



جامعة كربلاء

كلية العلوم

قسم علوم الحياة

تقييم فعالية بعض المستخلصات المائية لنباتات الهيل و الليمون الاسود
والبستج في ذكور الارانب المستحث فيها داء السكري

رسالة

مقدمة إلى مجلس كلية العلوم / جامعة كربلاء

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

كتبت بواسطة

احمد حمود عبود مهدي

باشراف

أ.م.د ابتهسام عباس ناصر

الاشراف الثاني

أ.م.د خالد علي حسين

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْنَا ۗ إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

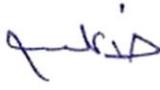
صدق الله العلي العظيم

سورة البقرة "32"

توصية المشرفين

إقرار المشرف

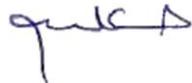
اشهد بأن إعداد هذه الرسالة قد جرى تحت إشرافي في جامعة كربلاء بوصفها جزءاً من متطلبات نيل شهادة ماجستير علوم في علوم الحياة .

التوقيع: 
الاسم: د. فارس صيد
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
التاريخ: 2202 / /

التوقيع: 
الاسم: أيمن السيد
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
التاريخ: 2022 / /

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناءً على التوصيات أعلاه، أحيل هذه الدراسة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

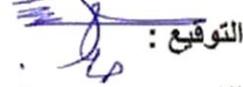
التوقيع: 
الاسم: د. خالد علي حسين
المرتبة العلمية: استاذ مساعد
العنوان: رئيس قسم علوم الحياة

التاريخ: 2022 / 3 / 8

إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة ، نشهد باننا قد اطلعنا على هذه الرسالة الموسومة (تقييم فعالية بعض المستخلصات المائية لنباتات الهيل و الليمون الاسود و البستج في ذكور الارانب المستحث بها داء السكري) وقد ناقشنا الطالب (احمد حمود عبود) في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ 25 / 1 / 2022 ونرى انه جدير لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة بتقدير (امتياز) .

رئيس اللجنة المناقشة

التوقيع : 

الاسم : د. حسين جاسم عبيد

المرتبة العلمية : استاذ

مكان العمل : كلية العلوم / جامعة بابل

التاريخ : 2022 / /



عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. علي احمد حسين

المرتبة العلمية : مدرس

مكان العمل : كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ : 2022 / /



عضو اللجنة

التوقيع :

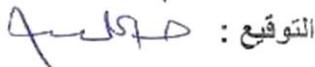
الاسم : د. جبار عبادي محمد

المرتبة العلمية : استاذ

مكان العمل : كلية التربية للبنات / جامعة الكوفة

التاريخ : 2022 / /

عضو اللجنة (مشرف)

التوقيع : 

الاسم : د. خالد علي حسين

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

مكان العمل : كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ : 2022 / /

عضو اللجنة (مشرف)

التوقيع : 

الاسم : د. ابتسام عباس ناصر

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

مكان العمل : كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ : 2022 / /

مصادفة عميد كلية العلوم / جامعة كربلاء

التوقيع : 

الاسم : د. جاسم حنون هاشم العوادي

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

التاريخ : 2022 / 3 / 8

الإهداء

إلى من علم الإنسان ما لم يعلم و هو بكل شيء عليم، إلى وجهه الكريم وفيضه العظيم،
له المنّة بما اعطى لعبده من الآت إستحصال العلم والمعرفة، وحثّه للترقي على سائر
المخلوقات بالفكر المؤمن ﴿ وَسَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ ۗ
إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴾ الجاثية. (١٣)

إلى مدينة العلم طه النبي، وإلى بابها الأوحد أميرنا علي وآلهما الميامين .

إلى الراحل إلى جوار ربه الغائب عن عالم الابدان، ساكن القلب والوجدان ، إلى
روحك الطاهرة وكلماته الحاضرة ، أخي الشهيد (حسين حمود عبود).

إلى كفتي رحمة الله في الدنيا وسبب وجودي أُمِّي وأبِي ، أدامهما الله فيَّ عليّ.

إلى إخوتي وشركاء عمري وفرحي، صنوان تلك النخلة.

إلى من تتكامل لها الكلمات لتصوغ عَقْدَ الشكر والعرفان ، إلى من كان لها السبق في
العطاء وتحمل العناء فأصبحت شمعدانتي في طريق الظلمة وسندي في الشدائد
وشريكة النجاح .. زوجتي الغالية .

إلى آية عقلي زين افكاري .. ابنائي (آية و زين العابدين)

إلى كل من علمني حرفاً، فملّكني عبداً، اساتذتي الأفاضل المتفضلين بكرم العلم،
لمقامهم الكريم.

أجل انها محنة كبيرة ان يكتب الضعيف مثلي كلماتٍ ليرفعها بإهداءٍ متعثرٍ إلى ربه
العلي، ورسوله الكريم ووصيه وآله الميامين، واساتذته واهله ذوي الفضل السابق،
لكن كاتبها يتطلّع بوجل إلى وجه الله وكل كريم بالقبول المضاعف.

فاليك يا سيدي جهد المقل، برجاء القبول.

والحمد لله

التشكرات

الحمد لله كما هو أهله، حمداً مستطيلاً حتى يبلغ الحمد منتهاه، له الشكر أولاً وآخراً،
والصلاة والسلام على أفضل الخلق أجمعين ابي القاسم محمد وآل محمد الطيبين
الطاهرين.

وبعد؛ من لم يشكر المخلوق، لم يشكر الخالق..

الشكر الكثير يسبقه الثناء الجزيل للمشرفين اصحاب الفضل والعطاء (أ.م. د. ابتسام
عباس ناصر و أ.م.د. خالد علي حسين).

الشكر الوافر إلى حضرة أ.م.د. جاسم حنون العوادي المحترم عميد كلية العلوم /
جامعة كربلاء.

الشكر الدائم إلى سماحة الشيخ (إبراهيم فخري) الذي استلهمت منه فكرة الدراسة.

الشكر والثناء اللائقين إلى الطبيب البيطري (علي وصفي صادق) مسؤول البيت
الحيواني – جامعة كربلاء لمساهمته الفاعلة في اكمال تجربتي.

كما لا يفوتني في هذا المقام الا ان أتقدم بوافر الشكر والامتنان إلى رئاسة جامعة
كربلاء وعمادة كلية العلوم ورئاسة قسم علوم الحياة لمساعدتي على تحقيق النجاح.

مبالغ الشكر وعظيم الامتنان إلى المديرية العامة للتربية في محافظة كربلاء المقدسة
لمنحي فرصة اكمال دراستي.

الشكر لزملائي الطلبة الذين شاركوني العلم والتعلم، وفاضوا بما لديهم من مساندة
ومعونة.

شكر وتقدير واعتزاز إلى توأمي وصورتي التي اراها اخي (مصطفى حمود عبود)
أول من خطى قبلي ليجعل الصعب عليّ أسهل، انار بافكاره عقلي وزادني من علمه
فشكراً لدوره الكبير ومساهمته الفاعلة في انجاز رسالتي، فله مني وافر الشكر واتمنى
له دوام التوفيق .

الباحث : احمد حمود عبود مهدي

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	المحتويات	التسلسل
1	المقدمة	1.1
4	استعراض المراجع	.2.1
4	داء السكري	1.2.1
4	نبذة عامة عن داء السكري	1.1.2.1
5	تعريف داء السكري	2.1.2.1
5	اعراض داء السكري	3.1.2.1
6	أنواع داء السكري	4.1.2.1
7	داء السكري المعتمد على الأنسولين	1.4.1.2.1
7	داء السكري غير المعتمد على الأنسولين	1.4.1.2.1
8	ارتفاع السكر في الدم أثناء الحمل	2.4.1.2.1
9	اشكال هجينة لداء السكري	4.4.1.2.1
9	داء السكري الذي يتطور ببطء بواسطة المناعة	1.4.4.1.2.1
9	داء السكري من النوع 2 المعرض للكيتوزيه	2.4.4.1.2.1
10	أنواع أخرى من داء السكري	5.4.1.2.1
11	الالوكسان	2.2.1
13	البنكرياس	3.2.1
15	الأنسولين	4.2.1
17	ارتفاع السكر المفرط في الدم	5.2.1
19	علاجات داء السكري	6.2.1
20	العلاج بالتنظيم الغذائي	1.6.2.1
22	العلاج بالأدوية الكيميائية	2.6.2.1
24	العلاج بالنباتات الطبية	3.6.2.1
27	النباتات المستخدمة في الدراسة	7.2.1
27	الهيل <i>Elettaria cardamomum</i>	1.7.2.2.1
28	الاستخدامات الطبية	1.1.7.2.1
29	التركيب الكيميائي	2.1.7.2.1
30	النشاط المضاد للأكسدة	3.1.7.2.1

30	التأثيرات السامة	4.1.7.2.1
30	الليمون الاسود <i>Citrus aurantifolia</i>	2.7.2.1
32	الاستخدامات الطبية	1.2.7.2.1
32	التركيب الكيميائي	2.2.7.2.1
33	التجفيف قبل الاستخدام	3.2.7.2.1
33	النشاط المضاد للأكسدة	4.2.7.2.1
33	التأثيرات السامة	5.2.7.2.1
34	اللبان (<i>Boswellia sacra</i>) (البستج)	3.7.2.1
35	الاستخدامات الطبية	1.3.7.2.1
36	التركيب الكيميائي	2.3.7.2.1
36	النشاط المضاد للأكسدة	3.3.7.2.1
36	التأثيرات السامة	4.3.7.2.1
37	المواد وطرائق العمل	2
37	المواد والأجهزة المستخدمة	1.2
37	الأدوات والمعدات	1.1.2
39	المواد الكيميائية	2.1.2
40	طرق العمل	2.2
40	حيوانات التجربة	1.2.2
40	استحثاث السكري	2.2.2
41	تقسيم حيوانات التجربة	3.2.2
43	وزن حيوانات التجربة	4.2.2
43	التحضيرات النباتية	3.2
43	جمع نباتات الدراسة	1.3.2
44	تحضير المستخلصات المائية النباتية	2.3.2
45	تقدير المواد الكيميائية النشطة الموجودة في النباتات	3.3.2
45	تقدير الفلافونيدات	1.3.3.2
46	تقدير الفينولات	2.3.3.2
47	تقدير التانينات	3.3.3.2
48	تقدير القلويدات	4.3.3.2
49	تحديد نشاط مضادات الأكسدة باستخدام تقنية DPPH	5.3.3.2
49	جمع عينات الدم	4.2
50	الفحوصات الكيميائية الحيوية	5.2
50	قياس صورة الدهون	1.5.2
50	قياس مستوى الكوليسترول الكلي في المصل	1.1.5.2

52	قياس مستوى الكليسيريدات الثلاثية في الدم	2.1.5.2
53	قياس مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL في الدم	3.1.5.2
56	قياس مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL و البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً VLDL في الدم	4.1.5.2
56	الكشف عن مضادات الاكسدة	2.5.2
56	تقدير مستوى الجلوتاثيون	1.2.5.2
59	تقدير مستوى بيروكسيد الدهون	2.2.5.2
60	التحضيرات النسجية	6.2
60	تشريح الحيوانات	1.6.2
60	تحضير المقاطع النسجية	2.6.2
63	التحليل الإحصائي	.7.2
64	النتائج والمناقشة	3
64	التقدير النوعي والكمي للمستخلصات النباتية	1.3
65	استحداث داء السكري	2.3
66	التغيرات الوزنية للجسم	3.3
67	أوزان مجاميع السيطرة	1.3.3
68	أوزان المجموعات	2.3.3
68	مرحلة استحداث داء السكر	1.2.3.3
70	مرحلة التجريب بالمستخلص	2.2.3.3
72	التغيرات في مستوى الجلوكوز	4.3
73	مرحلة استحداث داء السكر	1.4.3
74	مرحلة التجريب بالمستخلصات	2.4.3
77	التغيرات في مستوى الدهون	5.3
79	التغيرات في مستوى الكوليسترول في مصل الدم	1.5.3
81	التغيرات في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم	2.5.3
83	التغيرات في مستوى الدهون عالية الكثافة في مصل الدم	3.5.3
84	التغيرات في مستوى الدهون واطئة الكثافة في مصل الدم	4.5.3
86	التغيرات في مستوى الدهون واطئة الكثافة جدا في مصل الدم	5.5.3
88	التغيرات في وزن الأعضاء بعد التشريح	6.3

88	وزن الكبد	1.6.3
90	وزن الكلى	2.6.3
92	التغيرات في مضادات الاكسدة	7.3
92	التغيرات في مستوى بيروكسيد الدهون	1.7.3
94	التغيرات في مستوى الجلوتاثيون المخفض	2.7.3
96	التغيرات النسيجية	8.3
96	التغيرات النسيجية في الكبد	1.8.3
103	التغيرات النسيجية في الكلية	2.1.7.3
110	التغيرات النسيجية في للبنكرياس	3.1.7.3
118	الاستنتاجات والتوصيات	4
118	الاستنتاجات	1.4
119	التوصيات	2.4
120	المصادر	

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الجدول	التسلسل
37	الادوات والمعدات والشركات المصنعة لها	1-2
39	المواد الكيميائية أو المحاليل والشركات المصنعة لها	2-2
43	توزيع الحيوانات بشكل مجموعات بعد استحداث داء السكري فيها	3-2
64	التقدير النوعي والكمي للمواد الفعالة للمستخلصات النباتية	1-3
65	زمن التثبيط للـ DPPH	2-3
65	المكافئ للـ DPPH بالنسبة للمليغرام ترولكس / الغرام	3-3
69	التغيرات الوزنية بالغرام في المجموعات المستحث بها داء السكري و الجرعة بالمستخلصات و مجموعة السيطرة الموجبة و السالبة ولجميع مراحل الدراسة	4-3
74	التغيرات في مستوى الجلوكوز (mg/dl) لذكور الارانب في المجموعات المستحث بها داء السكري في جميع مراحل الدراسة و مجموعة السيطرة السالبة	5-3
78	التغيرات في مستوى الدهون (mg/dl) لذكور الارانب في المجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة و السالبة	6-3
89	التغيرات في متوسط أوزان الكبد بالغرام للمجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات	7-3
91	التغيرات في مستوى وزن الكلى بالغرام لكل المجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات ومجموعتي السيطرة الموجبة و السالبة	8-3
91	التغيرات في متوسط وزن الكلى بالغرام للمجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات	9-3
93	التغيرات في مستوى lipid peroxidation (LPO) للمجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات	10-3
95	التغيرات في مستوى Reduced Glutathione (GSH) للمجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات	11-3

قائمة الاشكال

رقم الصفحة	الشكل	التسلسل
11	التركيب الكيميائي للالوكسان	1-1
13	شكل يوضح الية عمل الالوكسان	2-1
45	شكل يوضح المنحنى القياسي لتركيز الفلافونيد	1-2
46	شكل يوضح المنحنى القياسي لتركيز الفينولات	2-2
47	شكل يوضح المنحنى القياسي لتركيز التانينات	3-2
49	شكل يوضح المنحنى القياسي لتركيز القلويدات	4-2
56	الشكل تقدير الجلوتاثيون بواسطة كاشف المانز	5-2
58	شكل المنحنى القياسي لتركيز الجلوتاثيون	6-2
59	شكل إضافة الـ MDA-(TAB) ₂	7-2
67	أوزان جميع ذكور الارانب بالغرام للمجموعات المجرعة بالمستخلصات قبل الدراسة قبل التجريع وبعد أسبوع من التجريع وبعد أسبوعين من التجريع	1-3
67	التغيرات الوزنية بالغرام لذكور ارانب مجموعة السيطرة السالبة	2-3
68	التغيرات الوزنية بالغرام لذكور ارانب مجموعة السيطرة الموجبة	3-3
72	التغيرات في مستوى الجلوكوز لذكور الارانب المستحث بها داء السكري والمجرعة بالمستخلصات في جميع مراحل الدراسة	4-3
73	التغيرات في مستوى الجلوكوز لذكور الارانب المستحث بها داء السكري لمجموعة السيطرة الموجبة	5-3
79	التغيرات في مستوى الكوليسترول لذكور الارانب في المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة	6-3
81	التغيرات في مستوى الكليسيريدات الثلاثية لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة	7-3
83	التغيرات في مستوى HDL لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة	8-3
85	التغيرات في مستوى LDL لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة	9-3
87	التغيرات في مستوى VLDL لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة	10-3

89	التغيرات في مستوى وزن الكبد لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة	11-3
93	يوضح نسبة بيروكسيد الدهون للمجموعات المجرعة بالمستخلصات ومجموعة السيطرة السالبة ومجموعة السيطرة الموجبة	12-3
95	يوضح نسبة الجلوتاثيون للمجموعات المجرعة بالمستخلصات ومجموعة السيطرة السالبة ومجموعة السيطرة الموجبة	13-3

قائمة الصور

رقم الصفحة	الصورة	التسلسل
40	تهيئة الارانب في اقصاها	1-2
41	الحقن في وريد الاذن الهامشي للأرنب	2-2
44	اشكال المستخلصات النباتية اثناء وبعد التحضير	3-2
99	مقطع مستعرض من كبد ارنب سليم	1-3
99	مقطع مستعرض لكبد احد ذكور الارانب المصابة بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان وغير المعالجة	2-3
99	مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 500 ملغم / كغم	3-3
100	مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	4-3
100	مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 500 ملغم / كغم يظهر	5-3
100	مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	6-3
101	مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم / كغم	7-3
101	مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	8-3
101	مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	9-3
102	مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم / كغم	10-3
106	مقطع مستعرض في قشرة كلى أحد حيوانات مجموعة السيطرة السالبة	11-3
106	مقطع مستعرض في قشرة كلى أحد حيوانات مجموعة السيطرة الموجبة والمصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان	12-3
106	مقطع نسجي مستعرض لكلىة احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 500 ملغم / كغم	13-3
107	مقطع نسجي مستعرض لكلىة احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	14-3

107	مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 500 ملغم / كغم	15-3
107	مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	16-3
108	مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم / كغم	17-3
108	مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	18-3
108	مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 500 ملغم / كغم	19-3
109	مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم / كغم	20-3
113	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب السليمة لمجموعة السيطرة السلبية	21-3
113	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب السليمة لمجموعة السيطرة المصابة و غير المعالجة (مجموعة السيطرة الموجبة)	22-3
113	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 500 ملغم / كغم	23-3
114	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	24-3
114	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 500 ملغم / كغم	25-3
114	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	26-3
115	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم / كغم	27-3
115	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم / كغم	28-3
115	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 500 ملغم / كغم	29-3
116	مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم / كغم	30-3

قائمة المختصرات

المعنى	الاختصار
Cholesterol acyltransferase	CAT
<i>Citrus aurantifolia, Boswellia sacra</i> Extract	CBE
Canadian Diabetes Association	CDA
Cholesterol ester	CE
<i>Citrus aurantifolia, Elettaria cardamomu, Boswellia sacra</i> Extract	CEBE
<i>Citrus aurantifolia, Elettaria cardamomu</i> Extract	CEE
Cholesterol ester transfer protein	CETP
Diabetic Autonomic Neuropathy	DAN
Diabetes mellitus	DM
Dipeptidyl peptidase 4	DPP-4
α -diphenyl- β - picrylhydrazyl	DPPH
<i>Elettaria cardamomu, Boswellia sacra</i> Extract	EBE
Farnesoid X receptor	FXR
Gestational Diabetes Mellitus	GDM
Gastrointestinal	GI
Glucagon-like Peptide 1	GLP-1
Glutathione	GSH
High density lipoprotein-cholesterol	HDL
Insulin Dependent Diabetes Mellitus	IDDM
International Diabetes Federation	IDF
Latent Autoimmune Diabetes of Adults	LADA
Low density lipoprotein-Cholesterol	LDL
Lipoprotein lipase	LPL
Lipid Peroxidation	LPO
Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus	NIDDM
Renin-angiotensin system	RAS
Reactive Oxygen Species	ROS
Sodium-glucose co-transporter 2	SGLT2
Social Package Statistical System	SPSS
Total Cholesterol	T.C
Triglyceride	T.G
Type 1 Diabetes Mellitus	T1DM
Type 2 Diabetes Mellitus	T2DM
Thiazolidinedione	TZD
Very low-density lipoprotein-Cholesterol	VLDL

الْخُلَاصَة

هدّقت الدراسة إلى تقييم فعالية أنواع و تراكيز بعض المستخلصات المائية للأجزاء النباتية (ثمرة الهيل *Elettaria cardamomum*، و ثمرة الليمون الأسود او النومي بصرة *Citrus aurantifolia*، و راتنج البستج أو اللبان *Bswellia sacra*) و الممزوجة معاً بشكل مستخلص ثلاثي و ثنائي من بعض المعايير الفسلجية أو الوظيفية و النسجية لذكور الأرانب النيوزلندية المصاحبة لداء السكري المستحدث بواسطة الالوكسان لغرض معرفة الاثار العلاجية بعد التجريع بهذه المستخلصات.

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية الطب البيطري / جامعة كربلاء للمدة من شهر تشرين الأول لعام 2020 م و لغاية شهر نيسان من عام 2021 م ، تمّ استخدام 30 رنباً قسمت إلى 10 مجاميع (ثلاث ارانب لكل مجموعة)، اذ عُدت احدى المجموعات هي مجموعة سيطرة سالبة أعطيت المحلول الملحي الفسلجي ، فيما عدت مجموعة ثانية هي مجموعة سيطرة موجبة تمّ استحداث داء السكري فيها بعد حقنها بالـ Alloxan بجرعة (100 ملغم كغم⁻¹) من وزن الجسم عبر وريد الاذن الهامشي و على جرعتين ، بينما المجاميع (G1 إلى G8) عُدت مجاميع معالجة بعد ان استحدث فيها داء السكري بالـ Alloxan و بنفس الطريقة ثم جرعت بعد مرور مدة 14 يوم من استحداث داء السكري بالمستخلصات المائية (المزج الثلاثية و المزج الثنائية) و بجرع تراكيزها (250 و 500 ملغم كغم⁻¹) من وزن الجسم و لمدة 14 يوم .

سجلت أوزان الحيوانات و جمعت عينات الدم من كل المجاميع قبل استحداث داء السكري و بعد 14 يوم من استحداث داء السكري و بعد 14 يوم من التجريع بالمستخلصات المائية النباتية ثم درست المعايير التالية:

صورة الدهون (الكوليسترول الكلي TC و الكليسيريدات الثلاثية TG و البروتين عالي الكثافة HDL و البروتين واطئ الكثافة LDL و البروتين واطئ الكثافة جداً VLDL) و مضادات الاكسدة (الجلوتاثيون GSH و بيروكسيد الدهون LPO).

فضلا عن اخذ مقاطع نسجية من الكبد و الكلية و البنكرياس لغرض دراسة التغيرات النسجية عليها، و اخذت أوزان الأعضاء (الكبد و الكلية) لدراسة التغيرات الحاصلة عليها.

أظهرت نتائج الدراسة ما يلي:

ان استحداث داء السكري في الارانب أدى إلى انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في أوزان الحيوانات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة، فيما تبين ان التجريع بالمستخلصات المائية النباتية قد اظهر تحسن أوزان الارانب .

بينت النتائج حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) لمستوى سكر الدم (كلوكوز) في دم الارانب بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة، فيما بين التجريع بالمستخلصات المائية النباتية حدوث انخفاض معنوي ($P < 0.05$) لمستوى كلوكوز في دم الارانب .

كما لوحظ ارتفاع في مستوى (الكوليسترول الكلي ، الكليسيريدات الثلاثية، البروتين واطى الكثافة و البروتين واطى الكثافة جداً) مع انخفاض في مستوى البروتين عالي الكثافة ، ادى التجريع بالمستخلصات المائية النباتية الى انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى TC ، وانخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في مستوى TG ، بينما كان هناك ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى HDL ، من ناحية أخرى لوحظ انخفاض معنوي في مستوى LDL و انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في مستوى VLDL بعد التجريع بالمستخلصات النباتية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة .

في حين أدى استحداث داء السكري في الارانب أدى إلى انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في أوزان الكبد وارتفاع غير معنوي ($P > 0.05$) في أوزان الكلى مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة بعد مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة.

من جانب اخر أظهرت النتائج ان استحداث داء السكري أدى الى تغيير في مستويات مضادات الاكسدة (GSH و LPO) اذ لوحظ انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في مستوى GSH بينما أدى استخدام المستخلصات الى ارتفاع غير معنوي في مستوى GSH ، كما ان استحداث داء السكري اظهر ارتفاع غير معنوي ($P > 0.05$) في مستوى LPO، فيما أدى التجريع بالمستخلصات إلى انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في مستوى LPO.

كذلك بينت نتائج الدراسة ان استحداث داء السكري في حيوانات التجربة أدى إلى حصول تغيرات في نسج كبد و كلية الارانب المصابة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة مثل وجود (فقدان المظهر الشعاعي و عدم انتظام الجيبانيات الوريدية وتفجي في السيتوبلازم وتضخم الخلايا وتغلظ في الانوية وارتشاح لخلايا التهابية في نسج الكبد المصاب) وأيضاً (وجود نزف دموي واحتقان داخل الكبيبات الكلوية وبتوسع داخل النبيبات الكلوية وارتشاح للخلايا للمفاوية وتفجي وتوسع بين الكبيبات و محافظها المحيطة وجود نزف دموي في نسج الكلية) وايضاً (انكماش في

جزر لانجر هانز وخلايا الافراز الخارجي شكلها غير منتظم وتغير في شكل القنوات بين الفصوص اذ يلاحظ توسع واضح وتفجج في نسيج البنكرياس)، كما أظهرت الدراسة وجود تحسن على مستوى نسيج الكبد والكلية والبنكرياس بعد التجريع بالمستخلصات المائية النباتية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة.



الفصل الأول

المقدمة

و استعراض المراجع

Introduction

&

Literature Review



1. المقدمة و استعراض المراجع Introduction and Literature Review

Introduction

1.1. المقدمة

داء السكري Diabetes mellitus هو من الامراض واسعة الانتشار عالمياً، ملايين البشر يعانون من هذا المرض كنتيجة للسمنة المفرطة والعوامل الوراثية والتعرض للمواد الكيميائية أو النظام الغذائي غير الصحي كل هذه الأسباب هي عوامل تزيد من خطر الإصابة بداء السكري. بمجرد الإصابة بداء السكري فان الشخص سيكون عرضة للعديد من الاضرار على مستوى الأعضاء الداخلية وقد يؤدي في النهاية إلى الوفاة (Zheng *et al.*, 2018).

يمكن ان يُعرف داء السكري على انه مجموعة من الاضطرابات الايضية ناتجة عن خلل في عملية افراز الانسولين بسبب ضرر أو تلف في خلايا بيتا المُفرزة له وهذا ما يؤدي إلى قلة أو انعدام الهرمون في الدم أو قد يكون هناك خلل في الية استجابة الخلايا للأنسولين (Astrid *et al.*, 2019).

يعاني المصابون بداء السكري من اعراض متشابهة تشمل (كثرة التبول والصداع وزيادة العطش وضبابية الرؤية وخدر وتنميل في الأطراف والتهيج والدوخة والتعب وأيضاً اضطرابات في الجهاز الهضمي واضطرابات نفسية في بعض الأحيان والاعتلال العصبي والمؤدي إلى اضرار للقلب والأوعية الدموية) (Astrid *et al.*, 2019).

يصنف داء السكري إلى أنواع اذ يعرف النوع الأقل انتشاراً منه بداء السكري المعتمد على الانسولين (Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) ، ينتج هذا النوع عن تفاعلات المناعة الذاتية اذ يهاجم الجسم خلايا بيتا مؤدياً إلى اتلافها ينجم عن ذلك انخفاض في مستوى الانسولين، اما النوع الأكثر شيوعاً هو داء السكري الغير المعتمد على الانسولين (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) اذ يمثل حوالي 90% من اجمالي المصابين بداء السكري والسبب الرئيسي له هو نقص أو انعدام الانسولين نتيجة لعوامل عدة تصب كلها في تلف أو ضرر في خلايا بيتا في البنكرياس المسؤولة عن افراز هذا الهرمون ، يضاف إلى ذلك داء سكري الحمل الذي يظهر نتيجة الحمل، أيضاً يمكن استحداث المرض باستخدام المواد الكيميائية مثل الالوكسان (Glovaci *et al.*, 2019).

الالوكسان Alloxan هو نظير سام للكوكوز له تأثير تخصصي سام على خلايا بيتا في البنكرياس، احدى آليات عمل الالوكسان هو اتلاف خلايا بيتا عن طريق زيادة تكوين الجذور الحرة في الدم (Danilova et al., 2017).

تتنوع العلاجات المستخدمة لداء السكري ما بين التنظيم الغذائي والعلاجات الكيميائية (الصيدلانية) والعلاج بالنباتات الطبية والتنظيم الغذائي الذي يشمل الحميات الطبية والامتناع عن تناول الكربوهيدرات والتعويض عنها بأطعمة صحية (Magkos et al., 2020).

الاتجاه العالمي للبحوث العلمية أصبح يركز على النباتات الطبية لاكتشاف علاجات جديدة لما تملكه من مواد فعالة تدخل في علاج العديد من الامراض ومن بينها داء السكري (Arumugam et al., 2013).

يعد الهيل *Elettaria cardamomu* من النباتات المعمرة والذي ينمو في مناطق متعددة من العالم، استخدم سابقا في الأنظمة الطبية القديمة كعلاج للكثير من الامراض، يمتلك الهيل العديد من المكونات، كما له نشاط مضاد للأكسدة ومنع تكوين الجذور الحرة وهذا يعتبر من المنظمات الأساسية لداء السكري (Savan & Küçükbay, 2013).

الليمون الأسود *Citrus aurantifolia* والمعروف باسم lime ، يزرع في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية، من الناحية الطبية يستخدم الليمون الأسود في علاج الكثير من الامراض، كما يمتلك العديد من المكونات الفعالة (Narang & Jiraungkoorskul, 2016).

البستج *Boswellia sacra* يستوطن هذا النوع في المنطقة العربية وتحديداً عُمان، يستخدم طبيا في علاج الكثير من الامراض، يمتلك البستج العديد من المواد الفعالة كما يمتلك نشاط مضاد للأكسدة (Rashan et al., 2021).

أهداف البحث

هدفت الدراسة الحالية إلى معرفة فعالية المستخلصات المائية النباتية للنباتات الثلاثة قيد الدراسة (الهيل والليمون الأسود والبستج) و بتركيزين (250 و 500 ملغم كغم⁻¹) على بعض الفعاليات الحيوية في الجسم ونظراً لدور الكبد والكلية والبنكرياس في الكثير من الفعاليات الحيوية في الجسم لذلك استهدف البحث دراسة بعض التغيرات في المعايير الوظيفية والفسلجية والنسجية للكبد والكلية و البنكرياس والنتيجة عن استحداث داء السكري ومحاولة التوصل إلى علاج نباتي

لداء السكري مما يجنب المصابون استعمال الادوية الكيميائية (الصيدلانية) التي لها تأثيرات جانبية من خلال المحاور التالية:

1. معرفة الآثار العلاجية للمستخلصات المائية النباتية (الهيل و الليمون الأسود و اللبان) بأربع معاملات و بتركيزين لكل معاملة والمجرعة للأرانب المستحث بها داء السكري بوساطة الالوكسان.
2. معرفة مدى هذا المستخلص في خفض نسبة السكر في دم الاراب وتحسين صورة الدهون التي تأثرت بفعل الالوكسان.
3. دراسة التأثيرات المضادة للأكسدة لهذه المستخلصات المائية .
4. معرفة تغيرات انسجة على (الكبد والكلية والبنكرياس) التي تأثرت بفعل استحداث داء السكري.

Literatures Review

2.1. -استعراض المراجع

Diabetes mellitus

1.2.1. داء السكري

An overview of diabetes

1.1.2.1. نبذة عامة عن داء السكري

يعد داء السكري هو أحد أكثر الامراض انتشاراً حول العالم، بما في ذلك مناطق الريف في الدول الفقيرة ذات الدخل المتوسط (Kazi & Blonde, 2019). إن أحد الأسباب الرئيسية للوفيات في جميع أنحاء العالم هو داء السكري اذ يشكل عبء كبير للتكاليف الخاصة بصحة الفرد المصاب، ما زاد من ارتفاع معدلات الإصابة بمرض السكر هو للتطور الحضري والتوسع الاقتصادي الذي جاء ذلك بوتيرة متسارعة في البلدان النامية، لذلك فإن السيطرة على المرض وعلاجه أصبح أمراً ضرورياً مع الزيادة المتصاعدة في انتشار المرض (Dal Canto *et al.*, 2019). إن الارتفاع في عدد المصابين بداء السكري واضح ، اذ تشير التقديرات إلى تضاعف في نسبة انتشار المرض عالمياً بمقدار أربع اضعاف من 108 مليون في عام 1980م إلى 422 مليون في عام 2014م، في حين يشير المعدل المعياري للأعمار إلى معدل مرتفع يتمثل بنسبة من 4.7 % إلى 8.5 % بين الافراد البالغين (Ampofo & Boateng, 2020). بالإضافة إلى ما سبق، قدر الاتحاد الدولي للسكري (International Diabetes Federation (IDF أن حوالي 1.1 مليون من الاطفال والمراهقين الذين تكون أعمارهم بين 14 و 19 عامًا يعانون من داء السكري (Ogurtsova *et al.*, 2017). ونظراً لعدم وجود الية مُحكمة لوقف تلك الزيادة في داء السكري، لذلك من المتوقع ان بحلول عام 2045 سيكون هناك ما لا يقل عن 629 مليون شخص مصاب بداء السكري (Kazi & Blonde, 2019). ما يعد مشكلة صحية هو ان الأشخاص المصابون بداء السكري يصبحون أكثر عرضة للإصابة بالأمراض الاخرى والوفاة من الأشخاص غير مصابين (Ogurtsova *et al.*, 2017). بينت الدراسات في عام 2017 م ان هناك 425 مليون حالة اصابة ومن المرجح ان هذا المعدل من المتوقع له ان يزداد في الانتشار (Dal Canto *et al.*, 2019). من الجدير بالذكر ان منطقة الشرق الأوسط ليست محصنة من هذا الانتشار المتزايد، كما ان التقارير أوضحت بأن منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا وحسب ما بينه أحدث تقرير أصدره الاتحاد الدولي للسكري تُعد ثاني أعلى معدل انتشار في العالم لداء السكري، لكن يقدر ما نسبته حوالي 49% من الافراد في تلك البلدان لا يزالون غير مشخصين حتى الان، كل هذه الزيادة في اعداد المصابين بداء السكري يعد تحدياً اقتصادياً واجتماعياً جدياً للأشخاص والمجتمع والحكومة. بالإضافة إلى ما تواجهه تلك البلدان من تغير المناخ والهجرة القسرية وعدم الاستقرار الاجتماعي وعدم الاستقرار

السياسي والحروب، وهذا ما يمثل صعوبة كبيرة أمام تقديم الرعاية الصحية والخدمات الاجتماعية (Al Busaidi *et al.*, 2019).

يمثل داء السكري ومن الجانب الطبي سلسلة من حالات التمثيل الغذائي والمناعة الذاتية المضطربة المرتبطة بما يعرف بال-hyperglycemia أي فرط سكر الدم ينتج عن نقص الأنسولين الجزئي أو الكلي، هذا الارتفاع يمكن تقديره بواسطة حساب نسبة السكر في الدم (Egan & Dinneen, 2019).

Definition of Diabetes

2.1.2.1. تعريف داء السكري

داء السكري وحسب ما يعرفه الاتحاد الدولي للسكري بأنه حالة مرضية (مزمنة) طويلة الأمد تحدث عندما تكون مستويات الجلوكوز في دم الشخص تصل إلى أعلى من الحد الطبيعي بسبب ان الجسم لا يستطيع إنتاج ما يكفي أو لا ينتج إطلاقاً أي كمية من هرمون الأنسولين، أو قد يكون استخدام الأنسولين المنتج بشكل غير فعال (Ogurtsova *et al.*, 2017). بالسياق نفسه اشارت منظمة الصحة العالمية بتقريرها عام 2019 لوصف مصطلح داء السكري على انه مجموعة من الاضطرابات الأيضية يمكن تمييزها بواسطة وجود ارتفاع في سكر الدم عندما يغيب العلاج عن الشخص المصاب (Kazi & Blonde, 2019). أيضاً اعتبرت تقارير لجنة الخبراء المعنية بتشخيص وتصنيف داء السكري ان مجموعة الاضطرابات الأيضية هذه والتي يمكن ان تظهر ارتفاع بنسبة السكر في الدم والذي ينتج عن عيوب في إفراز أو عمل الأنسولين أو كليهما يمكن ان يطلق عليه اسم داء السكري (Zhang & Tan, 2005). يشكل ارتفاع السكر في الدم اضراً يمكن تصنيفها على انها مزمنة وخلافاً في وظائف الجسم وأيضاً قد تسبب فشل في أعضاء مختلفة مثل الكلى والعيون والقلب والأعصاب والأوعية الدموية (Abutaleb, 2016)، اذ يمثل النقص التام أو الجزئي في إفراز أو فعالية الأنسولين أحد الأسباب التي تؤدي إلى ضعف التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون والبروتينات (Puchulu, 2018). لذا فعندما يكون هناك نقص حاد في الأنسولين تحدث الكثير من الاضطرابات في جسم المصاب (Watkins, 2003).

Symptoms of Diabetes

3.1.2.1. اعراض داء السكري

يعاني معظم الأشخاص المصابين بداء السكري من الأعراض الرئيسية مثل كثرة التبول، الصداع، زيادة العطش، ضبابية الرؤية، خدر وتنميل في الأطراف، التهيج، الدوخة والتعب التي يكون مصدرها ارتفاع السكر في الدم أو نقص السكر في الدم (García *et al.*, 2015). أيضاً ما

يعانيه مرضى السكري من مضاعفات قد تؤدي إلى اضرار أو تلف في اعضاء الجسم مثلا تعد اعراض الجهاز الهضمي (GI) واحدة من بين تلك المضاعفات، التأثيرات الحاصلة في وظائف الجهاز الهضمي قد تكون بسبب تلك المضاعفات يؤدي إلى تأخر إفراغ المريء أو المعدة، وأيضاً الإمساك، والإسهال (Ardakani *et al.*, 2016).

من بين الاعراض المسببة للاضرار في أعضاء الجسم التي تظهر على مرضى السكري نتيجة ارتفاع السكر في الدم هو الاعتلال العصبي اللاإرادي السكري Diabetic Autonomic Neuropathy (DAN) اذ يعتبر واحد من أكثر المضاعفات المزمنة شيوعاً لداء السكري والتي يمكنها ان تؤثر على وظائف القلب و الجهاز الهضمي و الأوعية الدموية و الجهاز التناسلي و الجهاز البولي (Won *et al.*, 2017).

اشارت بعض دراسات أيضاً إلى أن معاناة الأشخاص من الإصابة بداء السكري تزيد من الاضطرابات النفسية، مثل القلق والاكتئاب (Smith *et al.*, 2015).

Types of Diabetes

4.1.2.1. أنواع داء السكري

نشرت منظمة الصحة العالمية في عام 1965 ، نظام التصنيف الأول لداء السكري الخاص بها و الذي استخدمت فيه أربع فئات تصنيفية من داء السكري هي : طفولي أو طفولة Infantile or Childhood (لتصنيف المرضى ما بين سن 1-14) و الشباب Young (لتصنيف المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 15-24 سنة) و بالغين Adult (تتراوح أعمار هذه الفئة ما بين 25-64 سنة) و اخيراً كبار السن Elderly (هذه الفئة تشمل من هم في بداية 65 سنة أو أكبر). بالإضافة إلى التصنيف العمري لداء السكري، وصفت منظمة الصحة العالمية أشكال أخرى من داء السكري: نوع الأحداث Juvenile-type والغدد الصماء Endocrine ومقاومة الأنسولين Insulin-resistant والبنكرياسي Pancreatic والهش Brittle والحمل Gestational وعلاجي المنشأ Iatrogenic . بعدها نشرت المنظمة تقرير آخر في عام 1980م تضمن أول تصنيف متفق عليه ومعتمد عالمياً وعلى نطاق واسع لداء السكري اتبعتها في عام 1985م بنسخة محدثة منه. يحتوي هذه التصنيف على فئتين رئيسيتين من داء السكري هما: السكري المعتمد على الأنسولين أو ما يعرف بالنوع الأول (type 1)، اما النوع الثاني فيسمى بداء السكري غير المعتمد على الأنسولين أو ما يعرف بالنوع الثاني (type 2) ، وعلى الرغم من ذلك، فإن التقرير الصادر عام 1985 حذف كلمتي "النوع 1" و "النوع 2" من التصنيف لكنه أبقى على التسميتين (IDDM) و (NIDDM) ، بالإضافة إلى ذلك فقد تضمنت تقريره عام 1980 و 1985 إضافة فئتين

لتصنيف داء السكري هما : سكري الحمل (Gestational Diabetes Mellitus (GDM) وأنواع أخرى (Other types) (Kazi & Blonde, 2019) .

1.4.1.2.1. داء السكري المعتمد على الأنسولين

Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)

ما أوضحتها الدراسات العديدة حول داء السكري من النوع الأول هو أن تفاعل المناعة الذاتية هي السبب في احداث داء السكري من النوع الأول (IDDM)، الجهاز المناعي للجسم يهاجم خلايا بيتا المنتجة للأنسولين في البنكرياس ينتج بعد ذلك انخفاض في انتاج للأنسولين أو قد لا ينتج الجسم الأنسولين تماماً، الأسباب المدمرة غير مفهومة حتى الان من هذه العملية ولكن قد يكون التفسير المحتمل لهذه العملية هو أن هناك اندماج نوعين من العوامل هي الوراثة والبيئة، تُعد العدوى الفيروسية مثلاً واضحاً على ذلك فهي من المحتمل ان تحفز تفاعل المناعة الذاتية، بالإضافة إلى ذلك، قد تشترك السموم أو بعض العوامل الغذائية في تنشيط المناعة الذاتية، امراض المناعة الذاتية لا تعرف عمراً محددًا، وداء السكري من النوع الأول يعد أحد أكثر الأمراض المزمنة انتشاراً في مرحلة الطفولة (Atlas, 2019).

يمكن ان يعاني الأشخاص في مرحلة الشباب من ظهور لداء السكري من النوع الأول بشكل أسرع، كما يلاحظ في الأشخاص الأكبر سناً ظهور المرض بشكل أبطأ، أو قد تتطور في منتصف العمر لتصبح سكري من النوع الثاني وهذا ما ينتج في نهاية الامر داء السكري المعتمدة على الأنسولين، يطلق على هذا النوع من داء السكري اسم سكري المناعة الذاتية الكامن للبالغين (DeFronzo *et al.*, 2015) Latent Autoimmune Diabetes Of Adults (LADA).

2.4.1.2.1. داء السكري غير المعتمد على الأنسولين

Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

يعد داء السكري من النوع الثاني هو الشكل الأكثر شيوعاً وانتشاراً اذ يمثل هذا النوع حوالي 90 ٪ من المصابين بداء السكري ، ونتيجة لدراسات اجراها الاطلس العالمي للسكر في عام 2017 م قدر من خلالها ان عدد المصابين بداء السكري من النوع الثاني هو 114 مليون مصاب بمعدل انتشار وصل إلى 10.9 ٪. كذلك يقدر ان هناك 60 مليون شخص مصابين لكن غير مشخصين (Zhang & Yun, 2020). ينشأ هذا النوع من السكري عند فقدان الانسولين بشكل تدريجي نتيجة عوامل منها اضطراب في وظيفة خلايا بيتا و أيضاً السمنة المفرطة بالإضافة إلى

العوامل الوراثية (Pinchevsky *et al.*, 2020). ما يميز هذا النوع انه يطور مضاعفات تعرف بمقاومة الأنسولين، وهي حالة مرضية يكون فيها الجسم منخفض الاستجابة لمستويات الانسولين الطبيعية وهذا ما تسببه مجموعة من العوامل أهمها السمنة والشيخوخة وضعف النشاط البدني وغيرها، نتيجة لذلك فإن الجسم غير قادر بشكل فعال على الاستفادة من الجلوكوز الموجود في الدم، وهذا يسبب ارتفاع دائم في مستويات السكر بالدم والذي يطلق عليه Hyperglycemia أي الارتفاع المفرط بالدم (Mcdonald, 2016).

داء السكري من النوع الثاني هو مرض مزمن يعد من اهم التحديات الصحية الرئيسية والذي يؤدي بدوره إلى تعزيز العديد من الأمراض المصاحبة، نقص السكر في الدم hypoglycemia وأزمة ارتفاع السكر hyperglycemic في الدم يسببان اضطرابات الكلى والسكتة الدماغية وأمراض القلب والأوعية الدموية (Sangaraju, 2019). استمرار الحد المرتفع من السكر ولمدى طويل وأيضاً السيطرة الضعيفة على نسبة السكر في الدم يطوران مضاعفات داء السكري من النوع الثاني مثل اعتلال الشبكية واعتلال الكلية والاعتلال العصبي وأمراض الأوعية الدموية الكبيرة، بالإضافة إلى ذلك يعاني مرضى NIDDM من هشاشة العظام كما يزداد وبشكل كبير ترقق العظام عند التقدم في السن (Moayeri *et al.*, 2017).

3.4.1.2.1. ارتفاع السكر في الدم أثناء الحمل

Hyperglycemia during Pregnancy

يعرف داء سكري الحمل Gestational Diabetes Mellitus (GDM) بأنه ارتفاع في نسبة السكر بالدم لأول مرة خلال فترة الحمل ، وهذا مختلف عن النساء المصابات بداء السكري في الأصل قبل الحمل، النساء المصابات بداء السكري أثناء الحمل تكون مستويات الجلوكوز في البلازما أقل من المعتاد في بداية الحمل (Richard *et al.*, 2010). التصنيف الجديد يشمل فئتين عند تشخيصه أثناء الحمل لأول مرة أولها هو داء السكري المشابه لمعايير السكري في الأشخاص غير الحوامل، والثاني يسمى سكري الحمل والذي يتميز بارتفاع مستوى الجلوكوز ولكن بنسبة أقل من تلك المعروفة في داء السكري (Kazi & Blonde, 2019). أسباب عديدة مرتبطة بالإصابة بهذا النوع من داء السكري ومنها التاريخ العائلي للأفراد والأقارب وعدد مرات الولادة إذا كانت فوق الأربعة و العمر فوق سن الثلاثين والوزن قبل الحمل إذا كان فوق 91 كغم و الإجهاض المتكرر لأكثر من ثلاث مرات وأيضاً التاريخ المرضي للمرأة الحامل (Alamolhoda *et al.*, 2020).

4.4.1.2.1. Hybrid forms of Diabetes اشكال هجينة لداء السكري

دفعت الدراسات المقارنة بين (IDDM) و (NIDDM) عند البالغين إلى اكتشاف فئات مرضية جديدة، جاء ذلك حسب ما نشرته منظمة الصحة العالمية بتصنيفها الجديد و الخاص بداء السكري شملت هذه التصنيفات ما يلي: (Kazi & Blonde, 2019)

1.4.4.1.2.1. داء السكري الذي يتطور ببطء بوساطة المناعة

Slowly Evolving Immune-Mediated Diabetes

كان يعتقد في البداية انه مرض داء السكري من النوع الثاني (NIDDM) بعدها أجريت دراسات على شكل داء السكري المتطور ببطء بوساطة الدراسات المناعية، هذا النوع من داء السكري عرف باسم "سكري المناعة الذاتية الكامن عند البالغين" Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) ، كان الغرض من استخدام كلمة "كامن latent" هو للتمييز بين هذه الحالات بطيئة الظهور عند البالغين لمرضى النوع الأول (IDDM) ، الأشخاص المصابين بهذا النوع لا يستخدمون الانسولين كعلاج اذ يكتفي فقط بتعديل النسق الحياتي المعتاد عليه ذلك المريض (Buzzetti *et al.*, 2020) .

2.4.4.1.2.1. داء السكري من النوع 2 المعرض للكيتوزيه

Ketosis-Prone Type 2 Diabetes

أحد أنواع داء السكري يظهر فيه الحامض الكيتوني بوضوح أما عن باقي الأعراض السريرية فهي مشابهة نوعا ما لداء السكري من النوع الأول والثاني ، لم تتضح حتى الان الالية المرضية له لكن يمكن تمييز عيب قد يكون جيني في الافراز خاص بخلايا بيتا البنكرياسية يؤدي إلى إطلاق الانسولين بشكل متفاوت وعلى فترات ، إذا ما قارنا بينه وبين النوع الأول أو الثاني فأننا سنجد اختلافات في العلامات السريرية والوبائية والايضية للمريض، يعتقد ان سمية الجلوكوز لها دور في الفشل الحاصل لخلايا بيتا في احدى مراحل هذا المرض ، كما يعتقد انه قد يتحسن عمل خلايا بيتا بعد علاج المصاب بالأنسولين (Mauvais-Jarvis *et al.*, 2004).

5.4.1.2.1. أنواع أخرى من داء السكري Other Types of Diabetes

حسب آخر تصنيف لمنظمة الصحة العالمية لعام 2019 ضم تصنيف داء السكري مجموعة من الأشكال لداء السكري منها:

1. داء السكري أحادي المنشأ Monogenic Diabetes

سبب التسمية هو تقدير بعض العيوب أحادية المنشأ لوظيفة خلايا β تصاحبها عيوب أحادية المنشأ لعمل الأنسولين (Kazi & Blonde, 2019).

2. أمراض البنكرياس الخارجية Diseases of the Exocrine Pancreas

يمكن لاي مشكلة تصيب البنكرياس ان تؤدي إلى الإصابة بداء السكري، من بينها المؤثرات الخارجية التي قد تضر بوظيفة البنكرياس هي التهاب البنكرياس والعدوى والصددمات وسرطان البنكرياس واستئصال البنكرياس (Kazi & Blonde, 2019).

3. اضطرابات الغدد الصماء Endocrine Disorders

توجد الكثير من الهرمونات التي يتداخل عملها مع عمل الانسولين مثل هرمون الكورتيزول والجلوكاجون وهرمون النمو إضافة إلى هرمون الأبينفرين، أي زيادة في افراز هذه الهرمونات يرتبط مباشرة بخلل في وظيفة الانسولين وبالتالي حصول إصابة بداء السكري (Kazi & Blonde, 2019).

4. داء السكري المرتبط بالعدوى Infection-related Diabetes

لم يتمّ التأكيد حتى الان ان المسببات الفيروسية لها دور واضح في الإصابة بداء السكري الا ان ارتباط بعض الإصابات الفيروسية للبنكرياس له فعل تدميري لخلايا β (Kazi & Blonde, 2019).

5. داء السكري الناجم عن الادوية أو المواد الكيميائية

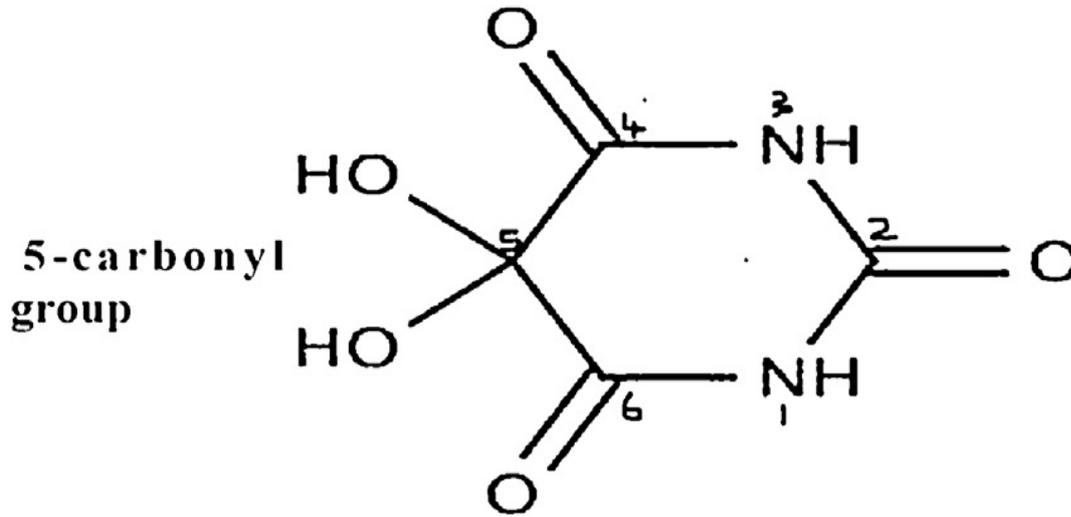
Drug- or chemical-induced diabetes

أظهرت بعض الأدلة حول وجود تأثيرات لبعض الادوية والمواد الكيميائية على عمل الانسولين سواء كان التأثير على الافراز أو الية عمل الأنسولين، هذا النشاط الخاص بالأدوية يضعف خلايا بيتا المسؤولة عن افراز الانسولين للأشخاص الذين يعانون من حساسية الانسولين، بعض المواد الكيميائية لها فعالية مشابهة لتلك الموجودة في بعض الادوية مثل سموم الـ (Pyrinuron) والمعروف بسم الفاران، كذلك البنتاميدين يمتلك نشاط مدمر لخلايا بيتا البنكرياسية، استغل العلماء هذه الصفات لبعض المواد الكيميائية في استحداث داء السكري

لأغراض اجراء التجارب العلمية في اكتشاف العلاج المناسب للمرض من بين تلك المواد الالوكسان Alloxan والستربتوزيتوسين (Islam *et al.*, 2017).

Alloxan

2.2.1. الالوكسان



الشكل (1-1) التركيب الكيميائي للالوكسان (Macdonald, *et. al* 2017)

يعرف الـ Alloxan على انه أحد نظائر الكلوكوز السامة، يستهدف خلايا بيتا البنكرياسية المسؤولة عن تصنيع الانسولين ويعمل على اتلافها و بشكل متخصص (Elroby *et al.*, 2017). يعد الالوكسان اشهر المركبات المستخدمة في استحداث داء السكري في حيوانات التجربة (Islam *et al.*, 2017). يمثل هذا المركب أحد مشتقات اليوريا، من ناحية أخرى فان تسمية الـ Alloxan نشأت من كلمتين مدمجتين هما Allantoin و Oxaluric acid ، كما في عام 1943 وصف العلماء Dunn و Sheehan و McLetchie نموذج الـ alloxan كمادة كيميائية تستخدم لاستحداث داء السكري في الأرانب لأول مرة (Rohilla & Ali, 2012).

