



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

التأثير الوقائي لمستخلص لحاء نبات القرفة *Cinnamonum zeylanicum* المائي البارد ضد التهاب المفاصل الرثوي المستحث في ذكور الجرذان البيض وتأثيرها على بعض المعايير الكيموحيوية و النسجية

رسالة تقدّم بها الطالب

محمد عباس يوسف الزميللي

بكالوريوس علوم الحياة 2011 / جامعة كربلاء

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

بإشراف الأستاذ

م.د. قيصر عبد السجاد

أ.م. دنصير مرزا حمزة

2021 م

1442 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا

الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة المجادلة : 11

الإهداء

إلى مَنْ أحمل اسمه بكل عِزٍّ وافتخار ... والدي رحمه الله

إلى مَنْ تجرّعت الكأس فارغاً لتسقينني قطرة حب...

إلى مَنْ كان دعاؤها سرّاً نجاحي وحنانها بلسم جراحي ... أمي حفظها الله

وشافاها وعافاها

إلى مَنْ هم أعزّ النَّاسِ على قلبي ... عائلتي وزوجتي وأولادي

إلى مَنْ شرفّت دماؤهم أرض بلاددي ... شهداء العراق رحمهم الله

أقدّم لكم هذا البحث المتواضع.....

شكر وتقدير

الحمد لله والشكر على النعم جميعها والصلاة والسلام على سيدنا وشفيعنا محمد وآله وصحبه الأطهار الكرام أما بعد أتقدم ببالح شكري وعظيم أمتناني الى أستاذي الفاضلين ا.م.د نصير مرزا حمزة وم.د قيصر عبد السجاد؛ لاقتراحهما مفردات خطة البحث وإشرافهما ودعمهما المعنوي في طوال مدة البحث متمنيا لهما دوام الصحة ونور العافية.

كما أتقدم ببالح شكري الى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئيس قسم علوم الحياة وأساتيدها في كلية التربية للعلوم الصرفة حفظهم الله ووفقتهم لكل خير .

كما أتقدم بفائق الشكر والامتنان ا.م. د احمد نجم لما أبداه من مساعدة في اتمام جميع العمليات الاحصائية.

كما يسرني أن أتقدم ببجزيل الشكر والعرفان الى كل من ا.د وفاق جبوري البازي وا.م. د ايمان حسين الكريطي والدكتور نزار متعب جبار لمساعدتهم لي في تصوير وتشخيص المقاطع النسجية فجزاهم الله الف خير.

كما أتقدم بوافر الشكر والامتنان الى م.د علاء حسين مهدي الصافي والأخ الاستاذ حسن علي حمزة لمساعدتهما لي في انجاز هذا العمل .

وأنتقدم بعظيم شكري وتقديري الى أحد طلبتي عبد الله سعد علي لمساعدته لي في طباعة رسالة الماجستير، وكما أتقدم بالشكر والتقدير الى زملائي وزميلاتي طلبة الدراسات العليا وكل من ساعدني وساندني في اتمام بحثي، وأخيراً أقدم شكري وامتناني الى عائلتي وزوجتي الغالية والكريمة التي تحملت معي الكثير من أجل انجاز هذه الرسالة.

الباحث

إقرار المشرف على الرسالة

أشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة (التأثير الوقائي لمستخلص لحاء نبات القرفة *Cinnamomum zeylanicum* المائي البارد ضد التهاب المفاصل الرثوي المستحث في ذكور الجرذان البيض وتأثيرها على بعض المعايير الكيموحيوية و النسجية) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / الحيوان .

التوقيع:

التوقيع:

الاسم : نصير ميرزا حمزة

الاسم : قيصر عبدالسجاد محمد

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

المرتبة العلمية: مدرس

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة

كربلاء

كربلاء

التاريخ : / / 2021

التاريخ : / / 2021

توصية رئيس قسم علوم الحياة

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

التوقيع:

الاسم : نصير ميرزا حمزة

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2021

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (التأثير الوقائي لمستخلص لحاء نبات القرفة *Cinnamomum zeylanicum* المائي البارد ضد التهاب المفاصل الرثوي المستحث في ذكور الجرذان البيض وتأثيرها على بعض المعايير الكيموحيوية و النسجية) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية؛ وبذلك أصبحت مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: علياء نصرت حسن

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

الجامعة والكلية: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الانسانية

التاريخ: / / 2021

إقرار لجنة المناقشة

نشهد بأننا رئيس لجنة المناقشة وعضائها قد اطلعنا على الرسالة الموسومة (التأثير الوقائي لمستخلص لحاء نبات القرفة *Cinnamomum zeylanicum* المائي البارد ضد التهاب المفاصل الرثوي المستحث في ذكور الجرذان البيض وتأثيرها على بعض المعايير الكيموحيوية و النسجية) المقدمة من قبل طالب الماجستير ((محمد عباس يوسف)) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وكل ما يتعلق بها . ووجدنا انها جديرة بالقبول بتقدير (امتياز) لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان.

رئيس اللجنة

التوقيع :

الاسم : أرشد نوري الدجيلي

اللقب العلمي : أستاذ

العنوان : جامعة الكوفة/كلية العلوم

التاريخ: / / 2021

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : محمد وسام حيدر المحنّ

اللقب العلمي : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: / / 2021

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : حسين عباس سلمان

اللقب العلمي : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة القادسية/كلية التربية

التاريخ: / / 2021

عضواً ومشرفاً اول

التوقيع :

الاسم : نصير ميرزا حمزة

اللقب العلمي : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية

للعلوم الصرفة

التاريخ: / / 2021

عضواً ومشرفاً ثاني

التوقيع :

الاسم : قيصر عبدالسجاد محمد

اللقب العلمي : مدرس

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية

للعلوم الصرفة

التاريخ: / / 2021

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أصادق على ما جاء في قرار اللجنة اعلاه

التوقيع:

الاسم :

المرتبة العلمية:

التاريخ: / / 2021

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية الى معرفة التأثير الوقائي للمستخلص المائي لنبات القرفة *Cinnamon zeylanicum* للحد من تاثير التهاب المفاصل المستحدث بمادة (CFA) Complete Freund's Adjuvant في ذكور الجرذان البيض عن طريق دراسة بعض التغيرات في المعايير الكيموحيوية والنسجية فضلاً عن سمك القدم الأيمن ووزن الجسم للحيوانات المصابة ، وأجريت الدراسة في مختبر الدراسات العليا – كلية التربية – قسم علوم الحياة جامعة كربلاء من شهر 22 ايلول ولغاية 15 كانون الثاني ، واستخدمت 40 من ذكور الجرذان البيض وقسمت عشوائياً على ثمانية مجاميع : 5 حيوانات لكل مجموعة ، و عدت المجموعة الأولى G1 مجموعة السيطرة السالبة جرعت فموياً بالماء العادي فقط ولمدة عشرين يوماً، والمجموعة الثانية G2 حقنت باخمص القدم اليمنى بجرعة 0.1 مل بمادة Complete Freund's Adjuvant لاستحداث التهاب المفاصل الرثوي و عدت مجموعة السيطرة الموجبة ، أما المجاميع الثالثة والرابعة والخامسة فحقنت باخمص القدم اليمنى بمادة CFA في اليوم الأول من التجربة وبعد 10 أيام من استحداث الالتهاب جرعت فموياً بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (250 و 350 و 450 ملغم /كغم) من وزن الجسم على التوالي يومياً ولمدة 20 يوماً ، وأما المجاميع السادسة G6 والسابعة G7 والثامنة G8 فجرعت فموياً بالمستخلص المائي لنبات القرفة فقط بتركيز (250 و 350 و 450 ملغم /كغم) من وزن الجسم على التوالي يومياً ولمدة 20 يوماً ، وجمعت عينات الدم من المجاميع الثمانية في نهاية التجربة لقياس المعايير الآتية: قياس مستوى انزيمات الكبد Alanine transaminase (ALT) و Aspartate transaminase (AST) و Alkaline phosphatase (ALP) و Gamma-Glutamyl Transferase (GGT)، والتغيرات في مستوى الدهون (الدهون الثلاثية) Thyroglobulin (Tg) والكوليسترول الكلي (Total Cholesterol (TC) و البروتين الدهني منخفض الكثافة (Low-density lipoprotein (LDL) والبروتين الدهني العالي الكثافة (HDL) High-density lipoprotein)، وتركيز المالون ثنائي الديهايد (malondialdehyde (MDA) وإنزيمات مضادات الاكسدة الكلوتاثيون (Glutathione (GSH) والكاتليز (Catalase (CAT) مع قياس التغيرات في مستوى بروتين C التفاعلي (C-reactive protein (CRP) وعامل الروماتويد (Rheumatoid factor (RF) فضلاً عن قياس وزن الجسم وسمك القدم الأيمن قبل استحداث التهاب المفاصل وفي آخر يوم من التجربة ، وقد بينت التجربة النتائج الآتية :

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن استحداث التهاب المفاصل في الجرذان أدى الى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى إنزيمات الكبد ALP و AST و ALT و GGT ومستوى الدهون TG و TC و LDL

في مجموعة السيطرة الموجبة G2 مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1، وأما عند تجريب المجاميع G3 و G4 و G5 فمويماً بالمستخلص المائي للقرفة أدى الى انخفاض معنوي في مستوى إنزيمات الكبد ومستوى الدهون مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2، وكما سبب ارتفاع معنوي في مستوى MDA و CRP و RF في مجموعة السيطرة الموجبة G2 مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1، في حين انخفضت تلك المعايير عند تجريب الحيوانات فمويماً بالمستخلص المائي للقرفة في المجاميع G3 و G4 و G5 مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2، في حين لوحظ حدوث انخفاض معنوي في مستوى HDL و GSH و CAT في مجموعة السيطرة الموجبة G2 مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1، وارتفعت تلك المعايير في المجاميع G3 و G4 و G5 عند المقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2، وكما سبب التهاب المفاصل الرثوي زيادة معنوية في سمك القدم اليمنى في مجموعة السيطرة الموجبة G2 مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1، وأدت المعالجة بالمستخلص المائي للقرفة لمدة 20 يوماً الى انخفاض في سمك القدم اليمنى في المجاميع المعالجة مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 الى جانب ذلك هنالك انخفاض واضح لوزن الجسم في مجموعة السيطرة الموجبة مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة رافقتها ارتفاع بالوزن في المجاميع الوقائية مقارنة بالسيطرة الموجبة.

كما اظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود أي تأثير سلبي للمستخلص المائي البارد لنبات القرفة على المعايير الكيموحيوية والنسجية المدروسة في المجاميع (G6، G7، G8) التي جرعت المستخلص لوحده.

أظهر الفحص النسيجي لمفصل الكاحل وجود تغيرات واضحة في مجموعة G2 عند المقارنة مع مجموعة G1 وإن تلك التغيرات اشتملت على تضخم الأغشية الزلالية وارتشاح للخلايا الالتهابية في منطقة الاصابة.

في حين لوحظ حدوث تحسن في تلك المعايير في المجاميع الوقائية عند المقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة إذ انخفض سمك القدم رافقه قلة ارتشاح الخلايا الالتهابية في منطقة الاصابة. نتائج الدراسة الحالية أوضحت أن اعطاء المستخلص المائي لنبات القرفة قد اسهم بتقليل التأثيرات المرضي لالتهاب المفاصل عبر ايقاف التلف الذي قد يلحق المفصل المصاب والذي يؤدي الى ضرر النسيج الغضروفي في التهاب الى جانب ذلك أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استخدام المستخلص المائي لنبات القرفة آمن ولايسبب استخدامه أي أضرار سمية للجسم في الجرعة المدروسة.

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
I	الخلاصة
IV	قائمة المحتويات
X	قائمة الجداول
XII	قائمة الأشكال والصور
XIV	قائمة المختصرات
3-1	1- الفصل الأول: المقدمة Introduction
1	1.1. المقدمة
3	2.1. الهدف من الدراسة
29-4	2- الفصل الثاني: استعراض المراجع Literature Review
4	1.1.2. النباتات الطبية Medical Plants
5	2.2. خصائص النباتات الطبية
6	3.2. فوائد النباتات الطبية
7	4.2. الاستخدامات العلاجية وغير العلاجية
8	5.2. النبات المستخدم في الدراسة : القرفة السيلانية
8	1.5.2. الوصف العام للنبات Plant description
9	2.5.2. الشكل الخارجي للقرفة The outer form of cinnamon
10	3.5.2. الاسم العلمي Scientific name
10	4.5.2. التركيب الكيميائي للقرفة The chemical composition of cinnamon
12	1.4.5.2. السينمالديهايد Cinnamaldehyde
13	2.4.5.2. الاوجينول Eugenol
13	3.4.5.2. السافرول Safrole

رقم الصفحة	الموضوع
14	4.4.5.2. الفلافونيدات Flavonoids
14	5.5.2. استخدامات القرفة
15	6.5.2. الاهمية الطبية لنبات القرفة
15	1.6.5.2. النشاط المضاد للبكتريا Antibacterial activity
16	2.6.5.2. النشاط المضاد للاكسدة Antioxidant activity
17	3.6.5.2. النشاط المضاد للالتهابات Anti-inflammatory activity
17	4.6.5.2. نشاط مضاد للسرطان Anticancer activity
18	5.6.5.2. النشاط المضاد لمرض داء السكري Antidiabetic activity
18	6.6.5.2. التئام الجروح Wound healing
19	7.6.5.2. النشاط المضاد للقلق والاكتئاب Antianxiety and antidepressant
19	8.6.5.2. مضادات فرط كلسيريديات الدم Anti-hyperlipidemia
20	6.2. التهاب المفاصل Rheumatoid arthritis
20	1.6.2. الفسيولوجية المرضية لالتهاب المفاصل الرثوي
22	2.6.2. انتشار المرض
23	3.6.2. أعراض التهاب المفاصل
23	4.6.2. أسباب التهاب المفاصل
23	1.4.6.2. العوامل الوراثية Genetic Factors
24	2.4.6.2. العوامل البيئية Enviromental Factors

رقم الصفحة	الموضوع
25	Immunological Factors العوامل المناعية 3.4.6.2
25	Macrophage الخلايا البلعمية 1.3.4.6.2
26	Neutrophils الخلايا العدلة 2.3.4.6.2
26	T-Lymphocytes الخلايا التائية 3.3.4.6.2
26	B-Lymphocytes الخلايا المفاوية 4.3.4.6.2
27	4.6.2 علاج التهاب المفاصل
27	1.5.6.2 الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs(NSAIDs)
28	2.5.6.2 الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids
28	3.4.6.2 الميثوتريكسات (MTX) Methotrexate
28	4.5.6.2 Hydroxychloroquine (Plaquenil)
28	5.5.6.2 Sulfasalazine (Azulfidine)
29	6.5.6.2 علاجات أخرى لالتهاب المفاصل الرثوي
52-30	3-الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل Materials and Methods
30	1.3 المواد والأجهزة المستعملة Materials and Device
30	1.1.3 المواد الكيميائية المستعملة
31	2.1.3 الأدوات المستعملة
32	3.1.3: الأجهزة المستعملة
33	2.3 طرائق العمل Methods

رقم الصفحة	الموضوع
33	1.2.3. الحيوانات المستعملة في الدراسة
33	2.2.3. تصميم التجربة
35	3.2.3. استحداث التهاب المفاصل الرثوي
36	4.2.3. تحضير المستخلص المائي لنبات القرفة
36	6.2.3. جمع عينات الدم Collection of The Blood 's Samples
37	3.3. تقييم التهاب المفاصل في الجرذان المستخدمة
37	1.3.3. قياس تأثير التهاب المفاصل على وزن الجسم
37	2.3.3. قياس تأثير التهاب المفاصل على سمك القدم
38	4.3. الفحوصات المخبرية
38	1.4.3. تحليل مساوى بروتين سي التفاعلي (CRP) Creactive protein
39	2.4.3. تحليل عامل الروماتويد (RF) Rheumatoid factor
40	2.4.3. قياس مستوى الدهون
40	1.2.4.3. الكولسترول الكلي Total Cholesterol
40	2.3.4.3. قياس مستوى الدهون الثلاثية Triglycerides
41	3.3.4.3. قياس مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL
42	4.3.4.3. قياس مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL
43	4.4.3. قياس مستوى انزيمات الكبد
43	1.4.4.3. تقدير فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) Alkaline phosphatase

رقم الصفحة	الموضوع
43	2.4.4.3. تقدير فعالية الانزيمات الناقلين لمجموعة الامين في المصل ALT و AST
43	1.2.4.4.3. تقدير فعالية انزيم ناقلة أمين الألانين (ALT) Alanine transaminase
44	2.2.4.4.4. تقدير فعالية انزيم ناقلة أمين الأسبارتات Aspartate transaminase (AST)
45	3.4.4.3. تحليل انزيم ناقلة لمجموعة الببتيد غاما غلوتاميل GGT
45	5.4.3. قياس بعض المعايير الكيموحيوية
45	1.5.4.3. تقدير تركيز المألون ثنائي الديهايد (Malondialdehyde(MDA)
47	2.5.4.3. تقدير تركيز الكلوتاثيون Glutathione(GSH)
49	3.5.4.3. تقدير تركيز انزيم الكاتليز Catalase(CAT)
50	6.4.3. التحضيرات النسجية Histological preparations
50	1.6.4.3. الانكاز Dehydration
50	2.6.4.3. الترويق Clearing
51	3.6.4.3. التثريب Infiltration
51	4.6.4.3. الطمر Embedding
51	5.6.4.3. التقطيع Sectioning
51	6.6.4.3. التصبيغ Staining
51	7.6.4.3. التحميل Mounting
52	8.6.4.3. الفحص و التصوير المجهرى Microscope Examination and Photo microphotography

رقم الصفحة	الموضوع
52	5.3. التحليل الإحصائي Statistical analysis
85-53	4- النتائج والمناقشة Results and Discussion
53	1.4. التغيرات في وزن الجسم ومفصل الكاحل
53	1.1.4. التغيرات في وزن الجسم
55	2.1.4. التغيرات في سمك القدم
57	2.4. التغيرات في مستوى C-Reactive protein
61	3.4. التغيرات في مستوى العامل الرثوي RF
64	4.4. التغيرات في مستوى الدهون (TG-TC-LDL-HDL)
64	1.4.4. التغيرات في مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL
66	2.4.4. التغيرات في مستوى البروتين منخفض الكثافة LDL
67	3.4.4. التغيرات في مستوى الكوليسترول الكلي TC
68	4.4.4. التغيرات في مستوى الدهون الثلاثية TG
71	5.4. التغيرات في مستويات انزيمات الكبد (GGT .AST.ALT. ALP)
71	1.5.4. التغيرات في مستوى انزيم الناقل لمجموعة الامين AST
72	2.5.4. التغيرات في مستوى الانزيم الناقل لمجموعة الامين ALT
74	3.5.4. التغيرات في مستوى انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP
75	4.5.4. التغيرات في مستوى انزيم ناقلة لمجموعة البيبتيد غاما غلوتاميل GGT
78	6.4. التغيرات في مستويات انزيمات الاكسدة (GSH, MDA CAT,)
78	1.6.4. التغير في مستوى المالون ثنائي الدهايد MDA
80	2.6.4. التغيرات في مستوى الكلوتاثيون Glutathione
82	3.6.4. التغيرات في مستوى الكاتليز Catalase

85	7.4. التغييرات النسيجية
85	1.7.4. التغييرات النسيجية لغضروف مفصل الكاحل
95-94	الاستنتاجات والتوصيات
94	الاستنتاجات
95	التوصيات
137-96	المصادر
96	المصادر العربية
96	المصادر الاجنبية
138	ملحق
I-II	الخلاصة باللغة الانكليزية

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع
11	جدول (1-2) المكونات الكيميائية لاجزاء مختلفة من القرفة
30	جدول (1-3) المواد الكيميائية المستعملة تبعاً لاسم الشركة والمنشأ
31	جدول (2-3) الأدوات المستعملة تبعاً لاسم الشركة والمنشأ.
32	جدول (3-3) الأجهزة المستعملة تبعاً لاسم الشركة والمنشأ.

قائمة الأشكال والصور

رقم الصفحة	الموضوع
9	الشكل (1-2) يوضح أوراق القرفة السيلانية
12	شكل (2-2) يوضح لحاء القرفة السيلانية
13	شكل (3-2) يوضح التركيب الكيميائي للسينماليديهايد
13	شكل (4-2) يوضح التركيب الكيميائي الاوجينول Eugenol
14	شكل (5-2) يوضح التركيب الكيميائي السافرول Safrole
22	الشكل (6-2) يوضح دور خلايا CD4 T في التهاب الغشاء المفصلي الروماتويدي. (A) في مفصل زليلي سليم (يسار) ، في RA (يمين) (B) تؤدي خلايا CD4 T المنشطة دورًا مركزيًا في الاستجابات الالتهابية في الغشاء الزليلي
25	الشكل (3-2) يوضح العوامل المساهمة في تطور التهاب المفاصل الرثوي
14	الشكل (3-2) يوضح التركيب الكيميائي للسافرول
34	الشكل (1-3) مخطط تصميم التجربة الحالية
35	الشكل (2-3) مخطط المعايير المدروسة
36	الشكل (3-3) يوضح سمك القدم لذكور الجرذان البيض المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي A- قبل استحداث الالتهاب B- بعد استحداث الالتهاب C- بعد المعالجة بالمستخلص المائي للقرفة D- مستخلص فقط .
46	الشكل (4-3) مخطط المألون ثنائي الديهايد
47	الشكل (5-3) يوضح التفاعل بين الكلوتاثيون والـ DTNB
54	الشكل (1-4) التغيرات في وزن الجسم في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
56	الشكل (2-4) التغيرات في سمك القدم في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
59	الشكل (3-4) التغيرات في مستوى بروتين سي التفاعلي C-reactive protein

	في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
62	الشكل (4-4) التغيرات في مستوى بروتين سي التفاعلي مستوى عامل الروماتويد RF في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
65	الشكل (5-4) التغيرات في مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
67	الشكل (6-4) التغيرات في مستوى البروتين منخفض الكثافة LDL في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
68	الشكل (7-4) التغيرات في مستوى الكوليسترول الكلي TC في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
69	الشكل (8-4) التغيرات في مستوى الدهون الثلاثية TG في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
72	شكل (9-4) التغيرات في مستوى انزيم الناقل لمجموعة الامين AST في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
73	شكل (10-4) التغيرات في مستوى الانزيم الناقل لمجموعة الامين ALT في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
75	شكل (11-4) التغيرات في مستوى انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
76	شكل (12-4) التغيرات في مستوى انزيم ناقلة لمجموعة البيبتيد غاما غلوتاميل GGT في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
79	شكل (13-4) التغيرات في مستوى المالون ثنائي الديهايد MDA في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
81	شكل (14-4) التغيرات في مستوى الكلوتاثيون Glutathione في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
83	شكل (15-4) التغيرات في مستوى الكاتليز Catalase في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة
86	الصورة (1-4) مقطع في نسيج غضروف المفصل لمجموعة السيطرة السالبة

	(10x)
86	الصورة (2-4) مقطع في نسيج غضروف المفصل لمجموعة السيطرة السالبة (40x)
87	الصورة (3-4) مقطع في نسيج غضروف المفصل لمجموعة السيطرة الموجبة (10x)
87	الصورة (4-4) مقطع في نسيج غضروف المفصل لمجموعة السيطرة الموجبة (40x)
88	الصورة (5-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة الوقائية G3 (10x).
88	الصورة (6-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة الوقائية G3 (40x)
89	الصورة (7-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة الوقائية G4 (40x)
89	الصورة (8-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة الوقائية G4 (40x).
90	الصورة (9-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة الوقائية G5 (10x)
90	الصورة (10-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة الوقائية G5 (40x)
91	الصورة (11-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة المستخلص (40x) G6.
91	الصورة (12-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة المستخلص (40x) G7
92	الصورة (13-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل لمجموعة المستخلص (40x) G8

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
ALT	Alanine transaminase
ALP	Alkaline phosphatase
anti-CCP	Anti-citrullinated protein antibodies
AST	Aspartate transaminase
BHA	Butylated hydroxyanisole
CAT	Catalase
C. verum	Cinnamomum verum
C.Z	Cinnamomum Zeylanicum
C.c	Cinnamon Cassia
CFA	Complete freund's adjuvant
CRP	C-reactive protein
COX	Cyclooxygenase
DMBA	Dimethylbenz(a)anthracene
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs
EOs	Essential oils
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gamma-glutamyl transferase
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione
HDL	High-density lipoprotein
HLA	human leukocyte antigen
HMBCO-A	hydroxy-beta-methylbutyrate-coenzyme-A

INOS	Inducible nitric oxide synthase
IL-1 β	Interleukin-1 beta
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
LPO	Lipid peroxidation
LPS	Lipopolysaccharides
LOX	Lipoxygenase
LDL	Low-density lipoprotein
MDA	Malondialdehyde
MDSC	Myeloid-derived suppressor cells
MTX	Methotrexate
MCP1	Monocyte chemoattractant protein 1
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
NO	MCP1
NOS	Nitric oxide synthase
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
PBMCs	Peripheral blood mononuclear cells
PMN	Polymorphonuclear leukocytes
ROS	Reactive oxygen species
RA	Rheumatoid Arthritis
RF	Rheumatoid factor
SOD	Superoxide dismutases
THP	Tamm–Horsfall protein
TLRs	Toll-like receptors

TC	Total Cholesterol
TG	Triglyceride
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

قائمة الملاحق

الصفحة	العنوان
138	الملحق (1) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على وزن الجسم وسمك القدم في ذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل
138	الملحق (2) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على مستوى C-reactive protein و عامل الروماتويد (RF) في دم الذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل
139	الملحق (3) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على انزيمات الكبد ALP و AST في ذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل
139	الملحق (4) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على انزيمات الكبد AIT و GGT في ذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل
140	الملحق (5) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على مستويات الدهون TG و TC في ذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل
140	الملحق (6) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على مستويات الدهون LDL و HDLp في دم الذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل
141	الملحق (7) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على انزيمات مضادة للاكسدة في دم الذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

1.1 المقدمة Introduction

استخدمت النباتات منذ القدم في كثير من المجالات الغذائية والصناعية والطبية لوجود العديد من المركبات النباتية الفعالة التي تساعد على الوقاية والعلاج من العديد من الأمراض والاضطرابات إذ بدأ البشر في استخدام النباتات كغذاء أولاً ثم فصلها لاحقاً كنباتات طبية ذات تأثير دوائي محدد وتعد النباتات الطبية حالياً مهمة جداً نظراً لميزاتها الخاصة كمصدر مهم للكيمياء النباتية العلاجية والتي يمكن أن تؤدي إلى تطوير عقاقير جديدة، ووفقاً للدراسات فإن معظم المواد الكيميائية النباتية المشتقة من مصادر نباتية مثل الفينولات والفلافونويدات لها آثار ايجابية على الصحة والوقاية من السرطان (Venugopal & Liu, 2012; Howes, 2018; Ujah, 2019).

أدى الاهتمام باستخدام الموارد الطبيعية لتحل محل الأدوية التقليدية والمنتجات الاصطناعية إلى زيادة الاهتمام بالتطبيقات البحثية والصناعية للنباتات الطبية ؛ ويعزى ذلك لاحتوائها على العديد من المركبات منها الفينولات والفلافونويد والتي تمتاز بنشاطها المضاد للأكسدة ، وكما تؤدي دوراً مهماً في منع تطور الأمراض المرتبطة بالعمر خاصة تلك الناجمة عن الإجهاد التأكسدي (Mukherjee *et al.*, 2011)، وبالنظر إلى الآثار الجانبية الضارة للعديد من الأدوية والتغيرات الضارة التي تسببها المواد الكيميائية أصبح من الضروري البحث في الآثار المحتملة للنباتات الطبية على أنسجة الجسم المختلفة، وفيما يتعلق بالمواد الكيميائية النباتية المفيدة في النباتات الطبية والتحول نحو المنتجات الطبيعية في صناعة المستحضرات الصيدلانية ومستحضرات التجميل ، فإن البحث في النباتات الطبية على وجه الخصوص لا يقل أهمية عن البحث في الأدوية التقليدية حيث تبدأ دراسة النباتات الطبية بإجراءات ما قبل الاستخراج والاستخراج وهي خطوة مهمة للمعالجة بالمكونات النشطة بيولوجياً من المواد النباتية (Vongsak *et al.*, 2013).

القرفة هي شجرة استوائية دائمة الخضرة والتي تنتمي إلى العائلة الغارية حيث تضم حوالي 250 نوعاً، وبالرغم من أن زراعتها في جميع أنحاء آسيا وأوروبا وأمريكا الشمالية لكن موطنها الأصلي سريلانكا والصين (Sheryl & Salomon, 2019 ; Cinnamon, 2017 ; Chen *et al.*, 2014). وتعد القرفة السيلانية واحدة من أهم الأنواع التي تحتوي على أنشطة مضادة للأكسدة ومضادة داء السكري ومضاد للفيروسات ومضادات البكتيريا ، وذلك لوجود المركبات الفعالة بما في ذلك (cinnamyl alcohol, methyl cinnamaldehyde, eugenol, eugenol acetate) caryophyllene and benzyl benzoate, eugenol benzaldehyde cinnamyl acetate (Sahreen *et al.*, 2013; Hamidpour, & Shahlari, 2015) (linalool, safrole

يمتاز لحاء القرفة السيلانية ببعض الخصائص الطبية (العلاجية) وتخفيف آلام ، والتهابات المسالك البولية والتهدئة من حدة التهاب المفاصل الرثوي وأمراض الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي، وكذلك أشار الباحثون أن للقرفة دوراً مفيداً في تقليل أو تخفيض نسبة الجلوكوز والكوليسترول في الدم مما يؤدي الى خفض ضغط الدم وحدوث تأثيرات مفيدة للقلب والأوعية الدموية (Ranasinghe et al.,2012;Soliman et al.,2013).

يعد التهاب المفاصل الرثوي من امراض المناعة الذاتية المزمنة (Chronic Auto Immune Diseases) حيث يؤثر في المقام الاول على الغشاء المفصلي والانسجة المحيطة به ويعد اكثر انواع التهاب المفاصل شيوعاً والسبب الرئيسي للإعاقة ،و يؤثر على حوالي 1% من سكان العالم البالغين وغالباً ما يكون اكثر شيوعاً في منتصف العمر ، يبلغ معدل حدوثه عند النساء(2-5) ضعف عدد الرجال، ويعاني مرضى التهاب المفاصل الرثوي عادة من انتفاخ والم مفصل اليدين والقدمين وتيبس في الصباح و غالباً ما يؤدي إلى تآكل العظام وتشوهات المفاصل وفقدان الوظيفة اذا لم يتم علاجه بصورة مبكرة (Manoloun et al .2020; Handout,2015 ; Humphreys et al.,2014).

يعد التهاب المفاصل الرثوي من الامراض مبهمة الأسباب ولكن يعتقد حالياً ان استجابة المناعة الذاتية والالتهاب ترتبط بحدوث المرض وتطوره، كما يرتبط مجموعة متنوعة من العوامل البيئية والوراثية والنفسية بزيادة او انخفاض خطر الاصابة بالتهاب المفاصل الرثوي ،ويطلب علاج التهاب المفاصل الرثوي العديد من الأدوية المعدلة للمرض المضادة لإلتهاب المفاصل و المهدئة للالتهابات و الكورتيكوستيرويدات إذ تسهم في ايقاف او على الاقل تقليل تلف المفاصل وتخفيف الالم و كذلك الحفاظ على وظيفة المفاصل بصورة طبيعية (McInnes & Firestein ,2017 ; Guruprasad et al.,2015;Schett,2017).

يعد التهاب المفاصل المستحث بمواد مساعدة مثل (CFA) هو أحد أفضل النماذج التجريبية لدراسة آثار التهاب المفاصل الروماتويدي ولا يزال يستخدم على نطاق واسع في التجارب والتهابات المفاصل المزمنة ذات الخصائص المشابهة للالتهابات الروماتيزمية البشرية (Snekhalatha et al., 2012).

