحمل الطبيعية ، وذلك نتيجة زيادة مستوى هرمون البروجستيرون Progesterone الذي يؤدي إلى تحفيز هرمون النمو المضاد للأنسولين ، وتكون الإصابة بسكر الحمل بين النساء المتقدمات في السن والأكثر بدانة فضلا عن ذوات الحمل المتكرر (Clark, 2000; Jansson *et.al.*, 2001) . ويحدث في داء سكري الحمل أيضا ظهور السكر في الإدرار أثناء الحمل فقط أما مستواه في الدم فيكون طبيعياً ، ويتطور هذا النوع من السكر خلال فترة الحمل وتحدث ظاهرة Low Renal Threshould وتختفي هذه الظاهرة بعد الولادة (Bailes, 2002; WHO, 2002). وأشارت دراسات عديدة إلى ان الحمل يسبب إجهاد عند المرأة وهذا الإجهاد يحفز إفراز هرمونات الإجهاد مثل الأدرينالين والنورادرينالين والتي تعد السبب المهم في ارتفاع نسبة السكر في الدم (Manson *et al.*,1991; Christopher and Ian, 1999). وداء سكري الحمل عادة ما يظهر في الثلثين الأخيرين من مدة الحمل بسبب سرعة نمو الجنين ومما يسببه من تأثير على الأم (Christopher and Ian, 1999; Joslin D.C.2004)، وقد يحدث بسبب إعاقة هرمونات المشيمة المرتبطة بنمو الجنين قدرة جسم الأم الحامل على استعمال الأنسولين على الوجه الصحيح , مما قد يجهد خلايا جزر لانكرهانز التي تقوم بإفرازه ، أو إلى مقاومة الأنسولين. كما أن لبعض النساء قابلية جينية للإصابة بداء سكري الحمل. ويتم تشخيصه عادة عن طريق الفحص الروتيني للحامل أو بولادة طفل كبير الوزن(WHO, 1999).

ويعبر فائض السكر في دم الأم عن طريق المشيمة إلى جسم الجنين. ونتيجة لذلك يبدأ بنكرياس الجنين بتوليد المزيد من الأنسولين للتخلص من زيادة السكر. وحيث إن الجنين كان يعتمد في غذائه على دم الأم وبعد الولادة فقد هذا المصدر فقد يؤدي ذلك لخطر الإصابة بانخفاض السكر في دمه.وهذا قد يعرض الجنين لخطر حدوث تشوه خلقي او زيادة كبيرة في النمو أو قصور في نمو الرئة وما يسببه ذلك من متاعب في التنفس عند الطفل لحظة الولادة أو زيادة احتمال خطر الإصابة بالسكر في المستقبل وزيادة

الوزن في سن الطفولة , وبالإضافة إلى المشاكل الصحية التي يحدثها داء سكري الحمل للجنين, فإن السكر يشكل أيضاً عامل خطورة للأم الحامل. حيث أن زيادة السكر تؤدي إلى حالة تسمى macrosomia أو الجنين البدين والذي قد يؤدي إلى صعوبة الولادة وضرورة إجراء عملية قيصرية لإخراجه.وقد بينت دراسة أجريت في ألمانيا أن 25 % من النساء المصابات بسكر الحمل يحتجن إلى عملية قيصرية لإخراج الجنين (الحميد،2007).

وفي دراسة أخرى قام بها Talib (1996) وجد إن 30-40 % من مرضى سكري الحمل يتحول إلى سكري النوع الثاني Type II خلال 5-10 سنوات ونادراً ما يتحول إلى النوع الأول Type I. وعموماً فإن المرض يظهر ارتفاعاً بسيطاً في مستوى سكر الدم والتي لا يصاحبها الأعراض السريريه لكنه يحتاج إلى علاج جاد بالأنسولين لكي يحمي الجنين من العوق الوراثي أو الموت (Votey *et al.*, 2002).

وتعد زيادة السكر في الدم hyperglycemia من أخطر العوامل المؤثرة على نمو الجنين (Havel, 2002). لهذا السبب تكون النساء الحوامل المصابات بالسكر النوع الأول مسيطر عليهن أكثر بوساطة تزويدهن بالأنسولين بما يلائم حاجة الجسم فضلاً عن تنظيم وجبات غذائهن (Lepercq *et al.*, 2001). وممارسة التمارين الرياضية المناسبة مع عدم محاولة إنقاص الوزن خوفا من حموضة الدم. وإذا استمر سكر الدم في الارتفاع عن معدل 135 ملليجرام لكل 100 سم^3 فيعطى الأنسولين (الحميد ،2007).

2. 7. 3. 2 الحمل لدى النساء المصابات بداء السكري Pregnancy in women with diabetes Mellitus

ويقصد به حدوث الحمل لمريضة مصابة بداء السكري ،أما المرأة التي تعاني أصلا من داء السكري وقبل حصول الحمل فان مستوى السكر في الدم يرتفع إلى أعلى مستوياته مما يؤثر على الأم مؤديا إلى بعض أمراض القلب ألاحتقاني وزيادة نسبة التهابات المجاري البولية والنزف بعد الولادة مما يسبب حالات تسمم الحمل وكذلك التأثير على الجنين إذ قد تؤدي إلى زيادة التشوهات الخلقية والأوضاع الخاطئة للجنين في رحم الأم وحدوث الوفيات (العوادي، 1995).

ولا يوجد خلاف بين سكر الحمل وهذا النوع من السكر في مدى الخطورة على الأم والجنين وفي طرق العلاج. يتركز الهدف الأول لعلاج داء سكري الحمل أو داء السكري قبل الحمل على الحفاظ على مستوى ثابت وطبيعي للسكر في الدم طوال فترة الحمل. ويجب ملاحظة أن الأنسولين هو العقار الوحيد

الواجب استخدامه لضبط مستوى السكر عند المرأة الحامل سواء كانت مصابة بالنوع الأول أو النوع الثاني مع تجنب الأقراص الخافضة للسكر (الحميد ،2007).

4.7.2 . الأنواع الأخرى لداء السكري Other Types of Diabetes Mellitus

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, 2001) .

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).

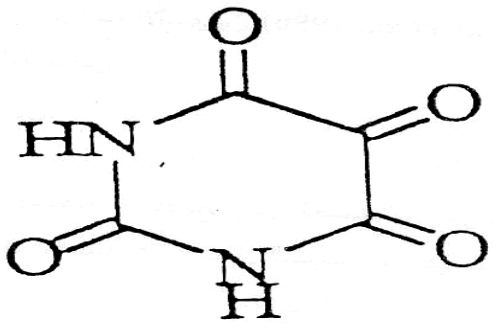
8.2. داء السكري المستحدث بالمواد الكيميائية Chemical Coumpound Induced Diabetes Mellitus.

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 استخدم الالوكسان في الجرذان (LinoCde *et al.*,2004 ; Prince *et al.*,2004) والفئران (Bilbis *et al.*,2002) والأرانب (Sharma *et*

al.,2003). أما استخدام الستربتوزوتوسين فقد كان في الجرذان (Ravi *et al.*,2004; Suba *et* *al.*, 2004) والفئران (Gonzalez *et al.*, 2002) .

2. 9. الالوكسان Alloxan

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 استخدامهِ 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 المستخدمة 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:



شكل (1-2)التركيب الكيمياوي 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 اوكسايد السالب O_2 ، والذي يتحول بدوره إلى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وانتهاءاً 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.

2. 10.المعايير التي تم دراستها في البحث Standards that have been studied in the search

2. 10. 1.الكلوكوز Glucose

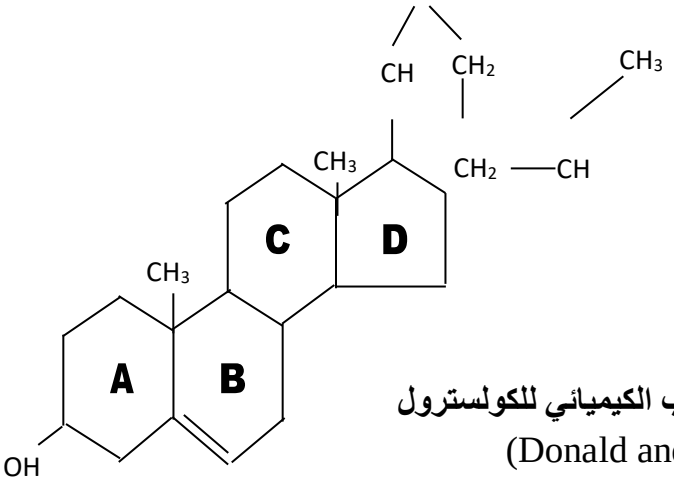
يعد من المركبات السكرية الأحادية ويمثل مصدر الطاقة للأنسجة وله علاقة مباشرة بالعديد من العمليات الايضية داخل الجسم وان أي خلل في عملية ايض الكلوكوز تؤدي إلى إحداث ضرر وتغيير في كثير من هذه العمليات الايضية (Stryer, 1996) .

وقد أظهرت دراسات كل من Noberasco *et al*. (1991) و(1999) Odetti, *et al*. حدوث ارتفاعاً في تركيز الكلوكوز في مصل الدم للمرضى المصابين بداء السكري من كلا النوعين مقارنة بمستواه في الأشخاص الطبيعيين ، وان هذه العلاقة بين داء السكري ومستوى الكلوكوز تعد حقيقة ثابتة ، اذ يعد ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم من أهم الأعراض السريرية للمصابين بداء السكري .

2. 10. 2. الكولسترول الكلي Cholesterol (TC)

يعد الكولسترول من الستيرويدات شائعة الانتشار التي تعد ذات أهمية كبيرة في تزويد خلايا الجسم بالطاقة، وتصنيع الهرمونات الستيرويدية والأغشية الخلوية Biological membrane وأحماض الصفراء ولايبوبروتينات البلازما (Murray *et al*., 2000). الكوليسترول أحد المكونات الدهنية لبلازما الدم ، ينتقل من نسج إلى أخر بواسطة بلازما الدم بعد أن يرتبط ببروتينات خاصة لتكون جسيمات ذائبة كليا أو جزئيا تدعى بالبروتينات الشحمية (Pyorala *et al*., 1997) . يوجد طبيعيا في المخ والأعصاب

والدم والكبد والعصارة الصفراوية. وأنه ضروري لعمل الجسم بصورة سليمة وحوالي80% من مجموع الكوليسترول يتم تصنيعه في الكبد و20% من المصادر الغذائية (اليوسفي، 2003) .



الشكل (2-2) التركيب الكيميائي للكولسترول
(Donald and Judithg , 1995)

يوجد في الجسم أما حرا Free cholesrerol أو على شكل استرات Cholesterol esters كحوامض شحمية اهمها حامض الاوليك Oleic acid وحامض اللينولييك Linoleic acid وحامض البالميتيك Plamitic acid (Lehninger, 2000) . يعد الكولسترول المكون لأحماض الصفراء Bile acids وستروييدات القشرة الكظرية Adrenocorti costeroids وفيتامين D (Ridkar *et al.*, 1998 ; Mogenser, 1979). إن أهم مسلك لإفراز الكولسترول هو عن طريق أكسدته إلى أحماض الصفراء في الكبد (Ross, 1999). يحدث امتصاص الكولسترول في القناة الهضمية Alimentary tract وينتقل عن طريق الدورة الدموية إلى الكبد ويتحول قسم منه إلى أملاح الصفراء ثم إلى أحماض الصفراء التي لها أهمية في عملية استقلاب وهضم الشحوم في الأمعاء الدقيقة, أما الكولسترول الفائض عن حاجة الجسم يتم طرحه إلى الخارج عن طريق الغائط وتعرف هذه العملية بالتخلص الجزئي partial elimination للكولسترول(Burtis and Ashwood , 1999).

ويرتفع الكوليسترول في حالة الأعراض المتزامنة لالتهاب النفرون واليرقان ألانسدادي وداء السكري (Haverkate *et al.*, 1997). ينخفض مستوى الكولسترول في البلازما عند زيادة نشاط الغدة الدرقية وبعض حالات فقر الدم وفي حالات الالتهاب الشديدة(Stryer, 2000)، وأشار(1986) Lippinco إلى أن نسبة الكولسترول الطبيعي في الدم تتراوح بين mg/dl 150-250 ، وتزداد هذه النسبة عن المعدل الطبيعي عند الإصابة ببعض الأمراض مثل أمراض القلب وتصلب الشرايين وداء

السكري. ولاحظ Mehta *et al.*(2003) و Maghrani *etal.* (2004) ان نسبة الكولسترول ترتفع الى 441.89 mg/dl عند مرضى السكر.

2. 10. 3. الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides (TG)

هي أسترات الأحماض الدهنية Fatty acid esters مع الكليسيرول Glycerol ، تنتقل في الدم من الأنسجة الدهنية إلى موقع العمليات الايضية وفي الدرجة الأولى منها الكبد والعضلات ، وللكبد سعة محددة لخزن الكليسيريدات الثلاثية والزائد منها يفرز إلى الدم بشكل البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا Very low density lipoprotein VLDL، تمتلك أل TG قيمة حرارية عالية مقارنة بالكربوهيدرات حيث تنتج أكثر من ضعفي الطاقة المتولدة عن الكربوهيدرات، كما إن الذكور يمتلكون كمية أعلى مقارنة بالإناث ويرجع سبب ذلك إلى تأثير هرمون الاستروجين Estrogen لدى النساء الذي يعمل على تقليل مستويات TG عن طريق زيادة معدل الايض ألهدمي لها مما يسبب انخفاض مستوياتها لدى النساء مقارنة بالذكور(Stampfer *et al* ., 1996 ; Austin *et al.*, 1998; AL-Adsoni *et al.*,2004) وإن TG هو النوع السائد في غذاء الإنسان إذ يكون حوالي 95% من الدهون المخزونة في الأنسجة الدهنية Adipose Tissues وله مصدران الأول هو مصدر خارجي المنشأ Exogeneous القادم من الغذاء إذ ينتقل TG من الأمعاء إلى الكبد بواسطة الدقيقات الكيلوسية Chilomicrons والمصدر الثاني هو داخلي المنشأ Endogeneous إذ يعد الكبد والنسج الدهني من المواقع الرئيسية لتخليقه (الوافي ، 2001) وان زيادة تركيزه بالدم تؤدي إلى الإصابة بتصلب الشرايين Atherosclerosis وأمراض القلب Heart diseases وارتفاع ضغط الدم (Hypertensionالسامرائي ،2001; Mehta *et al.*,2003; Bronk,1999).

وفي بعض الدراسات وجد زيادة في تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل دم مرضى داء السكري من النوع الأول Type I (Maxwell *et al*., 1997; O'Brien *et al*., 1997) . وكذلك في مصل دم مرضى داء السكري من النوع الثاني Type II (Uddia and Miah, 1995; Kesavulu *et al*., 2000) .

2. 10. 4.البروتينات الشحمية عالية الكثافة High density lipoprotein (HDL)

هي عبارة عن بروتينات شحمية عالية الكثافة وصغيرة الحجم يشكل البروتين فيها نسبة عالية قياسا إلى نسبة الكولسترول (VonEchardstein *et al*., 1994). إن الـ HDL مهم في امتصاص

الكولسترول من الأنسجة المحيطة والأوعية الدموية ونقله إلى الكبد لغرض الأكسدة لذلك فهو كولسترول مفيد وتأتي فائدته من كون جزيئه الـ HDL فقيرة بالكولسترول الحر إذ تتفاعل مع أغشية الخلايا المختلفة مثل كريات الدم الحمراء RBC ساحبة منها الكولسترول وتنتقل بعد ذلك إلى الكبد إذ تتحطم وتفرز جزيئه الـ HDL جديدة. إن مستوى الـ HDL لدى البالغين من الإناث أعلى منه لدى البالغين من الذكور (Scottolini , 1980).

وقد وجد إن انخفاض مستوى الـ HDL لدى مرضى داء السكري غير المعتمد على الأنسولين Type II أكثر من مرضى داء السكري المعتمد على الأنسولين النوع الاول Type I والأشخاص الطبيعيين ، كذلك لوحظ وجود علاقة بين مستوى HDL والإصابة بتصلب الشرايين (Stamler *et al.*, 1993) . لذلك يفضل زيادة تركيز HDL عن طريق القيام بالتمارين الرياضية وتقليل الوزن واستبدال الزيوت المشبعة كالسمن الحيواني بالزيوت غير المشبعة كزيت الزيتون وقلة تناول الكربوهيدرات وذلك لقيامه بنقل الكولسترول إلى الكبد فيحصل له تأيض هدمي كما يقوم بتقليل وصول LDL إلى الخلايا الظهارية المبطنة للأوعية ، أي أن للـ HDL دور مضاد أو دور حماية ضد تصلب الشرايين (Snow *et al.*, 2004) . وأضاف David and Bell سنة 2000 أن مستوى HDL يرتبط بعلاقة عكسية مع الكلسيريدات الثلاثية TG.

2. 10. 5.البروتينات الشحمية واطئة الكثافة Low density lipoproteins (LDL)

تصنع LDL في الكبد وفي الخلايا الظهارية للأمعاء ، وكذلك تتكون من هدم الـ VLDL بفعل إنزيم Lipoprotein Lipase LPL محولة إياه إلى IDL Inermedial Density Lipoprotein ومن ثم إلى LDL . وتعمل على نقل الكولسترول من الكبد إلى الأنسجة الأخرى . ترتفع نسبتها في الدم بسبب الاستهلاك المفرط للمأكولات الغنية بالدهون والكولسترول أو بسبب الإصابة ببعض الأمراض مثل داء السكري وقصور الغدة الدرقية والاضطراب الوراثي في ايض الكولسترول نتيجة خلل في تركيب الجينات (Serruys *et al.*, 2002)، إن ترسب هذا النوع من الدهون في الأوعية الدموية يؤدي إلى تضيقها وتصلبها مما يؤدي إلى إحداث تصلب الشرايين العصيدي Atherosclerosis (Sacks *et al*; 2002 ; Lukas *et al* ;2002).

كما وأضاف كل من Green *et al.* (1999)، Howard (1999) و Hydy and Timmis (1999) إلى إن داء السكري يزيد من خطورة الإصابة بأمراض القلب من خلال الارتفاع غير

الطبيعي في مستوى LDL والذي يؤدي بالنتيجة إلى ارتفاع الكلسريدات الثلاثية (TG) وان هذه الأخيرة تعد من اخطر العوامل التي تؤثر على مرضى السكر خاصةً إذا كان ارتفاعها مقترن مع انخفاض HDL.