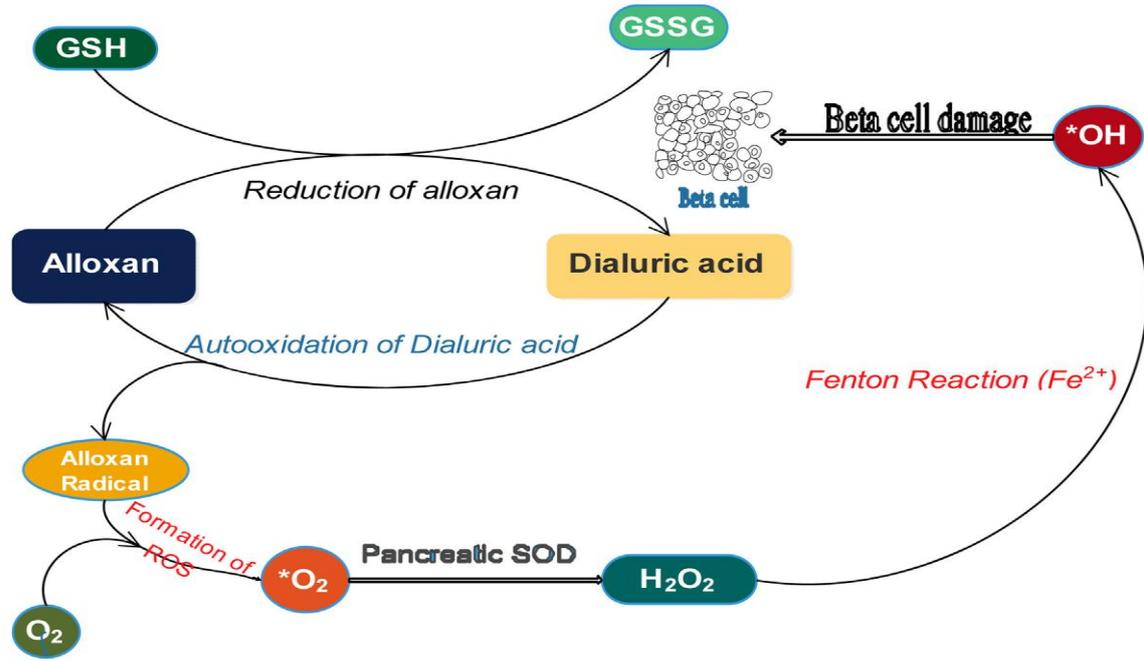
للالوكسان تركيب كيميائي فريد يتضمن أربع مجاميع قوية من مستقبلات الالكترونات ومجموعتين أخرى مانحة للالكترون (Elroby *et al.*, 2017). كما يمتلك الالوكسان مجموعة carbonyl-5 شديدة التفاعل مع مجموعة (-SH) thiols، وهذا يرتبط وظيفياً بين التركيب والسمية للالوكسان وبين الإصابة بداء السكري (Macdonald *et al.*, 2017).

يصنع الالوكسان عن طريق أكسدة حامض اليورك Uric acid بواسطة حمض النيتريك nitric acid، اما الشكل أحادي الهيدرات يحضر عن طريق أكسدة حمض Barbituric بواسطة ثالث أكسيد الكروم Chromium trioxide (Islam et al., 2017).

الآلية التي يؤثر بها مركب الالوكسان على خلايا بيتا البنكرياسية تتضمن أكسدة مجموعة السلفيدريل (-SH) sulfhydryl group (Rohilla & Ali, 2012). أظهرت بعض الدراسات بأن هذا المركب يتميز بوظيفتين تعتبران تفسير لآلية العمل أولهما منع عمل Glucokinase وبشكل انتقائي والذي يعد المحفز الرئيسي لافراز الانسولين من خلايا بيتا اما الوظيفة الثانية فهو يولد الجذور الحرة بواسطة الاكسدة والاختزال التي بدورها تؤدي لنخر الخلايا البنكرياسية (Wu et al., 2020).

على الرغم من ذلك، فان الآلية التي يعتمد عليها الالوكسان في الاضرار بخلايا بيتا يمكن تقسيمها إلى مجموعة من المراحل: (Rohilla & Ali, 2012)

1. المرحلة الأولى: تبدأ هذه المرحلة بعد دقائق عدة من الحقن تتصف بانها الفترة التي يحدث فيها نقص السكر الحاد لمدة تستمر ثلاثون دقيقة بسبب زيادة افراز الانسولين المخزون داخل الخلايا المتأثرة والذي تعزى زيادته إلى ارتفاع مؤقت في إطلاق الـ ATP والحاصل نتيجة تثبيط عملية الفسفرة للكلوكوز بعد ان تم تثبيط انزيم glucokinase المسؤول عن تلك العملية.
2. المرحلة الثانية: تبدأ هذه المرحلة بعد ساعة واحدة من اخذ الالوكسان حيث تظهر زيادة في نسبة الجلوكوز في الدم والناتج عن تثبيط افراز الانسولين من خلايا بيتا البنكرياسية.
3. المرحلة الثالثة: تلاحظ بعد 4 إلى 8 ساعات من الحقن ثم تستمر لساعات عدة بعدها يحدث الانفجار في افراز الانسولين للخلايا المتأثرة بالالوكسان حيث يتمزق غشاء تلك الخلايا محرراً سيل من هرمون الانسولين داخل الدورة الدموية وهذا ما يؤدي إلى انخفاض حاد في سكر الدم. بالإضافة إلى ذلك، تتمزق العضيات الداخلية للخلايا مثل جهاز كولجي والشبكة الاندوبلازمية والاعشبية الداخلية والخارجية للميتوكوندريا. هذه التغيرات الحاصلة تكون نهائية لا يمكن بعدها الرجوع إلى وضعها السابق وهذا ما يؤدي إلى موت الخلية المتعرضة للنخر.
4. المرحلة الرابعة والأخيرة: في هذه المرحلة يعاني الجسم فيها من ارتفاع حاد في السكر والذي ينتج بعد تحلل خلايا بيتا بشكل كامل خلال 24 – 48 ساعة من إعطاء الالوكسان (Rohilla & Ali, 2012). يمكن ملاحظة دورة الالوكسان داخل الجسم من خلال الشكل التالي:



الشكل (2-1) يوضح الية عمل الالوكسان (Macdonald *et al.* 2017)

Pancreas

3.2.1. البنكرياس

البنكرياس هو غدة مركبة هضمية ذات نوعين من الإفرازات (هرمونات منظمة وانزيمات هضمية)، يكون موقعه في البشر داخل تجويف البطن العلوي قريبا من الاثنى عشر والطحال يبلغ وزنه ما بين 40 إلى 150 غم (DeFronzo *et al.*, 2015).

تشتق خلايا الغدد الصماء عموما من نفس الخلايا الظهارية التي تكون البنكرياس الخارجي أي انها قد تتحول إلى خلايا خارجية أو خلايا غدد صماء بعد التمايز، يتطور جزء الاديم الباطن وفي المعى الامامي ليكون البنكرياس (Tsuchitani *et al.*, 2016).

يأخذ البنكرياس شكل المطرقة أو الخطاف في البشر، يقسم هذا العضو تشريحيا إلى أربع أجزاء هي (الرأس the head والرقبة neck والجسم body والذيل tail).

الرأس في البنكرياس يحيط به الاثنى عشرى duodenum، رقبة البنكرياس تقع قريبة من الأوعية المساريقيه العلوية Superior mesenteric vessels، اما الجسم فيكون خلف الجدار الخلفي للمعدة، والذيل يأخذ وضع ممتد حتى نقيير الطحال hilum of the spleen (Henry *et al.*, 2019).

يظهر البنكرياس في الأرناب بشكل مغاير عن بنكرياس الانسان اذ يلاحظ جسم ورأس البنكرياس متناثراً على شكل فصوص مجهرية، اما الذيل فيلاحظ كجزء مضغوط، يحيط نسيج ضام مكون من الياف الكولاجين بالبنكرياس مشكلا كبسولة تغلفها طبقة من انسجة دهنية، يتكون البنكرياس في الأرناب من أجزاء الغدد الصماء وأجزاء الإفرازات الخارجية exocrine (Mohammed, 2019).

تبرز أهمية البنكرياس كونه المتحكم في استهلاك الطاقة وأيضاً التمثيل الغذائي، من ناحية الشكل والوظيفة فالبنكرياس له مكونين مختلفين هما:

أولا البنكرياس الخارجي exocrine pancreas ويشمل (خلايا الأبنية ductal cells وخلايا عُيْبِيَّة acinar cells) وثانيا بنكرياس الصماء endocrine pancreas ويشمل (جزر لانجرهانز islets of Langerhans)، خلايا Exocrine acinar تنتج انزيمات هاضمة منها والأميلاز amylases والليباز lipases والبروتينايز proteinases التي تطلق عبر القنوات البنكرياسية ومنها إلى الأمعاء الدقيقة لتعمل على هضم البروتينات والدهون والكربوهيدرات لتسهيل امتصاصها (Zhou & Melton, 2018).

تضم جزر لانجرهانز خمس أنواع من الخلايا كل نوع مسؤول عن افراز نوع معين من الهرمونات وهذه الخلايا هي: (خلايا ألفا) α -cells) تفرز الجلوكاجون glucagon و (خلايا بيتا) β -cells) مسؤولة عن افراز الانسولين insulin و (خلايا دلتا) δ -cells) تفرز السوماتوستاتين Somatostatin و(خلايا جاما) PP cells) والتي تفرز بولي ببتيدي البنكرياسي pancreatic polypeptide و (خلايا ايسيلون) ϵ -cells) تفرز جريلين ghrelin (Zhou & Melton, 2018).

عوامل مختلفة يمكنها التأثير في الغدد الصماء واحداث إصابة لها، المواد الكيميائية واحدة من تلك العوامل التي تحدث إصابة، انسجة الغدد الصماء هي الأكثر تأثراً وهذا ما يلاحظ من خلال المظهر النسيجي للبنكرياس في حيوانات التجارب حيث يظهر التوزيع والتكوين للخلايا مختلفاً (Tsuchitani et al., 2016).

يتعرض الجزء الافرازي الخارجي للبنكرياس the exocrine pancreas لأمراض مثل سرطان البنكرياس pancreatic cancers والتهاب البنكرياس Pancreatitis والتي تصنف على انها سرطان الأبنية Ductal carcinomas، اما جزء الافرازي الداخلي للبنكرياس endocrine islets تصاب بأمراض مثل الأورام البنكرياسية وداء السكري (Zhou & Melton, 2018).

ما بينته الدراسات التي استخدمت حيوانات تجارب ان جزء الافرازي الخارجي للبنكرياس the exocrine pancreas يتمتع بفعالية ذاتية على تجديد نفسه مما يؤدي إلى التعافي بشكل سريع وتام من الإصابات، من ناحية أخرى فانه ليس من المعلوم ان البنكرياس البشري قادر على تجديد نفسه، الإصابات البنكرياسية المؤثرة على خلايا بيتا بالخصوص تؤدي وبشكل لا رجعة فيه إلى داء السكري الناتج عن النقص الحاد أو انعدام الانسولين (Zhou & Melton, 2018).

Insulin

4.2.1. الانسولين

يعرف الانسولين على انه أحد الهرمونات البنثيدية التي يتم افرازها عن طريق خلايا بيتا الموجودة في جزر لانجرهانز داخل البنكرياس وظيفته الرئيسية هي تنظيم مستوى الكلوكوز في الدم بواسطة تحفيز امتصاص الكلوكوز من قبل الخلايا المستهدفة كذلك تنظيم التمثيل الغذائي للدهون والبروتينات والكربوهيدرات (Wilcox, 2005).

اكتشف الانسولين في عام 1922 وكان تعتبر من الخطوات الطبية المتقدمة في علاج داء السكري. تجارب استخلاص الانسولين بدأت في عام 1921 اتبعها في عام 1922 أول حقن لمستخلص بنكرياسي لطفل عمره 14 عام قام به العالمان Best و Banting اذ لوحظ انخفاض طفيف في مستوى السكر في الدم، في نفس العام تم حقن المرضى بالمستخلص الذي تم تنقيته بواسطة العالم Collip وهذا ما اظهر نتائج مبشرة اذ انخفض مستوى الكلوكوز في دم وبول المرضى (Quianzon & Cheikh, 2012).

تم انتاج الانسولين لاحقا من الخنازير بواسطة العالم Eli Lilly باستخدام تقنية الترسيب الكهربائي الذي أتاح انتاج كميات تجارية في عام 1923 (Wilcox, 2005).

كان الهدف في ثلاثينيات القرن الماضي هو إطالة مفعول الانسولين كون المرضى يحتاجون إلى عدد من الحقن يوميا وهذا ما عمل عليه الكيميائي الدنماركي H.C. Hagedorn من خلال إضافة البروتامين، اما العالمان Fisher و Scott فقد استطاعا إطالة تأثير الانسولين بواسطة إضافة الزنك، سمحت هذه الإنجازات لوضع الانسولين طويل المفعول الحيواني في السوق العلاجات، انسولين الزنك والبروتامين يمكن ان يستمر مفعولهما حوالي 24 إلى 36 ساعة داخل الجسم، أدت تجارب العالم David Goeddel مع زملائه إلى استخلاص أول انسولين بشري كان ذلك في عام 1978 باستخدام *E. coli* والتعبير الجيني للـ DNA البشري، ظهرت تقنية rDNA والتي اطلق عليه تسمية (Humulin R (rapid) and N (NPH, intermediate-acting) استمرت الدراسات لإنتاج افضل تأثر وبمدة طويلة (Quianzon & Cheikh, 2012).

التركيب الكيميائي للأنسولين يضم 51 حامض اميني، حيث تكون خلايا بيتا البنكرياسية مسؤولة عن انتاجه وافرازه. للأنسولين سلسلتين ببتيدية هما A ولها 21 حامض اميني و B التي تمتلك 30 حامض اميني ترتبط هذه الاحماض الامينية بروابط ثنائية الكبريتيد ، يرتبط الانسولين بمستقبلاته التي هي عبارة عن بروتين سكري غشائي على أسطح الخلايا المستهدفة وهنا تبدأ الفعالية للأنسولين، يتكون البروتين السكري من وحدتين فرعيتين α ووحدتين فرعيتين β ، الوحدات α تبلغ 135 كيلو دالتون تمتلك مواقع ربط الانسولين (Gutiérrez-Rodelo, et al., 2017).

يلاحظ تأثير الانسولين على الجوانب التنظيمية في استخدام المغذيات والتمثيل الغذائي بعد تناول الطعام ، اذ يؤدي ارتفاع الكلوكوز في البلازما إلى تحرير هرمون الانسولين الذي يعمل على خفض النسبة المرتفعة للجلوكوز من خلال تحفيز الامتصاص والاستخدام من قبل الانسجة مثل العضلات الهيكلية والانسجة الدهنية كذلك يمنع إنتاج الجلوكوز الكبدي عن طريق تثبيط تحليل الجلايكوجين، من ناحية أخرى فإن الانسولين يعمل على منع تحلل البروتين في العضلات مما يؤدي إلى الحفاظ على كتلة العضلات الهيكلية، اي خلل يواجه الانسولين في التأثير على الانسجة المستهدفة يوصف على انه مقاومة انسولين (Barazzoni et al., Insulin resistance (2018). لذا فان مقاومة الانسولين يمكن تعريفها على انها الاستجابة البيولوجية الضعيفة لمستوى طبيعي من الانسولين داخل الجسم أي أن الجسم لا يستطيع التخلص من الجلوكوز بشكل كامل بواسطة الانسولين (Wilcox, 2005). بالإضافة إلى ذلك فإن مقاومة الانسولين تمثل القدرة المنخفضة على الاستجابة لتركيزات الانسولين العادية للانسجة المستهدفة مثل العضلات والكبد والانسجة الدهنية، وهذا ما يمكن ان يظهر من خلال تقليل امتصاص الجلوكوز في الانسجة من جانب آخر ارتفاع انتاج الجلوكوز في الكبد (Ferrier, 2014). يمكن ان يعتبر المقياس الذهبي لتحديد مقاومة الانسولين هو تقييم الامتصاص للجلوكوز بعد الاستجابة للأنسولين (Nowak, 2011). أسباب مقاومة الانسولين متعددة منها السمنة الناتجة عن قلة النشاط البدني والتغذية غير الصحية والعمر وهي مرتبطة بحالات طبيعية مثل ارتفاع ضغط الدم وداء السكري وتصلب الشرايين (Abel et al., 2012).

في بادئ الامر يصنع الانسولين على شكل بريبروانسولين preproinsulin في خلايا بيتا البنكرياسية ، يتم تفريره بعد حوالي دقيقة في الشبكة الاندوبلازمية الخشنة Cisternal space of rough endoplasmic reticulum ، يتبعه شطر عن طريق الإنزيمات التي تحلل البروتين إلى البرونسولين proinsulin، ينتقل بعدها Proinsulin بواسطة السلسلة C والتي تكون متصلة بالسلاسل A و B مع جهاز Golgi عن طريق الحويصلات الدقيقة التي يتحرر فيها Proinsulin

ثم تتبعها سلسلة تحولات للبرونسولين proinsulin وهذا ما يؤدي إلى تكون الانسولين بعملية
(Joshi *et al.*, 2007) Prohormone converatse 2 , 3 , carboxy peptidase.

مستقبلات الانسولين هي من صنف مستقبلات Tyrosine kinases والذي يتألف من
جزئين احدهما خارج الخلية والذي يرتبط بالأنسولين تسمى الوحدة الفا والجزء الآخر يكون داخل
الخلية مع مجال Tyrosine kinases تسمى الوحدة بيتا، هذان الجزءان يتألف كل منهما من
سلسلة N-terminal alpha وسلسلة C-terminal beta تربطهما روابط ثنائية
الكبريت (Rachdaoui, 2020) Disulfide bond.

يتم نقل الجلوكوز داخل الخلية بوساطة نواقل عالية السعة وهي في القوارض (GLUT 1 و
GLUT2) اما لدى البشر فهي (GLUT 1 و GLUT 2 و GLUT 3) ، هذه العملية تعمل
على توازن الجلوكوز داخل وخارج الخلية، بعد دخول الجلوكوز داخل الخلية تتم فسفرته فوراً
بواسطة انزيم الكلوكوكاينيز، اذ يعد هذا الانزيم كمستشعر للجلوكوز، التغيرات خارج الخلية في
تركيز الجلوكوز تدفع خلايا بيتا للاستجابة لها و اطلاق الانسولين، لذا فان مستوى السكر يقترن
مع افراز الانسولين حيث ان التركيزات التي تقل عن 5 مليمول لتر⁻¹ لا تؤثر على افراز الانسولين،
كلما زادت التركيزات يزداد معدل الافراز تدريجياً (Richard *et al.*, 2017).

امتصاص المغذيات وتخزينها واستخدامها هو احد المسؤوليات الرئيسية للأنسولين فهو
يتحكم بها حيث يرفع من معدل امتصاص الجلوكوز في الدم كما في الانسجة الدهنية والعضلية
وأيضاً يعمل على تثبيط تصنيع الجلوكوز وتحلل الجليكوجين (Gutiérrez-Rodelo, *et al.*,
2017).

يتحفر الانسولين بشكل رئيس بواسطة الكلوكوز، بالإضافة إلى ذلك الهرمونات والمغذيات
قد تعمل على تحفيز الاستجابة، خلايا البنكرياس تفرز من الأنسولين حوالي من 0.25-1.5 وحدة
أثناء الصيام يمنع هذا التركيز التحلل المائي المضطرب للدهون الثلاثية يقلل من تكوين الجلوكوز
(Wilcox, 2005).

Hyperglycemia

5.2.1 ارتفاع السكر المفرط في الدم

Hyperglycemia: تعرف على انها المصطلح الطبي الذي يشير إلى ارتفاع نسبة السكر
في الدم، ان الاستخدام القليل للجلوكوز من قبل العضلات وكذلك زيادة انتاج الجلوكوز بالكبد هي
اهم أسباب ارتفاع السكر في الدم (Ferrier, 2014).

ما يضعف عمل خلايا بيتا ووظيفة الانسولين هو التراكم المرتفعة للجلوكوز، تعرف هذه الظاهرة بـ (سمية الجلوكوز Glucotoxicity)، اما نسبة السكر المتوازنة كانت مرتبطة بتحسين خلايا بيتا. التفسير المقبول لآليات التأثير السلبي للمستويات المرتفعة هو ما يربطها بما يعرف بالإجهاد التأكسدي Oxidative stress والناتج عن الاكسدة المتزايدة للجلوكوز في الميتوكوندريا، كذلك الافراط من انتاج الجنور الحرة (Richard *et al.*, 2017).

ارتفاع نسبة السكر لمستويات اكثر من 200 إلى 250 مجم ديسيلتر¹ فما فوق يدفع الأطباء إلى اللجوء إلى العلاج، في الليل وخلال حالة الصيام عن الطعام بعد اخر وجبة تزداد نسبة الجلوكوز في الدم نتيجة لتساوي معدلات امتصاص الجلوكوز مع انتاجه في الكبد، يؤدي هذا إلى زيادة سريعة في افراز الانسولين يصاحبه انخفاض في انتاج الجلوكاجون وهذه العملية تلعب دوراً في منع وصول مستوى الجلوكوز إلى ذروة والتي يجب ان لا تتجاوز الـ 150 مجم / ديسيلتر، نتيجة لزيادة الامتصاص وأيضاً الزيادة في افراز النسلولين وقلّة انتاج الكلوكون الكبدية بعد تثبيط انتاج الجلوكاجون يتم السيطرة على مستوى الجلوكوز في الدم وهذا ما يحدث في الأشخاص الاصحاء، اما في حالة المرض فسيظهر تأثير الهرمونات المضادة للعمليات التنظيمية للانسولين مثل (الابينفرين والجلوكاجون وهرمون النمو والكورتيزول) يضاف اليها السيتوكينات بشكل واضح في التنظيم المضاد لارتفاع السكر في الدم من خلال عكس العملية (Montori *et al.*, 2002).

إضافة إلى ما ذكر من أسباب الارتفاع المفرط للسكر قد يكون بسبب جرعات انسولين غير كافية، أو قد يكون هذا الارتفاع غير المفهوم للسكر في بعض الأحيان سببه التهاب أو عدوى أو ارتفاع نسب بعض الهرمونات، من جانب آخر يمكن ان يكون ارتفاع نسبة السكر في الدم نتيجة ازدياد السرعات الحرارية المكتسبة بواسطة التغذية أو بواسطة حقن الدكستروز المستخدمة دوائياً، اذ يمكن للمرضى ممن يغسلون الكلى ان يصابون بفرط السكر بسبب امتصاص الدكستروز المستخدم في غسيل الكلى (Montori *et al.*, 2002).

أيضاً من الصفات المميزة لداء السكري من النوع الأول هي المستوى المرتفع من الجلوكوز و الاجسام الكيتونية في الدم وهو ما يعرف بالـ Hyperglycemia (Ferrier, 2014). تأثيرات Hyperglycemia كثيرة مثل المضاعفات التي تحدث اثناء الجروح، اذ يعتقد انه يعمل على جعل عملية تخثر الدم اكثر صعوبة (Li X *et al.*, 2021). كذلك يعمل ارتفاع السكر المفرط في الدم على زيادة خطر الإصابة بالسرطان وأيضاً يزيد من انتشار الأورام

(Li W *et al.*, 2019). كما يعمل على تعزيز الالتهاب والوظائف المناعية، أيضاً يسبب خلا في وظائف كريات الدم البيضاء (الانجذاب الكيميائي والتصاق الخلايا الحبيبية والقتل داخل الخلايا والبلعمة وانفجار الجهاز التنفسي وتكوين الأوكسيد الفائق) (Montori *et al.*, 2002). كما لوحظ ان الذين يعانون من ارتفاع سكر الدم المفرط تزداد احتمالية حدوث مضاعفات لاي مرض آخر قد يعانون منه وزيادة مدة بقائهم في ردهات العناية في المستشفيات (Leite *et al.*, 2010).

من ناحية أخرى فان المصطلح المعاكس لارتفاع السكر المفرط في الدم Hyperglycemia هو نقص السكر المفرط في الدم اذ يعد من الأمور النادرة جداً للأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الثاني (Ferrier, 2014).

يمثل نقص السكر المفرط أحد مخاطر العلاج بالأنسولين حيث ان المرضى الذين يخضعون للعلاج يمكن ان يصابوا في احدى مراحل العلاج بنقص السكر الحاد، تختلف اعراض نقص السكر عن ارتفاع السكر، في نقص السكر المفرط تمثل الاعراض المبكرة احدى وسائل تجنب ظهور الاعراض الأكثر خطورة من خلال تناول السكر، اما الاعراض الخطرة فتتمثل بـ (التعرق ورجفة ودبابيس وإبر في الشفاه واللسان والخفقان وصداع وجوع وصعوبة التركيز ورؤية مزدوجة خفيفة والتداخل في الكلام والجمود وتغيير السلوك وارتباك وفقدان الوعي والأرق ونوبات الصرع خاصة عند الأطفال) (Watkins, 2003).

Diabetes Treatments

6.2.1. علاجات داء السكري

يُعرّف التقيد بالعلاج على أنه توافق التعليمات الطبية المتعلقة بالنظام الغذائي واستخدام الدواء أو تغيير نمط الحياة إلى سلوكيات صحية مع سلوك الشخص المستخدم للعلاج، وما يسهل تكامل النظام الخاص بالعلاج هو ان يعرف الشخص ما هو مرضه (Figueira *et al.*, 2017).

لم يكتشف حتى الان علاج كامل لداء السكري ، اما العلاجات المستخدمة فهي لغرض التنظيم و المحافظة على نسبة الجلوكوز في الدم مثل حقن الانسولين الذي يعمل على تخفيف الاعراض كذلك منع تأثيرات ارتفاع السكر على الجسم كالفشل الكلوي وحماية القلب ومنع بتر الأطراف ، أيضاً تستخدم بعض الادوية لخفض الزيادة في الجلوكوز للمصابين بداء السكري مثل

تعتمد الكثير من الادوية على مواد كيميائية فعالة كثيرة في خفض السكر مثل (Biguanides و Sulphonylurea و Thiazolidinediones inhibitor و dipeptidylpeptidase 4 inhibitor و Glycosides inhibitor) وغيرها من المواد (Chaudhury *et al.*, 2017).

يمكن الاعتماد على بعض الأنظمة لتنظيم أو علاج مرض السكر قد يشمل ذلك التنظيم الغذائي أو استخدام المواد الكيميائية أو استخدام النباتات الطبية.

1.6.2.1. العلاج بالتنظيم الغذائي Diet Therapy

استخدام النظم الغذائية الطبيعية أصبحت شائعة وبشكل كبير للتحكم بداء السكري يلاحظ ذلك بشكل متزايد في البلدان النامية (Preetha *et al.*, 2014). إن اتباع نظام غذائي مع تمارين رياضية يجنب الفرد داء السكري، ما يحفز على ذلك التكاليف المنخفضة لهذه الأنظمة مقارنة بالأدوية (Klick & Stratmann, 2007). تمثل هذه النظم في رأي بعض الأطباء والاكاديميين خط العلاج الأول لداء السكري مثل الأنظمة منخفضة الكربوهيدرات (Huntriss *et al.*, 2018). كذلك اقرت جمعية السكري الكندية (Canadian Diabetes Association (CDA) بان اتباع مثل هذه الأنظمة مناسب جدا للمصابين بداء السكري (Rinaldi *et al.*, 2016). من ناحية أخرى فان الاتحاد الدولي للسكري ومنظمة الصحة العالمية بينوا انه لا يوجد نظام غذائي موحد يناسب الجميع لكن يمكن للأفراد ان يلتزموا بالإرشادات الغذائية التقليدية مثل استهلاك 45-65% من الكربوهيدرات و 20 - 35% دهون و 15-25% بروتين، كذلك خفض الوزن لجعله مثاليا (Sainsbury *et al.*, 2018).

كان خفض نسبة الكربوهيدرات في التغذية هو الأسلوب العلاجي الأفضل قبل اكتشاف الانسولين ، اذ يعد أساس منطقي للتعامل مع داء السكري (Feinman *et al.*, 2015).

الالتزام بنظام غذائي جيد من شأنه ان يعمل على التحكم بنسبة السكر في الدم وتحسين حساسية الانسولين وبالتالي تحسين أسلوب الحياة للفرد، لكن فرص الالتزام بالأنظمة الغذائية تعد اصعب الركائز في السيطرة على داء السكري (Anders & Schroeter, 2015).

تضمنت الكثير من الدراسات الأسلوب الوقائي من داء السكري لكن تداخل المكونات الغذائية والتغيرات في النشاط البدني مضافا لها التداخل الدوائي تصعب من تحديد التأثير الخاص للنظام الغذائي في الوقاية من داء السكري (Deed *et al.*, 2015).

تُعدّ الكربوهيدرات هي اكبر مساهم غذائي في ارتفاع نسبة السكر داخل الدم لذا فان التحكم في التغذية المحتوية على الكربوهيدرات سيقفل من مستوى الكلوكوز من ناحية أخرى ما تحفزه الكربوهيدرات من انتاج الانسولين يؤدي إلى اتجاه الحالة البنائية باتجاه تصنيع الدهون الثلاثية وهو ما يسبب السمنة (Feinman *et al.*, 2015).

النظام الغذائي له مجموعة من الأهداف تتمثل بـ (المحافظة على جودة الحياة والصحة كذلك علاج أو منع اي مضاعفات حادة يسببها داء السكري والتي تعتبر مزمنة)، لذا فالعلاج الغذائي يعد جزءاً مهماً من علاج داء السكري (Sievenpiper *et al.*, 2018).

ينصح الدليل الكندي الذي يهتم بالأنظمة الغذائية لداء السكري باستهلاك اربع مجموعات من الأغذية هي (الحليب والبدائل، الخضار والفواكه، اللحوم والبدائل، منتجات الحبوب) مع الاهتمام بالأطعمة قليلة الطاقة كبيرة الحجم لتعزيز الشبع السريع ومن الاستهلاك المفرط، أيضاً قد يؤدي الالتزام بهذا النظام إلى ضمان وزن مثالي (Dworatzek *et al.*, 2013).

كذلك توصي بعض الدراسات بان يكون استهلاك الكاربوهيدرات بنسبة لا تقل عن 130 جم للفرد باليوم وذلك لاعتماد الدماغ على الطاقة من الجلوكوز (Sievenpiper *et al.*, 2018).

كما ان تناول الالياف الغذائية القابلة للذوبان يساعد في ابطاء افراغ المعدة كما يعمل على تقليل امتصاص الجلوكوز من الأمعاء الدقيقة وهو ما يساهم بتحسين مستوى السكر في الدم بعد تناول وجبة الطعام ومثال على هذا النوع من الالياف القابلة للذوبان نجده في (الباذنجان واليامية والشوفان والفاول والشعير)، إضافة إلى ذلك فان الأغذية الغنية بالألياف تقلل من خطر إصابات القلب والأوعية الدموية كذلك الاثار المفيدة على المصابين بداء السكري (Dworatzek *et al.*, 2013). حيث تُعدّ الالياف الغذائية مكونات نباتية صالحة للأكل تقاوم عمليات الهضم البشرية بواسطة الانزيمات مثل (اللجنين والسكريات غير النشوية) (Sievenpiper *et al.*, 2018).

ميزت العديد من الدراسات ان ما يهم في الأنظمة الغذائية ليس هو كمية الدهون بل جودة تلك الدهون فمثلا الدهون غير المشبعة الأحادية ذات الجودة العالية افضل من الدهون المشبعة مثل (الافوكادو وزيت الزيتون والمكسرات)، كما لم تظهر ادلة على ان تقليل البروتينات بنسب معينة يعد من أنظمة السيطرة الغذائية، قد يؤثر نقصان البروتينات سوء تغذية ما يشكل خطراً مضافاً (Sievenpiper *et al.*, 2018).

ما يمكن تمييزه في التنظيم الغذائي للبروتينات هو الانخفاض بنسبة بيلة الألبومين بعد استبدال اللحم الحمراء بلحوم الدجاج أو مصادر غذائية منخفضة البروتين من منتجات الألبان والمصادر النباتية (Dworatzek *et al.*, 2013).

تقديم النصائح الغذائية للمصابين بداء السكري أو من يظهرون اعراض تعمل على الحفاظ أو تحسين ما يهدف اليه العلاج بشكل متوازن (Deed *et al.*, 2015). فمثلا أصبح الاهتمام بالسكريات المضافة التي تحتوي على الفركتوز مهما للصحة العامة مثل (شراب الفركتوز) (Sievenpiper *et al.*, 2018).

2.6.2.1. العلاج بالأدوية الكيميائية Treatment with chemotherapy

الاستراتيجيات العلاجية المبنية على إعطاء العوامل الفموية لغرض علاج الأشخاص المصابين بداء السكري والمسيطر عليه تعتبر مفيدة، هذا ما أفادت به بعض الدراسات التي رجحت استجابة للعوامل الخافضة للجلوكوز لمرضى السكري لمن هم في سن الأربعين ومتعاشين مع المرض لمدة تقل عن خمس سنوات، من جانب آخر فالمرضى الذين يعانون من داء السكري المزمن ولفترة طويلة يحتاجون إلى السيطرة على ارتفاع السكر في الدم بواسطة استخدام الادوية الفموية مع أو من دون اخذ الانسولين (Whalen & Miller, 2019).

المبادئ العلاجية المتبعة والتي تهدف إلى التحكم بنسبة الجلوكوز في الدم ركزت على تحفيز البنكرياس على افراز النسولين أو تحسين امتصاص الانسجة المحيطة للجلوكوز المحفز بالانسولين (Stadler & Farooqi, 2017). بالإضافة إلى ذلك زيادة نسبة الجليكوجين، زيادة حساسية وعدد مستقبلات الأنسولين، وإزالة الجذور الحرة، تعزيز استخدام جلوكوز الأعضاء في الأنسجة، وتعزيز دوران الأوعية الدقيقة في الجسم، وتصحيح اضطراب التمثيل الغذائي للدهون والبروتينات ومقاومة بيروكسيد الدهون (Patel *et al.*, 2012).

العلاجات الحالية المستخدمة في خفض الجلوكوز في الدم تعالج الاضطرابات الحاصلة في التمثيل الغذائي لمرضى السكري واضطرابات الغدد الصماء لكن في الكثير من الأحيان تعمل على استعادة التحكم ولمدى طويل بنسبة السكر للمرضى (Tahrani *et al.*, 2013).

اثبتت بعض الادوية المستخدمة نتائج جيدة للحصول على مستوى مثالي للجلوكوز والكوليسترول وضغط الدم، هذه الادوية يصاحبها نضام غذائي مناسب ونشاط بدني لتجنب من تأثيرات السكري (Denicolò *et al.*, 2021).

تسمى الادوية المنظمة للسكر أو تخفض مستوى السكر في الدم بـ (الادوية الخافضة لسكر الدم hypoglycemic drugs، يمكن تصنيفها إلى الانسولين الذي يستخدم بالحقن والادوية المستخدمة عن طريق الفم Oral hypoglycemic drug والمسؤولة عن خفض السكر (Patel *et al.*, 2012).

بعض الأمثلة على الادوية المعطاة عن طريق الفم (مثبطات الصوديوم والجلوكوز الناقل 2 (Glucagon-like و (sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors و Peptide1 GLP-1 وغيرها (Denicolò *et al.*, 2021).

الادوية التي تؤخذ عن طريق الفم لا تمثل الإستراتيجية العلاجية الأولى فهي تستخدم بعد فشل الأنظمة الغذائية والأنشطة الغذائية في الوصول إلى نتائج جيدة وتحقيق الأهداف (Alwan, 1994).

هناك بعض الفئات المستحدثة تُعد إضافة مهمة مع الأساليب العلاجية الأخرى، مثل الفئات (السلفونيل يوريا، البيجوانيدات) والتي تُعد من اقدم ما استخدم في السيطرة على داء السكر اذ ان لها من العمر ما يزيد عن 50 عام تقريبا (Nathan, 2007).

تعمل هذا الفئات من الادوية على خفض نسبة السكر في الدم وهي تعطى اما بشكل مشترك مع الادوية الأخرى أو بشكل مفرد، تتمثل الفئات الرئيسية من الادوية بـ:

السلفونيل يوريا sulfonyleureas (يعمل على تعزيز إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية) ومثبطات الالفا كلايكوسايديز α -glucosidase inhibitors (تتداخل مع عملية امتصاص القناة الهضمية للجلوكوز) والبنجوانيدات biguanides (تعمل على التقليل من تكوين الجلوكوز في الكبد) (Padhi *et al.*, 2020). يضاف اليها ادوية أخرى مثل: وثيازوليدينيون thiazolidinedione (TZD) والميجليتينيد meglitinide ومثبطات ناقل الجلوكوز الصوديوم (SGLT2) sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors ومثبطات ديبببتيدل ببتيداز 4 (DPP-4) dipeptidyl peptidase 4 inhibitors وغيرها (Chaudhury *et al.*, 2017).

3.6.2.1. العلاج بالنباتات الطبية Medicinal Plant Therapy

تُعدّ النباتات الأساس الذي تعتمد عليه الأنظمة الطبية المتوارثة منذ الاف السنين وما تزال حتى الآن تمد البشر بالعلاجات المناسبة للعديد من الامراض، كما كان للخبرة والادراك الجيد دور في ان يكسب البشر معرفتهم الكاملة بالتعامل مع النباتات (Karunamoorthi *et al.*, 2013).

قدرت منظمة الصحة العالمية أن حوالي 80٪ من الأشخاص في العالم يعتمدون على النباتات كمصدر للتداوي، تمتلك الأجزاء النباتية خصائص فريدة معتمدة على المكونات الفعالة التي تستخدم في مجالات مختلفة (Sandhya Rani *et al.*, 2014).

لذلك اعتبرت النباتات من اهم مصادر الادوية المستخدمة في التاريخ اذ سجل حوالي 800 نبات على انها تمتلك أنشطة مضادة لداء السكري ، كما سجلت تاريخيا العديد من الاستخدامات المفيدة في الأنظمة الطبية التقليدية للعديد الحضارات (Patel *et al.*, 2012).

تاريخيا، فان أول الأدلة المكتوبة على استخدام النباتات كأدوية وجدت على لوح طيني سومري 5000 ق.م عام (Jamshidi-Kia *et al.*, 2018). أيضاً قدم الصينيين اقدم الأنظمة في التداوي بالنباتات، اما العرب فقد حققوا إنجازات مبهرة في مجال الطب والعلوم والترجمة وخصوصا المتعلق بالنباتات، يُعدّ العرب من رواد في المجال الصيدلاني واستخدام الادوية ووصفها بدقة للمرضى (Khan, 2014). وضع الدين الإسلامي مفاهيم واسعة في العلوم الطبية بالاستناد إلى ما جاء به القرآن و الاحاديث النبوية اذ اعتبر ذلك وصفا منهجي اطلق عليه اسم الطب النبوي (Petrovska, 2012).

تُعدّ المملكة النباتية من أهم الكنوز للبشر في مجال الادوية والذي سيمتد إلى سنوات طويلة قادمة خصوصا بعد ان زاد الوعي حول تأثير النباتات الطبية وأيضاً ان تلك النباتات توفر الادوية بأقل تكلفة و اكثر فعالية وامان وتكون اثارها الجانبية قليلة أو نادرة (Yadav & Munin, 2011).

قد يلاحظ الاستخدام المتزايد للأدوية المستخرجة من النباتات الطبية في الدول المتقدمة، تشتق حوالي 40٪ من المركبات الفعالة الداخلة في المجال الدوائي اما بشكل مباشر أو غير مباشر من النباتات، زيادة الأبحاث المقدمة عن النباتات الطبية ودراستها بشكل مستفيض أدى إلى اكتشاف العديد من الادوية الجديد (Sidhu, 2010). لذلك ازدادت رقعة الاستخدامات العلاجية للنباتات

الطبية بشكل واسع في العالم و أصبح التوجه العالمي إلى صناعة الادوية العشبية (Jamshidi-Kia *et al.*, 2018)

لقد تمّ التعرف على ما يزيد عن 80000 الف نوع ذات قيمة طبية من اصل 250000 الف نوع من النباتات على الأرض بينما 21000 نوع تمّ تقييمها على انها صالحة للاستخدام الدوائي كنبات طبي (Karunamoorthi *et al.*, 2013). ان مصطلح النباتات الطبية يشمل النباتات ذات النشاط الطبي والتي تعمل على علاج الحالات المرضية كونها تمتلك مكونات فريدة يمكن تطوير ادوية منها و تصنيعها (Rasool Hassan, 2012). لذا وضعت منظمة الصحة العالمية تعريفاً مميزاً للنبات الطبي حيث وصفته بأنه كل نبات يمتلك في احد اجزائه مادة كيميائية فعالة يمكن الاستفادة منها لغرض دوائي (Karunamoorthi *et al.*, 2013). لذا فالنباتات الطبية تستخدم كعلاج بديل عند غياب المعالجات الصناعية كما وصفت ذلك منظمة الصحة العالمية (Jamshidi-Kia *et al.*, 2018).

تخضع مجموعة من النباتات الطبية للدراسة والتحليل لتوصف حينها بانها نباتات طبية بينما لم تخضع الكثير منها للدراسة والاستقصاء مع انها مصنفة كنباتات طبية، كان الفيصل بالتمييز بين ما ذكر هو وجود مركبات فعالة في احد أجزاء النبات (Sofowora *et al.*, 2013).

التأثيرات العلاجية للنباتات يكون مصدرها مواد عضوية ومواد غير عضوية تحتويها الأجزاء النباتية كلما زادت تلك المواد زاد معها التأثير الخاص للنبات (Kurmukov, 2013). نظراً لما سبق فان امتلاك النباتات مواد كيميائية فعالة ذات تأثيرات علاجية اكسبها اهتمام طبي كبير كمصدر لتطوير الادوية (Azwanida, 2015).

من الصفات التي أوصت بها منظمة الصحة العالمية لتقييم النباتات التقليدية المستخدمة كعلاج لداء السكري بانها لا تكون سامة ولا تسبب اضرار جانبية كما يمكن إعطائها عن طريق الفم، العلاجات المستخدمة لداء السكري اما ان تكون عشبية أو نبات كامل أو فطريات أو طحالب (Patel *et al.*, 2012).

ما يقرب من 1200 نبات سجلت أنشطة خافضة للكلوكوز في الدم تمّ تضمينها في النظام الطبي التقليدي أيضاً تشير الدلائل إلى الاثار الوقائية التي تملكها بعض البدائل العشبية للوقاية من المضاعفات الثانوية المعرض لها مرضى السكري، من جانب آخر يتضح تأثير بعض الأعشاب على إعادة تجديد خلايا بيتا المتضررة أو غير العاملة بالإضافة إلى ذلك لها نشاط مضاد للأكسدة كذلك تساعد تلك الأعشاب على توازن نسبة السكر في الدم (Pandey *et al.*, 2011).

أحد أهم الأسباب الرئيسية المسببة لداء السكري هي وجود الجذور الحرة، كما ومن الجيد معرفة أن بعض المكونات النباتية لها أنشطة مضادة لتلك الجذور مثل الفينولات والفلافونيدات وغيرها التي تعمل على تثبيط الية توليد لتلك الجذور من الأساس لذا تعتمد بعض انظمة السيطرة على السكر في الدم وتقليل مضاعفات داء السكري على دمج بعض تلك المكونات الفعالة في التغذية (Sandhya Rani *et al.*, 2014).

ان الاختلاف الكبير في نوعية و كمية و تأثير المكونات الفعالة النباتية أدى إلى تصنيفها إلى فئات لتسهيل دراستها و من تلك المكونات مثلا القلويدات Alkaloids تؤثر هذه الفئة على البطانة المعوية اذ تعمل على تقليل نقل الجلوكوز عبرها، اما مركبات الإيميدازولين Imidazoline فتعمل على تحفيز اطلاق الانسولين معتمدا على الجلوكوز، أيضاً ما تفعله السكريات المتعددة Polysaccharides هو خفض نسبة السكر مع رفع نسبة الانسولين في الدم ، من ناحية أخرى فمركبات الفلافونيد تزيد من نشاط انزيم الكلووكاينيز في الكبد بواسطة المساهمة في اطلاق الانسولين من البنكرياس أيضاً تخفض نسبة الدهون الثلاثية و الكوليسترول بالإضافة إلى تقليل مستوى السكر في الدم ، الصابونين Saponin أو ما تعرف بالصابونيات هي الأخرى تحفز اطلاق الانسولين من البنكرياس (Patel *et al.*, 2012).

من المعروف أن فعالية النباتات الطبية وعملها العلاجي الدوائي ترجع إلى تنوعها بما تحتويه من المركبات الكيميائية. من بين هذه المركبات القلويات، الجليكوسيدات، اللاكتونات، التانينات، البروانثوسيانيدين، الأصباغ، الإكديسونيس، الصابونين وغيرها، وهذه بعض اهم المواد الفعالة التي تحتويها النباتات الطبية : (Kurmukov, 2013).

Alkaloids

• القلويدات

تعرف هذه المركبات على انها مركبات ذات طبيعة قاعدية عضوية تتضمن النتروجين في تكوينها. لها تأثيرات دوائية عالية، تمتلك نشاط طبي واسع لعلاج الامراض المختلفة.

Glycosides

• جليكوسيدات

من المركبات ذات الأصل النباتي فهي مركبات عضوية تتألف من نوعين من المكونات وهي جزء غير سكري (genin ، aglycone) وجزء سكري (جليكوسيد، جليكون)، من الناحية الوظيفية يعد aglycone هو المكون صاحب النشاط الأبرز في هذه المركبات.

Saponins

• الصابونين

ما يميز هذه المركبات هو عند وضعها في الماء ورجها تكون رغوة لذا اشتق اسمها من الكلمة اللاتينية سابو والتي تشير إلى الصابون، من الاستخدامات المعروفة لهذه المركبات هي (مدرات للبول، كطاردات للبلغم، خفض الكولسترول، منظمات ضغط الدم)، لا تعطى هذه المركبات عن طريق الحقن المباشر في الدم لما تسببه من انحلال للدم لذا يعطى عن طريق الفم.

Phenols

• الفينولات

الفينولات هي مكونات عطرية تحتوي على مجموعة هيدروكسيل واحدة أو أكثر مرتبطة بحلقة عطرية، كما يمكن اعتبارها أحماض ضعيفة ، هذه المجموعة من المواد لها النشاط الدوائي الأكثر تنوعاً إذ لها إجراءات مضادة للأكسدة ، منشطة للقلب والأوعية الدموية والكبد .

flavonoids

• الفلافونويد

تتكون من مركبات حلقة ذات طبيعة غير متجانسة صعبة الذوبان في الماء، بعض مركبات هذه المجموعة لها القدرة على التأثير على جدران الأوعية الدموية لتقليل النفاذية كما تستخدم كمضاد لتشنجات العضلات الملساء والأوعية الدموية الأوعية وأيضاً تستخدم كعلاج للتهاب الكبد وقرحة المعدة.

Tannins

• التانينات

يثبط التانين من تكاثر البكتيريا والفيروسات كما يمنع نمو مسببات الأمراض من الميكروبات. تمثل المجموعات المذكورة أعلاه نماذج من المركبات الفعالة العديدة الموجودة في النباتات الطبية

7.2.1. النباتات المستخدمة في الدراسة The plants used in the study

1.7.2.1. الهيل *Elettaria cardamomum*

اعتمادا على موقع (www.itis.gov) وهو موقع وكالة أمريكية معتمدة بالشراكة مع العديد من الوكالات الأمريكية الأخرى والخاص بجمع المعلومات عن النباتات كذلك موقع (www.cabi.org) والذي يمثل منظمة خاصة مشتركة مع وزارة الزراعة الأمريكية والمعنية بجمع المعلومات عن النباتات، يمكن معرفة التصنيف العلمي لنبات الهيل وهو كالآتي :/

Kingdom	Plantae
Infrakingdom	Streptophyta
Superdivision	Embryophyta
Division	Tracheophyta
Subdivision	Spermatophytina
Class	Liliana
Superorder	Magnoliopsida
Order	Zingiberales
Family	Zingiberaceae
Genus	Elettaria
Species	<i>Elettaria cardamomum</i>

يعد الهيل احد أنواع العائلة الزنجبيلية Zingiberaceae كما يطلق عليه تسمية (ملك التوابل) (Rajan *et al.*, 2017). جاءت هذه التسمية للهيل لكونه يتمتع بطعم ورائحة فريدين وأيضاً من ناحية القيمة السوقية فقد جاء ثالثاً كأعلى التوابل بعد الزعفران والفانيليا (Ashokkumar *et al.*, 2020). يعد من النباتات المعمرة العشبية من نوات الفلقة الواحدة (Palani *et al.*, 2019).

يصنف نبات الهيل من النباتات العطرة وهو احد اهم المكونات المستخدمة في الأطعمة (Souissi *et al.*, 2020). تستخدم أجزاء نبات الهيل كدواء تقليدي وعامل نكهة مهم تجارياً (Nadiya *et al.*, 2017).

تتمّ زراعة الهيل في دول عديدة مثل غواتيمالا وتنزانيا وجنوب الهند وسريلانكا والمغرب يستخدم الهيل في المجال الدوائي والتغذية (El Malti *et al.*, 2007). عرف الهيل على ان له خصائص علاجية لأمراض مثل ارتفاع ضغط الدم والمشاكل الهضمية والتهابات الأسنان والحلق وأمراض القلب وغيرها من الامراض (Elguindy, *et al.*, 2018).

Medicinal Uses

1.1.7.2.1. الاستخدامات الطبية

وصفت منذ حوالي 3000 سنة المميزات الصيدلانية التي تتوفر في نبات الهيل. بينت الدراسات ان الهيل قد استخدم من قبل المصريين القدامى في مجال العطور وبعدها عرف اليونانيون

الاستخدام الطبي للنبات كعلاج لألم البطن وعرق النسا والسعال ومنشط قوي ومدر للبول (Anwar et al., 2016).

وجود الزيوت العطرية والمنشطات الحيوية هو ما يعزى له الاستخدام الطبي لهذا النوع من النباتات الطبية، وصف الهيل لعلاج امراض مثل الربو والتهاب الشعب الهوائية والأنفلونزا والعدوى والإسهال وإعتام عدسة العين واضطراب القلب والغثيان (Anwar et al., 2016). أيضاً استخدم من قبل الطب الهندي التقليدي لحصوات الكلى وعسر الهضم وفقدان الشهية والوهن واضطرابات الجهاز الهضمي والربو ورائحة الفم الكريهة والتهاب الشعب الهوائية وعلاج ارتفاع ضغط الدم (Verma et al., 2009). ومن ناحية أخرى كانت الاستخدامات الطبية الأخرى تتضمن علاج أو تخفيف آثار القولون التشنجي والإمساك (Chowdhury & Kumar, 2020). كما ذلك استخدم الهيل كأحد المكونات الداخلة في تصنيع مسكنات الألم والزيوت العلاجية والمرامح المستخدمة ضد الآلام الروماتيزمية والتقلصات والالتهابات (Arpitha et al., 2019).

أظهرت الدراسات أيضاً ان لنبات الهيل خصائص طبية إضافية مثل الأنشطة المضادة للميكروبات ومضادة للاكتئاب (Masoumi-Ardakani et al., 2017). كما يمتلك مستخلص الهيل نشاط مضاد للسرطان وأيضاً نشاط مضاد للأوكسدة (Elguindy, et al., 2018).

Chemical Composition

2.1.7.2.1. التركيب الكيميائي

بينت الدراسات ان الهيل يحتوي على العديد من المكونات مثل الكربوهيدرات والبروتين والدهون بنسب مختلفة أيضاً تحتوي على مجموعة من المعادن الأساسية التي يستفاد منها الانسان في الانشطة الفسيولوجية مثل المغنيسيوم والكالسيوم والفسفور والبوتاسيوم والحديد والكبريت بالإضافة إلى ذلك يمكن ان يتواجد الزنك والمنجنيز والنحاس بنسب قد تكون كبيرة (Ashokkumar et al., 2020).

من جانب آخر، فالبذور تحتوي أيضاً مكونات فعالة في تركيبها مثل التانينات والنشا والتربينويد والفينولات الفلافونيد والستيرولات والبروتينات (Rajan et al., 2017). كما تُعد الهيل مصدر للقلويدات والأنثوسيانين (Souissi et al., 2020). لما للهيل من هذه الوفرة من المواد الفعالة فقد كان في السابق يعد أحد أهم النباتات استخداما في الطب الشعبي الصيني (Arpitha et al., 2019). كما ينتشر استخدام الهيل في العديد من المجالات الطبية الحديثة (Kumari & Dutta, 2014).

مثل استخدامه للسيطرة على امراض مثل (التهاب اللثة والاسنان، اعتام عدسة العين، الربو، الاسهال، الغثيان واضطرابات القلب) (Ashokkumar et al., 2020).

3.1.7.2.1. النشاط المضاد للأكسدة Antioxidant Activity

الامراض المزمنة غالبا ما تنشأ بتحريض من عوامل الاجهاد التأكسدي مثل السرطان وداء السكري ومرض باركنسون، تمنع مضادات الاكسدة التأثيرات الضارة التي تسببها الجذور الحرة، تُعد بذور الهيل من المصادر الغنية بمضادات الاكسدة اذ يكون مستواها معتدل، الفرق بين مضادات الاكسدة الطبيعية والصناعية هو الأمان في الاستخدام للشكل الطبيعي منها (Ashokkumar et al., 2020). من جانب آخر، ينشط الهيل الانزيمات المضادة للأكسدة (Elguindy, et al., 2018).

4.1.7.2.1. التأثيرات السامة Toxic Effects

اظهر استخدام بذور الهيل انها آمنة اذ لا يوجد إبلاغ عن أي تأثير سلبي أو سام له لكن بعض الدراسات اشارت إلى وجود اعراض مثل مغص وحصى المرارة في بعض الأحيان (Sengottuvelu, 2011). بالسياق نفسه بينت بعض الدراسات التأثير السام على الخلايا الطبيعية القاتلة (Ashokkumar et al., 2020).

2.7.2.1. الليمون الاسود *Citrus aurantifolia*

الليمون الأسود *Citrus aurantifolia* والمعروف باسم lime ينتمي لعائلة Rutaceae، تتم زراعته في المناطق الاستوائية أو شبه الاستوائية حيث له استخدامات غذائية وعلاجية متعددة، من الجانب الطبي تشير الدراسات إلى استخدامه ليخفف من الالتهاب الحلق والحمى ونزلات البرد والسعال وعسر الهضم (Asnaashari et al., 2010).

يمكن توضيح المسار التصنيفي لـ *C. aurantifolia* وكما بينه موقع (https://www.cabi.org) اضافة إلى ما ذكرته بعض المصادر

(Narang & Jiraungkoorskul, 2016; Sunday Enejoh et al., 2015) هو:

Domain	Eukaryota
Kingdom	Plantae
Phylum	Spermatophyta
Subphylum	Angiospermae
Class	Dicotyledonae
Order	Rutales
Family	Rutaceae
Genus	Citrus
Species	<i>Citrus aurantifolia</i>

جنس الحمضيات (Citrus) يعد من اهم الاجناس الاقتصادية و اكثرها استهلاكاً لما لها من قيمة غذائية اذ تُعد مصدراً غنياً بالمعادن والفيتامينات والالياف التي يحتاجها الجسم للنمو والتطور (Jain et al., 2020).

عرفت حضارة بلاد ما بين النهرين أول الحمضيات وكان هو Citron والذي ربما يكون وفد اليهم عن طريق التجارة مع الصين والهند، كان أول من أشار اليه هم العلماء اليونانيون وتقريباً في عام 327 ق.م. بعد دخول الاسكندر إلى بلاد ما بين النهرين (Viglietti, 2017).