2.1. الهدف من الدراسة

تهدف الدراسة الحالية الى اختبار فاعلية المستخلص المائي لنبات القرفة (*Cinnanonun zeylanicum*) و بجرع مختلفة على مرض التهاب المفاصل الرثوي المستحث في ذكور الجرذان البيض للحد من التأثيرات المرضية في ضوء المحاور الآتية :

1. دراسة التغيرات في مستوى انزيمات الكبد والتي تشمل: الانزيمين الناقلين لمجموعة الامين، وانزيم الفوسفاتيز القاعدي وانزيم الناقل (Gamma -glutamyl transferase) .
2. دراسة التغيرات في مستوى انواع الدهون والتي تشمل : الدهون الثلاثية، والبروتين الدهني منخفض الكثافة، و البروتين الدهني عالي الكثافة والكوليسترول الكلي.
3. دراسة التغيرات في مستوى عامل الروماتويد (RF) Rheumatoid factor .
4. دراسة التغيرات في مستوى بروتين سي التفاعلي (CRP) C-reactive protein .
5. دراسة التغيرات في بعض المعايير الكيموحيوية والتي تشمل المألون ثنائي الديهايد والكلوتاثوين والكتاليز .
6. دراسة التغيرات النسجية لغضروف مفصل الكاحل في القدم اليمنى لذكور الجرذان.

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Literatures Review

1.2. النباتات الطبية Medical Plants

تعد النباتات الطبية ومكوناتها الفعالة (المواد الكيميائية النباتية) ذات أهمية طبية منذ العصور القديمة إذ يعود استخدامها في الطب إلى ما قبل 6000 سنة تقريباً قبل ولادة الحضارة (Salehi *et al.*, 2018). أما في الوقت الحاضر فتستخدم أكثر من ثلث الأدوية الطبية مشتقة من النباتات (Anwar *et al.*, 2019)، إذ تتشابه هذه الأدوية المشتقة من المواد الفعالة النباتية مع الأدوية الكيميائية من الناحية الهيكلية كما تؤدي المواد النباتية دوراً مهماً في الرعاية الأولية وعلاج الأمراض بفعل سميتها القليلة وفعاليتها العالية مقارنة بالأدوية الاصطناعية كالأدوية المضادة للسرطان والمضادات الحيوية والأدوية المضادة للالتهابات وغيرها (Petrovska *et al.*, 2012)، وكما تتميز المركبات المشتقة من النباتات بالطعم والرائحة اللطيفة ويمكن استخدامها في المطبخ كمنكهات وتوابل للأطعمة (Sevindik, 2018).

أشارت الدراسات التي أجريت على النباتات الطبية والمواد الفعالة المشتقة منها إلى زيادة الاهتمام بهذه النباتات في السنوات الأخيرة وبينت استخدام المنتجات النباتية بشكل عام من لدن المرضى الذين يعانون من أمراض مزمنة بما في ذلك السرطان (2%) وأمراض الكبد (21%) وفيروس نقص المناعة البشرية (22%) والربو (24%) والاضطرابات الروماتيزمية (26%) (Keskin *et al.*, 2018)، ويعتقد الكثيرون أن الطرق العلاجية الطبيعية غير ضارة، وبينت الدراسات الآثار الجانبية للمنتجات النباتية منها سوء استخدام المنتجات النباتية والتلوث والتداخل بين النباتات والأدوية الأخرى، ويجب توخي الحذر عند استخدام المنتجات العشبية (Dehdari & Hajimehdipoor, 2018; Thooptianrat *et al.*, 2017).

من النباتات ذات الأهمية الاقتصادية العالمية يستخدم النعناع *Mentha sp* في جميع أنحاء العالم لتعطير الأطباق الحلوة والمالحة وتذوق الشاي فضلاً عن أهميته الطبية (Lawrence, 2006)، ونباتات هذا الجنس معمرة وتستخدم لإنتاج الزيوت العطرية خاصة في الولايات المتحدة الأمريكية والهند والصين وإيران (Šarić-Kundalić *et al.*, 2009)، وتستخدم المواد النباتية الطازجة والمجففة من أنواع النعناع على نطاق واسع في الصناعة كجزء من صناعة الحلويات والمستحضرات الصيدلانية ومستحضرات التجميل (Pereira & Cardoso *et al.*, 2013). يحتوي النعناع البوليفينول وعلى حمض الكافيين ومشتقاته وحمض الكافيتريك وحمض سيناميك وحمض الفيروليك وحمض الأولينوليك. كما تم اكتشاف مركبات الفلافونويد ومشتقاته في هذه النباتات والتي لها دور في تقليل العديد من الأمراض الالتهابية بما فيها التهاب المفاصل (Fatiha *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2019).

يعدّ الكركم *Curcuma longa* من النباتات العشبية المعمرة الذي ينتمي الى العائلة الزنجبيلية (Priyadarsini, 2014)، ويستخدم الكركم تقليديًا في البلدان الآسيوية كعشب طبي؛ بسبب خصائصه المضادة للأكسدة والالتهابات (Lestari & Indrayanto., 2014) ومضادات الجراثيم والميكروبات (Vera- (Reddy et al., 2005 ; Mahady et al ., 2002) وخصائصه المضادة للسرطان (Ramirez et al., 2013; Wright et al., 2013) ، وللكرم ومركباته الفعالة مثل البوليفينول تأثير على مستوى الجزيئات الخلوية ويساعد في فوائده الصحية المتعددة، كتخفيف الالتهاب والألم وفي مرضى الكلى (Kuptniratsaikul et al., 2014 ; Trujillo et al ., 2013).

الريحان *Ocimum basilicum* نبات عطري موطنه المنطقة الآسيوية وينتشر في شرق آسيا وأوروبا وأمريكا وأستراليا. (Pandey et al., 2017)، واستخدم في الطب لعلاج الصداع والسعال والبرد وكمضاد للتشنج ومضاد للالتهابات، وكما له استخدامات صناعية كما في الجبن والخل والزيوت وحفظ الأغذية وصناعات العطور (Purushothaman et al., 2018; Antora, & (Salleh., 2017).

اللفل الأسود *Piper nigrum* هو أحد أكثر التوابل استخدامًا في العالم ويتم توزيعه في جميع أنحاء المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية (Andriana et al., 2019)، واستخدم لعلاج أمراض مختلفة مثل الصداع النصفي، والحمى، ومشاكل الجهاز الهضمي، وآلام العضلات، وكما استخدمت زيوته في الأطعمة وصناعة العطور (Li et al., 2020; Takooree et al., 2019)، ويمكن العثور على الفيتامينات A و C و E و K والكولين وحمض الفوليك والبيريدوكسين والريبوفلافين والثيامين والنياسين في تكوين الفلفل الأسود. (Barkat et al., 2018).

يعدّ الزعتر *Thymus vulgaris* نبات عطري ومزهر موطنه جنوب أوروبا ومنطقة البحر الأبيض المتوسط (Stahl-Biskup & Saez., 2004)، وتم استخدام أوراق الزعتر الجافة والطازجة في الطب لعلاج اضطرابات الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والجلد وبعض الزيوت الأساسية بالزعتر كمضاد للميكروبات ومضاد للأكسدة (Golkar et al., 2020; Aprotosoiaie et al., 2019).

2-2 خصائص النباتات الطبية

أحد المصادر البارزة للمنتجات الطبيعية هي النباتات الطبية وتم استخدامها منذ العصور القديمة وحتى يومنا للعلاج في معظم البلدان العالم اذ يعتمد تطور الطب الحديث بصورة اساسية على النباتات (Ghanmi et al., 2011)، وتعد العديد من الأدوية المهمة هي منتجات تكون نباتية أو مشتقة من

المنتجات الطبيعية إذ تقدر ثلث الأدوية المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء (FDA) Food and Drug Administration من أصل نباتي، و48.6% من جميع أدوية السرطان المسجلة منذ الأربعينيات حتى اليوم من منتجات نباتية (Sharifi-Rad *et al.*, 2018)، وكما تؤدي النباتات دوراً مهماً لتوفير الغذاء والأدوية والملبس والمأوى وما إلى ذلك، وقد تم استكشاف المركبات النباتية على نطاق واسع واستخدامها في صناعة الأدوية، وتعد النباتات بالنسبة للإستخدامات الدوائية هي المصادر الأساسية للطب كمصدر للمضادات الحيوية ومضادة السرطان ومضادات الأورام والمسكنات وعلاج القلب وغيرها (Chen *et al.*, 2015)، وكما طورت أنسجة النبات نظام دفاعي يتكون من مجموعة معقدة من المواد الكيميائية والتي يعدّ كحمايةً من الميكروبات وكذلك كمبيدات نباتية أو مبيد الفطريات وبذلك تحافظ وتقاوم مسببات الأمراض التي تصيبها (Du MARoc, 2017).

2-3 فوائد النباتات الطبية

يشمل مصطلح النباتات الطبية مجموعة من النباتات المتنوعة التي لها خصائص طبية قيمة حيث استخدم حوالي 3.3 مليار شخص خاصة في البلدان النامية النباتات الطبية بانتظام لعلاج الأمراض المختلفة وقد قررت منظمة الصحة العالمية (WHO) أن 80% من هؤلاء الأشخاص يعتمدون فقط على الأدوية التقليدية لتلبية متطلباتهم الصحية الرئيسية (Ahvazi *et al.*, 2012).

تقدم النباتات الطبية للبشرية مجموعة كبيرة ومتنوعة من الأدوية الفعالة للتقليل من العدوى أو القضاء عليها والتخفيف من الأمراض على الرغم من التقدم في الأدوية الاصطناعية إلا أن بعض الأدوية المشتقة من النباتات لا تزال تحتفظ بأهميتها مما يزيد استخدامها في جميع أنحاء العالم (Abdallah, 2011)، وكما ان هناك عدد كبير من الأمراض أو الاصابات التي لم يتم العثور على الأدوية المناسبة لها بعد، وقد أدى ذلك إلى ظهور حاجة ملحة لتطوير عقاقير أكثر أماناً للإنسان وبيئته لعلاج الاضطرابات الالتهابية والسكري وأمراض الكبد واضطراب الجهاز الهضمي (Ranasinghe *et al.*, 2013)، وأظهرت العديد من الدراسات (Hajimonfarednejad *et al.*, 2019; Chandra *et al.*, 2017) حول الإمكانيات المضادة للبكتيريا للمنتجات النباتية فعالية ملحوظة ضد مسببات الأمراض البكتيرية المختلفة دون آثار جانبية خطيرة مقارنة بالمضادات الحيوية، ونظراً لاحتوائها على بعض المركبات النشطة بيولوجياً مثل القلويدات والفلافونويدات والفلافونات والفلافونول والتربينويدات والتانينات والليكتين والكينين والكومارين والبيبتيدات والزيوت الأساسية التي يعدّ مصادر جيدة للعوامل المضادة للبكتيريا والعديد من الامراض الاخرى فضلاً عن تطبيقاتها الواسعة في الطب التقليدي، ومن الناحية العلمية تم نشر العديد من الدراسات عن لحاء القرفة وبينت الكثير من الفوائد الصحية مثل

مضادات الأكسدة، ومضادات الالتهابات، وخصائص التئام الجروح ، وخفض ضغط الدم ، وجلوكوز الدم، والكوليسترول ومرض الزهايمر مضاد للقرحة المعدية ومضاد للطفيليات ووقائي للكبد (Ranasinghe *et al.*, 2013) ، وكما استخدم لحاء القرفة منذ آلاف السنين كمكمل غذائي وعلاج للعديد من الامراض منها مرض السكري، والأورام، والحمى، وآلام الأسنان، والسعال، وأمراض القلب، والأوعية الدموية، والتهاب العين، والروماتيزم، وضيق التنفس، والألم العصبي (Rao & Gan.,2014).

4.2. الاستخدامات العلاجية وغير العلاجية للنباتات الطبية

كانت الحياة البشرية في عصور ما قبل التاريخ صعبة للبقاء على قيد الحياة إذ احتاج أسلافنا إلى الغذاء من أجل الطاقة والدواء للحفاظ على الصحة، واكتشفت حديثاً المستخلصات النباتية لعلاج الأمراض حيث تم العثور على أقدم السجلات الطبية المتاحة المكتوبة من قبل السومريين على أقراص طينية والتي وضحت استخدام النباتات التي تحتوي على الأدوية أو تساعد في الحفاظ على الصحة الجيدة واستعادتها كما تم اكتشاف النباتات الطبية على الجسم المحفوظ المعروف باسم Ötzi بين 3400 و 3100 قبل الميلاد في جبال الألب الجبلية الباردة مما يشير إلى معرفة النباتات الطبية منذ البداية وجلبت النباتات الطبية والعطرية العديد من الفوائد مثل منكهات الطعام، والأدوية، والمواد الحافظة والزينة ، والجمال ، وانتقلت المعرفة المتراكمة للنباتات الطبية والعطرية من جيل إلى جيل مما يحسن الصحة والحياة في حين أن أهمية النباتات الطبية والعطرية غير معترف بها من قبل الجميع ؛ لذلك ادى الى فقدان الأنواع بسبب التغيرات المناخية أو الأمراض النباتية أو غيرها، وبحلول القرن الثامن عشر تم التعرف على التوابل كدواء ومادة حافظة ومنكهات غذائية .

اما الاستخدامات غير العلاجية للنباتات فكانت تستخدم كعناصر قيمة للتبادل والتجارة، وكذلك كمكونات للعطور ومستحضرات التجميل والبخور والمواد الحافظة للتحنيط في مناطق مختلفة من العالم من الصين إلى روما القديمة (Wiesehofer,2012; Freedman,2020)، وكما استخدم الهنود البهارات والأعشاب مثل الفلفل الأسود والقرفة لفن الطهو والطب واكتشف الإغريق نكهات بعض النباتات لها تأثيرات منعشة ومنشطة ، وكذلك للأغراض التجميلية والطبية إذ استخدم الرومان التوابل كمنكهات غذائية ومستحضرات تجميل ولأغراض علاجية وبمرور الوقت حفزت أهميتها الاقتصادية على فتح طرق التجارة ، وظهور الحضارات في الشرق والغرب ، والاكتشافات القارية العظيمة في القرنين الخامس عشر والسادس عشر (Kowalski et al.,2018)، وتتنوع خصائصها العطرية في أجزاء مختلفة من النباتات مثل الأوراق (إكليل الجبل ،

المردقوش ، الزعتر ، الريحان ، النعناع ، والبقدونس) ، والزهور (القرنفل ، الكركم ، واليرتقال) والفواكه (الفلل والتمر الهندي) والجذور (الكركم والزنجبيل) والأغصان أو لحاء الأشجار (القرفة) ، والبصل (الثوم والبصل)، والبذور والحبوب (الكزبرة والكمون والسمسم) (Kheroda Devi et al., 2019; Raj Singh et al., 2019) ، وتعد نباتات التوابل في البلدان المتقدمة كمصدر للمواد النشطة بيولوجيًا إذ تبحث المجتمعات عن الأعشاب والتوابل لفوائدها الصحية المحتملة وتطبيقها كعلاجات وعوامل داعمة في الممارسات العلاجية (Bianchi, 2015; Bower et al., 2016).

5.2. النبات المستخدم في الدراسة : القرفة السيلانية

1.5.2 الوصف العام للنبات Plant description

تعد القرفة السيلانية (*Cinnamomum zeylanicum*) أحد أفراد العائلة الغارية Lauraceae هي شجرة استوائية دائمة الخضرة موطنها سريلانكا وساحل مالابار في الهند، ويطلق عليها بشكل مختلف في لغات مختلفة مثل *dalchini* باللغة الهندية و *cannelle* باللغة الفرنسية *kaneel* في الألمانية و *canella* باللغة الإسبانية و *yookgway* في الصينية، والاسم النباتي *Cinnamomum* مشتق من المصطلح العبري والعربي *amomon* ويعني نبات التوابل العطري (Pushpitha, 2006)، وتعد القرفة من أقدم التوابل المعروفة في مصر القديمة لم تكن تستخدم فقط كعامل منكه للمشروبات والأدوية ولكن أيضًا كمادة حافظة واستخدمت في حرق الجثث (الجنازات) (Ranasinghe et al., 2013) ، وكما استخدمت بشكل شائع في الطب البديل وقد أثبتت العديد من الآثار الطبية المفيدة كمادة مضافة للغذاء، واستخدمت بشكل كبير في الصين ويمكن العثور على هذا في أقدم كتاب لها عن طب الأعشاب الصيني والذي يعود تاريخه إلى عام 2700 قبل الميلاد واستمر استخدامها القرفة عبر التاريخ (Hameed et al., 2016; Maheshwari, et al., 2013).

يعدّ لحاء القرفة السيلانية أحد أقدم الأدوية العشبية لعلاج الالتهاب والألم (Gruenwald et al., 2010) وقد اشارت عدد من الدراسات الى خصائصه البايولوجية كمطهر ومسكن ومضاد للتشنج ومبيد للطفيليات ومبيدات الحشرات نظرًا لوجود مركبات فعالة مثل السينماليهايد الذي له نشاط مضاد للميكروبات وضد مجموعة واسعة من مسببات الأمراض (Bassol & Juliani, 2012; Gayoso et al., 2005)، وتمتلك الزيوت الأساسية ومستخلصات القرفة نشاطًا مميزًا مضادًا للأكسدة والذي يُعزى إلى وجود مواد الفينول والبوليفينول و يمكن أن تكون هذه التأثيرات السابقة مقترنة بالنشاط المضاد للأكسدة وتعزيز التئام الجروح ، وكما تمت دراسة مجموعة متنوعة من أنواع القرفة لخصائصها

المضادة لمرض السكري و المضادة للسرطان والتهاب المفاصل في النماذج الخلوية والحيوانية (Süntar *et al.*, 2012). للقرفة العديد من الفوائد الطبية مثل تقليل الدهون الثلاثية والبروتين الدهني واطئ الكثافة والكوليسترول الكلي وإشارات الدراسات (Connell *et al.*, Malik *et al.*, 2015) (2016); تسهم القرفة في الحد من أمراض القلب والأوعية الدموية وتقليل نسبة الجلوكوز في الدم والحد من مخاطر الإصابة بسرطان القولون ومضاد الزهايمر نشاط فيروس نقص المناعة البشرية وتأثير مضاد للالتهابات وتحسين الدورة الدموية (Hosseinzadeh & Mollazadeh, 2016).

2.5.2 الشكل الخارجي للقرفة The outer form of cinnamon

تنتمي القرفة إلى الأشجار دائمة الخضرة حيث تصل إلى ارتفاع يتراوح من 6 إلى 12 متر، والجذع قوي ويتراوح قطره بين (30-60) سم، والأشجار الناضجة لها لحاء كثيف بني أو رمادي ولها العديد من الفروع المنخفضة بأوراق مدببة ومدورة واللون الخارجي والداخلي للحاء القرفة بني فاتح عادة ما تكون الأوراق متعاكسة مع سويقات حوالي 2 سم وشفرة الورقة بيضاء مخضرة بشكل محوري خضراء ولامعة محورية الثمرة بيضاوية الشكل 10-15 مم سوداء عندما تنضج، الكأس حول الزان في الفاكهة هو قبيبي الشكل متوسع ومسنن عند القمة (Li *et al.*, 2008)، وتتوافر القرفة في شكلين عود القرفة أو مسحوق القرفة المطحون للحصول على التوابل يتم تجريد اللحاء الداخلي من الشجرة وتركه يجف في الشمس وأثناء التجفيف يتم لفها إلى ريشة تعرف باسم عود القرفة ثم يتم طحن بعض الريش إلى مسحوق ويعرف باسم القرفة المطحونة (Maheshwari *et al.*, 2013).



الشكل (1-2) يوضح أوراق القرفة السيلانية (Sulaiman, 2013)

3.5.2. الاسم العلمي Scientific name

اشتق اسم القرفة من الكلمة اليونانية "kinnamon". يستخدم اسم القرفة بشكل صحيح للإشارة إلى قرفة سيلان أيضاً المعروفة باسم "القرفة الحقيقية" (Ravindran, et al., 2003).

Kingdom: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Class: Magnoliopsida

Order: Laurales

Family: Lauraceae

Genus: *Cinnamomum*

Species: *Cinnamomum zeylanicum*

(Jayaprakasha, et al., 2007).

4.5.2. التركيب الكيميائي للقرفة The chemical composition of cinnamon

تختلف المكونات الكيميائية الرئيسية الموجودة في القرفة الحقيقية باختلاف العضو النباتي والأصل الجغرافي والظروف البيئية وكذلك الاستخراج وطرق التجفيف ولكنها بشكل عام تحتوي بعض المركبات مثل سينامالديهيد وكافور هي المكونات الرئيسية للزيت المتطاير من اللحاء والجذر على التوالي في المقابل يعد الأوجينول المكون الرئيس للأوراق (Jayaprakasha & Rao, 2011).

تتكون القرفة من مجموعة متنوعة من المركبات الراتنجية بما في ذلك سينامالديهيد وسينامات وحمض سيناميك والعديد من الزيوت العطرية، ويرجع وجود الطعم الحار والرائحة إلى السينمالديهيد ويحدثان بسبب امتصاص الأكسجين ومع تقدم عمر القرفة يصبح لونها أغمق مما يؤدي إلى تحسين المركبات الراتنجية (Singh et al., 2004).

جدول (1-2) المكونات الكيميائية لأجزاء مختلفة من القرفة (Vangalapati *et al.*, 2012).

المكونات	أجزاء النبات
Cinnamaldehyde: 1-5% Eugenol: 70-95%	الأوراق
Cinnamaldehyde: 65-80% Eugenol: 5-10%	اللحاء
Camphor: 60%	لحاء الجذر
trans-Cinnamyl acetate (42 - 54 % and caryophyllene (9 - 14 %)	الثمار
Terpene hydrocarbons: 78% alpha-Bergamotene: 27% alpha-Copaene: 23% Oxygenated terpenoids: 9%	برعم القرفة <i>C. zeylanicum</i>
(E)-Cinnamyl acetate: 41% Trans-alpha-Bergamotene: 7% Caryophyllene oxide: 7%	ازهار القرفة <i>C. zeylanicum</i>

يعد اللحاء هو الجزء الوحيد من هذه النباتات الذي يستخدم كتوابل أو للأغراض الطبية (Blumenthal *et al.*, 1998)، وتختلف الزيوت المتطايرة التي يتم الحصول عليها من لحاء وأوراق وجذور القرفة السيلانية وكاسيا الصينية اختلافاً كبيراً في التركيب الكيميائي مما يشير إلى أنها تختلف في آثارها الدوائية أيضاً ويوضح شكل اللحاء في شكل (2-2) (Shen *et al.*, 2002).



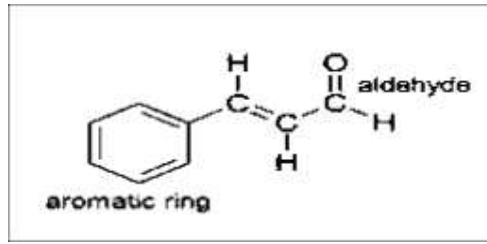
شكل (2-2) يوضح لحاء القرفة السيلانية (Sulaiman, 2013)

تمتلك هذه الزيوت من ثلاثة أجزاء نباتية مختلفة نفس مجموعة الهيدروكربونات مختلفة في النسب ومع ذلك لكل زيت مكون أساسي مختلف: سينامالديهيد (في زيت اللحاء)، والأوجينول (في الأوراق الزيت)، أو الكافور (في زيت لحاء الجذر)، وتعد كل من *trans-cinnamaldehyde* و *eugenol* و *linalool* من المكونات الرئيسية للزيت العطري التي يتم الحصول عليها من لحاء القرفة السيلانية (Chericoni *et al.* 2005) والتي تمثل حوالي 82.5% من إجمالي مكونات القرفة ويمثل *Transcinnamaldehyde* المكون الرئيس لزيت لحاء القرفة السيلانية حوالي 49.9% إلى 62.8% من إجمالي المكونات الرئيسية لمستخلص القرفة (Simic *et al.*, 2004; Usta *et al.*, 2003).

1.4.5.2. السينماليديهيد Cinnamaldehyde

هو سائل أصفر فاتح (شاحب) تنبعث منه رائحة دافئة وحلوة وله طعم مميز، ويوجد بشكل طبيعي في الزيوت الأساسية للقرفة الصينية (75-90%) والقرفة السيلانية (60-75%) كمكون أساسي في الزيوت المقطرة بالبخار وتستخدم مادة السينماليديهيد (*Cinnamaldehyde*) في مجموعة كبيرة من المنتجات بما في ذلك منتجات المخبوزات والحلويات والمشروبات وكذلك في معاجين الأسنان وغسول الفم والعلكة (Sulaiman, 2013)، ويعدّ السينماليديهيد A كمركب طبيعي آمن من قبل إدارة الغذاء

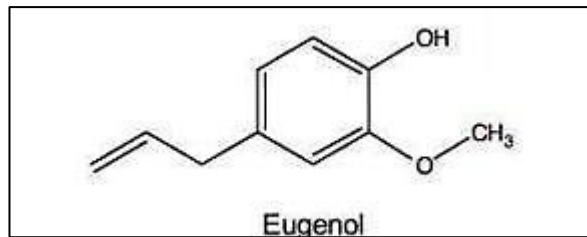
والدواء (FDA) (Zhu *et al.*,2017)، والاستخدامات المهمة للسينماليدهيد هي مبيدات الفطريات ومضادات للبكتريا ومضادات الالتهاب (Kalpana Joshi *et al.*,2010)



شكل (3-2) يوضح التركيب الكيميائي للسينماليدهيد (Sulaiman, 2013)

2.4.5.2. الأوجينول Eugenol

الاسم مشتق من الاسم العلمي للقرنفل *Eugenia aromaticum* أو *Eugenia caryophyllata* وهو سائل زيتي صافٍ إلى أصفر باهت يستخرج من بعض الزيوت الأساسية خاصةً من زيت القرنفل والقرفة والريحان وورق الغار، وإنه قابل للذوبان بشكل طفيف في الماء وقابل للذوبان في المذيبات العضوية وله رائحة تشبه القرنفل الحار ويستخدم الأوجينول في صناعة العطور والمنكهات والزيوت الأساسية والطب كمطهر موضعي ومخدر تم استخدامه أيضاً في إنتاج الفانيلين على الرغم من أن معظم الفانيلين يتم إنتاجه الآن من الفينولات واللجنين، ويمتلك الأوجينول خصائص كبيرة من مضادات الأكسدة ومعالجة التهابات القلب والأوعية الدموية (Pramod *et al.*,2010).

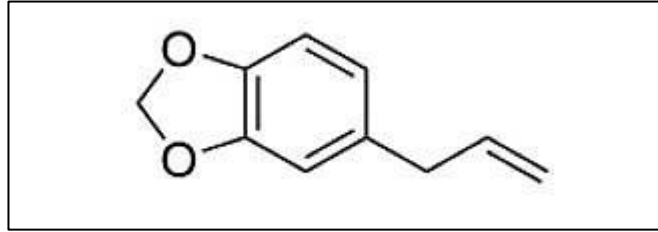


شكل (4-2) يوضح التركيب الكيميائي الأوجينول Eugenol (Pramod *et al.*,2010)

3.4.5.2. السافرول Safrole

السافرول سائل صافٍ عديم اللون أو أصفر قليلاً كثافة 1.09 غم / سم³ مثل العديد من المركبات من مجموعة الميثيلين ديوكسي بنزين ويستخدم في تصنيع مبيدات الحشرات، ويوجد السافرول أيضاً في الجذر وقد استخدم كمضاف في مضغ العلكة ومعجون الأسنان والصابون وبعض المستحضرات

الصيدلانية، ويعتد مادة مسرطنة طفيفة للكبد وتحظره إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (USFDA) لاستخدامه في الطعام وقد ثبت أيضاً أن السافرول يحمل خصائص مضاداً للبكتيريا (Kamdem & Gage,1995)



شكل(2-5) يوضح التركيب الكيميائي السافرول Safrole (Kamdem & Gage,1995)

4.4.5.2 الفلافونويدات Flavonoids

توجد مركبات الفلافونويد في معظم الأنواع النباتية، وتتركز في البذور، وقشور الفاكهة، واللحاء والأزهار، ويتم توزيعها على نطاق واسع في النباتات العليا وتشكل جزءاً لا يتجزأ من النظام الغذائي للإنسان إذ تمتلك مركبات الفلافونويد مثل خصائص متعددة منها كمضاد للأكسدة ومضاد للميكروبات ومضاد للأورام ومضاد للطفريات ونشاط مضاد للالتهابات (Taher et al.,2004)، وقد تعمل مركبات الفلافونويد مثل Proanthocyanidins كمضادات للأكسدة عن طريق التبرع بالهيدروجين وتنظيف الجذور الحرة التي تشمل أيون فوق أكسيد وجذور بيروكسيل الدهون وجذور الهيدروكسيل نتيجة تعرض الكائنات الحية باستمرار للعديد من الأشكال المختلفة لأنواع الأوكسجين التفاعلية وأنواع النيتروجين التفاعلية التي تضر بالبروتينات والأحماض النووية والدهون مما يؤدي تضرراً وفقدان الوظائف البيولوجية للخلية، ويساهم ضرر الأوكسجين التفاعلي والمرتبط بالنيتروجين في عملية الشيخوخة مدعومة بنتائج العديد من الدراسات التي تظهر أن الشيخوخة مرتبطة بتراكم مثل هذا التلف البروتيني (Cos et al.,2004; Stadtman,2004).

5.5.2 استخدامات القرفة

للقرفة العديد من الاستخدامات الطبية ومنها :

1- تمتلك القرفة العديد من الخصائص كونها تستخدم كتوابل وفضلاً عن خصائصها المضادة الفطريات فهو أيضاً يمتلك خواص مضادة للطفيليات ومضاد للالتهاب ومضاد للفيروسات وهذا

يجعله مهم لدعم وتقوية المناعة بفعل احتوائها على المركبات الفعالة المستخرجة من زيت القرفة (Moleyar,1992) .

2- يستخدم لحاء القرفة منذ آلاف السنين كمكمل غذائي وعلاج للعديد من الامراض منها مرض السكري، والأورام والحمى، وآلام الأسنان، و السعال وأمراض القلب، والأوعية الدموية، والتهاب العين، والروماتيزم، وضيق التنفس، والألم العصبي (Rao & Gan.,2014; (Hajimonfarednejad *et al.*,2019

3- تستخدم القرفة لتعزيز صحة الجلد إذ تسهم في حماية البشرة من التهيج والطفح الجلدي وردود الفعل التحسسية والعدوى نظراً لما تتمتع به من خصائص مضادة للميكروبات كما يمكن استخدام زيت القرفة لتخفيف الاحمرار والتورم (Vasconcelos *et al.*,2018).

4- تستخدم ايضاً في تخفيف أعراض الحساسية وذلك لقدرتها على تقليل الالتهاب ومحاربة تفاعلات الهستامين (Josh Axe,2018).

5- وقد استعمل الكثير من الباحثين القرفة في معالجة داء السكر والتقليل من آثاره الجانبية عن طريق الاستفادة من أجزائها المختلفة كالبذور والجذر السيقان والأوراق والثمار إما على شكل إضافات غذائية و مستخلصات مائية أو كحولية، وقد اهتم الباحثون في مختلف أنحاء العالم بداء السكر كونه من الأمراض الأكثر شيوعاً في الوقت الحاضر و لخطورة مضاعفاته التي تؤدي إلى أمراض مهددة للحياة كإصابة القلب والكلية والأوعية الدموية (Gulcin *et al.*,2019; (Yousefifar & Imungi,2018;Rajagopal & Sasikala , 2008).