2. 10. 6.البروتينات الشحمية واطئة الكثافة جدا Very Low density Lipoproteins (VLDL)

يكون الناقل الأساس للـ TG هو VLDL (المصنع في الكبد) ولأن المكون الأساسي للـ VLDL هي TG فإن ارتفاع تركيزه يؤدي إلى ارتفاع تركيز TG في الدم . ويُنظم VLDL من قبل أنزيم Lipoprotein Lipase الذي يحول TG إلى أحماض دهنية قادرة على اختراق أغشية الخلايا ليتكون في هذه الأثناء مركب وسطي آخر من البروتينات الدهنية هو Intermediate Lipoprotein IDL الذي سرعان ما يتحول إلى LDL (William, 1989) .

وأثبتت الدراسات علاقة داء السكري بأمراض القلب وتصلب الشرايين حيث يؤدي نقص الأنسولين إلى الأكسدة للبروتينات الدهنية الواطئة VLDL , LDL التي هي تمثل جزيئات من الدهون غير الذائبة في الماء Hydrophobic محاطة بطبقة من البروتينات لتكون البروتينات الدهنية التي تكون ذائبة في الماء وتنقل بسهولة في مجرى الدم وتسهم في نقل الدهون إلى أنحاء الجسم المختلفة في الوسط المائي(الحكاك ، 2002) .

2. 10. 7.الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين Asparatate Transaminase (AST) Alanine Transaminase (ALT)

يعمل الانزيمان AST و ALT على تحفيز انتقال مجموعة الامين من حامض الاسبارتك aspartic acid الى حامض الفا كيتوكلوتاريك α-ketoglutaric acid مكوناً حامض كلوتاميك اوكسالواستك glutamic oxaloacetic acid بينما يقوم ALT بنقل مجموعة الامين من حامض الالنين alanine acid الى حامض الفا – كيتوكلوتاريك مكوناً حامض كلوتاميك بايروفيك Glutamic Pyruvic Acid . يكون مستوى Serum Transaminase منخفضاً في الاشخاص الطبيعيين لكنه يتحرر في المصل بعد تلف النسج الحاوي لها (Martin *et al.* , 1981) .

يوجد أنزيم Asparatate Transaminase AST (يسمى أيضا GOT) بتراكيز عالية في العضلة القلبية (Cardiac muscle) ، كما ان الكبد والعضلات الهيكلية والكلية تحتوي على كميات كبيرة من هذا الأنزيم (العقبي ، 2000) . تأتي الأهمية السريرية لتقدير مستوى إنزيم AST في التشخيص السريري لأمراض القلب ، حيث يزداد مستواه لدى مرضى الاحتشاء القلبي Myocardial

infarction وذلك لحصول تلف للعضلة القلبية فينطلق AST من خلايا عضلة القلب إلى الدم. كذلك يرتفع مستوى الإنزيم في الحالات المرضية التي يتأثر فيها نسج الكبد كالتهاب الكبد الفايروسي Viral Hepatitis وسرطان الكبد Liver Cancer وتليف الكبد Liver Cirrhosis واليرقان الانسدادي Obstructive Jaundice وانسداد قناة الصفراء Biliry Obstruction ، ويعزى ارتفاع إنزيم AST إلى انطلاق هذا الإنزيم من خلايا الكبد إلى الدورة الدموية كما يرتفع في مرض ضمور العضلات Muscular Dystrophy ومرض Dermatomyositis الالتهاب الجلدي العضلي حيث يصل مستواه إلى حوالي 8 مرات أكثر من المستوى الطبيعي (Zilva *et al* ., 1988; Tietz, 1987).

أما الإنزيم ALT Alanine Transaminase (ويسمى ايضا GPT) فهو يتركز بشكل كبير في الكبد على الرغم من وجوده في كل من العضلات الهيكلية والقلب والكلية. تكمن الأهمية السريرية لتقدير ALT في مصل الدم في علاقته المباشرة بأمراض الكبد على الرغم من إن كلا الإنزيمين (ALT, AST) يرتفعان عند حدوث أي خلل أو تلف للخلايا الكبدية ، فان ALT هو الإنزيم الأكثر خصوصية لان مستوياته العالية نادرا ما تلاحظ باستثناء الأمراض الكبدية وفضلا عن ذلك فان نسبته المرتفعة تدوم مدة أطول من المستويات المرتفعة لإنزيم AST. ومن أمراض الكبد المتعلقة بالزيادة الملحوظة لفعاليات ALT التهاب الكبد المُعدي Infection Hepatitis حيث يحدث التلف في الخلايا الكبدية مما يؤدي إلى تسرب إنزيم ALT إلى الدم وينتج عنه زيادة ملحوظة في مستواه وتليف الكبد وتليف قناة الصفراء Biliary Cirrhosis واليرقان الانسدادي وسرطان الكبد (Bishop *et al.*, 2000) .

وأشارت مهدي (2009) إلى وجود ارتفاع في فعالية الإنزيمين لمرضى داء السكري لكلا الجنسين ولجميع المرضى المعتمدين وغير المعتمدين على الأنسولين بسبب حدوث تغيرات تركيبية ووظيفية غير طبيعية في الخلايا الكبدية فتكون مرتبطة دائما مع مرض داء السكري وهذه التغيرات تعمل على زيادة فعالية الإنزيمين.

2. 10. 8. أنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase(ALP)

يوجد ALP في انسجة مختلفة من الجسم (Alkhayat *et al.*,2003 ; Lukston,1999)وينشا بصورة رئيسة في الكبد إذ يتواجد بتراكيز عالية في القنوات الصفراوية للكبد والعظم والمشيمة كذلك قد تكون الكلية والامعاء مصدرا اخر لتكوينه إذ يوجد في النبيب الملتوي القريب في النفرونات وفي خلايا البطانة المخاطية للامعاء. ويتواجد أيضاً في السوائل المعوية والصفراوية والحليب والادرار مع ان وظيفته في هذه السوائل غير معروفة ، ويوجد في كريات الدم البيض ويعتقد بأن

مستويات هذا الإنزيم تختلف باختلاف الاشخاص اعتماداً على فصائل الدم وذلك لانه يوجد مرتبطاً بالمستضدات الموجودة على أغشية كريات الدم الحمراء (Haigh,*et al*.,1999; Dufour,*et al*.,2001).

وان هذا الإنزيم يتواجد في مصل الدم للأشخاص البالغين فينشأ من الكبد أو قناة الصفراء ثم يأخذ طريقه إلى الدم. للإنزيم ALP وظائف عديدة وتدل الدراسات إن له وظيفة ايضية Metabolic function حيث يسهل من عملية نقل المواد المتأيضة Metabolites عبر أغشية الخلايا وبصورة خاصة المواد الشحمية Lipids ويساعد خلايا الأمعاء على الامتصاص ، ويعمل على نقل الفسفور اللاعضوي مما يسهل من عملية تصلب العظام وبصورة خاصة تكلس العظام (Guyton and Hall, 1996) . في حين أشارت دراسة كل من Moshtaghie *et al* . (2000) و(2002),Al-Taee ان نشاط الإنزيم يرتفع بصورة رئيسية عند الإصابة بإمراض العظام التي تشمل لين العظام ، الكساح كما لوحظ ارتفاع في مستوى الأنزيم لدى مرضى داء السكري والذين يعانون من اضطرابات في العظام وفي كلا الجنسين).

2. 10. 9. الإستروجين Estrogen

ينتمي هذا الهرمون إلى مجموعة المركبات الستيرويدية التي تصنع من الكوليستيرول .يفرز عند الأنثى من المبيضين ومن قشرة الغدة الكظرية بكميات ضئيلة في حالة الأنثى غير الحامل ، أما عند حصول الحمل فيفرز من المشيمة وبكميات كبيرة ما يقدر يوميا 100-200 مايكرو كرام (Prossntiz *et al*, 2007). يوجد في جسم الإنسان ثلاثة أنواع من الاستروجينات الطبيعية بتراكيزمتقاربة هي: الاسترون (E1) Estrone والاستراديول (E_2) Estradiol و الاستريول (E_3) Estriol، ويمثل الاستراديول الاستروجين الأقوى فعالية قياساً بالاستروجينات الأخرى (Mycek *et al*,2000). يتم إنتاج الأندروجينات Androstenedione,Testosterone بوساطة الخلايا القرابية Theca cells لجريبات المبيض وتتحول تلك الأندروجينات إلى إستروجينات في الخلايا الحبيبية Granulosa cells لجريبات المبيض تحت تأثير الهرمون اللوتيني LH وبمساعدة إنزيم Aromatase، وتخضع الاستروجينات بعد تحررها إلى مجرى الدم لعمليات أيضية في الكبد وتطرح نواتج التأيض في البول على شكل كبريتات Sulphates أو كلوكورويندات Glucuronids (Bischof and Islami, 2002).

أن الأعضاء الهدف لفعالية الإستروجينات هي الرحم ، والمهبل، والنخامية ،وتحت المهاد والغدة اللبنية ، فأن الهرمونات الاستروجينية مسؤولة عن تكوين و تطوير الجهاز التكاثري الأنثوي وإظهار الصفات الجنسية الثانوية وإعادة بناء الغشاء المخاطي المبطن بعد الدورة الحيضية ، كما أنها تحث الفعالية

التقلصية لعضلات الرحم وزيادة إفراز قنوات فالوب وتساعد على نمو الغدد الثديية (Laurance *et al.* , 2003; David *et al.* , 2004) ، فضلاً عن أن للاستروجينات وظائف أيضية منها ، تنشيط عملية تكوين الدهون Lipogensis في النسج الدهني ، كما تسبب زيادة المحتوى المائي للجلد فضلاً عن زيادة انقسام الخلايا في الطبقات العميقة من الجلد وزيادة كمية الكلايكوجين في المهبل وبطانة الرحم ، و للإستروجين دور هام في المحافظة على تكوين العظام (Speroff and Darney , 2005; خليل , 2005) .

يتغير تركيز الاستروجينات في الدورة الدموية للام الحامل كلما تقدم الحمل وتغيرت ظروفه ولوحظ وجود كميات كبيرة جدا من الاستروجينات في دم وإدرار المرأة الحامل ، كما لوحظ ان سرعة إفراز الاستروجينات خلال الحمل تتضاعف تقريبا كل 18 يوم وتستمر بالمضاعفة حتى الأسبوع الثامن عشر من الحمل وبعدها تبدأ سرعة الإفراز بالنقصان (Bhatia , 2001) . يحدث نقصان في الاسترادايول في داء السكر المعتمد على الانسولين خلال الحمل (Savchenko *et al*., 1991).

2. 10. 10. البروجستيرون Progesterone

وهو هرمون ستيرويدي ، يفرز في المرأة من الجسم الأصفر Corpus luteum ولا تظهر منه إلا كميات ضئيلة في بلازما الدم أثناء النصف الأول من الدورة الشهرية ، إذ ينتج من الحويصلات في مراحل النمو المتأخرة ، ويفرز بكميات متساوية من المبيضين ومن قشرة الغدة الكظرية Adrenocorticoides ، كذلك يفرز من المشيمة في حالة المرأة الحامل (غايتون , 1997 ;العلوجي , 2008 ; Mario *et al.* , 2001) . ويتم تنشيط افراز البروجستيرون من الأعضاء المنتجة له تحت تأثير الهرمون اللوتيني LH الذي يفرز من الفص الأمامي للغدة النخامية ويتحول البروجستيرون في الكبد إلى Pregnanediol الذي يرتبط مع حامض الكلوكيورونيك لطرحه في البول (Guyton, 1996).

للبروجستيرون وظائف بايولوجية عدة ، منها إنه يعمل على تقليل حركة قناتي المبيض Oviducts ، كما أنه يقلل من انقباضات الرحم Uterine contractility وقد يعزى ذلك لأثر هرمون البروجستيرون على تقليل حساسية خلايا الرحم لهرمون الاوكسيتوسين Oxytocin ، فضلاً عن أثر الهرمون على زيادة امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم ،كما يعمل البروجستيرون بالتآزر مع الإستروجين على نمو الرحم Uterus وبطانة الرحم Endometrium , ويهيئه لإنغراس الجنين Implantation وينشط الغدد الموجودة في البطانة الرحمية ويزيد من تخزين الكلايكوجين بها ،ولذا فهو هرمون مهم للحفاظ على إدامة الحمل ،كما يؤثر هرمون البروجستيرون على الجهاز العصبي المركزي إذ يعمل على

تثبيط نشاطه ، كما أنه يدمج مع كميات من الإستروجين لمنع التبويض Ovulation عن طريق آلية التنظيم الرجعي السالب على تحت المهاد Hypothalamus . وللبروجستيرون وظائف فسيولوجية أخرى ، فأنه ينشط نمو وتطور الحويصلات Alveoli في الغدد اللبنية ، كما أن له تأثيراً حرارياً على درجة حرارة الجسم كذلك يزيد من نشاط تحليل الدهون ، ويرفع مستويات هرمون الأنسولين استجابة لنسبة الكلوكوز في الكبد ، (خليل ، 2005 ; Lauralee , 2004). يكون مستوى هرمون البروجيسترون في النساء قليل نسبيا قبل الاباضة من الدورة الشهرية حيث يكون مستواه 2 ng/ml > أما بعد الاباضة فيكون 5 ng/ml > أما إذا حدث الحمل فان مستواه يستمر بالارتفاع ليصل إلى 100-200 ng/ml وله دور مهم في إدامة الحمل وفشل الحمل يحدث عندما يكون هناك نقص في تصنيع الهرمون بوساطة الجسم الأصفر Corpus luteum (Alexander , 2002) .

الفصل الثالث
المواد وطرائق العمل
Materials and Methods

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3. المواد والأجهزة المستخدمة Materials and Device

1.1.3. المواد الكيميائية المستخدمة :

جدول(1-3) المواد الكيميائية المستخدمة 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 Estradiol (E 2)	Monobind Inc.	USA
11	عدة فحص HDL	BioSystem	Spain
12	عدة فحص Progesterone	Monobind Inc.	USA
13	عدة فحص 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	ملونات هيماتوكسيلين وايوسين Hemotoxyline & Eosin	BDH	Enghland

3 .1 .2 الأدوات المستخدمة

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

ت	الأدواتTools	الشركة Company	المنشأ Origin
1	الشريط الكاشف	CYBOW	Germany
2	اواني تلوين زجاجية	S.I.E.	Pakistan
3	زجاجيات مختلفة	Volac	England
4	سيت تشريح	S.I.E.	Pakistan
5	شرائح زجاجية واغطيتها	China MHECO	China
6	قناني بلاستيكية خالية من EDTA	Gold star	Jordan
7	كاميرا رقمية	Canon	Japan
8	محاقن نبيذة	Medical ject	S.A.R.
9	ورنية قياس	Botch co.	Germany

3 .1 .3 الأجهزة المستخدمة :

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

ت	الاجهزة Devices	الشركة Company	المنشأ Origin
1	جهاز الاليزا ELISA	BioTek	USA
2	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Heraeus Christ	Germany
3	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	Apple 203	Japan

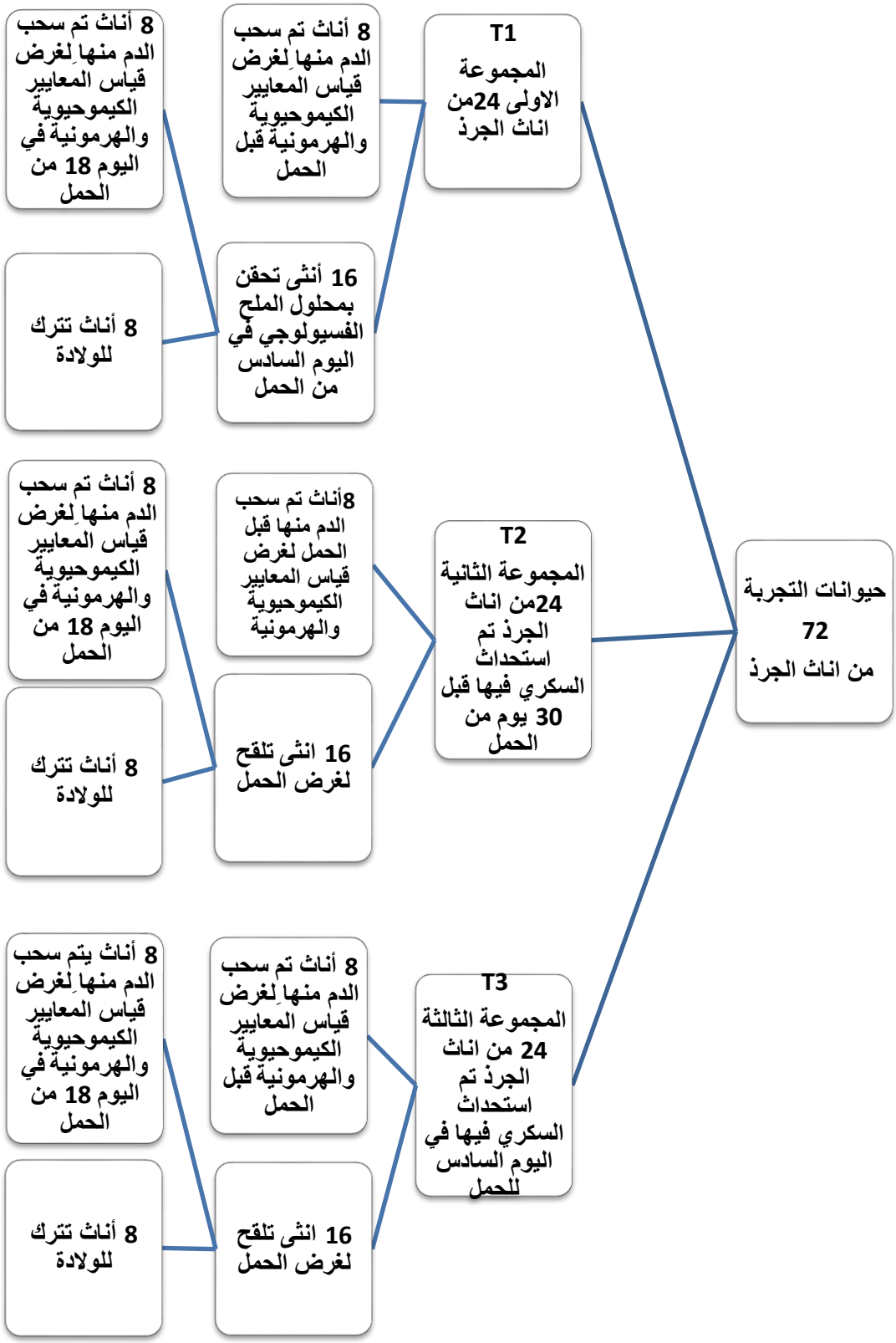
4	جهاز فحص السكر Sugar check device	Accu-Chek Active	Germany
5	جهاز تقطيع الشرائح Microtome	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	Italy
6	حمام مائي Water Bath	Chicago Surgical & Electrical co.	USA
7	صفيحة ساخنة Hot Plate	Lassco	India
8	فرن Oven	Daihan-lab. Tech	Korea
9	مجهر ضوئي Microscope	Human scope	Germany
10	مجهر ذو كاميرا Microscope	MEIJI	Japan
11	ميزان Balance	Sartorius	Germany
12	micropipette	Bio Basic	Canada

2.3 طرائق العمل Methods

1.2.3 حيوانات التجارب Animals of the experiment

استخدمت حيوانات الجرذان الأبيض وعددها 92 جرذ ، منها الذكور وعددها 20 استخدمت للتلقيح فقط أما الإناث وعددها 72 الناضجة جنسياً تم جلبها من مختبر كلية الصيدلية - جامعة كربلاء و كلية الطب البيطري- جامعة القادسية بأعمار أكثر من ثمانية أسابيع وأوزان 160 غم لكلا الجنسين، رُبيت الحيوانات في وحدة الحيوانات المختبرية بكلية التربية للعلوم الصرفة جامعة كربلاء ، تم وضع الذكور والإناث في اقفاص منفصلة تم مراقبتها لمدة شهر قبل البدء بالتجربة للتأقلم والتأكد من حسن حالتها الصحية وكونها غير حوامل . وفُرشت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب ووضعت في غرفة مكيفة لدرجة حرارة بمعدل 25 مْ، والدورة الضوئية 12 ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام يوميا . أعطيت الحيوانات العليقة الخاصة وهي عبارة عن علف مركز يتم شراءه من الأسواق المحلية ، كما زودت بالماء بصورة مستمرة .