تتمتع بعض انواع الحمضيات بقدرة عالية على التكيف اذ تستطيع تجاوز الظروف المناخية للزراعة والتكيف أيضاً على أنواع التربة المختلفة وهذه الميزة تجعل ما يزيد عن 100 دولة تزرع الحمضيات وتعتبرها من اهم المحاصيل الاقتصادية بسبب الطلب المستمر عليها وتتميز بانها يمكن توفيرها على مدار العام كذلك التكلفة المنخفضة لإنتاجها (Ladaniya et al., 2020).

للحمضيات طيف واسع من المواد الفعالة المهمة في تكوينها فنجد فيتامين C والالياف والكربوهيدرات والبوتاسيوم والكالسيوم والثيامين وفيتامين B والمغنيسيوم والفسفور والنحاس وفيتامين A وحمض البانتوثنيك والريبوفلافين وغيرها من المواد الفعالة (Al-Snafi, 2016).

تمتاز الحمضيات بمستوى دهون منخفض كما يسجل مستوى منخفض للسكر في الدم، بينت الدراسات المستفيضة على المركبات الفعالة التي تحتويها ثمار الحمضيات وجود الكومارين والسورالين والفلافونويد والقلويدات والكاروتينات والزيوت الأساسية (Al-Snafi, 2016).

إضافة إلى ذلك يلاحظ وجود الكيتونات والإسترات والألدهيدات والكحولات في الثمار (Jain et al., 2020). يضم جنس الحمضيات العديد من الأنواع مثل الليمون الحامض والليمون الحلو واليوسفي والبرتقال، الاستهلاك المتزايد للحمضيات جاء نتيجة استخدامها في مجالات الأغذية والمشروبات المختلفة (Yadav et al., 2004).

يبرز نوع *Citrus aurantifolia* كواحد من أهم أنواع الحمضيات ينمو في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية ذات الحرارة العالية والمتوسطة مثل المكسيك ومصر والهند، للـ *C. aurantifolia* اسم شائع هو Lime (Enejoh et al., 2015).

Medicinal Uses

1.2.7.2.1. الاستخدامات الطبية

يعد *C. aurantifolia* في منطقة الخليج العربي من الأنواع المشهورة للحمضيات ذات الاستخدام الغذائي والطبي، إذ تستخدم بعض أجزاء من هذا النبات في الطب التقليدي لغرض علاج البرد والمياه البيضاء والتهاب الحلق وآلام الصدر والصداع والحمى وأمراض المعدة وأوجاع الأذن، من جانب آخر فيستخدم *C. aurantifolia* كمطهر وطارد للبعوض والديدان، كذلك توجد استخدامات طبية أخرى مثل فاتح للشهية و منشط للجهاز الهضمي. كما يستخدم في صناعة مستحضرات التجميل، من ناحية أخرى فإن الفعالية الطبية للـ *Citrus aurantifolia* تكون مرتبطة بوجود مركبات فعالة مثل والتريبنويدات و الفلافونويد والكومارين وغيرها (Al-Aamri et al., 2018).

بينت بعض الدراسات أن هناك استخدامات طبية أخرى للـ *Citrus aurantifolia* مثل استخدامه كملين و انتفاخ البطن و عسر الهضم والتهاب الشعب الهوائية والتهاب الجيوب الأنفية والربو، و أيضاً يعتبر مفيداً للتخلص من السمنة و أيضاً كعلاج لالتهابات الروماتيزمية للمفاصل كذلك يستخدم كمضاد للإكتئاب، استخدام هذا النوع في مستحضرات التجميل كمنظف للبشرة الدهنية و إزالة حب الشباب وغيرها (Al-Snafi, 2016).

Chemical Composition

2.2.7.2.1. التركيب الكيميائي

Citrus aurantifolia هذا النوع من الحمضيات يضم مكونات كيميائية فعالة و مغذيات (Gharagozloo et al., 2002). ان المكونات الرئيسية المعروفة لهذا النوع هي الفلافونويد و فيتامين C و أيضاً وجود الفلويدات والفيستوستيرول والكومارين والأحماض الفينولية و هي نشطة بيولوجية (Patil et al., 2010).

Drying Before Use**3.2.7.2.1. التجفيف قبل الاستخدام**

في الشرق الأوسط يتمّ تجفيف الـ Lime إلى ان تصبح متفحمة حيث يستخدم كامل الثمرة للتجفيف. تستخدم عملية التجفيف في جميع انحاء العالم للحفاظ على جودتها و خفض فرصة التلف بواسطة الجراثيم، النكهة لهذه الثمار بعد التجفيف حد التفحيم يبقى مشابهة للنكهة الطازجة و لهذا تستخدم كمنكهات للأطعمة في الشرق الأوسط (Ramesh et al., 2004).

Antioxidant Activity**4.2.7.2.1. النشاط المضادات للأكسدة**

أظهرت الدراسات وجود نشاط مضاد للأكسدة بسبب وجود مركبات الفلافونويد في تركيب *Citrus aurantifolia* اذ يعتمد هذا النشاط المضاد للأكسدة داخل الجسم على الجرعة المأخوذة (Jain et al., 2020).

Toxic effects**5.2.7.2.1. التأثيرات السامة**

أجريت عديد الدراسات على الفئران لمعرفة مدى التأثير السمي للمستخلص المائي لـ *C. aurantifolia* لم يتبين فيها أي علامات سمية أو تغيرات نسجية، على الرغم من ذلك فقد وجد ان زيت *C. aurantifolia* قد اظهر تأثيرات معززة للأورام الجلدية (Enejoh et al., 2015).

3.7.2.1. اللبان (البستج) *Boswellia sacra*

استنادا إلى موقع (<https://www.itis.gov>) المذكور سابقا فإن المسار التصنيفي لجنس

الـ *Boswellia* يمكن ان يظهر على النحو الآتي :

Kingdom	Plantae
Infrakingdom	Streptophyta
Superdivision	Embryophyta
Division	Tracheophyta
Subdivision	Spermatophytina
Class	Magnoliopsida
Superorder	Rosanae
Order	Sapindales
Family	Burseraceae
Genus	<i>Boswellia</i> Roxb
Species	<i>Boswellia sacra</i> Flueck \ frankincense

عائلة Burseraceae وتحديدًا جنس *Boswellia* يضم العديد من الأنواع المنتشرة بشكل واسع حول العالم، يمكن ان يلاحظ ان هناك 23 نوعا لهذا الجنس تنمو على سواحل الهند وافريقيا وأيضاً في منطقة شبه الجزيرة العربية (Shareef, 2011). عائلة Burseraceae فهي عائلة واسعة الانتشار تضم حوالي 18 جنس و ما يقرب من 700 نوع تقريبا اغلبها لها راتنجيات عطرية (Thulin *et al.*, 2008)

استخدم البستج في كثير من الحضارات المختلفة كنوع من المواد المستخدمة في الطقوس الدينية مثل الحضارة البابلية (Al-Harrasi *et al.*, 2019).

اعتبر البستج في وقت من الأوقات من العناصر غالية الثمن بسبب ندرته فهو من اكثر المواد طلبا و اغلاها ثمنا في العصور القديمة و خاصة في أوروبا وهو ما سبب انتعاش اقتصاد منطقة شبه الجزيرة العربية، يحتاج البستج إلى مناخ محدد لتتم زراعته (Efferth & Oesch, 2020).

يطلق على ما تنتجه أشجار جنس الـ *Boswellia* من الراتنج في اللغة العربية اسم اللبان (luban) أو (loban) حيث جاءت هذه التسمية بسبب ان الراتنج الخارج من الأشجار ابيض اللون يشبه الحليب (Al-Harrasi et al., 2019).

يعرف البستج بأنه راتنج يستخرج من جذوع أشجار جنس *Boswellia* بعد عمل شقوق في ذلك الجذع (Mothana et al., 2011).

تضم عائلة Burseraceae جنس الـ *Boswellia* الذي ينتج البستج من اشجاره. تقسم هذه العائلة خمس أنواع مهمة وهي: *B. sacra* و *B. papyrifera* و *B. serrata* و *B. carterii* و *B. frerana* (Efferth & Oesch, 2020). بالإضافة إلى ذلك توجد أنواع اخرى نادرة هي: *Boswellia dioscoridis Thulin* و *B. ameero Balf* و *B. elongata Balf* و *B. socotrana Balf* ، من بين الأهم اقتصاديا يأتي نوع *Boswellia sacra* Flueck يزرع في عمان (Capetti et al., 2020).

يستوطن نوع *Boswellia sacra* في سلطنة عمان و تحديدا في مدينة ظفار، لأشجار البستج قيمة ثقافية و طبية كبيرة (Khan et al., 2018).

Medicinal Uses

1.3.7.2.1 الاستخدامات الطبية

أظهرت العديد من الدراسات ان الزيوت العطرية الداخلة في تركيب البستج لها اثار وقائية للكبد و أيضاً تعمل كمسكن للألام و تتمتع بأنشطة مضادة للأكسدة كما تستخدم كمضاد لتجلط الدم و مدر للبول و مثبت للورم و اضطرابات المعدة والجلد والكبد و مضاد للالتهابات كما يحسن من اثار مرض الزهايمر (Al-Harrasi et al., 2018). من ناحية أخرى فان المستخلص المائي لللبان يستخدم كمعطر للفم و كعامل مضاد للميكروبات وزيوت الراتنج تعمل على علاج التهاب القرحة و اللثة والجروح وأيضاً كعامل مضاد للالتهابات (Alyahya & Asad, 2020).

من جانب آخر يوصف البستج كعلاج لالتهابات الشعب الهوائية و التهابات الفم و التهابات المسالك البولية (Al-Yahya et al., 2020).

اشارت الدراسات و العديد من البحوث في السنين السابقة إلى وجود نشاط فعال للمستخلص *Boswellia* كمضاد لداء السكري كما يمنع تأثيرات المرض على الكبد و الكلى ، أيضاً لللبان تأثير خافض للدهون في الدم (Iram et al., 2017).

المستخلص المائي لـ *Boswellia* المأخوذ عن طريق الفم اظهر تأثير خافض لجلوكوز الدم للمصابين بداء السكري بالإضافة إلى الاستمرار بأخذ جرعات منتظمة منه أدت إلى خفض نسبة الدهون الثلاثية و الكوليسترول والجلوكوز والكرياتينين واليوريا . (Hamidpour *et al.*, 2015)

من الاستخدامات غير الطبية للبان من نوع *Boswellia sacra* هي استخدامه في صناعة مستحضرات التجميل كالمراهم والصابون، كما يستخدم في انتاج العطور والمنكهات الغذائية . (Al-Harrasi *et al.*, 2018)

Chemical Composition

2.3.7.2.1 التركيب الكيميائي

لـ *Boswellia* مجموعة معقدة من المركبات الكيميائية تصل إلى حوالي 200 مركب مختلف ، يمكن ان يظهر التركيب الكيميائي مركبات مثل الصابونيات والتربينويدات و القلويدات و التانينات و البولي فينول والزيوت الأساسية ، قد يعود النشاط الخاص للبان في الاستخدام الدوائي إلى وجود Pentacyclic boswellic acids بالإضافة إلى مركبات أخرى تكون أيضاً نشطة دوائياً (Efferth & Oesch, 2020).

Antioxidant Activity

3.3.7.2.1 النشاط المضاد للأكسدة

بالإضافة إلى ما يتمتع به الـ *Boswellia* من نشاط مضاد للالتهاب و السرطان و الأورام فقد أظهرت العديد من الدراسات ان لهذا الجنس و خصوصا المستخلص المائي له تأثيرات مضادة للأكسدة (Al-Harrasi *et al.*, 2018) .

Toxic Effects

4.3.7.2.1 التأثيرات السامة

أوضحت بعض الدراسات إلى ان الـ *Boswellia* لا يمتلك أي علامات سمية بل قد تصنف على انها نادرة (Iram *et al.*, 2017). لكن بينت دراسة إلى ان استنشاق الدخان الصادر بعد حرق أنواع من *Boswellia* قد يؤثر على الجهاز التناسلي (Ahmed *et al.*, 2013) . لكن أظهرت النتائج للدراسات اللاحقة ضعف التأثير السام للبان (Alyahya & Asad, 2020). كما ثبت ان استخدام جرعة 1000 ملغم كغم⁻¹ من مستخلص *Boswellia sacra* على الجرذان انه آمن لا يمتلك أي تأثيرات سامة (Al-Yahya *et al.*, 2020).



الفصل الثاني

المواد وطرائق العمل

Materials &

Methodology



Materials and Methods

2. المواد وطرائق العمل

The materials and devices used

1.2. المواد والأجهزة المستخدمة

Equipment and instruments

1.1.2. الادوات والمعدات

الادوات والمعدات المستخدمة في الدراسة الحالية:

جدول (1-2) الادوات والمعدات والشركات المصنعة لها

الشركة المصنعة	المنشأ	المعدات	ت
JiangSu JiChun	الصين	ابر طبية (5 مل) Medical needles (5 ml)	1
Hettich	المانيا	أطراف الماصة الدقيقة (1 مل) Micropipette tips (1 ml)	2
BioBasic Inc.	بلجيكا	انابيب ابندروف Eppendorf tubes	3
BioBasic Inc.	بلجيكا	أنبوب جل لفصل المصل Serum separation gel tube	4
Winstar Co. Ltd.	الصين	جفنة Laboratory Mortar and Pestle	5
Hettich	المانيا	جهاز طرد مركزي Centrifuge	6
ACON	امريكا	جهاز قياس السكر (one call plus) One call plus glucose meter	7
Histo-Line	ايطاليا	جهاز مايكروتوم Microtome	8
Nawal	تركيا	جهاز خلط Blender	9
TRIUP international Corp	الصين	حاضنة هوائية Air incubator	10
Mheco	الصين	سلايدات زجاجية Glass slide	11
MEDcare medical	الصين	شاش طبي Medical gauze	12
Victoreks H.P. Ltd	تركيا	ضماد طبي medical plaster	13
Nawal	تركيا	طاحونة كهربائية Electric grinder	14
MMC	الصين	عدة تشريح Anatomy equipment	15

local	العراق	Sample storage boxes	علب حفظ العينات	16
معمل الواحة / العتبة العباسية	العراق	Animal feed	علف حيواني	17
Forlong Medical	الصين	Medical Cotton	قطن طبي	18
UKCOCO	الصين	Buchner funnel	قمع بوخنر	19
SURU INTERNATIONAL PVT.	الهند	Cannula 24	كانيولا 24	20
locally made	محلي	Fixing plate	لوحة تثبيت الحيوانات	21
Slamed	المانيا	Micropipettes (1 ml)	الماصة الدقيقة (1 مل)	22
Concord	لبنان	Freezer	مجمدة	23
Motic	المانيا	Light Microscope	مجهر ضوئي	24
Tomy	امريكا	Magnetic stirrer	محرك مغناطيسي	25
GAMMA	الصين	Medical scalpels	مشارط طبية	26
Sartorius	المانيا	Sensitive scale	ميزان حساس	27
Ingeco	الصين	Weighing scale	ميزان وزن	28
Whatman international Ltd	امريكا	filter paper	ورق ترشيح	29

Chemicals and Solutions

2.1.2. المواد الكيميائية

المواد الكيميائية والمحاليل المستخدمة في هذه الدراسة في جدول (2-2)

جدول (2-2) المواد الكيميائية أو المحاليل والشركات المصنعة لها:

ت	اسم المادة الكيميائية	المنشأ	الشركة المصنعة
1	الوكسان Alloxan Monohydrate	الهند	Central Drug House (P) Ltd.
	إيثانول مطلق Ethanol absolute	انكلترا	Gainland Chem. Comp.
2	زايلين Xylen	انكلترا	Gainland Chem. Comp.
3	شمع البرافين Paraffin wax paraplast wax.55-60c milting point	انكلترا	BDH Chemical
4	صبغة الايوسين Eosin Stain	انكلترا	BDH Chemical
5	صبغة الهيماتوكسلين Hematoxylin stain	انكلترا	BDH Chemical
6	كلوروفورم Chloroform	انكلترا	BDH Chemical
7	كت تحليل الكوليسترول Cholesterol kit	اسبانيا	Spinreact comp.
8	كت تحليل الكليسيريدات الثلاثية Triglyceride kit	اسبانيا	Spinreact comp.
9	كت تحليل HDL	اسبانيا	Spinreact comp.
10	فورمالين Formalin	امريكا	Biosolve
11	ماء مقطر Distilled water	محلي	
12	محلول شطف Rinse buffer	انكلترا	TBS (DakoCytomation)
13	محلول سكري 5% 5 % sugar solution	صيني	Anhui Medipharm Co., Ltd
14	محلول ملحي 9% saline 9%	صيني	Anhui Medipharm Co., Ltd

Method

2.2. طرق العمل

Experiment Animals

1.2.2. حيوانات التجربة

تمّ البدء بإجراء الدراسة في شهر تشرين الثاني من العام 2020 و لغاية شهر نيسان من العام 2021 استعملت فيها ذكور ارانب نيوزلندية تمّ الحصول عليها من بعض مربّي الحيوانات في محافظة بغداد و القادسية و كربلاء بعدد (30) ارنب كانت أوزانها تتراوح بين (1250) غم إلى (1988) غم . وضعت في اقفاص خاصة داخل غرفة هيئت مسبقا وذات ظروف بيئية مسيطر عليها من حرارة و تهوية ، أيضاً سمح للأرنب بالوصول إلى الماء و التغذية بحرية . أعطيت الحيوانات Sodium - sulfadimidine (مضاد جرثومي) بتركيز 500 ملغم لتر⁻¹ لمدة 5 أيام متتالية عن طريق الفم ، وكذلك Ampicillin (20% W.S.P) بتركيز 500 ملغم لتر⁻¹ لمدة 5 أيام متتالية لضمان عدم و جود أي امراض متداخلة ثم تركت لمدة أسبوعين للتأقلم مع البيئة الجديدة .



صورة (1-2) تهيئة الارانب في اقفاصها

Induction of Diabetes Mellitus

2.2.2. استحداث داء السكري

اخذت أوزان للارانب ثم تمّ تهيئتها لاستحداث داء السكري، في البدء اذيب الالوكسان و المتحصل عليه من شركة [CDH Central Drug House (P) Ltd .New Delhi – India] في محلول ملحي معقم بتركيز 9 % (W\V) ، اعطي الالوكسان للأرنب الصائمة لمدة 12 ساعة بعد الاذابة على الفور و بتركيز (100 ملغم / كغم) من وزن الجسم عن طريق كانيولا 24 وضعت في وريد الاذن الهامشي the marginal ear vein حيث استمر الحقن لمدة بين دقيقة إلى دقيقتين لتقليل خطر السمية الكلوية من فرط حامض يوريك الدم ، ثم حقنت الحيوانات بـ 10 مل من محلول

سكري % 5 (ناتج عن اذابة 5 غم من سكر الكلوكوز في 95 مل من الماء) تحت الجلد مباشراً بعد حقن الالوكسان (Bacevic *et al.*, 2020) .

زودت الحيوانات بعد الحقن مباشرة بالغذاء وأبدل ماء الشرب بمحلول سكر كلوكوز (20%) لمدة 24 ساعة وذلك لتخفيف صدمة هبوط السكر Hypoglycemia نتيجة المعاملة بالالوكسان ، بعد الحقن الأولي للالوكسان تلقت الحيوانات جرعة ثانية من الالوكسان (100 ملغم كغم⁻¹ عن طريق الوريد) للحفاظ على مستوى السكر في الدم (Wang *et al.*, 2010).

تمّ قياس نسبة الكلوكوز بجهاز (Accu- Chek, Roche Diabetes Care, Inc., Indianapolis, IN, USA) ، اعتبرت الحيوانات التي أظهرت ارتفاعاً ملحوظاً في blood glucose levels أعلى من 250 ملغم ديسيلتر⁻¹ مصابة بداء السكري (Bacevic *et al.*, 2020) .



صورة (2-2) توضح الحقن في وريد الاذن الهامشي للارنب

3.2.2. تقسيم حيوانات التجربة the division of the study animals

وزعت الحيوانات بشكل عشوائي إلى 10 مجاميع experimental group وضعت كل مجموعة في قفص من الحديد بأبعاد (50 cm × 50 cm × 60 cm) للطول والعرض والارتفاع توالياً ، قسمت المجموعات إلى مجموعة قياسية (مجموعة سيطرة Control group) تضم مجموعتين وهي مجموعة السيطرة السالبة والتي لم يستحدث فيها داء السكري، ومجموعة السيطرة الموجبة التي استحدثت فيها داء السكري بواسطة الالوكسان، ومجموعات المعاملة وهي ثمان مجموعات جرعت كل مجموعة منها بنوع وتركيز مختلف من المستخلصات النباتية .

كان تقسيم الحيوانات التجربة كالاتي :

أولاً : مجاميع السيطرة قسمت إلى :

1. مجموعة السيطرة السالبة: الحيوانات في هذه المجموعة سمح لها بالوصول إلى الماء والطعام بحرية من دون تعرضها للمعاملة بالالوكسان أو التجريع بالمستخلص النباتي.
2. مجموعة السيطرة الموجبة: هذه المجموعة عوملت بالالوكسان لاستحداث داء السكري بها ولم تعامل بالمستخلص النباتي بالإضافة إلى ذلك منح الحرية في الوصول إلى الماء والغذاء أيضاً.

ثانياً: مجاميع المعاملة قسمت إلى:

استخدمت النباتات (ثمار *Citrus aurantifolia* وثمار *Elettaria cardamomum* وراتنج *Boswellia sacra*) لعمل اربع توليفات من المستخلصات وحضر كل مستخلص مائي نباتي بتركيزين (500 ملغم كغم⁻¹) و (250 ملغم كغم⁻¹) وبالشكل التالي:

1. المستخلص الثلاثي (*Citrus aurantifolia* و *Elettaria cardamomum* و *Boswellia sacra*) يمكن التعبير عنه بـ (CEBE)
 2. المستخلص الثنائي (*Citrus aurantifolia* و *Boswellia sacra*) يمكن التعبير عنه بـ (CBE)
 3. المستخلص الثنائي (*Elettaria cardamomum* و *Boswellia sacra*) يمكن التعبير عنه بـ (EBE)
 4. المستخلص الثنائي (*Citrus aurantifolia* و *Elettaria cardamomum*) يمكن التعبير عنه بـ (CEE)
- أيضاً المجاميع حقنت بالالوكسان بتركيز 100 ملغم كغم⁻¹ حيث استحدثت فيها داء السكري ثم جرعت بالمستخلصات المذكورة أعلاه بعد أسبوعين من استحداث داء السكري فيها اذ تم توزيعها وفقاً للجدول التالي:

جدول (2 - 3) يوضح توزيع الحيوانات بشكل مجموعات بعد استحداث داء السكري فيها

ت	المجموعة	عدد الحيوانات	نوع المستخلص المجرع	تركيز المستخلص ملغم كغم ⁻¹	المدة باليوم
1	G1	3	الهيل + الليمون الأسود + البستج (CEBE)	500	14
2	G2	3	الهيل + الليمون الأسود + البستج (CEBE)	250	14
3	G3	3	الليمون الأسود + البستج (CBE)	500	14
4	G4	3	الليمون الأسود + البستج (CBE)	250	14
5	G5	3	الهيل + البستج (EBE)	500	14
6	G6	3	الهيل + البستج (EBE)	250	14
7	G7	3	الهيل + الليمون الأسود (CEE)	500	14
8	G8	3	الهيل + الليمون الأسود (CEE)	250	14

4.2.2. وزن حيوانات التجربة Weights of experiment animals

وزنت الارانب باستخدام ميزان اعتيادي تمّ حيث وضعت الحيوانات في علب بلاستيكية مناسبة لأحجامها لمنع حركتها اثناء الوزن ، اذ تمّ وزن الارانب قبل البدء بالدراسة واستمر وزن الارانب بعد استحداث داء السكري وأيضاً قبل عملية المعاملة ، بعد الانتهاء من فترة المعاملة كما وزنت الارانب قبل التشريح وبيضاً وزنت الأعضاء (الكلية والكبد) بعد استئصالها من الارانب.

3.2. التحضيرات النباتية Preparation

1.3.2. جمع نباتات الدراسة Study Plants collection

تمّ شراء النباتات (ثمرة الليمون الأسود المجفف و ثمرة الهيل و راتنج البستج او اللبان) من السوق المحلي من بعض العشابين في مدينة كربلاء اذ نظفت وضعت في علب بلاستيكية لحين الاستخدام .

2.3.2. تحضير المستخلصات المائية النباتية

Preparation of plant aqueous extracts

حضرت المستخلصات المائية للنباتات قيد الدراسة بعد سحق الأجزاء النباتية (ثمرة الليمون الأسود و ثمرة الهيل و راتنج البستج) باستخدام جفنة ثم تمّ مزج ما نسبته 40 غم من النبات مع 160 مل من الماء المقطر بعدها تمّ اكمال السحق باستخدام خلاط كهربائي ثم ترك المزيج لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة 4 م° لغرض النقع ، ثم باستخدام طبقات عدة من الشاش رشح المزيج ، أخذ الراشح ووضع في جهاز الطرد المركزي centrifuge على 3000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق ، بعدها رشح مرة أخرى باستخدام قمع بوخنر مع استعمال ورق ترشيح Whatman بعدها تمّ تجفيف الراشح باستخدام الحاضنة الهوائية عند درجة حرارة 37 م° ، ثم حفظت المستخلصات في علب بلاستيكية محكمة الاغلاق لحين الاستخدام .



صورة (2-3) توضح اشكال المستخلصات النباتية اثناء وبعد التحضير

3.3.2. تقدير المواد الكيميائية النشطة الموجودة في النباتات

Detection of active chemicals found in plants

1.3.3.2. تقدير الفلافونيدات Estimation of flavonoids

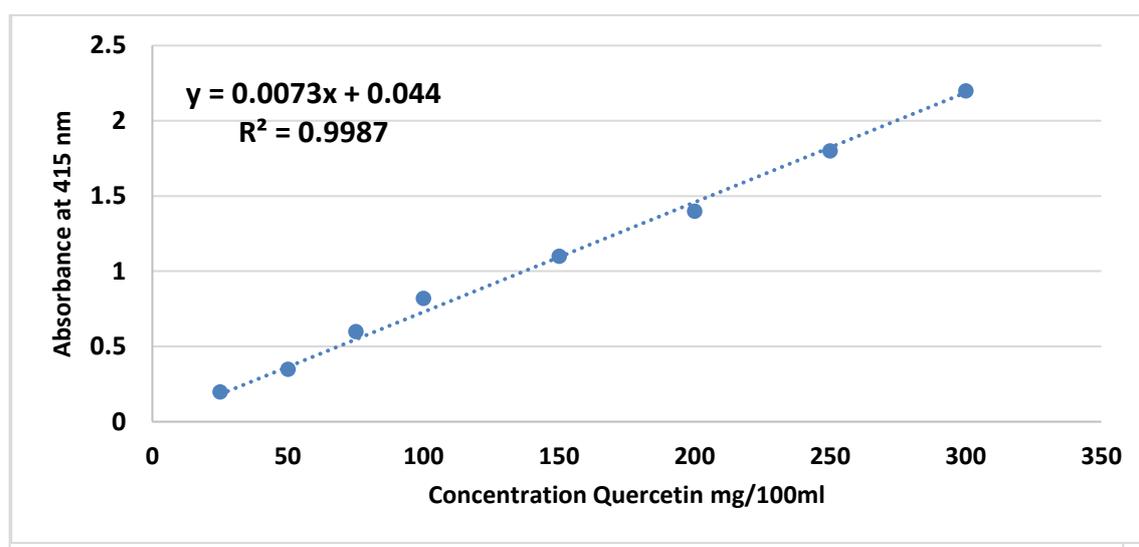
تحديد الطيف الضوئي لمركبات الفلافونويد

حضر المحلول القياسي Quercetin بتركيز 300 ملغم / 100 مل من اذابة 300 ملغم في نسبة قليلة من كحول الإيثانول و اكمل الحجم إلى 100 مل ثم تمّ التخفيف إلى (25 ، 50 ، 80 ، 100 ، 150 ، 200 ، 250) كمحالييل قياسية لإنشاء منحنى معايرة ، تمّ مزج (0.5 مل) العينات القياسية المحضرة بمقدار مع 1.5 مل 95% إيثانول (حجم / حجم) ، و 0.1 مل من نترات الألمنيوم 10% ، 0.1 مل من 1 مول / لتر أسيتات (خلات) البوتاسيوم و 2.8 مل ماء منزوع الأيونات ، في المحلول الكفؤ البلاستيك ، تمّ استبدال حجم 10% 3 (NO) بنفس الحجم من الماء منزوع الأيونات. بعد الحضانة عند درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة ، تمّ قياس امتصاص خليط التفاعل عند 415 نانومتر. تمّ التعبير عن مركبات الفلافونويد على أنها QE.

(Pavun *et al.*, 2018; Sen *et al.*, 2013 ; Ribarova & Atanassova, 2005)

الحسابات

تمّ استخراج كمية الفلافونيدات الكلية من المنحنى القياسي التالي:



شكل (1-2) يوضح المنحنى القياسي لتركيز الفلافونويد

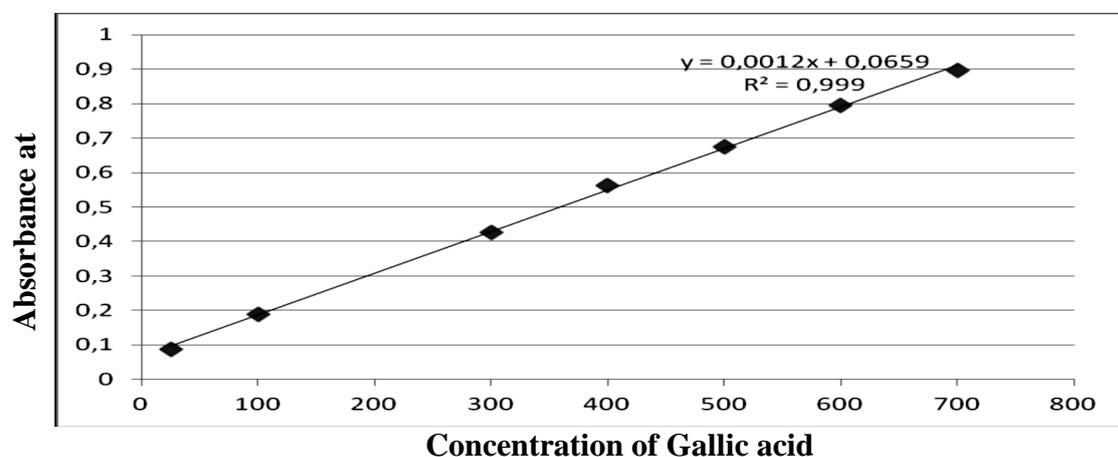
2.3.3.2. تقدير الفينولات

Estimation of phenols

حضر محلول Gallic acid القياسي بتركيز 600 مايكروغرام / مل بإذابة 0.60 غم من Gallic acid في كمية من الماء المقطر و اكمل الحجم إلى 1 لتر ثم حضرت تراكيز من محلول Gallic acid يوضح الجدول التالي محلول Gallic حيث اضيف حجوم من محلول Gallic acid بواقع انبوبي لكل حجم و اضيف الحجم المناسب من الماء المقطر

تركيز Gallic acid mg/ml	الحجم النهائي مليتر	من الماء لمقطر	من محلول Gallic acid	رقم الانبوبة
600	1	0	1	1
500	1	0.2	0.8	2
400	1	0.4	0.6	3
300	1	0.6	0.4	4
200	1	0.8	0.2	5
160	1	0.9	0.1	6
0	1	1	0	7

وبعدها اضيف 1 مل من كاشف الفينول Folin-Ciocaltaeu و بعدها اضيف 10 مل من محلول كربونات الصوديوم ثم يضاف 13 مل من ماء خالي من الايونات Deionized water ثم مزج المحلول جيدا ، حُفظ المزيج في الظلام لمدة 90 دقيقة عند درجة حرارة 23 م° و استخدم التركيز الأخير لمعايرة الجهاز blank ، تمَّ قراءة الامتصاص عند 760 نانومتر و سجلت البيانات لرسم منحنى القياس بتمثيل Gallic acid على العمود السيني و الامتصاصية على العمود الصادي. (Sasadara & Wirawan 2021; Jaradat et al., 2015)



شكل (2 - 2) يوضح المنحنى القياسي لتركيز الفينولات

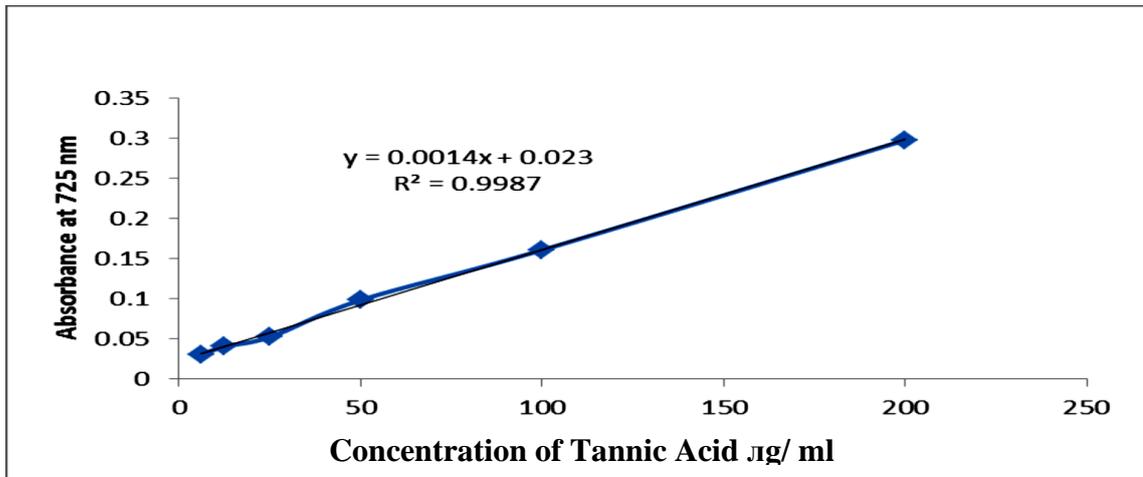
3.3.3.2. تقدير التانينات

Estimation of tannins

باستخدام الكاتشين (Catechin) كمحلول قياسي وعلى طريقة Broadhurst 1978 تم تقدير نسبة التانينات ، اذ تمَّ اخذ مقدار حجمي 400 ميكرو لتر من المستخلص ثم اضيف إلى 3 مل من محلول الفانيلين (vanillin) بمقدار (4 % v/w ميثانول) و 1.5 مل حامض الهيدروكلوريك المركز HCL ، تمَّت القراءة بعد بـ 15 دقيقة من الحضان و عند 500 نانومتر . تمَّ تحديد محتوى التانين عن طريق استقراء منحنى المعايرة الذي تمَّ اعداده من محلول (Catechin)، تمَّ التعبير عن التانين كمليغرامات من مكافئات الكاتشين (Catechin) / غم من العينة المجففة.

تحدد محتوى التانينات في المستخلصات طريقة Folin و Ciocalteu المعدلة . تمَّ أخذ محلول (Tannic Acid) القياسي المكون من ست تركيزات مختلفة (6.25 ، 12.5 ، 25 ، 50 ، 100 و 200 ميكروغرام / مل) ومن المستخلصات (200 ميكروغرام / مل) في 0.1 مل موضوعة في أنابيب اختبار مختلفة مميزة. ثم تمت إضافة 7.5 مل من الماء المقطر و 0.5 مل من كاشف Folin Phenol و 1 مل من محلول كربونات الصوديوم بنسبة 35% وتمَّ تعديل الحجم أخيرًا حتى 10 مل بالماء المقطر. تمَّ رج الخليط جيدًا ، وحفظه في درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة وتمَّ قياس الامتصاص باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند 725 نانومتر مقابل blank. تمَّ التعبير عن إجمالي محتوى التانين في المستخلصات على أنه مكافئ لحمض التانيك (TAE).

(Paško *et al.*, 2019 ; Mohammed & Manan, 2015 ; Islam *et al.*, 2015)



شكل (2 - 3) يوضح المنحنى القياسي لتركيز التانينات

Estimation of alkaloids

4.3.3.2. تقدير القلويدات

تقدير إجمالي القلويدات

• محلول Bromocresol الأخضر

حضر محلول Bromocresol الأخضر بتسخين 69.8 ملغم من البروموكريزول الأخضر مع 3 مل من 2N NaOH و 5 مل من الماء المقطر حتى الذوبان تمامًا واكمل الحجم إلى 1 لتر بالماء المقطر.

• إعداد المنحنى القياس

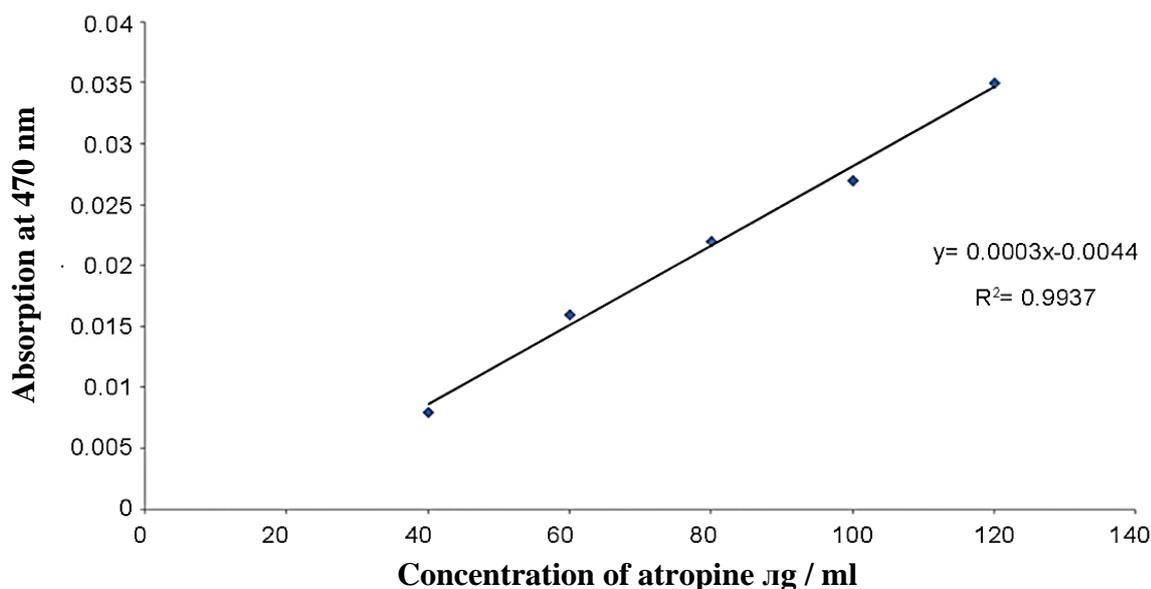
حضر محلول Atropine القياسي عن طريق إذابة 1 ملغم من atropine النقي في 10 مل من الماء المقطر ثم تمَّ قياس الأجزاء المأخوذة (0.4 ، 0.6 ، 0.8 ، 1 و 1.2 مل) من محلول Atropine القياسي بدقة ونقل كل منها إلى مسارات فصل مختلفة ، ثم تمَّ أخذ 5 مل من محلول فوسفات pH 4.7 و 5 مل محلول BCG ، ثم تمَّ رج الخليط مع 1 و 2 و 3 و 4 مل من الكلوروفورم. ثم جمعت المستخلصات في دورق حجمي سعة 10 مل ثم تمَّ تخفيفه لضبط المحلول باستخدام الكلوروفورم. تمَّ قياس امتصاص المركب في الكلوروفورم عند طيف قدره 470 نانومتر مقابل Blank المحضر على النحو الوارد أعلاه ولكن بدون الأتروبين.

• التقدير النوعي (اختبار للقلويدات)

أكد وجود القلويدات بطريقة Dragendroff ، إذ تمت إذابة جزء من المستخلص في حمض الهيدروكلوريك المخفف وأضيفت قطرتان من Dragon drop's ، يشير الراسب البلوري إلى وجود القلويد في العينة التي أظهرت قلويد موجب خضعت بعد ذلك لمزيد من التقييم الكمي.

• فصل شبه القلويد

تمت إذابة جزء من بقايا المستخلص في 2N HCL ثم تمت ترشيحه، تمَّ نقل 1 مل من هذا المحلول إلى قمع فصل وغسل بـ 10 مل من الكلوروفورم (3 مرات). تمَّ تعديل الرقم الهيدروجيني PH لهذا المحلول إلى متعادل مع 0.1 N هيدروكسيد الصوديوم. ثم تمت إضافة 5 مل من محلول BCG و 5 مل من محلول الفوسفات إلى هذا المحلول. تمَّ رج الخليط واستخلاص المعقد مع 1 ، 2 ، 3 و 4 مل كلوروفورم بالرج القوي ، ثم تمَّ جمع المستخلص في دورق حجمي سعة 10 مل وتمَّ تخفيفه باستخدام الكلوروفورم. (Ajanal et al., 2012).



شكل (2 - 4) يوضح المنحنى القياسي لتركيز القلويدات

5.3.3.2. تحديد نشاط مضادات الأكسدة باستخدام تقنية DPPH

حدد نشاط إزالة الجذور الحرة بطريقة طيفية ضد جذور DPPH المستقرة، حيث تمَّ خلط مقدار 2.0 مل من المستخلص المائي، مع حجم مساوٍ من محلول DPPH الميثانولي (0.004%). تمَّ تحديد امتصاص كل عينة عند 517 نانومتر بعد الحضان لمدة 10، 20 و 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة، تمَّ استخدام ترولوكس Trolox كعنصر تحكم إيجابي. حسب نشاط الازالة (%) من قيم الامتصاصية باستخدام المعادلة التالية :

$$\text{DPPH scavenging activity (\%)} = \frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \times 100$$

A_0 = الامتصاص لعينة السيطرة .

A_1 = هو امتصاص العينة (Arina et al., 2019 .; Bui et al., 2021).

Blood Sample collection

4.2. جمع عينات الدم

أخذ وزن الارانب في نهاية التجربة ومنعها من الاكل لمدة 12 ساعة ثم خدرت بمادة الكلوروفورم، سحب 10 مل من كل حيوان بعد طعنة قلب مباشرة Cardiac puncture بواسطة محاقن طبية سعة 5 مل ووضعت في انبوبة اختبار لفصل المصل Serum separation gel tube لغرض دراسة معايير الدم الفسيولوجية (تحليل لصورة الدهون في الدم Lipid profile) والتي شملت (الكوليسترول و الكليسيريدات الثلاثية TG والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة

جداً VLDL والبروتين الدهني منخفض الكثافة LDL والبروتين الدهني عالي الكثافة HDL)، كما أجريت فحوصات Antioxidant وهي (بيروكسيد الدهون و الجلوتاثيون)، اذ وضعت في جهاز الـ Centrifuge بسرعة 4000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق لغرض فصل المصل ثم تمّ سحبه بواسطة الماصة الدقيقة (micropipette) ووضع في Eppendorf tubes بعدها حفظ في التجميد بدرجة - 20 م° لاستخدامها في اجراء الاختبارات الكيموحيوية و هي : الكوليسترول و الكليسيريدات الثلاثية و البروتين الدهنية منخفضة الكثافة جداً VLDL و البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL و البروتين الدهني عالي الكثافة HDL و Lipid Peroxidation و Reduce و Glutathione.

5.2. الفحوصات الكيمائية الحيوية Biochemical Assays

قيس المستوى الكلي لصورة الدهون في الدم (TC، TG، HDL، LDL، VLDL) لتحديد القيم الأساسية والتحقق من زيادة صورة الدهون فترة الدراسة، تمّ تحضير المصل بالطرد المركزي في أجهزة الطرد المركزي الدقيقة عند 4000 دورة في الدقيقة من أجل 10 دقائق.

1.5.2 قياس صورة الدهون

1.1.5.2 قياس مستوى الكوليسترول الكلي في المصل

Measuring total cholesterol level in the serum (TC)

1- مكونات الكاشف: Reagent composition

R 1 Buffer	PIPES pH 6,9	90 mmol/L
	Phenol	26 mmol/L
R 2 Enzymes	Cholesterol esterase (CHE)	300 U/L
	Cholesterol oxidase (CHOD)	300 U/L
	Peroxidase (POD)	1250 U/L
	4 – Aminophenazone (4-AP)	0,4 mmol/L
CHOLESTEROL CAL	Cholesterol aqueous primary standard 200 mg/dL. Contains Triton X-114 10-15%.	

2- مبدأ العمل: Principle of the method

الكوليسترول الموجود في العينة ينتج مركبًا ملونًا، وفقًا للتفاعل التالي:



تتناسب كثافة اللون المتكون مع تركيز مستوى الكوليسترول في العينة.

3- طريقة العمل: Procedure

استخدمت ثلاثة أنابيب اختبار هي (المحلول القياسي standard، العينة sample، والكفؤ

(blank

Blank	Standard	Sample	
1,0	1,0	1,0	الكاشف (mL) WR
--	10	--	المحلول القياسي (μL) Standard
--	--	10	العينة (μL) Sample

مزجت الأنابيب جيدًا ثم تركت لمدة 5 دقائق عند درجة حرارة الحاضنة Incubator، ثم تمَّ قراءة الامتصاصية باستخدام spectrophotometer عند الطول الموجي 500 نانوميتر.

4- الحسابات: Calculations

حسب مستوى الكوليسترول الكلي وفقًا للقانون التالي

$$\text{Cholesterol in the sample (mg/dL)} = \frac{A_{\text{sample}} \times n}{A_{\text{standard}}}$$

$n = 200$ هو تركيز المحلول القياسي

A_{sample} = الامتصاصية للعينة

A_{standard} = الامتصاصية للمحلول القياسي

Conversion factor : $\text{mg / dL} \times 0.0258 = \text{mmol / L}$

تمَّ تقدير نسبة الكوليسترول بطريقة (Allain *et al.*, 1974).

2.1.5.2. قياس مستوى الكليسيريدات الثلاثية في الدم :

Measuring the level of Triglycerides (TG) in serum

1- مكونات الكاشف: Reagent composition

R 1	GOOD pH 7.5	50 mmol/L
Buffer	p-Chlorophenol	2 mmol/L
R 2 Enzymes	Lipoprotein lipase (LPL)	150000 U/L
	Glycerolkinase (GK)	500 U/L
	Glycerol-3-oxidasa (GPO)	2500 U/L
	Peroxidase (POD)	440 U/L
	4 – Aminophenazone (4-AP)	0.1 mmol/L
	ATP	0.1 mmol/L
Triglycerides Cal	Triglycerides aqueous primary standard	200 mg/dL

2- مبدأ العمل: Principle of the method

الكليسيريدات الثلاثية الموجود في العينة ينتج مركبًا ملونًا، وفقًا للتفاعل التالي:



شدة اللون تتناسب مع تركيز TG في العينة. تمّ القياس بطريقة (Fassati & Principe 1982).

3- طريقة العمل: Procedure

استخدمت ثلاثة أنابيب اختبار هي (المحلول القياسي standard، العينة sample، والكفؤ (blank

	Blank	Standard	Sample
WR (mL)	1,0	1,0	1,0
Standard (μL)	--	10	--
Sample (μL)	--	--	10

مزجت الأنابيب جيداً ثم تركت لمدة 5 دقائق عند درجة حرارة الحاضنة Incubator ثم تمَّ قراءة الامتصاصية باستخدام spectrophotometer عند الطول الموجي 500 نانوميتر.

4- الحسابات: Calculations

حسبت مستوى الكوليسترول الكلي وفقاً للقانون التالي

$$5- \text{Cholesterol in the sample (mg/dL)} = \frac{A_{\text{sample}} \times n}{A_{\text{standard}}}$$

$n = 200$ هو تركيز المحلول القياسي

A_{sample} = الامتصاصية للعينة

A_{standard} = الامتصاصية للمحلول القياسي

Conversion factor : $\text{mg / dL} \times 0.0258 = \text{mmol / L}$

3.1.5.2. قياس مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL في الدم :

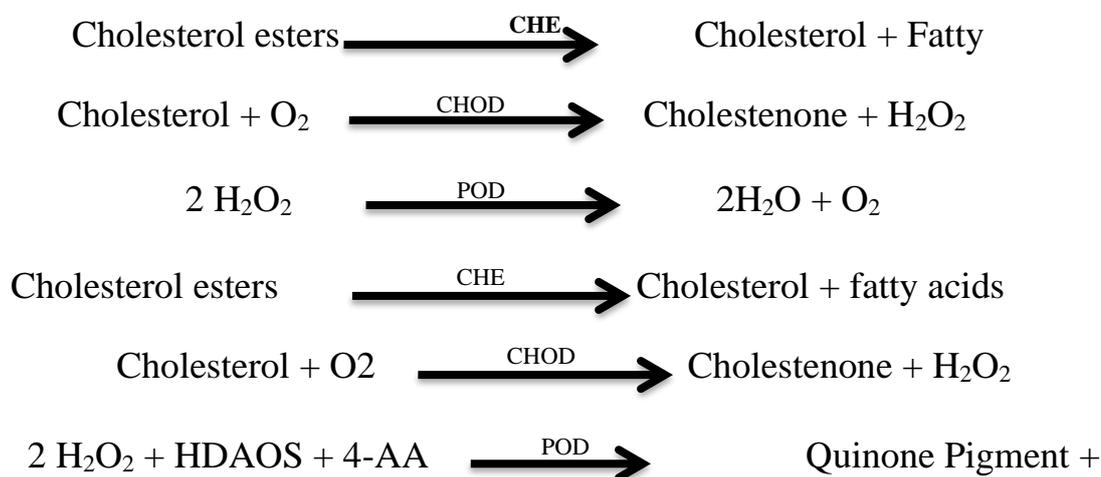
Measurement of High-Density Lipoprotein (HDL) in the serum

1- مكونات الكاشف: Reagent composition

R1	N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulphonic acid pH 6,6	100 mM
	N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline (HDAOS)	0,7 mM
	Cholesterol Esterase	≥ 800 U/L
	Cholesterol oxidase	≥ 500 U/L
	Catalase	≥ 300 U/L
	Ascorbic oxidase	≥ 3000 U/L
R2	N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulphonic acid pH 7,0	1,1 mmol/L
	4 – Aminoantipyrine (4-AA)	100 mM
	Peroxidase	≥ 3500 U/L

2- مبدأ العمل: Principle of the method

اجريّ الفحص على خطوتين :



كثافة اللون تتناسب مع تركيز HDL-C في العينة. تمّ التقدير بطريقة (Lopes *et al.*, 1977).

3- طريقة العمل: Procedure

أ. ظروف الفحص: Assay conditions

▪ الطول الموجي: 600 - 700 نانومتر

▪ الكوفيت Cuvette: مسار ضوء 1 سم

ب. درجة الحرارة: 37 درجة مئوية

ج. ضبط الجهاز إلى الصفر بالماء المقطر.

د. الماصة في الكوفيت:

	Blank	Standard	Sample
R1 (μL)	300	300	300
standard (μL)	--	3	--
Sample (μL)	--	--	3

هـ. خلط واحتضان لمدة 5 دقائق. عند 37 درجة مئوية.

و. قرأت الامتصاصية (A1) للعينات والمحلل القياسي.

ز. اضافة:

	Blank	Standard	Sample
R2	100	100	100

ح. مزج واحتضان لمدة 5 دقائق. عند 37 درجة مئوية.

ط. تمّ قراءة الامتصاصية (A2) للعينات والمحلل القياسي مقابل blank.

ي. حسب زيادة الامتصاصية $\Delta A = A2 - A1$.

4- الحسابات: Calculations

حسب تركيز الكوليسترول HDL في العينة باستخدام الصيغة العامة التالية:

$$\text{of HDL in the sample (mg/dL)} = \frac{\text{sample}}{\text{standard}} \times \text{C.STD} \times 2$$

C.STD = قيمة الحلول القياسي و تقدر بـ (50 mg / dl)

2 = عامل التخفيف بالمزج مع عامل الترسيب Precipitating reagent

Conversion factor: mg/dL x 0.0259 = mmol/L

4.1.5.2. قياس مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL و البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً VLDL في الدم :

Measurement of serum low density lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) and very low-density lipoprotein (VLDL):

حسبت تركيزات LDL-C و VLDL من معادلة فريدوالد Friedewald :
(Friedewald *et al.*, 1972).

$$\text{LDL -C} = \text{Total cholesterol (TC)} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C})$$

$$\text{LDL} = \text{TC} - (\text{HDL} + \text{VLDL})$$

$$\text{VLDL-C} = \text{Triglycerides} / 5, \text{VLDL} = \text{TG} / 5$$

Detecting Antioxidants

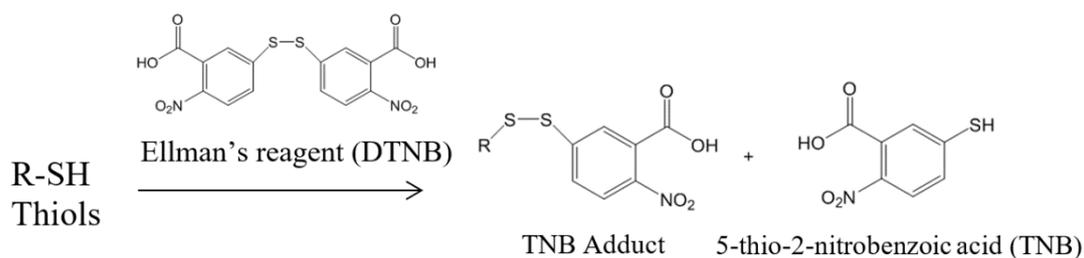
2.5.2. الكشف عن مضادات الاكسدة

Glutathione level estimation

1.2.5.2. تقدير مستوى الجلوتاثيون

المبدأ

كاشف المانز (Dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB)) هو كاشف يمكن اختزاله بسهولة بواسطة مركبات الجلوتاثيون لإنتاج مركب أصفر شديد الكثافة اللونية، والذي يمتلك امتصاص أعظم عند الطول الموجي 412 نانومتر ويتناسب طردياً مع تركيز الكلوثاثيون، كما في الشكل (5-2)



الشكل (2 - 5) تقدير الجلوتاثيون بواسطة كاشف المانز

مكونات و تحضير الكاشف

1. محلول SSA: تم إذابة مسحوق SSA في 50 مل من الماء واحفظها عند 4 درجات مئوية.

2. الجلوتاثيون المخفف القياسي : تمت إضافة 2 ميكرو لتر من الجلوتاثيون القياسي إلى 198 ميكرو لتر من محلول SSA.
3. محلول الإنزيم المخفف: تمت إضافة 2 ميكرو لتر من الإنزيم Enzyme إلى 130 ميكرو لتر من محلول الفحص Assay buffer .
4. محلول NADPH المخفف : أضيف 5 ميكرو لتر من NADPH إلى 1250 ميكرو لتر Assay buffer للمقايسة
5. خليط العمل : أضف 114 ميكرو لتر من محلول الإنزيم المخفف و 114 ميكرو لتر من DTNB إلى 4 مل من Assay buffer .