6.5.2. الأهمية الطبية لنبات القرفة

تتميز القرفة بالعديد من الخصائص منها :

1.6.5.2. النشاط المضاد للبكتريا Antibacterial activity

تعد المركبات العشبية والزيوت الأساسية أمناً نسبياً إذ استخدمت على نطاق واسع لتطوير مضادات حيوية جديدة تعمل على غزو غشاء الخلية البكتيرية ويمكن أن توقف نموها الإضافي دون أي تأثير سلبي (Yap *et al.*,2015)، والقرفة هي أحد العوامل الطبيعية المضادة للميكروبات الموثقة جيداً بفعل امتلاكها طبيعة قوية كارهة للماء والتي تجعلها تعمل كمضاد للبكتيريا وتمكنها من اختراق الأغشية الحيوية وعليه تمنع استعمار الخلايا البكتيرية ونموها (Wisal *et al.*,2018)، وكما أنه تقلل من

التمثيل الغذائي للخلايا البكتيرية ويختر المواد الخلوية وتحد من معدل التكرار، وكل هذه الصفات تنفرد بها القرفة وتجعلها متفوقة على المضادات الحيوية، كما يسبب السينماليديهايد أيضاً بشكل فردي العديد من التغييرات المورفولوجية للعديد من مسببات الأمراض البكتيرية المنقولة بالغذاء مثل *Staphylococcus aureus* و *Salmonella anatum* و *Bacillus cereus* وتوقف نموها (Kothiwale et al., 2014)، ويمكن أن تسبب الزيوت الأساسية للقرفة (Cinnamon essential oils) تدهور الغشاء الميكروبي مما يجعله عاملاً جيداً مضاداً للميكروبات، ويرجع النشاط المضاد للبكتيريا بفعل الزيوت الأساسية وطبيعتها الكارهة للماء التي تزيد من نفاذية غشاء الخلية البكتيرية مما يؤدي إلى إطلاق المحتويات الخلوية خارج الخلية ويسبب موت الخلية (Kothiwale et al., 2014).

2.6.5.2. النشاط المضاد للأكسدة Antioxidant activity

يؤدي توليد الجذور الحرة الزائدة إلى اختلال توازن الأكسدة والاختزال مما يؤدي إلى اضطراب الوظائف الخلوية وقد يؤدي إلى تسريع معدل موت الخلايا (Durak et al., 2014)، وتستخدم النباتات الطبية وخاصة التوابل والأعشاب العطرية كمضادات أكسدة طبيعية منذ العصور القديمة، وتُظهر المركبات الفينولية الموجودة في القرفة إمكانات جيدة لمضادات الأكسدة، وأشار Elgendy (2016) إلى أن الزيوت الأساسية للقرفة تمتلك نشاطاً أقوى من مضادات الأكسدة في زيت الليمون. قام Saranya (2017) بفحص فعالية مضادات الأكسدة لمستخلصات الهكسان والكلوروفورم والميثانول من القرفة والفلفل الأسود والزنجبيل والكرم وهذه أقوى مضادات أكسدة مقارنة بالمضادات الأخرى، وكما أشار Beji (2018) بفحص التأثير المضاد للأكسدة لمسحوق القرفة في الفئران المصابة بداء السكري التي يسببها الأوكسان ووجد أن مسحوق القرفة عزز بشكل كبير من مستوى الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل الجلوتاثيون بيروكسيديز (GSH) و الكاتالاز (CAT) و (SOD). ذكر Noorolahi et al (2013) بتقييم إمكانات مضادات الأكسدة لدى الزيوت الأساسية وذكر أن زيت القرفة تمتلك النشاط المضاد للأكسدة مشابه لمضادات الأكسدة الاصطناعية بوتيل أنيسول هيدروكسيل (BHA) butylated hydroxyl anisole، وتُظهر المذيبات المختلفة المستخدمة في الاستخلاص نشاطاً مضاداً للأكسدة مختلفاً، حيث لاحظ Mazimba et al (2015) أن مستخلص إيثيل أسيتات القرفة يمتلك نشاطاً أقل لمضادات الأكسدة مقارنة بمستخلص الميثانول.

3.6.5.2. النشاط المضاد للالتهابات Anti-inflammatory activity

تمتلك المستخلصات والزيوت الأساسية للقرفة *Cinnamomum verum* نشاطاً جيداً مضاداً للالتهابات إذ أظهر مستخلصه المائي نشاطاً كبيراً مضاداً للالتهابات عن طريق تثبيط نشاط إنزيم ليبوكسجيناز (LOX) lipoxygenase ، ويعد إنزيمًا مسؤولاً عن ايض حمض الأراكيدونيك إذ يتم تحويل حمض الأراكيدونيك إلى أنواع الأكسجين التفاعلية ومنتجات حمض الأراكيدونيك الأخرى التي قد تكون مسؤولة عن الالتهاب والتسربن، وقد يمنع الزيت الاساسي للقرفة ايضاً حمض الأراكيدونيك وعليه يمكن استخدام القرفة والمواد الحيوية الخاصة بها كمكمل غذائي مضاد للأكسدة ومضاد للالتهابات، واستخدم مستخلص القرفة في تقليل التهاب المفاصل المستحدث وتثبيط إنتاج السيتوكينات المسببة للالتهابات (Qadir et al.,2018)، وذكر (Qabaha et al (2017) بفحص التأثير المضاد للالتهابات للمستخلص الإيثانولي من القرفة *Cinnamomum verum* جنباً إلى جنب مع *Cinnamomum longa* على عديدات السكاريد الدهنية (LPS) (الإنترلوكين 6-المستحث (IL-6) وعامل نخر الورم (TNF- α) α للخلايا متعددة الأشكال المعزولة من الدم، وأدى عزل حمض السيناميك المعزول من القرفة إلى انخفاض كبير في مستوى IL-6 و TNF- α في الخلايا المدروسة، وكذلك ذكر (Schink et al .,2018) بتقييم التأثير المضاد للالتهابات لمستخلص القرفة الإيثانولي على قمع المستقبلات الشبيهة بالحصيلة 2-Toll-like receptors (TLR2) ومسار إشارات TLR4 و Toll-like receptors-4 المحفزة للالتهاب، وكما عولجت سرطان الخلايا الوحيدة والخلايا البلعمية مع مستخلص القرفة المائي الكحولي بتركيز يتراوح من (0.03-3%) عن طريق تثبيط مسارات إشارات الالتهاب، وبفعل وجود trans-cinnamaldehyde و pcymene كمركبات رئيسة تعمل كعوامل مضادة للالتهابات وتعمل بشكل ايجابي، وتؤدي المركبات إلى إفراز عجز لدهون والسكريات المتعددة الناجم عن IL-8 وتقليل الفسفرة في (Akt serine / threonine kinase Akt) والتعبير عن مسارات إشارات مثبط (I κ B α) (NF- κ B) والتي تعمل كعوامل محفزة للالتهابات (Gawlik et al.,2013).

4.6.5.2. نشاط مضاد للسرطان Anticancer activity

يتزايد استخدام القرفة *Cinnamomum verum* في علاج أنواع مختلفة من القرحة والسرطانات، لاحظ (Ezza (2017) التأثير المثبط المضاد لسرطان الفم المستحدث في الجرذان المختبرية لمستخلص لحاء القرفة المائي على سرطان الفم المستحدث في الجرذان بـ dimethylbenz[a]anthracene

(DMBA)، وكما بين (Goyal *et al* (2018) مقارنة التأثيرات المناعية للسكريات القابلة للذوبان في الماء ومستخلصات مختلفة أخرى من القرفة ضد خطوط خلايا البلاعم اللوكيميا، ولوحظ أن جزء عديد السكريات من القرفة له تأثيرات مناعية أكثر مقارنة بالمستخلصات المذيبات الأخرى، وكشف اختبار تكاثر الخلايا عن تحسن تعداد كريات الدم البيض وتكاثر خلايا الدم وحيدة النواة (PBMCs) في خطوط الخلايا المدروسة، ولاحظ (He (2019) التأثير المثبط للخلايا المعالجة بالسمنالديهيد (MDSCs) بشكل إيجابي الجهاز المناعي المضاد للورم عن طريق قمع تكاثر الخلايا التائية.

5.6.5.2. النشاط المضاد لمرض داء السكري Antidiabetic activity

يتميز داء السكري بمقاومة الأنسولين وارتفاع السكر في الدم إذ ينتج بشكل رئيس عن زيادة الاجهاد التأكسدي والالتهاب (Costello *et al.*, 2016)، وفي الوقت الحاضر تُفضل التركيبات العشبية لعلاج مرض السكري مقارنة بالأدوية الاصطناعية التقليدية وتعد القرفة واحدة من أقوى النباتات المضادة لمرض السكر (Gulcin *et al.*, 2019)، وكما بين (Azim *et al.*, 2013) بتقييم التأثير المضاد لمرض السكر للقرفة ولاحظ نتائج مهمة على مستويات الكوليسترول الكلي والبروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) والبروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) وأثبت التأثير المضاد لمرض داء السكري للقرفة، وذكر (Shokri *et al.*, 2015) بتقييم الدور المضاد لمرض السكر لمستخلصات القرفة على 50 جرذاً مصابة بداء السكري ولوحظ انخفاض كبير في مستوى الجلوكوز ووزن الجسم بعد الاسبوع السادس من العلاج، وقام (Joshi *et al.*, 2017) بتقييم تأثيرات نقص دهون الدم للمستخلص الميثانولي لحاء القرفة على ذكور الأرانب أظهرت الدراسات البيوكيميائية والنسجية أن تناول القرفة يقلل بشكل كبير من مستوى الكوليسترول المرتفع ويعيد الشرايين الطبيعية دون أي علامة على وجود خلل ، وذكر كل من (Yousefifar & Imungi ., 2018) بفحص التأثير المضاد لمرض داء السكري لمسحوق القرفة على الجرذان المصابة بداء السكري التي يسببها الأوكسان ولوحظ أن مسحوق القرفة يقلل معنوياً من نسبة السكر في الدم ومستويات الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية في الدم ويحسن من نسبة السكر في الدم والدهون في الجرذان المصابة بداء السكري.

6.6.5.2. التئام الجروح Wound healing

أشارت دراسة (Farahpour & Habibi., 2012) الى امكانية معالجة الجروح بواسطة لمستخلص القرفة الإيثانولي في الفئران وتمت إضافة 1.5% و 3% من مستخلص القرفة للفئران لمدة 14 يوماً وبين ان المستخلص قد حفز الكولاجين وتقلص الجرح وتشكل النسيج الطلائي وغيرها من الخطوات المهمة

لشفاء الجروح، وكما لوحظ أن مستخلص القرفة بنسبة 3% يعمل بشكل أفضل في تقليل الجروح، وقامت دراسة أخرى (Ahmadi et al., 2019) لمعرفة تأثير فعالية التئام الجروح من زيت القرفة في الفئران التي يسببها الجرح تم استخدام الالتهات من سلالتين من البكتيريا هما المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* والمتصورة الزنجارية، وعولجت الفئران بمراهم تحتوي على 2% و 4% من الزيت القرفة ولوحظت في مرحلة التهابية منخفضة، وتكاثر خلوي متسارع، وترسب الكولاجين، وتخليق الكيراتين، وإعادة التئام الجروح، ولاحظ (Yuan 2018) أن سيناالديهيد بجرعة 10 ميكرومتر يمكن أن يحفز تكاثر الخلايا البطانية كعلامة مبكرة لتكوين الأوعية الدموية في التئام الجروح دون أي سمية خلوية.

7.6.5.2. النشاط المضاد للقلق والاكتئاب Antianxiety and antidepressant

قام (Sohrabi 2017) بدراسة التأثير المضاد للقلق والمضاد للاكتئاب للزيت الاساسي للقرفة باستعمال العديد من الاختبارات لتحديد النشاط المضاد للقلق بجرعات مختلفة (0.5 و 1 و 2 ملغم / كغم) وبعد 14 يومًا من المكملات بين الزيت الاساسي بتحسين الأعراض المضادة للقلق والاكتئاب بشكل ملحوظ في الفئران الخاضعة للدراسة، وتعد جرعة 2 ملغم / كغم من زيت الاساسي الأكثر فعالية.

8.6.5.2. مضادات فرط كلسيريدات الدم Anti-hyperlipidemia

يعد ارتفاع دهون الدم وانخفاض كوليسترول عالي الكثافة (HDL) من اسباب لمتلازمة التمثيل الغذائي (Eckel et al., 2010)، وما يؤدي ارتفاع مستويات الدهون الثلاثية في البلازما (TG)، وحسنت القرفة من هذه المستويات في الدم، وفي دراسة (Kim et al., 2006) وجدت أن تركيز الدهون الثلاثية والكوليسترول الكلي انخفض بشكل ملحوظ بعد تناول مستخلص القرفة (200 مجم / كجم من وزن الجسم) لمدة 6 أسابيع في الوقت نفسه ارتفع مستوى الكوليسترول الحميد بشكل ملحوظ؛ ويعزى ذلك الى سيناالديهيد له تأثيرات كبيرة على نقص دهون الدم ويمكن أن يقلل بشكل كبير من تركيزات الدهون وزيادة الكوليسترول الحميد في مصل الدم، وكما يؤثر البوليفينول الموجود في القرفة على التمثيل الغذائي للدهون وكذلك يمنع أكسدة الدهون الكبدية، وهذا النشاط مفيد لصحة الإنسان؛ لأن بيروكسيد الدهون ينتج بعض المنتجات التي لها تأثيرات سامة للخلايا والجينات.

6.2 التهاب المفاصل Rheumatoid arthritis

هو مرض مناعي ذاتي مزمن يؤثر بشكل أساسي على المفصل ويتميز بالتهاب وتورم المفصل وتصلبه مع امكانية زيادة العجز وحدوث الإعاقة (Aletaha *et al.*, 2010)، وهناك ادلة بحثية هامة برهنت أن مرض التهاب المفاصل مرتبط بالعديد من العوامل البيولوجية والنفسية والشخصية (Salt& Peden., 2011 ; Treharne *et al.*,2007) ويتطور هذا المرض عادة بين سن (30-50) سنة ولكن يمكن أن يحدث هذا المرض في أي عمر اخر والمرأة هي ثلاثة اضعاف اكثر تأثراً بالمرض من الرجال (Majithia & Geraci , 2007).

إذ يتم ملاحظة التهاب الغشاء المفصلي المزمن والتهاب الغضروف الزليلي حيث تتضرر العظام والغضاريف بشدة مما يؤدي إلى تلف شديد في المفاصل وضعف وظيفي (Jeon *et al.*,2019; Lee Y *et al.*,2007)، وتتطور هذه الحالة بسرعة كبيرة لدى الأفراد ويمكن أن تؤثر على أجزاء كثيرة من الجسم مسببه التهاب والم شديد خاصة كبار السن وكذلك الأفراد الذين يعانون من أمراض تنكس العظام أو ضعف جهاز المناعة كما يمكن أن يحدث أيضاً نتيجة لمهاجمة الجهاز المناعي للغشاء الزليلي ويكون مصحوباً بتورم وتيبس و فقدان وظيفة المفاصل مما يؤدي إلى تدمير الأنسجة والتهابها (Murugananthan *et al.*,2013)، ويتميز التهاب المفاصل الروماتويدي بالانتشار التدريجي لالتهاب الغشاء المفصلي إلى كبسولة المفصل والغضاريف والعظام المحيطة؛ مما يسبب تشوهاً في المفاصل ويمكن أن يؤدي تلف المفاصل الزليلي إلى إعاقة شديدة والوفاة المبكرة (Karlson & Costenbader, 2010).

1.6.2. الفسيولوجية المرضية لالتهاب المفاصل الرثوي

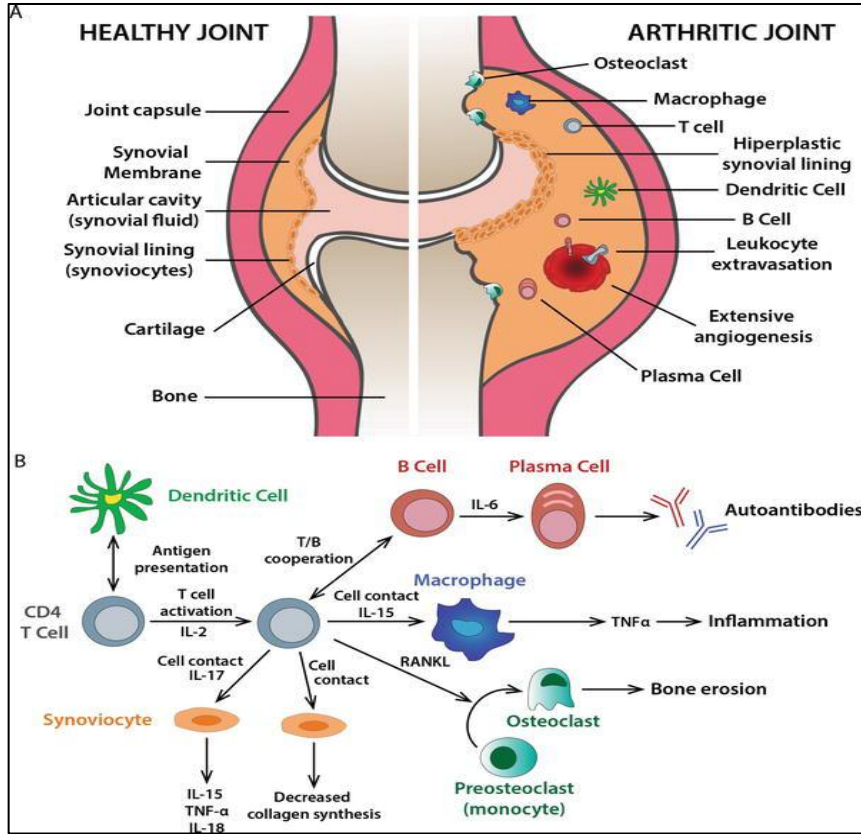
يتكون المفصل السليم (الشكل 2-6 A)، الجانب الأيسر) من نهايتين عظمتين متجاورتين مغطاة بطبقة من الغضروف. يُطلق على الفراغ بين الأطراف اسم التجويف المفصلي، والذي يحده الغشاء الزليلي على كلا الجانبين ويحتوي على السائل الزليلي. الغشاء الزليلي عبارة عن طبقة رقيقة من الخلايا، تتكون من نوعين من الخلايا الزليلية: النوع A أو الخلايا الزليلية الشبيهة بالخلايا البلعمية والنوع B أو الخلايا الزليلية الشبيهة بالأرومة الليفية (Kraan *et al.*,2002) ينتج الغشاء الزليلي سائلاً زليلياً وبسبب تنظيمه المسامي يسمح بانتشار العناصر الغذائية في المصل إلى الغضروف اللاوعائي. تتفاجم استجابة المناعة الذاتية في الغشاء الزليلي، حيث تنتسل كريات الدم البيض مسببة التهاب الغشاء الزليلي (الشكل 2-6 A)، الجانب الأيمن). يشمل الارتشاح الزليلي كلاً من الخلايا المناعية الذاتية

والتكيفية وتكتسب الارومة الليفية نمطاً ظاهرياً غازياً و التهابياً ، مما يؤدي إلى تضخم البطانة الزليلية (Bottini & Firestein.,2013).

تفرز خلايا الارومة الليفية البروتينات المعدنية وانزيم الكولاجينيز ، مما يعزز تضرر الغضروف. يساعد تسلل الكريات البيض وإفراز السيتوكينات المحفزة للالتهابات على نضوج ناقصات العظم ، مما يؤدي إلى تآكل العظام (Axmann et al.,2009).

تحفز السيتوكينات وعوامل النمو التي تطلقها الخلايا الالتهابية ، مع نقص الأوكسجين الناتج عن زيادة التهاب النسيج الزليلي ، تكوين الأوعية (Honorati et al,2006)، مما يؤدي إلى إنشاء حلقة تغذية مستمرة تسلل الكريات البيض والالتهاب المزمن، ويفسح الالتهاب الذي يبدأ في الغشاء الزليلي الطريق للالتهاب الجهازى الذي يغير وظيفة الأنسجة والأعضاء البعيدة ، مثل البطانة الوعائية والأنسجة الدهنية والكبد والرئتين. (Cojocaru et al.,2010). تعد الخلايا التائية CD4-T هي الخلايا الليمفاوية الأكثر وفرة في التسلل الزليلي ، حيث تنظم أنواع الخلايا الأخرى في الغشاء الزليلي وتلعب دوراً مركزياً في الاستجابة المناعية المرضية التي تؤدي إلى تلف المفصل (الشكل 2-6 (B) Kubo) (et al.,2016).

يتطلب تنشيط خلايا مجموعة التمايز CD4-Th إشراك مستقبل الخلايا التائية بواسطة مستضد معقد التوافق النسيجي على سطح خلايا المقدمة للمستضد. فضلا عن يتطلب التنشيط الكامل للخلايا التائية تفاعلاً بين الجزيء CD28 على الخلية اللمفاوية التائية ومستقبلاته (CD80 و CD86) التي تعبر عنها بالخلايا المقدمة للمستضد. تعمل الخلايا التائية (CD4-T) المنشطة على تنظيم التعبير عن الجزيء المثبط لمستضد الخلايا اللمفاوية التائية السامة (Krummel & Allison,1995).



الشكل (2-6) يوضح دور خلايا CD4 T في التهاب الغشاء المفصلي الروماتويدي.

(A) في مفصل زليلي سليم (يسار) ، في RA (يمين)

(B) تؤدي خلايا CD4 T المنشطة دورًا مركزيًا في الاستجابات الالتهابية في الغشاء الزليلي (Castro-Sánchez *et al.*, 2017).

2.6.2 انتشار المرض

يُظهر التهاب المفاصل الرثوي انتشارًا بنسبة 0.5 - 0.8% في عموم السكان وزيادة (3-5) أضعاف والذي يبدو ناتج عن التأثيرات الجينية والبيئية في بعض المرضى (Klareskog *et al.*, 2011, 2012a). ويظهر التهاب المفاصل الرثوي سريريًا لأول مرة على أنه التهاب مفاصل التهابي غير متميز (Rooy *et al.*, 2011)، ويمكن أن يسبب RA أعراضًا وأشكالًا وأفاقًا سريرية مختلفة إذ تبدأ الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي في الزيادة في سن 25 وتصل إلى مرحلة الاستقرار في عمر 55 (Gabriel, 2001) مثلًا بالمقارنة مع النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين (18-29) عامًا فإن النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين (60-64) عامًا لديهن زيادة في احتمالية الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي ستة أضعاف (Melorose *et al.*, 2015)، وإن التقدم السريري لتهاب المفاصل الرثوي متغير للغاية ويتراوح من مرض خفيف يتطور ببطء إلى مرض سريع التطور مصحوبًا بتدمير شديد للمفاصل وإعاقة دائمة (Townsend, 2014).

3.6.2. أعراض التهاب المفاصل

تختلف بداية ظهور الاعراض لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي ولكن بشكل عام تظهر الاعراض بالتهاب محدود سرعان ما يتحول للالتهاب شديد يقوم بتدمير انسجة المفصل و عليه تآكل العظم (Erosive) أو قد يكون بداية حادة مفاجئة (Insidious) acute وهو النوع الأكثر شيوعا او التهابا تحت الحاد (Sub acute) وقد يبدأ (Monoarthritis) من مفصل واحد ثم ينتشر تدريجياً إلى المفاصل الأخرى و عليه يصبح التهاب المفاصل مزمن (Amy & Wasserman, 2011) ، و يظهر في (60 %) من المرضى الذين يعانون من الـ RA أعراض عادةً ما تتلخص في الشعور بالخمول العام، وفقر الدم، والضعف، وفقدان للطاقة، وفقدان للشهية، وارتفاع خفيف في درجة حرارة الجسم، وآلام في العضلات، والمفاصل، وتيبس فيها وعادة ما يحدث الألم والتيبس في المفاصل بعد مدة الراحة وليست بعد مُدد النشاط فالمريض أو المريضة قد يشنكي من الألم في الأصابع عند الاستيقاظ من النوم، وأن المفاصل تصبح متورمة ومؤلمة ومحمرة وهذه الأعراض كلها قبل ظهور التهاب الغشاء المفصلي (Aletaha & Smolen et al., 2018).

4.6.2. أسباب التهاب المفاصل

الى الآن لم يعرف السبب الرئيس لالتهاب المفاصل بصورة دقيقة لكن توجد بعض العوامل المساعدة على تطور المرض وتقدمه منها العوامل الوراثية، والعوامل البيئية وكذلك العوامل المناعية، هنالك عوامل اخرى تسهم في التهاب المفاصل الرثوي كالتدخين والعدوى البكتيرية والفيروسية فضلاً عن الهرمونات الجنسية (Lio et al., 2010).

1.4.6.2 العوامل الوراثية Genetic Factors

تمت دراسة دور علم الوراثة في تطوير التهاب المفاصل الرثوي بشكل رئيس في ضوء دراسات العائلة والتوائم والدراسات التحليلية الجزيئية فعلى سبيل المثال يشير التوزيع العائلي لـ RA بين الأقارب من الدرجة الأولى والتوائم إلى أن التهاب المفاصل الرثوي في بعض العائلات يدعم أساساً مساهمة الجينات في نقل المرض ولكن في الوقت نفسه لا يمكن عدّه اضطراباً وراثياً بحثاً (MacGregor et al., 2000)، ومنذ ما يقرب من ثلاثة عقود كان مستضد كريات الدم البيض للإنسان Human Leukocyte Antigen وهو احد أليلات معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني يقع على الذراع القصير للكروموسوم السادس هو أول علامة جينية بين جزيئات أخرى من مستضدات

التوافق النسيجي الصنف الثاني ووجد أنها مرتبطة بشكل كبير مع حساسية التهاب المفاصل الرثوي، وقد تبين في وقت لاحق أن العديد من الأليلات الأخرى مثل HLA-DRB1، إما مرتبطة أو غير مرتبطة بالتهاب المفاصل الرثوي (Newto et al., 2004).

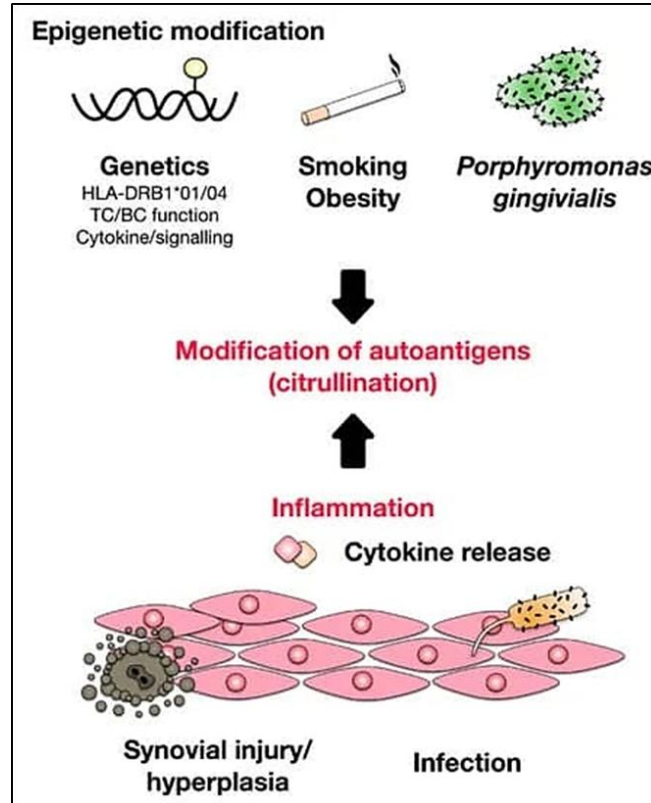
2.4.6.2. العوامل البيئية Enviromental Factors

ترتبط العديد من العوامل البيئية والغذائية ونمط الحياة بالتهاب المفاصل الرثوي RA ولكن لا توجد أدلة قاطعة لاعتبار هذه العوامل هي المسبب الرئيس للمرض ومن هذه العوامل هو التعرض الى التدخين (السكائر) حيث ان التدخين يزيد من خطر تطور التهاب المفاصل الرثوي والتعرض للتدخين يمثل حوالي 20% من المخاطر البيئية لتهاب المفاصل الرثوي (Klareskog et al., 2010).

في حين ترتبط العديد من العوامل الغذائية او عوامل اخرى مثل مكملات الغذائية او الادوية بشكل متباين بمخاطر التهاب المفاصل الرثوي، حيث تشمل تناول كميات قليلة من فيتامين D ومضادات الاكسدة وزيادة تناول السكريات والصدويوم واللحوم الحمر والبروتين والحديد، وكما يعد تناول كميات كبيرة من الاسماك والاحماض الدهنية (Omega-3) تؤدي الى الخطر الاصابة بالتهاب المفاصل الرثوي وكذلك تستخدم بعض الادوية المنخفضة للكوليسترول بشكل متباين بمخاطر التهاب المفاصل الرثوي (Hu et al., 2014).

تشير بعض الدراسات ان ما يقارب ثلثي المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي هم من النساء؛ ويعزى ذلك لوجود علاقة معقدة بين الجنس الانثوي و التهاب المفاصل الرثوي، فقد ثبت ان تناول موانع الحمل مرتبط بمعدل انخفاض عامل الرثوي في مرض المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي مما يشير للهرمونات تأثير مبكر بالتسبب في التهاب المفاصل الرثوي، وكذلك تعمل هذه الادوية على انخفاض انتاجية الهرمونات الداخلية للجسم كالاستروجين وبذلك يؤدي الى انخفاض التهاب المفاصل الرثوي (Alpizar-Rodríguez et al., 2017).

تسهم العديد من الكائنات الحية المجهرية بالتسبب في التهاب المفاصل الرثوي كما في البكتريا المسببة لامراض اللثة *porphyromonas gingivalis*، وكما تم العثور على انواع اخرى ذات صلة بالأعراض المبكرة للتهاب المفاصل منها *Anaeroglobus*, *Prevotella* كما موضح في الشكل (7-2) (Scher et al., 2012).



الشكل (2-7) يوضح العوامل المساهمة في تطور التهاب المفاصل الرثوي (RA) (Lin *et al.*, 2020).

3.4.6.2 العوامل المناعية Immunological Factors

تؤدي الاجسام المضادة الذاتية ادوار مهمة ومتعددة بالتسبب في امراض المناعة الذاتية المختلفة بما فيها عامل الرثوي. فعند حدوث خلل في التنظيم المناعي فإنها تهاجم المستضد الخاصة لها، وكذلك تستخدم في تشخيص التهاب المفاصل الرثوي بما في عامل الرثوي والاجسام المضادة المقاومة للبيتيد السيتروليني الحلقي ومن الممكن ان تظهر في وقت قبل الاصابة بالتهاب المفاصل الرثوي (Rantapa *et al.*, 2003).

1.3.4.6.2 الخلايا البلعمية Macrophage

توجد الخلايا البلعمية في الانسجة الزليلة للمفاصل بصورة مستقرة بالحالة الطبيعية، اما في حالة الالتهاب فإنها تعمل على افراز السيوكويينات المحفزة للالتهاب (IL-6, IL-1) على السطح الخارجي للخلايا وبذلك تنشط الخلايا الغضروفية والخلايا الهادمة للعظم (Osteoclasts) والتي بدورها تطلق انزيمات بروتينية مثل Collagenases and stromgysin وعليه تتآكل الغضاريف وتتلف المفاصل (Anderson, 2004).

2.3.4.6.2. الخلايا العدلة Neutrophils

تعد الخلايا الأولى التي تخترق وتدخل الى الغشاء الزليلي وتظهر في وقت مبكر من الإصابة بالعامل الرثوي (Mourao *et al.*, 2010)، وتعمل الخلايا العدلة على افراز كميات قليلة من السيتوكينات والمواد الكيميائية الجاذبة مثل IL-1، TNF، وكذلك محفز الخلايا البائية (B-lymphocytes) إذ تسهم في الالتهاب في ضوء تجديد العديد من الخلايا العدلة وتنشيطها والخلايا الالتهابية الأخرى (Kobayashi, 2008).

3.3.4.6.2. الخلايا التائية T-Lymphocytes

يعد تشخيص وتنشيط الخلايا اللمفاوية عاملاً رئيسياً لالتهاب المفاصل الرثوي حيث تشارك في ظهور المرض وتطوره (Wang *et al.*, 2015)، وعلى الرغم من الدور الدقيق للخلايا التائية في التهاب المفاصل الروماتويدي لا يزال غير واضح إلا أن هناك أدلة تشير الى أن خلايا CD4 + T تساهم بشكل كبير في استجابة المناعة الذاتية المزمنة لالتهاب المفاصل الرثوي، واثناء تنشيط الخلايا التائية تتفاعل خلايا CD4 + T مع مستضد كريات الدم البيض البشرية (HLA) أو جزيئات التوافق النسيجي الرئيسية فضلاً عن جزيئات التحفيز المشترك مثل CD28 ويؤدي هذا التفاعل بعد ذلك إلى بداية مسار إشارات P13K الاصابة ونضوج خلايا CD4، وكما تشير الأدلة ان خلايا التائية المساعدة T – helper تسهم بشكل رئيس في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي في ضوء افراز السيتوكينات والكيموكينات وهذه الجزيئات هي معدلات مناعية مهمة في المناعة الخلوية.