1.2.2.3 تصميم التجربة Experiment Design



2.2.2.3 مجاميع التجربة :

1- المجموعة الاولى T1: مجموعة السيطرة بلغ عددها 24 انثى ، تم سحب الدم من ثمانية منها لِغرض قياس المعايير الكيموحيوية والهرمونية قبل الحمل، تم وضع 16من الاناث المتبقية مع الذكور بنسبة ذكر واحد الى اثنين من الاناث خلال ساعات الليل وتحدد مدة بداية الحمل بمعاينة السدادة المهبلية ويمكن الاعتماد على هذه الطريقة لغاية حوالي 80- 90 % على تشخيص التزاوج وحدوث الحمل من وجود هذه السدادة (Snell, 1941) ، في الصباح واعتبار اليوم الذي اكتشفت فيه السدادة المهبلية هو اليوم الصفر (D0 من الحمل) واليوم الذي يليه هو اليوم الأول من الحمل وحقنت في اليوم السادس من الحمل بمحلول الملح الفسيولوجي تحت البريتون Intraperitoneal (IP) ، سُحب الدم من ثمانية منها لِغرض قياس المعايير الكيموحيوية والهرمونية في اليوم 18 من الحمل، اما الثمانية البقية من الأناث تم تركها حتى الولادة .

2-**المجموعة الثانية** T2: بلغ عددها 24 انثى تم تجويعها 24 ساعة و استحدث داء السكري بحقنها بالالوكسان Alloxan وبتركيز 150 ملغم/مل من محلول الملح الفسيولوجي وبجرعة نهائية 150 ملغم/كغم من وزن الجسم وذلك بواسطة محقنة الانسولين سعة 1مل لحقن الجرذان تحت البريتون intraperitoneal (IP) واعطت الاناث بعد الحقن في اليوم الاول محلول الكلوكوز بتركيز 5% مع ماء الشرب لمنع حدوث النقص الحاد في تركيز الكلوكوز لتجنب هلاكها يتم التأكد من استحداث داء السكري في الجرذان بفحص البول الذي يتم الحصول علية بمسك الحيوان من منطقة الظهر وإخراجه من القفص ثم يتم الضغط على المثانة مباشرة بواسطة كأس صغير الحجم ، والتاكد من وجود الكلوكوز فيه باستخدام الشريط الكاشف Glukotest مرة كل اسبوع او باستخدام جهاز فحص السكر Accu-Chek Active وبعد مرور شهر من الاصابة بداء السكري ، يسحب الدم من ثمانية منها لِغرض قياس المعايير الكيموحيوية والهرمونية قبل الحمل ووضعت 16 انثى مع الذكور بنسبة ذكر واحد الى اثنين من الاناث وذلك للحصول على الحمل ، سُحب الدم من ثمانية منها لِغرض قياس المعايير الكيموحيوية والهرمونية في اليوم 18 من الحمل، اما الثمانية البقية من الأناث تم تركها حتى الولادة .

3- **المجموعة الثالثة** T3: بلغ عددها 24 انثى تم سحب الدم من ثمانية منها لِغرض قياس المعايير الكيموحيوية والهرمونية قبل الحمل و16 وضعت مع الذكور بنسبة ذكر واحد الى اثنان من الاناث خلال ساعات الليل وتحدد مدة الحمل بمعاينة السدادة المهبلية في الصباح واعتبار اليوم الذي تكشف فيه السدادة المهبلية هو اليوم الصفر (D0 من الحمل) واليوم الذي يليه هو اليوم الأول من الحمل تم تجويعها في اليوم

السادس من الحمل لمدة 24 ساعة واستحدث داء السكري بحقنها بالالوكسان Alloxan وبتركيز 150 ملغم/مل من محلول الملح الفسيولوجي وبجرعة نهائية 150 ملغم/كغم من وزن الجسم وذلك بواسطة محقنة الانسولين سعة 1مل لحقن الجرذان تحت البريتون Intraperitoneal (IP) وأعطت الاناث بعد الحقن في اليوم الاول محلول الكلوكوز بتركيز 5% مع ماء الشرب لمنع حدوث النقص الحاد في تركيز الكلوكوز لتجنب هلاكها وتم التأكد من استحداث داء السكري في الجرذان بفحص البول مرة كل ثلاثة ايام خلال الاسبوع الاول والثاني من الحمل ، سُحب الدم من ثمانية منها لِغرض قياس المعايير الكيموحيوية والهرمونية في اليوم 18 من الحمل، اما الثمانية البقية من الإناث تم تركها حتى الولادة.

تم متابعة اوزان الاناث قبل الحمل ولغاية يوم الولادة ، كذلك تم سحب الدم قبل الحمل وفي اليوم الثامن عشر من الحمل لمتابعة معايير الدم الكيموحيوية في الاناث اثناء الحمل والتي تشمل : الكلوكوز،الكوليسترول الكلي T-C،TAG، HDL-C ، LDL-C ، V LDL-C الانزيمات ALP، AST، ALT وتقدير تركيز الهرمونات (البروجسترون ، الاسترادايول) وعند الولادة تم حساب عدد المواليد الحية ووزنها، شرحت بعض المواليد واستخرج منها البنكرياس والكبد لغرض إجراء التقطيع النسجي لهذه الأجزاء من الجسم .

3.2.3 استحداث داء السكري Induce Diabetes mellitus

بعد أن منعت الجرذان 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 (Nagappa *et al.*, 2003). واستخدمت محقنة خاصة بالأنسولين سعة 1 مل لحقن الجرذان عبر التجويف البريتوني ، وقد أعطي لها بعد الحقن في اليوم الأول محلول الكلوكوز 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 الجرذان المعاملة بالالوكسان ،وذلك باخذ قطرة من الوريد الموجود في ذيل الحيوان بعد تصويمها وقيست بجهاز فحص السكر Accu-Chek Active كذلك بفحص البول والتأكد من وجود سكر الكلوكوز فيه وذلك عن طريق استخدام الشريط الكاشف Glukotest مرة كل ثلاثة أيام ، إذ أن بعض الحيوانات المحدث فيها داء السكري 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) .

3. 2 .4 وزن الجسم Body Weight

تم تسجيل وزن جسم جميع الجرذان الحوامل ولجميع المجاميع على فترتين في يوم 9 من الحمل وفي يوم 18 منه ، يقاس وزن الجسم باستخدام ميزان كهربائي حساس بأربعة مراتب عشرية . كما تم اخذ اوزان المواليد عند الولادة ولكافة مجاميع التجربة.

5.2.3 الحصول على عينات الدم والنسيج:

1.5.2.3 جمع عينات الدم Collection of Blood Samples

بعد منع الطعام عن الجرذان لمدة 12 ساعة وُزنت الحيوانات وخُدرت بالايثر و جمعت عينات الدم 5 مل لكل حيوان من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب Cardiac Puncture . سحبت نماذج دم من الحيوانات باستخدام محاقن طبية نبيذه ذات سعة 5 مل ، وبمعدل مرة واحدة . بعد سحب الدم وضع في أنابيب بلاستيكية خالية من مانع التخثر بغية الحصول على الكمية الكافية من المصل وفصل فيما بعد في جهاز النبذ 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 اختبارات الكيمياء الحياتية عليه والتي شملت : الكلوكوز، والكولسترول، والكليسيريدات الثلاثية والدهون البروتينية ذات الكثافة العالية والواطئة والواطئة جدا، وأنزيمات الكبد والهرمونات.

2.5.2.3 جمع عينات الكبد والبنكرياس.

بعد مرور 30 يوما على المواليد وبعد وزنها تم التضحية بها بوساطة التخدير بالايثر ، وتم استقطاع أجزاء من البنكرياس والكبد ، وضعت هذه العينات في عبوات بلاستيكية جافة ونظيفة وحفظت بمادة حافظة هي الفورمالين 10 % لحين إجراء التقطيع النسجي عليها.

6.2.3 قياس المعايير الكيموحيوية Biochemical tests

1.6.2.3تقدير تركيز الكلوكوز في مصل الدم Determination of serum glucose level.

تم قياس تركيز الكلوكوز في مصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيميةEnzymatic method (Trinder,1969) إذ تضمنت استخدام 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 بيرو كسيد الهيدروجين الناتج من التفاعل وتحت تحفيز أنزيم البيروكسيديز مع الفينول و4 امينوأنتيبايرين صبغة الكوينون ايمين ذات اللون الوردي ووفقاً للمعادلات الآتية :-

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{GOD}} \text{Gluconicac id} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + 4\text{-aminophena zone} + \text{phenol} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Ouinoneimi ne} + 4H_2O$$

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 (16-25 مْ) ثم تقرأ الامتصاصية الضوئية باستخدام جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer عند طول موجي 500 نانوميتر.

الحسابات

حساب تركيز الكلوكوز يتم من خلال المعادلة التالية:

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

اذ ان n = 100 وهو تركيز المحلول القياسي .

Sample= الامتصاصية الضوئية للعينة .

Standard = الامتصاصية الضوئية للمحلول القياسي .

3. 2 . 6. 2 تقدير تركيزالكوليستيرول في مصل الدم Total Cholesterol (TC)

تم تقدير تركيزالكوليستيرول 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 4- Aminoantipyrinel وبوجود انزيمPeroxidase ليكون كيتون امين quinoneoimineوردي اللون وكما موضح في المعادلات التالية :

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

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

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

طريقة العمل

تم استخدام ثلاث 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 Incubator او 10 دقائق عند درجة حرارة 16-25 مْ ثم تقرأ الامتصاصية الضوئية باستخدام جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer عند طول موجي 500 نانوميتر.

الحسابات

تم حساب تركيز 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 : الامتصاصيةالضوئية للمحلول القياسي .

3. 2. 6. 3 تقدير تركيزالكليسيريدات الثلاثية Triacylglycerol (TG)

تم تقدير تركيزالكليسيريدات 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 :

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

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

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

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

طريقة العمل

تم استخدام ثلاثة انابيب اختبار هي العينة sample ، المحلول القياسي standardوالكفئ 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 باستخدام جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer عند طول موجي 500 نانوميتر.

الحسابات

تم حساب تركيز 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 .

3. 2 . 6 . 4تقدير تركيز البروتينات الدهنية العالية الكثافة High density lipoprotine HDL-C.

تم تقدير تركيز 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 تركيز الكوليسترول فيه باستخدام الكاشف Reagent A من العدة الخاصة بتقدير تركيز الكوليسترول .

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

1. **الترسيب**

استخدمت هذه الخطوة لتحضير الراشح (الرائق) وذلك باضافة 0.5 مل من محلول الترسيب Reagent1 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 كمية 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 5دقائق في الحمام المائي بدرجة حرارة 37 مئوي وبعدها تقرا الامتصاصية بواسطة جهاز المطياف الضوئي عند الطول الموجي510 نانوميتر.

الحسابات:_تم حساب تركيز 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

3. 2 . 6 .5 تقدير تركيز البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة Low density lipoprotine LDL .

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

LDL= TC – (HDL + TAG/ 5)

3. 2 . 6 .6 تقدير تركيز البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جداً very low density lipoproteins VLDL-C.

قدر مستوي البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً للكولسترول وفق الصيغة الآتية : HDL= TAG/ 5 (Friedwald *et al*., 1972).

2.3 . 6 . 7 تقدير فعالية الإنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين في المصل ALTوAST alanine transaminase (ALT) &aspartate transaminase (AST)

تم قياس تركيز فعالية إنزيمي ALT،AST في مصل الدم باستخدام عدة التقدير الجاهزة Kit وعلى أساس التفاعلين الآتين:-

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

α-oxoglutarate +L-aspartate $\xrightarrow{AST}$ 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^{o}		
محلول ثنائي فنيل الهايدرازين	0.5 ml	0.5 ml
العينة (المصل)		
مزجت محتويات الأنابيب وحضنت لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة20–25 م^{o}		
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.

واستخدمت المحاليل في التجربة وتشمل :

1-المحلول الفوسفات الدارئ:

أ -لإنزيم ALTويتكون من الالنين (200 mM) والفاكيتوكلوتاريت (2.0mM) 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 نايتروفنيل هيدرازين (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).

3 . 2 . 6. 8قياس فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase (ALP)

تم تقدير فعالية انزيم ALP باستخدام طريقة انزيمية وذلك من خلال العبوات الجاهزة من شركة Biomerieux الفرنسية استنادا الى طريقة Belfeld & Goldberg وهي طريقة لونية تستند على استخدام 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 37 مْ 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 باستخدام جهاز المطياف الضوئي . ويمكن توضيح هذا التفاعل بالمعادلات الاتية :

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

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

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 50مايكروليتر 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 50 مايكروليتر 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 فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي في العينة وفق القانون الاتي :

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

n=142

3. 2 . 7 قياس تركيز الهرمونات

تم استخدام عدة التحاليل (Kits) الخاصة بكل هرمون بالاعتماد على الطريقة المناعية المعروف(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay(ELISA وأجريت الخطوات لقياس كل هرمون بالاعتماد على الخطوات الموافقة لكل عدة تحليل وكالآتي:-

3. 2 . 7 . 1 قياس تركيز هرمون الاسترادايول Measurment of Estradiol Level

تم قياس تركيز هرمون الاسترادايول وفقا لطريقة (Batzer,1980) باستخدام عدة العمل المجهزة من شركة Monobind والتي تتكون من :

1-الصفيحة microtiter plate (96 wells) .

2-المحلول القياسي (7 vials) وبالتراكيز(0,20,100,250,500,1500,3000).

3- Estradiol Biotin Reagent

4-انزيم الاقتران Enzyme Conjugate.

5- Substrate Solution.

6- محلول ايقاف التفاعل Stop Solution .

7-محلول الغسل Wash Solution.

طريقة العمل :

1- يضاف 25 مايكروليتر من كل تركيز من المحلول القياسي للحفر السبعة الاولى من الصفيحة ،بالإضافة إلى إضافة 25 مايكروليتر من عينات المصل قيد الدراسة الى الحفر المتبقية.

2. يضاف 50 مايكروليتر من Estradiol Biotin Reagent الى جميع الحفر.
3. تحرك الصفيحة بشكل دائري 20-30 ثانية.
4. تغطى وتحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة .
5. يضاف 50 مايكروليتر Estradiol Enzyme Reagent إلى جميع الحفر.
6. تحرك الصفيحة أيضا بشكل دائري 20-30 ثانية.
7. تغطى وتحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 90 دقيقة.
8. غسلت الصفيحة بمحلول الغسل 2-3 مرات ب 350 مايكروليتر .
9. أضيف 100 مايكروليتر من Substrate Solution إلى جميع الحفر.
10. تغطى وتحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة.

11.- يوقف التفاعل الإنزيمي بإضافة 50 مايكروليتر من محلو ل الإيقاف Stop Solution إلى كل حفرة ويحرك 15-20 ثانية .

12. قرأت الامتصاصية بجهاز Microtiter well reader عند الطول الموجي 450 نانوميتر.

13. رسمت العلاقة بين تراكيز المحلول القياسي على المحور السيني وقيم الكثافة الضوئية OD على المحور الصادي وهذه العلاقة تمثل المنحنى القياسي .

14. تم ايجاد تركيز الهرمون في العينات من خلال قياس الكثافة الضوئية لكل عينة ثم ايجاد قيمة التراكيز المقابلة OD.

3. 2 . 7 .2 قياس تركيز هرمون البروجستيرون Measurment of Progesterone Level .

تم قياس تركيز هرمون البروجستيرون وفقا لطريقة (Aufrere ,1976)باستخدام عدة العمل المجهزة من شركةMonobind حسب والتي تتكون من :

1- الصفيحة microtiter plate (96 wells) .

2-المحلول القياسي (7 vials) وبالتراكيز (60, 30 ,15 , 5.0 ,2.0 ,0.3 , 0).

3- Estradiol Biotin Reagent

4-انزيم الاقتران Enzyme Conjugate.

5- Substrate Solution.

6- محلول ايقاف التفاعل Stop Solution .

7-محلول الغسل Wash Solution.

طريقة العمل :

1- يضاف 25 مايكروليتر من كل تركيز من المحلول القياسي للحفر السبعة الاولى من الصفيحة ، بالاضافة الى اضافة 25 مايكروليتر من عينات المصل قيد الدراسة الى الحفر المتبقية.

2- يضاف 50 مايكروليتر Estradiol Enzyme Reagent الى جميع الحفر.

3- تحرك الصفيحة بشكل دائري 20-30 ثانية.

4- يضاف 50 مايكروليتر من Estradiol Biotin Reagent الى جميع الحفر.

5- تحرك الصفيحة بشكل دائري 20-30 ثانية.

6- تغطى وتحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 60 دقيقة .

7- تغسل الصفيحة بمحلول الغسل 2-3 مرات ب 350 مايكروليتر.

8- يضاف 100 مايكروليتر من Substrate Solution الى جميع الحفر.

9- تحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة.

10- يوقف التفاعل الانزيمي باضافة 50 مايكروليتر من محلو ل الايقاف Stop Solution الى كل حفرة ويحرك 15-20 ثانية .

11- تقرأ الامتصاصية بجهاز Microtiter well reader عند الطول الموجي 450 نانوميتر.