الكمية	مكونات الكاشف
g 2.5	SSA powder
mL25	Assay buffer
μ L20	Glutathione standard
mL 1.0	DTNB
μ L 25	NADPH
μ L 20	Enzyme

طريقة العمل :

أ . تحضير Glutathione standard

أحضر 6 انابيب اختبار حيث تمّ إضافة 110 ميكرو لتر من محلول SSA إلى انبوبة الاختبار رقم 1 ، ثم اضيف 110 ميكرو لتر من محلول الجلوتاثيون القياسي المخفف في انبوبة الاختبار رقم 1 ثم تمّ خلطه جيداً في الانبوب رقم 1 للحصول على الجلوتاثيون القياسي بتركيز 50 ميكرومول ، بعدها تمّ نقل 110 ميكرو لتر من الجلوتاثيون القياسي 50ميكرومول من أنبوب الاختبار رقم 1 إلى الانبوب رقم 2 وتمّ خلطه جيداً للحصول على الجلوتاثيون القياسي 25 ميكرومول ، ثم كررت الخطوة للأنابيب من 3 إلى 5 لتخفيف الجلوتاثيون القياسي بشكل متسلسل فيما اعتبرت انبوبة الاختبار رقم 6 blank . تمّ اجراء التخفيف حسب الجدول التالي :

الانبوبة 6	الانبوبة 5	الانبوبة 4	الانبوبة 3	الانبوبة 2	الانبوبة 1	
Blank	3.125 µM	6.25 µM	12.5 µM	25 µM	50 µM	A
Blank	3.125 µM	6.25 µM	12.5 µM	25 µM	50 µM	B

ب. تحضير كاشف العمل والقياسات

أعد الحجم المناسب من كاشف عمل اختبار الجلوتاثيون اذ تمّ اعداد 150 ميكرو لتر من خليط العمل و 50 ميكرو لتر من محلول NADPH المخفف . ثم تمّ إضافة 150 ميكرو لتر من خليط العمل في يحتوي الجلوتاثيون القياسي و العينة و blank ، ثم اضيف 50 ميكرو لتر من محلول NADPH المخفف . بعدها تمّ القياس عن الامتصاصية عند 412 nm .

حسابات الجلوتاثيون:

حسب مستوى الجلوتاثيون لعينات الاختبار بناءً على المنحنى القياسي عند OD 412 nm

باستخدام المعادلة التالية لحساب نسبة الجلوتاثيون في عينات الاختبار :

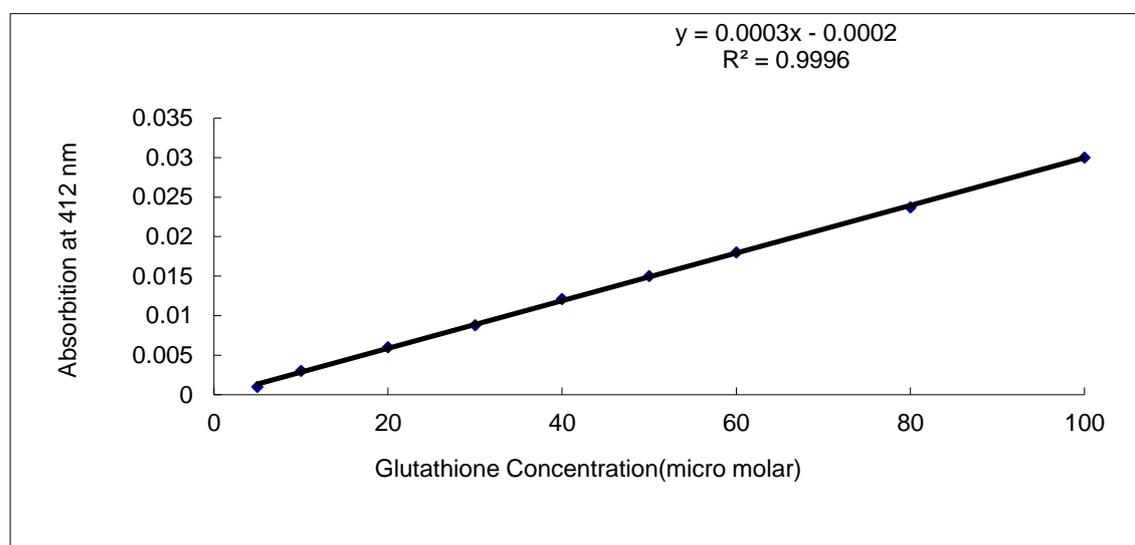
$$[GSH_{total}] = 2 \times \frac{\Delta OD_{412nm/min} - B}{A} \times \text{sample dilution}$$

$\Delta OD =$ الامتصاصية عند 412nm

sample = A

Min- B = متوسط المحور الصادي

(Rahman *et al.*, 2006; Components *et al.*, n.d)



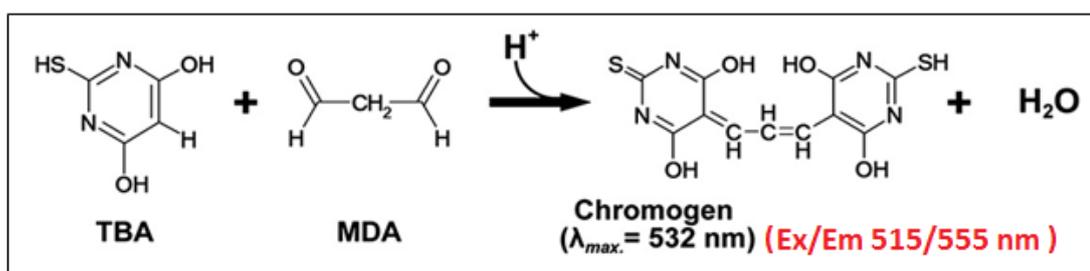
شكل (2 - 6) المنحنى القياسي لتركيز الجلوتاثيون

2.2.5.2. تقدير مستوى بيروكسيد الدهون

Determination of lipid peroxide level

المبدأ :

قيّم بيروكسيد الدهون في الأمصال بواسطة حمض الثيوباربيتوريك (TBARS)، يعطي اختبار TBARS أداة أساسية وقابلة للتكرار وموحدة لقياس بيروكسيد الدهون في المصل. تقاس MDA-TBA adduct المصمم من خلال استجابة MDA و 1,3-ديثيل-2-ثيوباربيتوريك (DETBA) تحت درجة حرارة عالية (90-100 درجة مئوية) في ظروف حمضية قياساً لونيّاً عند 540-530 نانومتر أو قياس الفلور عند درجة حرارة يبلغ طول موجة الإثارة 515 نانومتر وطول موجة الانبعاث 555 نانومتر، هذا التفاعل له حساسية أعلى بكثير عند قياسه بقياس الفلور.



شكل (2 - 7) إضافة الـ MDA-(TBA)₂ (Jo & Ahn)

الكواشف

1. sodium dodecyl sulfate (SDS) SDS
2. 1 M HCl
3. 1,1,3,3-tetramethoxypropane رباعي ميثوكسي بروبان
4. TCA (tri chloro acetate) (ثلاثي كلورو أسيتات)

طريقة العمل Procedure :

1. تمّ وضع 100 ميكرو لتر من المصل و 0.5 مل من 10% SDS في أنبوب اختبار
2. اضيف 0.514 ميكرو لتر من كاشف TBA ، و كاشف TBA عبارة عن خليط من احجام متساوية من محلول مائي 0.67% TBA وحمض الخليك الجليدي.

3. يسخن مقدار 7.0 مل خليط التفاعل عند 95 م° و (PH 2.0) و لمدة 45 دقيقة في حمام زيتي .
4. تم غمر أنبوب التفاعل على الفور في ماء مثلج ليبرد.
5. بعد التبريد لمدة 10 دقائق ، اضيف 5 مل كلوروفورم ويدور الأنبوب .
6. بعدها تمّ عمل طرد المركزي عند 3000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق ، ثم تم سحب الطبقة المائية العلوية لغرض قياس الطيف الضوئي عند امتصاصية 532.5 نانومتر مقابل blank ، و تمّ تحديد البروتين باستخدام ألبومين مصل البقر كمعيار .
7. من منحني المعايرة القياسي ، الذي تم الحصول عليه باستخدام محلول رباعي إيثوكسي بروبان مع كاشف TBA بالإجراءات المذكورة أعلاه ، يمكن التعبير عن مستوى بيروكسيد الدهون بدلالة malondialdehyde لكل مجم بروتين .

(Guillen & Guzman 1998 ;Ogura *et al.*, 1987)

Histological Preparations

6.2. التحضيرات النسجية

Anatomy of Animals

1.6.2. تشريح الحيوانات

بعد انتهاء الدراسة تمّ التضحية بالحيوانات بواسطة التخدير بمادة الكلوروفورم Chloroform لاستئصال الأعضاء (الكبد والكلية والبنكرياس) وذلك بعمل شق طولي في البطن باستخدام معدات تشريحية خاصة ثم استخدم الميزان الحساس في قياس أوزان الأعضاء التي تمّ جمعها بعدها وضعت في علب بلاستيكية خاصة و معقمة وضعت فيها مادة حافظة هي الفورمالين 10% ثم استمر الحفظ لمدة 48 ساعة حتى اجري لها التقطيع النسيجي.

2.6.2. تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological sections

حفظت العينات بعد استئصالها من الحيوانات في الفورمالين 10 % لمدة 48 ساعة استخرجت العينات من الفورمالين وغسلت بكحول أثيلي بتركيز 70 %، ثم أجريت عليها الخطوات الآتية:
(Suvarna *et al.*, 2018)

1. الإنكاز Dehydration:

نقلت العينات بعد غسلها بالماء إلى سلسلة من التراكيز التصاعدية للكحول الايثيلي وكما يلي:

كحول ايثيلي بتركيز 70% لمدة ساعتين.

كحول ايثيلي بتركيز 80% لمدة ساعتين.

كحول ايثيلي بتركيز 90% لمدة ساعتين.

كحول ايثيلي بتركيز 95% لمدة ساعتين.

كحول ايثيلي بتركيز 100% لمدة ساعتين.

كحول ايثيلي بتركيز 100% لمدة ساعتين.

والغرض من هذه العملية هو سحب الماء من داخل العينة.

2. الترويق Clearing:

وضعت العينات في الزايلين Xylene لمدة نصف ساعة لغرض ترويقها وجعلها شفافة وسهلة الارتشاح مع الشمع .

3. الارتشاح Infiltration:

بعد الانتهاء من الترويق نقلت العينات إلى قناني حاوية على شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 55 درجة مئوية لمدة 15 دقيقة في فرن كهربائي درجة حرارته 59 – 60 درجة مئوية وذلك لإبقاء الشمع منصهراً، ولضمان تشريب العينات بشكل كامل، بعدها نقلت إلى قناني أخرى حاوية أيضاً على شمع البرافين المنصهر داخل الفرن لمدة ساعة، إذ يدخل شمع البرافين بين خلايا النسيج لإكسابه التقوية للعملية اللاحقة، وهي الطمر.

4. الطمر Embedding:

تمّ بهذه الخطوة تهيئة النسيج لعملية التقطيع، إذ تمّ طمر العينات بنوع الشمع المستعمل في عملية الارتشاح نفسه. إذ سكب الشمع المنصهر في قالب خاص، ثم نقلت العينات إلى القالب Block لغرض تقطيعها إلى مقاطع نسيجية رقيقة. وثبتت العينات بواسطة ابرة ساخنة Hot needle لمنع حدث فقاعات ويكون سطح القطع بشكل موازي لقاعدة القالب. وروعي بأنه عند سكب الشمع داخل القالب يسكب مرة واحدة بدون تردد

لمنع تكون طبقتين من الشمع أو تكون فقاعات هوائية داخل الشمع، بعد ذلك بُرد قالب بسرعة بوساطة الماء البارد.

5. التشذيب **Trimming**:

شدبت وجوه القالب الحاوي على العينة بشكل يتلاءم مع حجم العينة لغرض التحضير لعملية التقطيع .

6. التقطيع **Sectioning**:

تمّ تثبيت القالب في جهاز المشراح **Microtome**، إذ قطعت العينات بسمك (6-4) مايكرومتر وعلى شكل شريط **Ribbon** من المقاطع المتسلسلة.

7. الارساء **Mounting** :

حضرت شرائح زجاجية نظيفة وضعت عليها مادة لاصقة **Mayers albumin**، وقد حملت أشرطة المقاطع على هذه الشرائح بعد أن وضعت في حمام مائي بدرجة حرارة 56 درجة مئوية لغرض فرش النسيج ولمدة دقيقتين، بعد ذلك تركت الشرائح لتجف على صفيحة ساخنة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة.

8. التصبغ **Staining**:

وضعت الشرائح الزجاجية في محلول التولوين **Toluene** لمدة نصف ساعة لإزالة شمع البرافين من العينات، وقد مررت الشرائح في سلسلة تنازلية من الكحول الأثيلي وبتراكيز 100، 90 %، 80 %، لمدة 10 دقائق في كل تركيز لغرض استعادة الماء إلى داخل النسيج **Hydration**. بعدها مررت في الماء المقطر لمدة 5 دقائق ثم وضعت في محلول صبغة الهيماتوكسولين **Haematoxylin** لمدة 5-10 دقائق بعد ذلك غطست بالماء المقطر أربع مرات ومن ثم بالكحول الحامضي مرتين. بعدها غسلت بماء الحنفية الجاري ولمدة 5 دقائق ووضعت في صبغة الأيوسين **Eosin** لمدة 15-30 ثانية ثم غطست بماء الحنفية 5 – 7 مرات، مررت الشرائح بعد ذلك بسلسلة تصاعدية من الكحول الأثيلي وبتراكيز 70 %، 80 %، 90 % و 100 % ثم وضعت في محلول الزايلين لغرض الترويق.

9. التحميل Mounting:

استخدم وسط التحميل بلسم كندا Canada – balsam ثم وضعت الشرائح الزجاجية على صفيحة ساخنة Hot plate بدرجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة لغرض التجفيف.

Statistical analysis

7.2. التحليل الإحصائي

تمّ تحليل النتائج احصائياً باستخدام برنامج Social Package Statistical System (SPSS) ، واختبرت الفروقات بين متوسطات القيم بطريقة تحليل التباين أحادي الاتجاه (ANOVA) (Almundarij *et al.*, 2020) ، وتمّ التعبير عن جميع البيانات على أنها متوسط \pm الخطأ القياس (Mean \pm SD) ، وتمّ اعتبار $P < 0.05$ تمثّل أقل فرق معنوي LSD (Chen *et al.*, 2015) .



الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

Results & Discussion



3. النتائج و المناقشة Results and discussion

1.3. التقدير النوعي و الكمي للمستخلصات النباتية

Qualitative and quantitative determination of plant extracts

بحث عن المكونات الفعالية و للمستخلصات النباتية الأربعة وهي (CBE و CEE و EBE و CEE) عن طريق استخدام الكواشف الكيميائية ، اذ أظهرت الكشوفات وجود مواد فعالة مثل (الفلافونيد و الفينولات و التانينات و القلويدات) اضافة إلى عمل اختبار DPPH ، اذ لوحظ امتلاك المستخلصات للمكونات الفعالية (الفلافونيد و الفينولات و التانينات و القلويدات) وبنسب متفاوتة، اذ اظهر المستخلص EBE اعلى نسبة من الفلافونيدات فيما كانت نسبتها أقل في المستخلص CBE ، كما اظهر المستخلص CBE اعلى نسبة تواجد للفينولات فيما كان المستخلص CEE أقل تواجدا للفينولات ، من ناحية أخرى يلاحظ ان اعلى محتوى للتانينات يوجد في المستخلص CEE و CEE توالياً ، فيما اظهر المستخلص EBE أقل محتوى من التانينات ، كما كان محتوى القلويدات متساوي تقريباً في جميع المستخلصات .

الجدول (1-3) يوضح التقدير النوعي و الكمي للمواد الفعالة للمستخلصات النباتية

ت	المستخلص الكشف	CEBE	CBE	EBE	CEE	وحدة القياس
1	الفلافونيدات	0.67416667	0.15166667	1.00833333	0.34083333	(GAE)/g
2	الفينولات	5.9375	5.9875	5.79375	5.49375	(Catechin)/g
3	التانينات	2.05058824	1.31882353	1.28588235	2.00235294	(Quercetin)/g
4	القلويدات	2.333333	2.015873	2.253968	2.190476	mg/g

كذلك اجري اختبار الكسح الجذري DPPH للمستخلصات ، تقنية DPPH طورت بواسطة Blois في عام 1958 وكان الهدف منها تحديد فعالية مضادات الاكسدة اذ تعتمد على استخدام جذر حر هو α , α -diphenyl- β - picrylhydrazyl و الذي يختصر بـ (DPPH) وتركيبه الكيميائي هو $C_{18}H_{12}N_5O_6$ ، يعتمد الكشف عن قابلية مضادات الاكسدة المراد معرفة نشاطها على كبح هذا الجذر الحر، اما الية العمل فتتمثل بنقل الكترون فردي من الجذر الحر (DPPH) إلى مضاد الاكسدة و الذي يمثل ذرة هيدروجين مقابلة (Kedare & Singh, 2011).

اختبار DPPH يمكن ان يوضح من خلال الجدولين التاليين :

الجدول رقم (2-3) يوضح زمن التثبيط للـ DPPH

CEE	EBE	CBE	CEBE	رقم العينة / الزمن دقيقة
29.6341463	16.89024	18.71951	24.7561	10
34.695122	20	20.4878	29.57317	20
39.8780488	23.29268	24.63415	34.87805	30

الجدول رقم (3-3) يوضح المكافئ للـ DPPH بالنسبة للمليغرام ترولكس / الغرام

CEE	EBE	CBE	CEBE	رقم العينة / الزمن دقيقة
0.98780488	0.563008	0.623984	0.825203	10
1.15650407	0.666667	0.682927	0.985772	20
1.32926829	0.776423	0.821138	1.162602	30

Induction of Diabetes Mellitus

2.3. استحداث داء السكري

تمّ اخذ قياس مستوى السكر في الدم للأرانب قبل البدء بالدراسة اذ بلغ متوسط مستوى السكر بشكل عام (3.254 ± 98.28) ملغم ديسيلتر¹⁻ ثم اختير منها 27 ارنب لغرض استحداث داء السكري بواسطة حقن 100 ملغم / كغم من الالوكسان في وريد الاذن الهامشي ، بعد أسبوع من الحقن اجريت حقنة ثانية كان الغرض منها هو تثبيت مستوى السكر في الدم . كان الغرض من استخدام تركيز الـ 100 ملغم / كغم هو اعتمادها إستراتيجية متبعة لتقليل الهلاكات الحاصلة عند استخدام التراكيز القاتلة (150 ملغم / كغم) وهو مطابق لما بينته الدراسات على الارانب بواسطة استخدام التراكيز القاتلة (Bacevic et al., 2020; Wang et al., 2010). وأيضاً الدراسة على الجرذان بواسطة (Patil et al., 2013). ان استخدام الالوكسان أدى إلى تغير مستوى السكر في الدم بشكل عالي و ملحوظ مسببا فروقا معنوية ($p < 0.05$) اذ بلغت مستوى الكلوكوز بعد استحداث داء السكري (468.52 ± 27.259) ملغم ديسيلتر¹⁻ .

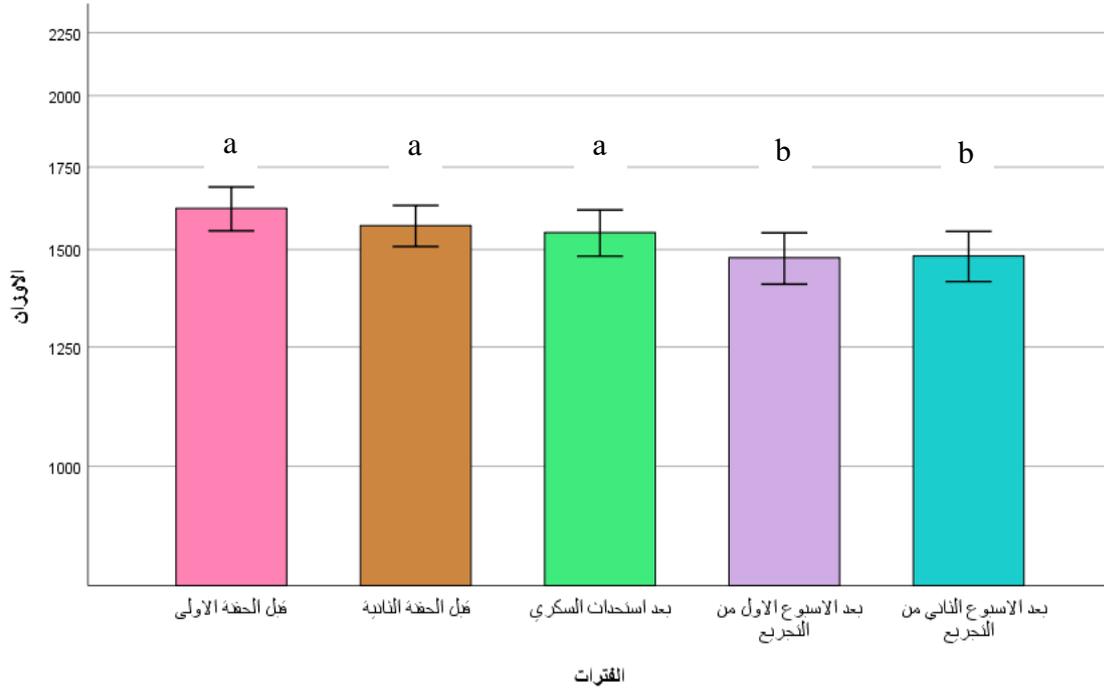
من المعروف ان الالوكسان هو نظير للجلوكوز وهذا ما يمنحه الفعالية لإحداث داء السكري ، يسبب الالوكسان نقص في تزويد الجسم بالأنسولين بعد الضرر الانتقائي له على خلايا بيتا البنكرياسية وبالتالي ستمتنع الخلايا عن ادخال الجلوكوز إلى داخل الخلية بغياب الانسولين و هذا ما يؤدي إلى تركم الجلوكوز في الدم ، هذا التراكم يمنح الفرصة في تكون انواع جذور الأوكسجين الحرة (Reactive oxygen species (ROS) ، و بالتالي فان المزيد من النواقل

(NADH و FADH2) ستدخل إلى مسار سلسلة نقل الإلكترون (Suarsana *et al.*, 2011). يساهم ازدياد معدل النقل للإلكترونات بتكوين الجذور الحرة و التي تسبب داء السكري، الألوكسان له طابع تناظري لذلك يعرف مركبه الذي يدخل الغشاء الخلوي لخلايا بيتا في البنكرياس بـ (GLUT2) ويسبب اضراراً في إنتاج الانسولين (Lenzen, 2008). النشاط السام للألوكسان يتم من خلال الجذور الحرة المتكونة بتفاعلات الأكسدة والاختزال، الألوكسان و حامض الديالبيوريك (الذي يعتبر منتج الاختزال الخاص بالألوكسان و الناتج عن دورات الأكسدة و الاختزال) يشكلان جذور فائقة الأوكسيد superoxide radicals والذي يتفكك ليصبح بيروكسيد الهيدروجين، زيادة مستوى الجذور الحرة في الدم و التركيز العالي للكاليسيوم يؤديان إلى تلف في خلايا بيتا البنكرياسية بشكل اسرع، خلايا بيتا البنكرياسية هي خلايا حساسة للكلوكوز تعمل على توازن نسبة السكر في الدم عند افرازها الانسولين، قبل عبور الكلوكوز الغشاء البلازمي للخلية تبدأ عملية الفسفرة عن طريق انزيم هكسوكاينيز Hexokinase للسماح له بالدخول إلى داخل الخلية لتبدأ بعدها عملية التحلل السكري Glycolysis، زيادة إنتاج الـ ATP المنتج في الميتوكوندريا بعد العمليات الايضية سيعمل على اغلاق قناة البوتاسيوم K مما يؤدي إلى إزالة الاستقطاب من الغشاء، هذه العملية تؤدي إلى منع دخول الكالسيوم Ca^{+2} إلى داخل الدم وبالتالي سيزداد تركيز Ca^{+2} داخل العصارة الخلوية وبالتالي زيادة افراز الانسولين، زيادة كمية الانسولين و التركيز المرتفع للـ Ca^{+2} سيؤدي إلى اتلاف خلايا بيتا البنكرياسية (Maechler *et al.*, 2006). الزيادة المفرطة للسكر في الدم وبشكل مزمن تسبب الاجهاد التأكسدي قد تسبب اضراراً كبيرة وفشل وتلف للكثير من الأعضاء (Dos Santos *et al.*, 2019). لذا أصبح خفض نسبة السكر في الدم ضرورة ملحة وشرطاً أساسياً للحفاظ على حياة الفرد.

Weight changes

3.3. التغيرات الوزنية

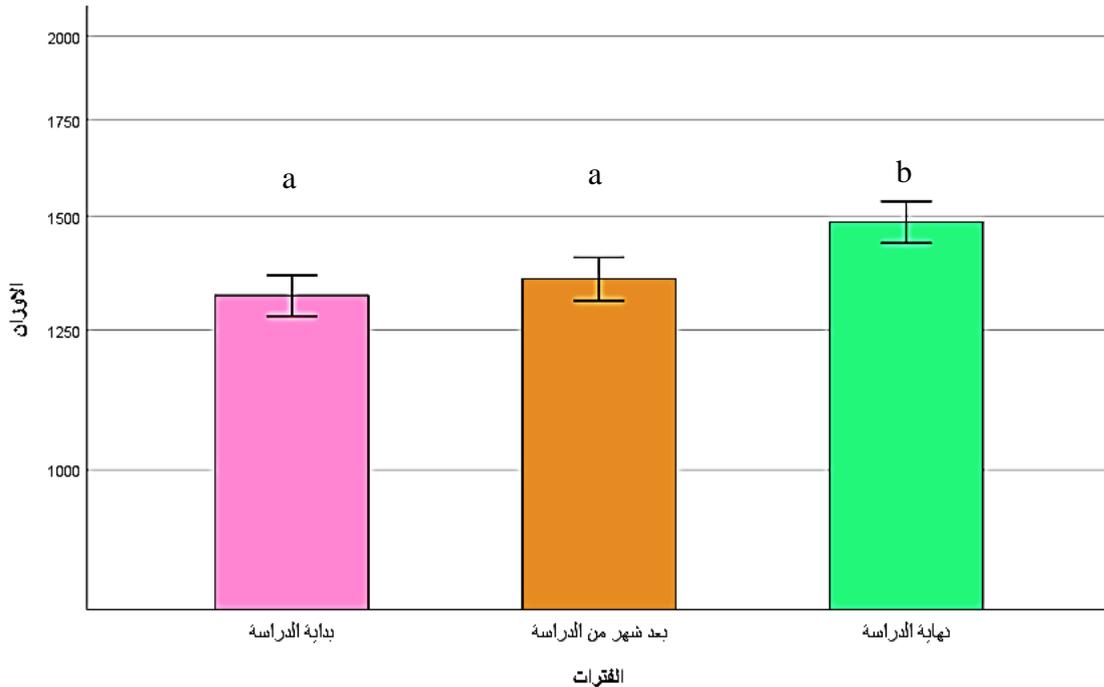
اظهر التحليل الاحصائي لنتائج الأوزان المتحصلة من الدراسة وجود انخفاض معنوي ($p < 0.05$) في أوزان الارانب في بداية الدراسة، اذ بلغ متوسطها (1622.83 ± 34.597) غم و أوزانها بعد انتهاء الدراسة (1482.09 ± 34.749) غم، كما لوحظ ان هناك انخفاضاً غير معنوي ($p > 0.05$) بين أوزان الارانب قبل الدراسة و بين أوزان الارانب بعد استحداث داء السكري فيها اذ بلغ متوسط أوزانها (1548.25 ± 33.480) غم، أيضاً لوحظ ارتفاع طفيف في متوسط الأوزان بعد أسبوع من التجريب (1476.71 ± 35.462) غم و بين متوسط الأوزان بعد الأسبوع الثاني من التجريب (1482.09 ± 34.749) غم. الشكل (1-3)



شكل رقم (3-1) يبين أوزان جميع ذكور الارانب بالغرام للمجموعات المجرعة بالمستخلصات قبل الدراسة وقبل الحقنة الثانية وقبل التجريب وبعد اسبوع من التجريب وبعد أسبوعين من التجريب * الاحرف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية ($P<0.05$)

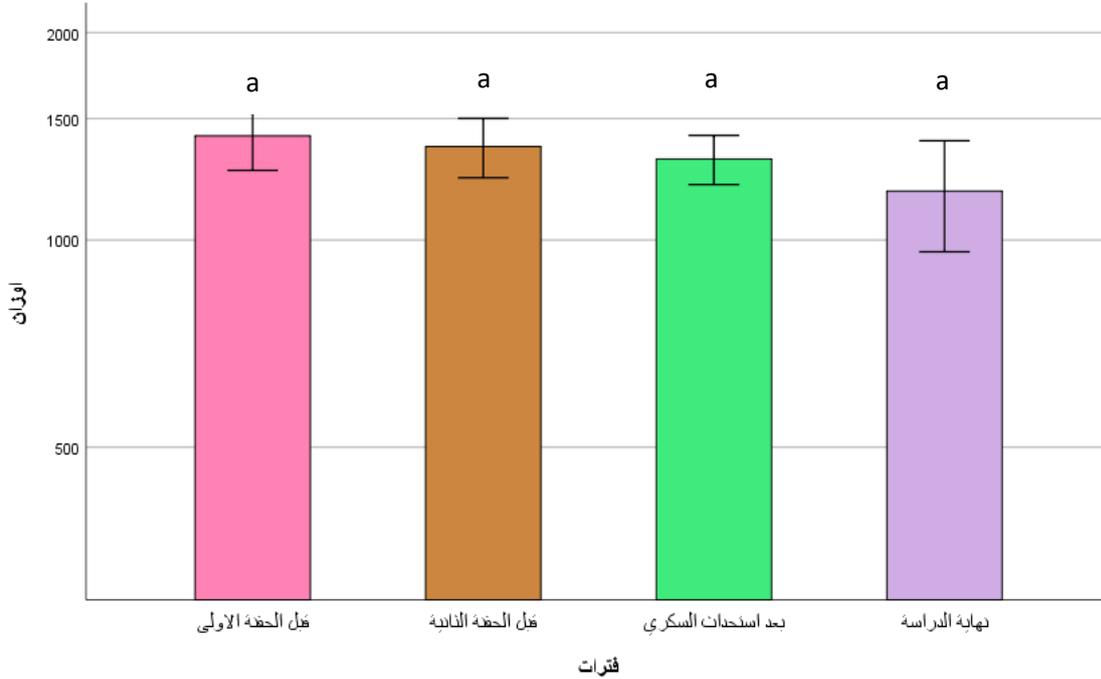
1.3.3. أوزان مجاميع السيطرة Control group weights

بينت النتائج ان هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في متوسط الأوزان لمجموعة السيطرة السالبة في الفترات بداية الدراسة (1321.33 ± 21.481) وبعد شهر من الدراسة (1486.00 ± 24.685) وفي نهاية الدراسة (1357.33 ± 23.390).



شكل رقم (3-2) يوضح التغيرات الوزنية بالغرام لذكور ارانب مجموعة السيطرة السالبة * الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P<0.05$)

من جانب آخر، لوحظ انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في متوسط أوزان مجموعة السيطرة الموجبة المستحث فيها داء السكري بواسطة الالوكسان في الفترات قبل الحقنة الأولى (77.275 ± 1416.33) وقبل الحقنة الثانية (67.588 ± 1366.33) وبعد استحداث داء السكري (53.799±1311.0) وفي نهاية الدراسة (107.984±1177.33).



شكل رقم (3-3) يوضح التغيرات الوزنية بالغرام لذكور ارناب مجموعة السيطرة الموجبة

Group weights

2.3.3. أوزان المجموعات

1.2.3.3. مرحلة استحداث داء السكر

stage of induction of diabetes mellitus

لم يلاحظ وجود فروق معنوية على أوزان الحيوانات بين الفترة قبل الحقنة الأولى لاستحداث داء السكري وقبل الحقنة الثانية لاستحداث داء السكري وبعد استحداث داء السكر حيث أظهرت النتائج ان هناك انخفاضا غير معنوي ($p > 0.05$) بين جميع الفترات ولجميع المجاميع وكما مبين في الجدول (4-3)

جدول رقم (3-4) التغيرات الوزنية بالغرام في المجموعات المستحث بها داء السكري و المجرعة بالمستخلصات و مجموعة السيطرة الموجبة و السالبة ولجميع مراحل الدراسة

مجموعة السيطرة السالبة	مجموعة السيطرة الموجبة	G 8 CEE 250 mg/kg	G 7 CEE 500 mg/kg	G 6 EBE 250 mg/kg	G 5 EBE 500 mg/kg	G 4 CBE 250 mg/kg	G 3 CBE 500 mg/kg	G 2 CBEB 250 mg/kg	G 1 CBEB 500 mg/kg	المجاميع الفترات
1321.33 ^b ±21.481	1416.33 ^a ±77.275	1658.67 ^a ±68.375	1585.67 ^a ±20.995	1760.33 ^a ±126.233	1770.00 ^a ±119.571	1582.00 ^a ±13.856	1421.00 ^a ±90.556	1636.67 ^a ±47.698	1542.67 ^a ±98.925	الوزن قبل الحقنة الأولى
1327.0 ^b ±16.503	1366.33 ^a ±67.588	1619.33 ^a ±77.411	1561.67 ^a ±21.682	1678.67 ^a ±113.146	1696.67 ^a ±97.598	1507.33 ^a ±31.205	1405.00 ^a ±82.819	1586.67 ^a ±44.667	1493.33 ^a ±105.112	الوزن قبل الحقنة لثانية
1357.33 ^b ±23.390	1311.0 ^a ±53.799	1610.33 ^a ±80.838	1528.33 ^a ±11.695	1662.33 ^a ±118.352	1677.00 ^a ±97.295	1483.33 ^a ±38.671	1350.67 ^a ±115.465	1596.00 ^a ±57.535	1477.67 ^a ±112.585	الوزن بعد استحداث داء السكري
1401.0 ^a ±8.185	1282.33 ^b ±60.416	1510.33 ^a ±79.311	1428.33 ^a ±12.501	1562.33 ^a ±119.51	1577.33 ^a ±97.009	1383.33 ^a ±37.671	1260.67 ^a ±105.619	1496.00 ^a ±55.535	1377.67 ^a ±115.585	الوزن قبل التجريب بالمستخلص
1446.6 ^a ±22.784	1245.33 ^b ±70.279	1576.00 ^a ±51.160	1479.33 ^a ±38.111	1546.33 ^a ±116.276	1645.00 ^a ±106.020	±1425.33 ^a 49.212	1252.33 ^a ±95.178	1527.67 ^a ±81.450	1361.67 ^a ±113.235	الوزن بعد الأسبوع الأول من التجريب
1486.0 ^a ±24.685	1177.33 ^c ±107.98	1535.67 ^a ±54.272	1519.67 ^a ±22.879	1591.67 ^a ±136.321	1644.00 ^a ±78.290	±1385.33 ^a 43.716	1277.50 ^a ±196.500	1452.00 ^a ±88.612	1382.67 ^a ±75.722	الوزن بعد الأسبوع الثاني من التجريب

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

الحروف المختلفة ضمن العمود الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات.

كما أظهر متوسط أوزان المجاميع مع مجموعة السيطرة السالبة ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) إذ كانت في بداية الدراسة (1321.33 ± 21.481) غم فيما كان متوسط الأوزان في نهاية الدراسة (1486.00 ± 24.685) غم، وإذا ما تمت مقارنة نتائجه مع نتائج المجاميع المعاملة بالالوكسان فأنا نجد تأثير استحداث داء السكري أدى إلى انخفاض وزني للأرانب بينما ارتفع

الوزن لمجموعة ارناب السيطرة السالبة الغير معاملة بالالوكسان مع الاخذ بعين الاعتبار الظروف المتشابهة إضافة إلى التغذية الموحدة.

2.2.3.3. مرحلة التجريب بالمستخلصات Dosing stage with extracts

أظهرت النتائج تسجيل انخفاض وزني بسيط لم يصل إلى مستوى المعنوية بين مرحلة ما قبل التجريب بالمستخلصات وبين متوسط الأوزان في الأسبوع الثاني من التجريب، اما عند مقارنة نتائج الأسبوع الأول من التجريب بالمستخلصات مع الأسبوع الثاني من التجريب لوحظ هناك بعض المجموعات (G1 و G3 و G4 و G6 و G7) أظهرت ارتفاع غير معنوي ($p > 0.05$) فيما أظهرت المجموعة (G5) ثبات في متوسط الوزن بين الفترتين، اما المجموعة (G2) فلو حظ انخفاض غير معنوي ($p > 0.05$).

كما أظهرت النتائج وجود انخفاض في الوزن لدى المجاميع التي عوملت بمادة الالوكسان لاستحداث داء السكري فيها مقارنةً بمجموعة السيطرة السالبة التي لم تعامل بالالوكسان رغم ان قابلية الحيوانات المصابة بداء السكري أصبحت عالية على التغذية وهو ما جاء متوافقا مع ما بينه (Oh et al., 2014 ; Helal et al., 2012) في دراسات على الجرذان.

يمكن تفسير هذا الانخفاض في الوزن بان خلايا بيتا البنكرياسية المسؤولة عن انتاج الانسولين قد تضررت بشكل كبير بعد المعاملة بالالوكسان الذي يمتلك تأثير مدمر و متخصص لتلك الخلايا ، هذا الضرر يؤدي إلى خفض أو انعدام انتاج هرمون الانسولين ، هذا الهرمون المسؤول عن ادخال الجلوكوز إلى داخل الخلايا للقيام بعملية التحلل السكري Glycolysis التي توفر الطاقة اللازمة للخلايا ، النقص في الطاقة المتحصلة عن طريق التحليل السكري يعوضه الجسم بعملية استحداث السكر Gluconeogenesis وهي تتطلب عمليات هدم Catabolism للدهون والبروتينات لتحرير الطاقة لاستخدامها من قبل الخلايا (Winarsi et al., 2014) .

كما يمكن ان يعزى سبب فقدان الوزن بسبب الزيادة غير الطبيعية للكلوكوز في الدم ويقابلها نقصان الانسولين هذا الوضع الجديد سيحرر كميات من الكليسيريدات الثلاثية من الانسجة الدهنية بالتزامن مع الهدم الحاصل في الاحماض الامينية داخل الانسجة العضلة، فقدان الكتلة الدهنية يسبب انخفاضا حادا في الوزن من جانب آخر يعتقد ان من أسباب فقدان الوزن الأخرى هي فقدان السوائل للمرضى غير المنخرطين في العلاج (Helal et al., 2012).

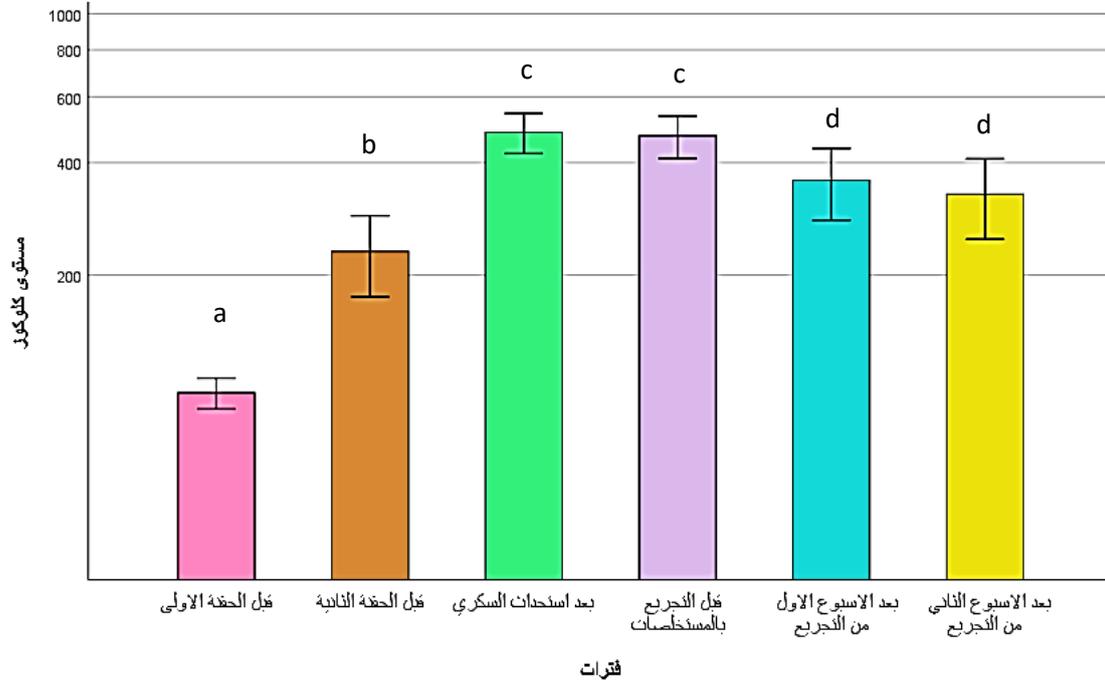
من جانب آخر ، فان التحليل الاحصائي اظهر ان المستخلصات المجرعة وبصورة عامة قد أدت إلى إيقاف التدهور الوزني الحاصل بل لوحظ ان هناك زيادة وزنية بعد الأسبوع الثاني من

التجريع فمثلا المجاميع (G1 و G3 و G6 و G7) أظهرت ارتفاعاً غير معنوي في متوسط أوزانها وهذا ما يدل على ان التجريع بالمستخلص (CEBE بتركيز 500 mg \ kg) و المستخلص (CEE بتركيز 500 mg \ kg) و المستخلص (CBE بتركيز 250 mg \ kg) و المستخلص (EBE بتركيز 500 mg \ kg) قد يكون لها دور في تلافي الاضرار الناجمة عن الحقن بالالوكسان و أيضاً لها تأثير إيجابي في تحسين الزيادة في وزن الجسم في المجموعات المذكورة اي تحسين معدل الانخفاض الذي سببه الحقن بالالوكسان و استحداث داء السكري وهذا جاء متوافقاً مع دراسة (Shinde et al., 2017); (Elamin & Dousa, 2013) على الفئران لقياس تأثير الهيل على كلوكوز الدم وكذلك دراسة (Adanma, 2019) حول تأثير الليمون على الجرذان اذ لاحظت الدراسة وجود ارتفاع في وزن الجسم بعد استخدام مستخلص الليمون بتركيز عالية (200 و 2000 و 5000 مجم/ كغم) لمدة 22 يوم ، وأيضاً دراسة (Winarsi et al., 2014) عن تأثير الهيل على الفئران التي استخدم فيها 15 جرذ مصابة بداء السكري تجريبياً بواسطة الالوكسان تمّ تجريعها بمستخلص الهيل لمدة 14 يوم وبتركيز 100% من وزنها حيث لوحظ زيادة وزنية خلال السبعة أيام الأولى من التجريع واستمر هذا التأثير حتى اليوم الرابع عشر من التجريع وهو ما يدعوا إلى الاستنتاج بان مستخلص الهيل يمكن ان يتمّ التحكم من خلاله بوزن الحيوانات المصابة بداء السكري تجريبياً وهذا يشابه ما اشارت اليه دراسة (El-Nagerabi et al., 2013) على الطيور حيث لوحظ أيضاً زيادة في الوزن عند التجريع بمستخلصات الهيل .

قد تعزى هذه الزيادة الوزنية إلى دور المواد الفعالة في المستخلصات المذكورة أعلاه على تحفيز خلايا بيتا لإفراز الانسولين وهذا بدوره يعزز من الحالة البنائية للبروتينات والدهون التي كانت تمثل المصدر الرئيسي لطاقة الجسم كذلك السيطرة على النشاط الايضي للكربوهيدرات، كما وجد ان وجود الليمون يؤدي إلى زيادة الشهية كما يحتوي على مضادات الاكسدة التي بدورها تنظم العملية الهضمية وهذا التفسير اشارت اليه دراسة على الارانب لوحظ فيه تأثير الحمضيات على بعض الفعاليات الحيوية في الجسم (Elwan et al., 2019). كما ان وجود مادة الفلافونيد يؤدي إلى تنظيم العمليات الهضمية والتحكم بمستوى الوزن هذا يتوافق مع ما ذكر في دراسة أجريت على الجرذان استخدم فيها أوراق نبات الهيل لمعرفة تأثيرها على وزن الجسم والكوليسترول وكذلك معرفة نشاطها المضاد للأكسدة (Winarsi et al., 2014). وهو أيضاً ما يتوافق مع دراسة (Islam et al., 2018) على الجرذان والتي استخدم فيها 16 نوع من النباتات من ضمنها نبات الهيل والذي اظهر زيادة في وزن الحيوانات المجرعة به.

4.3. التغيرات في مستوى الجلوكوز Changes in glucose level

بينت النتائج الإحصائية ان هناك ارتفاعا معنوياً ($P<0.05$) في مستوى متوسط نسبة الجلوكوز لدى حيوانات التجربة . لوحظ ازدياد مستوى الجلوكوز بعد استحداث داء السكري من خلال الحقن بالالوكسان. تمّ دراسة متوسط نسبة الجلوكوز وعلى فترات.

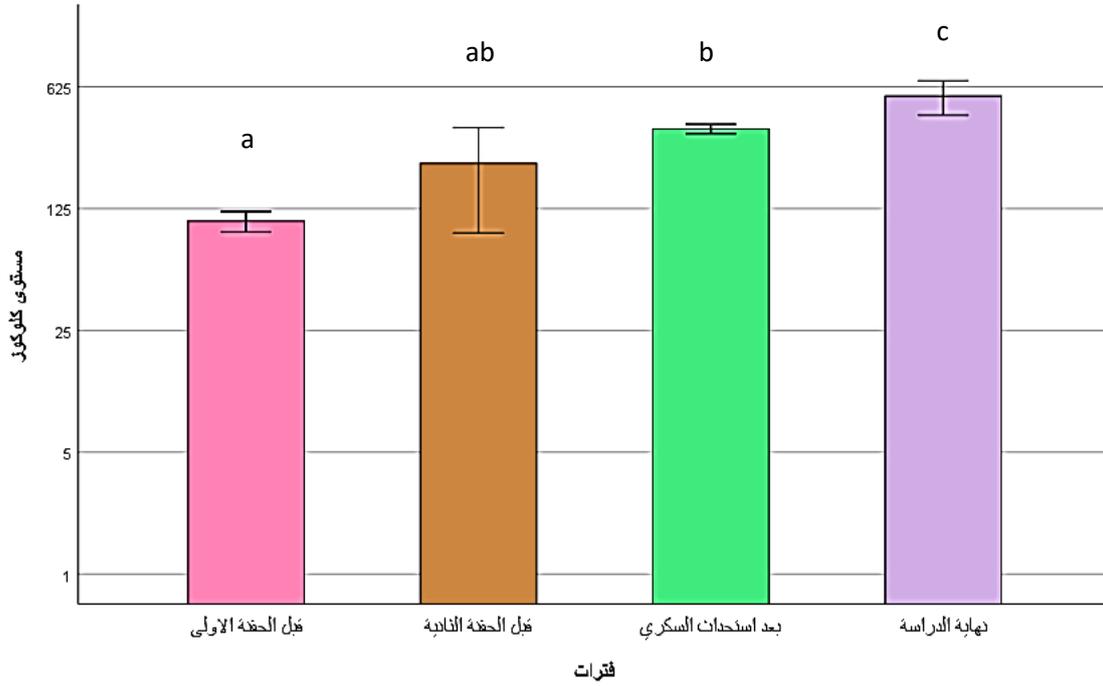


شكل رقم (4-3) التغيرات في مستوى الجلوكوز لذكور الارانب المستحث بها داء السكري و المجرة بالمستخلصات في جميع مراحل الدراسة

*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P<0.05$)

يلاحظ من الشكل (4-3) ان هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوكوز بين بداية التجربة ونهايتها، اذ ارتفع مستوى الجلوكوز معنوياً ($P<0.05$) عند الحقن بالالوكسان بتركيز 100 ملغ كغم⁻¹ للمرة الأولى. كذلك كان الارتفاع المعنوي واضحاً ($P<0.05$) بعد الحقن بالالوكسان للمرة الثانية. من جانب آخر ، فإن الارتفاع كان غير معنوي ($P>0.05$) بين الفترة استحداث داء السكري وفترة ما قبل التجريع بالمستخلصات، من ناحية أخرى يلاحظ الانخفاض المعنوي ($P<0.05$) في مستوى السكر بين فترة ما قبل التجريع بالمستخلصات وفترة ما بعد التجريع. كما اظهر انخفاض غير معنوي ($P>0.05$) بين فترة التجريع في الأسبوع الأول وبين فترة التجريع في الأسبوع الثاني.

اما بالنسبة لمجموعة السيطرة الموجبة التي حقنت بالالوكسان لغرض استحداث داء السكري فأظهرت ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى السكر ، يبين الشكل (3-5) ذلك :



شكل رقم (3-5) التغيرات في مستوى الجلوكوز لذكور الارانب المستحث بها داء السكري لمجموعة السيطرة الموجبة
*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P<0.05$)

1.4.3. مرحلة استحداث داء السكر

stage of induction of diabetes mellitus

يلاحظ وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) واضح في متوسط نسب الكلوكوز بين فترة ما قبل الحقن بالالوكسان وبين فترة التي استحدث فيها داء السكري ولجميع المجموعات المستحدث فيها داء السكري فيما تفاوتت الفروق بين ارتفاع معنوي ($P<0.05$) وارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) بين فترتي ما قبل الحقنة الثانية بالالوكسان وبين فترة استحداث داء السكر. يوضح الجدول (3-5) متوسط مستوى الجلوكوز في دم الارانب في مرحلة الحقن بالالوكسان واستحداث داء السكر.

جدول رقم (3-5) التغيرات في مستوى الجلوكوز (mg/dl) لذكور الارانب في المجموعات المستحث بها داء السكري في جميع مراحل الدراسة

مجموعة السيطرة السالبة	مجموعة السيطرة الموجبة	G 8 CEE 250 mg/kg	G 7 CEE 500 mg/kg	G 6 EBE 250 mg/kg	G 5 EBE 500 mg/kg	G 4 CBE 250 mg/kg	G 3 CBE 500 mg/kg	G 2 CBEB 250 mg/kg	G 1 CBEB 500 mg/kg	المجاميع الفترات
93.67 ^a ± 7.055	106.00 ^c ±7.095	100.00 ^c ±20.526	76.33 ^b ±12.143	109.00 ^c ±8.145	86.33 ^b ±15.388	92.67 ^c ±18.342	95.33 ^a ±6.566	110.00 ^b ±14.012	104.00 ^b ±7.095	نسبة الجلوكوز قبل الحقنة الأولى
97.00 ^a ± 2.646	227.33 ^c ±68.489	294.67 ^b ±114.185	183.00 ^b ±6.658	345.33 ^b ±153.071	182.33 ^b ±8.212	169.33 ^c ±5.364	320.00 ^{ab} ±132.59	175.00 ^b ±5.508	183.67 ^b ±7.796	نسبة الجلوكوز قبل الحقنة لثانية
100.67 ^a ±3.480	358.33 ^b ±10.929	534.33 ^a ±13.296	365.00 ^a ±63.217	541.00 ^a ±109.000	325.67 ^a ±69.753	516.67 ^a ±94.908	519.67 ^b ±65.849	535.00 ^b ±58.592	521.00 ^a ±129.000	نسبة الجلوكوز بعد استحداث داء السكري
100.33 ^a ±6.119	414.00 ^b ±18.148	568.67 ^a ±40.769	465.33 ^a ±92.422	550.00 ^a ±100.00	402.33 ^a ±38.390	463.33 ^a ±103.380	409.33 ^a ±73.868	520.00 ^a ±130.000	406.00 ^a ±123.391	نسبة الجلوكوز قبل التجريع بالمستخلص
93.67 ^a ±1.764	447.67 ^a ± 21.263	578.00 ^a ±41.284	122.00 ^b ±20.664	462.00 ^a ±94.177	273.33 ^a ±106.774	225.67 ^b ±29.447	260.67 ^a ±67.937	453.33 ^a ±118.650	493.00 ^a ±97.96	نسبة الجلوكوز بعد الأسبوع الأول من التجريع
94.00 ^a ±4.933	552.67 ^a ± 61.105	236.6 ^b ±8.969	115.67 ^b ±10.588	385.00 ^b ±48.748	332.00 ^a ±162.608	351.33 ^b ±99.924	122.00 ^a ±75.822	553.67 ^a ±50.900	429.33 ^a ±155.993	نسبة الجلوكوز بعد الأسبوع الثاني من التجريع

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

الحروف المختلفة ضمن العمود الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات.

2.4.3. مرحلة التجريع بالمستخلصات Dosing stage with extracts

بينت النتائج الإحصائية للفترات ما قبل التجريع بالمستخلصات و الأسبوع الأول و الأسبوع الثاني من التجريع بالمستخلصات ان هناك انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في المجموعات (G3 و G7 و G8) و انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في المجموعات (G4 و G5 و G6)

و ارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في المجموعة (G1 و G2) لمستوى الجلوكوز لبعض المجموعات بين الفترة ما قبل التجريع و بين الفترة ما بعد الأسبوع الثاني من التجريع ، كما لوحظ انخفاض غير معنوي ($P>0.05$) في المجموعات (G2 و G3 و G4 و G5 و G6) و انخفاض معنوي ($P<0.05$) في المجموعة (G7) و ارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في المجموعة (G8) لمستوى الجلوكوز بين الفترة ما قبل التجريع و بين الأسبوع الأول من التجريع بالمستخلصات .

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية إلى ان المعاملة بالالوكسان قد سببت ارتفاعا معنوياً للكلوكوز في دم الارانب وهذا يتفق مع العديد من الدراسات مثل (Sarhat *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2010). وأيضاً في دراسات على الفئران (Gati, 2016; Helal *et al.*, 2012).

قد يمكن ان يكون السبب في ارتفاع نسبة الكلوكوز إلى الضرر الحاصل على خلايا بيتا البنكرياسية التي يحدثها الالوكسان وبالتالي تثبيط انتاج الانسولين وهذا بدوره يمنع دخول الكلوكوز إلى داخل الخلايا مما يؤدي إلى تراكم الكلوكوز داخل الدم وهو سبب قياس المستوى المرتفع للكلوكوز (Szkudelski, 2001). كما يمكن ان يعزى سبب ارتفاع المستوى للكلوكوز هو تأثير الالوكسان على بعض الفعاليات الحيوية للجسم مثل تداخله في نشاط المركبات الحاوية على مجموعة السلفوهيدريل والتي تدخل ضمن تركيب انزيم Glucokinase وبالتالي فقدان فعالية هذا الانزيم صاحب الدور المهم في عملية التحليل السكري (Glycolysis, Ozbek *et al.*, 2019). الاجهاد التأكسدي هو احد الأسباب المهمة لداء السكري، اذ ان الجذور الحرة المتكونة تعتبر من اهم أسباب تكون مضاعفات داء السكري حيث يكون واحد من فعاليتها انها تعمل على اتلاف الدهون والاحماض النووية والبروتينات (Jebur *et al.*, 2016). كذلك يمكن ان يعمل الالوكسان على تثبيط انزيمات العاملة في دورة Carboxylic acid و الكالسيوم Ca^{+2} في خلايا بيتا البنكرياسية و التي تعمل على نزع الهيدروجين هذا التثبيط يسبب انخفاض في مستوى ATP (Helal *et al.*, 2012). كما ان للالوكسان دور تثبيطي للكثير من العمليات الخلوية مثل التأثيرات على الكثير من الانزيمات من خلال اكسدة مجموعة الثيول لها وهذه الانزيمات مهمة وظيفياً لعملية تحليل الكلوكوز وهي phosphofructokinase و hexokinase و aconitase و Calmodulin-dependent protein kinase وغيرها ، يذكر ان الية دخول الالوكسان إلى داخل الخلايا عن طريق نواقل الكلوكوز نفسها وذلك لامتلاك الالوكسان الشكل الجزيئي نفسه الخاص بالكلوكوز (Rohilla & Ali, 2012).