4.3.4.6.2. الخلايا اللمفاوية B-Lymphocytes

تعد الخلايا البائية احد الادوار الرئيسية لالتهاب المفاصل الرثوي وتنشئ بشكل واسع في انسجة المفاصل وتؤدي هذه الخلايا مع الخلايا البلعمية والخلايا العدلة في حالة الالتهابات الى زيادة سمك في النسيج الزليلي وتدمير الغضاريف وعلية قلة في وظائف المفصل .

كما ان للخلايا اللمفاوية T-cell دور مهم في تنشيط وتحويل الخلايا اللمفاوية B الى خلايا بلازما Plasma Cell حيث تقوم بإنتاج الاجسام المضادة وتحفيز الخلايا العدلة Nutrophil، وللخلايا اللمفاوية B دور في إنتاج الأجسام المضادة المقاومة للبيتيد السيترووليني الحلقي، وكذلك العامل الرثوي (Buch&Emery,2002).

5.6.2. علاج التهاب المفاصل

يعد التهاب المفاصل الرثوي من الامراض الالتهابية واسعة الانتشار والتي تصيب المفاصل الصغيرة والكبيرة مما يؤدي بالنهاية الى ضعفها وتآكل غضاريف المفاصل في الاوتار والاربطة، ويهدف علاج التهاب المفاصل الرثوي الى تقليل التهاب المفاصل والالم، وزيادة وظائف المفاصل، ومنع تدمير المفاصل وتشوهها (Staheli *et al.*, 1998).

1.5.6.2. الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات - Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

تعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs من الادوية سريعة التأثير وتعمل على تخفيف الالم وتقليل الالتهابات وتشمل بما في ذلك أسيتيل ساليسيلات (الأسبرين) ونابروكسين (نابروسين) وإيبوبروفين (أدفيل وموترين) وإيتودولاك (لودين) (Van den Bekerom *et al.*, 2015). تعمل على تعزيز الهدوء عن طريق إبطاء أو وقف تقدم تدمير المفصل وتشوهه، وتعد من الأدوية بطيئة المفعول ؛ لأنها تستغرق من أسابيع إلى شهور حتى تصبح فعالة. يمكن للأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) أن تقلل أيضًا من خطر الإصابة بسرطان الغدد الليمفاوية الذي يمكن أن يترافق مع التهاب المفاصل الروماتويدي (Dharmasiri *et al.*, 2003)، وتعتبر المستحضرات الدوائية الحيوية المعروفة أيضًا باسم الأدوية المضادة للروماتويد والمعدلة لسير المرض البيولوجية فعالة بسرعة في إعاقة تقدم تلف المفصل الناجم عن التهاب المفاصل الروماتويدي كما تعد طريقة علاج مباشرة ومحددة وموجهة أكثر (Smolen *et al.*, 2010).

الأسبرين هو مضاد فعال للالتهابات لمرض التهاب المفاصل الرثوي عند استخدامه بجرعات عالية تسبب تثبيط البروستاجلاندين وهي واحدة من أقدم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية المستخدمة في علاج آلام المفاصل، وتشمل الآثار الجانبية للأسبرين بجرعات عالية فقدان السمع وعدم تحمل المعدة (Sostres *et al.*, 2010)، وهناك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى التي هي أحدث في السوق من الأسبرين ولها نفس الفعالية، فضلاً عن ذلك تتطلب هذه الأدوية جرعات أقل يوميًا، وتعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عن طريق تثبيط سيكلو أوكسيجيناز لمنع تكوين البروستاسكلين والثرموبوكسانات (Vane, 2004)، والآثار الجانبية الشائعة هي آلام البطن والقرحة ونزيف الجهاز الهضمي، ويمكن تقليل هذه الأعراض إذا تم تناولها مع الطعام مضادات الحموضة (Ong *et al.*, 2007).

2.5.6.2. الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids

تعد الكورتيكوستيرويدات من الأدوية المضادة للالتهابات الأكثر فاعلية من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ولكن لها آثار جانبية أكبر؛ لهذا السبب يشار إليها فقط لمدة قصيرة من الوقت بجرعات منخفضة كما يمكن استخدام الحقن داخل المفصل بالكورتيكوستيرويدات للأعراض الموضعية للالتهاب (Combe *et al.*,2017)، وتعمل عن طريق منع إفراز الدهون الفوسفورية وتقليل تأثير الخلايا الحامضة وعليه تقليل الالتهاب، وتشمل آثارها الجانبية ترقق العظام وزيادة الوزن ومرض السكري وتثبيط المناعة، وإن نصح المريض بتناول مكملات الكالسيوم وفيتامين D يمكن أن يمنع ترقق العظام (Liu *et al.*,2013).

3.5.6.2. الميثوتريكسات (MTX) Methotrexate

يعد من الأدوية الفعالة وله معدل أقل من الآثار الجانبية مقارنة بالأدوية الأخرى المعدلة لطبيعة المرض ويمكن تعديل الجرعات حسب الحاجة (Tian & Cronstein,2007)؛ ويسبب الـ MTX الآثار الجانبية منا مشاكل وتليف الكبد والتأثير على نخاع العظم (Liu *et al.*,2013; Daien *et al.*,2017).

4.5.6. 2 Hydroxychloroquine (Plaquenil)

هو دواء مضاد للملاريا ويمكن استخدامه لعلاج التهاب المفاصل الرثوي على المدى الطويل، ويقلل هذا الدواء من إفراز السيتوكينات المنشطة للالتهابات المشتقة من الخلية الأحادية، وتشمل الآثار الجانبية الشائعة مشاكل في الجهاز الهضمي والجلد والجهاز العصبي المركزي (Silva *et al.*,2013).

5.5.6.2 Sulfasalazine (Azulfidine)

هو الأدوية المضادة للروماتويد والمعدلة لسير المرض يستخدم عادة في علاج مرض القولون العصبي إلى جانب الأدوية المضادة للالتهابات ولعلاج التهاب المفاصل الرثوي اذ يعمل على تقليل إفرازات الإنترلوكين (IL-8) والبروتين الجذب الكيميائي أحادي الخلية (MCP) ، وهذا الدواء له آثار جانبية على الجهاز العصبي المركزي وكذلك الطفح الجلدي (Volin *et al.*,1999).

6.5.6.2. علاجات أخرى لالتهاب المفاصل الرثوي

لا توجد أطعمة محددة يجب على مرضى التهاب المفاصل تجنبها كما تعد فكرة أن النظام الغذائي يزيد الأعراض لم تعد مقبولة (Halstead & Stoten, 2010)، وثبت أن العلاجات المنزلية مفيدة للمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثوي على الرغم من أنها ليست فعالة مثل الأدوية المضادة للروماتويد والمعدلة لسير المرض، وتعد زيوت السمك ومكملات الأحماض الدهنية أوميغا 3 مفيدة للأعراض قصيرة المدى لمرض التهاب المفاصل الرثوي، وكما ثبت أن الكمون له تأثيرات مضادة للالتهابات في المرضى الذين يعانون من هذا المرض ويمكن أن تكون مكملات الكالسيوم وفيتامين D مفيدة في الوقاية من هشاشة العظام، وأخيرًا يمكن أن يساعد حمض الفوليك في منع الآثار الجانبية لـ MTX (Escott-Stump, 2011).

يستفيد مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي أيضًا من العلاج الطبيعي والمهني ويوصى بأداء التمارين بانتظام للحفاظ على حركة المفاصل وتقوية العضلات حول المفاصل حيث تشمل تمارين الحركة التي تكون أقل إيلاّمًا للمفاصل ولكنها جيدة لتقوية العضلات السباحة ويمكن للكمدات الساخنة والباردة قبل التمرين وبعده تقلل من الأعراض المؤلمة (Gonzalez-Alvaro et al., 2015).

تستخدم بعض النباتات كعلاج عشبي إذ لها دور فعال في تقليل آثار التهاب المفاصل الرثوي وتعمل كمضاد لالتهاب إذ يعد العلاج بالأعشاب آمنًا وفعالًا بدرجة كافية لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي والعديد منها يخضع للمراقبة العلمية والصحية، وتم الكشف عن العديد من آليات عمل النباتات لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي مع عدم وجود آثار جانبية ملحوظة مقارنة بالعلاج التقليدي، وكما تُظهر النباتات التي تحتوي على مادة البوليفينول خصائصها المضادة للروماتيزم عن طريق تثبيط الالتهاب إما عن طريق تثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية والكيموكين الذي يثبط نشاط انزيمات الأكسدة الحلقية (COX) وتثبيط أكسيد النيتريك المستحث (iNOS) ويقلل إنتاج الجذور الحرة (Nimesh, 2018).

الفصل الثالث
مواد العمل وطرائقه

*Materials
and
Methods*

1.3. المواد والأجهزة المستعملة Materials and Device

1.1.3. المواد الكيميائية المستعملة :

جدول (1-3) المواد الكيميائية والعدد المستعملة تبعاً لاسم الشركة والمنشأ

ت	المواد Materials	الشركة Company	المنشأ Origin
1	Complete Freund's adjuvant	Santa Cruz Biotechnology	Canada
2	إيثانول 96% Ethanol	Scharlau	Spain
3	ملون الايوسين Eosin Stain	BDH	England
4	حامض ثايوباربيوترك TBA	BDH	England
5	زايلين Xylene	Scharlau	Spain
6	شمع البارافين Paraffin Wax	Histo-Line Lab,OWax	Italy
7	حامض الخليك ثلاثي الكلور TCA	BDH	England
8	ملون هيماتوكسيلين Hemotoxyline Stain	BDH	England
9	عدة فحص انزيم ALP (ALP Kit)	Abbott	USA
10	عدة فحص انزيم ALT (ALT Kit)	Abbott	USA
11	عدة فحص انزيم AST (AST Kit)	Abbott	USA
12	عدة فحص انزيم GGT (GGT Kit)	Abbott	
13	فورمالين Formalin	Iraqi co.	Iraq
14	كحول ايثيلي مطلق Absolute Ethanol Alcohol	Scharlau	Spain
15	عدة فحص (HDL Kit)	Abbott	USA
16	عدة فحص (LDL Kit)	Abbott	USA

USA	Abbott	CH	17
Switzerland	Agappe Diagnostic	عدة فحص الدهون الثلاثية TG	18
USA	Abbott	عدة فحص عامل الروماتيد RF	19
SPAIN	Linear	عدة فحص البروتين المتفاعل CRP	20
India	Himedia Lab. Pvt. Ltd.	كلوروفورم Chloroform	21
China	TNJ	حامض البكرك Picric acid	22

2.1.3. الأدوات المستعملة :

جدول (2-3) الأدوات المستعملة تبعاً لاسم الشركة والمنشأ

المنشأ Origin	الشركة Company	الأدوات Tools	ت
USA	Oxford	أداة تجريب Ingestion device	1
Jordan	AFCO-Dispo	أدوات بلاستيكية مختلفة الأحجام Plastic tools	2
Jordan	AFCO-Dispo	أنابيب زجاجية غير حاوية على مادة مانعة للتخثر Gel tube	3
Jordan	AFCO-Dispo	أنابيب بلاستيكية حاوية على مادة مانعة للتخثر Plastic tube	4
China	Sail Brand	شراح زجاجية وأغطيتها Slides and cover slides	5
China	Sail Brand	أوراق ترشيح Filter paper	6
England	Volac	زجاجيات مختلفة Pyrex	7
Pakistan	S.I.E.	سيت تشريح Anatomy set	8
China	Mheco	أنابيب شعيرية Capillary tubes	9
Jordan	AFCO-Dispo	قناني بلاستيكية خالية من EDTA	10

Egypt	Enteplin	Disposable طبية syringes	11
Turkey	Kardelen Hidrophile Pamuk	Medical cotton طبي قطن	12

3.1.3. الأجهزة المستعملة

الجدول (3-3) الأجهزة المستخدمة تبعاً لاسم الشركة والمنشأ.

Origin المنشأ	Company الشركة	Devices الأجهزة	ت
France	Concord	Refrigerator ثلاجة	1
Germany	Hermile	Centerfuge جهاز الطرد المركزي	2
India	Glassco	Blender خلاط	3
Korea	Daihan-lab.Tech	Oven فرن	4
Canada	Bio Basic	pipette ماصة	5
Germany	Hermile	blender مكنة طاحنة للأعشاب	6
Japan	PMPHD 60 f	Digital Camera كاميرا رقمية	7
Germany	Human scope	Microscope مجهر ضوئي	8
China	SGS	balance ميزان	9
Germany	Sartorius	Sensitive balance ميزان حساس	10
U.S.A	Abbott	Architect c4000	11
China	Lamotte	Spectrophotometer	12
Poland	Profilab	Incubator	13
China	Hermile	microtome	14

2.3. طرائق العمل Methods

1.2.3. الحيوانات المستعملة في الدراسة:

استخدمت في هذه الدراسة ذكور الجرذ الأبيض المختبرية والبالغ عددها (40) جرذاً تتراوح أوزانها من 200-320 غرام وأعمارها (11-15 اسبوعاً) والتي جلبت من البيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة – جامعة كربلاء وللمدة من 22 ايلول لغاية 15 كانون الثاني 2021، وتم ايواء الجرذان في ظروف بيئية ثابتة (مناسبة) عند درجة حرارة 25 مئوية وضاءة لمدة 12 ساعة وتهوية جيدة مع امكانية الوصول للماء وغذاء العليقة الحيوانية (adlibitu) التي تم شرائها من الاسواق المحلية والمتكون من (حليب مجفف، وجريش الحنطة، ودقيق الحنطة، وجريش الشعير، وجريش الذرة، وملح الطعام) ، وبعد ان وضعت في اقفاص بلاستيكية محكمة فرشت أرضيتها بنشارة الخشب مع مراعاة تبديل النشارة وتعقيم الاقفاص طيلة مدة التجربة وتركت الجرذان للتأقلم (التكيف) مع ظروف السكن والتعامل معها لمدة 14 يوم قبل البدء بالتجربة وتم اجراء جميع التجارب بين الساعة التاسعة صباحاً والثانية ظهراً.

2.2.3. تصميم التجربة :

وزعت حيوانات الجرذان البيض البالغ عددها (40) عشوائياً على ثمانية مجاميع وبواقع خمسة حيوانات لكل مجموعة مع تسجيل لأوزانها قبل بدء التجربة، وبعد 7 أيام من التجربة، وبعد 20 يوم من التجربة، وعلى النحو الآتي :

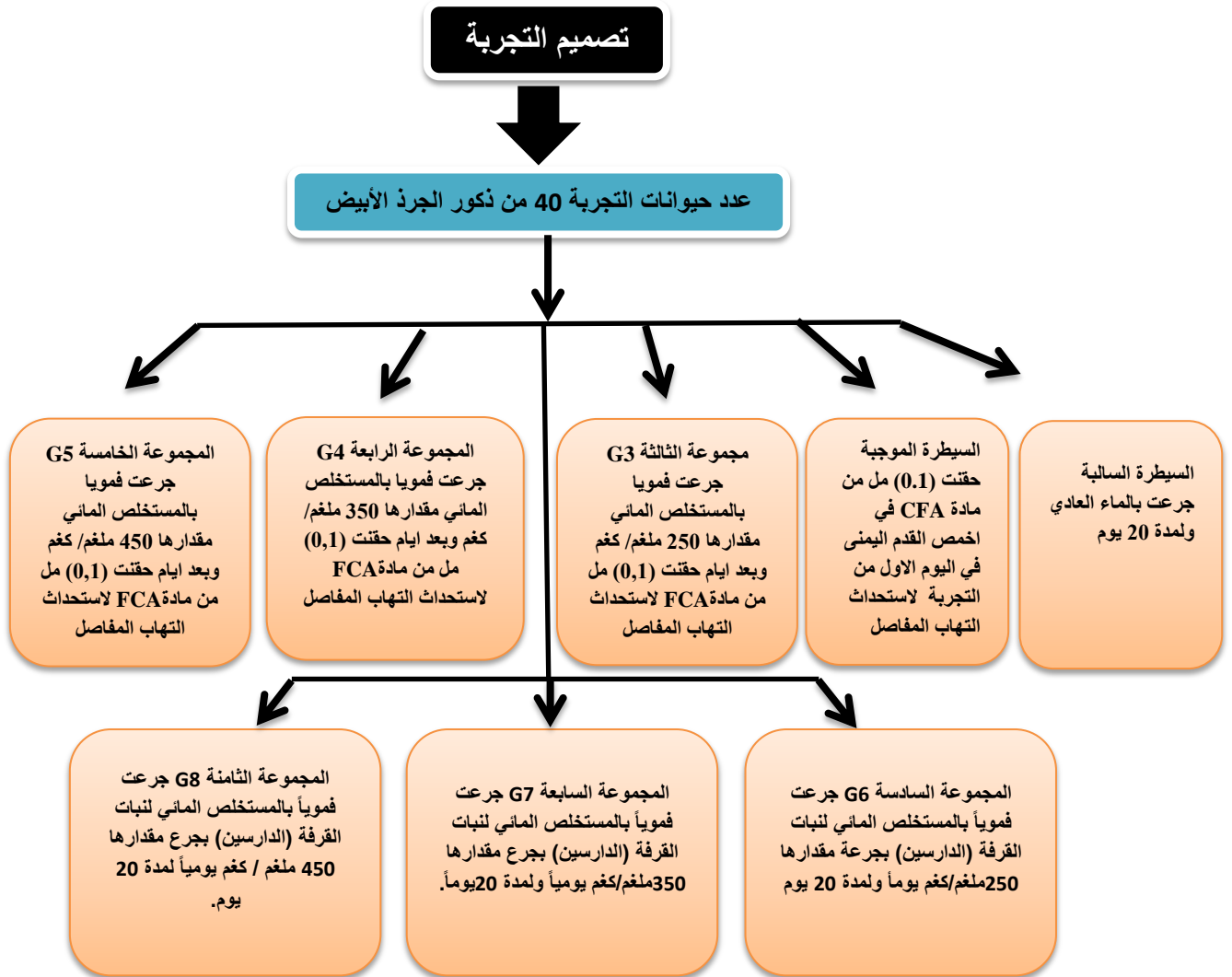
- 1- المجموعة الاولى G1: جرعت يومياً بالماء العادي لمدة 20 يوماً وعدت مجموعة سيطرة السالبة.
- 2- المجموعة الثانية G2 : حقنت (0.1) مل من مادة Complete Freund's adjuvant في اخمص القدم اليمنى في اليوم الاول من التجربة لاستحداث التهاب المفاصل وعدت مجموعة سيطرة موجبة .
- 3- المجموعة الثالثة G3 : جرعت فموياً بالمستخلص المائي لنبات القرفة (الدارسين) بجرعة مقدارها 250 ملغم/ كغم اول يوم التجربة وبعد ايام حقنت (0.1) مل من مادة Complete Freund's adjuvant في اخمص القدم اليمنى لاستحداث التهاب المفاصل .
- 4- المجموعة الرابعة G4 : جرعت فموياً بالمستخلص المائي لنبات القرفة (الدارسين) بجرع مقدارها 350 ملغم/ كغم اول يوم التجربة وبعد ايام حقنت (0.1) مل من مادة Complete Freund's adjuvant في اخمص القدم اليمنى لاستحداث التهاب المفاصل.

5- المجموعة الخامسة G5 : جرعت فموياً بالمستخلص المائي لنبات القرفة (الدارسين) بجرع مقدارها 450 ملغم/ كغم اول يوم من التجربة وبعد ايام حقنت (0.1) مل من مادة Complete Freund's adjuvant في اخمص القدم اليمنى لاستحداث التهاب المفاصل .

6- المجموعة السادسة G6 (مجموعة المستخلص) : جرعت فموياً بالمستخلص المائي لنبات القرفة (الدارسين) بجرعة مقدارها 250 ملغم/كغم يوماً ولمدة 20 يوم .

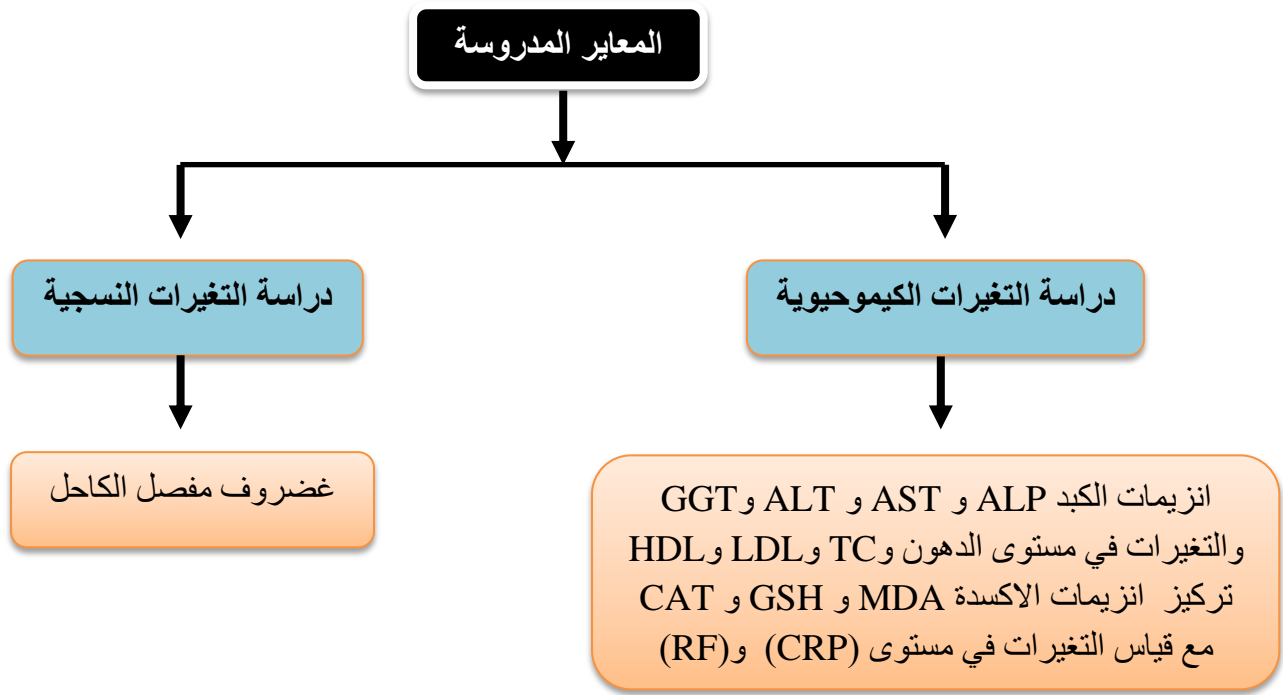
7- المجموعة السابعة G7 (مجموعة المستخلص): جرعت فموياً بالمستخلص المائي لنبات القرفة (الدارسين) بجرع مقدارها 350 ملغم/كغم يوماً ولمدة 20 يوماً.

8- المجموعة الثامنة G8 (مجموعة المستخلص): جرعت فموياً بالمستخلص المائي لنبات القرفة (الدارسين) بجرع مقدارها 450 ملغم / كغم يوماً لمدة 20 يوم.



جميع التراكيز محسوبة بوحدة (ملغم/كغم) من وزن الجسم لمدة (20) يوم ، N=5

الشكل (1-3) مخطط تصميم التجربة الحالية

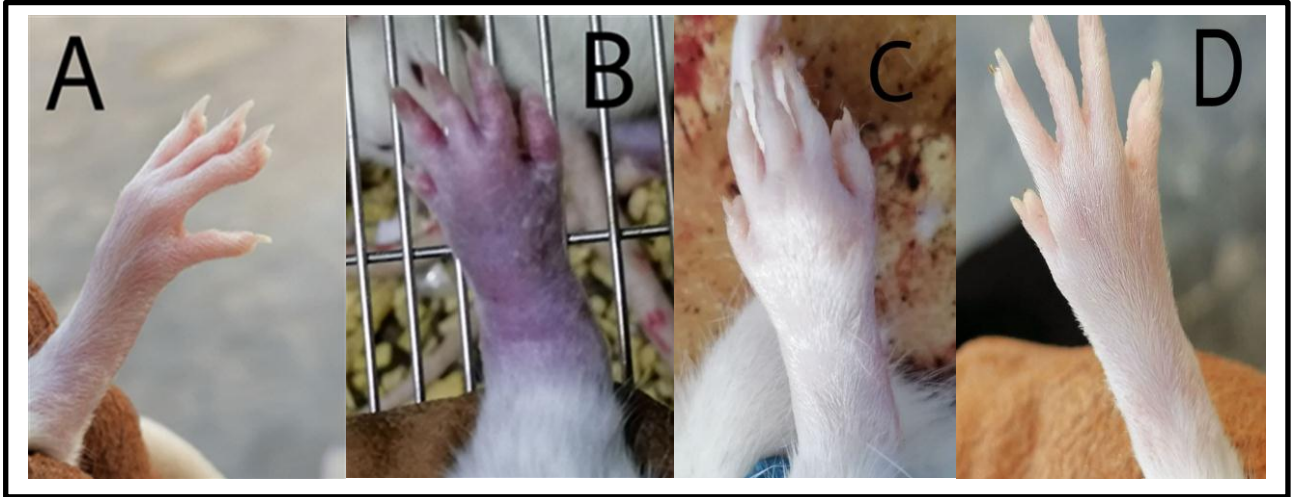


الشكل (2-3) مخطط المعايير المدروسة

3.2.3. استحداث التهاب المفاصل الرثوي

تم استعمال مادة Complete Freund's adjuvant (CFA) التي تعد من المواد المساعدة المناعية حيث يتكون من معلق يحتوي على 10 ملغم /مل من بكتريا *Mycobacterium tuberculosis* قتلت بالحرارة ؛ لاستحداث التهاب المفاصل الرثوي RA في ذكور الجرذان البيض وحسب الطريقة المستخدمة من قبل (Nair et al., 2012) وتتلخص بحقن 0.1 mol من CFA في اخمص القدم الايمن حيث وزنت الحيوانات باستخدام الميزان الرقمي قبل عملية الاستحداث، وبعد سبعة ايام، و اخر يوم التجربة (20 يوماً) وكذلك تم قياس سمك القدم للحيوانات في الايام 15,12,9,6,3,0 يوماً.

تؤدي CFA الى تطور التهاب المفاصل في دورة زمنية من مرحلتين: تظهر المرحلة الأولى في غضون ساعات قليلة فقد لوحظ بعض الاعراض مثل تورم القدم واحمراره وزيادة في قطر الساق وقلة سمكها بعد 3 إلى 5 أيام ، المرحلة الثانية تظهر الاستجابة الالتهابية فيها بعد أسبوعين والتي تتوافق مع استجابة جهازية مزمنة (Snekhalatha et al., 2012).



الشكل (3-3) يوضح سمك القدم لذكور الجرذان البيض المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي A- قبل استحداث الالتهاب B- بعد استحداث الالتهاب C- بعد المعالجة بالمستخلص المائي للقرفة D- مستخلص فقط .

4.2.3. تحضير المستخلص المائي لنبات القرفة

تم الحصول على لحاء نبات القرفة من محل لبيع الأعشاب الطبية في محافظة كربلاء المقدسة ، حيث غسلت جيدا بالماء ولعدة مرات وجفف في الشمس لعدة ايام بعد ذلك تم تقطيعه الى اجزاء صغيرة ووضعها في مطحنة عشبية للحصول على مسحوق ناعم، وقد اتبعت طريقة (Parekh & Chanda 2007) وذلك بأخذ 20 غم من المسحوق النباتي في دورق زجاجي 500 مل أضيف له 200 مل من الماء المقطر ووضع في حاضنة هزازة لمدة 24 ساعة وبدرجة 37⁰ م⁰ ورشح المزيج بواسطة شاش طبي في أنابيب زجاجية نبذت الأنابيب في جهاز النبد المركزي بسرعة 5000 دورة / الدقيقة لمدة 10 دقائق ثم رشح الرائق بأوراق ترشيح ذات ثقوب 0.22 مايكروميتر وبعدها تم تبخير الراشح باستخدام الفرن (oven) بدرجة حرارة لا تزيد عن 40⁰ م⁰ للحصول على مستخلص جاف بشكل مسحوق ، وضع المسحوق في أنبوبة محكمة الغلق ومعتمة وحفظ في المجمدة بدرجة حرارة 18⁰ م⁰ لحين استعماله ، وكررت العملية عدة مرات للحصول على كمية كافية من المستخلص .

5.2.3. جمع عينات الدم 's Samples Collection of The Blood

وضعت الحيوانات في آخر يوم من التجربة في علب كبيرة تحتوي بداخلها قطعة تحتوي على مادة التخدير الكلورفورم ولغرض سحب الدم حيث تم تخدير الحيوانات عن طريق التنفس بعد ذلك سحب 5 مل من الدم مباشرة من القلب عن طريق طعنت القلب للحصول على أكبر كمية من الدم ووضعت

مباشرة في أنابيب اختبار حاوية على مادة الجل (Gel tube) وخالية من المادة المانعة للتخثر؛ وذلك لأجراء الفحوصات الدموية والكيموحيوية، ثم وضعت في جهاز الطرد المركز بسرعة 3000 دورة في الدقيقة ولمدة 5 دقائق لغرض الحصول على المصل و نقله الى أنابيب بلاستيكية صغيرة (Eppendorf Tubes) جافة ونظيفة ومن ثم وضعت هذه الأنابيب الحاوية على المصل في درجات حرارة منخفضة تقدر بـ 8 م° لحين اجراء الفحوصات الكيموحيوية لاحقاً .

شُرِحت الحيوانات واستأصل غضروف مفصل الكاحل بعد أخذ عينات الدم من الحيوانات وبعد ذلك غسل مفصل الكاحل بالماء لإزالة الدم ووضعها على ورقة الترشيح لغرض تجفيفه وقطع مفصل الكاحل ليتم حفظه مع ضمان وصول المادة الحافظة اليه، وحفظت العينات في عبوات معلمة وجافة حاوية على مادة الفورمالين 10 % وترك لحين اجراء التقطيع النسيجي عليه.

3.3. تقييم التهاب المفاصل في الجرذان المستخدمة

1.3.3. قياس تأثير التهاب المفاصل على وزن الجسم

تم قياس أوزان الجسم حسب طريقة (Mahdi et al., 2018)، في اليوم الأول والسابع والخامس عشر وتم حساب التغيير في وزن الجسم من خلال المقارنة مع وزن الجسم الأولي اخذت اوزان جميع الحيوانات المحقونة بمادة CFA قبل استحداث التهاب المفاصل وبعد سبعة ايام من الاستحداث وبعد خمس عشر يوماً من التجربة. تم حساب النسبية المئوية لوزن الجسم باستخدام الصيغة التالية:

$$\text{التغير في وزن الجسم \%} = \frac{\text{وزن الحيوان في اليوم 20} - \text{وزن الحيوان في اليوم صفر}}{\text{وزن الحيوان في اليوم صفر}} \times 100$$

2.3.3. قياس تأثير التهاب المفاصل على سمك القدم

تم تقييم وملاحظة التهاب المفاصل في الحيوانات المستحدث بمادة CFA ومقارنتها مع الحيوانات الطبيعية حسب طريقة (Mahdi et al., 2018). سجلت عدة قراءات لمفصل الكاحل الايمن بواسطة الة Vernneir Caliper بوحدة قياس الملمتر وتم استخراج متوسط حجم المفصل بعد تسجيل القياسات في اليوم 0 و 1 و 3 و 6 و 9 و 12 و 15 لوحظ تورم القدم واحمراره عند حقنه بمادة CFA. تم حساب النسبة المئوية للزيادة في سمك القدم بالمعادلة التالية:

$$\text{تقييم التهاب المفاصل \%} = \frac{\text{سمك القدم في اليوم (0) - سمك القدم في اليوم (20)}}{\text{سمك القدم في اليوم (20)}} \times 100$$

4.3. الفحوصات المختبرية:

1.4.3. تحليل مساوى بروتين سي التفاعلي (CRP) Creative protein

اختبار CRP-Latex هو إجراء تراسس سريع للشرائح يعتمد على تعديل طريقة تثبيت اللاتكس، وتم تطويره للكشف المباشر عن البروتين المتفاعل (CRP) وتقديره شبه الكمي في المصل حسب طريقة (Singer & Plotz., 1956).