12- ترسم العلاقة بين تراكيز المحلول القياسي على المحور السيني وقيم الكثافة الضوئية OD على المحور الصادي وهذه العلاقة تمثل المنحنى القياسي .

13-تم ايجاد تركيز الهرمون في العينات من خلال قياس الكثافة الضوئية لكل عينة ثم ايجاد قيمة التراكيز المقابلة OD.

3. 2 . 8 التحضيرات النسجية Histological preprations

تم حفظ العينة في البداية بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفورمالين بتركيز10 % وبعد اربعة الى خمسة أيام استخرجت من الفورمالين وغسلت عدة مرات بالكحول الاثيلي بتركيز 70% بعدها اجريت عليها سلسلة من العمليات اعتماداً على الطريقة الموصوفة في (Presnell and Schreibman, 1997).

3. 2 . 8 . 1 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.

3. 2 . 8 . 2 التشريب Infiltration

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج الى قناني حاوية على خليط من شمع البرافينParaffin 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. 2 . 8 . 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.

3. 2 . 8 . 4 التقطيع Sectioning

تم استخدام 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.

3. 2 . 8 . 5 التصبيغ والتحميل Staining and Mounting

صبغت جميع المقاطع النسجية باستخدام صبغة هيماتوكسلين- ايوسين Haematoxylin-Eosin stainاذ 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 باستخدام بلسم كندا Canada Balsam لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لمدة 8 ساعات لتكون جاهزة للفحص .

3. 2 . 9 التصوير المجهري Microphotography

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

3. 2 . 10 التحليل الاحصائي Statistical analysis

تم إجراء تحليل التباين لتجربة عاملية 3×2×8 مكررات وفق التصميم العشوائي الكامل لدراسة تأثير الإصابة بداء السكري في المعايير الكيموحيوية واختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار دنكن المعدل (L.S.D.) Revised Least Significant Differences (الساهوكي ووهيب،1990).

الفصل الرابع
النتائــج والمناقشــة
Results and Discussion

النتائج والمناقشة Results and Discussion

4. 1 داء السكري المستحدث بالالوكسان .

يلاحظ من الجدول (1-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز الكلوكوز في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن الارتفاع في تركيز الكلوكوز في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل T2 كان بمستوى معنوي ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز الكلوكوز في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل ، كما ظهر هنالك تأثير للتداخل بين داء السكري المستحدث بالالوكسان ومدة الحمل على مستوى الكلوكوز في مصل الدم وقد كان هذا التداخل واضحا في الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3واليوم الثامن عشر من الحمل .

جدول (4-1) تاثير داء السكري على معدل تركيز الكلوكوز (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	a 101.50 ±8.99 A	a 284.00 ± 9.95 B	a 95.00 ± 10.84 A	a 160.17 ± 19.08
في يوم 18 من الحمل	a 99.00 ± 8.60 A	a 255.00 ± 22.50 B	b 362.75 ± 17.39 C	b 238.92 ±24.48
متوسط المجاميع	100.25 ±6.02 A	269.50 ± 12.49 B	228.88 ± 35.96 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الأفقي تدل على وجود فروقات معنوية ($P<0.05$).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكري بالالوكسان قد سبب ارتفاعا في تركيز الكلوكوز في دم الجرذان كما مبين في جدول (1-4) وهذا يتطابق مع نتائج الدراسات في الجرذان (Galletto *et al.*,2004) وفي الأرانب (الكاكي، 1999) اذ تعمل هذه المادة على حدوث ضرر وتحطيم سريع لخلايا بيتا في جزر لانكرهانز الموجودة في البنكرياس، كما يعمل الالوكسان على توليد أصناف الأوكسجين الفعالة Reactive oxygen species (ROS) التي تعمل على تحطيم خلايا بيتا في البنكرياس وتوقف صنع الأنسولين (الموسوي ،2012 ; deCarvalho *et al.*,2003) ، مما يتسبب في توقف دخول الكلوكوز إلى الخلايا وبالتالي ارتفاع مستواه في الدم (Nelson & Cox , 2000) ، كما أن للالوكسان تداخلا في فاعلية بعض المركبات الحاوية على مجاميع السلفهايدريل التي تدخل في تركيب أنزيم كلوكوكاينيز Glucokinase الذي يلعب دورا رئيسيا في السيطرة على توازن السكر في الدم اذ لديه قوة تحكم عالية جدا على الكبد للتخلص من الكلوكوز مما يؤدي إلى فقدان فعاليته وبالتالي رفع تركيز الكلوكوز في الدم (Szkudelski , 2001) .

كذلك بينت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز الكلوكوز في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة كل من البازي (2004) والعاني (2007) يعد ارتفاع تركيز السكر في الدم من الأسباب الطبيعية المرافقة لحالات الحمل وذلك بسبب التنافس الهرموني بين هرمونات الحمل وبين هرمون الأنسولين أضافه إلى احتياج الام الحامل الى تراكيز مضاعفة من الكلوكوز لتلبية حاجاتها وحاجة الجنين نظرا لأهمية هذا الارتفاع الذي يساعد في عبور السكر الى الجنين عبر المشيمة.

4. 2 أوزان الأمهات أثناء الحمل

يوضح الجدول (2-4) إن استحداث داء السكري في اناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 أدى إلى حدوث انخفاض معنوي ($P<0.05$) في متوسط أوزان إناث الجرذان الحوامل بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1والمجموعة المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3، في حين إن الانخفاض في متوسط أوزان اناث الجرذان الحوامل المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 لم يصـــــل إلى مســتوى معــنوي ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرة T1 ، كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في متوسط أوزان إناث الجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع في متوسط اوزان اناث الجرذان الحوامل معنوي ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع اليوم التاسع من الحمل .

جدول (4- 2) تاثير داء السكري على معدل اوزان اناث الجرذان الحوامل (gm) .

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
بعد 9 ايام من الحمل	249.00 ±6.37	203.30 ± 5.49	253.50 ± 4.05	a 235.27 ± 5.51
بعد 18 يوم من الحمل	323.50 ± 7.07	258.80 ± 5.62	303.80 ± 3.38	b 295.37 ±6.45
متوسط المجاميع	286.25 ±10.90 A	231.05 ± 8.11 B	278.65 ± 7.05 A	

المتوسط ± الخطأ القياسي n=8

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

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الأفقي تدل على وجود فروقات معنوية ($P<0.05$).

لقد جاءت هذه الدراسة متفقة مع دراسة كل من Kim *et al.*(2006) و Iessi *et al.*(2010) الذين اشاروا الى إن هناك زيادة تدريجية في الوزن للأمهات أثناء الحمل بسبب زيادة حجم الجنين واضطراب الهرمونات وكذلك زيادة مستوى حاجة الأم للغذاء لتلبية حاجة الجنين ومع ذلك فإن زيادة الوزن في اناث الجرذان الحوامل المستحدث بها داء السكري بالالوكسان أقل من مجموعة السيطرة ويعود ذلك إلى الالوكسان الذي له القدرة على مهاجمة جزيرات لانكرهانز في البنكرياس وبالتحديد خلايا بيتا β الفارزة للأنسولين وهي المسؤولة عن إنتاج هرمون الأنسولين ولكونه المسؤول عن تسهيل عملية دخول السكر إلى الخلايا وإنتاج الطاقة ، فعند حصول انخفاض في إنتاج هذا الهرمون يلجأ الجسم إلى عملية Gluconeogenesis للحصول على الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية من طرق بديلة وذلك عن طريق عمليات الهدم Catabolism للدهون والبروتينات المخزونة داخل الجسم لتعويض النقص الحاصل في كلوكوز الدم داخل الخلايا مما يؤدي الى حصول انخفاض في الوزن.

4. 3 أوزان المواليد يوم الولادة.

يبين الجدول (3-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في متوسط أوزان المواليد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن الارتفاع في متوسط أوزان مواليد الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر الحمل T2 لم يصل إلى مستوى معنوية ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة مواليد الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

جدول (4- 3) تاثير داء السكري على معدل اوزان المواليد يوم الولادة (gm).

المجاميع / معدل الوزن	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل
معدل أوزان المواليد ± الخطأ القياسي	5.30 ±0.04 A	6.02 ± 0.05 B	5.99 ± 0.04 B

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الأفقي تدل على وجود فروقات معنوية ($P<0.05$).

لقد اتت هذه الدراسة متفقة مع دراسة كل من França *et al.*(2009) وYves *et al.* (2010) وBen Zakar *et al.*(2013) حيث أوضحوا إن هناك ارتفاع في أوزان المواليد من أمهات مصابة بداء السكري مقارنة بمواليد مجاميع السيطرة.

وتاتي الزيادة في وزن المواليد نتيجة لارتفاع نسبة السكر في دم الأمهات المصابة بداء السكري ، كذلك فان الأمهات اللاتي يعانون من داء سكري الحمل لديهم مقاومة شديدة للأنسولين مما يؤدي الى عبور فائض السكر في دم الأم عن طريق المشيمة إلى جسم الجنين، ونتيجة لذلك يبدأ بنكرياس الجنين بتوليد المزيد من الأنسولين للتخلص من زيادة السكر، وهذا قد يعرضه لخطر حدوث زيادة كبيرة في النمو. وحيث إن الجنين كان يعتمد في غذائه على دم الأم وبعد الولادة فقد هذا المصدر فقد يؤدي ذلك الى خطر الإصابة بانخفاض السكر في دم الجنين (الحميد ،2007).ولم تتفق الدراسة مع ما توصل اليه كل من Boloker *et al.*(2002) و Saito *et al.*(2010) في دراستهم على الجرذان اذ اثبتوا عدم وجود زيادة في أوزان المواليد من الأمهات التي استحدث بها داء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة.

4. 4 عدد المواليد

يشير الجدول (4-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى حدوث انخفاض معنوي ($P<0.05$) في متوسط عدد المواليد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن انخفاض في متوسط أعداد المواليد العائدة الى الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر الحمل T2 لم يصل إلى مستوى معنوية($P<0.05$) مقارنة بمجموعة المواليد العائدة إلى الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

جدول (4-4) تاثير داء السكري على معدل عدد المواليد .

المجاميع / معدل العدد	T1 السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل
معدل أعداد المواليد ± الخطأ القياسي	10.50 ±0.50 A	6.25 ± 0.56 B	6.00 ± 0.53 B

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الأفقي تدل على وجود فروقات معنوية ($P<0.05$).

لقد اضهرت هذه الدراسة بانها متفقة مع دراسة كل من Ibrahim *et al.*(2002) و (2010) Saito *et al.* الذين بينوا ان هناك انخفاض في أعداد المواليد من اناث الجرذان الحوامل المستحدث بها داء السكري بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وان ارتفاع السكر في الدم يحدث سلسلة من المضاعفات الفسلجية والمرضية كذلك فانه يسبب مشاكل في الإنجاب مثل الإجهاض ووفاة الأبناء.

ان الإناث الحوامل المستحدث بها داء السكري يحدث بها انخفاض في عدد البويضات المحررة أثناء التبويض وهو يؤدي الى انخفاض في عدد البيوض الناضجة المخصبة وهي دلالة على حدوث انخفاض في عدد الأجسام الصفر والأجنة المغروسة في الرحم وتسبب حدوث خسائر قبل وبعد عملية الانغراس ومع ذلك فالأجنة التي غرست لم تنمو وتتطور وهذا يؤثر على عدد الأجنة الحية . وبينت الدراسة التي قام بها Volpato *et al.* (2009)على وجود زيادة في معدل وفيات الأجنة والإجهاض داخل الرحم في الجرذان المصابة بداء السكري الحاد مقارنة مع غير المصابة بداء السكري.

4. 5 تركيز الكوليسترول في مصل الدم

يشير الجدول (5-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى ارتفاع معنوي($P<0.05$) في تركيز الكوليسترول في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن الارتفاع في تركيز الكوليسترول في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر الحمل T2 لم يصل إلى مستوى المعنوية ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز الكوليسترول في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنويا ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل ، كما ظهر ان هنالك تأثير للتداخل بين داء السكري المستحدث بالالوكسان ومدة الحمل على تركيز الكوليسترول في مصل الدم وقد كان هذا التداخل واضحا في الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل T2 وأثناء الحمل T3 واليوم الثامن عشر من الحمل .

جدول (4- 5) تاثير داء السكري على معدل تركيز الكوليسترول (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	a 82.50 ± 3.16 A	a 88.50 ± 1.68 A	a 81.00 ± 1.51 A	a 84.00 ±1.41
في يوم 18 من الحمل	a 86.25 ± 2.41 A	b 106.25 ± 3.44 B	b 122.13 ± 3.15 C	b 104.88 ±3.93
متوسط المجاميع	84.38 ± 1.98 A	97.38 ± 2.95 B	101.57 ±3.64 B	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

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

لقد جاءت هذه الدراسة متفقة مع ما توصل اليه كل من Abdula *et al.* (1998) ، Mehta *et al.*(2003) و Maghrani *et al.* (2004) الى ان نسبة الكولسترول ترتفع عند المصابين بداء السكري، كما ولاحظ الكاكي (1999) في دراسته عن تأثير ارتفاع سكر الدم المستحدث بالالوكسان عن وجود ارتفاع في تركيز الكوليسترول عند الحيوانات التي أظهرت تفوقاً في تركيز سكر الدم بالمقارنة مع الحيوانات السليمة ، ويمكن أن يعزى سبب الارتفاع إلى الخلل في ايض الدهون ومن ضمنها الكوليسترول 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 .

في حين لم تتفق مع دراسة كل من Howard (1999) و السامرائي (2001) الذين بينا انه لا يوجد تأثيرا لداء السكري على تركيز الكولسترول في الدم عند مرضى المصابين بداء السكري بالمقارنة مع الأصحاء.

كذلك بينت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز الكوليسترول في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة Al-Attar and Al-Fakhry (2006) التي أوضحت إن الحمل يقترن خاصة في المراحل النهائية بتغيرات ايضية ، تشمل خزن الانسجة الدهنية وإفرازات هورمونية وتغيير في تركيز الهورمونات الدهنية . يمثل الكولسترول احد التحويرات الحاصلة أثناء الحمل وهذا التكيف من قبل الام الحامل هو لضمان نمو الجنين . حيث أوضح الباحث Herrera (2002) قيام المشيمة أثناء الحمل بتخليق كميات كبيرة من الهرمونات الستيرويدية ، وبذلك تزداد الحاجة إلى الكوليسترول لإنتاج هذه الهرمونات. وكذلك أوضح الباحثون Mankuta *et al.*(2010) ان نفوذية المشيمة للكولسترول تزداد في حالة الحمل اذ يستخدم الكولسترول من قبل الجنين للبناء والنمو ولا سيما في بناء الجهاز العصبي المركزي.

4. 6 تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم

اشار الجدول (6-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 أدى إلى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن ارتفاع تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري اثناء الحمل T3 لم يصل إلى مستوى المعنوية($P<0.05$) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل T2 ومجموعة السيطرةT1 .

كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل.

جدول (4- 6) تاثير داء السكري على معدل تركيز الكليسيريدات الثلاثية TG (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	63.25 ± 3.66	72.13 ± 3.55	71.88 ± 5.09	a 69.09 ± 2.45
في يوم 18 من الحمل	84.88 ± 2.57	98.75 ± 1.88	90.88 ± 4.09	b 91. 50 ± 2.03
متوسط المجاميع	74.07 ±3.53 A	85.44 ± 3.95 B	81.38 ± 4.00 AB	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

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

لقد تبين من هذه الدراسة انها متفقة مع ما توصلت اليه دراسة Mehta *et al.* (2003) التي جرت على الفئران المصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان لمعرفة تأثر تركيز الكليسيريدات الثلاثية بمدى الاصابة بداء السكري اذ وجد ارتفاع تركيزها عند الحيوانات المصابة بالمقارنة مع السليمة ، كما وأشار Abdal moniem (1997) الى تفوق الحيوانات المصابة على الحيوانات السليمة ،.وقد عزى محي الدين وآخرون (1990) السبب الأساس لارتفاع تركيز الكليسيريدات الثلاثية في الدم عند مرضى داء السكري الى غياب الانسولين الذي له الدور الكبير في انخفاض نشاط انزيم لايبيز البروتينات الدهنية Lipoprotien Lipase المسؤول عن تجزئة الكلسريدات الثلاثية الى احماض دهنية وكليسرول يتم امتصاصها من قبل الخلايا الدهنية .

كذلك بينت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع التفسير الذي قام به Butte (2000) الذي ذكر أن ارتفاع تركيز هرمون الاستروجين بدم الحامل Hyperestrogenemia يعمل على تحفيز البناء الكبدي للكليسيريدات الثلاثية

والتي تلعب دورا مهما في تطور الجنين الذي يستفاد من الكليسرول والأجسام الكيتونية (Jayanta *et al.*,2006) .

4. 7 تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة

أظهر الجدول (7-4) إن استحداث داء السكري في اناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 أدى إلى حدوث انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 والمجموعة المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3، في حين إن الانخفاض في تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة في مصل الدم للجرذان الحوامل المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 لم يصل إلى مستوى المعنوية($P<0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرةT1 ، كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة في مصل الدم اناث الجرذان الحوامل حيث كان الانخفاض في اناث الجرذان الحوامل معنوي ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل .

جدول (7-4) تاثير داء السكري على معدل تركيز البروتين الدهني عالي الكثافة HDL (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	58.13 ±2.24	44.75 ±2.10	54.50 ±2.13	a 52.46 ±1.67
في يوم 18 من الحمل	42.38 ± 2.54	35.63 ± 2.14	36.88 ± 3.05	b 38.30 ± 1.56
متوسط المجاميع	50.26 ± 2.61 A	40.19 ± 1.87 B	45.69 ± 2.90 A	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الأفقي تدل على وجود فروقات معنوية ($P<0.05$).

لقد أظهرت هذه الدراسة انها متفقة مع دراسة Jadhav *et al.*(2009) ويمكن أن يعود سبب هذا الانخفاض في تركيز HDL إلى انخفاض فعالية إنزيم لايبوبروتين لايبيز Lipoprotien lipase وكذلك زيادة نشاط إنزيم الايبيز الكبدي Hepatic lipase حيث يكون HDL غنيا بالكليسريدات الثلاثية وبذلك يصبح من المواد الأساسية التي يعمل عليها إنزيم الايبيز الكبدي وبالتالي سيؤدي إلى سرعة إزالة HDL من جهاز الدوران مما يؤدي إلى خفض مستواه في مصل الدم.