من ناحية أخرى يلاحظ ان هناك تفاوت بالتغيرات الحاصلة في مستوى الكلوكوز بالدم في المجموعات المجرعة بالمستخلصات النباتية ولمدة 14 يوم و هذه الفترة متوافقة مع دراسة أجريت

على الجردان (Kasia Benedicta, 2021) لدراسة تأثير المستخلصات و منها *Citrus aurantifolia* على جلوكوز الجردان ، فمثلا نلاحظ ان المستخلص (CEBE بتركيزين 500 و 250 ملغم كغم⁻¹) ، لم يحدث تغيرات على المستوى التصاعدي للكلوكوز في الأسبوع الأول من التجريب الا ان الاستمرار في التجريب للأسبوع الثاني أدى إلى انخفاض غير معنوي عند تركيز 500 ملغم / كغم و ثبات في المستوى عند تركيز 250 ملغم كغم⁻¹ وهذا يوضح ان المستخلص أدى إلى احداث تحسينات في خفض نسبة السكر في الدم . بينما يلاحظ ان التجريب بالمستخلص (CEE بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹) أدى إلى حصول انخفاض معنوي خلال الأسبوع الأول و السبوع الثاني للتجريب اما المستخلص (CEE بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹) فقد أدى إلى احداث انخفاض في مستوى السكر في الأسبوع الأول و الاسبوع الثاني من التجريب بالمقارنة مع نسبة الكلوكوز قبل التجريب و هذا أيضاً يدل على ان المستخلص يعمل على خفض نسبة الكلوكوز . فيما اظهر التجريب بالمستخلص (CBE بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ و بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹) حصول انخفاض في مستوى الكلوكوز في الدم عند الأسبوع الأول و الأسبوع الثاني من التجريب . أيضاً يلاحظ ان المستخلص (EBE بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ و بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹) قد أدى إلى انخفاض معنوي في مستوى السكر في الدم ، مما سبق يلاحظ حدوث انخفاض بمستوى الكلوكوز في مصل الدم للأرناب بعد التجريب بالمستخلصات الأربعة ، ان الية عمل تلك المستخلصات على خفض الكلوكوز في الدم غير معروفة ، لكن الأجزاء النباتية المستخدمة للنباتات (الهيل و الليمون الأسود و البستج) لها دور في خفض نسبة السكر متشابهة بذلك مع نباتات طبية عديدة . وهذا ما يتفق مع الدراسات كثيرة مثل دراسة (Abu-Odeh & Wamidh, 2021) والتي ضمت العديد من أنواع النباتات المستخدمة في علاج داء السكري موزعة حسب الموقع الجغرافي ومن ضمن هذه الأنواع الليمون و البستج . وأيضاً دراسة (Abo et al., 2008) على الليمون والذي جاء من بين العديد من النباتات التي تضمنتها الدراسة التي أجريت على النباتات المستخدمة في علاج داء السكري في نيجيريا، بالإضافة إلى ذلك هو الذي جاء في دراسة (Farzaei et al., 2017) وهذه الدراسة شملت العديد من النباتات بالإضافة إلى البستج المستخدمة في الطب الفارسي القديم، وأيضاً دراسة (Ashokkumar et al., 2020) على الهيل التي شملت كل من الاستخدام الطبي والنشاط البيولوجي والتركيب الكيميائي لهذا النبات، كل ما سبق من الدراسات وغيرها اثبتت ان لهذه النباتات خصائص خافضة لنسبة الكلوكوز بالدم. تضمنت بعض الدراسات التي أجريت على تلك الأجزاء النباتية نتائج متوافقة فقد اشارت دراسة (Kasia Benedicta, 2021) التي أجريت على الجردان تأثير الـ *Citrus*

aurantifolia على انخفاض في نسبة الكلوكوز بالدم. كذلك ما بينته دراسة (Bhat *et al.*, 2015) عن دور *Elettaria cardamomum* في خفض السكر في الدم عند الجرذان، أيضاً ما اشارت له دراسة (Al-Mehdar & Al-Battah, 2016) التي أجريت على الجرذان اذا أوضحت ان *Boswellia sacra* و *Citrus aurantifolia* يتمتعان بتأثير خافض للسكر. ان السبب خفض نسبة الكلوكوز عند استخدام هذه المكونات النباتية قد يعزى إلى وجود المركبات الفعالة التي لها اثار واضحة و مدروسة كمواد مضادة للسكري أو خافضة لارتفاع السكر في الدم مثل الفلافونيد الذي له أنشطة مضادة للسكري اذ يعمل على تقليل امتصاص الكلوكوز في الأمعاء كذلك تعمل على تحفز افراز النسولين كما يعزز من عمل انزيم Hexokinase ، أيضاً هناك دور لفيتامين C و المعروف تواجده في المستخلصات التي تحوي على الليمون على خفض الدور التدميري للجذور الحرة التي تعمل على اتلاف الخلايا الفارزة للأنسولين (Winarsi *et al.*, 2014) ، أيضاً يمكن ان يعزى إلى نشاط مضاد للأكسدة لهذه المكونات في الأجزاء النباتية المستخدمة كذلك تعزيز استخدام الكلوكوز في العمليات الايضية كما لها دور في تثبيط تكوين الكلوكوز الكبدي (Al-Mehdar & Al-Battah, 2016).

5.3. التغيرات في مستوى الدهون Changes in the level of lipids

لوحظ بعد اجراء التحليل الاحصائي لبيانات الدهون في مصل الدم للأرنب ان هناك تفاوت في الفروق المعنوية و غير المعنوية في المجموعات المصابة بداء السكري و المجرعة بالمستخلصات (الليمون الأسود + الهيل + البستج) و (الليمون الأسود + الهيل) و (الهيل + البستج) و (الليمون الأسود + البستج) و كذلك في مجموعة السيطرة الموجبة المصابة و الغير مجرعه باي مستخلص و مجموعة السيطرة السالبة الغير مصابة و الغير مجرعه . الجدول (3 – 6) يوضح بشكل عام نتائج التحليل الاحصائي لمستوى الدهون لجميع المجموعات في الدراسة.

جدول رقم (3-6) التغيرات في مستوى الدهون (mg/dl) لذكور الارانب في المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة و السالبة

مجموعة السيطرة السالبة	مجموعة السيطرة الموجبة	G 8 CEE 250 mg/kg	G 7 CEE 500 mg/kg	G 6 EBE 250 mg/kg	G 5 EBE 500 mg/kg	G 4 CBE 250 mg/kg	G 3 CBE 500 mg/kg	G 2 CBEB 250 mg/kg	G 1 CBEB 500 mg/kg	المجاميع الفئات
40.33 ^c ± 4.372	113.00 ^a ± 7.371	59.33 ^{bc} ± 9.684	76.00 ^b ± 11.136	110.33 ^a ± 16.586	100.33 ^a ± 18.818	75.67 ^b ± 17.052	58.50 ^{bc} ± 3.500	59.00 ^{bc} ± 6.928	93.33 ^a ± 4.485	مستوى الكوليسترول
67.00 ^b ± 8.718	146.67 ^a ± 27.835	89.33 ^{ab} ± 11.795	127.0 ^{ab} ± 27.392	168.67 ^a ± 51.063	153.67 ^a ± 29.868	110.67 ^{ab} ± 26.996	84.00 ^{ab} ± 6.000	71.00 ^{ab} ± 3.786	135.0 ^{ab} ± 20.404	مستوى الكليسيريدات الثلاثية
12.67 ^a ± 1.453	6.67 ^b ± 1.202	12.00 ^b ± 0.577	14.67 ^a ± 1.764	14.33 ^a ± 2.404	16.00 ^a ± 2.000	13.33 ^a ± 1.667	10.50 ^b ± 0.500	13.00 ^a ± 2.517	10.33 ^b ± 2.603	مستوى HDL
20.27 ^b ± 1.919	71.00 ^a ± 10.62	29.47 ^b ± 6.853	35.93 ^b ± 7.380	62.27 ^a ± 4.004	53.60 ^a ± 10.926	40.20 ^b ± 10.394	31.20 ^b ± 2.800	31.80 ^b ± 3.972	56.00 ^a ± 4.588	مستوى LDL
13.40 ^b ± 1.744	29.33 ^a ± 5.567	17.87 ^{ab} ± 2.359	25.40 ^{ab} ± 5.478	33.73 ^a ± 10.213	30.73 ^a ± 5.974	22.13 ^{ab} ± 5.399	16.80 ^{ab} ± 1.200	14.20 ^{ab} ± 0.757	27.00 ^{ab} ± 4.081	مستوى VLDL

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

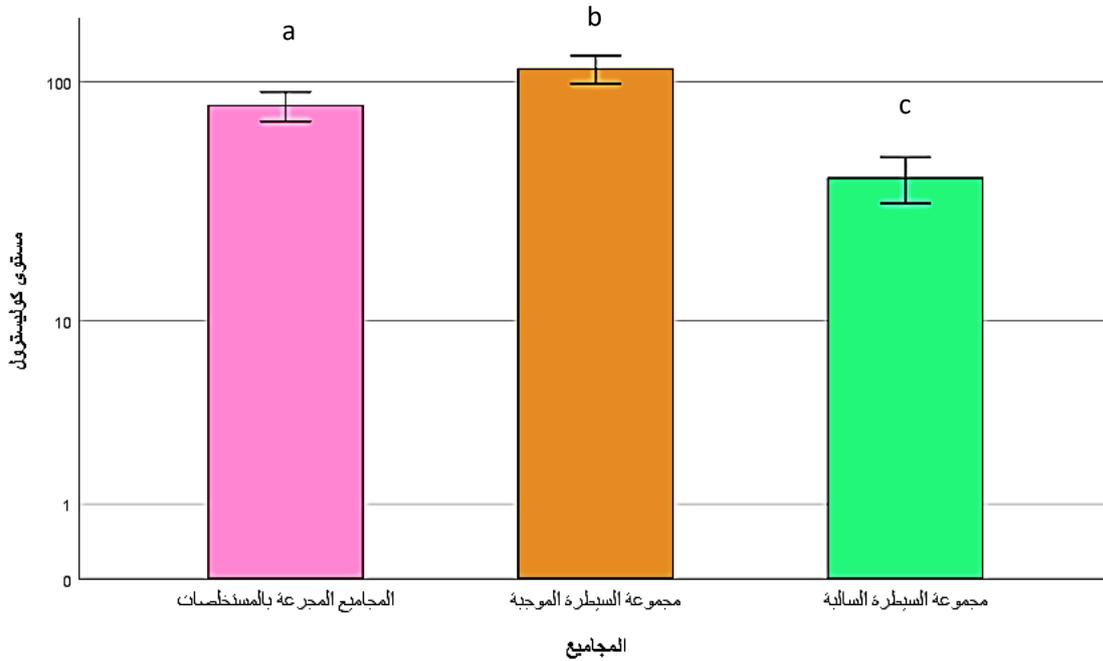
الحروف المختلفة ضمن الصف الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية (P<0.05) بين المعاملات.

يلاحظ من الجدول ارتفاع معنوي في مستوى الدهون بشكل عام بعد الحقن بالالوكسان و استحداث داء السكري وهذا ما يشكل واحدة من اهم مخاطر داء السكري الذي يؤدي إلى امراض القلب ، قد يعزى سبب هذا الارتفاع إلى ان انزيم اللايباز الذي كان ينشط في الظروف العادية بواسطة الانسولين لكن بغياب الانسولين يثبط عمل الانزيم المسؤول عن هضم الدهون وبالتالي يسبب ارتفاع في مستوى تلك الدهون في الدم (Tiwari et al., 2014) ، يعمل انزيم على تحويل الكليسيريدات الثلاثية إلى جليسيرول و احماض دهنة حرة وعند نقص نشاط هذا الانزيم بسبب غياب الانسولين تزداد نسبة الدهون الثلاثية الحرة التي يعمل الكبد على تحويلها إلى acetyl CoA و المستويات الزائدة من acetyl CoA يتم تحويلها إلى كليسيريدات ثلاثية و كوليسترول و اجسام كيتونية وهذا ما يسبب الكيتوزية ketosis و مسببا زيادة في محتوى الدهون في مصل الدم . (Bako et al., 2014)

1.5.3. التغيرات في مستوى الكوليسترول في مصل الدم

Changes in the level of cholesterol in the blood serum

اظهرت البيانات الإحصائية وجود فروق معنوية ($P < 0.05$) في مستوى الكوليسترول لجميع الحيوانات المصابة بداء السكري و الجرعة بالمستخلصات مع مجموعة السيطرة السالبة حيث كان المستوى للمجاميع الجرعة (79.96 ± 5.522) ملغم/ 100مللتر اما المجموعة السيطرة السالبة كان المستوى فيها (40.33 ± 4.372) ملغم/ 100مللتر. كذلك عند مقارنة مستوى الكوليسترول لمجموعة السيطرة الموجبة والتي بلغ فيها المستوى (113.00 ± 81.28) ملغم/ 100مللتر مع مجموعة السيطرة السالبة وجد ان هناك فرق معنوي ($P < 0.05$) واضح ، كما يوجد فرق معنوي ($P < 0.05$) بين مجموعة السيطرة الموجبة و بين المجاميع المصابة و الجرعة بالمستخلصات.



شكل رقم (3-6) التغيرات في مستوى الكوليسترول لذكور الارانب في المجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة و السيطرة السالبة
*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P < 0.05$)

اظهر التحليل الاحصائي لمتوسط نسبة الكوليسترول للمجاميع المصابة و الجرعة مع مجموعة السيطرة الموجبة و السالبة وجود فروقا معنوية. اذ لوحظ ان المجموعات (G2 و G3 و G4 و G7 و G8) أظهرت فروقا معنوية ($P < 0.05$) مع مجموعة السيطرة الموجبة، من جانب آخر فإن المجاميع (G1 و G4 و G5 و G6 و G7) اذا ما تمّ مقارنتها مع مجموعة السيطرة السالبة فيلاحظ وجود فروق معنوية ($P < 0.05$)

بينت النتائج وجود ارتفاع معنوي للكوليسترول في دم الارانب بعد استحثاث داء السكري لها مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة و هذه النتيجة تتوافق مع دراسة (Ahmad *et al.*, 2008) حول تأثير *Aqueous Methanolic* على معايير الدم و الدهون في الارانب المستحث بها داء السكري بواسطة الالوكسان، و دراسة (Al-Jumaily, 2016) حول تأثير *Bauhinia varegate* على الفئران المستحث بها داء السكري بواسطة الالوكسان .

مستوى الكوليسترول في الدم يعتمد على النشاط أنزيم Cholesterol Acyl Transferase ، يعتمد امتصاص الكوليسترول في الأمعاء وزيادة تركزه في الدم على مستوى نشاط هذا الانزيم في امتصاص كميات أكبر من الكوليسترول ، هذا الانزيم يحفز بغياب الانسولين لذلك تعزى الزيادة الحاصلة في نسبة الكوليسترول بعد الحقن بالالوكسان إلى ارتفاع نشاط هذا الانزيم اذ ان الالوكسان يعمل على تدمير الخلايا المنتجة للأنسولين مسببا نقصا حاد أو انعدام كامل لمستوى الانسولين وهنا يزداد نشاط انزيم Cholesterol Acyl Transferase وتزداد معه نسبة الكوليسترول في الدم (Ohno *et al.*, 2000) .

على الرغم من ان النتائج كانت فيها النسب للكوليسترول مرتفعة بعد الحقن بالالوكسان الا انه لوحظ ان هناك انخفاض في مستوى الكوليسترول بعد التجريع بالمستخلصات ولأنواع الأربعة وهو ما يدل على فعالية تلك المستخلصات في خفض الكوليسترول. وهذا ما يتوافق مع دراسة (Ibrahim *et al.*, 2019) على تأثير *Citrus aurantifolia* على مستوى الكوليسترول على الجرذان المصابة بداء السكري بواسطة الالوكسان و التي تمّ تجريعها بمستخلص *Citrus aurantifolia* لمدة 14 يوم حيث لوحظ انخفاض في مستوى الكوليسترول خصوصا و الدهون بشكل عام في مصل دم الجرذان المعالجة ، و أيضاً دراسة (Al-Mehdar & Al-Battah, 2016) التي درست تأثير *Citrus aurantifolia* و *Boswellia carterii* على الجرذان المصابة بداء السكري تجريبيا بواسطة الستربتوزيتوسين و التي جرعت لمدة 4 أسابيع لوحظ من خلالها استجابة لانخفاض الكوليسترول بشكل خاص و الدهون بشكل عام في مصل الدم لتلك الجرذان هذا يشابه ما بينته دراسة (Al-amoudi *et al.*, 2019) على تأثير *Boswellia carterii* على الجرذان و أعطت انخفاضا في مستوى الدهون و الكوليسترول تحديدا .

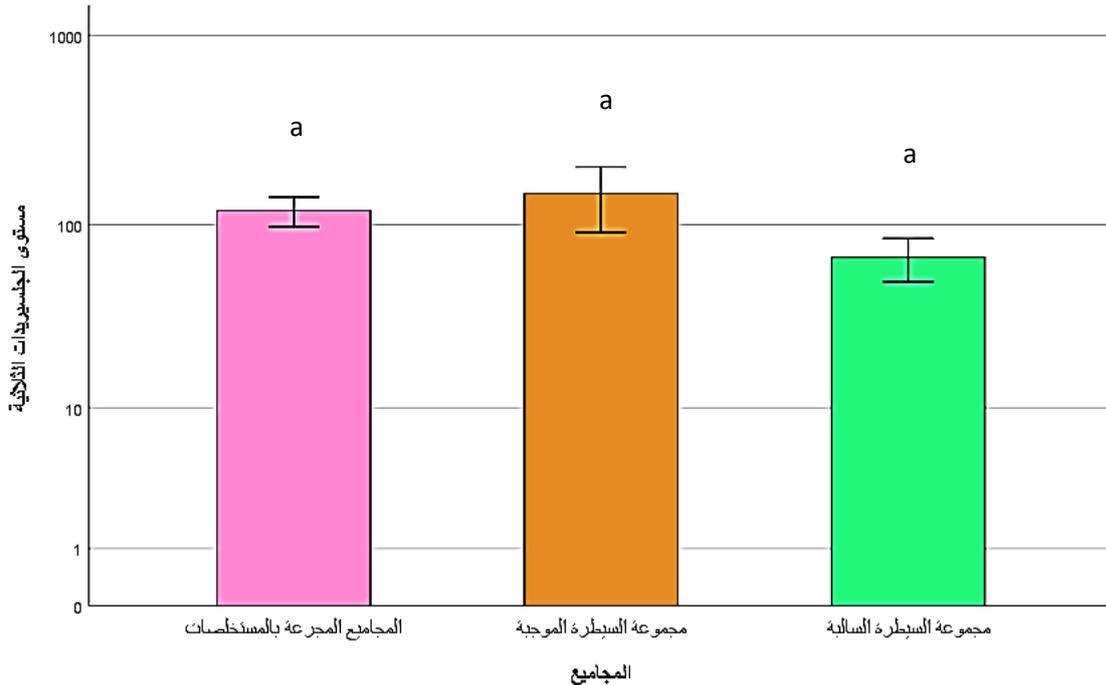
قد يكون السبب وراء خفض نسبة الكوليسترول في داخل دم الارانب إلى تعزيز الاكسدة على جزيئات الكوليسترول داخل الدم و لتحويله في النهاية إلى املاح صفراوية، كذلك تثبيط امتصاص الأمعاء للكوليسترول وبذلك منع تراكمه داخل الدم، و أيضاً قد يكون السبب هو زيادة افراز الكوليسترول إلى الأمعاء للتخلص منه، بالإضافة إلى ذلك يمكن ان يكون منع تصنيع

الكوليسترول هو من مسببات خفض الكوليسترول بواسطة المستخلصات النباتية، وهو ما جاء متوافقاً مع دراسة (Helal & Shahat, 2006). بالإضافة إلى ذلك، قد يعود ذلك إلى الآثار العلاجية في النباتات محل الدراسة على تحسين افراز الانسولين، أيضاً يعتبر وجود مادة الفلافونيد من المظاهر المدروسة لخفض نسب الكوليسترول إضافة إلى الفوائد الكثيرة التي تمتلكها هذه المركبات الفعالة، تتمتع هذه المواد بقدرة على منع تكوين الدهون واطئة الكثافة المؤكسد LDL التي لها دور في نقل الكوليسترول من الكبد إلى انحاء الجسم و هو ما يساهم في معالجة الكوليسترول داخل الكبد (Winarsi *et al.*, 2014).

2.5.3. التغيرات في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصلى الدم

Changes in the level of triglycerides in the blood serum

أظهرت البيانات الإحصائية وجود فروق غير معنوية ($P > 0.05$) بين المجاميع المصابة و الجرعة بالمستخلصات و بين مجموعة السيطرة الموجبة و مجموعة السيطرة السالبة تتمثل هذه الفروق في ارتفاع ملحوظ في مستوى الكليسيريدات عند استحداث داء السكري بينما يظهر انخفاض بعد استخدام المستخلصات النباتية .



شكل رقم (3-7) التغيرات في مستوى الكليسيريدات الثلاثية لكل المجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات و مجموعتي السيطرة الموجبة و السالبة

*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوى ($P < 0.05$)

أيضاً و في نفس السياق أظهرت النتائج الإحصائية وجود تفاوت في الارتفاع غير المعنوي

($P > 0.05$) بين المجاميع المجرعة (G1 و G2 و G3 و G4 و G7 و G8) و بين مجموعة

السيطرة السالبة ، كما ان المجاميع (G5 و G6) أظهرت وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) اذا ما قورن بمجموعة السيطرة السالبة ، كما أظهرت المقارنة بين المجاميع المصابة و المجرعة بالمستخلص (G1 و G2 و G3 و G4 و G7 و G8) وبين مجموعة السيطرة الموجبة انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) اما المجاميع (G5 و G6) لوحظ فيها ارتفاع غير معنوي ($P < 0.05$). أظهرت النتائج ارتفاعا في مستوى الكليسيريدات الثلاثية TG بعد استحداث داء السكري باستخدام الالوكسان و هذا يتفق لما أورده (Ahmad *et al* 2009; Ilahi *et al.*, 2012.) في دراستهم على الارانب و أيضاً (Helal *et al.*, 2016; Khatune *et al.*, 2019; Asif *et al.*, 2012) التي كانت دراستهم على الجرذان .

يعد الكبد المساهم الرئيسي في امتصاص ومعالجة الدهون الحرة داخل الجسم بالإضافة إلى تصنيع الدهون الثلاثية و الكوليسترول و الدهون المفسفرة ، يعد النشاط انزيمي المحفز الأساسي لتحليل الدهون الثلاثية في الجسم حيث يعتبر انزيم لايبوبروتين لايبينز lipoprotein lipase المسؤول الرئيسي عن هذا النشاط ، يرتبط نشاط هذا الانزيم بوجود الانسولين ونظراً لوجود نقص حاد في الانسولين بسبب داء السكري يحدث تثبيط لعمل الانزيم وبالتالي يحدث انخفاض في عملية تحليل الدهون مما يؤدي إلى زيادة مستوى الكليسيريدات الثلاثية (Aghajanyan *et al.*, 2017). وهذا ما يفسر الزيادة الحاصلة في نسبة الكليسيريدات الثلاثية بعد الحقن بالالوكسان و استحداث داء السكري.

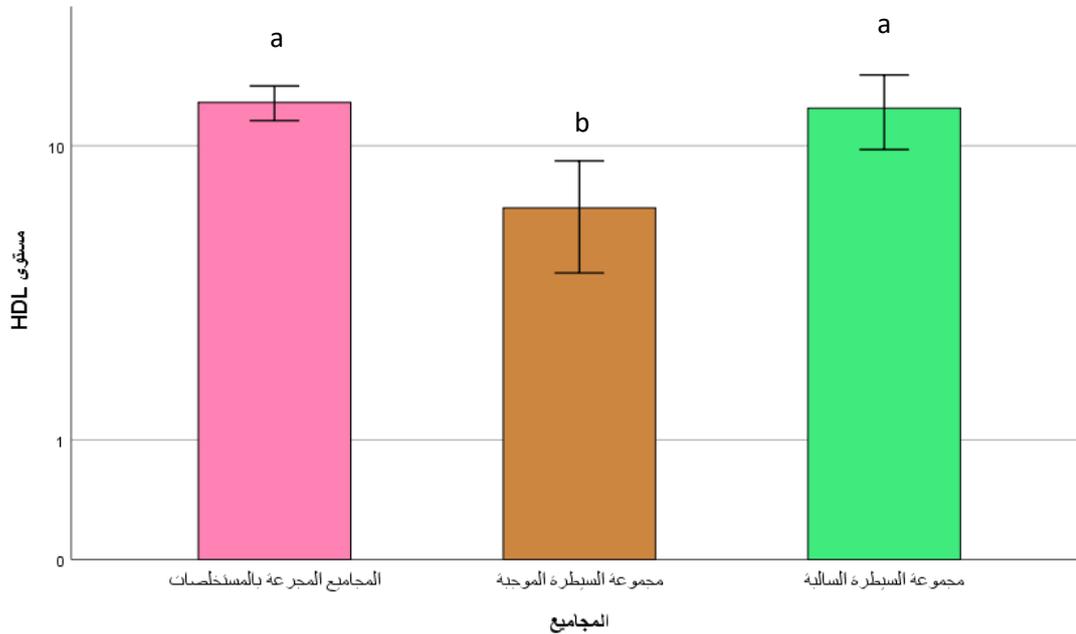
أدى التجريع بالمستخلصات النباتية إلى خفض نسبة الكليسيريدات الثلاثية وهذا ما يتوافق مع دراسات مثل (Al-amoudi *et al.*, 2019) في دراسة على الجرذان و كذلك دراسة (Ibrahim *et al.*, 2019) التي اجريت على الفئران و أيضاً (Aghasi *et al.*, 2019) في دراسة تأثيرات الهيل على الدهون لمرضى السكري .

يرجح ان يكون سبب انخفاض نسبة الكليسيريدات بعد تأثرها بالالوكسان إلى الاثار العلاجية للنباتات في تحسين مستوى انطلاق الانسولين إضافة إلى تنظيم العمليات الايضية على الدهون و الكربوهيدرات (Al-Mehdar & Al-Battah, 2016) ، يضاف إلى ذلك تحلل الدهون بواسطة انزيم لايبوبروتين لايبينز الذي استعاد نشاطه نتيجة لتحسين افراز الانسولين (Helal & Shahat, 2006).

3.5.3. التغيرات في مستوى الدهون عالية الكثافة في مصل الدم

Changes in the level of high-density lipids in the blood serum

اشارت النتائج الإحصائية بوجود فروق معنوية ($P<0.05$) بين المجاميع المصابة و المجرعة بالمستخلصات وبين مجموعة السيطرة الموجبة ومجموعة السيطرة السالبة. حيث كان الانخفاض واضحا ومعنويا ($P<0.05$) في مجموعة السيطرة الموجبة (6.67 ± 1.202) المصابة بداء السكري مقارنةً بمجموعة السيطرة السالبة (12.67 ± 1.453) الغير مستحث بها داء السكري. كما اظهرت تلك النتائج الإحصائية ارتفاعاً معنوياً ($P<0.05$) بين المجاميع المصابة و المجرعة بالمستخلصات (13.13 ± 0.707) وبين مجموعة السيطرة الموجبة.



شكل رقم (3-8) التغيرات في مستوى HDL لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة
*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P<0.05$)

أظهرت النتائج الإحصائية للمجموعات المصابة و المجرعة بالمستخلصات (G2 و G4 و G5 و G6 و G7) بعد مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة فروقا معنوية ($P<0.05$). يلاحظ حدوث انخفاض في مستوى HDL بعد الحقن بالالوكسان وهذا ما تمّ تأكيده من خلال الدراسات على الارانب مثل دراسة (Adam et al., 2019 ; Elagina et al., 2020) وأيضاً الدراسات التي أجريت على الجرذان مثل (Hussain et al., 2018; Rajagopal & Sasikala, 2008). قد يعزى سبب انخفاض مستوى HDL إلى نقص الانسولين الحاصل نتيجة تضرر خلايا بيتا المفرزة للأنسولين في البنكرياس الذي احده الالوكسان ، وهذا بدوره يؤدي إلى تنشيط انزيم (Hepatic lipase) الكبدي المسؤول عن تحليل الدهون ، و بما ان جزيئات الـ HDL

تكون غنية بالكليسيريدات الثلاثية التي زاد ارتفاع نسبتها في الدم فأنها أصبحت بيئة ملائمة لعمل انزيم (Hepatic lipase) و نتيجة لذلك فان جزيئات الـ HDL سيتم تحليلها و انخفاض نسبتها في الدم (Al-fartosi, 2014) .

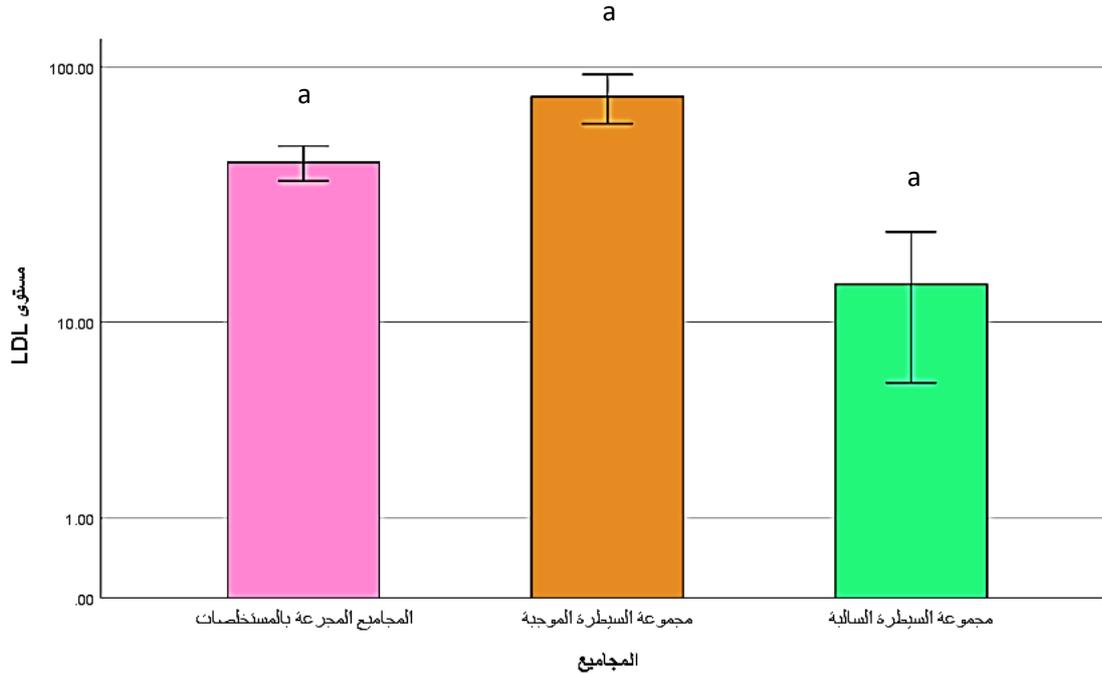
من جانب آخر لوحظ حصول ارتفاع في مستوى الـ HDL بعد التجريع بالمستخلصات النباتية و جاء هذا متوافق مع ما جاء به (Alshammari, 2017) في دراسته على الفئران وكذلك (Chriscensia et al., 2020) في دراسة على الجرذان .

اعتبرت الكثير من الدراسات ان انخفاض مستوى HDL-C في الدم مؤشر خطير على امراض القلب و خصوصا مرض تصلب الشرايين لما ينتج عنه من تجمع الكوليسترول داخل الدم (Millar et al., 2017 ; Barter et al., 2007) . لذا فان استخدام بعض النباتات و خصوصا الحاوية على الفلافونيد مثل *Citrus aurantifolia* يؤدي إلى زيادة نسبة الـ HDL-C في مصل الدم ، قد يعزى سبب الزيادة إلى تثبيط بروتين نقل الكوليسترول استر Cholesterol ester Transfer Protein (CETP) حيث لاحظت الدراسات ان البشر الذين يعانون من خلل جيني في بروتين (CETP) وجد ان لديهم مستوى عالي من الـ HDL-C (Obloh et al., 2015) . بعد عملية يطلق عليها استره يتحول الكوليسترول إلى استر كوليسترول (Cholesterol Ester (CE) و الذي يتركز في نواة جزيئات HDL ، هذا الأخير قد يُنقل عن طريق (CETP) من المنطقة البلازمية إلى منطقة حاوية على الدهون تعرف بـ apo-B lipoproteins ليتبادل مع الكليسيريدات الثلاثية، لذا فان زيادة نشاط (CETP) تؤدي إلى اغناء منطقة apo-B lipoproteins في البلازما بينما تقلل من نسبة HDL-Cholesterol بشكل عام في الدم (Airaodion et al, 2019) .

4.5.3. التغيرات في مستوى الدهون واطنة الكثافة في مصل الدم

Changes in the level of low-density lipids in the blood serum

اظهرت النتائج الإحصائية وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) بين مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بالالوكسان و المصابة بداء السكري (77.000 ± 8.1902) مقارنةً بمجموعة السيطرة السالبة (14.267 ± 4.3914) . كما اظهرت انخفاض معنوي ($P < 0.05$) للمجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات (43.05 ± 3.339) مع مجموعة السيطرة الموجبة.



شكل رقم (3-9) التغيرات في مستوى LDL لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعي السيطرة الموجبة والسالبة
*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P < 0.05$)

اظهر التحليل الاحصائي ان المجموعات (G2 و G3 و G4 و G7 و G8) وجود انخفاض معنويا ($P < 0.05$) في مستوى LDL بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (71.00 ± 10.621). كما لوحظ ان هناك فروقا معنوية بين المجموعات (G1 و G5 و G6) و مجموعة السيطرة الموجبة اذا ما تمّ مقارنتهن مع مجموعة السيطرة السالبة (20.27 ± 1.919).

يتضح ان النتائج سجلت ارتفاعاً بمستوى LDL في مصل الدم للأرانب بعد استحداث السكري بواسطة الالوكسان وهذا يماثل بما جاءت به دراسات تمّ اجراءها على الارانب (Pethe et al., 2017 ; Ilahi et al., 2012) وكذلك أكدته دراسات أجريت على الجرذان (Asif et al., 2019; Helal et al., 2012).

قد يعتبر سبب هذا الارتفاع في مستوى الـ LDL هو الوضع غير النشط لأنزيم لايبوبروتين لايبيز المسؤول عن تحليل الدهون الثلاثية بسبب داء السكري (Daisy et al., 2009). من جانب آخر ، لوحظ ان المعاملة بالمستخلصات احدث انخفاض في مستوى LDL في مصل دم الارانب و جاء هذا متوافقا مع (Boshtam et al., 2013) في دراسة على الارانب و أيضاً (Mawarti et al., 2018) في دراسة على الجرذان.

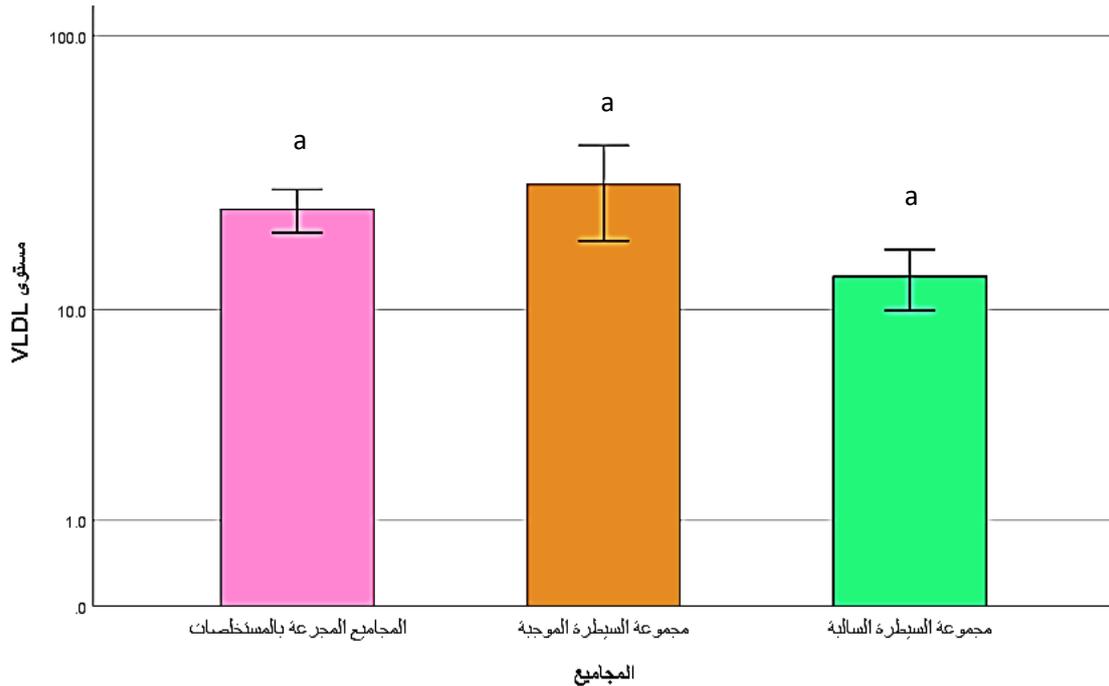
قد يكون سبب هذا الانخفاض ناتج عن تحسن الفعاليات الايضية بعد التجريع بالمستخلصات اذ من الواضح ان مركبات الفلافونيد و الفينولات الموجودة في المكونات النباتية

ومنها *Citrus aurantifolia* لها دور مهم في تقليل من نسبة LDL وVLDL، بالإضافة إلى ذلك، فإن مركبات الفلافونيد لها نشاط مضاد للأكسدة و يعمل على تقليل أنواع الجذور الحرة المتفاعلة التي تمنع تصنيع و امتصاص الكوليسترول (Chriscensia et al., 2020). من المعروف ان الجسم في الحالات الطبيعية يمتص الكوليسترول بنسبة 55% المأخوذة ضمن النظام الغذائي، الكوليسترول يتوسط بمستقلات الـ LDL الكبدي و الكوليسترول اسيل ترانسفيراز Cholesterol acyltransferase (ACAT) و أيضاً اختزال انزيم HMG-CoA في خلايا الصائم (jejunum)، هذا الانزيم له أهمية و دور رئيسي في عملية تصنيع الكوليسترول (Lin et al., 2019). يُحدث داء السكري خلل في هذا المسار الطبيعي، لذا استخدم التجريع بالمستخلصات وخصوصا الحاوية على الفلافونيد و الفينولات و القلويدات التي تعتبر مضادات اكسدة فعالة للتخلص من هذه الاثار. يعتقد ان المستخلصات تؤدي إلى زيادة في عدد مستقبلات الـ LDL، كذلك يؤدي إيقاف نشاط انزيم CAT والذي يعتبر الناقل للكوليسترول إلى زيادة في عدد مستقبلات الـ LDL (Cyndi et al., 2019).

5.5.3. التغيرات في مستوى الدهون واطنة الكثافة جدا في مصل الدم

Changes in the level of very low density lipids in the blood serum

بينت النتائج الخاصة بالتحليل الاحصائي وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) بين مجموعة السيطرة السالبة (13.40 ± 1.744) و بين مجموعة السيطرة الموجبة المستحدث بها داء السكري بواسطة الالوكسان (29.33 ± 5.567). كما لوحظ انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) للمجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات (23.77 ± 2.133) اذا ما تمت مقارنتها بمجموعة السيطرة الموجبة .



شكل رقم (3-10) التغيرات في مستوى VLDL لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعي السيطرة الموجبة والسالبة
*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P < 0.05$)

أوضحت النتائج الإحصائية ان هناك ارتفاع معنوية بين المجموعات (G6 و G5) مقارنةً بمجموعة السيطرة السالبة كما أظهرت جميع المجموعات انخفاضاً واضحاً غير معنوي ($P > 0.05$) بعد مقارنتها بمجموعة السيطرة الموجبة.

تشير النتائج إلى حدوث ارتفاع في مستوى VLDL عند احداث داء السكري وتمّ تأكيد هذه النتيجة من خلال الدراسات (Mounce & Al-saeed, 2017; Pethe et al., 2017) في دراسات على الارانب ، وكذلك (Laylani et al., 2018 ; Ajiboye et al., 2017) في دراسات على الجرذان ، يرجح سبب زيادة مستوى VLDL بسبب العمل المدمر للالوكسان اذ يتسبب في تحفيز التحلل المتزايد للشحوم في الانسجة الدهنية (Mohan et al., 2015). أيضاً فان تثبيط انزيم لايبوبروتين لايبيز ، أيضاً يتسبب عدد المستقبلات المنخفض بفعل داء السكري إلى منع دخول VLDL إلى داخل الخلايا مما يؤدي إلى تجمعه في مجرى الدم (Iwasaki et al., 2005). كذلك ترتبط زيادة مستوى VLDL بازدياد مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم والتي أحدثها داء السكري (Aghajanyan et al., 2017).

أدى التجريب بالمستخلصات النباتية إلى حدوث انخفاض في مستوى الـ VLDL بالمقارنة مع المجموعة المصابة و الغير معالجة وجاءت هذه النتيجة متوافقة مع دراسات أجريت على الجرذان (Al-amoudi et al., 2019) ، قد يكون سبب هذا الانخفاض هو وجود المواد الفعالة

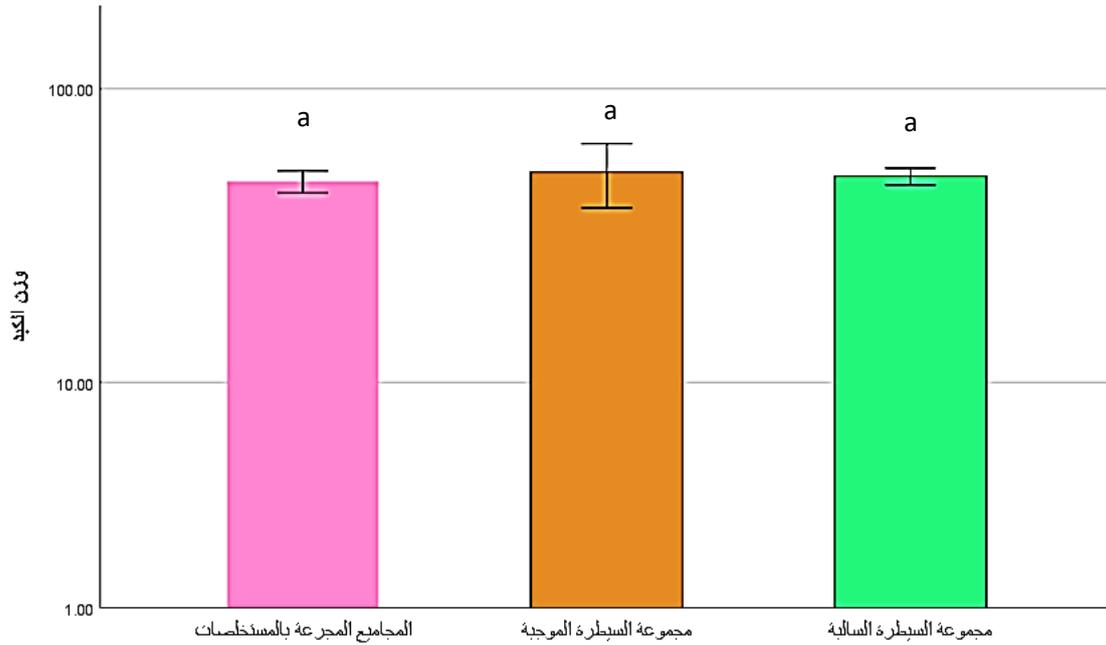
في تلك المستخلصات مثل الفلافونويد والقلويدات والتانينات و القلويدات والتي تظهر دورا في تحسين مستوى افراز الانسولين وتجديد خلايا بيتا البنكرياسية و العمليات الايضية الأخرى في الجسم (Mahdian *et al.*, 2020). بمجرد تحسن مستوى افراز الانسولين تعاود العمليات المثبطة بفعل نقص أو انعدام الانسولين نشاطها مثل نشاط لايوبروتين لايبيز الذي بدوره يعيد تحليل الدهون و تحسين نسبة الكليسيريدات الثلاثية وهذا ما يؤدي إلى خفض نسبة الـ VLDL في مصل الدم . من جانب آخر، فان وجود المركبات الفينولية لها دور مباشر في تحسين مستوى الدهون في الجسم اذ انها لها القدرة على تثبيط مستقبلات Farnesoid X receptor (FXR) في الكبد وبالتالي سيقبل من افراز الكوليسترول الكبدي و أيضاً ينخفض امتصاصه في الأمعاء وهذه العمليات المتواليه تعمل ينخفض المستوى العام له و للدهون بشكل عام (Al-Daraji *et al.*, 2013).

6.3. التغيرات في وزن الأعضاء Changes in the weight of organs

تمّ تشريح حيوانات الدراسة (الارانب) في مختبرات كلية الطب البيطري – جامعة كربلاء ثمّ تمّ وزن الأعضاء المختارة وهي (الكبد و الكلية و الطحال) وتسجيلها ، تمّ عمل تحليل احصائي لتلك الاوزان اشرت نتائجها انخفاض في أوزان الكبد لدى ارانب المجاميع المصابة و المجرعة بالمستخلصات بالمقارنة بمجموعي السيطرة السالبة والموجبة ، شمل الانخفاض مجموعة السيطرة الموجبة مقارنةً مع مجموعة السيطرة السالبة ، من جانب آخر فان أوزان الكلى لدى المجاميع المصابة و المجرعة بالمستخلصات أظهرت نتائج متفاوتة بين ارتفاع الوزن في بعض المجاميع و انخفاض في المجاميع الأخرى .

1.6.3. وزن الكبد Liver weight

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي لوزن الكبد وجود انخفاض قليل غير معنوي ($P>0.05$) بمتوسط أوزان الارانب المصابة و المجرعة بالمستخلصات (49.2043 ± 2.10555) غم بعد مقارنتها بمجموعة السيطرة الموجبة و مجموعة السيطرة السالبة، أيضاً اظهر التحليل الاحصائي ارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في أوزان كبد الارانب في مجموعة السيطرة الموجبة (52.8967 ± 6.41982) غم مقارنةً بأوزان مجموعة السيطرة السالبة (51.1733 ± 1.65957) غم.



شكل رقم (3-11) التغيرات في مستوى وزن الكبد لكل المجموعات المصابة والمجرعة بالمستخلصات ومجموعي السيطرة الموجبة والسالبة
*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P < 0.05$)

أيضاً لم تظهر نتائج المجاميع فروقا معنوية بين المجاميع المصابة و المجرعة و بين مجموعة السيطرة السالبة أو مجموعة السيطرة الموجبة إذ أظهرت المجاميع (G1 و G3 و G5 و G7 و G8) انخفاضا غير معنوي ($P > 0.05$) بعد مقارنتها بمجموعة السيطرة الموجبة، اما متوسط أوزان الكبد في المجاميع (G2 و G4 و G6) أظهرت ارتفاعا غير معنوي ($P > 0.05$) بعد المقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة. الجدول (3-7) يوضح تلك الفروق

جدول رقم (3-7) التغيرات في متوسط أوزان الكبد بالغرام للمجموعات المصابة و المجرعة بالمستخلصات

مجموعة	مجموعة	G 8	G 7	G 6	G 5	G 4	G 3	G 2	G 1	المجاميع	الفئات
مجموعة السيطرة السالبة	السيطرة الموجبة	CEE 250 mg/kg	CEE 500 mg/kg	EBE 250 mg/kg	EBE 500 mg/kg	CBE 250 mg/kg	CBE 500 mg/kg	CBEB 250 mg/kg	CBEB 500 mg/kg		
51.173 ^a	52.896 ^a	50.783 ^a	41.846 ^a	51.436 ^a	48.023 ^a	58.986 ^a	41.150 ^a	54.690 ^a	44.033 ^a	متوسط مستوى	
±1.659	±6.419	±5.204	±2.186	±10.46	±1.705	±7.199	±41.15	±6.744	±1.484	وزن الكبد	

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

الحروف المختلفة ضمن الصف الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات.

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود ارتفاع ذو دلالة غير معنوية في مجموعة السيطرة الموجبة وهو ما أشارت له الدراسات (Aissaoui et al., 2017; Otunola et al., 2015) وهذا ما يشير إلى ان داء السكري المستحدث بالالوكسان قد تسبب في زيادة في وزن الكبد ، يعزى

سبب هذه الزيادة إلى النقص في الانسولين الذي سبب خفض فعالية الانزيمات المحللة للدهون وهذا بدوره أدى التضخم الكبد نتيجة تجمع الدهون داخلية (Mir *et al.*, 2008). في المقابل جاءت نتائج التحليل الاحصائي بعد التجريع بالمستخلصات مؤشرة على وجود انخفاض في بعض المجموعات وهذا كان متوافق مع دراسة (Bhat *et al.*, 2015). يعتبر وزن العضو هو مؤشر على إصابة ذلك العضو و علاجه، فمن الناجية العلاجية لوحظ ان الليمون له اثار علاجية لخفض وزن الكبد (Adanma, 2019). ان تأثيرات لنقص الانسولين على فعاليات الجسم الحيوية و منها تأثيره على الانزيمات و مثل تثبيط عمل Lipoprotein lipase الهاضمة للدهون و تثبيط انزيم Hexokinase المشارك في عملية التحليل السكري و زيادة انزيم Glucose -6-phosphatase المسؤول عن تحلل الجليكوجين، كل هذه الأمور تؤدي إلى زيادة الدهون في الكبد مؤدية إلى زيادة في الوزن. من جانب آخر وجد ان الفعاليات المفقودة أو المتأثرة يمكن ان ترجع إلى نشاطها بعد تحسن ضخ الانسولين في الدم وهذا ما يعتقد انه الدور الذي تلعبه المستخلصات النباتية من خلال المكونات الفعالة (Ezekwesili & Gwacham, 2015). بالعودة للجداول الإحصائية ان المجموعات (G2 و G4 و G6) المعالجة مستخلصات (CEBE و CBE و EBE) على التوالي لم يحصل فيها استشفاء من اثار ارتفاع وزن الكبد، قد يفسر ذلك على ان تركيز 250 ملغم كغم⁻¹ لم يكن كافي لإظهار اثار علاجية على الكبد.

kidney weight

2.6.3. وزن الكلى

بينت النتائج الإحصائية وجود ارتفاع في وزن الكليتين حيث أظهرت نتائج الكلية اليمنى ارتفاعاً في مجموعة السيطرة الموجب (4.9367 ± 0.49465) غم عند مقارنتها بمجموعة السيطرة السالبة (4.7700 ± 0.46033) غم كذلك لوحظ ارتفاع في المجاميع المصابة و المجرعة بالمستخلصات (5.4409 ± 0.14706) غم بعد ان تمت مقارنتها بمجموعة السيطرة الموجبة . من جانب آخر فان الكلية اليسرى أظهرت نفس الارتفاع الذي اظهرته الكلية اليمنى حيث كانت متوسط وزن الكلى لمجموعة السيطرة السالبة (4.6700 ± 0.6079) غم فيما كان متوسط أوزان الكلى اليسرى لمجموعة السيطرة الموجبة (4.9433 ± 0.50604) غم و متوسط أوزان الكلى اليسرى للمجموعات المصابة و المجرعة بالمستخلصات (5.3265 ± 0.14197) غم الجدول (3-8) يبين تلك الفروقات

جدول رقم (3-8) التغيرات في مستوى وزن الكلى بالغرام لكل المجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات ومجموعتي السيطرة الموجبة و السالبة

مجموعة السيطرة السالبة	مجموعة السيطرة الموجبة	المجاميع المصابة بداء السكري و الجرعة بالمستخلصات	المجاميع الفئة
4.7700 ± 0.46033 ^a	4.9367 ± 0.49465 ^a	5.4409 ± 0.14706 ^a	متوسط مستوى وزن الكلى اليمنى
4.6700 ± 0.60790 ^a	4.9433 ± 0.50604 ^a	5.3265 ± 0.14197 ^a	متوسط مستوى وزن الكلى اليسرى

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

الحروف المختلفة ضمن الصف الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات.

التحليل الاحصائي لنتائج المجاميع المصابة و الجرعة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة بينت ان متوسط أوزان الكلى اليمنى و اليسرى للمجموعة (G4) قد أظهرت ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة كذلك فان متوسط أوزان الكلى اليمنى و اليسرى للمجموعة (G4) اظهر ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) بالمقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة. الجدول (3-9) يوضح الفرق بين متوسط أوزان الكلى لمجاميع الدراسة .

جدول رقم (3-9) التغيرات في متوسط وزن الكلى بالغرام للمجموعات المصابة و الجرعة بالمستخلصات

مجموعة السيطرة السالبة	مجموعة السيطرة الموجبة	G 8 CEE 250 mg/kg	G 7 CEE 500 mg/kg	G 6 EBE 250 mg/kg	G 5 EBE 500 mg/kg	G 4 CBE 250 mg/kg	G 3 CBE 500 mg/kg	G 2 CBEB 250 mg/kg	G 1 CBEB 500 mg/kg	لمجاميع الفئات
4.770 ^b ±0.7973	4.9367 ^b ±0.4946	5.3767 ^b ±0.2990	4.5833 ^b ±0.5074	5.4200 ^b ±0.3153	5.2333 ^b ±0.2034	6.5267 ^a ±0.3377	5.0500 ^b ±0.1800	5.3700 ^b ±0.2523	5.8367 ^b ±0.186	متوسط مستوى وزن الكلى اليمنى
4.6700 ^b ±0.6079	4.9433 ^b ±0.5060	5.2167 ^b ±0.3589	4.4833 ^b ±0.3298	5.2200 ^b ±0.4343	5.3300 ^b ±0.2458	6.1567 ^a ±0.2903	4.9600 ^b ±0.1500	5.1200 ^b ±0.2306	6.003 ^{ab} ±0.2474	متوسط مستوى وزن الكلى اليسرى

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

الحروف المختلفة ضمن الصف الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات.

يتضح من خلال النتائج الإحصائية ان هناك تأثير يرفع من وزن الكلية عند الحقن بالالوكسان وهذا ما تمثله مجموعة السيطرة الموجبة المصابة بداء السكري و الغير معالجة وهذا

ما بينته دراسات (Gueguen *et al.*, 2020 ; Zhao *et al.*, 2016 ; Sharma *et al.*, 2014). يسبب الحقن بالالوكسان تغيرات فسيولوجية وظيفية عديدة ومنها زيادة الجذور الحرة و التي بسببها تكون الانسجة الكلوية معرضة اكثر للإصابة و التي تؤدي إلى تأثيرات كبيرة على التركيب النسيجي للكلية في الارانب (Deeba *et al.*, 2020). كذلك الزيادة الحاصلة في مستوى الكوكوز في الدم كل هذا له علاقة مباشرة بتضخم الكلية (Ellis *et al.*, 1985).