الكواشف:

- 1- كاشف CRP-Latex: تعليق جزيئات لاتكس البوليسترين مغلفة بأجسام مضادة محددة للبروتين المتفاعل CRP في محلول ملحي مخزن يحتوي على 0.95 غرام / لتر من أزيد الصوديوم (sodium azide).
- 2- CONTROL + : مصل بشري بتركيز $CRP > 15$ مجم / لتر يحتوي على 0.95 غرام / لتر من أزيد الصوديوم
- 3- CONTROL - : مصل حيواني بتركيز أقصى من بروتين سي التفاعلي البشري 1 غرام / لتر يحتوي على 0.95 غرام / لتر من أزيد الصوديوم.

طريقة العمل:

اختبار نوعي (Qualitative Test)

- 1- تم تحضير الكواشف والعينات المختبرة إلى درجة حرارة الغرفة ومزج قارورة الكاشف برفق ونضح القطارة عدة مرات للحصول على خلط دقيق.
- 2- ضع قطرة واحدة (50 ميكرو لتر) من المصل في إحدى الدوائر الموجودة على البطاقة وتوزيع قطرة واحدة من مصل التحكم الإيجابي وقطرة واحدة من مصل التحكم السلبي في دائرتين إضافيتين.
- 3- أضف قطرة واحدة من CRP-Latex Reagent لكل دائرة بجانب العينة المراد اختبارها.
- 4- مزج محتويات كل دائرة بمحرك يمكن التخلص منه أثناء التوزيع على كامل المنطقة المغلقة بالحلقة.
- 5- قم بتدوير الشريحة وسائل دوار ميكانيكي (100 دورة في الدقيقة) لمدة دقيقتين.
- 6- لاحظ على الفور تحت مصدر ضوء مناسب لأي درجة من التراسس.

اختبار شبه كمي (Semi-quantitative Test)

1- تخفيف العينة باستخدام NaCl 9 غرام / لتر باتباع إجراء 2 أضعاف التخفيفات كما يلي:

1/32	1/16	1/8	1/4	1/2	تخفيف
---	---	---	---	100	العينة (μL)
100	100	100	100	100	ClNa9 g/L (μL)
100	100	100	100	100	Transfer (μL)
192	96	48	24	12	CRP (ملغم/لتر) عينة غير مخففة

2- يتم اختبار كل تخفيف كما هو موضح في الاختبار النوعي.

$$\text{CRP concentration} = 6 \times 16 = 96 \text{ mg/L}$$

2.4.3 تحليل عامل الروماتويد (RF) Rheumatoid factor

تم اعتماد طريقة (Tietz,1995).

الكواشف:

1. الكاشف الاول : تكون من ثنائي هيدرات ملح إيثيلين الصوديوم رباعي حمض الخليك ثنائي الصوديوم 1.86%.
2. الكاشف الثاني : تكون من امتص جسيم اللاتكس IgG 0.17%.

طريقة العمل:

عامل الروماتويد هو اختبار تشخيصي في المختبر من أجل التحديد الكمي للعامل الروماتويدي في مصل الدم. مقايضة عامل الروماتويد عبارة عن مقايضة مناعية محسنة من مادة اللاتكس تتضمن تفاعل مستضد - جسم مضاد بين عامل الروماتويد في العينة و IgG المحوّل الصفات والذي تم امتصاصه لجزيئات اللاتكس، وتم الكشف عن التراص الناتج كتغير في الامتصاص (572 نانومتر) حيث يتناسب حجم التغير مع كمية عامل الروماتويد في العينة وتحديد التركيز الفعلي عن طريق الاستيفاء من منحنى المعايرة المحضر من أجهزة معايرة ذات تركيز معروف.

2.4.3. قياس مستوى الدهون

1.2.4.3 الكوليسترول الكلي Total Cholesterol

تم قياس الكوليسترول الكلي في الدم إنزيمياً في عينة المصل، واعتمد المبدأ على سلسلة من التفاعلات المقترنة التي تتحلل استرات الكوليسترول بالماء وتؤكسد مجموعة OH-3 من الكوليسترول، ويتم قياس أحد المنتجات الثانوية للتفاعل وهو بيروكسيد الهيدروجين (H₂O₂) كميًا في تفاعل محفز بالبيروكسيد لينتج لوناً وردياً، ثم تتم قراءة الامتصاصية عند 500 نانومتر وكثافة اللون تتناسب مع تركيز الكوليسترول (Abell et al., 1952).

تحضير الكواشف:

تكون كاشف الكوليسترول من أنابيب عازلة (50مليمول / لتر ودرجة الحموضة 6.9) وفينول (24مليمول / لتر) وكولات الصوديوم (0.5 مليمول / لتر) وإستريز الكوليسترول (≤200 وحدة / لتر) وأوكسيديز الكوليسترول (≤250 وحدة / لتر) وبيروكسيداز (≤1000 وحدة / لتر) و 4-أمينو أنتيبيرين (0.5ملي مول / لتر) وكان تركيز المحلول القياسي 5.13 مليمول / لتر.

طريقة العمل:

تم توزيع ألف ميكرو لتر من كاشف الكوليسترول في أنبوبين على التوالي، ثم تمت إضافة عشرة ميكرو لتر من عينة المصل و 10 ميكرو لتر من الكوليسترول القياسي في الاختبارات على التوالي وخط الأعداد برفق وحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 10 دقائق، ثم تمت قراءة الامتصاصية عند 500 نانومتر مقابل كاشف فارغ باستخدام مقياس الطيف الضوئي. تم حساب تركيز الكوليسترول (mmol/L) في العينة باستخدام الصيغة الآتية:

$$= \frac{\text{امتصاص الاختبار}}{\text{امتصاص المعيار}} \times \text{تركيز من المعيار}$$

2.3.4.3. قياس مستوى الدهون الثلاثية Triglycerides

تم تقدير تركيز TG بواسطة طريقة (Tietz, 1990)، ويعتمد المبدأ على التقنية الأنزيمية لقياس TG في مصل الدم باستخدام سلسلة من التفاعلات المقترنة التي يتم فيها تحلل TG لانتاج الجلسرين، وتم بعد ذلك أكسدة الجلسرين باستخدام أوكسيديز الجلسرين وبيروكسيد الهيدروجين (H₂O₂)، ثم عُدَّ

أحد منتجات التفاعل وتم قياسه الامتصاصية عند 500 نانومتر وتكون كاشف (TG Ran-dox,UK) من الكاشف A والكاشف B.

الكواشف:

1. الكاشف A : يتكون من أنابيب عازلة (40 mmol/L، pH 7.60) و-4 كلورو فينول (5.5 mmol/L) وأيونات المغنيسيوم (17.5 mmol/L)
2. الكاشف B : يتكون من 4-أمينوفينازون (0.5 mmol/L) وأدينوسين ثلاثي الفوسفات (1.0 mmol/L) وليياز مع نشاط ≤ 1.5 وحدة / مل جلسرين كيناز (≤ 0.4 وحدة / مل) وأوكسيديز الجلسرين -3 فوسفات (≤ 1.5 وحدة / مل) وبيروكسيداز (≤ 0.5 وحدة / مل).

طريقة العمل :

تم خلط أحجام متساوية من الكاشف A و B (1000 ميكرو لتر) وتوزيعها في أنبوبين نظيفين، ثم تمت إضافة 10 مايكرو لتر من عينة المصل و 10 مايكرو لتر من معيار TG على التوالي، وتم خلط الأعداد برفق وحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 10 دقائق، ثم تمت قراءة الامتصاصية عند 500 نانومتر مقابل كاشف فارغ باستخدام مقياس الطيف الضوئي.

3.3.4.3 قياس مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL

اعتمدت طريقة (Barr *et al*,1951)، وتم استخدام اختبار MULTIGENT Direct LDL للتحديد الكمي المباشر لكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) في مصل الدم على الأنظمة المعمارية.

الكواشف :

- 1- الكاشف الاول : يتكون من MES buffer (درجة الحموضة 6.3) و Detergent1 و أستراز الكوليسترول وأوكسيديز الكوليسترول وبيروكسيداز و4-أمينو أنتيبيرين وأوكسيديز حمض الأسكوربيك و Preservative .
- 2- الكاشف الثاني : يتكون من MES buffer (درجة الحموضة 6.3) و Detergent2 و N,N- Preservative و (bis(4-sulfobutyl)-m-toluidine, disodium (DSBmT).

طريقة العمل :

يعد اختبار MULTIGENT Direct LDL طريقة متجانسة لقياس مستويات LDL مباشرة في المصل أو البلازما، وتمثل الطريقة في شكل كاشفين ومعتمدة بذلك على خصائص المنظف الفريد، ويذوب الكاشف الأول فقط الجزيئات التي لا تحتوي على LDL ويتم استهلاك الكوليسترول المنطلق عن طريق أستراز الكوليسترول وأكسيداز الكوليسترول في تفاعل غير مكون للون، ثم يذوب الكاشف الثاني جزيئات LDL المتبقية ويسمح المقرن الكروموجينيك بتكوين اللون، ونتج تفاعل الإنزيم مع LDL في وجود المقرن لوناً تناسب مع كمية الكوليسترول الضار الموجود في العينة.

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{TC} - \text{HDL} - [\text{TG}] / 5$$

4.3.4.3. قياس مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL

تم اعتماد كاشف Ultra HDL وحسب طريقة (US,2009) المعتمدت على طريقة مقارنة الكوليسترول HDL المعينة .

الكواشف:

1. الكاشف الاول : يتكون من أوكسيداز الكوليسترول (1,000U/L) و بيروكسيداز (1,300ppg) (N-bis (4-sulfobutyl) -m-toluidine-disodium (DSBmT ، N و (U/L) و (1,0mmol/L) و Accelerator(1,0mmol/L) وأوكسيداز الأسكوربيك (Curcubita sp) (3,000U/L).
2. الكاشف الثاني : يتكون من أستراز الكوليسترول (Pseudomonas sp) (1,500U/L) و -4 أمينو أنتيبيريون 0.1% و 0.2% Detergent.

طريقة العمل:

اختبار Ultra HDL هو طريقة متجانسة لقياس تركيزات الكوليسترول HDL مباشرة في مصل الدم أو البلازما، وتستخدم الطريقة تنسيق كاشفين ومعتمدة بذلك على خصائص المنظف الفريد، وتعتمد هذه الطريقة على تسريع تفاعل أوكسيداز الكوليسترول (CO) مع الكوليسترول غير المعتمد على HDL وإذابة كوليسترول HDL بشكل انتقائي باستخدام منظف معين، في الكاشف الأول يخضع الكوليسترول غير المعتمد على HDL لتفاعل إنزيم ويستهلك البيروكسيد الناتج عن تفاعل البيروكسيداز مع DSBmT مما ينتج عنه منتج عديم اللون، ويتكون الكاشف الثاني من منظف قادر على إذابة

كوليسترول (HDL) وأستريز الكوليسترول (CE) و الكروموجنك لتطوير اللون من أجل التحديد الكمي لكوليسترول HDL (US,2009).

4.4.3. قياس مستوى انزيمات الكبد

1.4.4.3. تقدير فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) Alkaline phosphatase

تم اعتماد طريقة (Tietz *et al.*,1983)، وتم استخدام مقايسة الفوسفاتيز القلوية لتقدير في مصل الدم .

الكواشف:

- 1- الكاشف الاول : يتكون من 2-أمينو-2-ميثيل بروبانول mol/L1.2 والمغنيسيوم mmol/L2.7 وكبريتات الزنك mmol/L3.6 و HEDTA 2.7mmol/L.
- 2- الكاشف الثاني : يتكون من 4- نيتروفينيل فوسفات mmol/L171.6.

طريقة العمل:

تم استخدام العديد من الركائز لقياس نشاط الفوسفاتيز القلوي مثل الجلسيروفوسفات و 1 فوسفات فينيل ، 1 و 2 Bowers و pnitrophenyl phosphate.2 McComb3 تحسين طريقة Bessey، لتشمل القياس الحركي، وقام (Tietz(1995 بتحسين هذه الطريقة لتشمل محلول أيون معدني مخلّب من الزنك والمغنيسيوم و HEDTA، وإجراء إنزيم الفوسفاتيز القلوي هو تعديل لهذه الطريقة يحفز الفوسفاتاز القلوي في عينة التحلل المائي لفوسفات النيتروفينيل عديم اللون (pNPP) لإعطاء نيتروفينول وفوسفات غير عضوي عند الرقم الهيدروجيني للمقايسة (القلوية) ويكون p-nitrophenol في شكل الفينوكسيد الأصفر، ومعدل زيادة الامتصاص عند 404 نانومتر يتناسب طردياً مع نشاط الفوسفاتيز القلوي في العينة، وتوجد تركيزات مُحسّنة من أيونات الزنك والمغنيسيوم لتنشيط الفوسفاتيز القلوي في العينة

2.4.4.3. تقدير فعالية الانزيمين الناقلين لمجموعة الامين في المصل ALT وAST

1.2.4.4.3. تقدير فعالية انزيم ناقلة أمين الألانين (ALT) Alanine transaminase

تم اعتماد طريقة (Henry *et al.*,1974)، وتم استخدام مقايسة (Alanine Aminotransferase (ALT) لتقدير كمية Alanine aminotransferase في مصل الدم .

الكواشف:

1- الكاشف الاول : يتكون من β -NADH 0.16 mg/mL و Lactate dehydrogenase 2.57 U

2- الكاشف الثاني : يتكون من α -Ketoglutaric acid 77 mmol/L و L-alanine 1,000 mmol/L

طريقة العمل :

يحفز ALT الموجود في العينة نقل المجموعة الأمينية من L-alanine إلى α -ketoglutarate مكوناً البيروفات و L-glutamate، وتقليل البيروفات في وجود NADH و lactat dehydrogenase ((LD إلى L-lactate، وفي هذا التفاعل يتأكسد NADH إلى NAD، وتم مراقبة التفاعل عن طريق قياس معدل النقص في الامتصاصية عند 340 نانومتر بسبب أكسدة NADH إلى NAD.

2.2.4.4.4. تقدير فعالية انزيم ناقلة أمين الأسبارتات Aspartate transaminase (AST)

تم اعتماد طريقة (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004)، واستخدام مقايصة Aspartate Aminotransferase (AST) لتقدير كمية ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم .

الكواشف:

1. الكاشف الاول : يتكون من β -NADH 0.16 mg/mL و مالات ديهيدروجينيز 0.64 U/mL و نازعة هيدروجين اللاكتات 0.64U/mL و L-aspartate 232 mmol/L

2. الكاشف الثاني : يتكون من α -ketoglutarate 51.3 mmol/L و L-aspartate 100 mmol/L

طريقة العمل :

يحفز AST الموجود في العينة نقل المجموعة الأمينية من L-aspartate إلى α -ketoglutarate ، و مكوناً أوكسالو أسيتات و L-glutamate، وتقليل Oxaloacetate في وجود NADH و (malate dehydrogenase (MDH إلى L-malate في هذا التفاعل يتأكسد NADH

إلى NAD، ومراقبة التفاعل عن طريق قياس معدل النقص في الامتصاصية عند 340 نانومتر بسبب أكسدة NADH إلى NAD.

3.4.4.3. تحليل انزيم ناقلة لمجموعة الببتيد غاما غلوتاميل GGT

تم اعتماد طريقة (Theodorsen & Stromme.,1976)، واستخدام مقايسة-Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) لتقدير كمية ترانسفيراز جاما جلوتاميل في مصل الدم.

الكواشف:

توفير Gamma-Glutamyl Transferase كمجموعة سائلة وجاهزة للاستخدام وكاشفين تحتوي على:

1. الكاشف الاول: Glycylglycine يتكون من 191mmol/L
2. الكاشف الثاني: L-gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide و ammonium salt يتكون من 30.6 mmol/L
3. المكونات غير النشطة: الكاشف الاول والكاشف الثاني تحتوي على أزيد الصوديوم ($\geq 0.1\%$) كمادة حافظة.

طريقة العمل:

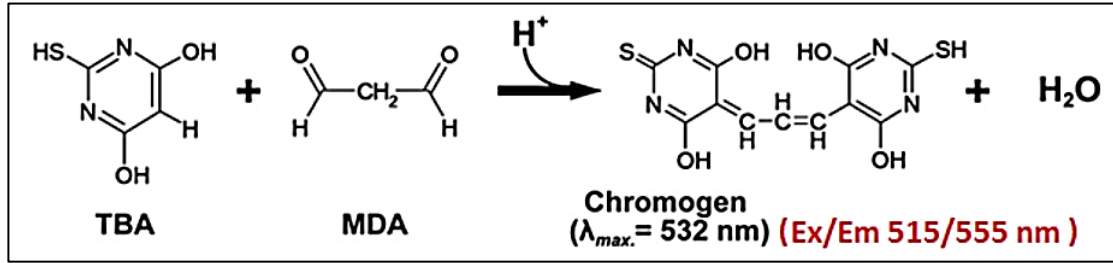
تحفز GGT نقل مجموعة جاما جلوتاميل من الركيزة المانحة (-L-gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroaniline) إلى مستقبلات glycylglycine لانتاج 3-carboxy-4-nitroaniline، ومعدل زيادة الامتصاص عند 412 نانومتر (416 نانومتر لـ c4000 و c16000) يتناسب طردياً مع GGT في العينة.

5.4.3. قياس بعض المعايير الكيموحيوية

1.5.4.3. تقدير تركيز المألون ثنائي الديهايد Malondialdehyde(MDA)

تم تقييم بيروكسيد الدهون في مصل الدم عن طريق المواد المتأثرة بحمض الثيوباربيتوريك (TBA thiobarbituric)، إذ يعطي اختبار TBA أداة أساسية وقابلة للتكرار وموحدة لقياس بيروكسيد الدهون في المصل، وقياس مداواة MDA-TBA المصممة في ضوء استجابة MDA و 1,3- Diethyl-2- thiobarbituric acid تحت درجة حرارة عالية (90-100 درجة مئوية) في

ظروف حمضية قياساً لونياً عند 530-540 نانومتر أو قياس الفلور عند طول موجة الإثارة 515 نانومتر وطول موجة انبعاث 555 نانومتر، وهذا التفاعل له حساسية أعلى بكثير عند قياسه بقياس الفلور (Ohkawa *et al.*, 1979).



الشكل (3-4) مخطط المألون ثنائي الديهايد

الكواشف:

. SDS-

1- م حمض الهيدروكلوريك.

1,1,3,3- رباعي ميثوكسي بروبان.

- ثلاثي خلات الكلورو (TCA).

طريقة العمل :

1- تمت إضافة 100 ميكرو لتر من المصل إلى أنبوب الاختبار و 2 مل من محلول العمل الذي يتم

تحضيره على النحو التالي:

0.514 من TBA و 25 غم من ثلاثي خلات الكلورو و 0.5 مل من 1 م حمض الهيدروكلوريك

ممزوج بـ 190 مل من ماء مقطر، ثم أضفنا 1 غم من SDS وأكملنا الحجم إلى 200 مل.

2- تم تدوير العينة وتسخينها في حمام مائي 90 درجة مئوية لمدة 50 دقيقة ثم تركها تبرد.

3- تم بعد ذلك الطرد المركزي للعينة لمدة 5 دقائق عند 5000 دورة في الدقيقة ثم قياس

الامتصاص الطيفي الضوئي للمادة الطافية عند طول الموجة 532 نانومتر مقابل كاشف

فارغ، وكان تحضير الكاشف فارغاً هو نفس الأجراء أعلاه باستثناء تغيير العينة باستخدام

.DW

$$D \cdot F \times \frac{\text{الامتصاص}}{d \times \zeta} = \text{مصل MDA}$$

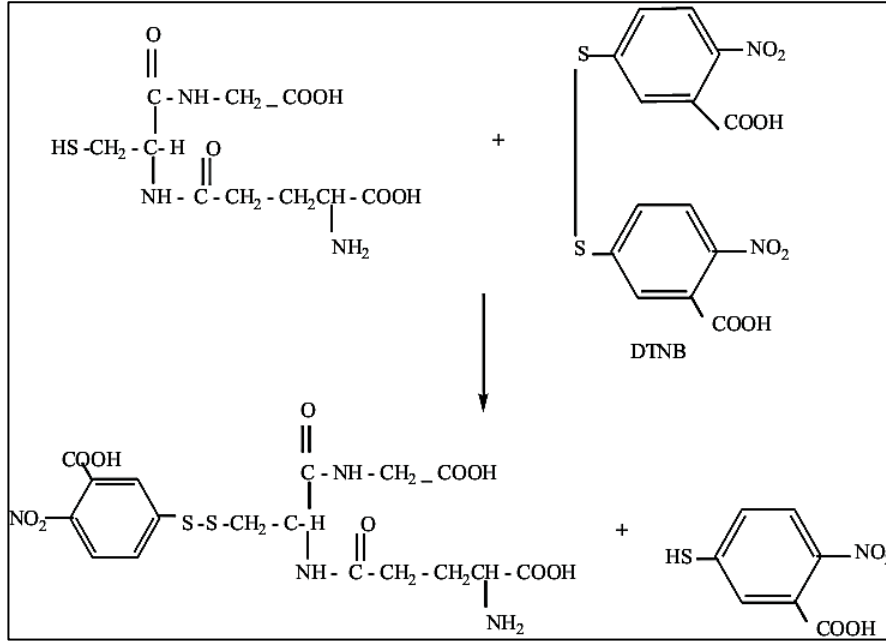
$$d = 1 \text{ cm}$$

$$\zeta \text{ معامل الانقراض} = 1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

$$\text{DF} = \text{عامل التخفيف}$$

2.5.4.3. تقدير تركيز الكلوتاثيون (GSH)

(Dithiobis) (2-nitro benzoic acid) هو كروموجين الذي تم اختزاله بسهولة بواسطة مجموعة سلفهيدريل (sulfhydryl) من GSH لانتاج مركب أصفر مكثف يحتوي تقليل الكروموجين على أقصى امتصاص عند 412 نانومتر ويتناسب طردياً مع تركيز GSH (Eyer&Podhradský.,1986; Owens & Belcher.,1965)



شكل (3-5) يوضح التفاعل بين الكلوتاثيون والـ DTNB (Eyer & Podhradský, 1986)

تحضير الكواشف:

- 1- محلول الترسيب. حمض ثلاثي كلورو أسيتيك (TCA) 50 غم 50% من TCA مذاب في الحجم النهائي 100 مل من DDW.
- 2- إيثيلين ديامين رباعي حمض الأسيتيك- ثنائي الصوديوم (M0.4) (EDTANa2) تم إذابة 148.9 غم من EDTA في الحجم النهائي 1 لتر من DDW.
- 3- Tris-EDTA buffer (0.4) (pH = 8.9) يذاب 48.458 غم من التريس في 800 مل من DDW، ويضاف 100 مل من محلول EDTA (M0.4) ليبلغ الحجم النهائي 1 لتر مع DDW. تم تعديل الأس الهيدروجيني إلى 8.9 بإضافة 1M من حمض الهيدروكلوريك.
- 4- كاشف DTNB (0.01M)

يذوب 0.099 غم من DTNB في ميثانول مطلق، وصل إلى الحجم النهائي 25 مل هذا الكاشف مستقر لمدة 13 أسبوعًا على الأقل عند 4 درجات مئوية.

5- معيار GSH

محلول قياسي للمخزون (0.001 م) محضر بإذابة 0.0307 غم من GSH في حجم نهائي 100 مل من محلول EDTA (M0.4).

تم إجراء التخفيف في محلول EDTA إلى 2،5،10،20،30 و 40 ميكرومتر هذا العمل اساسي يجب تحضير المحلول يوميًا.

طريقة العمل:

تم تحديد عينة GSH باستخدام إجراء معدل كاشف Ellman (DTNB) والذي تم تلخيصه على النحو التالي:

تم تحضير نسخ من كل معيار وأنابيب اختبار للعينة ثم الماصة في أنابيب الاختبار.

الكواشف	العينة μL	كاشف black μL	معيار μL
العينة	100	----	----
معيار	----	---	100
DDW	800	900	100
TCA	100	100	100

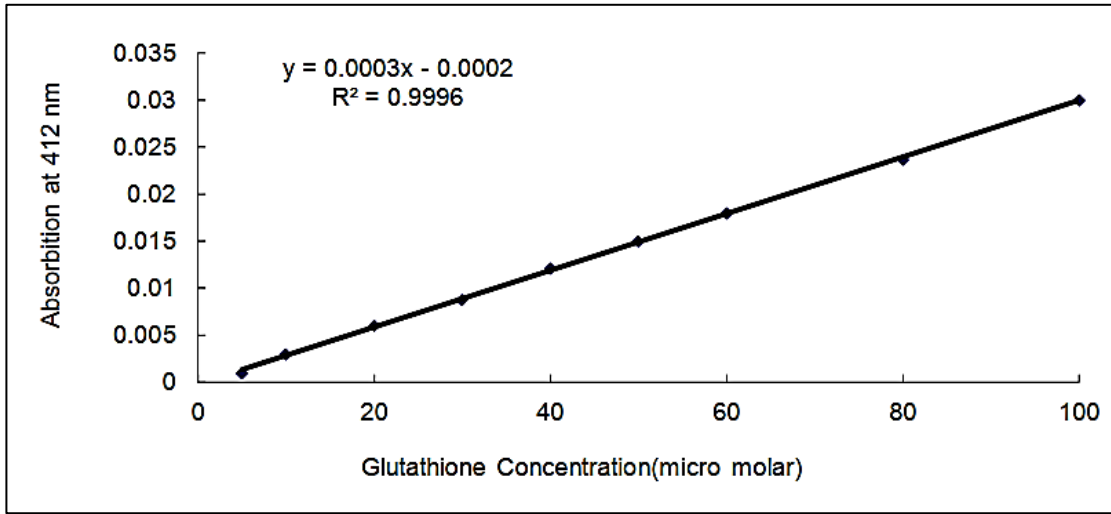
تم خلط الأنابيب في ضوء الماصة وضعهم في أنابيب الاختبار.

الكواشف	العينة μL	كاشف black μL	معيار μL
Supernatant	400	400	400
Tris EDTA buffer	800	800	800
كاشف DTNB	20	20	20

تم خلط الأنابيب في خليط دوامة وضبط مقياس الطيف الضوئي مع كاشف فارغ لقراءة امتصاص صفر عند 412 نانومتر وقراءة امتصاص المعايير والعينة في غضون خمس دقائق من إضافة DTNB (Owens & Belcher, 1965).

حساب GSH

تم الحصول على تركيز GSH من منحنى المعايرة بالميكرومتر .



المنحنى القياسي لتركيز الجلوتاثيون

3.5.4.3. تقدير تركيز انزيم الكاتليز (Catalase(CAT)

تم حساب انزيم الكاتليز حسب طريقة (Hadwan *et al.*, 2018).

الكواشف:

- 1- تم تحضير محلول حمض الكبريتيك (0.5م) بالتخفيف المناسب لحمض الكبريتيك المركز في 200 مل من الماء المقطر.
- 2- تحضير محلول الأمونيوم ميتا فناديت (M0.01) بأذابة 0.2925غم من الأمونيوم ميتا فناديت في 200مل من حمض الكبريتيك المحضر في الخطوة 1
- 3- تحضير دارئ الفوسفات (50ملي مولاري؛ ph 7.0) عن طريق خلط المحاليل أ و ب بنسبة 1.5:1 تم تحضير المحلول (أ) عن طريق إذابة 6.81جم من KH₂PO₄ في لتر واحد من الماء المقطر، وتم تحضير المحلول (ب) عن طريق إذابة 8.90 جم من Na₂HPO₄.2H₂O في لتر واحد من الماء المقطر.
- 4- محلول بيروكسيد الهيدروجين القياسي: تم تحضير محلول H₂O₂ الطازج (10ملي مولاري) عن طريق مزج 0.1134مل من 30%H₂O₂ مع 100مل من محلول دارئ الفوسفات.

طريقة العمل:

خطوات طريقة العمل.

الكواشف	انبوب اختبار النموذج	انبوب الاختبار القياسي	محلل الكفئ
مستخلص النموذج القياسي	100µl	-----	-----
دارئ الفوسفات	900 µl	1000µl	3000µl
بيروكسيد الهيدروجين	2000 µl	2000 µl	-----
امزج الانابيب جيدا ثم احضن في حمام مائي بدرجة 37 سيليزي لمدة دقيقتين.			
كاشف الامونيوم فناديت	2000 µl	2000 µl	2000 µl
بعد ذلك، احفظ الانابيب في درجة حرارة الغرفة لمدة عشر دقائق، ثم اقرأ الامتصاصية عند طول موجي 452نانو متر			

الحسابات

تم حساب فعالية انزيم الكاتليز من المعادلة التالية:

$$\text{Catalase Activity of testk } U = \frac{2.303}{t} * \log \frac{S^0}{S} \text{ --- (1)}$$

حيث S^0 هي امتصاصية الانبوب القياسي و S هي امتصاصية أنبوب اختبار النموذج. الفعالية الناتجة تقسم على عدد غرامات النبات التي تم مجانستها في لتر من المستخلص.

6.4.3 التحضيرات النسيجية Histological preparations

وفقا لطريقة (Hayer et al.,2010) حضرت المقاطع النسيجية التالية بإستئصال العينات المراد تقطيعها وفحصها مجهرياً المتمثلة بغضروف القدم وتم حفظها في محلول الفورمالين بتركيز 10% وبعد 48 ساعة استخرجت من محلول الفورمالين وغسلت عدة مرات وجففت؛ لغرض إجراء العمليات التالية:

1.6.4.3 الانكاز Dehydration

مررن العينات بسلسلة تراكيز الكحول الايثيلي بدءاً من (70%، 80%، 90%، 95%، 100%) لمدة ساعتين لكل تركيز؛ وذلك لغرض سحب الماء بداخل النسيج.

2.6.4.3 الترويق Clearing

وضعت العينات في محلول الزايلين xylene ولمدة ثلاث ساعات؛ لازالة محلول الانكاز.

3.6.4.3. Infiltration التشريب

نقلت العينات بعد ترويقها الى قناني حاوية على الزايلين وشمع البرافين المنصهر Paraffin wax بنسبة 1:1 ووضعت في فرن كهربائي بدرجة انصهار 57-60م° ولمدة ساعتين لضمان عملية تشريب العينات، وبعدها نقلت الى قناني زجاجية أخرى حاوية على شمع البرافين ولمدة ساعة ونصف.

4.6.4.3. Embedding الطمر

طمرت في قوالب بلاستيكية محتوية على شمع البرافين وتركت لتتصلب بدرجة الحرارة المختبر بعدها فصلت عن القالب وحفظت لحين وقت تقطيعها.

5.6.4.3. Sectioning التقطيع

استخدما في تقطيع العينات جهاز المشراح الدوار Rotary Microtome للحصول على أشرطة بسمك 5µm ، ونقلت هذه الاشرطة الى حمام مائي بدرجة حرارته 45-50م° ؛ لضمان فرش عينة هذه المقاطع على شرائح زجاجية نظيفة ووضعت على صفيحة ساخنة بدرجة 37م° ؛ لغرض التجفيف.

6.6.4.3. Staining التصبغ

صبغت جميع العينات بواسطة صبغة الأيوسين و الهيماتوكسيلين بعدها وضعت الشرائح في الزايلين لمدة (5-10) دقائق؛ وذلك لازالة الشمع، وبعد ذلك لونت الشرائح بالهيماتوكسيلين لمدة 5 دقائق وغسلت بالماء الجاري ثم بالكحول الحامضي ثلاث مرات لازالة الصبغة الزائدة، وبعدها صبغت بالأيوسين لمدة (6-7) دقائق ونقلت للماء المقطر لمدة (2-3) دقائق ومررت بسلسلة تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 95%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين لكل تركيز ماعدا التركيز الأخير لمدة خمس دقائق ثم روقت بالزايلين لمرحلتين في كل مرحلة لمدة 5 دقائق.