كذلك بينت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة كل من Choi and Pai(2000) و Ekhator and Ebomoyi(2012) التي اشارت الى انخفاض انتاج البروتينات الدهنية ذي الكثافة العالية HDL بواسطة الكبد من أجل بناء الهرمونات السيترويدية في نهاية الحمل .

4. 8 تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة

أظهر الجدول (8-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن الارتفاع في تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر الحمل T2 لم يصل إلى مستوى المعنوية ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل ، كما ظهرت ان هنالك تأثير للتداخل بين داء السكري المستحدث بالالوكسان ومدة الحمل على تركيز الكوليسترول في مصل الدم وقد كان هذا التداخل واضحا في مجموعة السيطرة والجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل T2 وأثناء الحمل T3 واليوم الثامن عشر من الحمل .

جدول (4-8) تاثير داء السكري على تركيز البروتين الدهني واطئ الكثافة LDL (mg / dl) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	a 11.73 ±2.62 A	a 29.38 ± 3.46 B	a 12.08 ± 1.88 A	a 17.73 ±2.29
في يوم 18 من الحمل	b 29.40 ± 3.13 A	b 52.45 ± 3.39 B	b 65.50 ± 5.71 C	b 49.12 ±3.90
متوسط المجاميع	20.57 ± 3.02 A	40.92 ± 3.79 B	38.79 ± 7.49 B	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

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

لقد جاءت هذه الدراسة متفقة مع ما توصل اليه Daisy *et al.*(2009) ويمكن أن يعزى سبب هذا الارتفاع في تركيزLDL 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 . في حين ان هذه النتيجة لا تتفق مع نتيجة الجوكا (2007) اذ اشار الى وجود زيادة غير معنوية في تركيز LDL.

كذلك بينت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة Sattar *et al.* (1997) التي بينت أن هناك زيادة في تركيز تركيز البروتين الدهني ذي الكثافة الواطئة لوجود اضطرابات ايضية نتيجة مضاعفات الحمل وبالأخص اضطرابات الهرمونات الجنسية هي التي تؤدي الى ارتفاع LDL .

4. 9 البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا

اشار الجدول (4-9) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في مصل الدم

بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 والمجموعة المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 ، في حين إن الارتفاع في تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في مصل الدم للجرذان الحوامل المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 لم يصل إلى مستوى المعنوية($P<0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرةT1 ، كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في مصل الدم لإناث الجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل .

جدول (4-9) تاثير داء السكري على معدل تركيز البروتين الدهني واطئة الكثافة جدا (mg / dl VLDL) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل .

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	12.65 ±0.73	14.38 ±1.02	14.43 ±0.71	a 13.82 ±0.49
في يوم 18 من الحمل	16.98 ± 0.52	18.18 ± 0.82	19.75 ± 0.37	b 18.30 ± 0.41
متوسط المجاميع	14.82 ± 1.22 A	16.28 ± 0.80 AB	17.09 ± 0.79 B	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

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

لقد اشارت نتائج هذه الدراسة بانها متفقة مع دراسة كاظم (2011) اذ وجدت زيادة في تركيز VLDL في مصل دم مرضى داء السكر من النوع الاول ، ووجدت زيادة كذلك في مصل دم مرضى داء سكري الحمل (Hussein and AL-Samarrai,2012). وفي دراسات أخرى جرت على الجرذان المصابة بداء السكري المستحدث بالالوكسان لمعرفة تأثر تركيز 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 .

كذلك اشارت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة Whitdy *et al.* (1988) ويعود الارتفاع الى وجود زيادة ببناء الكليسيريدات الثلاثية بالكبد او قد تعود لوجود خلل في فعالية انزيم لايبو بروتين لايبيز Lipoprotein – Lipase وخصوصا في الأنسجة الدهنية لوجود تغييرات في الجسم سببها هو الأنسولين المقاوم خلال مراحل الحمل ويقلل من تقويض البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا خلال الحمل بنسبة 50%.

4. 10 تركيز الأنزيم الناقل لمجموعة الأمينAST

أوضح الجدول (10-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمين AST في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمين AST في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري اثناء الحمل T3 لم يصل إلى مستوى المعنوية ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل T2 ومجموعة السيطرةT1 .

كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمينAST في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل.

جدول (4-10) تاثير داء السكري على معدل تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمينAST (IU/L) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل .

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	65.63 ± 5.17	86.50 ± 7.99	78.75 ± 2.92	a 76.96 ±3.39
في يوم 18 من الحمل	81.63 ± 9.20	107.13 ± 8.08	92.00 ± 4.12	b 93.59 ±4.75
متوسط المجاميع	73.63 ±5.40 A	96.82 ±6.21 B	85.38 ±2.98 AB	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية (P<0.05).

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

4. 11 تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمينALT

أظهر الجدول (4-11) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي (P<0.05) في تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمينALT في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن الارتفاع في تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر الحمل T2 لم يصل إلى مستوى المعنوية (P<0.05) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

كما إن هناك تأثير معنوي (P<0.05) لمدة الحمل في تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمينALT في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي (P<0.05) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل.

جدول (4- 11) تاثير داء السكري على معدل تركيز الانزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT (IU/L)في مصل دم اناث الجرذان الحوامل .

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	17.75 ±1.61	21.13 ±2.26	20.50 ±1.92	a 19.79 ±1.12
في يوم 18 من الحمل	22.00 ±1.29	34.88 ±2.93	30.63 ±2.66	b 29.17 ±1.73
متوسط المجاميع	19.88 ±1.14 A	28.01 ±2.52 B	25.57 ± 2.06 B	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

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

من نتائج الدراسة تبين ان هناك ارتفاع معنوي في فعالية أنزيمي الكبد AST وALT للجرذان الحوامل المستحدث بها داء السكري لقد جاءت هذه الدراسة متفقة مع الدراسة التي أجراها الموسوي (2012) على الحيوانات التجريبية المستحدث بها داء 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 (Prakasam *et al.*, 2004)، 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 السكري قد يكون نتيجة لضعف الكبد ونتيجة لتسربها من الأنسجة ثم الهجرة إلى مصل الدم (Prince& Meno,2000).

قد يفسر أيضاً سبب الزيادة المعنوية في فعالية الأنزيمين إلى زيادة في تكوين الكلايكوجين في داخل الكبد، الأمر الذي يؤدي إلى إحداث حالة مرضية تدعى تشمع الكبد hepatic cirrhosis وتحدث نتيجة لزيادة تراكم الدهون داخل الكبد (Zrustova&, Rostlapil, 1966).

كذلك اشارت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز أنزيمي ALT , AST في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة كل من Zilva (1979) و(1988)Varly ان الانزيمات الناقلة لمجموعة الأمين تزداد بصورة معتدلة خلال مرحلة قبل الولادة.

4. 12 تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP

بين الجدول (12-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن الارتفاع في تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر الحمل T2 لم يصل إلى مستوى المعنوية ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل.

جدول (4- 12) تاثير داء السكري على معدل تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP (IU/L) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل .

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	140.63 ± 6.34	148.50 ± 6.70	149.00 ± 8.55	a 146.04 ±4.09
في يوم 18 من الحمل	176.13 ± 10.84	209.38 ± 10.29	217.50 ± 9.10	b 201.00 ±6.71
متوسط المجاميع	158.38 ±7.61 A	178.94 ±9.85 B	183.25 ± 10.71 B	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

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

لقد بينت هذه الدراسة بانها متفقة 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) .

كذلك اشارت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي ($P<0.05$) على تركيز أنزيم ALP في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة العاني (2007) التي بينت حدوث زيادة في فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي خلال فترة الحمل نتيجة لأفرازه من المشيمة ولكن هناك تباين في تحديد مقدار الزيادة وفترة حدوثها فقد اشار (1979) Zilva بأن فعالية هذا الأنزيم تزداد في الحوامل خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل وقد تكون الزيادة اعلى بكثير من المعدل الطبيعي، في حين ذكر Whitby *et al.*(1988)، ان الزيادة في فعالية هذا الأنزيم تكون في المرحلة الثانية او الثالثة من الحمل وبمعدل الضعف عن المعدل الطبيعي.

4. 13 تركيز هرمون الاستروجين

اشار الجدول (4- 13) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز هرمون الاستروجين في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن الانخفاض في تركيز هرمون الاستروجين في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل T2 كان معنويا ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز هرمون الاستروجين في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة ما قبل الحمل ، كما ظهر ان هنالك تأثير للتداخل بين مجموعة السيطرة T1 ومدة الحمل حيث يرتفع تركيز هرمون الاستروجين في مصل الدم بتقدم مدة الحمل .

جدول (4- 13) تاثير داء السكري على معدل تركيز هرمون الاستروجين (pg/ml) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل .

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	a 76.05 ±7.78 A	a 50.63 ± 4.94 B	a 79.02 ± 6.64 A	a 68.72 ±4.56
في يوم 18 من الحمل	b 116.71 ± 8.43 A	a 61.68 ± 5.29 B	a 65.36 ± 4.30 B	b 81.25 ±5.47
متوسط المجاميع	96.38 ±7.64 A	56.16 ± 2.25 B	72.19 ± 9.06 C	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

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

اشارت هذه الدراسة متفقة مع دراسة Salih (2009) حيث اكدت على ان داء السكري يمكن أن يسبب اضطرابات للغدد الصماء المختلفة من خلال التأثير على الإفراز، والتمثيل الغذائي و التخليق الحيوي للهرمونات ، كذلك فان داء السكري له تأثيرات كثيرة على محور تحت المهاد – النخامية الامامية و الغدد التناسلية، بما في ذلك ضعف إطلاق Gonadotropin، والتي قد يكون راجعا إلى تاثيرات غير طبيعية على تحت المهاد لإفراز هرمون (GnRH).

كذلك اشارت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز هرمون الاستروجين في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة المهداوي وآخرون (2011) حيث يزداد إفراز الاستروجين بتقدم أشهر الحمل إذ يبلغ أعلى تركيز له خلال الأشهر الستة الأخيرة من الحمل (Pagana , 1998)، وهو يفرز في بداية الحمل من الجسم الأصفر ثم تتولى بعد ذلك المشيمة مهمة إفرازه وبتراكيز عالية أثناء الحمل واستمراره إذ إن عملية الانغراس للجنين في بطانة الرحم تعتمد على التوازن ما بين هرموني الاستروجين والبروجيسترون. (Guyton and Hall , 2006).

4. 14 تركيز هرمون البروجيسترون

بين الجدول (14-4) إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان قبل شهر من الحمل T2 و المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3 أدى إلى وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز هرمون البروجيسترون في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة T1 ، في حين إن الانخفاض في تركيز هرمون البروجيسترون في مصل الدم للجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر الحمل T2 لم يصل إلى مستوى المعنوية ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة الجرذان المستحدث بها داء السكري أثناء الحمل T3.

كما إن هناك تأثير معنوي ($P<0.05$) لمدة الحمل في تركيز هرمون البروجيسترون في مصل الدم للجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اليوم الثامن عشر من الحمل مقارنة مع ما قبل الحمل.

كما ظهر ان هنالك تأثير للتداخل بين مجموعة السيطرة T1 ومدة الحمل حيث يرتفع تركيز هرمون البروجسترون في مصل الدم بتقدم مدة الحمل .

جدول (4- 14) تاثير داء السكري على معدل تركيز هرمون البروجيسترون (ng/ml) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل .

المجاميع / المدة	T1 مجموعة السيطرة	T2 المجموعة المستحدث فيها داء السكري قبل شهر من الحمل	T3 المجموعة المستحدث فيها داء السكري أثناء الحمل	متوسط المدة
قبل الحمل	a 24.12 ±6.61 A	a 70.10 ± 1.73 A	a 22.21 ± 2.61 A	a 19.01 ±2.48
في يوم 18 من الحمل	b 74.77 ± 5.30 A	a 17.29 ± 1.96 B	a 14.01 ± 1.27 B	b 35.36 ±5.59
متوسط المجاميع	49.45 ±8.84 A	14.00 ± 4.42 B	18.11 ± 1.38 B	

المعدل ± الخطأ القياسي n=8

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

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

أوضحت نتائج هذه الدراسة انها متفقة مع دراسة Salih (2009) و( ) Pournaghi *et al.* 2012 اذ بينت حصول انخفاض في قيمة البروجسترون عند الكشف عن داء السكري لدى الجرذان الحوامل مقارنة مع السيطرة ، ومن الأسباب المحتملة للانخفاض هو حصول اختلال وظيفي يؤدي إلى عدم انتظام دورة الشبق لان داء السكري يتسبب بتغيرات في المبيض في محور تحت المهاد – النخامية (Tesone et al., 1986& Babichev et al., 1994) وكذلك يؤدي إلى اضطراب في وظيفة المبيض (Fernando

. *et al.*, 2002)

كذلك أشارت الدراسة بان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز هرمون البروجستيرون في مصل الدم في بداية الحمل يكون تركيز البروجستيرون منخفض ولكن يبدأ بالارتفاع حتى أعلى تركيز له لذلك يدعى البروجستيرون بهرمون الحمل، وله دور مهم في إدامة الحمل ففشل الحمل يحدث عندما يكون هناك نقص في تصنيع الهرمون بواسطة الجسم الأصفر Corpus luteum (Alexander , 2002) .

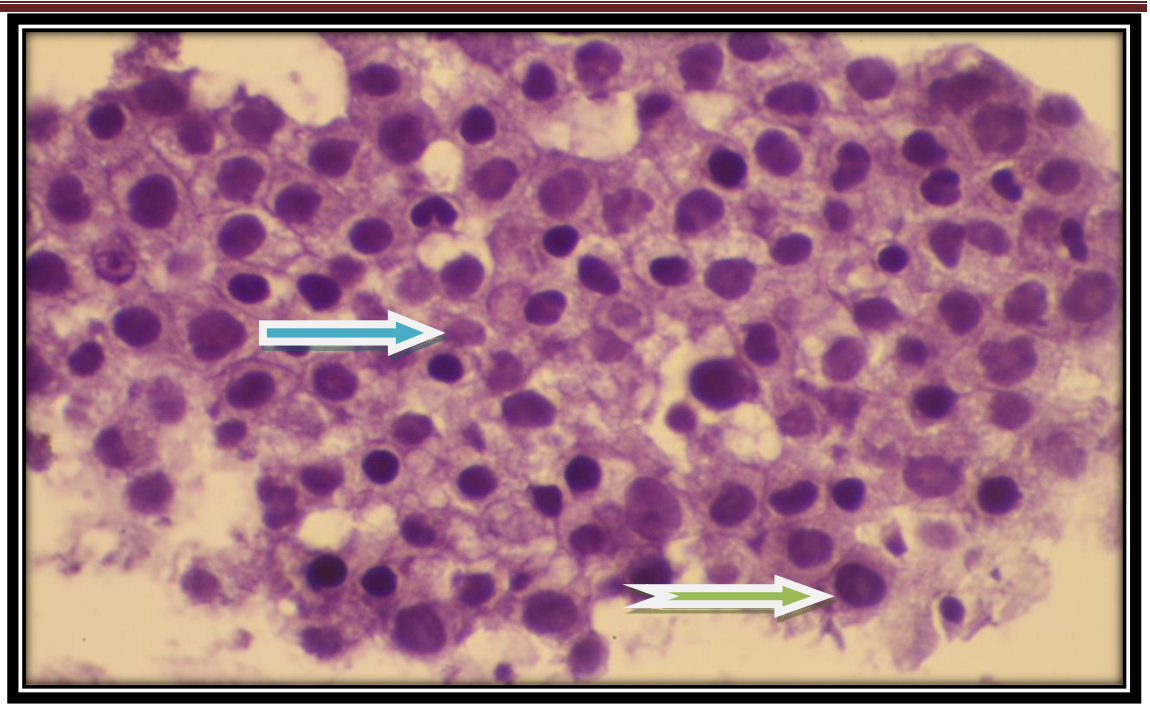
4. 15 التغيرات النسجية

4. 15. 1 تأثير داء السكري على نسج بنكرياس المواليد

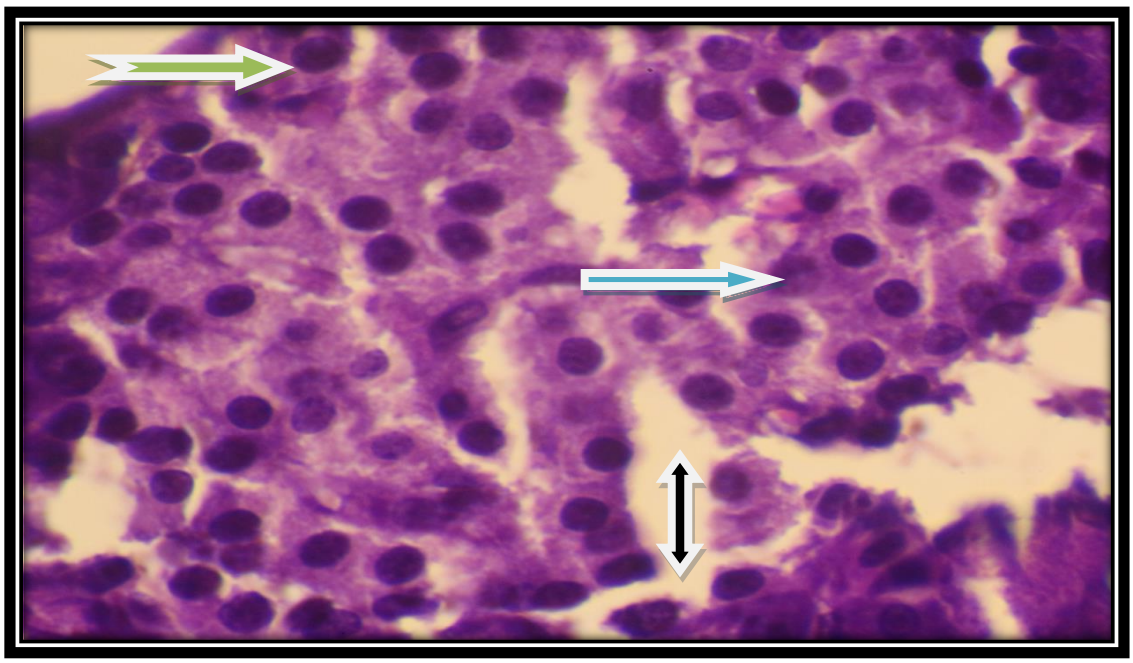
يلاحظ من الصورة (4-1) مقطع نسجي مستعرض للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان مجموعة السيطرة يمكن مشاهدة جزيرة لانكرهانز وفيها ثلاثة انواع رئيسية من الخلايا تتوزع بشكل غير منتظم وهي خلايا الفا وبيتا ويمكن تمييزها بوضوح، خلايا الفا تكون صغيرة الحجم لديها نواة غامقة اللون وتوجد في المحيط الخارجي للجزيرة ،خلايا بيتا تكون اكبر بالحجم من الاولى ولون نواتها اخف وهي اكثر عددا من بقية الخلايا وتوجد في مركز الجزيرة .