من جانب آخر فان التجريع بالمستخلصات يظهر نتائج مغايرة ومحسنة وهذا يتوافق مع دراسة (Aniagu *et al.*, 2005; Arbo *et al.*, 2009) اذ لا يلاحظ تغير كبير في وزن الكلى مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة وخلال فترة التجريع و البالغة 14 يوم وهذا يتفق مع دراسة (Affiong *et al.*, 2016). كذلك بينت دراسة (Alyahya & Asad, 2020) ان الاستمرار في التجريع ولمدة 28 يوم لم يظهر أيضاً تغيرات على مستوى الوزن بالنسبة للأعضاء الداخلية. على الرغم من ذلك أظهرت النتائج زيادة طفيفة في أوزان الكلى للحيوانات المجرعة. التحسن الذي ينتجه التجريع بالمستخلصات على الكلى يكون على المستوى النسيجي (Azemi *et al.*, 2012).

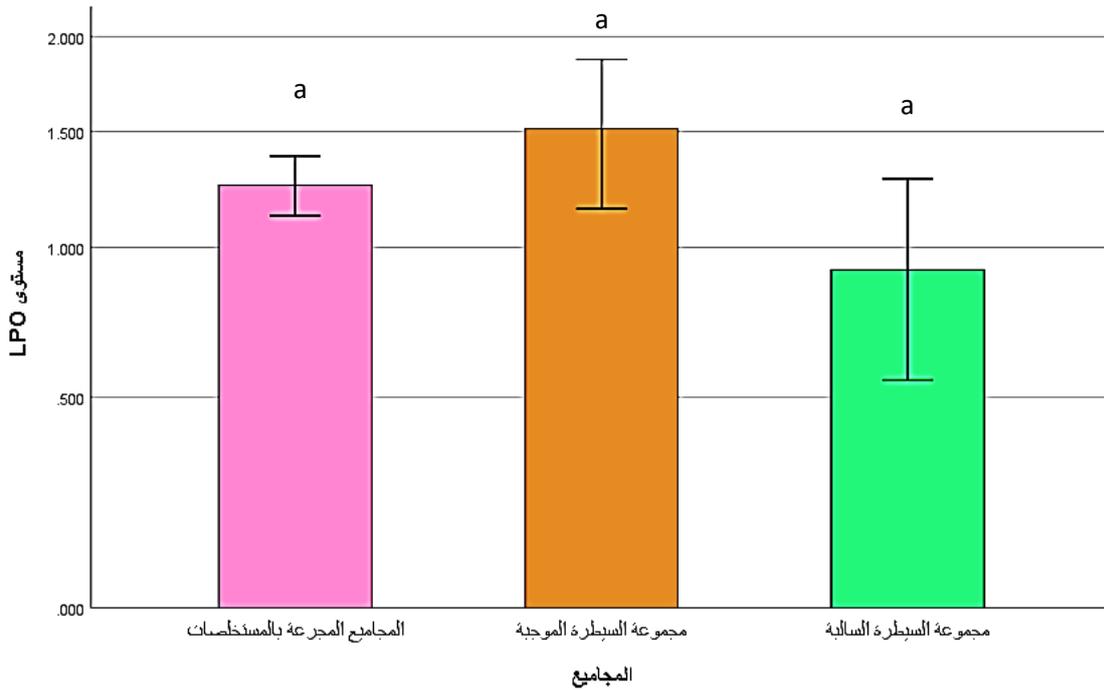
7.3. التغيرات في مضادات الاكسدة

Changes in antioxidants

1.7.3. التغيرات في مستوى بيروكسيد الدهون

Changes in the level of lipid peroxide

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي ان هناك ارتفاع غير معنوي ($P > 0.05$) عند مجموعة السيطرة الموجبة المصابة بداء السكري بواسطة الالوكسان (1.51233 ± 0.1790) مقارنةً بالمستوى لدى مجموعة السيطرة السالبة الغير مصابة (0.916 ± 0.183). بينما أظهرت المجاميع المصابة و المجرعة بالمستخلصات (1.25461 ± 0.0648) انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة.



شكل (3 - 12) يوضح نسبة بيروكسيد الدهون للمجموعات المجرعة بالمستخلصات و مجموعة السيطرة السالبة و مجموعة السيطرة الموجبة
*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P < 0.05$)

اظهرت نتائج التحليل الاحصائي للمجاميع المصابة و المجرعة بالمستخلصات وجود ان المجاميع (G1 و G3 و G5 و G8) انخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في مستوى LPO بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة فيما لم تظهر (G2 و G4 و G6 و G7) انخفاض بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة . الجدول (3-10) يبين تلك الفروق .

جدول رقم (3-10) التغيرات في مستوى Lipid peroxidation (LPO) للمجموعات المصابة و المجرعة بالمستخلصات

مجموعة السيطرة السالبة	مجموعة السيطرة الموجبة	G 8 CEE 250 mg/kg	G 7 CEE 500 mg/kg	G 6 EBE 250 mg/kg	G 5 EBE 500 mg/kg	G 4 CBE 250 mg/kg	G 3 CBE 500 mg/kg	G 2 CBEB 250 mg/kg	G 1 CBEB 500 mg/kg	المجاميع الفئات
0.916 ^b ±0.183	1.179 ^b ±0.160	0.978 ^b ±0.043	1.358 ^a ±0.226	1.576 ^a ±0.148	1.093 ^b ±0.064	1.595 ^a ±0.211	1.115 ^b ±0.001	1.267 ^b ±0.132	1.005 ^b ±0.094	متوسط مستوى lipid peroxidation (LPO)

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

الحروف المختلفة ضمن الصف الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات.

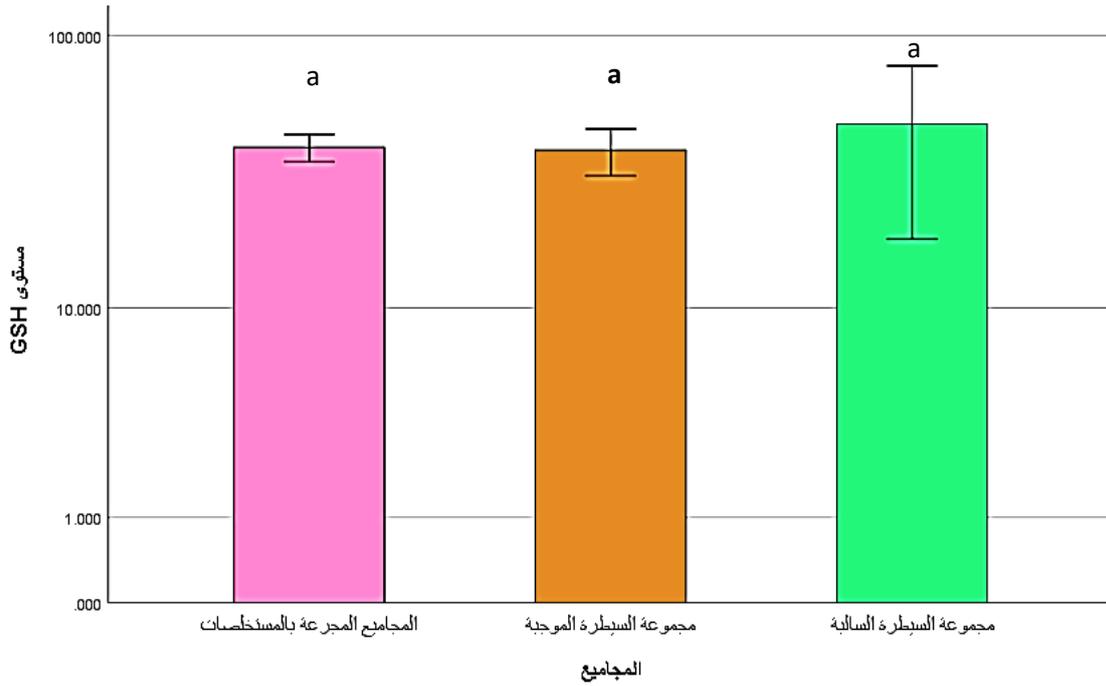
يوضح الجول (3-10) ان هناك انخفاض في مستوى الـ LPO في الحيوانات المصابة و غير المعالجة وهذا يتوافق مع دراسة (Enefe & Ebuehi, 2018; Tanko *et al.*, 2017). يرتبط الارتفاع في نسبة LPO بزيادة الكلوكوز و الجذور الحرة في الدم الناجمة عن استحداث السكر بالالوكسان هذه الزيادة تسبب تثبيط بعض الانزيمات المضادة للأكسدة مثل CAT و SOD و GPX وهذا ما يحفز الاجهاد التأكسدي الذي يدفع إلى اكسدة الدهون (Feshani *et al.*, 2011). تتفاعل الجذور الحرة مع الدهون غير المشبعة و المكونات البيولوجية مثل مكونات غشاء الخلية وهذا ما يؤدي إلى تكوين بيروكسيد الدهون ، هذه الارتفاع في نسبة LPO يعمل على إعاقة عمل الغشاء الخلوي ما يؤدي إلى تقليل النفاذية و النشاط الانزيمي للمستقبلات المرتبطة بالغشاء ، لذا فان أي مركب قادر له نشاط مضاد للأكسدة قادر على تخفيف من اضرار الناتجة عن تكون الـ LPO (Bakirel *et al.*, 2008).

من جانب آخر ، يظهر انخفاض في مستوى الـ LPO بشكل عام عند التجريع بالمستخلصات تتوافق هذا النتائج مع (Al-Janaby *et al.*, 2020). يمكن ان يعزى هذا الانخفاض إلى دور المكونات النباتية في خفض الاجهاد التأكسدي إضافة إلى تقليل الأوكسجين التفاعلي عن طريق انتاج أنواع النتروجين التفاعلي Reactive nitrogen species (Nwachukwu, 2020). قد يكون الانخفاض ناتج عن التحسن في افراز الانسولين الذي سببه التجريع بالمستخلصات بعد تجديد خلايا بيتا البنكرياسية و هذا بدوره يؤثر على ايض الدهون بشكل عام و كذلك خفض نسبة الجذور الحرة (Al-Mehdar & Al-Battah, 2016). من ناحية أخرى نلاحظ ان المجموعات (G2 و G4 و G6 و G7) لم يحدث فيها انخفاض في نسبة الـ LPO وهذا قد يرجع إلى ان التركيز القليل الذي جرعت به هذه المجموعات.

1.7.3. التغيرات في مستوى الجلوتاثيون

Changes in the level of glutathione

تظهر النتائج الإحصائية حصول انخفاض غير معنوي ($P>0.05$) بعد استحداث داء السكري بمجموعة السيطرة الموجبة (38.676 ± 3.739) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة الغير مصابة (48.038 ± 14.891) ، كما لوحظ ان المعالجة بالمستخلصات النباتية للأرناب المصابة أدت إلى حدوث انخفاض غير معنوي للمجموعات المصابة و المجرعة بالمستخلصات (39.608 ± 2.260) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة.



شكل (3 - 13) يوضح نسبة الجلوتوثاينون للمجموعات المجرعة بالمستخلصات ومجموعة السيطرة السالبة ومجموعة السيطرة الموجبة
*الاحرف المختلفة تشير لوجود فرق معنوي ($P < 0.05$)

فيما يبين الجدول (3 - 11) الفروق في مستوى بيروكسيد الدهون بالنسبة للمجموعات مع مجموعتي السيطرة الموجبة و مجموعة السيطرة السالبة، المجاميع (G3 و G4 و G6 و G8) لوحظ فيه ارتفاع في مستوى GSH فيما لم تظهر باقي المجاميع مثل هذا ارتفاع.

جدول رقم (3-11) التغيرات في مستوى Reduced Glutathione (GSH) للمجموعات المصابة و المجرعة بالمستخلصات

مجموعة السيطرة السالبة	مجموعة السيطرة الموجبة	G 8 CEE 250 mg/kg	G 7 CEE 500 mg/kg	G 6 EBE 250 mg/kg	G 5 EBE 500 mg/kg	G 4 CBE 250 mg/kg	G 3 CBE 500 mg/kg	G 2 CBEB 250 mg/kg	G 1 CBEB 500 mg/kg	المجاميع الفئات
48.038 ^a ±14.891	38.676 ^a ±3.739	48.136 ^a ±15.037	31.519 ^a ±0.35334	43.357 ^a ±7.1442	37.058 ^a ±5.0529	46.225 ^a ±0.7480	39.181 ^a ±0.0100	36.029 ^a ±2.9284	35.220 ^a ±1.2087	متوسط مستوى Reduced Glutathione (GSH)

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

الحروف المختلفة ضمن الصف الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات.

يلاحظ من خلال الجداول الإحصائية ان هناك انخفاض في مستوى الـ GSH عند استحداث داء السكري بواسطة الالوكسان وهذا النتيجة جاءت متوافقة مع العديد من الدراسات منها

(Ahmad *et al.*, 2018 ; Al_azawi & Al_mahdawi 2018 ; Sethi *et al.* 2012). يعد الجلوتاثيون GSH من مضادات الاكسدة المنتمي لمجموعة السلفوهايدريل SH كما يعتبر مضادا للسمية و أيضاً من العوامل المساعدة الانزيمية ، قدرة الـ GSH على إزالة الجذور الحرة يعتمد على القوة الاختزالية له ، اذ ان له القدرة على منح الإلكترونات مضافا إلى إمكانية التبرع بمجموعة السلفوهايدريل SH ، ان نقصان مستوى الـ GSH و الزيادة العالية للـ LPO هي من مميزات مرضى السكري (Sarhat *et al.*, 2016) ، كما يمكن ان يوصف الجلوتاثيون بأنه (ام) لكل مضادات الاكسدة ، كذلك فهو صاحب الدور الرئيسي في إزالة السموم من الجسم و أيضاً يوصف بأنه احد قادة جهاز المناعة (Khalaf *et al.*, 2021) .

في المقابل يلاحظ ان هناك تحسن في نسبة الـ GSH بعد التجريع بالمستخلصات النباتية بشكل عام و هذا يتوافق مع دراسة (Ashokkumar *et al.*, 2020). قد تعزى تلك الزيادة إلى وجود بعض المكونات النباتية مثل (الفلافونيد والتينينات والفينولات) التي تلعبت دورا في تقليل الاجهاد التأكسدي وتنشيط الأنظمة المضادة للأكسدة كذلك تخفيض نسبة LPO كل هذا له أهمية في تعزيز الزيادة الحاصلة على GSH (Almeer *et al.*, 2021)، كما لم تظهر المجموعات (G1 و G2 و G7) زيادة في مستوى GSH.

Histological changes

8.3. التغييرات النسيجية

1.8.3. التغييرات النسيجية على الكبد Histological changes in the liver

بين الفحص المجهرى لمقاطع في كبد ذكور الارانب عن وعن وجود تغييرات مختلفة بين مجموعات الدراسة المحقونة بالالوكسان و المعالجة و غير المعالجة مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة. اذ أظهرت مقطع مستعرض في الكبد احد ذكور الارانب المنتمي لمجموعة السيطرة السلبية يلاحظ فيه ان الفصيص الكبدي يمتلك شكلاً طبيعياً كذلك الخلايا الكبدية ظهرت مرتبة بشكل شعاعي كما تبدو على هيئة حبال ممتدة من الوريد المركزي Central vein ، أيضاً يلاحظ وجود الخلايا البطانية Endothelial cells و القناة الصفراوية Bile duct و خلايا كوفر Kupffer cells و فسخ دموية تسمى بالجيبانيات sinusoids ، تمّ تشخيص خلايا الكبد الطبيعية ذات النوى المستديرة المركزية والسيتوبلازم المتجانس والخلايا البطانية المسطحة حول الوريد المركزي في مجموعات السيطرة السلبية كما هو موضح في الصورة (1-3)

كما توضح الصورة (2-3) مقطع مستعرض لاحد ذكور الارانب من مجموعة السيطرة الموجبة + CON المصابة بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و غير المعالجة يلاحظ فيه الوريد المركزي بشكل واضح تحيط به الخلايا الكبدية والتي تبدو غير منتظمة الشكل كما يلاحظ

فقدان المظهر الشعاعي و عدم انتظام الجيبانيات الوريدية Venous sinusoids يظهر أيضاً تفجي في السيتوبلازم مع تضخم الخلايا و أيضاً تغلظ في الانوية كما يلاحظ وجود تنكس دهني و نخر Necrosis وتلف موضعي Focal destruction كذلك يلاحظ ارتشاح لخلايا التهابية.

يظهر النسيج بعد العلاج بالمستخلصات المائية (CEBE و CBE و EBE و CEE) وبتركيزين 500 ملغم كغم⁻¹ و 250 ملغم كغم⁻¹ بصورة جيدة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة وهذا ما توضحه الصور من (3-3) الى (3-10).

يلاحظ في الصورة (3-3) مقطع نسجي مستعرض من كبد احد الارانب المستحث به داء السكري و المعالج بالمستخلص (CEBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ ان هناك تغيرات على المستوى النسجي بعد استحداث داء السكري اذ يظهر بشكل افضل على مستوى المظهر الشعاعي وشكل الجيبانيات الوريدية كما يلاحظ التحسن على مستوى شكل الخلية على الرغم من وجود خلايا متضخمة لكن بعدد أقل اذا ما تمّ مقارنتها بمجموعة + CON ، أيضاً تظهر ان عدد الانوية المتغلظة أقل مما هو عليه في مجموعة + CON، كما يلاحظ وجود ارتشاح لخلايا التهابية.

توضح الصورة (4-3) مقطع نسجي مستعرض لارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يلاحظ ان هناك تغيرات بعد استحداث داء السكري اذ يلاحظ وجود تحسن على مستوى التنظيم الشعاعي للخلايا و شكل الجيبانيات اذا ما تمت مقارنتها بمجموعة + CON ، كما يمكن مشاهدة عدد من الخلايا المنتفخة و انوية متغلظة لكن بشكل أقل عن ما هو عليه في مجموعة + CON ، كما يلاحظ وجود تفجي قليل في السيتوبلازم مع وجود ارتشاح لخلايا التهابية .

توضح الصورة (5-3) مقطع نسجي مستعرض لارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يظهر فيه وريد مركيزي محاط بخلايا اكثر انتظاما عن ما هو في مجموعة + CON اذا يلاحظ الشكل الشعاعي و شكل الجيبانيات الوريدية اكثر انتظاماً ، يلاحظ أيضاً وجود بعض الخلايا المنتفخة مع قلة الانوية المتغلظة بالمقارنة مع مجموعة + CON كما يبين المقطع تنكس دهني مع وجود ارتشاح لخلايا التهابية .

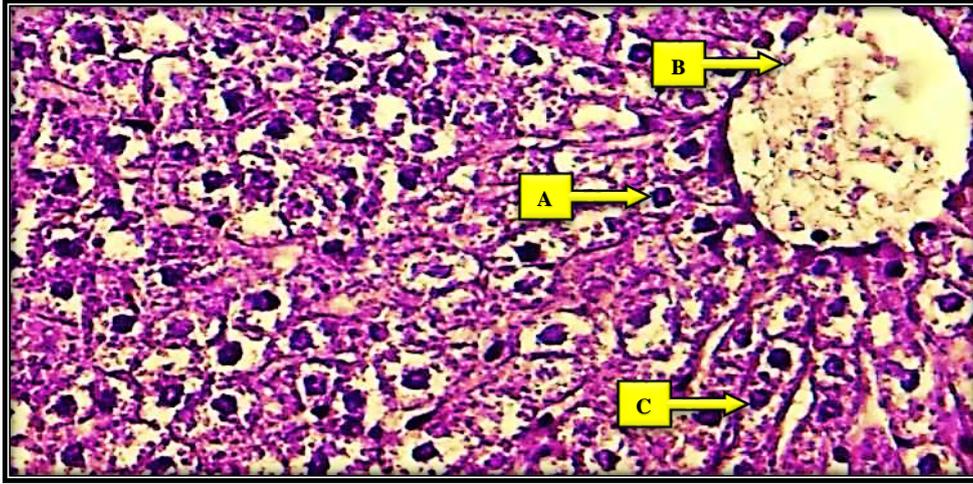
توضح الصورة (6-3) مقطع نسجي مستعرض لارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يلاحظ وجود نخر و ارتشاح بنسبة أقل من ما موجود في مجموعة + CON ، ظهرت الخلايا بشكل اكثر انتظاما

وعدد الخلايا المنتفخة أقل وانخفاض في عدد الانوية المتغلظة بالمقارنة مع مجموعة + CON ، كما لوحظ التنظيم الشعاعي للخلايا بشكل جيد و شكل الجيبانيات الوريدية ، كما يظهر تنكس دهني. توضح الصورة (7-3) مقطع نسجي مستعرض لارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يظهر فيه الوريد المركزي بشكل واضح تحيط به الخلايا السداسية بشكل اكثر انتظاما من مجموعة + CON يلاحظ أيضاً وجود بعض الخلايا المنتفخة كما يظهر تفجي بالسايوتوبلازم و تنكس دهني و أيضاً ارتشاح للخلايا الالتهابية ، كما يلاحظ التنظيم الشعاعي و شكل الجيبانيات جيدة الشكل، فيما كان عدد الانوية المتغلظة أقل بالمقارنة مع مجموعة + CON .

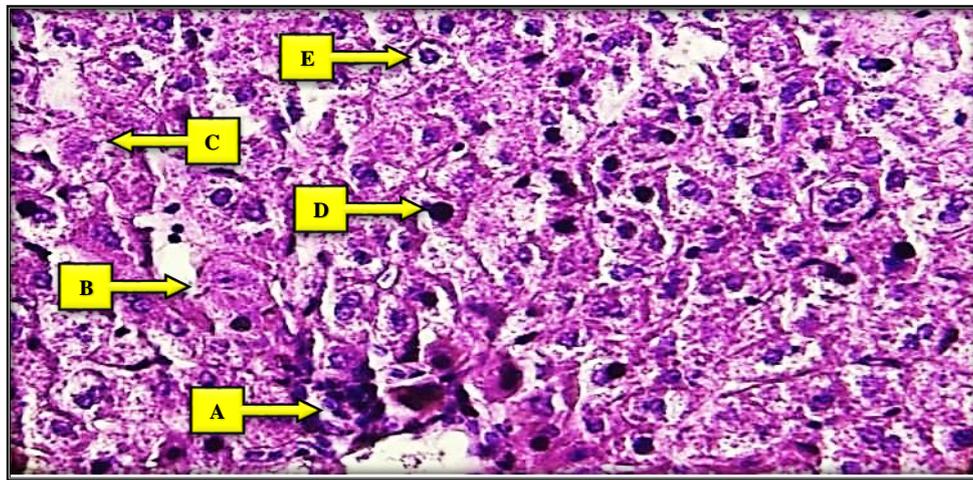
توضح الصورة (8-3) مقطع نسجي مستعرض لارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يظهر فيه الوريد المركزي بشكل واضح كما يلاحظ أيضاً ان التنظيم الشعاعي و شكل الجيبانيات الوريدية جيدة بالمقارنة مع مجموعة + CON ، كما يلاحظ وجود بعض الخلايا المنتفخة ، يظهر ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية مع وجود تنكس دهني .

توضح الصورة (9-3) مقطع نسجي مستعرض لارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يظهر فيه ارتشاح للخلايا الالتهابية ، كما يظهر مستوى التنظيم الشعاعي و شكل الجيبانيات الوريدية جيداً بالمقارنة مع مجموعة + CON ، يلاحظ ان الخلايا منتظمة الشكل على الرغم من وجود بعض الخلايا المنتفخة و بعض الانوية المتغلظة .

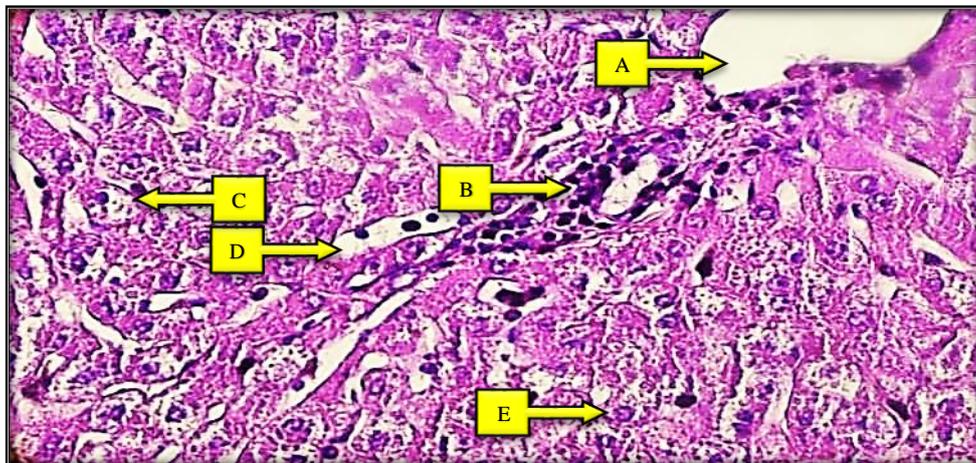
توضح الصورة (10-3) مقطع نسجي مستعرض لارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يظهر مستوى التنظيم الشعاعي و شكل الجيبانيات الوريدية جيداً بالمقارنة مع مجموعة + CON ، كما يظهر ارتشاح للخلايا الالتهابية و أيضاً يلاحظ ان الانوية ذات شكل طبيعي ، يلاحظ أيضاً وجود تنكس دهني .



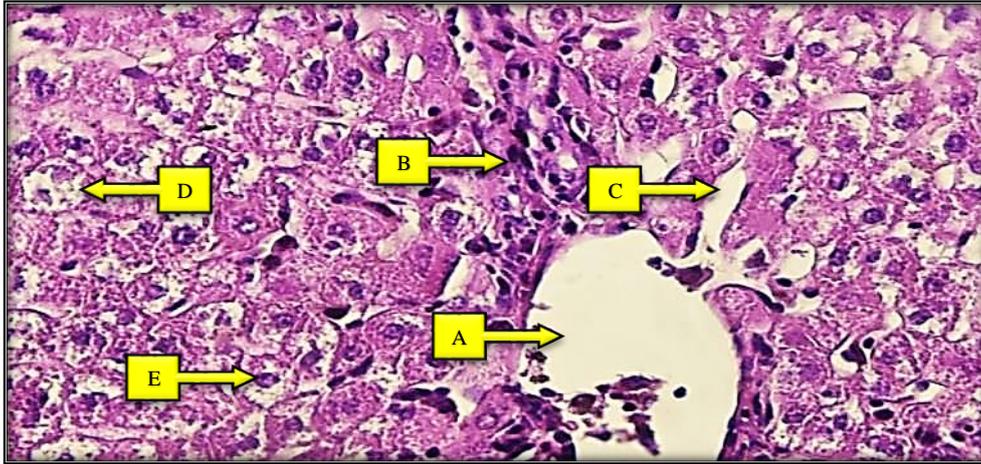
صورة (1-3) مقطع مستعرض من كبد ارنب سليم . يظهر فيه : (A) خلايا كبدية Hepatocyte . الوريد المركزي (B) Central vein . الجيبانيات (C) .sinusoids .(400X) (H.&E.)



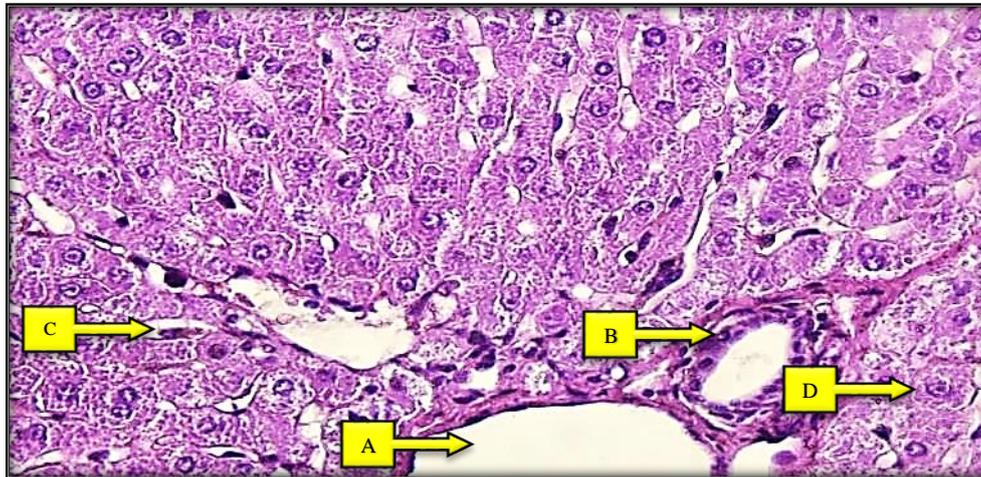
صورة (2-3) مقطع مستعرض لاحد ذكور الارانب المصابة بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان وغير المعالجة. (A) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (B) الجيبانيات غير المنتظمة. (C) تضخم بالخلية. (D) تغلظ بالانوية (E) تفجي في السيتوبلازم. (400X) (H.&E.)



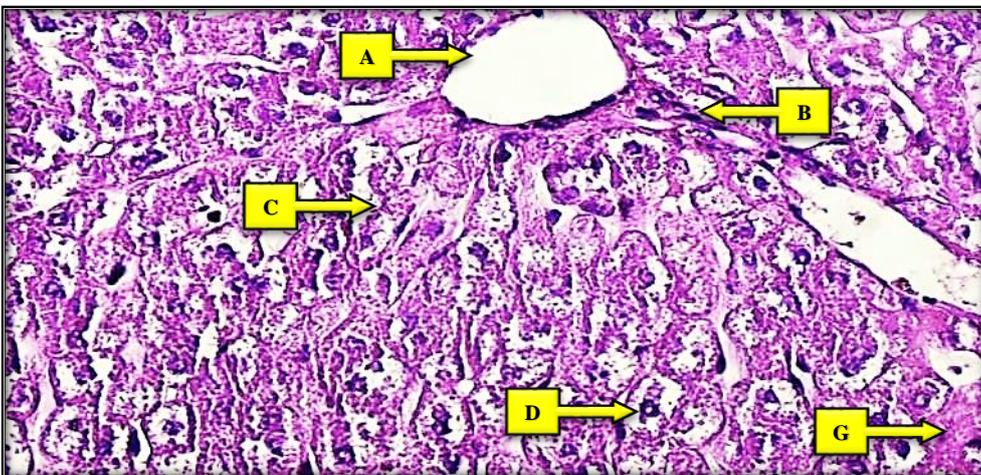
صورة (3-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) الوريد المركزي. (B) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (C) تفجي في السيتوبلازم. (D) الجيبانيات غير المنتظمة. (E) تغلظ بالانوية. (400X) (H.&E.)



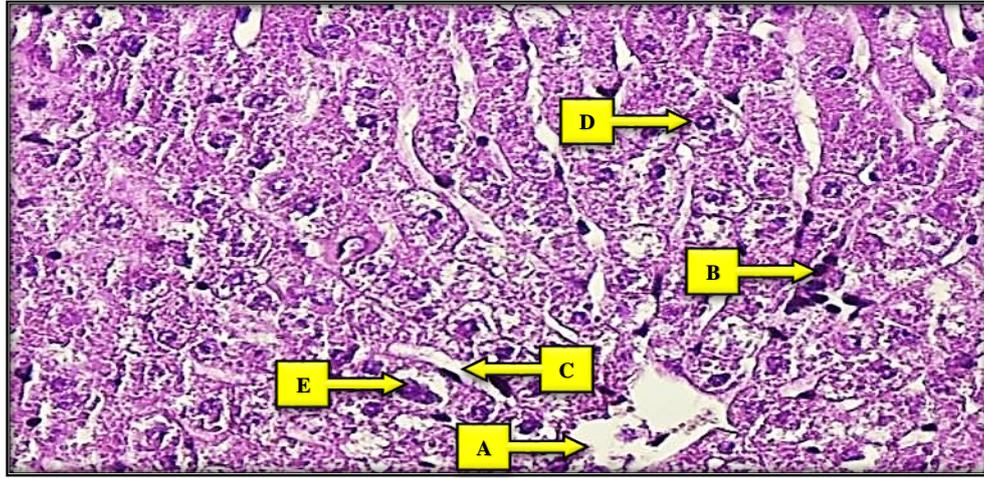
صورة (3-4) مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص ماني (CEBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) الوريد المركزي. (B) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (C) الجيبانيات غير المنتظمة. (D) تفجي في السيتوبلازم. (E) تغلظ بالانوية. (H.&E.) (400X).



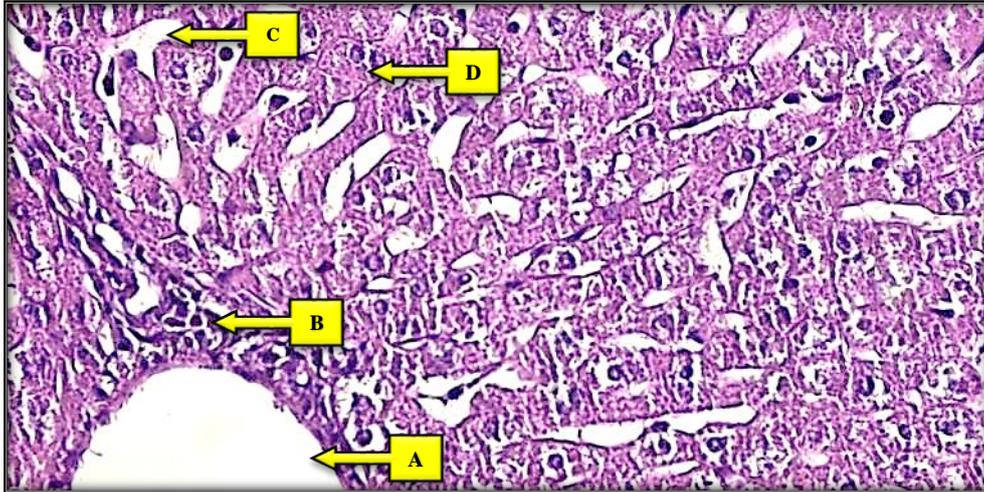
صورة (3-5) مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص ماني (CBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) الوريد المركزي. (B) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (C) الجيبانيات غير المنتظمة. (D) خلية منتفخة. (H.&E.) (400X).



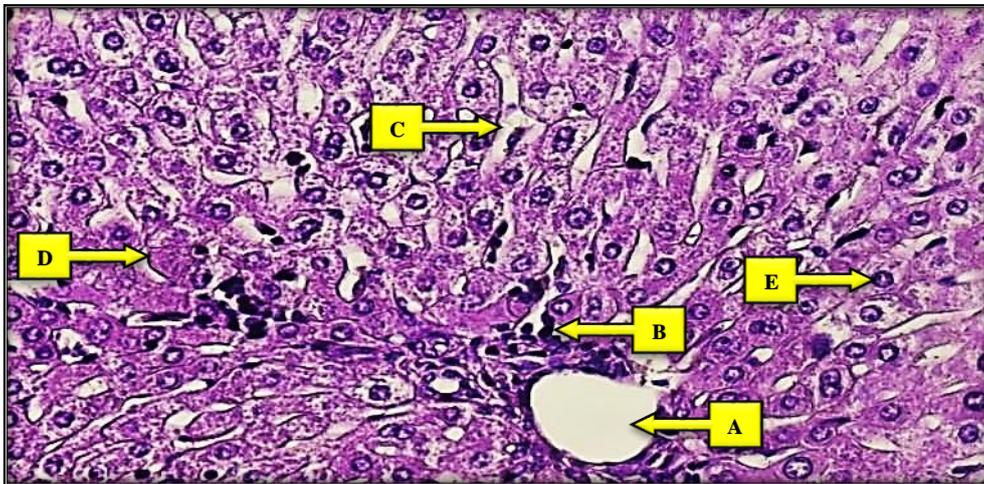
صورة (3-6) مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص ماني (CBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) الوريد المركزي. (B) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (C) الجيبانيات غير المنتظمة. (D) خلية منتفخة. (G) نخر. (H.&E.) (400X).



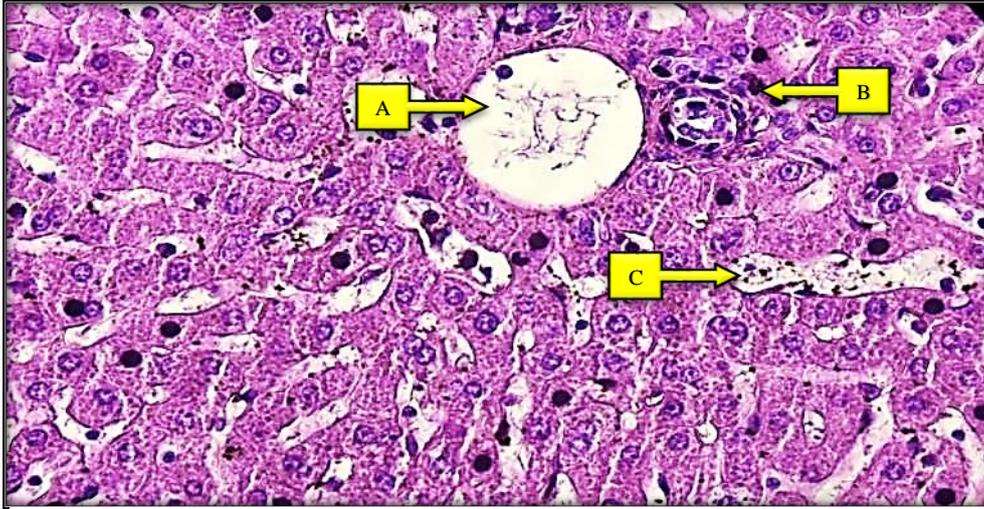
صورة (7-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) الوريد المركزي. (B) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (C) الجيبانيات غير المنتظمة. (D) خلية منتفخة. (E) تغلظ بالانوية. (H.&E.). (400X).



صورة (8-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) الوريد المركزي. (B) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (C) الجيبانيات غير المنتظمة. (D) خلية منتفخة. (H.&E.). (400X).



توضح الصورة (9-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) الوريد المركزي. (B) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (C) الجيبانيات الوريدية. (D) خلية منتفخة. (H.&E.). (400X).



توضح الصورة (3-10) مقطع نسجي مستعرض لكبد ارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) الوريد المركزي. (B) ارتشاح للخلايا الالتهابية. (C) الجيبانيات غير المنتظمة. (H.&E.) (400X).

بينت النتائج ان استحداث داء السكري بواسطة الالوكسان قد أدى إلى احداث تغيرات على مستوى نسيج الكبد في الارانب التي أصيبت بداء السكري اذا ما تمّ مقارنتها بكبد ارنب سليم من مجموعة السيطرة السالبة و هذا ما يتفق مع دراسة (Vieira et al., 2020) و التي أجريت على الارانب لمعرفة تأثير *Equisetum giganteum* على الارانب المصابة بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و دراسة (Deeba et al., 2020) و التي أجريت على الارانب لمعرفة تأثير حليب الابل و الجاموس على الارانب المصابة بداء السكري تجريبيا ، والذي قد تعزى أسباب تلك التغيرات إلى نقص الانسولين و ارتفاع مستوى الكلوكوز في دم الارانب (Ragavan & Krishnakumari, 2009).

قد يعزى سبب تغير التوسع بالجيبانيات الوريدية إلى ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم بسبب الالوكسان والذي قد يؤدي إلى ضعف في تدفق الدم عبر الوريد الكبدي Hepatic vein أو قد يكون بسبب ارتفاع الضغط في الوريد البابي الكبدي Hepatic portal vein ، أيضاً فان وجود تفجي في السيتوبلازم قد يعود سببه إلى حدوث تلف في خلايا الكبد ناتج عن أسباب مناعية أو قد يكون نتيجة للتأثير الالوكسان السمي والاجهاد التأكسدي الذي سببه تجمع الجذور الحرة الذي يؤدي إلى ضرر في الخلايا ، كما تشترك اكسدة دهون lipid peroxidation غشاء الخلية في ظهور التلف على مستوى الخلية و حدوث انتفاخ الخلية أيضاً (Majumdar et al., 2008).

من الممكن ان تعتبر إصابات المناعة الذاتية احد أسباب إصابات الكبد ، يسبب الالوكسان زيادة في خلايا T reg وهذا ما اقترح انه قد يكون احد أسباب إصابات الكبد ، كما يؤدي تحريض

السيتوكينات المنشطة للالتهابات إلى التهاب الكبد المستمر وهذا مما يساهم في إصابة الكبد السكري (Chen et al., 2015).

كما قد يعزى سبب وجود الخلايا الالتهابية وتنكس دهني إلى زيادة إنتاج الكلوكوز بسبب نقص الانسولين و أيضاً بسبب فقدان نظام تنشيط انزيم تحليل الجليكوجين و أيضاً زيادة نشاط الكلوكوز 6-فوسفاتيز (Abdelhay et al., 2013).

لوحظ بعد استخدام المستخلصات المائية ان هناك مظهر جيد على المستوى النسيجي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة وهذا ما جاء متوافقاً مع (Abdelhay et al., 2013) في دراسة على تأثير *Boswellia sacra* على الجرذان المصابة بداء السكري تجريبياً بواسطة الالوكسان و التي ذكرت ان سبب التحسن قد يرجع إلى وجود المكونات الفعالة التي تعمل على تحسين الفعاليات المفقودة بسبب نشاط الالوكسان.

كما اشارت دراسة (Gandhi et al., 2020) إلى فعالية مادة الفلافونيد و التي تمّ دراستها في الليمون إلى تأثيرات معززة لتحسين الضرر الحاصل على انسجة الكبد .

أيضاً دراسة (Nitasha Bhat et al., 2015) حول فعالية نبات الهيل في تخفيف اثار داء السكري والتي فرضت ان وجود المواد الفعالة و التي تحسن فعالية الجسم بعد استحداث داء السكري وبالتالي تعمل على تحسين نسج الكبد.

2.8.3. التغيرات النسيجية على الكلية Histological changes in kidney

اظهر الفحص المجهرى على نسج الكلى للأرانب وجود تغيرات مختلفة في مجاميع الدراسة بالمقارنة مع الارانب السليمة في مجموعة السيطرة الموجبة.

في الصورة (3-11) يظهر مقطع نسيجي مستعرض لكلى احد الارانب السليمة لمجموعة السيطرة السليمة تبدو فيها الكبيبات الكلوية، ومحفظة بومان ، والنبيب الكلوي القريب والبعيد والخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية وهو يعتبر مقطع نسيجي طبيعي للكلى.

توضح الصورة (3-12) مقطع مستعرض لكلى احد الأرانب في مجموعة السيطرة الموجبة والمصاب بداء السكري تجريبياً بواسطة الالوكسان وجود تغيرات نسيجية ناتجة عن استحداث داء السكري ، مثل وجود نزف دموي واحتقان داخل الكبيبات الكلوية كما يوجد تراكم مواد بروتينية مصحوب بتوسع داخل النبيبات الكلوية (Callus) ، وارتشاح الخلايا للمفاوية حول النبيب ، أيضاً يلاحظ تفجى في منطقة النبيبات ، كما لوحظ وجود نخر في جدران الخلايا مسبباً

تدميرها تاركاً بقايا خلوية Cell debris ، أيضاً لوحظ توسع بين الكبيبات و محافظها المحيطة ، أيضاً تبين وجود نزف دموي و التهاب في الكبيبات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة .
توضح الصورة (3-13) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يظهر تحسن طفيف على المستوى النسجي اذ يلاحظ ان محفظة بومان تتجمع بداخلها الكبيبات والتي تبدو بشكل متحسن بعد استحداث داء السكري اذا ما تقارن مع مجموعة + CON ، أيضاً يلاحظ وجود نزف دموي اخف حدة في الكبيبة ، كما يوجد تراكم بسيط لمواد بروتينية داخل النبيبات الكلوية ، أيضاً تبين وجود تفجي بالنبيبات الكلوية لكن بنسبة أقل من ما يظهر في مجموعة + CON ، كما يلاحظ وجود بقايا خلوية و توسع بين الكبيبة والمحفظة بالإضافة إلى توسع داخل النبيبات.

توضح صورة (3-14) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. يلاحظ تحسن كبير على المستوى النسجي و تنظيم النبيبات الكلوية كما تبدو محفظة بومان بشكل اكثر تحسنا بالمقارنة مع مجموعة + CON ، على الرغم من ذلك يلاحظ وجود نزف دموي بسيط في الكبيبة ، أيضاً يظهر ارتشاح بسيط لخلايا التهابية حول النبيب الكلوي كما يلاحظ تفجي بسيط في بعض النبيبات الكلوية .

توضح الصورة (3-15) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يلاحظ تحسن واضح على المستوى النسجي و تنظيم النبيبات الكلوية بالمقارنة مع مجموعة + CON ، كما تظهر محفظة بومان بشكل متحسن على الرغم من وجود توسع بين الكبيبة و المحفظة ، كما يلاحظ وجود تجمع مواد بروتينية داخل النبيبات الكلوية ، أيضاً يظهر توسع بالنبيبات الكلوية كما يلاحظ وجود بقايا خلوية ناتجة عن تدمير الخلية بفعل نخر .

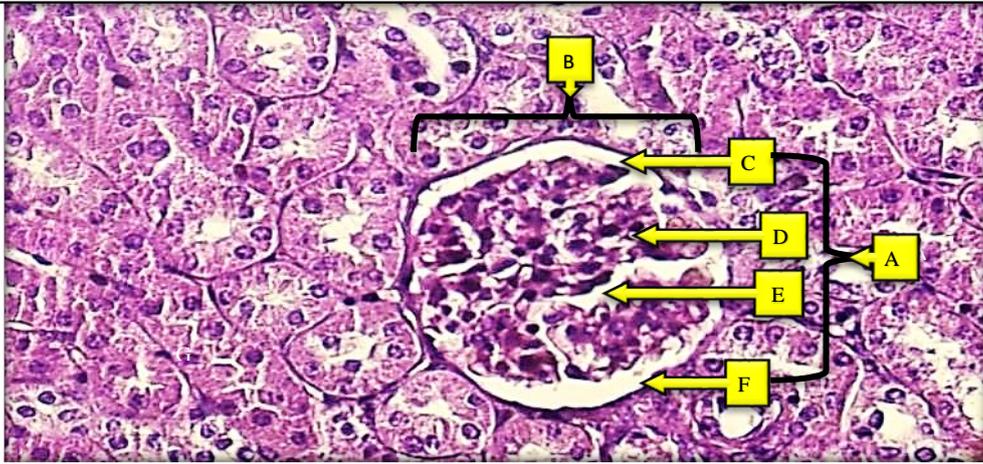
توضح صورة (3-16) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يبدو فيه التحسن على المستوى النسجي واضحاً ، كما تظهر محفظة بومان بشكل اكثر تحسناً بالمقارنة مع مجموعة + CON على الرغم من وجود توسع بين الكبيبة ومحفظتها ، أيضاً يلاحظ تفجي بالنبيبات لكن بشكل أقل مما هو في مجموعة + CON ، كما يظهر ارتشاح بسيط حول النبيب الكلوي مع وجود احتقان دموي .

توضح الصورة (3-17) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يبدو فيه التحسن على المستوى النسجي واضحاً ، كما تظهر محفظة بومان بشكل اكثر تحسناً بالمقارنة مع مجموعة + CON ، يلاحظ وجود تفجى في النبيبات الكلوية لكن بشكل بسيط بالمقارنة مع مجموعة + CON ، كما يوجد توسع في بعض النبيبات الكلوية ، يظهر أيضاً ارتشاح بسيط لخلايا التهابية ، كما يلاحظ وجود احتقان دموي .

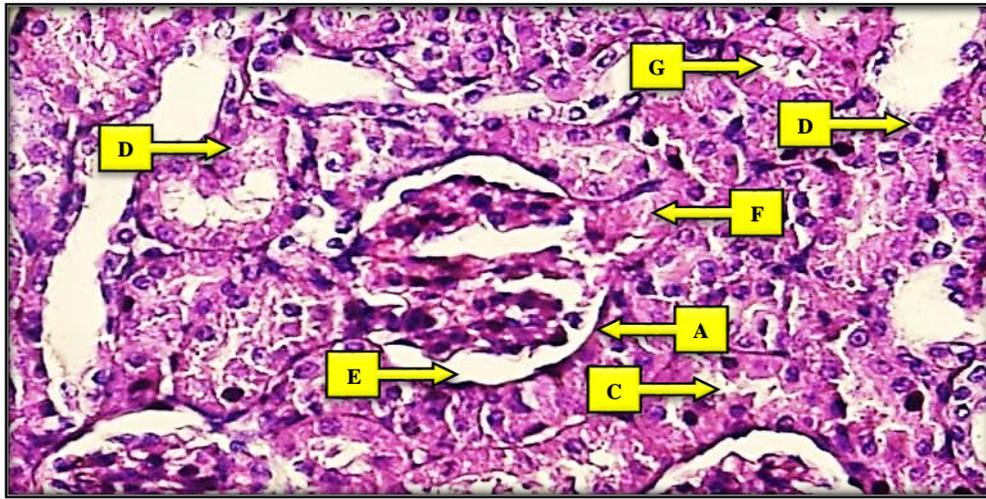
توضح الصورة (3-18) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يبدو فيه التحسن على المستوى النسجي كما تظهر محفظة بومان بشكل متحسن بالمقارنة مع مجموعة + CON على الرغم من وجود توسع بين الكبيبة و محفظتها كما يلاحظ وجود احتقان دموي داخل الكبيبة و أيضاً يظهر توسع في النبيب الكلوي لكن لعدد أقل بالمقارنة مع مجموعة + CON ، كما يوجد تفجى في بعض النبيبات الكلوية .

توضح الصورة (3-19) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يبدو فيه التحسن على المستوى النسجي اذ يلاحظ التحسن في شكل وتنظيم النبيبات الكلوية كما تظهر محفظة بومان بشكل اكثر تحسناً بالمقارنة مع مجموعة + CON على الرغم من وجود توسع طفيف بين الكبيبة و محفظتها كما يلاحظ وجود احتقان دموي بسيط داخل الكبيبة و أيضاً يظهر توسع في النبيب الكلوي بشكل أقل بالمقارنة مع مجموعة + CON، كما يوجد تفجى في بعض النبيبات الكلوية.

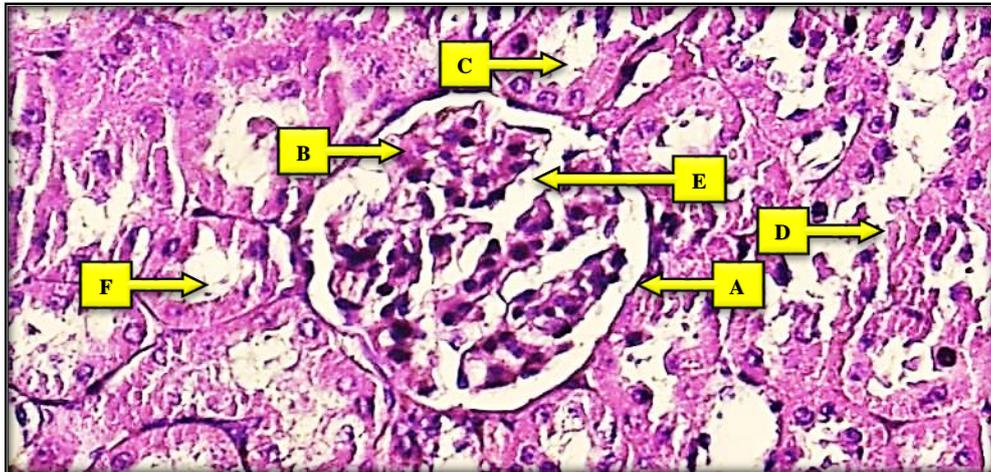
صورة (3-20) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ اذ يلاحظ فيه التحسن على المستوى النسجي حيث يظهر التحسن في شكل وتنظيم النبيبات الكلوية كما تظهر محفظة بومان بشكل اكثر تحسناً بالمقارنة مع مجموعة + CON على الرغم من وجود توسع طفيف بين الكبيبة و محفظتها كما يلاحظ وجود احتقان دموي بسيط داخل الكبيبة ، أيضاً يظهر ارتشاح بسيط لخلايا الالتهابية كما يوجد تفجى في بعض النبيبات الكلوية ، يلاحظ أيضاً وجود بقايا خلوية و تجمع مواد بروتينية داخل النبيبات الكلوية .



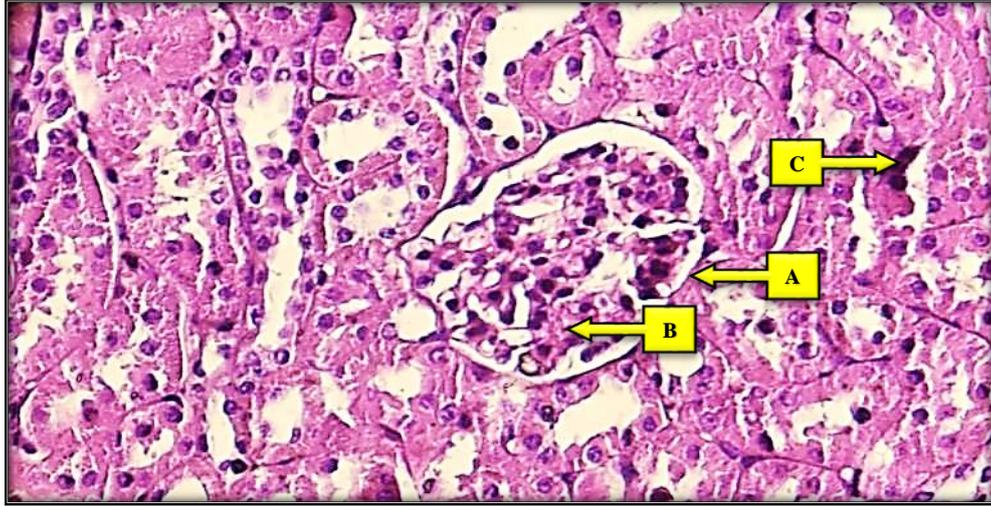
صورة (3-11) مقطع مستعرض في قشرة كلى أحد حيوانات مجموعة السيطرة السالبة . (A) محفظة بومان Bowman's capsule . (B) الجسمة الكلوية Renal corpuscle . (C) فسحة بومان Bowman's space . (D) الكبيبة Glomerulus . (E) الطبقة الحشوية Parietal layer . (F) طبقة جدارية Visceral layer . (400X) (H.&E.).