7.6.4.3. Mounting التحميل

استخدم في التحليل مادة (DPX (Distrene Plasticizer Xylene)؛ وذلك لغرض تثبيت أغطية الشرائح، ثم تركت الشرائح الزجاجية لتجف بدرجة حرارة المختبر ولمدة (12-24) ساعة ؛ لغرض إعدادها للفحص المجهرى .

8.6.4.3 الفحص و التصوير المجهرى Microscope Examination and Photo microphotography

فحصت الشرائح باستعمال المجهر الضوئي light microscope بقوى تكبير مختلفة (10x, 20x, 40x)؛ وذلك لغرض تحديد التغيرات في المقاطع النسيجية المرادة دراستها ، ثم صورت هذه الشرائح باستخدام كامرة رقمية Digital camera عالية الدقة وتحت قوى تكبير (10x ,20x,40x).

5.3 التحليل الإحصائي Statistical analysis

تم تحليل نتائج باستخدام القيم تام العشوائي Design Randomized Complety؛ لدراسة تأثير المستخلص المائي للقرفة بالتراكيز المختلفة بعدها إجراء اختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستعمال أقل فرق معنوي (L.S.D) باستعمال برنامج Spss .

الفصل الرابع
النتائج والمناقشة

*Results
and
Discussion*

1.4. التغيرات في وزن الجسم ومفصل الكاحل

1.1.4. التغيرات في الوزن الجسم

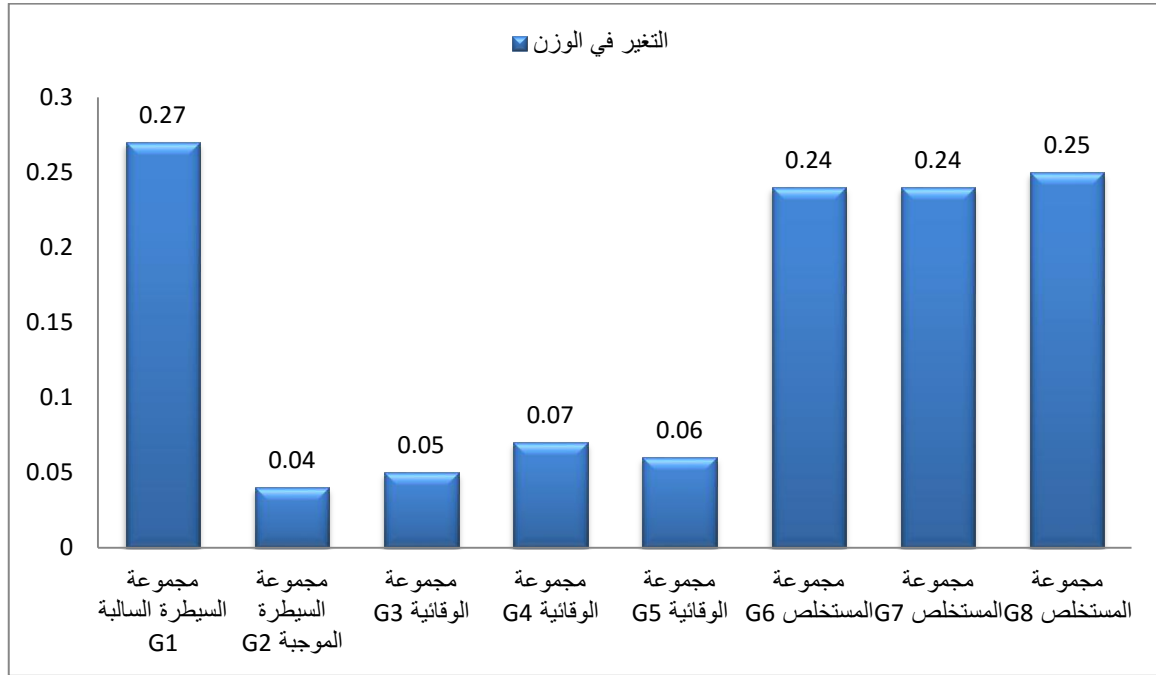
بينت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (1-4) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في وزن الجسم لمجموعة السيطرة الموجبة G2 (0.04) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتراكيز (0.1) مل مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 (0.27) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

كما اشارت النتائج في الشكل (1-4) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في وزن الجسم للمجاميع الوقائية G3 (0.05) G4 (0.07) G5 (0.06) على التوالي والمجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

واظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (1-4) انخفاض معنوي ($p < 0.05$) في وزن الجسم بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2. G6 (0.24) G7 (0.24) G8 (0.25) على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط.

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (1-4) انخفاض معنوي ($p < 0.05$) في وزن الجسم للقرفة والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 . G3 (0.05) G4 (0.07) G5 (0.06) للمجاميع الوقائية على التوالي والمجرعة بالمستخلص المائي.

كما وضح الشكل (7-4) انعدام وجود فروق معنوية ($p < 0.05$) في وزن الجسم للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم G8 (0.25) G6 (0.24) G7 (0.24) مقارنة مع السيطرة السالبة G1 .



الشكل (1-4) التغيرات في وزن الجسم في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

اوضحت نتائج الدراسة الحالية ان استخدام مادة Complete Freund's adjuvant (CFA) نتج عنها نقصان في وزن الحيوان حيث أظهرت الجرذان المستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي انخفاضاً ملحوظاً في وزن الجسم بعد حقن CFA، وقد يعزى هذا إلى التأثير الالتهابي لـ CFA والتورم والوذمة في المخلب المحقون مما قد يؤدي إلى تقليل قدرة الجرذان على تناول الطعام بسبب الألم ولوحظ إلى وجود علاقة وثيقة بين مدى الالتهاب وفقدان وزن الجسم ومؤشر التهاب المفاصل، وهذه النتائج اتفقت مع دراسة (Abd El-Rahman *et al.*, (2011)، دراسة (Cui *et al.*, (2019)، دراسة (Vijayalaxmi *et al.*, (2016)

اظهرت المجاميع الوقائية بالمستخلص المائي للقرفة زيادة الوزن في الحيوانات وهذه النتائج تتفق مع دراسة (Eidi *et al.*, (2012)، إذ أوضح بدراسته إن الحيوانات التي تمت معالجتها بمستخلص القرفة لمدة أربعة أسابيع اكتسبت وزناً طوال مدة التجربة، في حين ذكرت دراسة (Nam *et al.*, (2019) بأنه تمت زيادة وزن الجسم لمجموعة الجرعة بمستخلص القرفة، ويعزى السبب في ذلك لدور مستخلصات القرفة الوقائية ضد السيتوكينات المحفزة للالتهاب (IL-1, TNF).

بينت نتائج مجامع المستخلص ان القرفة حسنت من وزن الجسم وفي دراسة اخرى استخدمت قرفة لـ *C. zeylanicum* في مرض السكري عملت على تقليل فقدان الوزن المرتبط بمرض السكري وان

سبب هذا ناتجًا عن تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم بعد بدء العلاج بالقرفة، و اشارت الدراسات (Shen et al.,2010)(Anand et al.,2010)(Al-Logmani et al.,2009) وهذه النتائج تتفق مع دراسة (Qusti et al.,2016)(Ranasinghe et al.,2012) إذ اشارا إن القرفة عملت على تحسين وزن الجسم .

2.1.4. التغيرات في سمك القدم

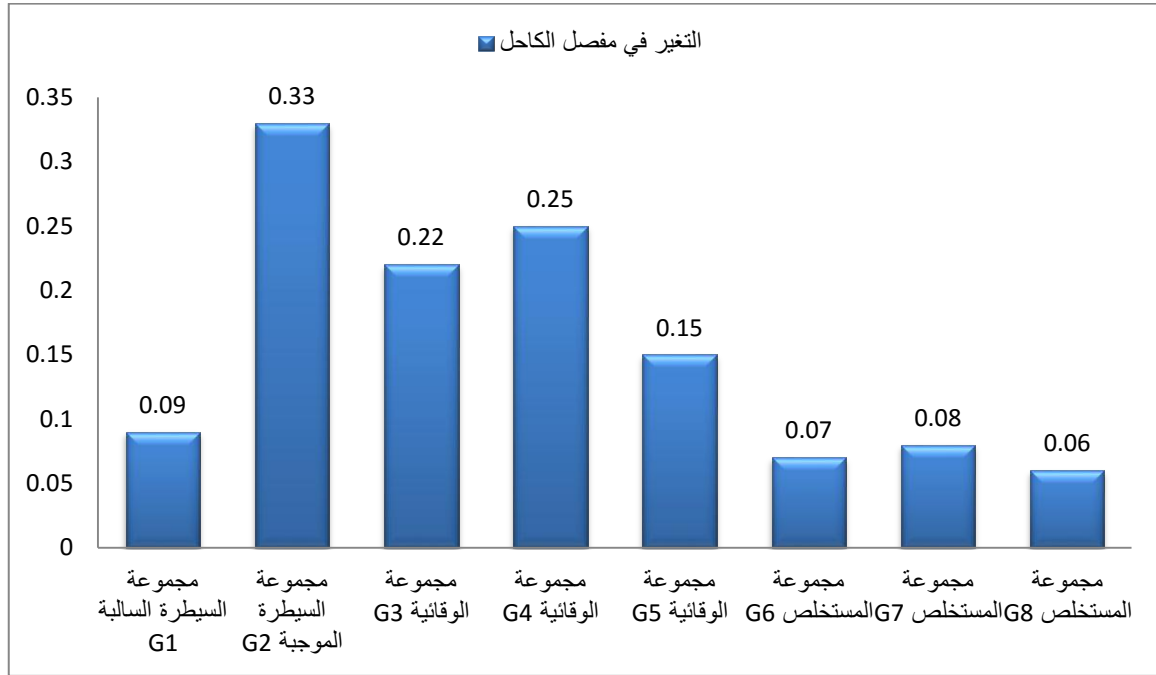
اظهرت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (2-4) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في سمك القدم لمجموعة السيطرة الموجبة G2 (0.33) التي استحدثت فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G2 (0.09) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (2-4) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تورم سمك القدم للمجاميع الوقائية G3 (0.25) G4 (0.22) G5 (0.15) المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (2-4) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في سمك القدم G6 (0.06) G7 (0.08) G8 (0.07) على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (2-4) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في سمك القدم G3 (0.15) G4(0.25)G5(0.22) على التوالي للمجاميع الوقائية والمجرعة بالمستخلص المائي للقرفة والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 .

في حين اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (2-4) عدم وجود فروق معنوية ($p<0.05$) في سمك القدم للمجاميع المستخلص G6(0.06)G7 (0.08)G8 (0.07) على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



الشكل (2-4) التغيرات في سمك القدم في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

أشارت النتائج إن حقن ذكور الجرذان البيض بمادة (CFA) بتركيز (0.1 مل) أدى تورم سمك القدم اليمنى، إذ يعد CFA من النماذج الحيوانية الجيدة لدراسة علم الأمراض المناعي التجريبي لالتهاب المفاصل الروماتويدي لأنه يشترك في العديد من الميزات مع هذه الحالة السريرية المميزة مثل تسلس الخلايا T و B وتضخم المفصل الزليلي، وتدمير الغضروف المفصلي، وتورم في أصابع القدم، وتقييد المفصل، اتفقت هذه النتائج مع دراسة (Saccoi et al., 2019) حيث أشار التهاب المفاصل الناجم عن CFA إلى تورم واحمرار مكان الحقن وأصابع القدم والكاحل، وكذلك تتفق مع نتائج دراسة كل من (Gou et al., 2017) و (Qian et al., 2017) الذان اشارا الى تورم سمك القدم الناتج عن مادة (CFA).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان المعالجة بمستخلص القرفة المائي انخفاض في حجم التورم وسمك القدم حيث أن القرفة أدى إلى انخفاض معنوي في التهاب المفاصل وتورمها كما انخفض عدد المفاصل الرقيقة والمنتفخة بشكل كبير في المجاميع المعالجة بالقرفة؛ ويعزى سبب الانخفاض الى الأنشطة المضادة للالتهابات القوية لمستخلص القرفة في التجارب المختبرية والحيوية جنباً إلى جنب مع نشاط حماية الغضروف إلى نشاطها المضاد للاكسدة والتهاب المفاصل (Joshi et al., 2010). ووتفقت نتائج دراستنا مع دراسة (Rathi et al., 2013)، دراسة (Vetal et al., 2013)، دراسة

Shishehbor *et al.*,2018، وقد أدى علاج القرفة إلى تقليل سمك القدم المصابة بالتهاب المفاصل في الفئران يمكن أن يعزى العمل المضاد للالتهابات للقرفة إلى البروستاجلاندين وتثبيط السيبتوكين، او قد ينسب التأثير المضاد للالتهابات لحاء القرفة إلى مكونات البوليفينول مثل التانينات والبروسيانيدين فضلاً عن العديد من المركبات الفعالة للقرفة كالسنماليديهايد (Cinnamaldehyde) الذي يقلل من حجم الكفوف المنتفخة وشدة التهاب المفاصل في ضوء تثبيط السيبتوكينات المنشطة للالتهابات (TNF-a و IL-1b و IL-6 و IL-8) عن طريق قمع مسار أشارات JAK / STAT، يمتلك IL-1b مجموعة واسعة من الخصائص المسببة للالتهابات وعادة ما يستخدم لتضمين الألتهاب في المختبر (Castejón *et al.*,2017 ; *et al.*,2017)، ويمكن أن يؤدي إلى تخليق السيبتوكينات المسببة للالتهابات (مثل TNF-a و IL-6) والكيموكينات (مثل IL-8) والبلعمية المنشطة (Castejón *et al.*,2017 ; Feng *et al.*, 2017)، وأظهرت الدراسات السابقة أن السالمنديهايد يثبط إفراز IL-1b و TNF-a داخل الدهون والسكريات المتعددة أو يحفز حمض الليبوتيكويك في الجرذان المصابة (Chao *et al.*,2008)، وثبت أن سلسلة JAK / STAT مشاركة في تنظيم العديد من العمليات بما في ذلك الاستجابات الالتهابية (Ahmad *et al.*,2015)، ويمكن أن يؤدي ارتباط IL-1b بمستقبلاتها إلى إحداث فسفرة في JAK المرتبطة بالمستقبلات في الخلايا الغضروفية والتي بدورها تقوم بتحويل الإشارة داخل الخلايا عن طريق مزيد من الفسفرة وتفعيل STATs، وتنشيط STATs عن طريق الفسفرة في بقايا التيروسين وتحويلها إلى النواة وربط الحمض النووي والبدء في نسخ الجينات المستهدفة (Qi & Yang,2014 ; Adach *et al.*, 2009)، وخلاصة الامر أن السنماليديهايد يخفف بشكل ملحوظ مستوى IL-1b وأعراض التهاب المفاصل في الجرذان المصابة، ويعد تآكل العظام في مجموعة التحكم في التهاب المفاصل الروماتويدي أكثر انتشاراً بشكل ملحوظ من مجموعة العلاج بالاقتران مع نتائج الدراسة في المختبر، وقد يمنع السنماليديهايد تدمير العظام في ضوء الخلايا الزليلية للأرومة الليفية التي تنتج IL-1b، وأشارت النتائج التي توصلنا إليها إلى أن السنماليديهايد تمنع بشكل كبير إطلاق السيبتوكين المنبه للالتهابات وتعديلها جزئياً عبر المسارات الخلوية لـ JAK / STAT والأهم من ذلك ان القرفة منحت الحماية للمفاصل عند استخدامه علاجياً.

2.4. التغيرات في مستوى C-Reactive protein

اظهرت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (3-4) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى بروتين سي التفاعلي C-reactive protein في مجموعة السيطرة الموجبة (21.8) G2 المستحدث بها التهاب

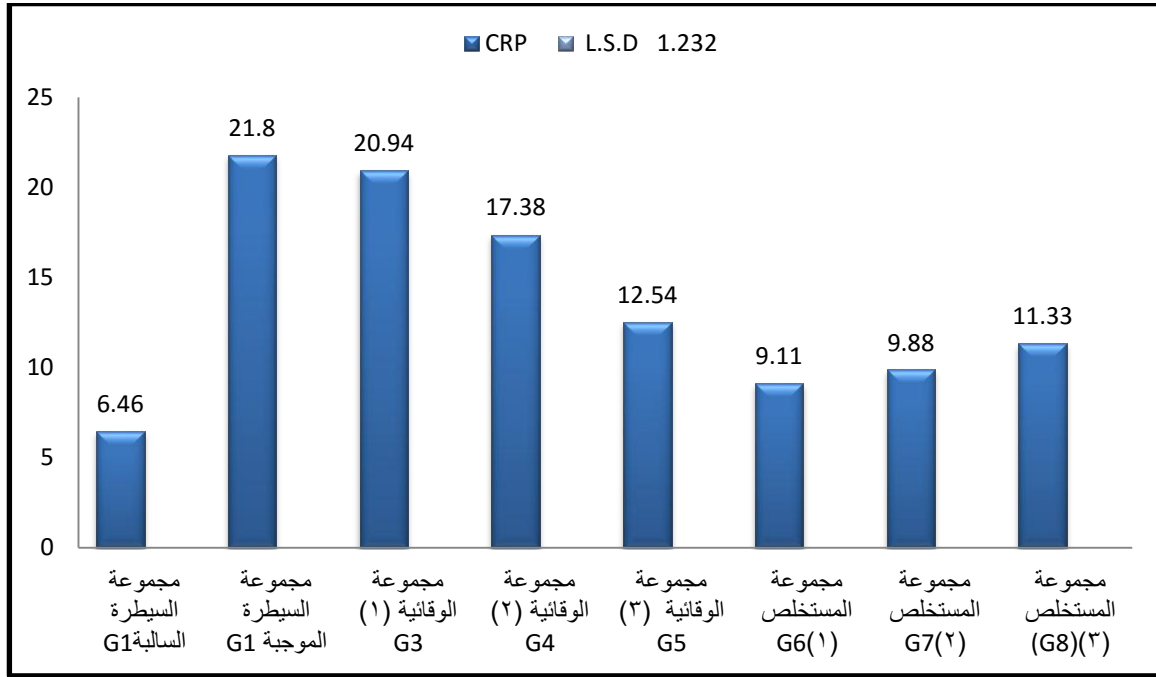
المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (6.46) G1 التي لم يستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي .

كما اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (3-4) وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى بروتين سي التفاعلي للمجاميع الوقائية G3(20.94)G4(17.38)G5 (12.54) الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (3-4) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى بروتين سي التفاعلي G6(9.11)G7 (9.88)G8 (11.33) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتركيز (450-350-250 ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (3-4) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى بروتين سي التفاعلي G3(20.94)G4(17.38)G5 (12.54) على التوالي للمجاميع الوقائية الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

في حين اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (3-4) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى بروتين سي التفاعلي G6(9.11)G7 (9.88)G8 (11.33) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتركيز (450-350-250 ملغم/كغم) من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



الشكل (3-4) التغيرات في مستوى بروتين سي التفاعلي C-reactive protein في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

أوضحت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث التهاب المفاصل الرثوي في ذكور الجرذان البيض بمادة CFA ادى الى حدوث ارتفاع معنوي في تركيز (C-reactive protein) في مجموعة السيطرة الموجبة (G2) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1) وهذا النتائج اتفقت مع نتائج Patel & Singh *et al.*, (2021) و Patel, (2018) حيث اشاروا ان مادة CFA سببت ارتفاع مستوى (CRP) وهي علامات لإفراز الهيستامين بواسطة الخلايا البدنية أو الخلايا القاعدية في الحالات الالتهابية، وكما اشار Medeiros *et al.*, (2015) ان CRP يزداد بعد إفراز انترلوكين IL-6 من الخلية البلعمية والخلايا التائية في التفاعلات الالتهابية وعليه يزداد مستواه في مصل الدم لالتهاب المفاصل الرثوي فضلاً عن ذلك تشير المستويات المرتفعة من بروتين سي التفاعلي في الدم خلال معظم الأمراض المرتبطة بالالتهاب النشط أو تدمير الأنسجة خاصة في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي وتشير الزيادة المستمرة في مستويات بروتين سي التفاعلي في الدم إلى إنتاج دائم وتحفيز لبروتينات المرحلة الحادة أثناء تطور المرض (Vetal, *et al.*, 2013)

أظهرت النتائج في المجاميع الوقائية ان استخدام المستخلص المائي للقرفة ادى الى انخفاض معنوي تركيز بروتين سي التفاعلي (C-reactive protein) وهذه النتائج اتفقت مع دراسة Al-Qulaly *et al.*, (2019) حيث أشار لدور القرفة في تحسين مستوى CRP وزيادة نسخ بعض الجينات لتنشيط

اعمالها المضادة للالتهابات ،وكذلك اتفقت مع نتائج دراسة (Haidari *et al.*,2020) ان القرقة خفضت مستوى CRP أن هذا التأثير ناتج عن مادة البوليفينول الموجودة في القرقة، وكذلك اتفقت مع نتائج (M.H.R.K *et al.*,2019) إذ أشار الى ان القرقة استعادت مستويات CRP بشكل ملحوظ ؛ بسبب آثارها المضادة للالتهابات في الفئران وأن التأثير المضاد للالتهابات الملحوظ لمستخلص ماء القرقة قد ينشأ من وجود مادة البوليفينول والتي لها تأثيراً كبيراً في النماذج الحيوانية للتهاب المفاصل في ضوء تثبيط العديد من السيتوكينات (IL-2 و IL-4 و IFN γ)، وكما تعد عاملاً مضاداً للروماتيزم مع تأثير مُعدّل للمرض (Hong *et al.*,2012;Rathi *et al.*,2013)، وكذلك يثبط مستخلص القرقة تكاثر وهجرة الخلايا البطانية والتي هي من الآليات الرئيسة الأخرى المضادة للالتهابات في القرقة (Lu *et al.*,2010)، ويعمل الاجهاد التأكسدي على زيادة الالتهاب وتنشيط الخلايا البلعمية والخلايا التائية في الغشاء الزليلي مما يؤدي إلى إنتاج ROS بواسطة عامل نخر الورم ألفا (TNF- α) واطلاق إنترلوكين (IL 1) و يعزز موت الخلايا الغضروفية والتهاب الغشاء المفصلي (L *et al.*,2019; Batooei *et al.*,2018)، وكما تعمل السيتوكينات المحفزة للالتهابات على تنشيط الإشارات الخلوية MAPK ويمكن لهذه الجزيئات أن تحفز نسخ الجينات المرتبطة بالالتهاب ويُعتقد أن H₂O₂ يمكنها تنشيط مسار NF- κ B لذلك يتم تأكيد الاجهاد التأكسدي بخلل في التنظيم على مستوى الإشارات الجزيئية التي لوحظت في التهاب المفاصل الروماتويدي حتى من المراحل المبكرة (L.J *et al.*,2019; Batooei *et al.*,2018;Phull *et al.*,2018)، ويتضمن NF-B تحسن لـ IL-1 و TNF- α ولكن يمكن تنشيطه عن طريق السيتوكينات الالتهابية، كما ويسبب الاجهاد التاكسدي خلل في التنظيم المناعي الذي لوحظ في الخلايا اللمفاوية التائية ذاتية النشاط (Bordy *et al.*,2018)، فضلاً عن ذلك يتم تعزيز الأحداث المسببة للالتهاب داخل المفصل عن طريق اطلاق ROS بواسطة الخلايا البلعمية والانتاج الذاتي للأجسام المضادة البروتينية المضادة للسيتروولين (Mateen *et al.*,2016; Firestein *et al.*,2017)، وتعمل القرقة على انخفاض مستوى CRP في ضوء تأثيرها على السيتوكينات المحفزة للالتهاب وخاصة IL-1 و TNF- α و IL-6 وهي المحفزات الرئيسة لاستجابة المرحلة الحادة وان النشاط المضاد للأكسدة في القرقة مسؤول عن تثبيط الانتاج المستحث لمثل هذه السيتوكينات مع النشاط المضاد للالتهابات (Hartel *et al.*,2004)، في حين اوضحت مجاميع المستخلص المجرعة بمستخلص القرقة المائي ارتفاع في مستوى بروتين سي التفاعلي (C-reactive protein) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1) ومن المعروف ان بروتين سي التفاعلي هو بروتين التهابي في المرحلة الحادة و يُظهر تعبيراً مرتفعاً أثناء الحالات الالتهابية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي وبعض أمراض القلب والأوعية الدموية والعدوى (Sproston & Ashworth.,2018)، أما القرقة لها

خصائص مضادة للالتهاب في ضوء مكوناتها الفعالة ؛ قد يعزى سبب الارتفاع لدور القرفة في تحفيز الجسم في ضوء عدد من السيتوكينات المحفزة للالتهابات، CRP ويتأثر في ضوء تنشيط تسلسل المحفز الخاص به بواسطة عدد من السيتوكينات مثل تلك السيتوكينات المحفزة للالتهابات المعبر عنها بعد التنشيط NF-kB (Winyard *et al.*,1997)، وأن التأثير المضاد للالتهابات لمستخلص القرفة يعزى إلى خصائصه المضادة للأكسدة حيث يتم تنشيط NF-kB بواسطة بعض التفاعلات المؤكسدة (Flohe *et al.*,1997)، ويمكن أن يؤدي تنظيف ROS بواسطة مكونات مضادات الأكسدة بالقرفة إلى تعطيل NF-kB وتنشيط لاحق للسيتوكين المسبب للالتهابات واطلاق CRP .

3.4. التغيرات في مستوى العامل الرثوي RF

اظهرت نتائج الدراسة الحالية في جدول (4-4) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى عامل الروماتويد Rheumatoid Factor في مجموعة السيطرة الموجبة (G2(43.167) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتراكيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1(14.297).

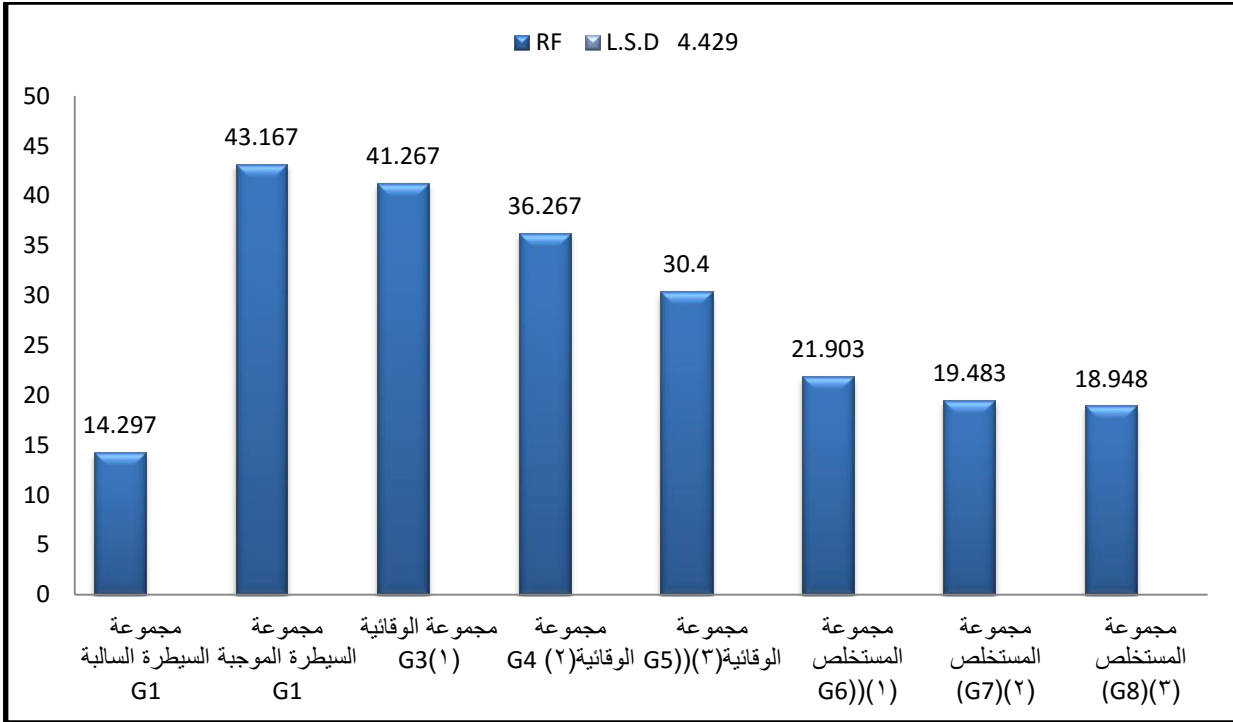
كما اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-4) وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى عامل الروماتويد للمجاميع الوقائية G3(41.267)G4(36.267)G5(30.4)المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-4) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى عامل الروماتويد G6(21.903)G7(19.483)G8(18.948)على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتراكيز (450-350-250 ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-4) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى عامل الروماتويد G3(41.267)G4(36.267)G5(30.4)على التوالي للمجاميع الوقائية المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

في حين اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-4) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى عامل الروماتويد G6(21.903)G7(19.483)G8(18.948)على التوالي للمجاميع المجرعة

بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتركيز (450,350,250 ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



الشكل (4-4) التغيرات في مستوى بروتين سي التفاعلي مستوى عامل الروماتويد RF في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

يعد RF من المؤشرات الحيوية الالتهابية الجهازية الحاسمة والتي تُعزى جزئياً إلى استجابة المناعة المفرطة وتستخدم على نطاق واسع لتقييم النشاط المضاد للتهاب المفاصل الرثوي (Yang et al., 2021)، وظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث التهاب المفاصل الرثوي في ذكور الجرذان البيض من مادة CFA أدى الى حدوث ارتفاع في مستوى عامل الروماتويد (RF) وهذا النتائج اتفقت مع نتائج دراسة Zhu et al., (2020) ودراسة Jitta et al., (2019) حيث اشارا الى ان ارتفاع مستويات RF في الجرذان المستحدث فيها التهاب المفاصل التي يسببها CFA.

أشارت نتائج الدراسة الحالية ان مستخلص القرفة عمل على انخفاض معنوي للمجاميع الوقائية؛ ويعزى ذلك لدور السنماليديهايد في القرفة التي خفض بشكل كبير RF في مصل الدم وكذلك السيوكينات الالتهابات IL-6, INF-α في حين رفعت مستوى السيتوكين المضاد للالتهاب IL-10، وهذا يتفق مع نتائج دراسة Mateen et al., (2019) ودراسة Zateen et al., (2019) الذين اشارا ان السنماليديهايد يقلل من IL-6, INF-α في الجرذان المستحدث بها التهاب المفاصل كما يعمل السنماليديهايد على رفع

مضادات الاكسدة بعد استحداث التهاب المفاصل وتقليل نشاط (Inducible nitric oxide synthase)، وفي دراسة اخرى تم تجريع الجرذان المصابة بالتهاب المفاصل بتركيز مختلفة من مستخلص لحاء القرفة (200-100-50 ملغ/كغم) من وزن الجسم ولمدة 9 ايام بعد 12 يوم من استحداث التهاب المفاصل انخفاض مستوى $INF-\alpha$ والسيتوكينات المحفزة للالتهاب في مصل الدم، وكما يعمل على منع اطلاق السيتوكينات IL-2-IL-4 من الخلايا للمفاوية ويعزى ذلك لاحتواء مستخلص اللحاء القرفة على المركبات الفعالة المضادة للالتهاب كحامض الكاليك Gglic acid والبوليفينول والبرونثوسياندين (Rathi et al., 2013)، أما مجاميع المستخلص الاخيرة ف اشارت الى ارتفاع معنوي لعامل RF مقارنة مع السيطرة السالبة G1 حيث لا يعد ارتفاع RA دلالة ومؤشر خاص على حدوث التهاب المفاصل حيث اشارت عدد من الابحاث ان عامل الرثوي يرتفع في المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية وغير المناعة الأخرى وكذلك في الأشخاص الأصحاء (Ingegnoli et al., 2013)، وكما لوحظ ارتفاع RF في حالات العدوى والأمراض المزمنة إذ يعد الارتفاع الناتج أثناء العدوى أو لأسباب فيروسية تكون عابرة وليست ضارة ومن المحتمل الى الحاجة الى مدة أطول من التجريع وبتراكيز ثانية أو تراكيز أعلى بقليل تعد عامل وقائي يساعد على عدم رفع الحالة الالتهابية بعد التعرض للعامل المحفز سواء طبيعي أو مستحدث أو استجابة لحالة الالتهاب المناعية أو التعرض للعدوى ، ونظرًا لقدرة عامل الرثوي على زيادة تصفية المجمعات المناعية وأن الخلايا البائية المنتجة للعامل الرثوي قد تتصرف كخلايا تقدم للمستضد (APCs) وتساعد الاستجابة المناعية ضد المستضدات المعدية فمن المحتمل أن يكون التأثير الصافي لانتاج RF أثناء العدوى وقائي للمضيف (Newkirk, 2002)، وتعد العوامل الروماتويدية الطبيعية بشكل عام أجسام مضادة Igm منخفضة الانجذاب تنتجها الخلايا للمفاوية B والتعايش بين الخلايا B الايجابية للعوامل الروماتيزمية ومستضد IgG غير التلقائي في الأشخاص الأصحاء يشير إلى وجود آليات تحمل (Westwood et al., 2006)، ويمكن العثور على عوامل الرثوي في (40-50%) من المرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد C ولكن يمكن أن يصل تواترها إلى (76%) إذ من المحتمل يكون انتاجها ناتجًا عن التحفيز المزمن للجهاز المناعي بواسطة فيروس التهاب الكبد الوبائي (Palazzi et al., 2012)، و خلاصة الأمر إن سبب ارتفاع ال RF في الجرذان المجرعة بالقرفة لا يدل على وجود مرض بل قد يكون لدور القرفة على تشكل معقدات مناعية يتم بلعمتها لاحقًا بواسطة الخلايا الالتهابية وهذه العوامل الرثوية هي أجسام مضادة منخفضة التقارب وعابرة ومتعددة النواقل تنتج من المركز ويمكن اعتبار دورها وقائيًا (Stewart et al., 1997).