يظهر من الصورة (4-2) مقطع نسجي مستعرض للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل يلاحظ جزيرة لانكرهانز تم ملاحظة عدد من خلايا الفا بصورة طبيعية والتي توجد على المحيط الخارجي للجزيرة ، اما خلايا بيتا فتكون متضخمة وقليلة العدد مقارنة بمجموعة السيطرة ، وتم ملاحظة وجود فجوات داخل جزيرة لانكرهانز التي لم تلاحظ في مجموعة السيطرة صورة (4-1).

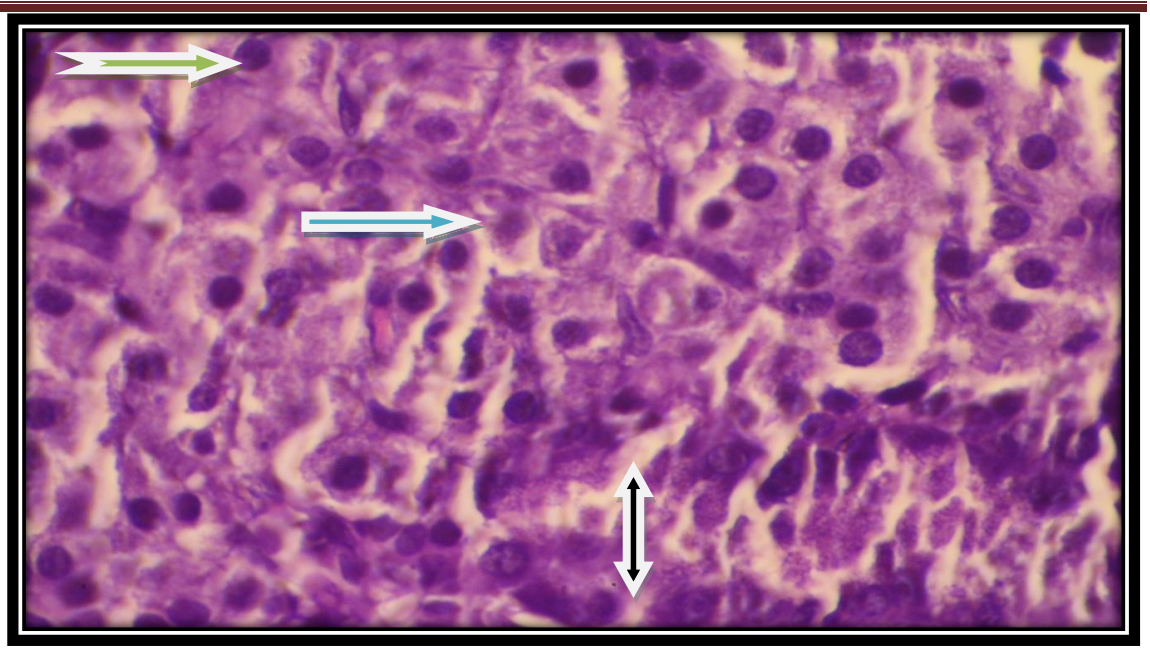
تبين من الصورة (4-3) مقطع نسجي مستعرض للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري اثناء الحمل يلاحظ في جزيرة لانكرهانز عدد من خلايا الفا تكون بصورة طبيعية ،اما خلايا بيتا فتكون متضخمة وقليلة العدد مقارنة بمجموعة السيطرة ، وتم ملاحظة وجود فجوات داخل جزيرة لانكرهانز لكنها اقل من المجموعة المستحدث بها قبل شهر من الحمل، والتي لم تلاحظ في مجموعة السيطرة صورة (4-1).



صورة رقم (4-1) تبين مقطع نسجي للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان مجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب البنكرياس الطبيعية، خلايا الفا وخلايا بيتا (H & E 1000X).



صورة رقم (4-2) تبين مقطع نسجي للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهرمن الحمل يلاحظ فيها تراكيب البنكرياس ، خلايا الفا وقلة عدد خلايا بيتا وتضخمها وظهور فجوات (H & E 1000X).



صورة رقم (4-3) تبين مقطع نسجي للبنكرياس لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري اثناء الحمل يلاحظ فيـها ، خـلايا الفا وقلة عددخلايا بيتا وتضخمها ظهور فجوات (H & E 1000X).

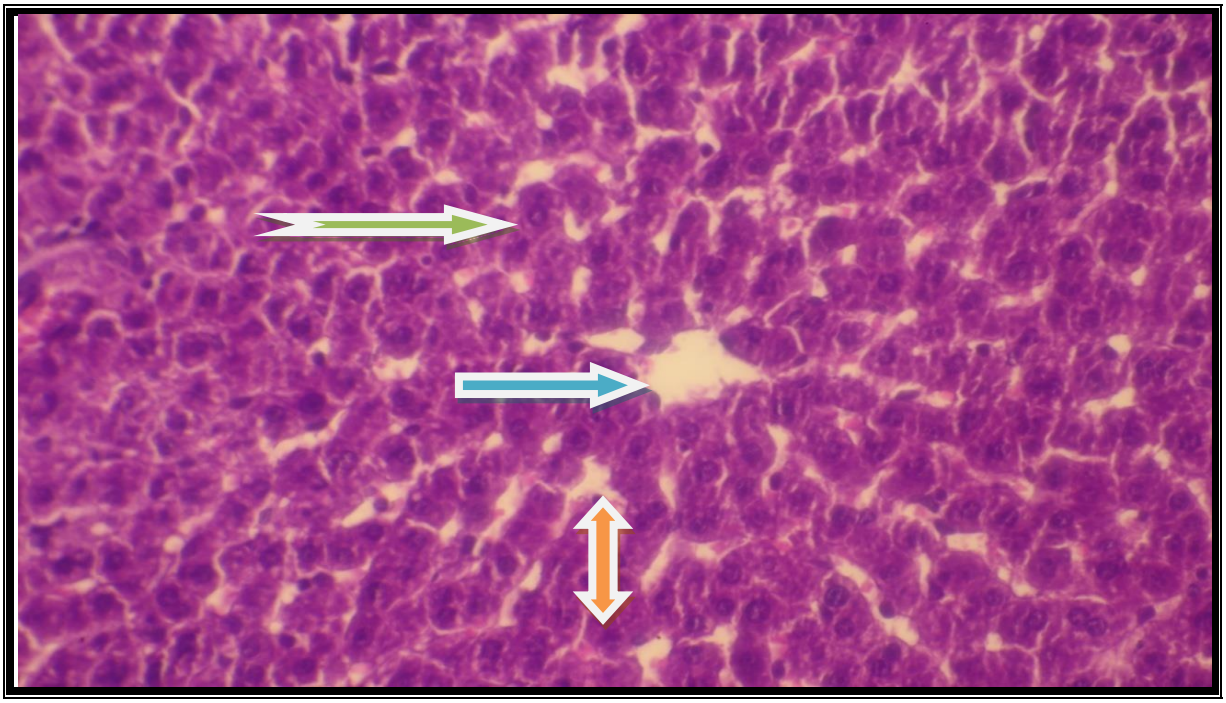
أوضحت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان الحوامل أدى إلى حصول تغيرات في جزيرات لانكرهانز الموجودة في بنكرياس المواليد مقارنة مع مواليد الإناث من مجـموعة السيـطرة وهي متـفقة مع دراسة Semmler *et al.*,(2013) اذ بينت حصول تغيرات كبيرة في انسجة غدة البنكرياس حيث حصول زيادة في حجم جزيرات لانكرهانز ووفرة خلايا الفا وانخفاض خلايا بيتا بالعدد وليس بالحجم لان حجمها ازداد بعد تضخم من بقي منها ، كذلك ظهور فجوات داخل الجزيرات وهذه التغيرات تنتج بسبب ان الأم المصابة بداء السكري ينخفض لديها انتاج الأنسولين ، مما يساعد على عبور فائض السكر من دم الأم عن طريق المشيمة إلى جسم الجنين وبكميات كبيرة يؤدي الى تحفيز انتاج الانسولين حيث يبدأ بنكرياس الجنين بتوليد المزيد من الأنسولين للتخلص من زيادة السكر ، وبعد الولادة وتخلصه من الكميات العالية من السكر وانخفاضها في دمه فسوف تضعف استجابة الانسولين .هذا الامر يسبب ضعف خلايا بيتا والتفسير لهذه الحالة هو احتمال انها كانت بحالة تحفيز مزمنة الامر الذي يؤدي الى انهاكها او نتيجة لتفاقم الزيادة بالسكر قد تصاب تدريجيا بتشوهات من خلال عملية تسمى تسمم الكلوكوز glucose toxicity (Badawy, 2006; Boloker *et al.*, 2002).

4. 15. 2 تأثير داء السكري على نسج كبد المواليد

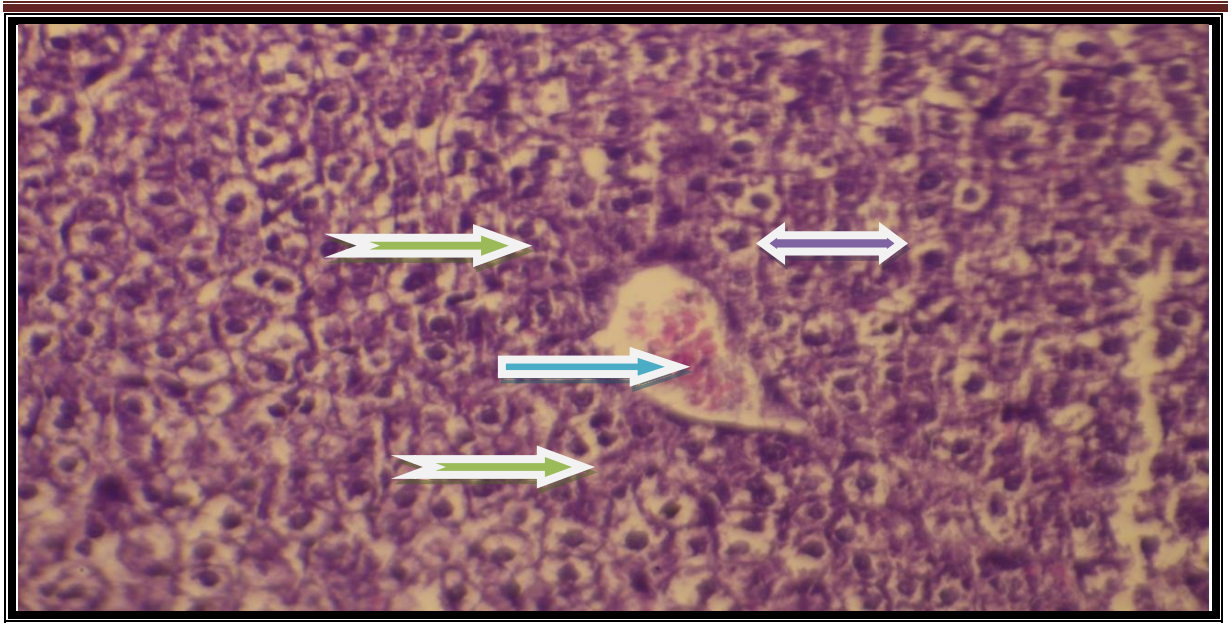
يلاحظ من الصورة (4-4) مقطع نسجي مستعرض للكبد لمواليد اناث الجرذان مجموعة السيطرة يلاحظ فيه انها مكونة من عدة فصيصات كل فصيص يحتوي على وريد مركزي central vein محاطا بخلايا مكعبة الشكل هي الخلايا الكبدية hepatocytes ومرتبة بشكل أشرطة وما بين هذه الأشرطة توجد فسح دموية تسمى بالجيبانيات Sinusoids.

تبين الصورة (4-5) مقطع نسجي مستعرض للكبد لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل يظهر بها احتقان الأوعية الدموية Congestion blood viens في الوريد المركزي الكبدي Central vein وتنخر الخلايا الكبدية hepatic cell Necrosis وعدم وجود الجيبانيات وتغلض الانوية مقارنة مع مجموعة السيطرة (4-4).

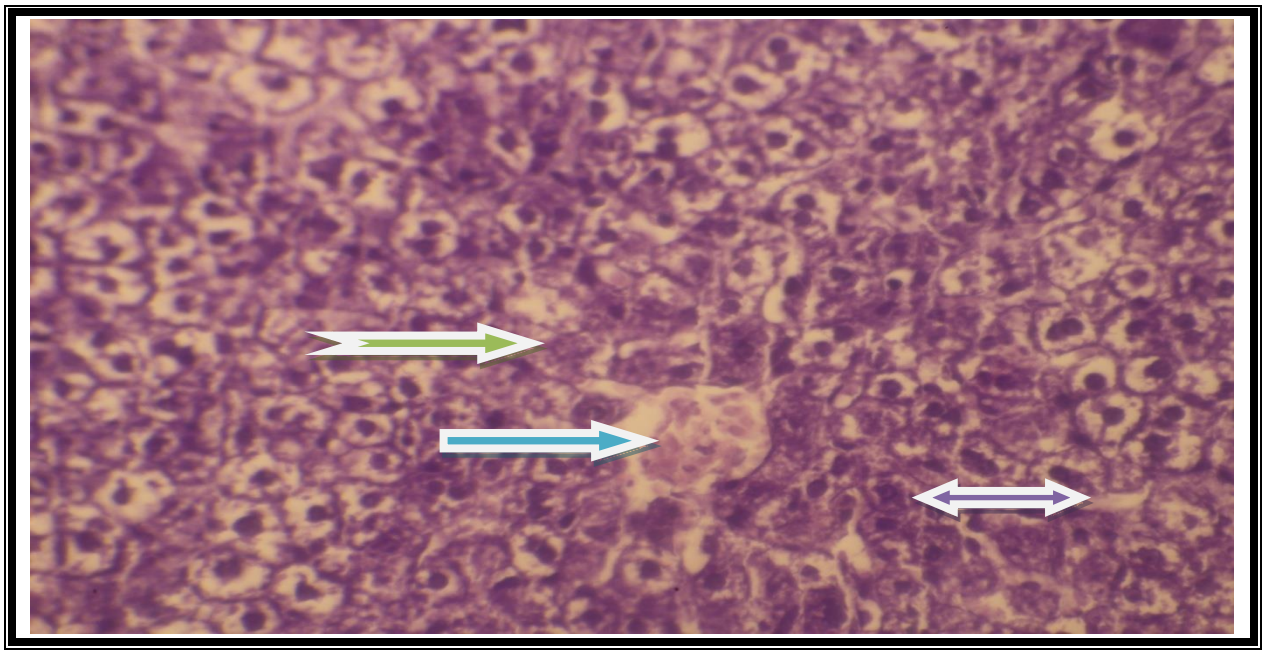
توضح الصورة (4-6) مقطع نسجي مستعرض للكبد لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري اثناء الحمل يظهر بها احتقان الأوعية الدموية Congestion blood viens في الوريد المركزي الكبدي Central vein وتنخر الخلايا الكبدية hepatic cell Necrosis وعدم وجود الجيبانيات وتغلض الانوية مقارنة مع مجموعة السيطرة (4-4)



صورة رقم (4-4) تبين مقطع نسجي للكبد لمواليد اناث الجرذان مجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكبد الطبيعية الوريد المركزي الخلايا الكبدية والجيبانيات .(H & E 400X)



صورة رقم (4-5) تبين مقطع نسجي للكبد لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري قبل شهر من الحمل يلاحظ فيها احتقان الوريد المركزي تنخر الخلايا الكبدية وعدم وجود الجيبانيات وتغلظ الانوية (H & E 400X).



صورة رقم (4-6) تبين مقطع نسجي للكبد لمواليد اناث الجرذان المستحدث بها داء السكري اثناء الحمل يلاحظ فيها احتقان الوريد المركزي تنخر الخلايا الكبدية وعدم وجود الجيبانيات وتغلظ الانوية (H & E 400X).

بينت نتائج الدراسة إن استحداث داء السكري في إناث الجرذان الحوامل أدى إلى حصول تغيرات في كبد المواليد مقارنة مع مواليد الإناث من مجموعة السيطرة وهي متفقة مع دراسة Abdollahi

et al.(2010) التي بينت ظهور تنخر للخلايا الكبدية وعدم وجود الجيبانيات وتغلض الانوية اذ يعتبر الكبد هو أكثر الأعضاء حساسية واستجابة لارتفاع مستويات الكلوكوز عند الأمهات ،كذلك السبب الأخر في هذه التغيرات يعود الى عدم وجود الأنسولين وكذلك انتقال الالوكسان بواسطة الدم عن طريق المشيمة ووصوله الى جسم الجنين الذي يؤدي الى توليد الجذور الحرة التي تلعب دورا هاما في بداية وتطور إصابة الكبد والذي يسبب تنخر لخلايا الكبد والموت المبرمج لها (Vitaglione *et al.*, 2004) .

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions and Recommendations

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and recommendations

الاستنتاجات:

من خلال نتائج هذه الدراسة تم استنتاج ما يلي :

1. حصول انخفاض في متوسط أوزان إناث الجرذ الحوامل المستحدث بها داء السكري وعدد مواليدها وارتفاع أوزان المواليد عند الولادة .

2.إن استحداث داء السكري بالإناث الحوامل أدى إلى ارتفاع في تركيز الكلوكوز ، TC ، TG ،LDL ،VLDL وفعالية إنزيمات وظائف الكبد AST ، ALT ، ALP .

3. ان استحداث داء السكري بالإناث الحوامل أدى إلى انخفاض في تركيز HDL وتركيز هرمون الاستروجين والبروجيسترون .

4. إن استحداث داء السكري في إناث الجرذ الحوامل أدى إلى حصول تغيرات في جزيرات لانكرهانز الموجودة في البنكرياس وفي كبد المواليد .

التوصيات:

1. دراسة العلاقة بين داء سكري الحمل وعوامل الأكسدة كالكلوتوثايون ،المانولديهايد ، البيليروبين والميلاتونين وغيرها .

2. إجراء دراسة تظهر تأثير داء سكري الحمل على الكلية ومستوى الإجهاد التاكسدي الحاصل لدى المواليد في الحيوانات المختبرية .

3. إجراء دراسة مقارنة لتأثير داء سكري الحمل على أنسجة البنكرياس والكبد للأمهات والمواليد في الحيوانات المختبرية.

4. دراسة تأثير بعض أنواع الأدوية والمستخلصات النباتية على مستويات الإجهاد التاكسدي لدى مرضى داء سكري الحمل .