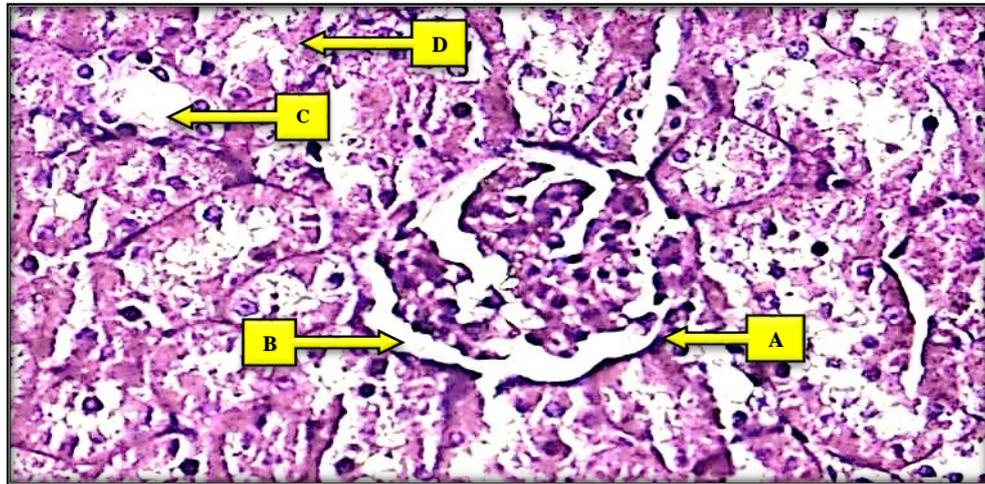
صورة (3-12) مقطع مستعرض في قشرة كلى أحد حيوانات مجموعة السيطرة الموجبة والمصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان. (A) محفظة بومان. (B) ارتشاح لخلايا التهابية. (C) تفجى بالنبيبات. (D) نخر مع وجود بقايا خلوية. (E) توسع بين الكبيبة والمحفظة. (F) نزف دموي والتهاب (G) توسع داخل النبيبات. (400X) (H.&E.).



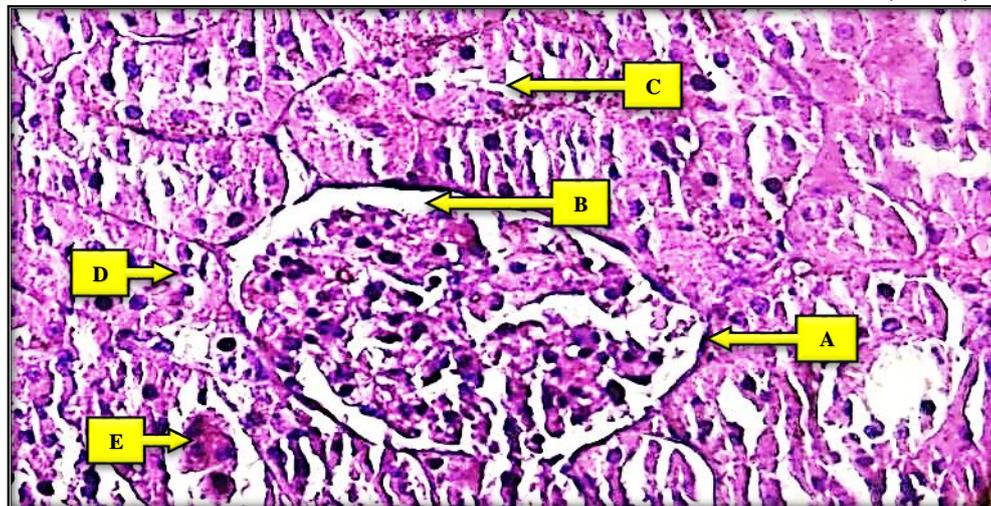
صورة (3-13) مقطع نسجي مستعرض لكلىة احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) محفظة بومان. (B) نزف دموي في الكبيبة. (C) تفجى بالنبيبات. (D) بقايا خلوية. (E) توسع بين الكبيبة والمحفظة (F) توسع داخل النبيبات. (400X) (H.&E.).



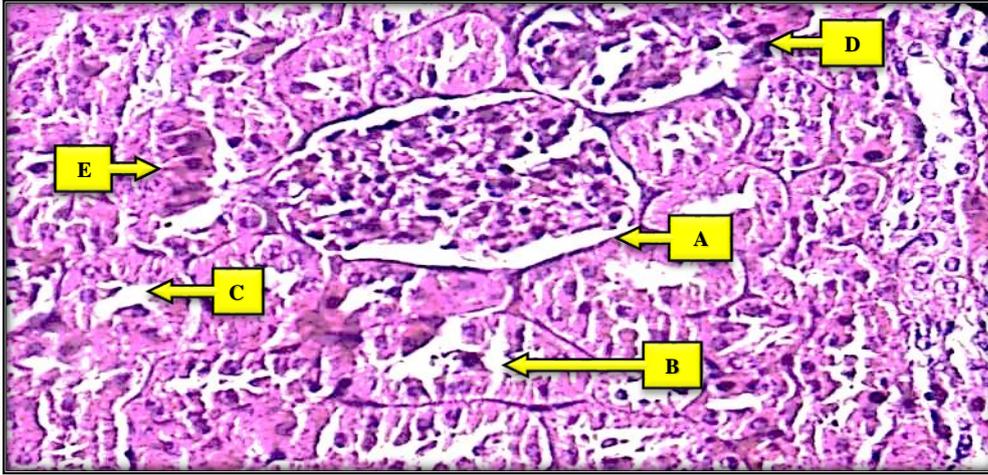
صورة (3-14) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص ماني (CEBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) محفظة بومان. (B) نزف دموي في الكبيبة. (C) ارتشاح بسيط لخلايا التهابية. (H.&E.). (400X).



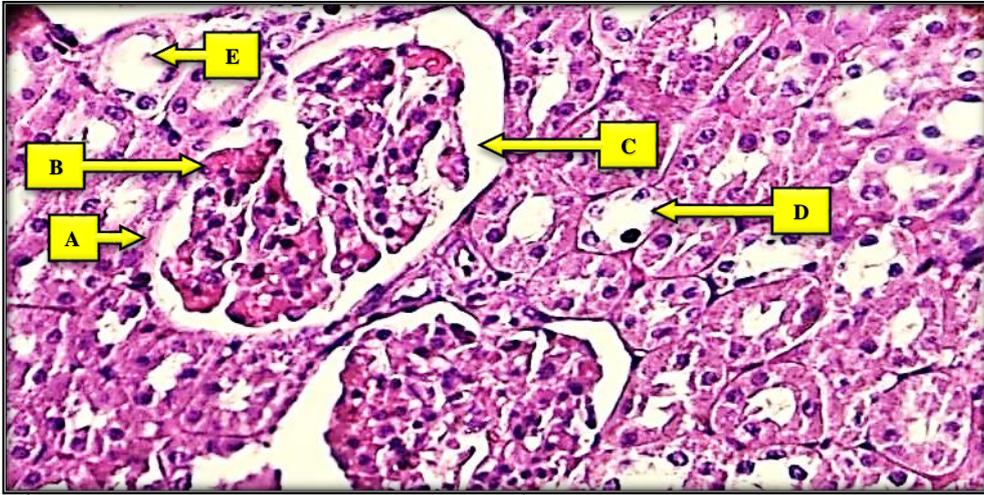
صورة (3-15) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص ماني (CBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) محفظة بومان. (B) توسع بين الكبيبة والمحفظة. (C) توسع بالنبيبات. (D) بقايا خلوية. (H.&E.). (400X).



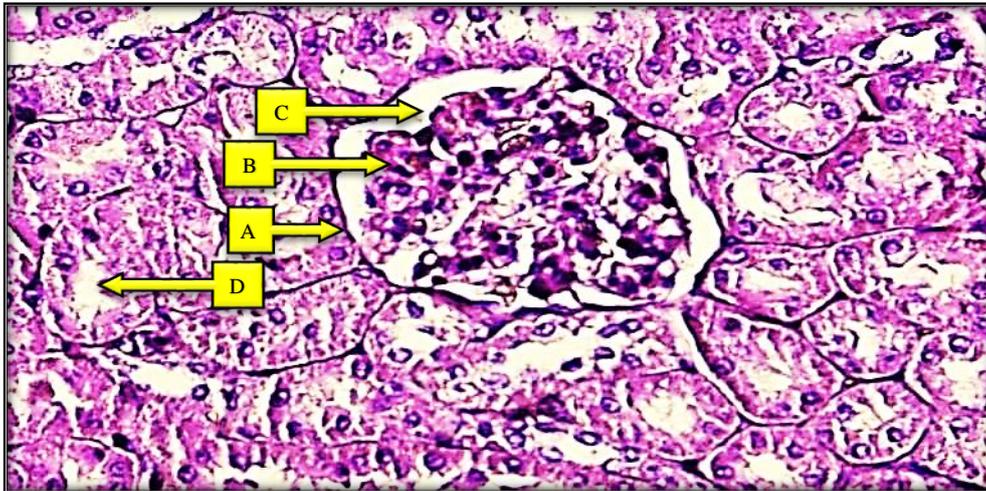
صورة (3-16) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص ماني (CBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) محفظة بومان. (B) توسع بين الكبيبة والمحفظة. (C) تفجي بالنبيبات. (D) ارتشاح بسيط. (E) احتقان دموي. (H.&E.). (400X).



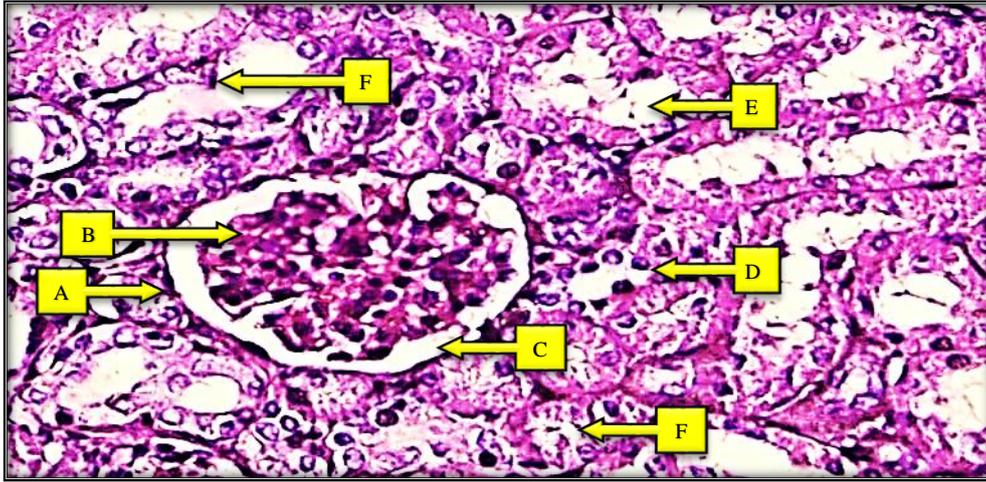
صورة (17-3) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) محفظة بومان. (B) تفجي في النبيبات الكلوية. (C) توسع في النبيبات الكلوية. (D) ارتشاح بسيط. (E) احتقان دموي (H.&E.). (400X).



صورة (18-3) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) محفظة بومان. (B) احتقان دموي داخل الكبيبة. (C) توسع في بين الكبيبات والمحفظة. (D) توسع في النبيب الكلوي. (E) تفجي في النبيبات الكلوية (H.&E.). (400X).



صورة (19-3) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) محفظة بومان. (B) احتقان دموي داخل الكبيبة. (C) توسع في بين الكبيبات والمحفظة. (D) توسع في النبيب الكلوي. (E) تفجي في النبيبات الكلوية (H.&E.). (400X).



صورة (3-20) مقطع نسجي مستعرض لكلية احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) محفظة بومان. (B) احتقان دموي داخل الكبيبة. (C) توسع في بين الكبيبات والمحفظة. (D) ارتشاح بسيط. (E) تفجي في النبيبات الكلوية. (F) بقايا خلوية. (G) تجمع مواد بروتينية (H.&E.). (400X).

بينت النتائج الخاصة بالفحص المجهرى لكلى حيوانات الدراسة المصابة بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان قد حدث لها تغيرات نسجية بالمقارنة مع مجموعة الحيوانات السليمة في مجموعة السيطرة السالبة وهذه النتائج تتفق مع دراسة (Deeba et al., 2020) و التي أجريت على الارانب لمعرفة تأثير حليب الابل و الجاموس على الارانب المصابة بداء السكري تجريبيا. ودراسة (Venkatesh et al., 2010) التأثيرات المضادة لفرط السكر لجذور *Helicteres* في الجرذان المصابة بداء السكري التي يسببها الألوكسان.

ان وجود النخر في نسيج الكلية يعتبر احد التشوهات التي يسببها استحداث داء السكري ، كما قد يعتبر تضخم الكلى احد نواتج الافراط في استخدام الكلوكوز و أيضاً تراكم الكلايوجين و تكوين الدهون والبروتينات في انسجة الكلى (Teoh et al., 2010) كما يعد الاجهاد التأكسدي دور رئيسي في اعتلال الكلى (Abo-Salem et al., 2009).

قد تعزى أسباب الاضرار الحاصلة بالكلى و التي تنتج بعد استحداث داء السكري إلى زيادة الحمل على الكليتين وزيادة اصباغ الليبوفوسين Lipofuscin pigments في النبيبات الكلوية التي تعمل على الاجهاد على الخلايا و ترتبط أيضاً بترسيب الكلايوجين Glycogen أو تجميع الدهون ، كما يمكن ان يكون ترسيب المواد الحمضية والتي تُعد من علامات الإصابات الكلوية الناتجة عن داء السكري والتي قد تسبب التليف الكلوي و بالتالي يحدث عدم انتظام شكل النسيج الكلوي ، أيضاً فأن زيادة تدفق الدم في الكلى و الذي يعد من سمات الإصابة بداء السكري هي السبب الأساسي والرئيسي للاضطرابات الهيكلية والوظيفية في الكلى ، كما يمكن تفسير

التضخم بالكلية و تحديدا الكبيبات و النبيبات الكلوية ناتج عن تراكم الدهون و البروتينات في الكلى المصابة بداء السكري (Pourghasem *et al.*, 2014).

تفريغ الخلية بسبب نفاذية غشاء الخلية التي من شأنها ان تسمح بامتصاص السوائل وهذا قد يعد سبباً في التناكس الفجوي وهذه الفجوات يمكن ان تتشكل بسبب تراكم اللاكتيك في انابيب الكلى مما يؤدي إلى ارتفاع في الضغط الازموزي (Shaffie *et al.*, 2010).

التجريب بالمستخلصات المائية النباتية قد أدى إلى الحدوث تغيرات علاجية محسنة لأضرار استحداث داء السكري و هذا ما جاء متوافقاً مع دراسة (Elwan *et al.*, 2019) و التي أجريت على الارانب لمعرفة النشاط العلاجي لـ *Citrus aurantifolia* و *Boswellia sacra* على انسجة الكلى حيث ذكر ان تواجد المواد الفعالة مثل ما موجود في الليمون (فيتامين C و E و الليمونيد و الفلافونيد) التي تعمل كمضادات للأكسدة و هذا ما يقلل من اضرار الجذور الحرة المتكونة عن حقن الالوكسان و استحداث داء السكري، كما اشارت الدراسة إلى ان إعطاء البستج قد أدى إلى اثار علاجية تمثلت بمنع التلف لنسيج الكلية، يعتقد ان الفعالية العلاجية ترتبط بعمل تلك المستخلصات كعامل مضاد للأكسدة في الكلية، وأيضاً دراسة (Kanthlal *et al.*, 2020) حول تأثير الهيل على الجرذان المصابة بارتفاع ضغط الدم و الذي أشار إلى الدور العلاجي للمستخلص المائي للهيل على نسيج الكلية من احتقان دموي و ارتشاح لخلايا التهابية.

3.8.3. التغيرات النسيجية على البنكرياس

Histological changes of the pancreas

تظهر المقاطع النسيجية و المفحوصة مجهرياً وجود تغيرات بعد المعاملة بالالوكسان و بعد المعاملة بالمستخلصات المائية النباتية في انسجة البنكرياس لأرانب الدراسة.

توضح الصورة (3-21) مقطع نسيجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب السليمة لمجموعة السيطرة السليمة تبدو فيها جزر لانجرهانز (Islets of Langerhans) بشكل وحجم طبيعي و فصيصات من العنبيات ذات الافراز الخارجي (Lobules of exocrine acini) سلمية، كما تظهر القنوات بين الفصوص (Interlobular ducts) بشكل جيد.

توضح الصورة (3-22) مقطع نسيجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب السليمة لمجموعة السيطرة المصابة و غير المعالجة (مجموعة السيطرة الموجبة) يلاحظ من خلاله جزر لانجرهانز تبدو بشكل منكمش و اصغر حجماً و الخلايا غير منتظمة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة،

كما تظهر خلايا الافراز الخارجي بشكل غير منتظم ، أيضاً يلاحظ تغير في شكل القنوات بين الفصوص اذ يلاحظ توسع واضح ، بالإضافة إلى وجود نخر حول خلايا لانجر هانز ، كما يلاحظ تفجي في بعض الخلايا .

توضح الصورة (3-23) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان والمعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يلاحظ من خلاله جزر لانجر هانز تبدو بشكل و اصغر حجما بالمقارنة مع مجموعة - CON ، كما تظهر خلايا الافراز الخارجي تحسن بشكل جيد و اكثر تنظيماً بالمقارنة مع مجموعة CON + ، يلاحظ أيضاً تغير في شكل القنوات بين الفصوص اذ يلاحظ توسع كبير، كما تظهر بعض من جزر لانجر هانز محطما بشكل كامل بفعل الالوكسان وهي في طور التجدد، أيضاً يلاحظ وجود نخر.

توضح الصورة (3-24) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان والمعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يلاحظ تحسن واضح على المستوى النسيجي اذ تظهر جزر لانجر هانز بشكل اكثر تنظيماً مع زيادة بالحجم بالمقارنة بمجموعة + CON ، كما تبدو خلايا الافراز الخارجي اكثر تحسناً و تنظيماً بالمقارنة مع مجموعة + CON ، كما تظهر القنوات بين الفصوص أقل توسعاً ، أيضاً يلاحظ وجود تفجي خلوي و احتقان دموي لكن بشكل اقل بالمقارنة بمجموعة + CON .

توضح الصورة (3-25) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يبدو التحسن واضح على المستوى النسيجي حيث تظهر جزر لانجر هانز بشكل اكثر تنظيماً مع زيادة بالحجم بالمقارنة بمجموعة + CON ، كما تبدو خلايا الافراز الخارجي اكثر تحسناً و تنظيماً بالمقارنة مع مجموعة + CON ، كما تظهر القنوات بين الفصوص أقل توسعاً ، أيضاً يلاحظ وجود تفجي خلوي و احتقان دموي لكن بشكل اقل بالمقارنة بمجموعة + CON .

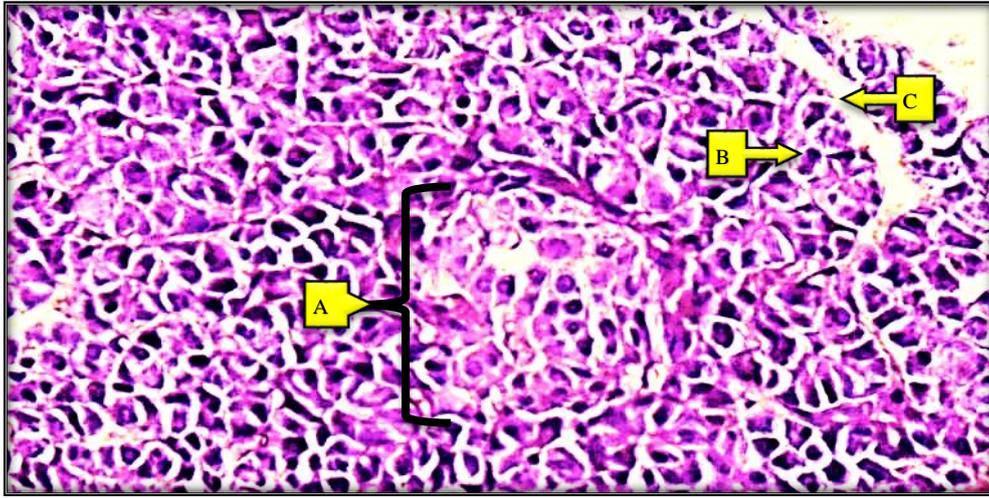
توضح الصورة (3-26) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يلاحظ فيه ان جزر لانجر هانز منكمشة وغير منتظمة لكن بشكل أقل بالمقارنة مع مجموعة CON+ ، فيما بدت خلايا الافراز الخارجي اكثر تحسناً و انتظاماً و القنوات بين الفصوص أقل توسعاً بالمقارنة مع مجموعة CON+ ، أيضاً لوحظ وجود احتقان دموي .

توضح الصورة (27-3) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ يلاحظ فيه ان جزر لانجرهانز لا تزال منكمشة لكن بشكل أقل بالمقارنة مع مجموعة CON+ ، كما يلاحظ ان خلايا الافراز الخارجي لازالت خاضعة لتأثيرات الالوكسان لكن مع تنظيم متحسن بالمقارنة مع مجموعة CON + و هو مشابه لما ظهرت عليه القنوات بين الفصوص، بالإضافة إلى ذلك لوحظ وجود تفجى خلوي في بعض الخلايا و احتقان دموي.

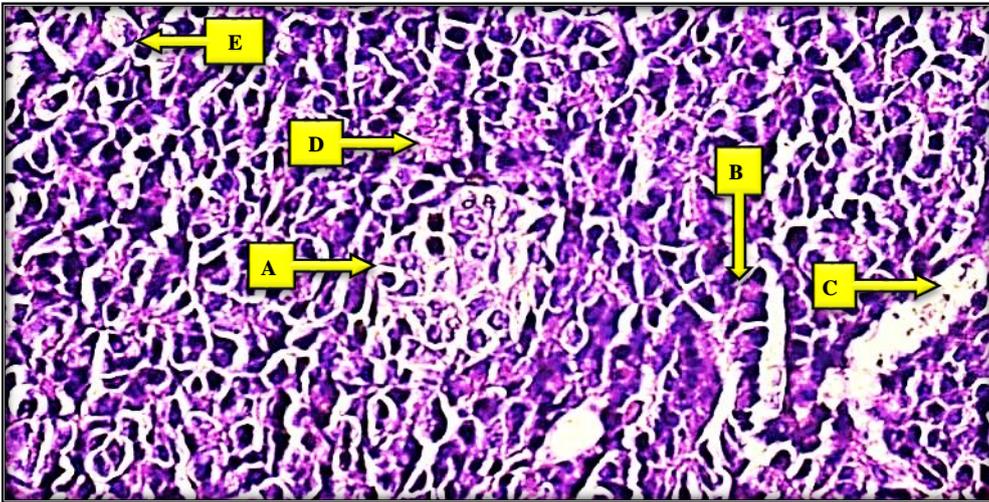
توضح الصورة (28-3) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ تبدو فيه تحسن على المستوى النسجي اذ يلاحظ ان جزر لانجرهانز اكثر انتظاماً و اكبر حجماً بالمقارنة مع مجموعة CON + ، كما ظهرت خلايا الافراز الخارجي متحسنة بشكل كبير و القنوات بين الفصوص كانت أقل توسعاً على الرغم من وجود احتقان دموي بسيط.

توضح صورة (29-3) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹ تظهر فيه جزر لانجرهانز متحسنة ولها حجم اكبر بالمقارنة مع مجموعة CON + ، كما يلاحظ ان خلايا الافراز الخارجي لازالت متأثرة بالالوكسان لكن تظهر القليل من التحسن بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة و هذا مشابه لما لوحظ في القنوات بين الفصوص على الرغم من وجود احتقان دموي.

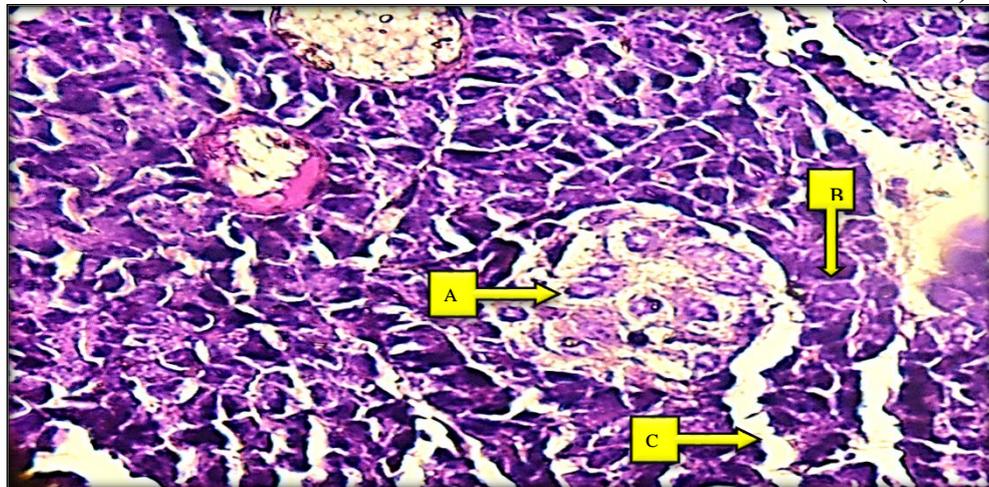
توضح الصورة (30-3) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹ يظهر فيه التحسن من اثار استحداث داء السكري واضح جدا حيث يمكن ملاحظة زيادة حجم جزر لانجرهانز و انتظامها بشكل جيد بالمقارنة مع مجموعة CON + ، بالإضافة إلى ذلك تلاحظ خلايا الافراز الخارجي منظمة بشكل جيد بالمقارنة مع مجموعة CON + ، كما تلاحظ القنوات بين الفصوص أقل توسعاً، مع ذلك يلاحظ وجود تفجى خلوي في بعض الخلايا.



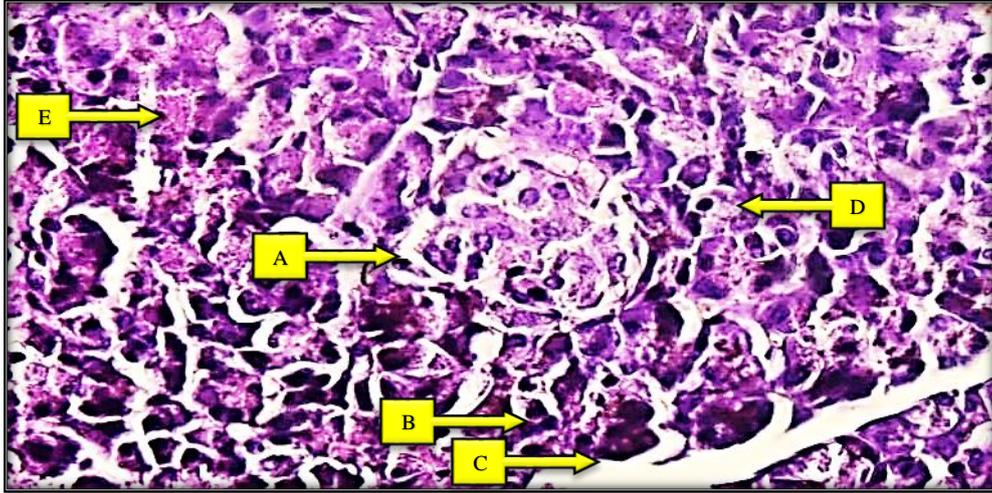
صورة (21-3) مقطع نسجي مستعرض لبكرياس احد الارنب السليمة لمجموعة السيطرة السلبية. (A) جزر لانجرهانز (Islets of Langerhans) . (B) نسيج الإفراز الخارجي . (C) القنوات بين الفصوص . Exocrine acini . (H.&E.) . (400X)



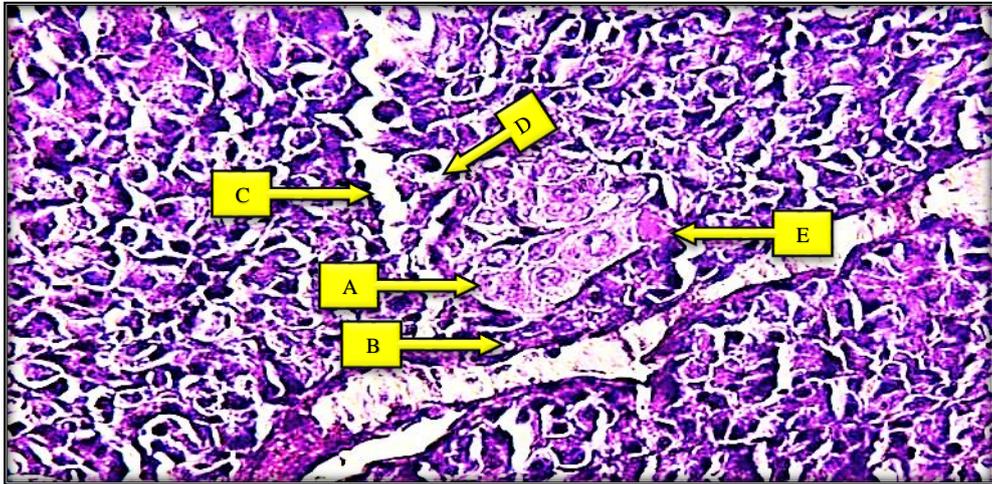
صورة (22-3) مقطع نسجي مستعرض لبكرياس احد الارنب السليمة لمجموعة السيطرة المصابة و غير المعالجة (مجموعة السيطرة الموجبة). (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الإفراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) نخر. (E) تفجى في الخلية . (H.&E.) . (400X)



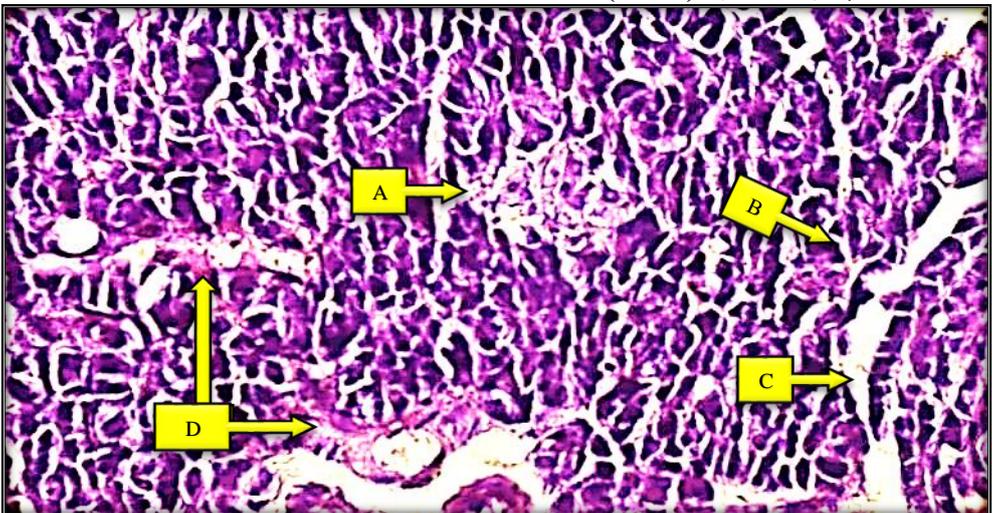
صورة (23-3) مقطع نسجي مستعرض لبكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الإفراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) جزر لانجرهانز محطمة كلياً. (E) نخر . (H.&E.) . (400X)



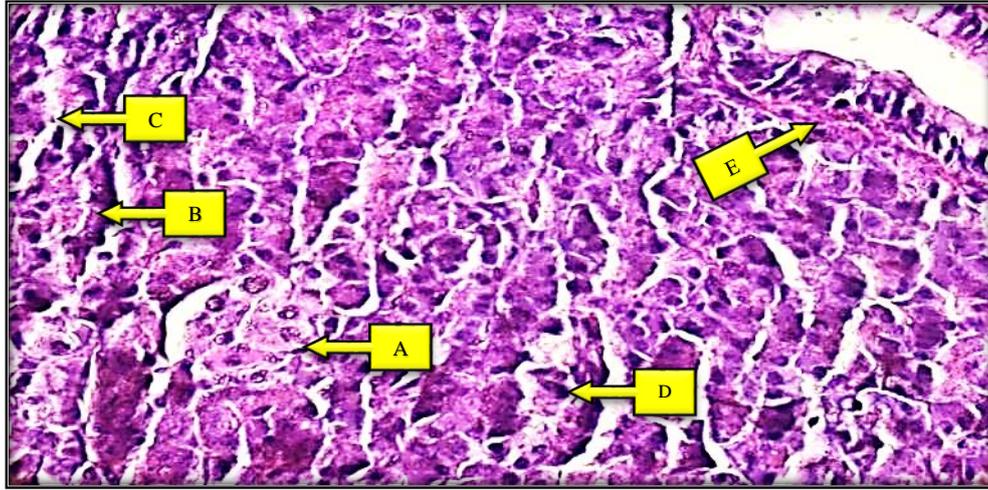
صورة (24-3) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الافراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) تفجي خلوي. (E) احتقان دموي. (H.&E.). (400X).



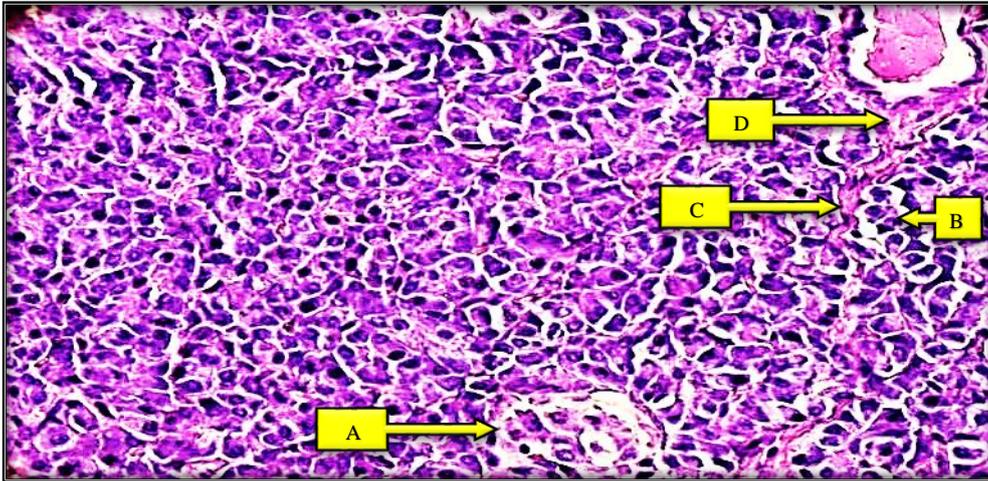
صورة (25-3) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الافراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) تفجي خلوي. (E) احتقان دموي. (H.&E.). (400X).



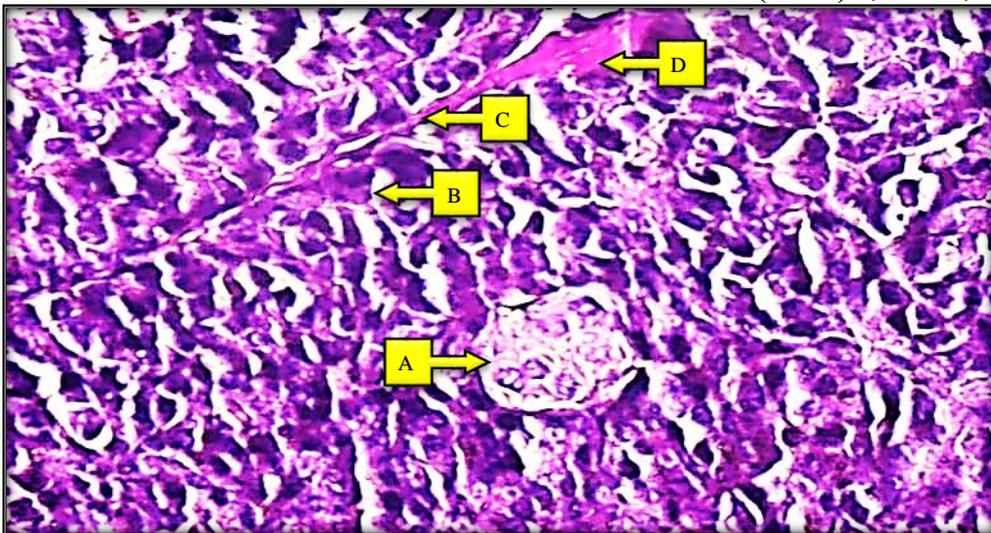
صورة (26-3) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الافراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) احتقان دموي. (H.&E.). (400X).



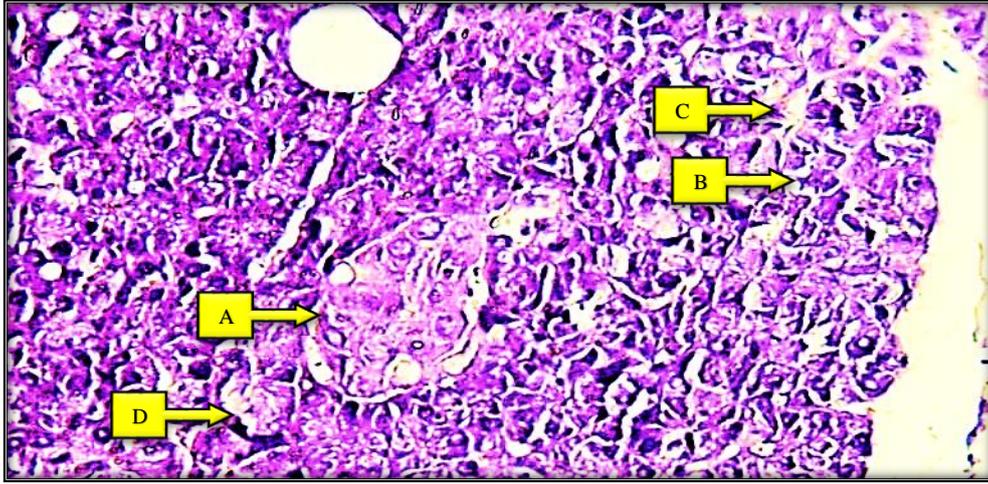
صورة (27-3) مقطع نسجي مستعرض لبكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الافراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) تفجى خلوي . (E) احتقان دموي. (H.&E.). (400X).



صورة (28-3) مقطع نسجي مستعرض لبكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (EBE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الافراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) احتقان دموي. (H.&E.). (400X).



صورة (29-3) مقطع نسجي مستعرض لبكرياس احد الارنب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 500 ملغم كغم⁻¹. (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الافراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) احتقان دموي. (H.&E.). (400X).



صورة (30-3) مقطع نسجي مستعرض لبنكرياس احد الارانب مصاب بداء السكري تجريبيا بواسطة الالوكسان و المعالج بمستخلص مائي (CEE) بتركيز 250 ملغم كغم⁻¹. (A) جزر لانجرهانز. (B) خلايا الإفراز الخارجي. (C) القنوات بين الفصوص. (D) تفجج خلوي. (400X). (H.&E.)

تبين خلال الفحص المجهر وجود تغيرات نسجية ظهرت عند استحداث داء السكري بواسطة الالوكسان بالمقارنة مع الارانب السليمة لمجموعة السيطرة السالبة وهذا يتفق مع دراسة (Wang *et al.*, 2010) و التي بحثت اثار استحداث داء السكري بواسطة الالوكسان على الارانب وناقشت تأثيره على البنكرياس ، أيضاً و دراسة (Farid *et al.*, 2020) و التي أجريت على الجرذان لمعرفة تأثير مواد الفلافونويد و البولي فينول على بنكرياس الارانب المستحدث بها داء السكري بالالوكسان ، وأيضاً دراسة (Saleh *et al.*, 2017) والتي تطرقت إلى تأثير بذور *Prunus cerasus* على الجرذان المصابة بداء السكري تجريبياً بواسطة الالوكسان و بحثت أيضاً التغيرات النسجية على البنكرياس.

التغيرات الحاصلة على نسيج البنكرياس قد يعزى سببها إلى الاجهاد التأكسدي الذي ينتج عن استحداث داء السكري بواسطة الالوكسان ووجود الجذور الحرة التي يمكن ان تثبط فعاليتها عن طريق مضادات الاكسدة ، من المعروف ان خلايا بيتا هي ضعيفة مناعياً تحتوي على نسبة أقل من مضادات الاكسدة وهذا ما يجعلها اكثر عرضة للتلف ، تساهم الجذور الحرة في اضرار للأغشية و خصوصاً تلك المتولدة عن اكسدة الدهون اذ تتسبب في ضعف في وظيفة الغشاء و تقليل النفاذية له وهذا قد يفسر تلف الخلايا كما تعمل الجذور الحرة أيضاً على تحفيز التضخم وقد يكون هذا سببا يفسر التفجج الخلوي (Mbaka *et al.*, 2011).

يمكن ان يكون التلف في المكونات الخلوي و تفريغ الخلايا (التفجج) مرتبطا بالخلل الوظيفي في الخلايا مع ارتفاع الكلوكوز و قد يعزى سببه إلى قدرة الالوكسان على تثبيط بعض

انزيمات في دورة حامض الكربوكسيل في الميتوكوندريا مما يقلل من نسبة الطاقة ATP و بالتالي توقف في افراز الانسولين و كذلك نخر الخلية (Helal *et al.*, 2005) .

قد يعزى سبب الاحتقان الوعائي إلى اضطراب في الشعيرات الدموية المغذية للبنكرياس والنتائج عن ارتفاع ضغط الدم في الشعيرات الدموية و المرتبط بالإصابة بداء السكري (DiFonzo & Bordia, 2009) .

حدثت تغيرات بعد استخدام المستخلصات المائية النباتية و هذا التغيرات كانت محسنة لأضرار استخدام الالوكسان و جاءت هذه النتائج متوافقة مع دراسة (Moustafa *et al.*, 2009) والتي تناولت التأثيرات الهيكلية لبنكرياس الجرذان والمصابة بداء السكري بعد المعاملة بالالوكسان و التأثيرات العلاجية لمجموعة من النباتات و منها *Boswellia* في تحسين البنية الهيكلية التي تأثرت بالالوكسان وفسرت الدراسة ان لهذا النبات قدرة على حماية خلايا بيتا و تحفيزها على التجدد كما تمنع أسباب الخلل و التلف من خلال النشاط المضاد للأكسدة. تثبيط الجذور الحرة المسؤولة عن ضرر البنكرياس هو واحدة من صفات الليمون لاحتوائه على الفلافونيد والتي تقلل الاجهاد التأكسدي وتثبيط بيروكسيد الدهون وتعزيز نشاط الجلوتاثيون (KunduSen *et al.*, 2011) .



الفصل الرابع

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions & Recommendations



1.4 الاستنتاجات :

Conclusions

استقراءً لما أظهرته نتائج الدراسة تمّ ملاحظة ما يلي :

1. وجدت في النباتات المستخدمة في الدراسة (الهيل و الليمون الأسود و البستج) مواد فعالة هي (الفينولات ، الفلافونيدات ، الفلويدات و التانينات) .
 2. أظهرت المستخلصات المستخدمة نتائج إيجابية لاختبار DPPH و نشاط مضاد للأكسدة.
 3. أدى استحداث داء السكري إلى انخفاض في وزن حيوانات التجربة ، بينما أدى التجريع بالمستخلصات ارتفاع بسيط في وزن الجسم ، كما أدى استحداث داء السكري إلى ارتفاع في مستوى الكلوکوز ، مستوى TC ، مستوى TG ، مستوى LDL و مستوى VLDL فيما كان الانخفاض في مستوى HDL عند استحداث داء السكري ، فيما أدى التجريع بالمستخلصات إلى خفض مستوى الكلوکوز ، TC ، TG ، LDL ، VLDL . كما أدى إلى ارتفاع في مستوى HDL .
 4. وجود تغيرات على مستوى أوزان الكبد و الكلية بعد استحداث داء السكري إذ أدى إلى انخفاض طفيف في وزن الكبد فيما أدى إلى ارتفاع في وزن الكليتين . من ناحية أخرى أدى استخدام المستخلصات إلى ارتفاع في وزن الكبد فيما لم يؤثر استخدام المستخلصات على الارتفاع الحاصل في وزن الكليتين .
 5. أدى استحداث داء السكري إلى تغيرات على مستوى مضادات الأكسدة في جسم الأرانب، حيث انخفضت نسبة GSH بينما ارتفع مستوى LPO . من جانب آخر أدى استخدام المستخلصات إلى خفض في مستوى LPO فيما ارتفع مستوى GSH ، كذلك وجود اضرار نسجيه في نسج الكبد ، الكلية و البنكرياس ، بينما أدى استعمال المستخلصات المائية إلى تحسينات في النسج للأعضاء .
- مما سبق نستنتج ان للاجزاء النباتية المستخدمة (الهيل و الليمون الأسود و البستج) تأثيرات محسنة ومضادة لداء السكري إذ عملت على تقليل الاضرار الناتجة عن ما سببه الالوكسان من تدمير نسجي و تخلل وظيفي.

2.4 التوصيات

Recommendation

1. دراسة فعالية المستخلصات النباتية عند تجريع الحيوانات لفترة أطول من مدة الدراسة الحالية.
2. دراسة تأثير المستخلصات المائية النباتية المستخدمة على الجهاز الهضمي .
3. دراسة تأثير المستخلصات النباتية على مستوى انزيمات الكبد .
4. دراسة مقارنة لتناول الخليط العشبي بدون استخلاص و بالطريقة التقليدية و المستخدمة شعبياً لتقييم كفاءة الخليط العشبي بالمقارنة مع المستخلصات المائية .
5. دراسة لاستخدام المستخلصات النباتية و مقارنتها بالعقاقير الصيدلانية المستخدمة لتنظيم داء السكري.



المصادر

References



References

المصادر والمراجع

- Abdelhay**, W. M., Elsharawy, A. F., Eisa, M. A., Mohammad, A., Elrab, W. M. G., & departments, m. s. (2013). evaluation of protective effect of some traditional antidiabetic plants on liver of the alloxan-induce diabetes in adult albino rat. 11, 51–73.
- Abel**, E. D., O’Shea, K. M., & Ramasamy, R. (2012). Insulin resistance: Metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2068–2076.
- Abo**, K. A., Fred-Jaiyesimi, A. A., & Jaiyesimi, A. E. A. (2008). Ethnobotanical studies of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in South Western Nigeria. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 115, Issue 1, pp. 67–71).
- Abo-Salem**, O. M., El-Edel, R. H., Harisa, G. E. I., El-Halawany, N., & Ghonaim, M. M. (2009). Experimental diabetic nephropathy can be prevented by propolis: Effect on metabolic disturbances and renal oxidative parameters. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(2), 205–210.
- Abu-Odeh**, A. M., & Wamidh, T. (2021). molecules Middle East Medicinal Plants in the Treatment of Diabetes : 1–77.
- Abutaleb**, M. H. (2016). Diabetes Mellitus in Bahrain: An Overview. *Diabetic Medicine*, 9(6), 574–578.
- Adam**, G. O., Kim, G. B., Lee, S. J., Lee, H. R., Kim, S. J., Kang, H. S., & Kim, J. S. (2019). Long-term oral intake of Panax ginseng improves hypomagnesemia, hyperlactatemia, base deficit, and metabolic acidosis in an alloxaninduced rabbit model. In *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* (Vol. 22, Issue 6, pp. 703–709).
- Adanma**, O. P. (2019). Histomorphological Effects Of *Citrus aurantifolia* (LIME) Leaf Extract On Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity In Wistar Rats. 6
- Affiong**, E., Akpan, E., Arome, O., Ogechukwu, A., & Chimere, U. (2016). Blood Parameters and Liver Enzymes Levels as Index of Metabolic Changes in Response to *Citrus aurantifolia*. *Int. J. Curr. Res. Biosci. Plant Biol*, 3(6), 30-34.
- Aghajanyan**, A., Movsisyan, Z., & Trchounian, A. (2017). Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Activity of Hydroponic *Stevia rebaudiana* Aqueous Extract in

Hyperglycemia Induced by Immobilization Stress in Rabbits. *BioMed Research International*, 2017.

Aghasi, M., Koohdani, F., Qorbani, M., Nasli-Esfahani, E., Ghazi-Zahedi, S., Khoshamal, H., Keshavarz, A., & Sotoudeh, G. (2019). Beneficial effects of green cardamom on serum SIRT1, glycemic indices and triglyceride levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. In *Journal of the Science of Food and Agriculture* (Vol. 99, Issue 8, pp. 3933–3940).

Ahmad, B., Rehman, M. U., Amin, I., Ahmad, S. B., Farooq, A., Muzamil, S., ... & Fatima, B. (2018). Zingerone (4-(4-hydroxy-3-methylphenyl) butan-2-one) protects against alloxan-induced diabetes via alleviation of oxidative stress and inflammation: probable role of NF-kB activation. *Saudi pharmaceutical journal*, 26(8), 1137-1145

Ahmad, M., Zaman, F., Sharif, T., & Zabta Ch., M. (2008). Antidiabetic and hypolipidemic effects of Aqueous Methanolic extract of acacia nilotica pods in alloxan-induced diabetic rabbits. In *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science* (Vol. 35, Issue 1, pp. 29–30).

Ahmed, M., Alamgeer, A., Sharif, T., Zabta CH, M., & Akbar, A. (2009). Effect of *Berberis lycium* Royle on lipid profile in alloxan induced diabetic rabbits. *Ethnobotanical leaflets*, 2009(6), 4.

Ahmed, M., Al-Daghri, N., Alokail, M. S., & Hussain, T. (2013). Potential changes in rat spermatogenesis and sperm parameters after inhalation of *Boswellia papyrifera* and *Boswellia carterii* incense. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(3), 830–844.

Airaodion, A. I., Ogbuagu, E. O., Airaodion, E. O., Ekenjoku, J. A., & Ogbuagu, U. (2019). Pharmacotherapeutic effect of methanolic extract of *Telfairia occidentalis* leaves on glycemic and lipidemic indexes of alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, 11(8), 1-17.

Aissaoui, O., Amiali, M., Bouzid, N., Belkacemi, K., & Bitam, A. (2017). Effect of *Spirulina platensis* ingestion on the abnormal biochemical and oxidative stress parameters in the pancreas and liver of alloxan-induced diabetic rats. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 1304-1312.

- Ajanal**, M., Gundkalle, M. B., & Nayak, S. U. (2012). Estimation of total alkaloid in Chitrakadivati by UV-Spectrophotometer. *Ancient science of life*, 31(4), 198.
- Ajiboye**, B. O., Ojo, O. A., Aganzi, I. Y., Chikezie, G. S., Fadaka, O. A., Jayesimi, K., & Olaoye, O. (2017). Antihyperanaemic and antihyperlipidemic activities of Artocarpus altilis fruit based-diet on alloxan-induced diabetic rats. *International Food Research Journal*, 24(5), 2133-2139.
- Al Busaidi**, N., Shanmugam, P., & Manoharan, D. (2019). Diabetes in the Middle East: Government Health Care Policies and Strategies that Address the Growing Diabetes Prevalence in the Middle East. *Current Diabetes Reports*, 19(2).
- Al_azawi**, S. N., & Al_mahdawi, Z. M. M. (2018). Effect of olive oil and sesame oil on some biochemical parameters in local male rabbits induced with diabetes. *Tikrit Journal of Pure Science*, 23(7), 36-41.
- Al-Aamri**, M. S., Al-Abousi, N. M., Al-Jabri, S. S., Alam, T., & Khan, S. A. (2018). Chemical composition and in-vitro antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil of *Citrus aurantifolia* L. leaves grown in Eastern Oman. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 13(2), 108-112.
- Alamolhoda**, S. H., Yazdkhasti, M., Namdari, M., Zakariayi, S. jafar, & Mirabi, P. (2020). Association between C-reactive protein and gestational diabetes: a prospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(3), 349–353.
- Al-amoudi**, M. O., Al-nahary, H. Y., & Ali, S. S. (2019). Effect of Boswellia Carterii resin supplementation on hematological parameter and lipid profile of streptozotocin- induced diabetic rats Arnmsmb Effect of Boswellia Carterii resin supplementation on hematological parameter and lipid profile of streptozoto. January. 14(January), 1–8.
- Al-Daraji**, H. J., Ahmed, A. ., & Al-Yasery, A. R. M. (2013). Effect of supplementation of different level frankincense to drinking water on certain hematological trials of boiler. *J Bio Chem Environ Sci*, 8(2), 589–601.
- Al-Fartosi**, K. G. (2014). Effect of sildenafil citrate (Viagra) on the lipid profile of the normal and experimentally Induced Diabetic Male Rats. University of Thi-Qar *Journal of Science*, 4(2), 72-78.
- Al-Harrasi**, A., Khan, A. L., Asaf, S., & Al-Rawahi, A. (2019). Biology of Genus *Boswellia*. In *Biology of Genus Boswellia*.(1),172.

- Al-Harrasi**, A., Rehman, N. U., Khan, A. L., Al-Broumi, M., Al-Amri, I., Hussain, J., Hussain, H., & Csuk, R. (2018). Chemical, molecular and structural studies of *Boswellia* species: B-boswellic aldehyde and 3-epi-11 β -dihydroxy ba as precursors in biosynthesis of boswellic acids. In PLoS ONE (Vol. 13, Issue 6).
- Al-Janaby**, S. S. R., Al-Kufaishi, A. M. A., Al-Rubaei, A., & Al-Musawi, N. J. T. (2020). Healthy effects of cardamom in the mammalian : A review. Plant Archives, 20(2), 9073–9077. <http://plantarchives.org/20-2/9073-9077> (6515).
- Al-Jumaily**, E. F. (2016, March). Hypoglycemic and Hypolipidemic Effect of Active Compounds (Glucokinase or Plant Insulin) from Bauhinia Variegata L. in Alloxan Induced Diabetic Mice. In Qatar Foundation Annual Research Conference Proceedings Volume 2016 Issue 1 (Vol. 2016, No. 1, p. HBPP1898).
- Allain**, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S., Richmond, W. F. P. C., & Fu, P. C. (1974). Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical chemistry*, 20(4), 470-475.
- Almeer**, R. S., Alnasser, M., Aljarba, N., & AlBasher, G. I. (2021). Effects of Green cardamom (*Elettaria cardamomum* Maton) and its combination with cyclophosphamide on Ehrlich solid tumors. *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), 1-13.
- Al-Mehdar**, A. A., & Al-Battah, A. M. (2016). Evaluation of Hypoglycemic Activity of *Boswellia Carterii* and *Cissus Rotundifolia* in Streptozotocin/Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. *Yemeni Journal for Medical Sciences*, 10(1), 31–39.
- Almundarij**, T. I., Zaki, A. K. A., Albarrak, S. M., Alharbi, Y. M., Almuzaini, S. A., & Abo-Aziza, F. A. (2020). Evaluation of the Anti-diabetic Activities of Colored Rice Varieties in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(11), 1424-1433.
- Alshammari**, G. M. (2017). Combined effect of Arabian coffee, cardamom and cloves on obesity associated insulin resistance in high-fat diet (HFD)-induced C57BL/6J MICE. In Research Journal of Biotechnology (Vol. 12, Issue 3, pp. 38–44).
- Al-Snafi**, D. A. E. (2016). Nutritional value and pharmacological importance of citrus species grown in Iraq. In IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR) (Vol. 06, Issue 08).