المصـــــادر

References

Arabic References المصادر العربية

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

أبو راس ، حسين . (1999) . " داء السكري في مدينة حلب " . مجلة بحوث جامعة حلب ، سلسلة العلوم الطبية ، 38 : 239 – 241 .

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

البازي، وفاق جبوري، عبد الطيف ، سعد حمد ، عبد اللطيف ، حسين علي .(2004).دراسة سريرية للحوامل المصابات بداء السكري .مجلة جامعة كربلاء.7(2):178-186.

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

الجوكا ، ايمان سعيد شمعون . (2007). فصل ودراسة المركبات الفعالة من بذور البزاليا في الفئران المصابة بداء السكر .رسالة ماجستير، كلية التربية ، جامعة الموصل.

الحكاك ، زيد مكي محمد حسين . (2002) : تأثير الملوثات الصناعية ودرجات الحرارة الموسمية في بعض معايير الدم الفسلجية والكميوحيوية وكفاءة الرئتين للأفراد العاملين في معمل سمنت الكوفة . رسالة ماجستير في علوم الحياة – حيوان ، كلية العلوم . جامعة الكوفة .

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

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

السامرائي، زينه لفتة حسن.(2001). دراسة مستويات الدهون وبعض الإنزيمات في المصابين بالإمراض القلبية في محافظة صلاح الدين. رسالة ماجستير. كلية التربية ، جامعة تكريت.

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

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

العاني ، محمد قيس. (2007). دراسة بعض معايير الدم لدى النساء الحوامل.مجلة جامعة الانبار للعلوم الصرفة.1(1).

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).

العقبي ، تغريد علوم (2000) . دراسة كيميائية حياتية للإنزيم الناقل لمجموعة الأمين AST ومتناظراته المنقاة من إدرار المرضى المصابين بالعجز الكلوي المزمن . رسالة ماجستير ، كلية التربية للبنات . جامعة تكريت .

العلوجي ، صباح ناصر (2008) . هرمونات الغدد الصم والغدد التناسلية . مؤسسة دار الفكر للطباعة والنشر ، عمان ، الأردن .

العوادي , حسن كاطع(1995). التغير في إعداد خلايا الدم البيضاء وبعض بروتينات مصل الدم خلال أطوار الدورة الحيضية والحمل عند النساء ,رسالة ماجستير –كلية العلوم-جامعة بابل .

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

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.

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.

المهداوي ، زيد محمد مبارك ، خليل، هدية احمد و الناصري، علياء صالح جواد.(2011). تقدير تراكيز هرمونات الغدة الدرقية وبعض الهرمونات ذات العلاقة في الحمل الطبيعي والحمل المهدد بالإجهاض لدى نساء في مدينة تكريت.مجلة تكريت للعلوم الصرفة.16(2).

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).

الوافي ، حيدر عبد الكريم محمد . (2001) : دراسة تأثير مسحوق نبات الثوم الجاف في مستويات الدهون والبروتينات الدهنية في بلازما الدم عند الأشخاص الأصحاء والمصابين بفرط الدهون . رسالة ماجستير ، كلية العلوم . جامعة البصرة .

اليوسفي، خليل (2003) مرض السكري. طب العائلة، الكويت.

جرود ، عائشة . (1999) . " أمراضية وأنتشار الداء السكري في شرق سوريا " ، مجلة بحوث جامعة حلب ، سلسلة العلوم الطبية ، 38 : 257 – 259 .

خليل ، مدحت حسين (2005) . علم الغدد الصماء.دار الكتاب الجامعي ، العين – الإمارات العربية المتحدة .

زيد ، مها وسمارة نبيهة . (2001) . " الأغذية المناسبة لمرضى السكري " ، جمعية الهلال الأحمر الفلسطيني ، مجلة بلسم ، 316 : 16 – 19 .

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

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

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

غايتون ، آرثر وهول، جون ؛ ترجمة صادق الهلالي (1997). المرجع في الفيزيولوجيا الطبية . دار أكاديميا انترناشيونال ، بيروت ، لبنان.

كاظم ،عمار محمد.(2011). دراسة العلاقة بين داء السكري المعتمد على الانسولين النوع الاول IDDM والبروتينات الدهنية في جسم الانسان . مجلة ديالى للعلوم الصرفة.7(4).

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.22(2) .

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

مصيقر ، عبد الرحمن. (1996) : التغذية في المجتمع . الطبعة الأولى ، دار القلم . دبي .
مهدي ، نجلاء صالح .(2009). دراسة بعض المعايير الكيموحيوية لمرضى داء السكري الوافدين الى مستشفى الحكيم في محافظة النجف الاشرف .مجلة جامعة الكوفة لعلوم الحياة .1(2).

Foreign References

Abate, N. and Chandalia, M. (2003). The impact of ethnicity on type II diabetes. J. Diabetes and its complications, 17: 39- 58.

Abdel Moneim, A.A; El-feki ,M. A ; Radwan, Z.A. and Sallah,E.A.(1997). Effect of Nigella Sativa oil and Fishoil on Alloxan Diabetic Rats 3- Haematological studies. J.union Arab Biol., cairo,Vol.8(A),411-430.

Abdella, N. and Moussa, M. (1998).Non-insulin-dependent diabetes in Kuwait: prevalence rates and associated risk factors. Diabetes Res .Clin. Pract.,42:187–96.

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.

Abdollahi, M. ; Zuki, A. B. Z.; Goh, Y. M.; Rezaeizadeh, A. and Noordin, M. M. (2010). The effects of Momordica charantia on the liver in streptozotocin-induced diabetes in neonatal rats. Afr. J. Biotechnol. 9(31): 5004-5012.

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.

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

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

Al-Adsoni, A. ; Memon, A. & Suresh, A. (2004). Pattern and determinant of dyslipidaemia in type II diabetes mellitus patients in Kuwait. Acta. Diabetol., 41: 129 -135 .

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.

Al-Attar, H. Y. and Al-Fakhry, S. H.(2006). Estimation of Cholesterol Level During Pregnancy. Raf. Jour. Sci., 17 (1). pp.1- 4.

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.

Alexander , WS . (2002). Suppressors of cytokine signaling (SOCS) in the immune system . Nat. Rev.Immunol. 2: 410-416.

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

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.

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.

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

Alkhayat,T.H. ; Kadhim,F.A.and Alkubasiy,R.K. (2003) . Hyperphosphatasemia in patients with Rheumation in Iraq.

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-Taee, K.M. (2002). Study of some immunological and biochemical aspects in diabetes patients. M.Sc. Thesis, College of Science, Uinversity of Almustansiriya.

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.

Alwan A. (1993). Diabetes Prevention and control, World Health Organization. pp. 16-17.

Al-Zaid, A. A. (1999). Obesity and overweigh in type II diabetes mellitus patients in Saudi Arabia. Saudi Med. J., 20(11):899-903.

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, 3-17.

Andreoli, T.E.; Bennett, J.C.; Carpenter, C.C.J. and Plum, F. (1997). Cecil Essentials of Medicine, 4th ed., W.B. Saunders Company, USA. Annals of internal medicine.

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

Aufrere MB, Benson H. (1976). Progesterone an overview and recent advances., 65:783-800.

Austin, M.A. ; Hokanson, J. E.& Edwards, K.L.(1998) .Hypertriglyceri - demia as a cardiovascular risk factor. Amer.J. Cardiol., 81: 78.

Authors.(1981).Harpers Review of Biochemistry 18th edition, Middle East Edition, page 61Scottolini, A.G.; Bhagavan, N.V., Oshiro, I.H., and Abe, S.Y., Serum high density lipoprotein cholesterol concentration. Clin. Chem., 1980; 26: 584-586.

Babichev, V.N.; Adamskaia, E.I.; Pershkova, T.A. (1994). Basal and lulibren-stimulated gonadotropin secretion in ovariectomized female rats with streptozotocin-induced diabetes. Probl Endokrinol. 40,43–46.

Badawy, M. H. (2006). The effect of maternal diabetes on pancreatic islets in newborn rats: a quantitative and immunocytochemical study. Folia Morphol (Warsz), 65(2):152-156.

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

Ballester, M.C.; Munoz, J.; Domı´nguez, M.J.; Palomo, M.; Rivera1, T.; Rigau, J.J.Guinovart ; Rodrıguez-Gil1, J.E. (2007). Tungstate administration improves the sexual and reproductive function in female rats with streptozotocin-induced diabetes. Human Reprod. (22) 8, 2128–2135.

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.

Basu, R.;Breda, E.; Oberg, A.; Powell, C.; Man, P.; Basu, A.;Vittone, J. ;klee, G.; Arora, P.; Jensen, M .; Toffolo, G.;Cobelli, C.& Rizza, A. (2003). Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action and clearance. Diabetes,52 : 1738-1748.

Batzer F.(1980) .Hormonal evaluation of early pregnancy.Fertllity Sterllity.34:1-13.

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. and Hye R. J. (1983). Current research review – Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. J. Surg. Res. 35:433–460.

Ben Zakar, N. A.; Ali, S. S.; Ayuob , N. N. and Karim, S.(2013). Cellular Changes in Muscles and Liver of Macrosomic Fetuses Born to Diabetes Rats; Histological and Immunohistochemical Study. Life Sci. J .10(2).

Bhatia, N. (2001). Jeffcoate's : Principles of Gynaecology, International Edition, Edward Arnold (Publishers) Ltd., London .pp.9, 127.

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.

Bischof , P. and Islami , D.(2002).Sexual hormones .8th postyraduate course for training in reproductive medicine and reproductive biology. Department of obstetrics and gynecology Geneva University Hospital. P: 1-4.

Bishop, M .; Duben-Engelkirk, J. & Fody, E. (2000). Clinical emistry 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA., p. 220-221.

Boloker, J.; Gertz, S. J. and Simmons R. A.(2002). Gestational Diabetes Leads to the Development of Diabetes in Adulthood in the Rat . DIABETES. 51.

Bopanna , K.; Kannan , J.; Gadgil. S.; Balar man, R. and Rathod, S. (1997).Antidiabetic and antihyperlipaemic effect of Nemm seed kernel powder on Alloxan diabetic Rubbits.J. pharmacol., 29:162-167.

Britannica . (2002) Diabetes Mellitus : causes and Types- Deluxe edition . Care. 16: 434-444.

Bronk R.(1999). Human metabolism functional diversity and ntegration. England. 138,184,348.

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

Burtis, C.A. and Ashwood, R.E. (1999). Tietz textbook of clinical chemistry . 3rd Ed., W.B. Saunders com., Philadelphia. P. 826-840.

Butte, N.F.(2000). Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am, J. Clin. Nutr.,71:1256-1261.

Chauhan , N. S. and Dixit ,V.K.(2007) Antihyperglycemic activity of the ethanolic extract of *Curculigo orchiides* Gaertn. Phatmacognosy Magazine, 3:237- 240.

Choi, J.W. and Pai, S.H.(2000). Serum lipids concentrations change with serum Al-Kaline phosphatase activity during pregnancy. Ann. Clin. Lab. Sci. 30 (40): 422-. 428

Christopher, R.W. and Ian, A.D. (1999). Davidson's principles and practice of medicine. 6th ed. London: Churchill livingstone: 659-83, 686-9.

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

Crespilho, D.M.; Leme, J.A.C.A.; Mello, M.A.R. and Luciano, E. (2011). Effects of physical training on the immune system in diabetic rats . Int. j. Diab. Ctries., 30 :233-240.

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.

Dasgupta,S.K.(1977).Biochemistry. 1sted. MacMillan India Ltd., Delhi, pp.341.

David S. ; Jackie, B. and Ricki, L. (2004) . Hole´s Human Anatomy & Physiology , 10th ed . McGraw Hill .

David, S.H. and Bell, M.B. (2000). "Hypertension as a risk factor for type 2 diabetes mellitus": The New England journal of medicine. 343 (8): 580.

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.

Dufour , D ; Lott , J . and Henry , Knoth , E . (2001) . Clinical Enzymology in clinical diagnosis of management By laboratory method . 20th edition . page 281 .

Edwards, C.R. and Bouchir, I.A.D. (1999). Davidson's. Principle and practice of medicine 8th ed. Medical Division of longman group U.K. Ltd. P. 471-538.

Eiselein, L.; Schwartz, H. J. and Rutledge, J.C. (2004). The challenge of type I diabetes mellitus. Ilar. J., 45(3): 231-236.

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.

Ekhator, C.N. and Ebomoyi, M.I.(2012). Blood glucose and serum lipid profiles during pregnancy . African J. Diabetes Med.20(1).

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.

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

Fernando, M.; Reis, D. ; Petraglia, F. (2002). Predictive value of hormone measurements in maternal and fetal complications of pregnancy. Endocrine Reviews Endocrin.Societ. (232),230–257.

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.

França, A. C. H. ; Silva, K. A.; Feliciano, N. D.; Calderon, I. M. P. ; Rudge, M. V.C. and França, E. L.(2009). Melatonin effects on macrophage in diabetic rats and the maternal hyperglycemic implications for newborn rats. Int J Diabetes & Metabolism . 17:87-92.

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.

Frykberg, R.G. (2003). An evidence-based approach to diabetic foot infections. Amer .J. Surg., 186: 44S-54S.

Galletto, R.; Siqueira, V. L.; Ferreira, E. B.; Oliveira, A. J. and Bazotti, R. B. (2004). Absence of Antidiabetic and hypolipidemic effect of *Gymnema sylvestre* in non diabetic and alloxan diabetic rats. Brazilian Archives of Biology and Technology, 47: 545-551.

Ganong W.(1991). Review of medical physiology. Fifteenth edition. Prentice-Hall International.USA. SanFrancisco. P312-314.

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

Goldman, L. and Bennett, C. J. (2000). Cecil textbook of medicine. 21st ed., Vol. 2, W. B. Saunders Company, U. S. A. pp. 1263-1273.

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.

Granner, D.K. (1997). Hormones of pancrease and gastrointistinal tract. In murray, R.K.; Granner, D.K.; Mayes, P.A. and Rodwell, V.W. (eds).

Harper's Biochemistry. 22th ed., a LANGE medical book, prentice Hall. International Inc. USA.

Green, D.a.; Arezzo, J.v. and Brown, M.B. (1999). Effect of aldose reductase inhibitor on nerve conduction and morphometry in diabetic neuro pathy. Neurolgy. 47: 537.

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

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.

Guyton, A. C. and Hall, J. E. (2006). Textbook of physiology. 11th ed. Elsevier Saunders. China. pp:931-942 .

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

Guyton,A.C.(1996).Text book of medical physiology.6th ,ed.,Saunders company., London,UK.P: 425-431.

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

Hadden, D.V. (1996). Diabetes in Pregnancy: Past, Present and Future. In "Diabetes and Pregnancy an International Approach to Diagnosis and Management". Dornhorst, A. and Hadden, D.R.(Eds.). John Wiley & Son's Company. P.3.

Haffiner, S.M. (1999). Diabetes hyperlipidemic and CAD. Am-J. cardiol., 83(9):17-21.

Haigh ,T.; chen ,C.; Jones , c et al .(1999) . Studies of mesechymal Cells from 1st . trimester human placenta .expression of Cyto keratin outside the trophoblast lineage .placenta 20 : 615 – 625 .

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.

Haverkate, F.; Thompson, S.G ; Pyke, S.P.; Gallimore, J.R. & Pepys,M.R. (1997). Production of c-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Europ. cocerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. Lancet, 349: 462-466.

Herrera, E.(2002). Lipod metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn .Endocrine, 19:43-55.

Hirschhorn, J.N. (2003).Genetic epidemiology of type 1 diabetes. Pediatr Diabetes, 4: 87-100.

Howard, B.V. (1999). Insulin resistance and liped metabolism. Am. J. cardiology 84(1A): 28J-32J.

Hussein, S. Z.and Al- Samarrai, A.H. (2012). Leptin Level in Gestational Diabetes Mellitus. Tikrit Med. J. ,18(2):169-174.

Hyde, T. and Timmis, A. (1999). Diabetes and the heart. Hospital Medicine., 60(2): 90-94.

Ibrahim, I. G.; El-Salkh, B.; Shawki ,N.; Azaam, M. S. and Abou El-Fotouh, H. M.(2002). Comparative study on the effect of Gliclazide and two Antidiabetic plants used in Folk Medicine on Albino Rat's fetuses.Egypt. J. of Hosp. Med., 6 : 80- 98.

Iessi, I.L.; Bueno,A.; Sinzato,y.k.; Rudge,M.V.C. and Damasceno, D.C. (2010). Evaluation of neonatally-induced mild diabetes in rat :Maternal and fetal repercussions. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2:37.

Jadhav, J. K.; Masirkar, V. J.; Deshmukh, V. N. (2009). ntihyperglycemic effect of Diospyros melanoxylon (Roxb.) bark against Alloxan-induced diabetic rats. *Int. J.Pharm. Tech. Res*., 1 (2): 196-200.

Janka, H.U. and Michaelis, D. (2002). Epidemiology of diabetes mellitus prevalence incider pathogenesis and prognosis. Z. Arztl fortbild Qualitatssich, 96(3): 159-165.

Jansson, T.; Ekstrand, Y.; Wennergren, M. and Powell, T. L. (2001). Placental glucose transport in gestational diabetes mellitus. Am. J., Obstest. Gynecol, 184:111-116.

Jayanta , D.; Mukhopadyay,A.K. and Saha,P.K.(2006).Study of serum lipid profile in pregnancy induced hypertension . Ind.J. Clin. biochem. 21(2):165-168 .

Joslin Diabetes Center. (2004). Boston. MA 02215. (617):737-800.

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.

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.

Kathleen, A. H. (1997) . Type 1 Diabetes : prevention of the Disease and it's complication. Alt Med. Rev. 2 : 256-281.

Kesavulu, M.M; Giri, R; Rao. B.K and Apparo, C. (2000). "Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetes". Diabetes Metabolism. 26 (5): 387-392.

Khan, N. M. and Hershey, C. O. (2001). Update on screening for type 2 diabetes they why, who, how and what of testing and diagnosing. Postgraduate Medicine, 109 (2).

Khudair, A.(2003). Type I of diabetes. Iraqi Journal of Medicine and Health News Digest.

Kim, E.; Sohn, S.; Lee, M.; Jung, J.; Kineman, R.D.and Park, S.(2006). Differential responses of the growth hormone axis in two rat models of streptozotocininduced insulinopenic diabetes**.** *J Endocrinol*. 188:263-270.

Knip, M. (2002). Can we predict type 1 diabetes in the general Population? Diabetes Care, 25(3).

Kraegen, E.W.; Cooney,G.J.; Ye,J. and Thompson , A.L.(2001). Triglycerides fatty acid and insulin resistance hyperinsulinemia . Exp. Clin. Endocrinol. Diab., 109. (4): 516-526.

Krall,L. P. and Beaser, R. S. (1989). Joslin Diabetes Manual. Library of Congress, USA.

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.

Laura, D. and McEntyre, J. R. (2004). The Genetic Landscape of Diabetes. National Library of Medicine. U.S.A.

Lauralee, S. (2004) . Human Physiology , from cells to cells. 5 th ed , The United States of America .

Laurance , D.R. ; Bennett, P.N. and Brown, M.J. (2003). Hypothalamic, pituitary & sex hormones. In: Clinical Pharmacology, 9th edition, Churchill Living stone London: 709-723.

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.

Lehninger, A.L. (2000). Principles of "Biochemistry". 3rd (Eds).USA. CBS. Publisher & distributer, :861-864.

Leif, G. (2000). Genetic and metabolic heterogeneity of diabetes. J. Inc., 12 : 14.

Lepercq, J.; Challier, J.C.; Guerre-Millo, M.; Cauzac, M.; Vidal, H. and Handel-de Mouzon, S. (2001): prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin J. Clin endocrine metabol 86: 2409-2413.

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.

Lippinco, J.B. (1986). The manual of nursing practice. Fourth Edition J. Philadelphia.

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.

Lodewick, P.A. (1996). The diabetic man. Pub. Jack Arte-nstein. USA.

Lukas, E.; Spieker, MD.; Isabella, S.; David, H. & Peter, G. (2002). High density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. Circulation. 105: 1399-1402.

Lukston,R. (1999). Clinical Biochemistry.Oxford Aukland Boston Johannes Burg meldoune NEW DELHI. 128-131.

Maghrani, M.; Lemhadri, A.; Zeggwagh, N.A. and Eddouks, M. (2004). Effect of retama raetam on lipid metabolism in normal and recentonset diabetic rates. Journal of Ethnopharmacology V(90):323-329.

Mankuta ,D.; Elami-Suzin, M.; Elhayani,A. and Vinker, S. (2010).Lipid profile in consecutive pregnancies. Lipids in health and disease 9: 58- 69.

Manson, J.; Rimm, E. and stamfer, M. (1991). Physical acivity and incidence of non-isuline dependent diabetes mellitus in Women. Lancet., 328:750-78.

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.

Mario, S. ; Joop S.; John, A.H. and Wass, G. (2001) . Endocrinology and Metabolism . McGraw Hill .

Martin ,D. W . ; Mayes, P. A. ; Robwell,V. and Associate, A. (1981). Harpers Review of Biochemistry 18th edition, Middle East Edition, page 61.

Maxwell, S; Holm, G; Bondjers, G, Wiklurd, O. (1997). "Comparison of antioxidant in lipoprotein fraction from insulin-dependent diabeties and healthy controls". Atherosclerosis. 129(1): 89-96.

Mc Dermott, M.T. (1998). Endocrine secrets-Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia.

McKee , T. and McKee,J.R.(1996).Biochemistry .McRaw . Hill.Co. U.S.A. pp.,352, 447-456.

McKinley, M. and V. O'Loughlin (2006) .Human Anatomy, McGraw Hill Higher Education.

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. and 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.

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.

Mogenser , L .(1979) . Acute myocardial infarction. Medicine. 13: 1065.

Mohammad M. A. (2002). Diabetes Digest. 2(1):1-2.

Moshtaghie, A. A.; Taher, M, Urogi, H, Emami, M., Pourmoghados,H. ;Taherian , A & Facori, M. (2000). Interlationship between blood glucose level and incidence of bone disease. Diabetes. Med. J. lslamic Acad, Sci., 13: 119–124 .

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.

Murray, R.; Granner D.; mayes P. and Rodwell, V. (2000). Harper's Biochemistry. 25th ed. Appleton and lange Stanford, Connectient, PP.611-617.

Mycek, M .J.; Harvey, R. A.; Champe, P. C. and Fisher, B. D. (2000). Lippincott's illustrated reviews : Pharmacology. 2nd ,ed., Lippincott williams and wilkins. P: 263-267.

Nagappa, A.N.; Thakurdesai, P.A.; Venkat, R. N.; Jiwan, S.(2003).Antidiabetic activity of *Terminalia catappa Linn* fruits. J Ethnopharmacol; 88: 45-50.

Nancy, J. V. and Bohannon, M. D. (1999). Coronary artery disease and diabetes. Postagraduate Medicine, 105 (2).

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.

National Diabetes Information Clearinghouse (2002). Diabetic Neuropathies: The nerve damage of diabetes.

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. Dia. Nutr. Metab., 17(2): 76-83.

Noberasco, G.; Odetti, P.; Boeri, D.; Maicllo, M. and Adezati, L. (1991). "Malondialdehyde level in diabetic subject: Relationship with blood glucose and glucosylated hemoglobin". Biomed Pharmarother, 45 (4-5): 193-196.

Nussey, S. S. and Whitehead, S. A. (2001). Endocrinology : An Integrated Approach .Bios. Scientific Publishers. Ltd. . Oxford, U.K.

O'Brien, S.F; Watts, G.G; Powrie, J.K; shaw , K.M; Miller, N.J. (1996). "Lipds lipoproteins antioxidants and glomerulan and tubular dysfunction in type I diabetes". Diabetes. Res. Clin. Pract. 32 (1-2): 81-90.

Odetti, p.; Garibaldi, S.; Noberasco, G.; Aragno, I.; Valentini, S.; Traverso, N.; Marinari, U.M. (1999). "Level of carbonyl groups in plasma proteins of type 2 diabetes mellitus subjects". Acta Diabetologica. 36 (4) 179-183.

Pagana, K. D. (1998).Sex hormones test: manual of diagnostic and laboratory tests. Health J. Mosby.

Perez-Bravo,F.; Carrasco, E.; Guterrez-Lopez, M.D.; Martinez, M.; Lopez, G.O. and Rios, M.G. (1996). Genetic predisposition and environmental factors lead to the development of insulin dependent diabetes mellitus in chilean children. Mol. Med. J., 74(2): 105-109.

Pournaghi, P. ; Sadrkhanlou, R.A.; Hasanzadeh, S. and Foroughi, A.(2012). An investigation on body weights, blood glucose levels and pituitary-gonadal axis hormones in diabetic and metformin-treated diabetic female rats. Vet. Res. Forum., 3 (2): 79 -84.

Prakasam, A.; Sethupathy, S. and Pugalendi, K. V. (2004). Influence of Casearia esculenta root extract on protein metabolism and marker enzyme in streptozotocin-induced diabetic rats Pol.J.Pharmacol. 56: 587-593.

Presnell, J.K. and Schreibman, M.P. (1997).Humason's animal tissue techniques, 5thedn., John Hopkins Univ. Press, Balfimore, 546.

Prince, D.S. ; Kamalakkannan ,N. and Menon,V.P.(2004).Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of alcoholic Syzigium cuminiseeds in alloxan induced diabetic Albino rats.J.Ethnopharmacol., 91 (203): 209-213.

Prossnitz, ER.; Arterburn , JB .& Sklar , LA .(2007) . GPR30: A G protein-coupled receptor for estrogen .Mol. Cell .Endocrinol. 265-266.

Pyorala , K.; Pederson, T.R.; Kjekshus, J.; Faergeman, O. ; Olsson,A.G. & Thorgeirsson, G. (1997). Cholesterol lowering with Simvastatin improve prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A sub group analysis of the Scandinavian simvastatin survival study (45). Diabetes Care,20: 614-620.

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.

Reitman,S., and Frankel , S.(1957). Amer. J. Clin. Path.,28:56.

Rewers, A. and Chase, H.P. (2002). Predictor of acute complications in children with type 1 diabetes. JAMA (6): 16-20.

Ridker, P.M.; Rifai, N.; Pfeffer, M. A.; Sacks, F. M .; Moye, L. A. &Goldman, S.(1998). Inflammation , Pravastatin and the risk of Coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation, 98: 839-844.

Ritz, E. (1999). Nephropathy in type 2 diabetes. J. of Internal Med. 245:111-126.

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.

Ross, R. (1999). Atherosclerosis-an inflammatory disease. N. Engl. J.Med., 340: 115-26.

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.

Rucker, D. W. (2004). Diabetic Ketoacidosis. American college of emergency. Louisiana state university. U.S.A.

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.

Sacks, F.M. (1996). Aprospective study of triglyceride level, low density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. JAMA. 276: 882.

Sacks, F.M.: Andrew , M. :Tonkin,D .:Timothy, C, :Marc ,C. :Pfeffer ,&James ,S.(2002). Coronary heart disease in patients with low density lipoprotein-cholesterol benefit of prarstation in diabetis and enhanced role for HDL-Cholesterol and triglycerides as risk factor. Circulation ., 105:1424-1428.

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..

Saito, F. H.; Damasceno, D. C.; Kempinas ,W. G; Morceli, G.; Sinzato, Y. K.; Taylor, K. N., and Rudge, M.V.C.(2010). Repercussions of mild diabetes on pregnancy in Wistar rats and on the fetal development. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2:26.

Salih , LS . (2009) . Influences of Insulin, n-Acetyl Cysteine , and Folic Acid on the Level of Sex Hormones in the Diabetic Pregnant Rat .Juo. Raf. Sci., 20(3):10-17.

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.

Sattar, N. , Ian, A, Lindsay, G.and chris, J., J. (1997). Lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy complicated by intrauterine Growth Restrication Clin. Endo Meta, 82 (8) : 2483 – 2491.

Savchenko, O. N.; Kosheleva, N.G.; Iartseva, M.A.; Golumb, S.B.; Stepanov, G.S. (1991).Feto-placental system in diabetes mellitus and hydramnios. kush.Ginekol.Mosk.(12),12-5.

Scheen, A. J. (2003). Is there a role of alpha -glucosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus?. Drugs, 63 (10): 933-951.

Scottolini, A.G.; Bhagavan, N.V., Oshiro, I.H., and Abe, S.Y.(1980).Serum high density lipoprotein cholesterol concentration. Clin. Chem.; 26: 584-586.

Semmler, M. ; Ahmed, O. M.; Mohamed, A. B. A. and Ali, L. A.(2013). Maternal rat diabetes mellitus deleteriously affects insulin sensitivity and beta-cell function in the offspring. J. Diabetes Res.p10.

Serruys, P.W.; De Feyter, P.; Macaya, C.; Kokott, N.; Puel, J. and Vrolix, M. (2002). Fluvastatin for preventation of cardiac events following successful first precutaneous coronary intervention: arandomized controlled trial. JAMA. 287:3215-3222.

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.

Shaw, J.E.; Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 . Diabetes Res. Clin. Pract., 87 :4-14.

Snell, G.D. (1941). Biology of the laboratory mouse. Blakiston, Philadelphia. pp: 497-498.

Snow, V.; Aronson, M.D.; Horbake, E.R.; Mottur– Pilson, C.& Weiss,K.B. (2004). Lipid control in the mangment of type 2 diabetes mellitus . Coll. Physclin .Guide lines , 104: 644 – 649 .

Speroff , L. and DarneyPhilip, D. (2005). Oral Contraception. A Clinical Guide for Contraception (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 21–138.

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.

Stampfer, M.J.; Krauss, R.M.; Ma, J.; Blanche, P.J.; Holl, L.G. &Sacks, F.M. (1996). Aprospective study of triglyceride level, low density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. JAMA. 276: 882

Stryer, L. (2000). Biochemistry. 4th ed., New York, U.S.A. pp. 612.

Stryer, L. (1996). "Biochemistry" 4th edn W.H. Freeman and co. New York.

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.

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 H_2O_2 as an intermediate. Biol. Chem., 266(4): 2112-2114.

Talib V. (1996) a handbook of medical laboratory technology. 1st ed., Publishers and Distributors., Geneva: WHO. CBS. P: 6-13.

Tchounwou, D. B.; Patolla, A. K. and Centon, A. (2004). Serum aminotrancsferasesas biomarkers of arsenic-induced hepatotoxic in Sprague-dawley rats. Metal. Lions. in Bio. and Medicine. 8:284-288.

Tesone, M.; Landenheim, R.G.; Cheb-Terran, R.; Chiauzzi, V.; Solano, A.; Podesta E;Charreau E.H. (1986). Comparisons between bioactive and immunoactive luteinizing hormone (LH) in ovariectomized treptozotocininduced diabetic rats:response to LH-releasing hormone. Endocrinology .119,2412–2416.

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. (1987). Fundamentals of clinical chemistry 3rd edn.,W . B. Sounders company .

Trinder,P.(1969).Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor.Ann.Clin.Biochem. pp.24-27.

Udayakumar, R. ; Kasthurirengan, S. ; Salammal, T. ; Rajesh, M. ; Ramesh, A. ; Chang Kim, S. ;Ganapathi, A. and Choi, C. (2009). : Hypohlycemic and hypolipidemic effects of Withania somnfera root and leaf extract on alloxan – induced diabetic rats .Int. J. Mol.Sci. , 10, 2367-2382 .

Uddin, F; Miah, A.K. (1995). "Lipid profile and its relation to fasting insulin level in non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)". Bangladesh. Med. Coune. Bull 21(2): 64-72.

Varly, H.(1988). practical clinical Biochemistry 5th ed.William,H. Medical Books .ltd. London.

Vitaglione, P.; Morisco, F.; Caporaso, N., and Fogliano, V. (2004). Dietary antioxidant compounds and liver health. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 44: 575-586.

Volpato, G.T.; Damasceno, D.C.; Kempinas, W.G.; Rudge, M.V.C. and Calderon, I.M.P. (2009).Effect of exercise on the reproductive outcome and fetal development of diabetic rats**.** Reproductive BioMedicine Online. 19:852-858.

VonEchardstein, A.; Huang, Y. and Assmann, G. (1994). Physiologic role and clinical relevance of high density lipoprotein subclasses. Curr. Opin. Lipidol. 5: 404.

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.; Peters, A.; Lober, W. and Brenner, B. (2002). Diabetes mellitus, type 2-A Review. E Medicine. Section 1-11.

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.

Whitdy, L.G. ; Smith, F.A. and Beckett, G.J. (1988). Lecture notes on clinical chemistry . 4th Ed, Black Well scient. Fic publication , London, PP. 223 – 235.

Wild,S .; Roglic,G.; Green,A.; Sicree,R. and King,H.(2004).Global prevalence of diabetes :Estimates for the year2000 and projections for 2030 .Diabetes Care.,27:1047-1053.

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.

William, F. G. (1989) : Review of Medical Physiology. Edn. United Stats of America.

Williams, G. and Pickup, J.C. (1998). Handbook of diabetes. Printed and bound in Great Britain by Cambridge University press, Cambridge.

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.

World Health Organization (1999): Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Department of Non-communicable Disease Surveillance, Geneva, WHO .

World health organization. (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.

Yves, J.; Valerie, V .; Katrien, V. H. and Guy, M.(2010). Clinical Study Birth Weight in Type 1 Diabetic Pregnancy. Obstetrics Gynecol. Int.

Zilva ,j. and panrall, R.(1979)clinical chemistry in diagnosis and treatment .2nd.ed. London .

Zilva, J.F. ; Pannall, P.R. & Mayne, D.M. (1988). Clinical chemistry in diagnosis and mangement . London: Edward Arnold.

Abstract

The aim of this study was to investigate the effect of diabetes Induced on some functional and histological standards in pregnant femals and borns white rat.

The study was conducted in the house Animal of the Department of biology in the College of Education, Science Pure - University of Karbala for the period from December 2012 until June 2013, has been used female rat white the 72 female and were randomly divided into three groups comprising (24 animals per group) Group T1 a group of control divided into 8 females were drawing blood from before pregnancy and 8 females were injected on the sixth day of pregnancy with a solution of salt Physiological intraperitoneal was drawing blood from day 18 of pregnancy and 8 females remained delivery, the second group T2 were induced diabetes by one month before pregnancy were injected with Alloxan and a concentration of 150 mg / kg of body weight intraperitoneal and divided into 8 females were drawing blood from before pregnancy and 8 females were drawing blood from day 18 of pregnancy and 8 females remained delivery, and the third group T3 divided into 8 females were drawing blood from before pregnancy and 8 females were induced diabetes were injected on the sixth day of pregnancy Alloxan a concentration of 150 mg / kg of body weight intraperitoneal blood was withdrawn them day 18 of pregnancy and 8 females remained delivery.

Blood samples Collected in the period before conception and day 18 of the study of the following criteria: measuring the concentration of Glucose, the concentration of total cholesterol in the blood (TC) and Triglyceride (TG) High density lipoproteins (HDL-C) Low density lipoproteins (LDL-C) and very low density lipoproteins (VLDL-C) and effectiveness of the enzymes liver function Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT)

and Alkaline phosphatase (ALP) Submitted to measure the concentration of estrogen and progesterone, as well as taking the Histological sections of the pancreas and the liver for the purpose of examining the histological changes, the results of the current study showed:

1 - The results of the study showed that induced diabetes in pregnant female rat led to a significant decrease of($P < 0.05$) in the average weights of pregnant female rats compared to the control group.

2 - The results of the study indicated that induced diabetes in rats before pregnancy T2 and during pregnancy T3 led to a significant high ($P < 0.05$) in average birth weights compared to the control group T1.

3 - Results of the study showed that the induced diabetes in rats before pregnancy T2 and during pregnancy T3 led to a significant decrease of ($P < 0.05$) in the average number of births compared to the control group T1.

4 - The results showed that the induced diabetes in rats before pregnancy T2, during pregnancy T3 led to a significant high ($P < 0.05$) in the concentration of Glucose, TC, TG, LDL, VLDL and effectiveness of the enzymes liver function AST, ALT, ALP and a significant decrease $P < 0.05$ in the concentration of HDL and estrogen and progesterone in serum compared with control T1.

5 - The results of the study, induced of diabetes in female rat pregnant led to obtain changes in the islets of Langerhans in the pancreas births compared with births of female control group, as shown for changes in the tissues of the pancreas as the abundance of alpha- cells and low numbers of beta-cells and the appearance of gaps with in islets of Langerhans.

6- The results of the study showed that the development of diabetes in pregnant female rats led to changes in the liver of births compared with female born of the control group, as shown by the congestion of blood

vessels in the central vein and hepatic necrosis of liver cells and not the presence of Sinusoids and ngld nuclei.

Inferred from the current study that diabetes Induced effect on some of the functional and histological standards in pregnant female and borns white rat.

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Karbala
College of Education for Pure Sciences
Department of Biology

effect diabetes Induced on some functional and histological standards in pregnant females and borns in the White Rat.

By

Alaa Hussein Mahdi AL-Safi

B. Sc. Biology / 2000

A Thesis submitted to the College of Education 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

Shawwal 1434 A . H. **September 2013.A.D.**