- Alwan, A. A.** (1994). Management of diabetes mellitus: standards of care and clinical practice guidelines. In *Management of diabetes mellitus: standards of care and clinical practice guidelines* (pp. 34-34).
- Alyahya, A. R. A. I., & Asad, M.** (2020). Repeated 28-DAY oral dose study on *Boswellia sacra* oleo gum resin extract for testicular toxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 258(December 2019), 112890.
- Al-Yahya, A. R. A. I., Asad, M., Sadaby, A., & Alhussaini, M. S.** (2020). Repeat oral dose safety study of standardized methanolic extract of *Boswellia sacra* oleo gum resin in rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(1), 117–123.
- Ampofo, A. G., & Boateng, E. B.** (2020). Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167, 108362.
- Anders, S., & Schroeter, C.** (2015). Diabetes, diet-health behavior, and obesity. *Frontiers in endocrinology*, 6, 33
- Aniagu, S. O., Nwinyi, F. C., Akumka, D. D., Ajoku, G. A., Dzarma, S., Izebe, K. S., Ditse, M., Nwaneri, P. E. C., Wambebe, C., & Gamaniel, K.** (2005). Toxicity studies in rats fed nature cure bitters. In *African Journal of Biotechnology* (Vol. 4, Issue 1, pp. 72–78).
- Anwar, F., Abbas, A., Alkharfy, K. M., & Gilani, A. ul H.** (2016). Cardamom (*Elettaria cardamomum* Maton) oils. In *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. Elsevier Inc.
- Arbo, M. D., Schmitt, G. C., Limberger, M. F., Charão, M. F., Moro, Â. M., Ribeiro, G. L., Dallegrove, E., Garcia, S. C., Leal, M. B., & Limberger, R. P.** (2009). Subchronic toxicity of *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) extract and p-synephrine in mice. In *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (Vol. 54, Issue 2, pp. 114–117).
- Ardakani, A., Seghatoleslam, T., Habil, H., Jameei, F., Rashid, R., Zahirodin, A., Motlaq, F., & Masjidi Arani, A.** (2016). Construct validity of symptom checklist-90-revised (SCL-90-R) and general health questionnaire-28 (GHQ-28) in patients with drug addiction and diabetes, and normal population. *Iranian Journal of Public Health*, 45(4), 451–459.
- Arina, M. I., & Harisun, Y.** (2019). Effect of extraction temperatures on tannin content and antioxidant activity of *Quercus infectoria* (Manjakani). *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 19, 101104.

- Arpitha, S., Srinivasan, K., & Sowbhagya, H. B.** (2019). Anti-inflammatory effect of resin fraction of cardamom (*Elettaria cardamomum*) in carrageenan-induced rat paw edema. *PharmaNutrition*, 10, 100165.
- Arumugam, G., Manjula, P., & Paari, N.** (2013). A review: Anti diabetic medicinal plants used for diabetes mellitus. *Journal of Acute Disease*, 2(3), 196–200.
- Ashokkumar, K., Murugan, M., Dhanya, M. K., & Warkentin, T. D.** (2020). Botany, traditional uses, phytochemistry and biological activities of cardamom [*Elettaria cardamomum* (L.) Maton] – A critical review. *Journal of Ethnopharmacology*, 246, 112244.
- Asif, M., Saleem, M., Yousaf, S., Saadullah, M., Zafar, M., Khan, R. U., & Yuchi, A.** (2019). Antidiabetic activity of aqueous extract of sigesbeckia orientalis (St. paul's wort) in alloxan-induced diabetes model. In *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 55).
- Asnaashari, S., Delazar, A., Habibi, B., Vasfi, R., Nahar, L., Hamedeyazdan, S., & Sarker, S. D.** (2010). Essential Oil from *Citrus aurantifolia* prevents ketotifen-induced weight-gain in mice. In *Phytotherapy Research* (Vol. 24, Issue 12, pp. 1893–1897).
- Astrid Petersmann, Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E.** (2019). Definition , Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus * Authors Definition of Diabetes Mellitus Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *German Diabetes Association*, 127(Suppl 1), 51–57.
- Atlas, I. D. F. D.** (2019). International Diabetes Federation. In *The Lancet* (Vol. 266, Issue 6881).
- Azemi, M. E., Namjoyan, F., Khodayar, M. J., Ahmadpour, F., Padok, A. D., & Panahi, M.** (2012). The antioxidant capacity and anti-diabetic effect of *Boswellia serrata* triana and planch aqueous extract in fertile female diabetic rats and the possible effects on reproduction and histological changes in the liver and kidneys. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*, 7(4), 168.
- Azwanida, N.** (2015). A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, 04(03), 3–8.

- Bacevic, M., Rompen, E., Radermecker, R., Drion, P., & Lambert, F. (2020).** Practical considerations for reducing mortality rates in alloxan-induced diabetic rabbits. *Heliyon*, 6(6), e04103.
- Bakirel, T., Bakirel, U., Keleş, O. Ü., Ülgen, S. G., & Yardibi, H. (2008).** In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 116, Issue 1, pp. 64–73).
- Bako, H. Y., Mohammad, J. S., Wazir, P. M., Bulus, T., Gwarzo, M. Y., & Zubairu, M. M. (2014).** Lipid profile of alloxan-induced diabetic wistar rats treated with methanolic extract of *adansonia digitata* fruit pulp. *Science World Journal*, 9(2), 19-24.
- Barazzoni, R., Gortan Cappellari, G., Ragni, M., & Nisoli, E. (2018).** Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. In *Eating and Weight Disorders* (Vol. 23, Issue 2, pp. 149–157).
- Barter, P., Gotto, A. M., LaRosa, J. C., Maroni, J., Szarek, M., Grundy, S. M., ... & Fruchart, J. C. (2007).** HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *New England journal of medicine*, 357(13), 1301-1310.
- Bhat, G. N., Nayak, N., Vinodraj, K., Chandralekha, N., Mathai, P., & Cherian, J. (2015).** Comparison of the efficacy of cardamom (*Elettaria cardamomum*) with pioglitazone on dexamethasone-induced hepatic steatosis, dyslipidemia, and hyperglycemia in albino rats. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 6(3), 136.
- Boshtam, M., Asgary, S., Moshtaghian, J., Naderi, G., Jafari-Dinani, N., & Sobhan, A. (2013).** Impacts of fresh lime juice and peel on atherosclerosis progression in an animal model. In *ARYA Atherosclerosis* (Vol. 9, Issue 6, pp. 357–362).
- Bui, N. T., Pham, T. L. T., Nguyen, K. T., Le, P. H., & Kim, K. H. (2021).** Effect of Extraction Solvent on Total Phenol, Flavonoid Content, and Antioxidant Activity of *Avicennia Officinalis*.
- Buzzetti, R., Tuomi, T., Mauricio, D., Pietropaolo, M., Zhou, Z., Pozzilli, P., & Leslie, R. D. (2020).** Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes*, 69(10), 2037–2047.

- Capetti, F., Rubiolo, P., Bicchi, C., Marengo, A., Sgorbini, B., & Cagliero, C. (2020).** Exploiting the versatility of vacuum-assisted headspace solid-phase microextraction in combination with the selectivity of ionic liquid-based GC stationary phases to discriminate *Boswellia* sp. resins through their volatile and semivolatile fractions. In *Journal of Separation Science* (Vol. 43, Issues 9–10, pp. 1879–1889).
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. (2017).** Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 8, Issue JAN).
- Chen, T., Gao, J., Xiang, P., Chen, Y., Ji, J., Xie, P., Wu, H., Xiao, W., Wei, Y., Wang, S., Lan, L., Ji, H., & Yan, T. (2015).** Protective effect of platycodin D on liver injury in alloxan-induced diabetic mice via regulation of Treg/Th17 balance. *International Immunopharmacology*, 26(2), 338–348.
- Chowdhury, S., & Kumar, S. (2020).** Alpha-terpinyl acetate: A natural monoterpenoid from *Elettaria cardamomum* as multi-target directed ligand in Alzheimer's disease. *Journal of Functional Foods*, 68, 103892.
- Chriscensia, E., Wibowo, E. C., Enriko, G., & Wijaya, O. C. (2020).** Dapus bab 1 paragraf 2 obat ditemukan pada tanaman, bab 1 paragraf 3 farmaologi jeruk nipis, Dapus khan *et all.* 02
- Components, K., Use, P., & Control, Q. (n.d.).** Total Glutathione Assay (TGA). 8518, 3–6.
- Cyndi, B., Andriane, Y., & M Nur, I. (2019).** Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah pada Mencit Model Hiperkolesterolemia.
- Daisy, P., Santosh, K., Rajathi, M., College, H. C., & Tamilnadu, T.-. (2009).** Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Clitoria ternatea* Linn. in alloxan-induced diabetic rats. *African Journal of Microbiology Research*, 3(5), 287–291.
- Dal Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T. B., Schnell, O., Standl, E., & Beulens, J. W. J. (2019).** Diabetes as a cardiovascular risk factor: An

overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(2_suppl), 25–32.

Danilova, I. G., Bulavintceva, T. S., Gette, I. F., Medvedeva, S. Y., Emelyanov, V. V., & Abidov, M. T. (2017). Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 95, 103–110.

Deeba, F., Qureshi, A. S., Kamran, M., Farooq, A., Faisal, N., Muzaffar, H., & Usman, M. (2020). Short term therapeutic efficacy of camel milk Vis-À-Vis buffalo milk in Alloxan induced diabetic rabbits. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19(2), 915-923.

Deed, G., Barlow, J., Kawol, D., Kilov, G., Sharma, A., & Hwa, L. Y. (2015). Diet and diabetes. *Gaceta Médica de México*, 91(June), 307–309.

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Zimmet, P., & Alberti, G. (Eds.). (2015). International textbook of diabetes mellitus. *John Wiley & Sons*. 378

Denicolò, S., Perco, P., Thoeni, S., & Mayer, G. (2021). Non-adherence to antidiabetic and cardiovascular drugs in type 2 diabetes mellitus and its association with renal and cardiovascular outcomes: A narrative review. *Journal of Diabetes and its Complications*, 107931

DiFonzo, N., & Bordia, P. (2009). Reproduced with permission of the copyright owner . Further reproduction prohibited without. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(2), 556.

Dos Santos, J. M., Tewari, S., & Mendes, R. H. (2019). The role of oxidative stress in the development of diabetes mellitus and its complications. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 10–13.

Dworatzek, P. D., Arcudi, K., Gougeon, R., Husein, N., Sievenpiper, J. L., & Williams, S. L. (2013). Nutrition Therapy. In *Canadian Journal of Diabetes* (Vol. 37, Issue SUPPL.1).

Efferth, T., & Oesch, F. (2020). Anti-inflammatory and anti-cancer activities of frankincense: Targets, treatments and toxicities. *Seminars in Cancer Biology*, January, 1–21.

Egan, A. M., & Dinneen, S. F. (2019). What is diabetes? *Medicine (United Kingdom)*, 47(1), 1–4.

- El Malti, J., Mountassif, D., & Amarouch, H. (2007).** Antimicrobial activity of *Elettaria cardamomum*: Toxicity, biochemical and histological studies. In Food Chemistry (Vol. 104, Issue 4, pp. 1560–1568).
- Elagina, A. A., Lyashev, Y. D., Lyashev, A. Y., Pronyaeva, T. V., & Chahine, A. R. (2020).** Correction of Lipid Metabolism Disorders in Diabetes Mellitus with Peptide Drugs. *Bulletin of Experimental Biology & Medicine*, 168(5).
- Elamin, F., A Abdel Atti, K., & Dousa, M. (2013).** Response of broiler chicks to dietary cardamom (*Elettaria cardamomum*) as a feed additive. University of Khartoum Journal for Veterinary Medicine and Animal Production, 2(2).
- Elguindy, N. M., Yacout, G. A., & El Azab, E. F. (2018).** Amelioration of DENA-induced oxidative stress in rat kidney and brain by the essential oil of *Elettaria cardamomum*. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 7(3), 299-305.
- Ellis, E. N., Steffes, M. W., Goetz, F. C., Sutherland, D. E. R., & Mauer, S. M. (1985).** Relationship of renal size to nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 28(1), 12-15.
- El-Nagerabi, S. A. F., Elshafie, A. E., AlKhanjari, S. S., Al-Bahry, S. N., & Elamin, M. R. (2013).** Biological activities of *Boswellia sacra* extracts on the growth and aflatoxins secretion of two aflatoxigenic species of *Aspergillus* species. In Food Control (Vol. 34, Issue 2, pp. 763–769).
- Elroby, S. A., Aziz, S. G., & Hilal, R. H. (2017).** The electronic structure of alloxan monohydrate. Spectroscopic and density functional synergic approach. *Journal of Molecular Structure*, 1130, 487–496.
- Elwan, H. A., Dawood, D. H., El-Shafei, A. E. A., Mohamed, S., Abd El-Rahman, A. E. M., Abdel-Latif, S. A., ... & Al-Rejaie, S. S. (2019).** The potential role of citrus limon powder as a natural feed supplement to boost the productive performance, antioxidant status, and blood biochemistry of growing rabbits. *Animals*, 9(7), 426.
- Enefe, N. D., & Ebuehi, O. A. (2018).** Antioxidant Enzymes and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetic rabbits. 6(2): 27-34
- Enejoh, O. S., Ogunyemi, I. O., Bala, M. S., Oruene, I. S., Suleiman, M. M., & Ambali, S. F. (2015).** Ethnomedical importance of *Citrus aurantifolia* (christm) swingle. *The Pharma Innovation*, 4(8, Part A), 1.

- Ezekwesili-Ofili, J. O., & Gwacham, N. C. (2015).** Comparative effects of peel extract from Nigerian grown Citrus on body weight, liver weight and serum lipids in rats fed a high-fat diet. *African Journal of Biochemistry Research*, 9(9), 110-116.
- Farid, M., Abdelgayed, S. S., Soliman, M. H., El-Fadhany, M., & Hussein, R. H. (2020).** Polyphenolic and flavonoids content, HPLC profiling and antioxidant activity of some medicinal plants with pancreatic histological study in Alloxan-induced diabetic rats model. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 9(4), 746–750.
- Farzaei, F., Morovati, M. R., Farjadmand, F., & Farzaei, M. H. (2017).** A mechanistic review on medicinal plants used for diabetes mellitus in traditional Persian medicine. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(4), 944-955.
- Fassati, P. and Principe, L. (1982).** Measurement of Triglyceride. *Clin. Chem.* 28(20):77-80.
- Feinman, R. D., Pogozelski, W. K., Astrup, A., Bernstein, R. K., Fine, E. J., Westman, E. C., ... & Worm, N. (2015).** Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*, 31(1), 1-13.
- Ferrier, D. R. (2014).** Lippincott's Illustrated Reviews, Biochemistry. *Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business*. (6), 622-626.
- Feshani, A. M., Kouhsari, S. M., & Mohammadi, S. (2011).** Vaccinium arctostaphylos, a common herbal medicine in Iran: Molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic Wistar rats. *Journal of ethnopharmacology*, 133(1), 67-74.
- Figueira, A. L. G., Boas, L. C. G. V., Coelho, A. C. M., Freitas, M. C. F. D., & Pace, A. E. (2017).** Educational interventions for knowledge on the disease, treatment adherence and control of diabetes mellitus. *Revista latino-americana de enfermagem*, 25.
- Fossati, P., & Principe, L. (1982).** Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical chemistry*, 28(10), 2077-2080.

- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972).** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, 18(6), 499-502.
- Gandhi, G. R., Vasconcelos, A. B. S., Wu, D. T., Li, H. Bin, Antony, P. J., Li, H., Geng, F., Gurgel, R. Q., Narain, N., & Gan, R. Y. (2020).** Citrus flavonoids as promising phytochemicals targeting diabetes and related complications: A systematic review of in vitro and in vivo studies. *Nutrients*, 12(10), 1–32.
- García, A. A., Brown, S. A., Horner, S. D., Zuñiga, J., & Arheart, K. L. (2015).** Home-based diabetes symptom self-management education for Mexican Americans with type 2 diabetes. *Health education research*, 30(3), 484-496.
- Gati, M. A. (2016).** Physiological and histological study of experimental diabetes mellitus by alloxan. *International Journal of Advanced Research*, 4(3), 1814-1818.
- Gharagozloo, M., Doroudchi, M., & Ghaderi, A. (2002).** Effects of *Citrus aurantifolia* concentrated extract on the spontaneous proliferation of MDA-MB-453 and RPMI-8866 tumor cell lines. *Phytomedicine*, 9(5), 475-477.
- Glovaci, D., Fan, W., & Wong, N. D. (2019).** Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports*, 21(4), 1–8.
- Gueguen, C., Burke, S. L., Barzel, B., Eikelis, N., Watson, A. M., Jha, J. C., ... & Head, G. A. (2020).** Empagliflozin modulates renal sympathetic and heart rate baroreflexes in a rabbit model of diabetes. *Diabetologia*, 63(7), 1424-1434.
- Guillen-Sans, R., & Guzman-Chozas, M. (1998).** The thiobarbituric acid (TBA) reaction in foods: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 38(4), 315-350.
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017).** Molecular mechanisms of insulin resistance: An update. *Gac Med Mex*, 153(2), 214-28.
- Hamidpour, S. H., Hamidpour, M., Shahlari, M., & Hamidpour, R. (2015).** Chemistry, pharmacology and medicinal property of frankincense (*Boswellia* species): from the selection of traditional applications to the novel phytotherapy for the prevention and treatment of serious diseases. *Global J Med Res*, 15, 1-9.

- Helal**, E. G. E., & Shahat, M. M. A. (2006). Hypolipidimic effect of some medicinal plants on diabetic rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 23(1), 200–211.
- Helal**, E. G. E., Abd-Elwahab, S. M., moussa, A. M., & Mohammad, A. A. (2012). Physiological Effect Of Peri winkle (*C.roseus*) On Diabetic Albino Rat. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 49(1), 896–910.
- Helal**, E. G. E., Mostafa, A. M., MhMood, A. F., & Kahwash, A. A. (2005). Hypoglycemic And Hyperinsulinemic Effects Of *Ferula Assafoetida* On Diabetic Male Albino Rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 21(1), 95–108.
- Henry**, B. M., Skinningsrud, B., Saganiak, K., Pękala, P. A., Walocha, J. A., & Tomaszewski, K. A. (2019). Development of the human pancreas and its vasculature-An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. In *Annals of Anatomy* (Vol. 221, pp. 115–124).
- Huntriss**, R., Campbell, M., & Bedwell, C. (2018). The interpretation and effect of a low-carbohydrate diet in the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised Huntriss, R., Campbell, M., & Bedwell, C. (2018). The interpretation and effect of a low-carbohydrate diet in. In *European Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 72, Issue 3, pp. 311–325).
- Hussain**, N., Hashmi, A. S., Wasim, M., Akhtar, T., Saeed, S., & Ahmad, T. (2018). Synergistic potential of *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* to ameliorate diabetic-dyslipidemia. In *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 31, Issue 2, pp. 491–498).
- Ibrahim**, F. A., Usman, L. A., Akolade, J. O., Idowu, O. A., Abdulazeez, A. T., & Amuzat, A. O. (2019). Antidiabetic Potentials of *Citrus aurantifolia* Leaf Essential Oil. In *Drug Research* (Vol. 69, Issue 4, pp. 201–206).
- Ilahi**, I., Asghar, A., Ali, S., Khan, M., & Khan, N. (2012). Beneficial effects of *Pentanema vestitum* Linn. whole plant on the glucose and other biochemical parameters of alloxan induced diabetic rabbits. *International Scholarly Research Notices*, 2012.

- Iram**, F., Khan, S. A., & Husain, A. (2017). Phytochemistry and potential therapeutic actions of Boswellic acids: A mini-review. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 7(6), 513-523.
- Islam** T., Hasan, M.R., Roy, A., Islam, M.S., Uddin, M.A., Islam, M.A., Neon, M.N. and Rana, M.S. (2015) Screening of In -Vitro Antioxidant, Brine Shrimp Lethality Bioassay and Antimicrobial Activities of Extracts of *Bridelia retusa* (L.) Spreng. Fruit. *International Journal of Pharmacy* , 5, 1058-1067.
- Islam**, D., Akter, A., Huque, A., Akhter, S., Roy, D. C., Lyzu, C., Hakim, M., Mohanta, L. C., Lipy, E. P., Siddique, M. A., Linkon, K. M. M. R., & Rahman, M. N. (2018). Hypoglycemic Effect Study of a Combination of Some Stipulated Spices in Alloxan Induced Diabetic Wistar Albino Rats along with Nutritional Value Evaluation. In *Journal of Diabetes Mellitus* (Vol. 08, Issue 02, pp. 43–53).
- Islam**, M., Rupeshkumar, M., & Reddy, K. B. (2017). Streptozotocin is more convenient than Alloxan for the induction of Type 2 diabetes. *International Journal of Pharmacological Research*, 07(01), 6–11.
- Iwasaki**, T., Takahashi, S., Takahashi, M., Zenimaru, Y., Kujiraoka, T., Ishihara, M., Nagano, M., Suzuki, J., Miyamori, I., Naiki, H., Sakai, J., Fujino, T., Miller, N. E., Yamamoto, T. T., & Hattori, H. (2005). Deficiency of the very low-density lipoprotein (VLDL) receptors in streptozotocin-induced diabetic rats: Insulin dependency of the VLDL receptor. *Endocrinology*, 146(8), 3286–3294.
- Jain**, S., Arora, P., & Popli, H. (2020). A comprehensive review on *Citrus aurantifolia* essential oil: its phytochemistry and pharmacological aspects. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, 3(2), 354-354.
- Jamshidi-Kia**, F., Lorigooini, Z., & Amini-Khoei, H. (2018). Medicinal plants: Past history and future perspective. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 7(1), 1–7.
- Jaradat**, N., Hussen, F., & Al Ali, A. (2015). Preliminary phytochemical screening, quantitative estimation of total flavonoids, total phenols and antioxidant activity of *Ephedra alata* Decne. *J. Mater. Environ. Sci*, 6(6), 1771-1778.
- Jebur**, A. B., Mokhamer, M. H., & El-Demerdash, F. M. (2016). A review on oxidative stress and role of antioxidants in diabetes mellitus. *Austin Endocrinol Diabetes Case Rep*, 1(1), 1006-1011.

- Jo, C., & Ahn, D. U.** (1998). Fluorometric analysis of 2-thiobarbituric acid reactive substances in turkey. *Poultry science*, 77(3), 475-480.
- Joshi, S. R., Parikh, R. M., & Das, A. K.** (2007). Insulin History , Biochemistry , Physiology and Pharmacology Biosynthesis of Insulin. *Pharmacology*, 55(JULY), 19–25.
- Kanthlal, S. K., Joseph, J., Paul, B., Vijayakumar, M., & Uma Devi, P.** (2020). Antioxidant and vasorelaxant effects of aqueous extract of large cardamom in L-NAME induced hypertensive rats. *Clinical and Experimental Hypertension*, 42(7), 581–589.
- Karunamoorthi, K., Jegajeevanram, K., Vijayalakshmi, J., & Mengistie, E.** (2013). Traditional Medicinal Plants: A Source of Phytotherapeutic Modality in Resource-Constrained Health Care Settings. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 67–74.
- Kasia Benedicta, E.** (2021). Hypoglycaemic Effects of Decoction of *Camelia Sinensis* (Lipton Tea) and *Citrus aurantifolia* (Lime) on Plasma Glucose Concentration and Weight of Normal Albino Rats. *Sch Int J Biochem*, 4(3), 20-25.
- Kazi, A. A., & Blonde, L.** (2019). Classification of diabetes mellitus. In *Clinics in Laboratory Medicine* (Vol. 21, Issue 1).
- Kedare, S. B., & Singh, R. P.** (2011). Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *Journal of Food Science and Technology*, 48(4), 412–422.
- Kei, S.** (1978). Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clinica chimica acta*, 90(1), 37-43.
- Khalaf, S. J., aljader, g. h., sarhat, e. r., sarhat, t. r., & abass, k. s.** (2021). Antidiabetic effect of Aqueous Extract of *Medicago Sativa* with Enhanced Histopathology of Pancreas in Alloxan Induced Diabetic Rats.
- Khan, A. L., Al-Harrasi, A., Shahzad, R., Imran, Q. M., Yun, B. W., Kim, Y. H., Kang, S. M., Al-Rawahi, A., & Lee, I. J.** (2018). Regulation of endogenous phytohormones and essential metabolites in frankincense-producing *Boswellia sacra* under wounding stress. *Acta Physiologiae Plantarum*, 40(6), 0.

- Khan, H.** (2014). Medicinal Plants in Light of History: Recognized Therapeutic Modality. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 19(3), 216–219.
- Khatune, N. A., Rahman, B. M., Barman, R. K., & Wahed, M. I. I.** (2016). Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant properties of ethanol extract of *Grewia asiatica* Linn. bark in alloxan-induced diabetic rats. In *BMC Complementary and Alternative Medicine* (Vol. 16, Issue 1).
- Klick, J., & Stratmann, T.** (2007). Diabetes treatments and moral hazard. *Journal of Law and Economics*, 50(3), 519–538.
- Kumari, S., & Dutta, A.** (2014). Histological and ultrastructural studies on the toxic effect of pan masala and its amelioration by *Elettaria cardamomum*. *Chinese journal of natural medicines*, 12(3), 199-203.
- KunduSen, S., Haldar, P. K., Gupta, M., Mazumder, U. K., Saha, P., Bala, A., Bhattacharya, S., & Kar, B.** (2011). Evaluation of Antihyperglycemic Activity of *Citrus limetta* Fruit Peel in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats . *ISRN Endocrinology*, 2011(July), 1–6.
- Kurmukov, A.** (2013). Medicinal plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgyzstan. *Medicinal Plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgyzstan*, 1–340.
- Ladaniya, M. S., Marathe, R. A., Das, A. K., Rao, C. N., Huchche, A. D., Shirgure, P. S., & Murkute, A. A.** (2020). High density planting studies in acid lime (*Citrus aurantifolia* Swingle). In *Scientia Horticulturae* (Vol. 261).
- Laylani, L. A. S. S., & Saleh, A. H.** (2018). Alcoholic extract effect of *Withania somnifera* roots on cholesterol diet induced hyperlipidemia in male rabbits. *Iraqi J Sci*, 59(1B), 267-70.
- Leite, S. A., Locatelli, S. B., Niece, S. P., Oliveira, A. R., Tockus, D., & Tosin, T.** (2010). Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2(1), 1–6.
- Lenzen, S.** (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226.

- Li, W., Zhang, X., Sang, H., Zhou, Y., Shang, C., Wang, Y., & Zhu, H. (2019).** Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 38(1), 1–7.
- Li, X., Weber, N. C., Cohn, D. M., Hollmann, M. W., DeVries, J. H., Hermanides, J., & Preckel, B. (2021).** Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2419.
- Lin, L. Y., Chuang, C. H., Chen, H. C., & Yang, K. M. (2019).** Lime (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) essential oils: volatile compounds, antioxidant capacity, and hypolipidemic effect. *Foods*, 8(9), 398
- Lopes-Virella, M. F., Stone, P., Ellis, S., & Colwell, J. A. (1977).** Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clinical chemistry*, 23(5), 882-884.
- Macdonald et al. (2017).** Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies.
- Maechler, P., Carobbio, S., & Rubi, B. (2006).** In beta-cells, mitochondria integrate and generate metabolic signals controlling insulin secretion. In *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (Vol. 38, Issues 5–6, pp. 696–709).
- Magkos, F., Hjorth, M. F., & Astrup, A. (2020).** Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(10), 545–
- Mahdian, D., Abbaszadeh-Goudarzi, K., Raoofi, A., Dadashizadeh, G., Abroudi, M., Zarepour, E., & Hosseinzadeh, H. (2020).** Effect of *Boswellia* species on the metabolic syndrome: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(11), 1374–1381.
- Majumdar, A. S., Saraf, M. N., Andrades, N. R., Kamble, R. Y., & Mag, P. (2008).** PHCOG MAG .: Research Article Preliminary studies on the antioxidant activity of *Tribulus terrestris* and *Eclipta alba*. 4(13), 102–107.
- Masoumi-Ardakani, Y., Mahmoudvand, H., Mirzaei, A., Esmailpour, K., Ghazvini, H., Khalifeh, S., & Sepehri, G. (2017).** The effect of *Elettaria cardamomum* extract on anxiety-like behavior in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 489-495.

- Mauvais-Jarvis, F., Smith, S. B., Le May, C., Leal, S. M., Gautier, J. F., Molokhia, M., Riveline, J. P., Rajan, A. S., Kevorkian, J. P., Zhang, S., Vexiau, P., German, M. S., & Vaisse, C. (2004).** PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Human Molecular Genetics*, 13(24), 3151–3159.
- Mawarti, H., Khotimah, M. Z. A. A., & Rajin, M. (2018).** Ameliorative effect of *Citrus aurantifolia* and *Cinnamomum burmannii* extracts on diabetic complications in a hyperglycemic rat model. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(5), 823-829.
- Mbaka, G. O., Adeyemi, O. O., Ogonnia, S. O., Noronha, C. C., & Okanlawon, O. A. (2011).** The protective effect of ethanol root extract of *Sphenocentrum jollyanum* on the morphology of pancreatic beta cells of alloxan challenged rabbits. *Journal of Morphological Sciences*, 28(1), 37–45.
- Mcdonald, M. W. (2016).** The Cardiovascular Benefits of Regular Exercise in Type 1 Diabetes Mellitus and the Risk of Exercise- induced Hypoglycemia. August.
- Millar, C. L., Duclos, Q., & Blesso, C. N. (2017).** Effects of dietary flavonoids on reverse cholesterol transport, HDL metabolism, and HDL function. *Advances in Nutrition*, 8(2), 226-239.
- Mir, S. H., Baqui, A., Bhagat, R. C., Darzi, M. M., & Shah, A. W. (2008).** Biochemical and histomorphological study of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rabbits. *Pak J Nut*, 7, 359-64.
- Moayeri, A., Mohamadpour, M., Mousavi, S. F., Shirzadpour, E., Mohamadpour, S., & Amraei, M. (2017).** Therapeutics and Clinical Risk Management Dovepress Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 13, 455–468.
- Mohammed, S., & Manan, F. A. (2015).** Analysis of total phenolics, tannins and flavonoids from *Moringa oleifera* seed extract. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(1), 132-135.
- Mohammed, Y. A. (2019).** Histological and ultrastructural studies of the pancreas of native rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 33(2), 371-378.

- Mohan**, S. C., Anand, T., Priyadharshini, G. S., & Balamurugan, V. (2015). Research Article GC-MS Analysis of Phytochemicals and Hypoglycemic Effect of. 31(25), 123–128.
- Montori**, V. M., Physicians, O. S. T., & En, W. (2002). clinician ' s corner Hyperglycemia in Acutely Ill Patients. 288(17), 2167–2169.
- Mothana**, R. A. A., Hasson, S. S., Schultze, W., Mowitz, A., & Lindequist, U. (2011). Phytochemical composition and in vitro antimicrobial and antioxidant activities of essential oils of three endemic Soqotraen *Boswellia* species. In Food Chemistry (Vol. 126, Issue 3, pp. 1149–1154).
- Mounce**, F. S., & Al-saeed, M. H. (2017). siliqua fruit and insulin on hematological and biochemical parameters in diabetic pregnant female rabbits induced by alloxan (Vol. 16, Issue 1, pp. 219–242).
- Moustafa**, A. M., Helal, E. G. E., & Mohamed, A. A.-K. (2009). Structural Changes in the Pancreas of Experimental Diabetic Rats Under the Effect of Some Hypoglycemic Medicinal Plants. The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 35(1), 271–287.
- Nadiya**, F., Anjali, N., Thomas, J., Gangaprasad, A., & Sabu, K. K. (2017). Transcriptome profiling of *Elettaria cardamomum* (L.) Maton (small cardamom). Genomics Data, 11, 102–103.
- Narang**, N., & Jiraungkoorskul, W. (2016). Anticancer activity of key lime, *Citrus aurantifolia*. Pharmacognosy Reviews, 10(20), 118–122.
- Nathan**, D. M. (2007). Finding New Treatments for Diabetes — How Many, How Fast How Good? New England Journal of Medicine, 356(5), 437–440.
- Nitasha Bhat**, G. M., Nayak, N., Vinodraj, K., Chandralekha, N., Mathai, P., & Cherian, J. (2015). Comparison of the efficacy of cardamom (*Elettaria cardamomum*) with pioglitazone on dexamethasone-induced hepatic steatosis, dyslipidemia, and hyperglycemia in albino rats. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research, 6(3), 136–140.
- Nowak**, C. (2011). Insulin resistance. In Clinical Veterinary Advisor: The Horse.
- Nwachukwu**, E. C. (2020). *frankincense: biological activities and therapeutic properties* (doctoral dissertation, near east university).

- Oboh**, G., Bello, F. O., Ademosun, A. O., Akinyemi, A. J., & Adewuni, T. M. (2015). Antioxidant, hypolipidemic, and anti-angiotensin-1-converting enzyme properties of lemon (*Citrus limon*) and lime (*Citrus aurantifolia*) juices. *Comparative Clinical Pathology*, 24(6), 1395–1406.
- Ogura**, r., sakanashi, t., nagata, o., sugiyama, m., kajiyama, k., nakagawa, t., & hidaka, t. (1987). assay for lipid peroxide content in mitochondria by the thiobarbituric acid reaction. *the kurume medical*
- Ogurtsova**, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 40–50.
- Oh**, N. H., Kim, E. Y., Paek, J., Kook, Y. A., Jeong, D. M., Cho, I. S., & Nelson, G. (2014). Evaluation of stability of surface-treated mini-implants in diabetic rabbits. *International Journal of Dentistry*, 7.
- Ohkawa**, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
- Ohno**, T., Horio, F., Tanaka, S., Terada, M., Namikawa, T., & Kitoh, J. (2000). Fatty liver and hyperlipidemia in IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) of streptozotocin-treated shrews. *Life Sciences*, 66(2), 125–131.
- Otunola**, G. A., & Afolayan, A. J. (2015). Antidiabetic effect of combined spices of *Allium sativum*, *Zingiber officinale* and *Capsicum frutescens* in alloxan-induced diabetic rats. *Frontiers in life science*, 8(4), 314-323.
- Ozbek**, H., Acikara, O. B., Oz, B. E., Ozbilgin, S., Kirmizi, N. I., Ozrenk, B. C., Tekin, M., & Saltan, G. (2019). Antidiabetic activity evaluation of onobrychis species on alloxan-induced diabetic mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, 1–8.
- Padhi**, S., Nayak, A. K., & Behera, A. (2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 131, 110708.
- Palani**, S. N., Elangovan, S., Menon, A., Kumariah, M., & Tennyson, J. (2019). An efficient nucleic acids extraction protocol for *Elettaria cardamomum*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 17(November 2018), 207–212.

- Pandey, A., Tripathi, P., Pandey, R., Srivatava, R., & Goswami, S. (2011).** Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 3(4), 504-512.
- Paško, P., Tyszka-Czochara, M., Trojan, S., Bobis-Wozowicz, S., Zagrodzki, P., Namieśnik, J., ... & Gorinstein, S. (2019).** Glycolytic genes expression, proapoptotic potential in relation to the total content of bioactive compounds in durian fruits. *Food Research International*, 125.630-688.
- Patel, D. K., Kumar, R., Laloo, D., & Hemalatha, S. (2012).** Natural medicines from plant source used for therapy of diabetes mellitus: An overview of its pharmacological aspects. In *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* (Vol. 2, Issue 3, pp. 239–250).
- Patil, J. R., Jayaprakasha, G. K., Murthy, K. N. C., Chetti, M. B., & Patil, B. S. (2010).** Characterization of *Citrus aurantifolia* bioactive compounds and their inhibition of human pancreatic cancer cells through apoptosis. *Microchemical Journal*, 94(2), 108–117.
- Patil, P., Patil, S., Mane, A., & Verma, S. (2013).** Antidiabetic activity of alcoholic extract of neem (*Azadirachta indica*) root bark. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 3(2), 142–146.
- Pavun, L., Uskokovic-Markovic, S., Dikanović, D., & Durdević, P. (2018).** Determination of flavonoids and total polyphenol contents in commercial apple juices. *Czech Journal of Food Sciences*.
- Pethe, M., Yelwatkar, S., Gujar, V., Varma, S., Manchalwar, S., & Professor, A. (2017).** Antidiabetic, Hypolipidemic and Antioxidant Activities of *Hibiscus Rosa Sinensis* Flower Extract in Alloxan Induced Diabetes in Rabbits. In *International Journal of Biomedical and Advance Research* (Vol. 8, Issue 04, p. 14).
- Petrovska, B. B. (2012).** Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reviews*, 6(11), 1–5.
- Pinchevsky Y, Butkow N, Raal F, Chirwa T, & Rothberg A. (2020).** Demographic And Clinical Factors Associated With Development Of Type 2 Diabetes: A Review Of The Literature. *International Journal Of General Medicine*. 121–129.

- Pourghasem, M., Nasiri, E., & Shafi, H. (2014).** Early renal histological changes in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 3(1), 11–15.
- Preetha, P. P., Devi, V. G., & Rajamohan, T. (2014).** Antihyperlipidemic effects of mature coconut water and its role in regulating lipid metabolism in alloxan-induced experimental diabetes. In *Comparative Clinical Pathology* (Vol. 23, Issue 5, pp. 1331–1337).
- Puchulu. (2018).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 105–109
- Quianzon, C., & Cheikh, I. (2012).** History of insulin. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2(2), 1–3.
- Rachdaoui, N. (2020).** Insulin: The friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1–21.
- Ragavan, B., & Krishnakumari, S. (2009).** Effect of *T. arjuna* stem bark extract on histopathology of liver, kidney and pancreas of alloxan-induced diabetic rats. *African Journal of Biomedical Research*, 9(3), 189–197.
- Rahman, I., Kode, A., & Biswas, S. K. (2006).** Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nature protocols*, 1(6), 3159-3165.
- Rajagopal, K., & Sasikala, K. (2008).** Antihyperglycaemic and antihyperlipidaemic effects of *Nymphaea stellata* in alloxan-induced diabetic rats. In *Singapore Medical Journal* (Vol. 49, Issue 2, pp. 137–141).
- Rajan, A., Rajan, A. R., & Philip, D. (2017).** *Elettaria cardamomum* seed mediated rapid synthesis of gold nanoparticles and its biological activities. *OpenNano*, 2(August 2016), 1–8.
- Ramesh Yadav, A., Chauhan, A. S., Rekha, M. N., Rao, L. J. M., & Ramteke, R. S. (2004).** Flavour quality of dehydrated lime [*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle]. In *Food Chemistry* (Vol. 85, Issue 1, pp. 59–62).
- Rashan, L., White, A., Haulet, M., Favelin, N., Das, P., & Cock, I. E. (2021).** Chemical Composition, Antibacterial Activity, and Antibiotic Potentiation of *Boswellia*

sacra Flueck. Oleoresin Extracts from the Dhofar Region of Oman. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021.

Rasool Hassan, B. A. (2012). Medicinal Plants (Importance and Uses). *Pharmaceutica Analytica Acta*, 03(10), 4172.

Ribarova, F., & Atanassova, M. (2005). Total phenolics and flavonoids in Bulgarian fruits and vegetables. *Journal of the university of chemical technology and metallurgy*, 40(3), 255-260.

Richard, h., clive s, c., allan, f., & barry, g. (2010). textbook of diabetes, 4th edition.

Richard, h., clive, c., allan, f., & barry, g. (2017). textbook of diabetes. In *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences* (Vol. 3, Issue 4).

Rinaldi, S., Campbell, E. E., Fournier, J., O'Connor, C., & Madill, J. (2016). A Comprehensive Review of the Literature Supporting Recommendations From the Canadian Diabetes Association for the Use of a Plant-Based Diet for Management of Type 2 Diabetes. In *Canadian Journal of Diabetes* (Vol. 40, Issue 5, pp. 471–477).

Rohilla, A., & Ali, S. (2012). Alloxan Induced Diabetes : Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*, 3(2), 819–823.

Sainsbury, E., Kizirian, N. V., Partridge, S. R., Gill, T., Colagiuri, S., & Gibson, A. A. (2018). Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 139, pp. 239–252).

Saleh, F. A., El-Darra, N., & Raafat, K. (2017). Hypoglycemic effects of *Prunus cerasus* L. pulp and seed extracts on Alloxan-Induced Diabetic Mice with histopathological evaluation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 88, 870–877.

Sandhya Rani, M., S.Pippalla, R., Mohan, G. K., B. Gaikwad, S., & Prasad, B. (2014). A Comparative Quality of Life Assessment of Herbal Drugs with Allopathic Drugs for the Treatment of Diabetic Complications. In *Pharmaceutical Crops* (Vol. 5, Issue 1, pp. 77–84).

Sangaraju, P. (2019). Sangaraju, P. (2019). Modeling the relationships between urinary F2-isoprostanes, BMI, and risk of type 2 diabetes. *Georgia State University*.1-27

- Sarhat**, E. R., Abdullah, B. A., & Wadi, S. A. (2016, May). Experimental study of effect of ginger ethanolic extract on oxidative stress in alloxan induced-diabetic rabbits. In 3rd Scientific Conference—College of Veterinary Medicine—University of Tikrit (pp. 2-3).
- Sasadara**, M. M. V., & Wirawan, I. G. P. (2021, March). Effect of extraction solvent on total phenolic content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Bulung Sangu* (*Gracilaria* sp.) Seaweed. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 712, No. 1, p. 012005). IOP Publishing.
- Savan**, E. K., & Küçükbay, F. Z. (2013). Essential oil composition of *Elettaria cardamomum* Maton. *Journal of Applied Biological Sciences*, 7(3), 42-45..
- Sen**, S., De, B., Devanna, N., & Chakraborty, R. (2013). Total phenolic, total flavonoid content, and antioxidant capacity of the leaves of *Meyna spinosa* Roxb., an Indian medicinal plant. *Chinese journal of natural medicines*, 11(2), 149-157.
- Sengottuvelu**, S. (2011). Cardamom (*Elettaria cardamomum* Linn. Maton) seeds in health. In *Nuts and seeds in health and disease prevention* (pp. 285-291). Academic Press.
- Sethi**, J., Gupta, A., Sood, S., Dahiya, K., Singh, G., & Gupta, R. (2012). Antioxidant effect of *Aloe vera* in experimentally induced diabetes mellitus. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(8), 2522.
- Shaffie**, N. M., Morsy, F. A., Gamal, A., & Sharaf, H. A. (2010). Effect of Caraway , Coriander and Fennel on the structure of Kidney and Islets of Langerhan in Alloxan-Induced Diabetic Rats : Histological and Histochemical Study . 6(9), 405–418.
- Shareef**, A. A. (2011). Evaluation of antibacterial activity of essential oils of *Cinnamomum* sp. and *Boswellia* sp. *Journal of Basrah Researches (Sciences)*, 37(5), 60-71.
- Sharma**, B., Siddiqui, M., Ram, G., Yadav, R. K., Kumari, A., Sharma, G., & Jasuja, N. D. (2014). Rejuvenating of kidney tissues on alloxan induced diabetic mice under the effect of *Momordica charantia*. *Advances in Pharmaceutics*, 2014.
- Shinde**, S., Burte, R. G., Kumar, S., Desai, B. G., Dhekele, J. S., & Bhagat, D. J. (2017). Effect of cardamom (*Elettaria cardamomum*) and Ginger (*Zingiber officinale*)

powder supplementation on growth performance and economic analysis in broiler. *Int J Commun Syst*, 5(3), 858-861.

Sidhu, Y. (2010). In vitro micropropagation of medicinal plants by tissue culture. *The Plymouth Student Scientist*, 4(41), 432–449.

Sievenpiper, J. L., Chan, C. B., Dworatzek, P. D., Freeze, C., & Williams, S. L. (2018). Nutrition Therapy. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S64–S79. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.009>

Smith, K. J., Pedneault, M., & Schmitz, N. (2015). Investigation of anxiety and depression symptom co-morbidity in a community sample with type 2 diabetes: Associations with indicators of self-care. *Canadian Journal of Public Health*, 106(8), e496–e501.

Sofowora, A., Ogunbodede, E., & Onayade, A. (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines : AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines*, 10(5), 210–229.

Souissi, M., Azelmat, J., Chaieb, K., & Grenier, D. (2020). Antibacterial and anti-inflammatory activities of cardamom (*Elettaria cardamomum*) extracts: Potential therapeutic benefits for periodontal infections. *Anaerobe*, 61, 102089.

Stadler, L. K. J., & Farooqi, I. S. (2017). A New Drug Target for Type 2 Diabetes. *Cell*, 170(1), 12–14.

Suarsana, I. N., Utama, I. H., Agung, I. G., & Suartini, A. (2011). Pengaruh Hiperglikemia dan Vitamin E pada Kadar Malonaldehida dan Enzim Antioksidan Intrasel Jaringan Pankreas Tikus. In *Majalah Kedokteran Bandung* (Vol. 43, Issue 2, pp. 72–76).

Sunday Enejoh, O., Oladejo Ogunyemi, I., Smart Bala, M., Sotonye Oruene, I., Musa Suleiman, M., & Folorunsho Ambali, S. (2015). Ethnomedical Importance of *Citrus aurantifolia* (Christm) Swingle. In *The Pharma Innovation Journal* (Vol. 4, Issue 8, pp. 1–6)

Suvarna, K. S., Layton, C., & Bancroft, J. D. (Eds.). (2018). *Bancroft's theory and practice of histological techniques E-Book*. Elsevier Health Sciences.

- Szkudelski, T.** (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537–546.
- Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J.** (2013). SGLT inhibitors in management of diabetes. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 1(2), 140–151.
- Tanko, Y., Salisu, A. I., Mohammed, K. A., Musa, S. A., Jimoh, A., & Yusuf, R.** (2017). Anti-hyperglycaemic Effects of Rutin on Blood Glucose, Oxidative Stress Biomarkers and Lipid Peroxidation in Alloxan-induced Hyperglycaemic Wistar Rats. In *Nigerian journal of physiological sciences : official publication of the Physiological Society of Nigeria* (Vol. 32, Issue 1, pp. 91–96).
- Tao, Z., Shi, A., & Zhao, J.** (2015). Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 73(1), 181–185.
- Teoh, S. L., Latiff, A. A., & Das, S.** (2010). Histological changes in the kidneys of experimental diabetic rats fed with *Momordica charantia* (bitter gourd) extract. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 51(1), 91–95.
- Thulin, M., Beier, B. A., Razafimandimbison, S. G., & Banks, H. I.** (2008). *Ambilobea*, a new genus from Madagascar, the position of *Aucoumea*, and comments on the tribal classification of the frankincense and myrrh family (Burseraceae).
- Tiwari, B. K., Kumar, D., Abidi, A. B., & Rizvi, S. I.** (2014). Efficacy of composite extract from leaves and fruits of medicinal plants used in traditional diabetic therapy against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *International Scholarly Research Notices*, 2014.
- Tsuchitani, M., Sato, J., & Kokoshima, H.** (2016). A comparison of the anatomical structure of the pancreas in experimental animals. *Journal of toxicologic pathology*, 29(3), 147-154.
- Venkatesh, S., Reddy, B. M., Reddy, G. D., Mullangi, R., & Lakshman, M.** (2010). Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of *Helicteres isora* roots in alloxan-induced diabetic rats: A possible mechanism of action. *Journal of Natural Medicines*, 64(3), 295–304.
- Verma, S. K., Jain, V., & Katewa, S. S.** (2009). Blood pressure lowering, fibrinolysis enhancing and antioxidant activities of cardamom (*Elettaria cardamomum*). *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 46(6), 503–506.

- Vieira, G. T., de Oliveira, T. T., Carneiro, M. A. A., Cangussu, S. D., Humberto, G. A. P., Taylor, J. G., & Humberto, J. L. (2020).** Antidiabetic effect of *Equisetum giganteum* L. extract on alloxan-diabetic rabbit. *Journal of Ethnopharmacology*, 260(May), 112898.
- Viglietti, G. (2017).** Morphological, chemical and genetic characterization of *Citrus monstrosa*, an endemism of Sardinia. 138.
- Wang, J., Wan, R., Mo, Y., Zhang, Q., & Sherwood, L. C. (2010).** Creating a Long-Term Diabetic Rabbit Model. *Experimental Diabetes Research*, 2010, 1–11.
- Watkins. (2003).** Diabetes management by residents in training in a municipal hospital primary care site (IPCAAD 2). In *Ethnicity and Disease* (Vol. 15, Issue 4).
- Whalen, K. & Miller, S., (2019).** Adrenal Hormones. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*. 7th edition. Wolters Kluwer: Philadelphia, 965-984.
- Wilcox, G. (2005).** Iron and insulin resistance. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Supplement*, 22(2), 61–63.
- Winarsi, H., Sasongko, N. D., Purwanto, A., & Nuraeni, I. (2014).** Effect of *cardamom* leaves extract as antidiabetic, weight lost and hypocholesterolemic to alloxan-induced Sprague Dawley diabetic rats. *International Food Research Journal*, 21(6), 2253–2261.
- Won, J. C., Im, Y. J., Lee, J. H., Kim, C. H., Kwon, H. S., Cha, B. Y., & Park, T. S. (2017).** Clinical Phenotype of Diabetic Peripheral Neuropathy and Relation to Symptom Patterns: Cluster and Factor Analysis in Patients with Type 2 Diabetes in Korea. *Journal of Diabetes Research*, 2017.
- Wu, H., Zhang, W., Schuster, M., Moch, M., Windoffer, R., Steinberg, G., Staiger, C. J., & Panstruga, R. (2020).** Alloxan disintegrates the plant cytoskeleton and suppresses Mlo-mediated powdery mildew resistance. *Plant and Cell Physiology*, 61(3), 505–518.
- Yadav, A. R., Chauhan, A. S., Rekha, M. N., Rao, L. J. M., & Ramteke, R. S. (2004).** Flavour quality of dehydrated lime [*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle]. *Food Chemistry*, 85(1), 59-62.
- Yadav, R., & Munin, A. (2011).** Phytochemical analysis of some medicinal plants from western region of India. *Research Journal of Medicinal Plant*, 5(5), 567–576.

- Zhang, X. F., & Tan, B. K. H. (2005).** Effects of an ethanolic extract of *Gynura procumbens* on serum glucose, cholesterol and triglyceride levels in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Singapore Medical Journal*, 41(1), 9–13.
- Zhang, X. X., Kong, J., & Yun, K. (2020).** Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Diabetes Research*, 2020.
- Zhao, Q., Li, J., Yan, J., Liu, S., Guo, Y., Chen, D., & Luo, Q. (2016).** *Lycium barbarum* polysaccharides ameliorates renal injury and inflammatory reaction in alloxan-induced diabetic nephropathy rabbits. *Life sciences*, 157, 82-90.
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018).** Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98.
- Zhou, Q., & Melton, D. A. (2018).** Pancreas regeneration. *Nature*, 557(7705), 351–358.

Summery

Summery

The study aimed to evaluate the effectiveness of the plant aqueous extract of plant parts (*Elettaria cardamomum*, *Citrus aurantifolia*, *pistachio* or *Bswellia sacra*) mixed together on some physiological, functional and histological parameters of male New Zealand rabbits associated with diabetes mellitus induced by alloxan for the purpose of knowing the therapeutic effects after Dosing with these extracts.

The study was conducted in the animal house of the College of Veterinary Medicine - University of Karbala, extending from October of the year 2020 AD until the month of April of the year 2021 AD, 30 rabbits were used, divided into 10 groups (three rabbits for each group), as one group was considered a group Negative control was given physiological saline solution, while a second group was considered as a positive control group in which diabetes mellitus was induced after being injected with Alloxan at a dose (100 mg kg⁻¹) of body weight through the marginal ear vein in two doses, while groups (G1 to G8) were considered Treated groups after the development of diabetes with Alloxan in the same way and then dosed after a period of 14 days from the induction of diabetes with aqueous plant extracts of plants (cardamom, black lemon and pistachio) and for the triple and binary types with their concentrations (250 and 500 mg kg⁻¹) of body weight for a period of 14 days.

Animal weights were recorded and blood samples were collected from all groups before induction of diabetes, after 14 days of induction of diabetes, and after 14 days of dosing with aqueous plant extracts to study the following criteria:

The picture of lipids (total cholesterol, triglycerides, high-density protein, low-density protein and very low-density protein) and antioxidants (glutathione and lipid peroxidation).

As well as taking tissue sections from the liver, kidney and pancreas for the purpose of studying the changes in nature, and also took the weights of organs to study the changes taking place.

The results of the current study showed the following:

Summery

The introduction of diabetes mellitus in rabbits led to a significant decrease ($P<0.05$) in the weights of the animals compared to the negative control group, while it was found that the aqueous plant extracts showed an improvement in the weights of the animals.

Also, it was found that there was a significant ($P<0.05$) increase in the level of glucose in the blood of the animals compared to the negative control group, while between the aqueous plant extracts there was a significant decrease ($P<0.05$) in the level of glucose in the blood of the animals.

Also, an increase in the level of (total cholesterol, triglycerides, low-density protein and very low-density protein) with a decrease in the level of high-density protein, on the other hand, it was noted that the plant aqueous extracts showed a significant decrease ($P<0.05$) in the level of cholesterol. TC, also a significant decrease ($P>0.05$) in the level of TG triglycerides, also a significant increase ($P<0.05$) in the level of HDL, on the other hand a significant decrease in LDL level and a non-significant decrease ($P>0.05$) in The level of VLDL after dosing with plant extracts in comparison with the positive control group.

The study also showed that the introduction of diabetes mellitus in animals led to a non-significant ($P>0.05$) decrease in liver weights and an insignificant ($P>0.05$) increase in kidney weights compared with the negative control group after comparing it with the meal control group.

On the other hand, the results showed the levels of antioxidants (glutathione GSH and lipid oxidation measurement) and there was a non-significant decrease ($P>0.05$) in the level of glutathione after the development of diabetes mellitus, while the use of the extracts caused an insignificant increase in the level of glutathione, while it was noted that there is a non-significant increase ($P>0.05$) in the level of LPO when comparing the negative and positive control group, while dosing with the extracts led to a non-significant ($P>0.05$) decrease in the level of lipid peroxide.

The results of the study also showed that the development of diabetes mellitus in the experimental animals led to changes in the liver and kidneys of the affected animals compared to the negative control

Summery

group, such as the presence (loss of radial appearance, venous sinusoids, ruptures in the cytoplasm, cell enlargement, thickening of the nuclei). The presence of steatosis, necrosis and infiltration of inflammatory cells in the affected liver tissues) and (the presence of bloody hemorrhage and congestion within the renal glomeruli, accumulation of protein substances, dilatation within the renal tubules (callus), infiltration of lymphocytes, ductuli, necrosis, expansion between the glomeruli and their wallets The surrounding cells and the presence of hemorrhage in the kidney tissues (and) shrinkage in the islets of Langerhans, the cells are irregular, the cells of the external secretion are irregular in shape, the shape of the channels between the lobes is noticeable, a clear expansion is observed, necrosis around the cells of Langerhans and a rupture in some cells in the tissues of the pancreas) . On the other hand, the study showed an improvement in the level of tissues of the liver, kidney and pancreas after dosing with aqueous plant extracts compared to the positive control group.



UNIVERSITY OF KERBALA

College of Science

Department of Biology

**Evaluation of the effectiveness of some aqueous
extracts of Cardamom, Black lemon and
Frankincense plants in male rabbits induced with
diabetes**

A thesis

**Submitted to the council of the College of Science \ University of
Karbala In partial of fulfillment of requirements for degree of
Master of Science in Biology**

Written By

Ahmad Hammod Abood

Supervised by

Ibtisam Abbas Al-Ali

second supervisor

Khaled Ali Hussein

2022 \ January

1443 \ Jumada Al-Akher