4.4. التغيرات في مستوى الدهون (TG-TC-LDL-HDL)

1.4.4 التغيرات في مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL

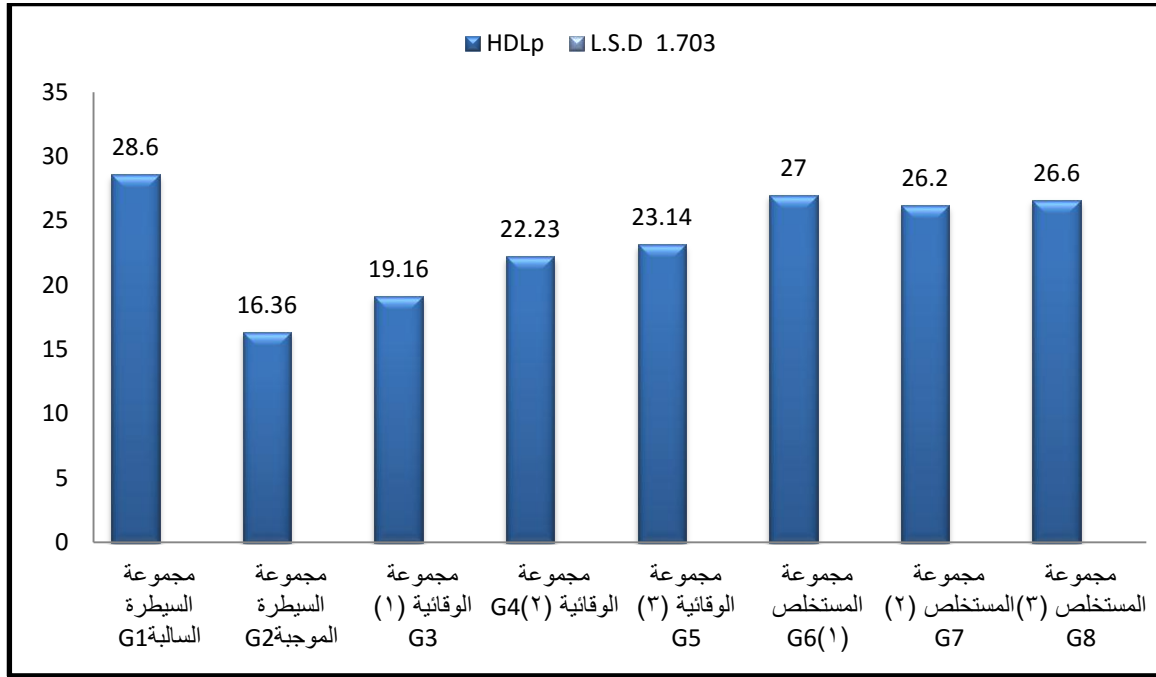
بينت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (4-5) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (16.36) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (28.60) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-5) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى HDL للمجاميع الوقائية G3 (19.16) G4 (22.23) G5 (23.14) الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

في حين اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-5) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى HDL (27) G6 (26.2) G7 (26.6) G8 على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450-350-250 ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-5) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى HDL G3 (19.16) G4 (22.23) G5 (23.14) على التوالي للمجاميع الوقائية الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1).

واظهر نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-5) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى HDL (26.2) (26.6) في المجاميع G7 G8 على التوالي مع عدم تسجيل فروقا معنوية لمستوى HDL لدى المجموعة G6 الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز 250 ملغم/كغم (27) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1).



الشكل (4-5) التغيرات في مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

أوضحت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث التهاب المفاصل الرثوي في ذكور الجرذان البيض من مادة CFA أدى الى حدوث انخفاض معنوي في مستوى HDL، وقد يكون سبب الانخفاض في مستوى HDL لوجود السيتوكينات الالتهابية المنتشرة مثل IL-6 و TNF- α التي تعزز اطلاق الأحماض الدهنية الحرة و انتاج الدهون الثلاثية في الكبد مما يؤدي الى زيادة عمليات الاكسدة وأوكسيد النترريك (NO)، ويعمل الانخفاض في HDL إلى فقدان قدرتها على إزالة الكوليسترول الضار من الشرايين وتقليل نشاطها المضاد للأكسدة وتتفق هذه النتائج مع دراسة (Gaafar *et al.*, 2019)، وأشارت النتائج في المجاميع الوقائية ارتفاع معنوي في مستوى HDL-cholesterol؛ ويعود السبب في ذلك لدور مستخلص القرفة في تحسن فرط دهون الدم والتاثير في التمثيل الغذائي للدهون عن طريق تثبيط نشاط اختزال β -hydroxy met-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) الكبدية مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج الكوليسترول في الكبد وقمع بيروكسيد الدهون فضلا عن زيادة نشاط lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) وهو أمر ضروري لتنظيم الدهون في الدم و يمكن أن يسبب ارتفاع مستويات HDL-C في مصل الدم (Patil *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2003). من ناحية اخرى يعد HDL-C بروتين دهني مضاد للهرمون و ينقل الكوليسترول من الأنسجة المحيطة إلى الكبد وعليه يعمل كعامل وقائي ضد الأمراض (Shahrestan *et al.*, 2020; Subash Babu *et al.*, 2006) وتتفق هذه النتائج مع دراسة (Iqbal *et al.*, 2016) ودراسة (Alsoodeeri *et al.*, 2020). كما بينت

مجاميع المستخلص أن مكملات القرقة لم تؤثر على مستوى الدهون في الدم للحيوانات السليمة بغض النظر عن التغيرات في مستويات دهون الدم للحيوانات المعاملة، واتفقت مع نتائج Kristof *et al.*, (2006) ، Vanschoonbeek *et al.*, (2018) ، Pishdad *et al.*, (2015) ، Lopes *et al.* اذ اشاروا ان القرقة عملت على تخفيض HDL وان هذا التخفيض لم يؤثر على ملامح نسبة الدهون في الدم.

2.4.4. التغيرات في مستوى البروتين منخفض الكثافة LDL

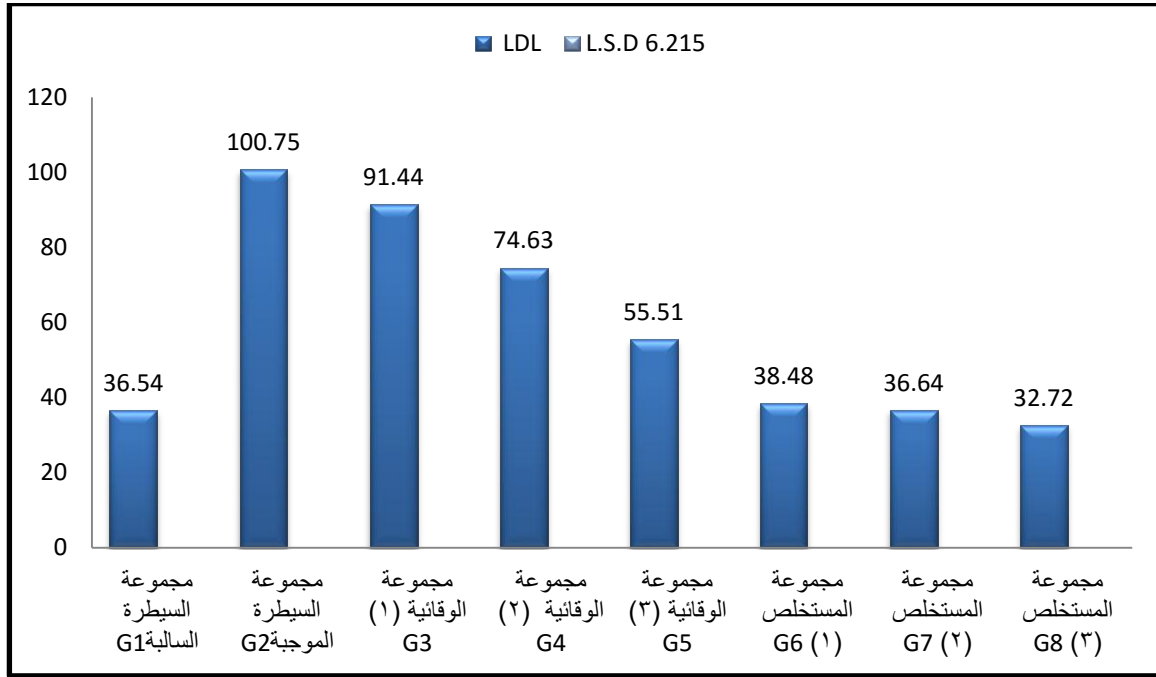
اظهرت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (4-6) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى البروتين منخفض الكثافة LDL في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (100.75) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (36.54) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-6) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى LDL للمجاميع الوقائية G3 (91.44) G4 (74.63) G5 (55.51) الجرعة بالمستخلص المائي للقرقة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

في حين اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-6) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى LDL G6 (38.48) G7 (36.64) G8 (32.72) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرقة فقط بتركيز (450,350,250) ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-6) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى LDL G3 (91.44) G4 (74.63) G5 (55.51) على التوالي للمجاميع الوقائية الجرعة بالمستخلص المائي للقرقة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-6) انعدام وجود فروق معنوي في مستوى LDL G6 (38.48) G7 (36.64) G8 (32.72) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرقة فقط بتركيز (450,350,250) ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.



الشكل (4-6) التغيرات في مستوى البروتين منخفض الكثافة LDL في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

3.4.4. التغيرات في مستوى الكوليسترول الكلي TC

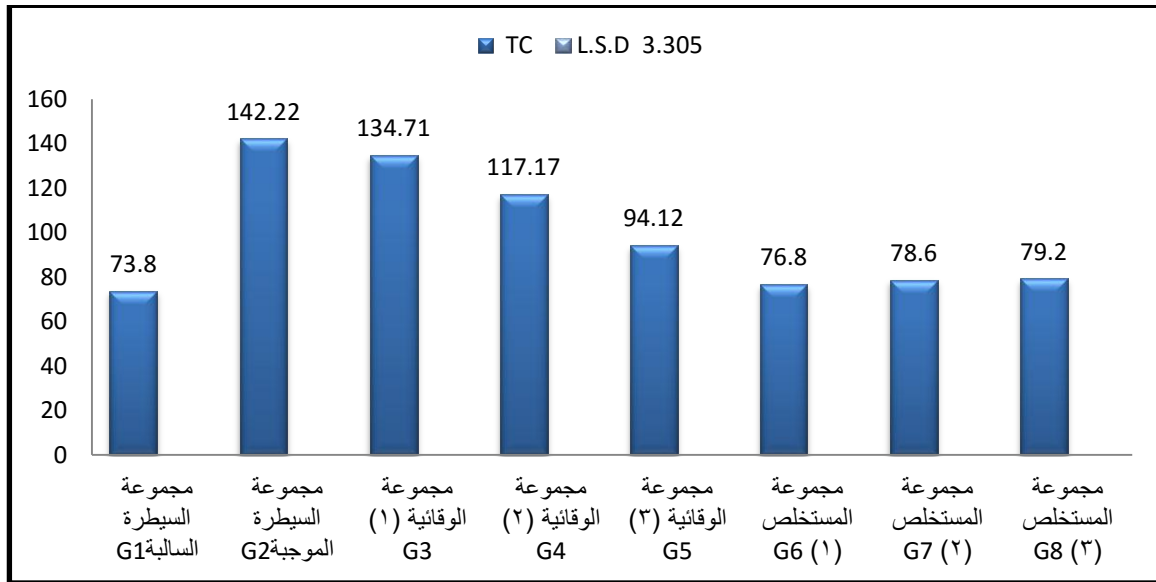
اوضحت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (4-7) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكوليسترول الكلي TC في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (142.22) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتراكيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (73.8) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-7) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكوليسترول الكلي TC للمجاميع الوقائية G3 (134.71) G4 (117.17) G5 (94.12) المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

في حين اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-7) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكوليسترول الكلي TC G6 (76.8) G7 (78.6) G8 (79.28) على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتراكيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-7) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكوليسترول الكلي TC (142.22)G3 (134.71)G4 (117.17)G5 على التوالي للمجاميع الوقائية الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

واظهر نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-7) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكوليسترول الكلي TC (78.6) (79.2) في المجاميع G7 G8 على التوالي مع عدم وجود فرق معنوية لمستوى TC لدى المجموعة G6 (76.8) الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز 250 ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



شكل (4-7) التغيرات في مستوى الكوليسترول الكلي TC في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

4.4.4. التغيرات في مستوى الدهون الثلاثية TG

اوضحت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (4-8) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الدهون الثلاثية TG في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (120.08) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (40.4) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

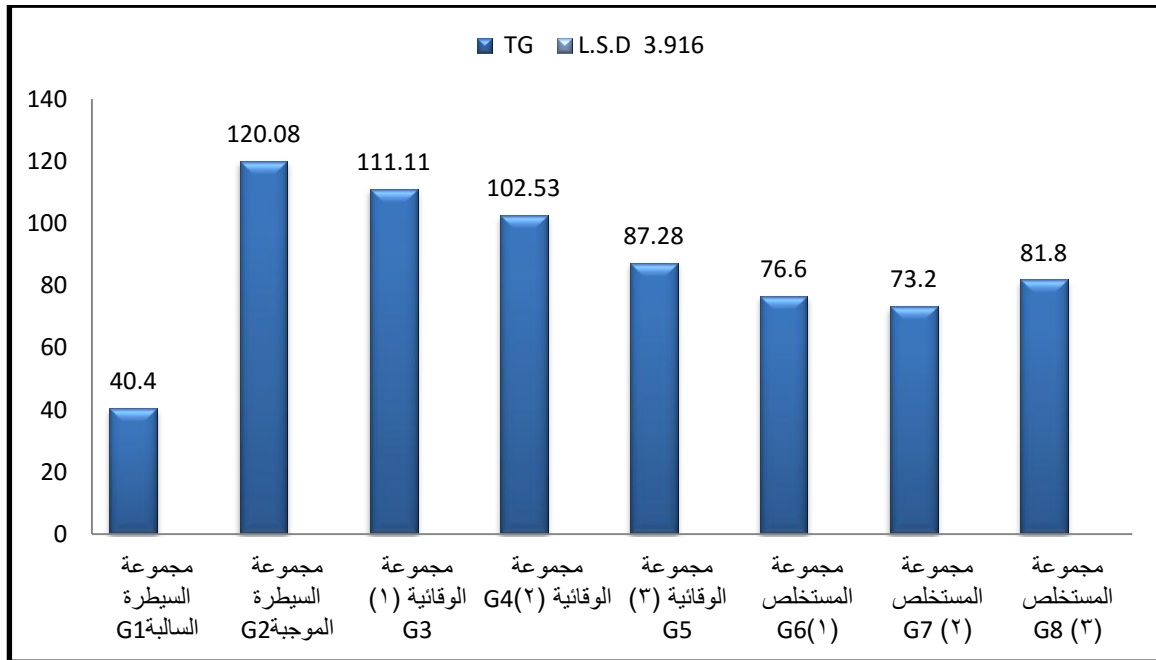
كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-8) وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الدهون الثلاثية TG للمجاميع الوقائية G3 (111.11) G4 (102.53) G5 (87.28) الجرعة

بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-8) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الدهون الثلاثية TG (76.6)G6 (73.2)G7 (81.8)G8 على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتراكيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-8) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الدهون الثلاثية TG (111.11)G3 (102.53)G4 (87.28)G5 على التوالي للمجاميع الوقائية المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

في حين اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-8) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الدهون الثلاثية TG (76.6)G6 (73.2)G7 (81.8)G8 على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتراكيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



الشكل (4-8) التغيرات في مستوى الدهون الثلاثية TG في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث التهاب المفاصل الرثوي في ذكور الجرذان البيض بمادة CFA ادى الى حدوث ارتفاع معنوي في مستويات TG و TC و LDL-cholesterol ، واتفقت هذه النتائج مع ما توصل اليه كل من Zhang *et al.*,(2019) و Das *et al.*,(2020) إذ اشارا الى الجرذان المستحثة بـ CFA سببت زيادة في السيتوكينات المحفزة للالتهابات والانترلوكين اذ تعمل السيتوكينات المرتفعة الى زيادة في مستوى الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية في مصل الدم عن طريق تحفيز مستويات LDL ، وكذلك اتفقت النتائج مع دراسة (Hendawy *et al.*,2015) الذي أشار الى ان سبب زيادة مستويات الدهون TG و TC و LDL-cholesterol قد يحدث بسبب تعزيز التعديل التأكسدي لـ LDL وتحفيز افراز (superoxide & dismutase) من الخلايا الوحيدة والخلايا البطانية .

اوضحت نتائج الدراسة الحالية ان استخدام المستخلص المائي للقرفة في المجاميع الوقائية أدى الى انخفاض معنوي في مستويات TG و TC و LDL-cholesterol وهذه النتائج اتفقت مع Azimi *et al.*,(2014) الذي أشار الى أن المعاملة بجرعات مختلفة من مستخلص القرفة خفض تركيز الدهون والكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية ومستويات LDL في مصل الجرذان؛ إذ يعود السبب في ذلك الى وجود مكونات القرفة الفعالة كالفينولات حيث عملت على تنشيط ارتباط HDL-C الكبدي وزيادة كبيرة في نشاط مستقبلات LDL-C الكبدية، ومن ثم تخفيض مستويات الدهون، وفي دراسة اخرى (Dimas & Koen.,2017) بينت ان تجريع الحيوانات بمستخلص القرفة بـ 200 ملغم / كغم من وزن الجسم ولمدة ستة أسابيع أدى الى انخفاض الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية فضلاً عن تحسن في مستوى الكوليسترول عالي الكثافة وتحسن صورة الدم؛ ويعزى ذلك لدور سنماليديهايد القرفة في تقليل الدهون الثلاثية وتحسن صورة الدهون في مصل الدم (Babu *et al.*,2007) فضلاً عن تأثير البوليفينول في مستخلص القرفة على التمثيل الغذائي للدهون ومنع اكسبتها في الكبد كما انها تعمل على تقليل بيروكسيد الدهون لما له تأثير ضار على الخلايا (Helal *et al.*,2014)، وقد يكون سبب انخفاض مستويات الدهون الثلاثية هو تحكم القرفة بالدهون عن طريق تثبيط انتاجها وعليه الحفاظ على مستوى منخفض من الدهون الثلاثية (Kannappan *et al.*,2006)، في حين أوضحت مجاميع المستخلص التي جرعت بالمستخلص المائي للقرفة الى ارتفاع معنوي في مستويات TG و TC و LDL-cholesterol واتفقت مع نتائج (Vafa *et al.*,2012) إذ أشار إن هذا الارتفاع لا يعدّ تأثير سلبي للقرفة أو معايير تكوين الجسم، في حين أشارت نتائج (Borzoei *et al.*,2018) القرفة لها قدرة مضادة للأكسدة وحسنت من الإجهاد التأكسدي حيث أن الارتفاع في مستوى الدهون في المجاميع المجرعة بالقرفة ناتجاً عن انخفاض قدرات مضادات الاكسدة وازالة السموم من الجذور الحرة أو تقليل المألون الديهايد في المصل

وتحسين مستويات الدهون ، وأفادت دراسات (Lin et al.,2003;Chericoni et al.,2005) . مختلفة أن المستخلصات المائية والأثيلية للقرفة لها أنشطة كبيرة كمضادات للأكسدة حيث تحتوي القرفة على مستويات عالية من المركبات الكيميائية النباتية المختلفة مع تأثيرات كاسح الجذور الحرة والاجهاد التاكسدي مثل الإبيكاتشين والكامفين والأوجينول وجاما تربينين والفينول وحمض الساليسيليك والتاينين، وكما تمنع هذه المكونات النترات التي يسببها البيروكسي نترتيت والأحماض الدهنية وكذلك بيروكسيد الدهون في نظام حمض الكاروتين واللينوليك في النماذج المختبرية وإزالة جذور الهيدروكسيل وبيروكسيد الهيدروجين، وتم إثبات أن المستخلص الإيثانولي للقرفة يقلل من بيروكسيد الدهون الناجم عن رابع كلوريد الكربون ونتيجة لذلك يحدث انخفاض في علامات الإجهاد التأكسدي مثل المالون الديهايد MDA (Chericoni et al.,2005 ;Moselhy & Ali.,2009;Anderson et al.,2016).

5.4. التغييرات في مستويات انزيمات الكبد (ALP .AST.ALT. GGT)

1.5.4. التغييرات في مستوى انزيم الناقل لمجموعة الامين AST

اظهرت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (4-9) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى انزيم الناقل لمجموعة الامين (AST) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (540) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (94.2) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

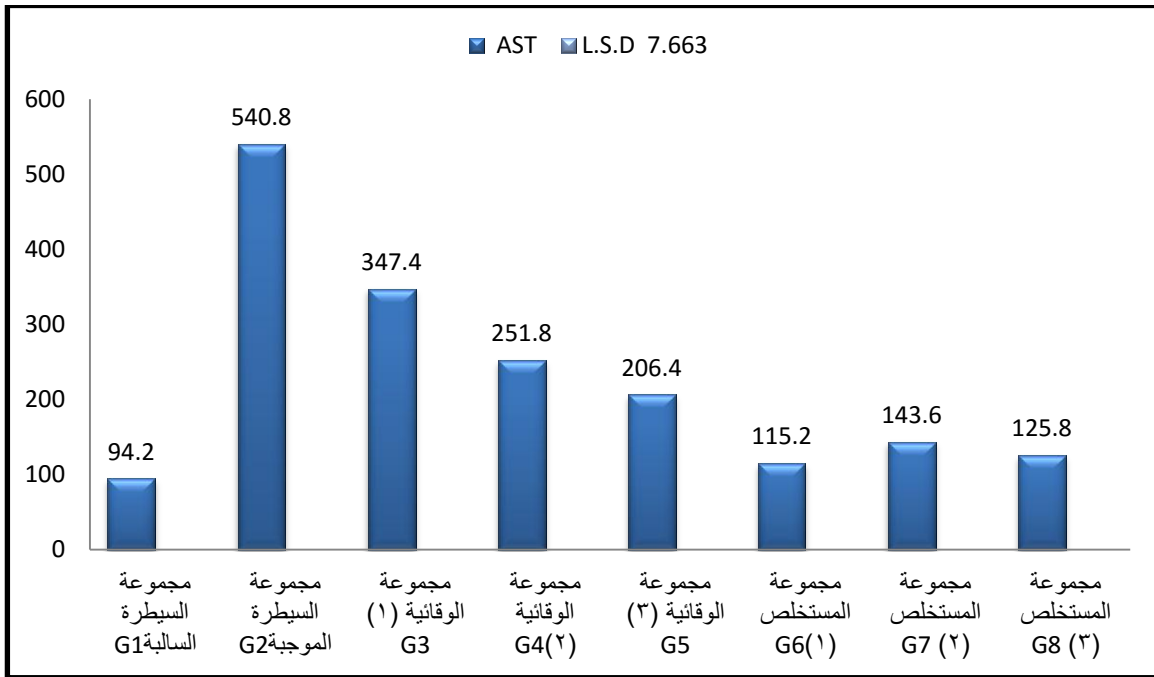
كما اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-9) وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى انزيم الكبد AST للمجاميع الوقائية G3(347.4)G4(251.8)G5(206.4)المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-9) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى انزيم AST G6 (115.2)G7 (143.6)G8 (125.8) على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتركيز (250-350-450 ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-9) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى انزيم AST G3 (347.4)G4 (251.8)G5 (206.4) على التوالي للمجاميع الوقائية المجرعة بالمستخلص

المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

في حين اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-9) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم AST G6 (115.2) G7 (143.6) G8 (125.8) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتركيز (450,350,250 ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



شكل (4-9) التغيرات في مستوى انزيم الناقل لمجموعة الامين AST في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتركيز المستخلص المائي لنبات القرفة

2.5.4. التغيرات في مستوى الانزيم الناقل لمجموعة الامين ALT

بينت نتائج الدراسة الحالية في جدول (4-10) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستويات انزيم الكبد (alanine aminotransferase (ALT) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (93.8) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (22.2) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

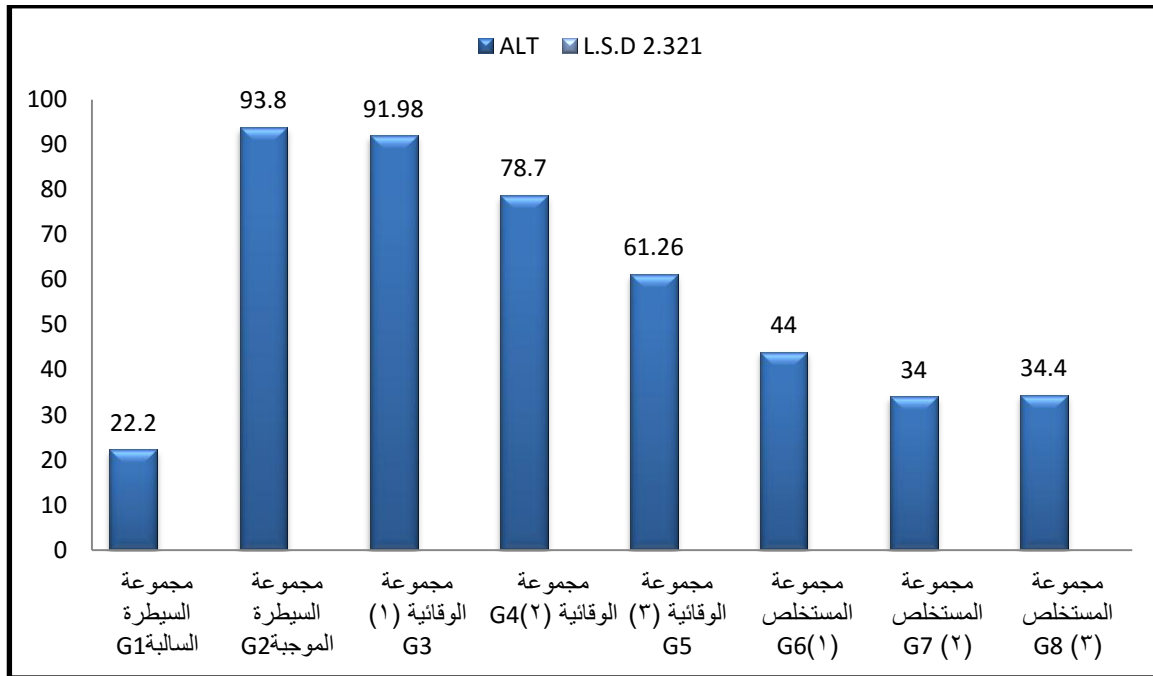
في حين اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-10) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الانزيم الناقل لمجموعة الامين ALT (78.7) (61.26) للمجاميع الوقائية G4 G5 الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350 ملغم/كغم) والمستحدث بها التهاب المفاصل مع

عدموجود فرق في مستوى الانزيمALT للمجموعة G3 (91.98) الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع السيطرة الموجبة G2.

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل(4-10) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى ALT G6 (44)G7 (34)G8 (34.4) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتركيز (250,350,450 ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-10) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى ALT G3 (91.98)G4 (78.7)G5 (61.26) على التوالي للمجاميع الوقائية الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (250,350,450) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

في أوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-10) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى ALT G6 (44)G7 (34)G8 (34.4) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (250,350,450 ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



شكل (4-10) التغيرات في مستوى الانزيم الناقل لمجموعة الامينALT في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

3.5.4. التغيرات في مستوى انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP

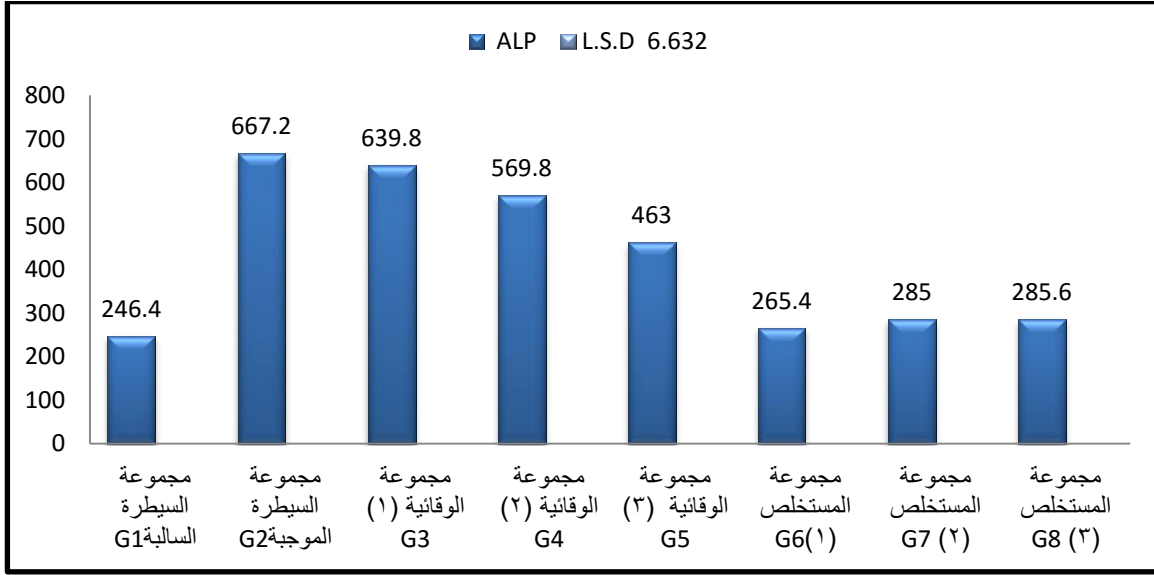
اشارت نتائج الدراسة الحالية في جدول (4-11) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستويات مستوى انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (667.2) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (246.4) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

كما اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-11) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP للمجاميع الوقائية G3 (639.8)G4 (569.8) G5 (463) المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

في حين بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-11) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى ALP G6 (265.4)G7 (285)G8 (285.6) على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-11) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى ALP G3 (639.8)G4 (569.8)G5 (463) على التوالي للمجاميع الوقائية المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

بالمقابل اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-11) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى ALP G6 (265.4)G7 (285)G8 (285.6) على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



شكل (4-11) التغيرات في مستوى انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرقة

4.5.4. التغيرات في مستوى انزيم ناقلة لمجموعة الببتيد غاما غلوتاميل GGT

اشارت نتائج الدراسة الحالية في جدول (4-12) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم ناقلة لمجموعة الببتيد غاما غلوتاميل GGT في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (19.38) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتراكيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (4.16) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي .

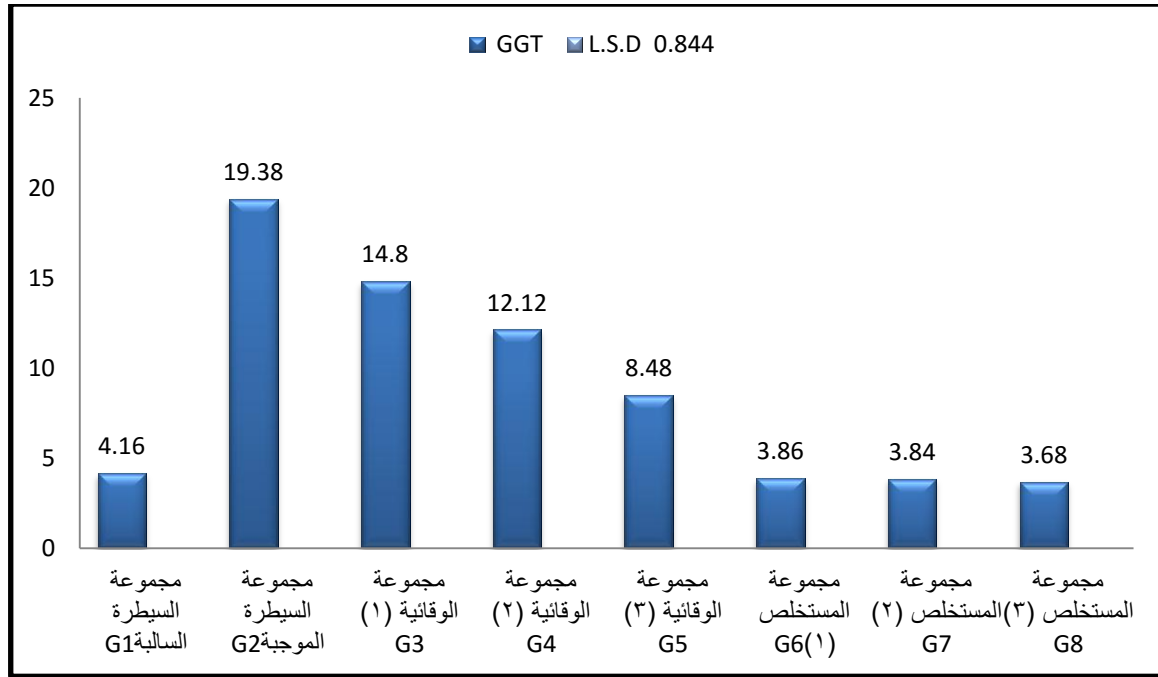
كما اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-12) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم GGT للمجاميع الوقائية G3 (14.8) G4 (12.12) G5 (8.48) الجرعة بالمستخلص المائي للقرقة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

في حين بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-12) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى GGT G6 (3.86) G7 (3.84) G8 (3.68) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرقة بتراكيز (450,350,250) ملغم/كغم) من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-12) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى GGT G3 (14.8) G4 (12.12) G5 (8.48) على التوالي للمجاميع الوقائية الجرعة بالمستخلص المائي للقرقة

بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-12) عدم وجود فرق معنوي ($P < 0.05$) في مستوى GGT (3.86)G6 (3.84)G7 (3.68)G8 على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



شكل (4-12) التغيرات في مستوى انزيم ناقلة لمجموعة الببتيد غاما غلوتاميل GGT في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

أوضحت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث التهاب المفاصل الرثوي في ذكور الجرذان البيض من مادة CFA ادى الى حدوث ارتفاع معنوي في انزيمات الكبد aspartate aminotransferase, AST و alanine aminotransferase ALT و alkaline phosphatase ALP في مجموعة السيطرة الموجبة (G2) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1) وهذه النتائج اتفقت مع كل من اليساري (2016) (2019) Cui *et al.*, (2019) Saleem *et al.*, حيث بينت نتائجهم حدوث ارتفاع في مستويات انزيمات الكبد؛ ويعزى سبب الارتفاع الى حدوث خلل في أيض المواد الغذائية وفقدان الوظيفة الخلوية للكبد مما يؤدي الى انتشار وارتشاح هذه الانزيمات من خلايا الكبد المتضررة او التالفة الى مجرى الدم كما يعد تقدير مستويات المعايير الحيوية في مصل الدم هو سمة مهمة لالتهاب المفاصل والتي تعكس الأضرار الكبدية (Mythilypriya *et al.*, 2008)، وكما تنفق مع دراسة Sangeetha

(2019), *et al.* والذي أشار التحفز بمادة CFA في الجرذان يتسبب في رد فعل مناعي يتضمن تدميرًا التهابيًا للغضاريف و عظام المفاصل البعيدة مما يؤدي إلى تلف الأنسجة المحيطة. وكذلك اتفقت النتائج مع دراسة (Chen *et al.*, 2020) ان زيادة مستويات انزيمات الكبد والتي يمكن أن يكون سبب ارتفاع ناتج عن حالة الإجهاد التأكسدي كما بينت الدراسة (Xu *et al.*, 2017) أن السيتوكينات المنتجة من الخلايا البلعمية واللمفاوية ووحيدة النواة في الغشاء الزليلي تؤدي دورًا مهمًا في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي ويعد الدور المعقد لشبكات السيتوكينات هو عامل رئيس في استمرار آفات التهاب المفاصل الروماتويدي وتطور المرض. حيث بينت النتائج في المجاميع الوقائية (G5-G4-G3) ان استخدام المستخلص المائي للقرفة بتركيز مختلفة أدى الى انخفاض معنوي في انزيمات الكبد مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) وهذه النتائج متوافقة مع دراسة (Longe *et al.*, 2015) (Asl *et al.*, 2014) إذ أشارا أن المستخلص المائي للقرفة يقلل من تلف الكبد؛ ويعزى السبب في ذلك الى المواد الفعالة في مستخلص القرقة المحتوية على البوليفينول الذي له دور محتمل في تنظيم وظيفة المناعة و تقليل الالتهاب (Elmalh & Rezaq., 2009)، وكما يقلل بوليفينول القرقة من فرط دهون الدم والالتهابات والاجهاد التأكسدي في ضوء تنشيط عوامل النسخ ومسار إشارات الدفاع المضادة للأكسدة في الخلايا الكبدية للجرذان (Tuzcu *et al.*, 2017)، وأظهرت دراسة اخرى (Choudhary *et al.*, 2014) دور بوليفينول المستخلص المائي للحاء القرقة إمكانات مضادة لالتهاب المفاصل في ذكور الفئران ويعزى السبب في ذلك لمستويات انزيمات الكبد الى دور القرقة المضاد للالتهابات أو تمنع تكوين اوكسيد النترريك المؤكسد (NOS) وانزيمات الاكسدة الحلقية (cox-2) فضلا عن منع انتاج اوكسيد النترريك (NO) (Gan & Rao., 2014). وفي دراسة اخرى (Shihabudeen *et al.*, 2011) ذكرت ان تجريع الحيوانات فمويًا بالمستخلص القرقة 200 ملغم / كغم ولمدة 14 يوما أدى الى خفض مستويات انزيمات الكبد وعليه اصلاح تلف الكبد عن طريق زيادة نظام مضادات الاكسدة وتقليل ROS وتنشيط بيروكسيد الدهون. كما يقلل مستخلص القرقة من السمية الكبدية الذي سببها CCL4 ويستدل على ذلك في ضوء انخفاض انزيمات ناقلات الامين وزيادة في البروتينات الكلية، وأضافت دراسة اخرى (Sheng *et al.*, 2008) الى إن ارتفاع انزيمات الكبد والافراط في الكوليسترول في مصل دم الفئران وان استخدام القرقة لمدة ثلاثة اسابيع قلل بشكل كبير من مستوياتها مما يشير ان للقرقة دور مهم في تحسن وظائف الكبد؛ وذلك لاحتوائها على مركبات القلويدات والفلافونيدات والتانينات وغيره، في حين اوضحت مجاميع المستخلص المجرعة بمستخلص القرقة المائي ارتفاع معنوي في مستويات انزيمات الكبد مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) و اتفقت هذه النتائج مع دراسة (Ghonim *et al.*, 2017) حيث أشارت الى ارتفاع في انزيمات الكبد للجرذان المجرعة بمستخلص القرقة اذ اعتبر

هذا الارتفاع تغييراً غير معنوي في مستويات وظائف الكبد في مجموعة القرفة مقارنة بمجموعة السيطرة. كما بينت دراسة أخرى أن القرفة لا يمكن أن تقلل بشكل فعال من مستويات انزيمات الكبد (Shekarchizadeh *et al.*, (2021)، وكذلك اتفقت مع ما توصل إليه (Eidi *et al.*, (2012) إذ أشار أن مستويات هذه الأنزيمات قريبة من المعدل الطبيعي أو مرتفعة قليلاً فقط مما يشير إلى الحماية من تلف الكبد إذ يعد مستخلص القرفة فعالاً في الوقاية من تلف الكبد في الفئران؛ ويعزى سبب التأثيرات الوقائية لمستخلص القرفة في الكبد إلى زيادة نشاط نظام الدفاع المضاد للأكسدة وتنشيط بيروكسيد الدهون فضلاً عن احتواء لحاء القرفة على وجود مركبات الفلافونويد والجليكوزيدات والقلويدات (Shihabudeen *et al.*, (2011)، وقد يكون وجود مركبات الفلافونويد هو مسؤولاً أيضاً عن مضادات الأكسدة وعليه نشاط الكبد (Eidi *et al.*, (2012) .

6.4. التغيرات في مستويات انزيمات الاكسدة (CAT ,GSH, MDA)

1.6.4. التغير في مستوى المالون ثنائي الدهيد MDA

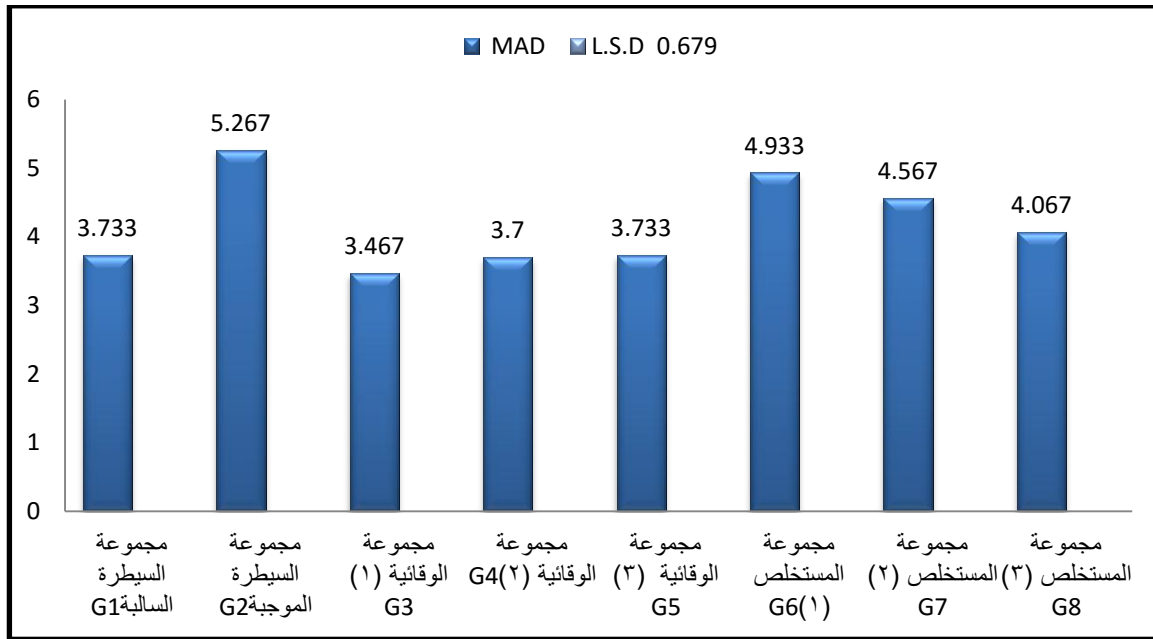
اشارت نتائج الدراسة الحالية في جدول (4-13) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الدهيد MDA في مجموعة السيطرة الموجبة G2 (5.267) المستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتراكيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (3.733) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي.

كما اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-13) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الدهيد MDA للمجاميع الوقائية G3 (3.467) G4 (3.7) G5 (3.733) الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

واظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-13) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الدهيد MDA (4.567) (4.067) للمجاميع G7 G8 الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350) ملغم/كغم (مع عدم وجود فرق في مستوى MDA للمجموعة G6 (4.933) الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع السيطرة الموجبة G2.

كما اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-13) عدم وجود فرق معنوي ($P < 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الدهيد MDA G3 (3.467) G4 (3.7) G5 (3.733) على التوالي للمجاميع

الوقائية المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1. كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-13) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الدهيد MDA (4.933)G6 (4.567)G7 (4.067)G8 على التوالي للمجاميع المجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتراكيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



شكل (4-13) التغيرات في مستوى المالون ثنائي الدهيد MDA في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث التهاب المفاصل الرثوي في ذكور الجرذان البيض بمادة CFA ادى الى حدوث ارتفاع معنوي في الـMAD في مصل الدم حيث اتفقت مع نتائج دراسة (Akhtar et al., 2021) و (Ahmed et al., 2021) والكريطي، (2019)؛ ويعزى سبب الارتفاع الى حدوث خلل بين المواد المؤكسدة ومضادات الأكسدة بسبب زيادة التفاعلات الكيميائية وحصول عملية الاجهاد التأكسدي ، وقد تؤدي أنواع الأوكسجين التفاعلية إذا لم يتم التخلص منها بشكل صحيح إلى إتلاف الجزيئات البيولوجية والاصابة بالعديد من الامراض الالتهابية منها التهاب الكبيبات الكلوية والتهاب المفاصل والتهاب الاوعية الدموية وغيرها فضلاً عن ذلك تؤدي زيادة الجذور الحرة الى عرقلة واضطراب في عمل مضادات الاكسدة في الخلايا وكذلك زيادة بيروكسيد الدهون وحصول تفاعل بين الجذور الحرة مع الاحماض الدهنية وعلية زيادة في Malondialdehyde (MDA) مما يتسبب في

ضرر الدهون والأنسجة بسبب بيروكسيد الدهون (Rochette et al.,2014) Sabouri et al.,2010).

أوضحت النتائج انخفاض معنوي الـMDA في المجاميع الوقائية (G5,G4,G3) المجرعة بالمستخلص المائي لنبات القرفة وبتراكيز (450,350,250 ml/kg) على التوالي وهذه متوافقة مع نتائج دراسة (Elshopakey et al.,2021) ودراسة (Morgan et al.,2014) والذان أشارا إلى إن تجريع المستخلص المائي للقرفة يؤدي إلى زيادة نشاط مضادات الأكسدة وتثبيط بيروكسيد الهيدروجين وإزالة (ROS)؛ نتيجة لاحتواء القرفة على العديد من المركبات الفعالة مثل البوليفينول والفلافونويد وغيرها والتي لها دور الوقائي للقرفة حيث تعمل على إزالة أنواع النتروجين و الأوكسجين التفاعلية أثناء عمليات الأكسدة والاختزال، وكما إن وجود السينامالديهيد والاوجينول دور في تقليل الجذور الحرة و خفض سلسلة تفاعلات الأكسدة بفعل احتوائها على مجموعة الهيدروكسيل وحلقات الفينول في تركيبها الكيميائي والتي تعمل كذرة مانحة للهيدروجين H+ (Azab et al.,2011; Gülçin et al.,2011) حيث تعمل مركباتها الفينولية على إزالة الجذور الحرة المهمة عن طريق تعديل الإنزيمات الرئيسية المتورطة في الإجهاد التأكسدي أو عن طريق تعديل المسارات المؤكسدة التي تؤثر على الحفاظ على توازن الأكسدة والاختزال مما أدى إلى انخفاض MDA (Roussel et al.,2009;Azab et al.,2011; Gülçin et al.,2011).

أشارت نتائج الدراسة الحالية في مجاميع المستخلص إلى ارتفاع معنوي الـMDA؛ ويعزى سبب ارتفاع في MDA إلى تأثير القرفة على Nrf2 و HO-1 ويعد أحد إنزيمات إزالة السموم من المرحلة الثانية ويمارس تأثيراً قوياً مضاداً للأكسدة ويتم تنظيمه بواسطة عوامل النسخ الحساسة للأكسدة في ضوء انخفاضات تعبيرات Nrf2 و HO-1 مع زيادة المصل في الفئران وهذا ليس دليل على ضرر القرفة بل عملت على تنشيط الجسم كونها عملت على تحفيز إنزيم MDA وانخفاض إنزيم GSH, CAT (Susilowati et al.,2020).

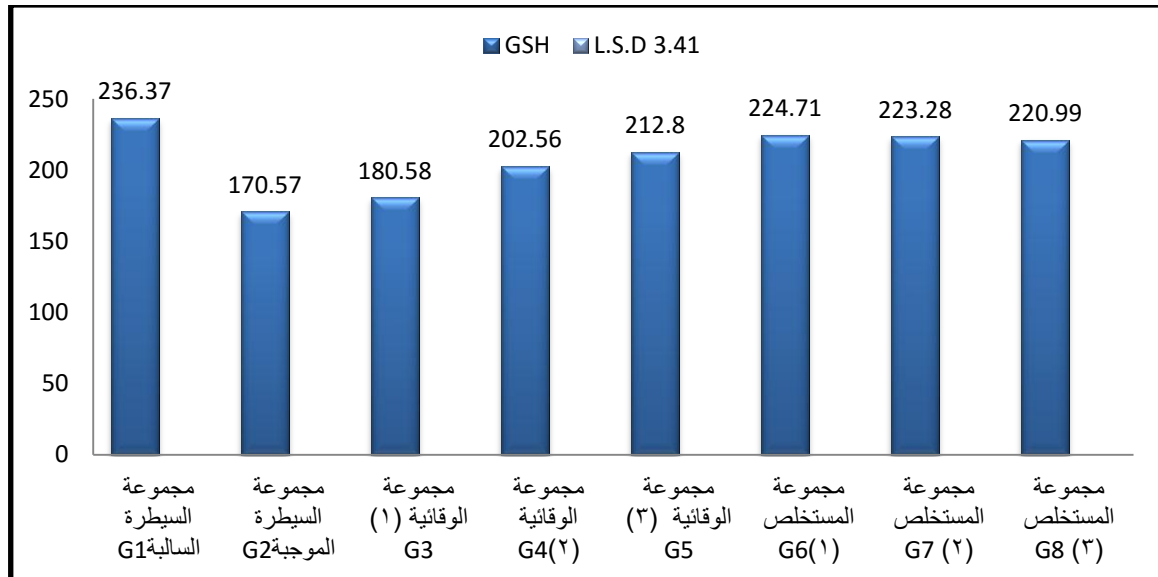
2.6.4. التغيرات في مستوى الكلوتاثيون Glutathione

أظهرت نتائج الدراسة الحالية في جدول (4-14) وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون في مجموعة السيطرة الموجبة (G2) (170.57) المستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتراكيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1) (236.37) التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي.

كما اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-14) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون للمجاميع الوقائية G3 (180.58) G4 (202.56) G5 (212.8) الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما اظهرت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-14) ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون G6 (224.71) G7 (223.28) G8 (220.99) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتراكيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

اوضحت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-14) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون G3 (180.58) G4 (202.56) G5 (212.8) على التوالي للمجاميع الوقائية الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتراكيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1. في حين اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-14) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون G7 (223.28) G8 (220.99) G6 (224.71) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتراكيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



شكل (4-14) التغيرات في مستوى الكلوتاثيون Glutathione في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرقة

3.6.4. التغيرات في مستوى الكاتليز Catalase

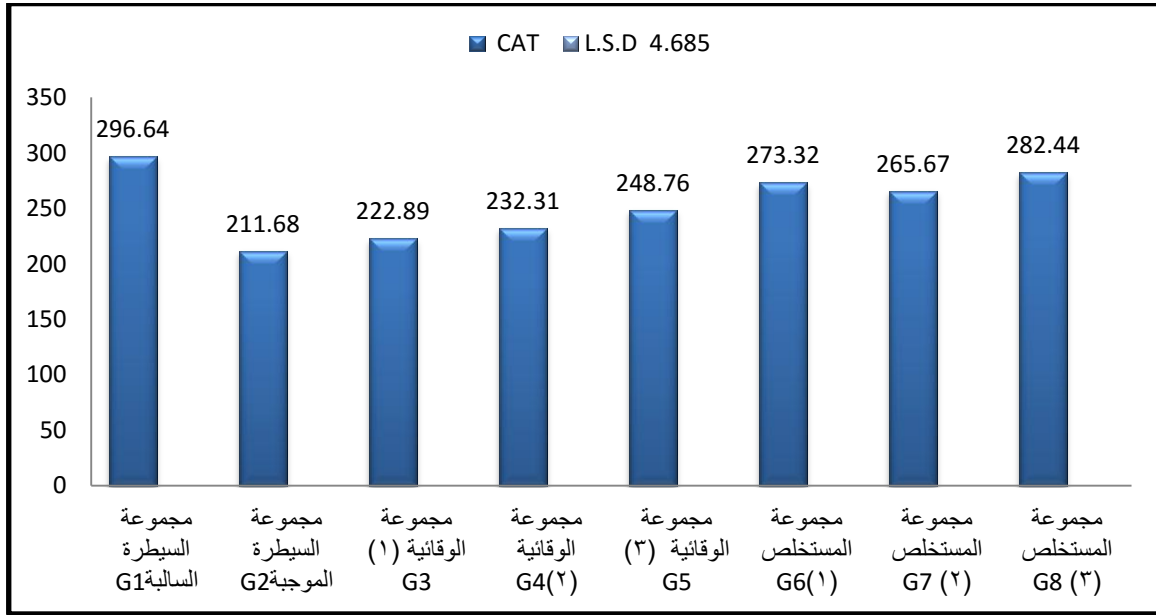
بينت نتائج الدراسة الحالية في جدول (4-15) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم الكاتليز Catalase في مجموعة السيطرة الموجبة (211.68) G2 المستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (296.64) G1 التي لم يستحدث فيها التهاب المفاصل الرثوي.

كما اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-15) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم الكاتليز للمجاميع الوقائية G3 (222.89) G4 (232.31) G5 (248.76) الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

في حين بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-15) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم الكاتليز G6 (273.32) G7 (265.67) G8 (282.44) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتركيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

كما بينت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-15) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم الكاتليز G3 (222.89) G4 (232.31) G5 (248.76) على التوالي للمجاميع الوقائية الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة بتركيز (450,350,250) ملغم / كغم من وزن الجسم والمستحدث بها التهاب المفاصل الرثوي مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.

في حين اشارت نتائج دراستنا الحالية في الشكل (4-15) انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى انزيم الكاتليز G6 (273.32) G7 (265.67) G8 (282.44) على التوالي للمجاميع الجرعة بالمستخلص المائي للقرفة فقط بتركيز (450,350,250) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1.



شكل (4-15) التغيرات في مستوى الكاتاليز Catalase في ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA وتراكيز المستخلص المائي لنبات القرفة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث التهاب المفاصل الرثوي في ذكور الجرذان البيض بمادة CFA ادى الى حدوث انخفاض معنوي في مستوى انزيمي الكلوتاثيون (GSH) والكاتاليز (CAT) وجاءت متوافقة مع دراسة (Ning et al., 2020) و (Vijayalaxmi et al., 2015)؛ ويعزى السبب في ذلك الى مادة CFA حيث تعمل على زيادة نشاط مستويات TNF- α و ILs و عليه تنشيط إنزيمات iNOS و COX-2 المحفزة للالتهابات إذ تؤدي دورًا حيويًا في التسبب في الاستجابات الالتهابية، وكما تعمل السيتوكين بما في ذلك IL على تعديل التعبير عن أكسيد النيتريك (NO) الذي بدوره يسبب ارتشاف العظام وتدمير الغضاريف، وكما تعمل CFA على زيادة الجذور الحرة مثل جذور الهيدروكسيل التي له القدرة على تدمير الدهون الغشائية والبروتينات والحمض النووي والغضاريف وزيادة تكوين الخلايا العدلة والخلايا الضامة وأنواع ROS بكميات كبيرة، ويعد CAT و GSH مضادات الأكسدة داخل الخلايا التي تشير إلى دور مهم أثناء حماية الخلايا من الإصابة بالأكسدة (Honmore et al., 2019; Gelderman et al., 2007).

أوضحت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع معنوي في مستوى انزيمي الكلوتاثيون (GSH) والكاتاليز (CAT) في المجاميع الوقائية حيث تتوافق مع نتائج دراسة (Noori et al., 2012) و (Edalatmanesh et al., 2018) إذ اشارا الى ان مستخلص القرفة له نشاطاً مضاداً للأكسدة وأثاراً مفيدة على أنسجة الكبد وان سبب الارتفاع ناتج عن آلية تعويضية للقرفة ضد الإجهاد

التأكسدي في الكبد يؤدي زيادة نشاط GPX و CAT الى تخفيض الإجهاد التأكسدي، اذ يعمل إنزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز (GSH Px) على ازالة السموم من البيروكسيدات مثل H2O2 ومجموعة متنوعة من البيروكسيدات العضوية (R - OOH) للكحولات (R - OH) باستخدام الجلوتاثيون الخلوي في الخلايا الحية (Venardos et al.,2004)، وكذلك تتوافق مع نتائج دراسة El-Kholy et al.,2019) الذي اشار الى ان سبب الزيادة هو ناتج عن تلف الأنسجة المؤكسد أثناء الإصابة الناجمة عن استهلاك واستنفاد المركبات المضادة للأكسدة الذاتية وفي ظل هذه الحالة يكون للمكملات الخارجية بمضادات الأكسدة مثل الفلافونويد تأثير إضافي على مركبات الكسح الداخلية و يؤدي الى انخفاض انتاج الجذور الحرة، وفي دراسة اخرى (Bellassoued et al., 2018) أشارت إلى أن المستخلص المائي للقرفة له تأثير وقائي ضد السمية الكبدية وقد يُعزى هذا التأثير الوقائي الكبدية للقرفة ضد أكسدة الدهون والبروتين وكعامل معدّل لتنظيم الغشاء مرتبطاً أيضاً بقدرة فينولات القرفة على تنظيف ROS الناتج عن التعرض لالتهاب المفاصل كما تمتلك القرفة 65.3 % من النشاط المضاد للأكسدة وبذلك تعد نشاط قوي جداً في ازالة الجذور الحرة (Moselhy&Ali .,2009). قارنت دراسة اخرى (Boğa et al.,2011) بين إمكانات مضادات الأكسدة للعديد من النباتات بما في ذلك القرفة والسبانخ والسلق والملفوف الأحمر وجد أن مستخلصات القرفة لها أقوى تأثيرات مضادات الأكسدة حيث تتواجد مركبات الفينول تقريباً في جميع أجزاء النباتات التي تستجيب لنشاط القرفة المضاد للأكسدة وكاسح قوي لبيروكسيد الهيدروجين وأكسيد النيتريك والجذور الحرة لبيروكسيد الدهون (Aravind et al.,2012)، وأشارت دراسة أخرى (Mollazadeh & Hosseinzadeh.,2016) الى نشاط القرفة المضاد للأكسدة حيث عثر على 178 مادة في الفترة من 1995 إلى 2015 وفي كل تلك المواد المكونة من الدراسات المختبرية والحيوية والصناعات الغذائية أظهرت القرفة نشاطاً مضاداً للأكسدة كزيادة في نشاط الإنزيم المضاد للأكسدة مثل SOD و CAT و GOX و يتناقص إنتاج MDA و LPO و ROS وإجمالي قيمة مؤشر الأكسدة ويمكن لهذه الآليات أن تقلل من الاجهاد التأكسدي وأخيراً الآثار الثانوية له على جميع أجزاء الجسم.

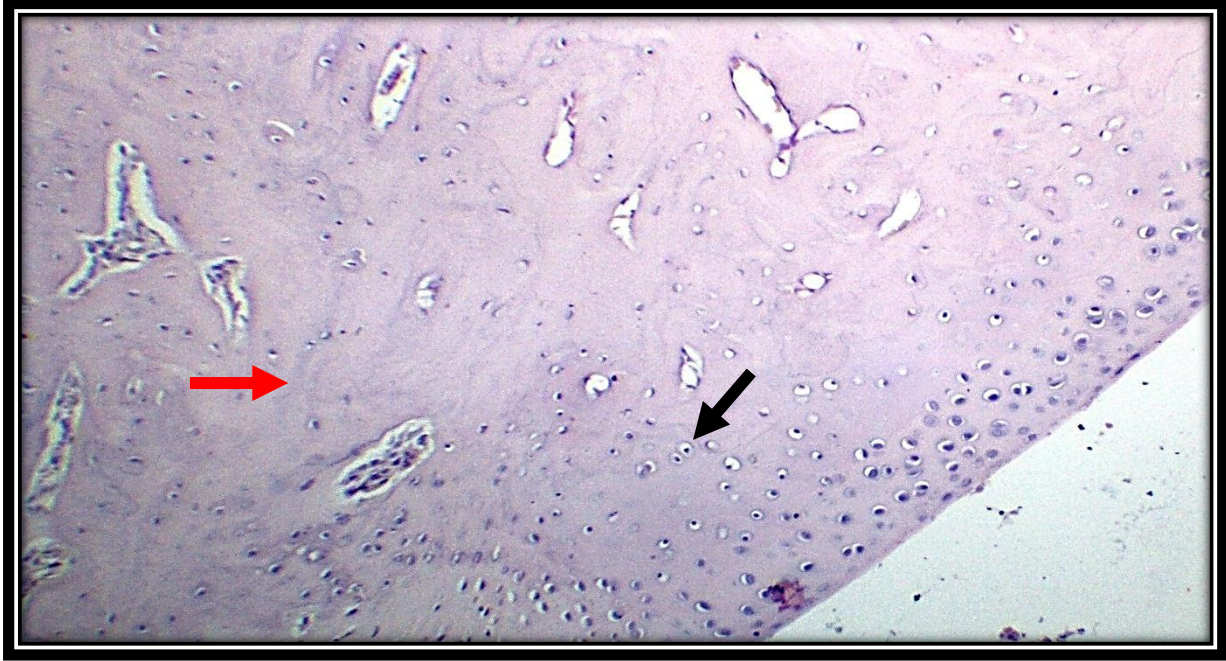
أشارت النتائج الحالية انخفاض في مستوى انزيمي الكلوتاثيون (GSH) والكاتليز Catalase(CAT) في المجاميع المستخلص المجرعة بالمستخلص المائي لنبات القرفة مقارنة مع المجموعة السالبة (G1) وهذه متوافقة مع نتائج دراسة (ElSadek et al.,2016) ودراسة Ashraf Elkomy et al.,2020 اللذان أشارا الى وجود انخفاض في مستويات (GSH) (CAT) ، وان للقرفة تأثيراً وقائياً للكبد وذلك لما تحتويه من مركبات مضادة للأكسدة كالبوليفينول وحمض الفينول والفلافونويد تعطي فوائد صحية للقرفة كمضادات للأكسدة وتمنع الإجهاد التأكسدي في الجسم في ضوء استجابتها للجذور الحرة وتقليل الأضرار الناجمة عن أمراض التمثيل الغذائي في الجسم

(Abeysekera *et al.* 2019)، ويمكن تفسير الانخفاض في نشاط CAT في الكبد في ضوء احتمال التعديلات المؤكسدة لأنواع البروتين المختلفة من قبل القرفة التي تؤدي إلى تغيير وظيفي يمكن أن يكون له تأثير فيزيولوجي كبير (Mahdi *et al.* 2018). أما الانخفاض في GSH قد يعزى ذلك إلى أن القرفة تحتوي على ألدهيد سيناميك إذ يعد من المكونات النشطة للقرفة وله القدرة على تنشيط Nrf2 (nuclear factor2) المنظم الرئيس للاستجابة لمضادات الأكسدة ويحفز الإنزيمات المضادة للأكسدة و الحد من تراكم أكسيد النيتريك في الدم ومنع أكسدة الدهون و استهلاك GSH، ويشترك الجلوتاثيون المنخفض في نظام الدفاع الخلوي ضد الأكسدة بشكل مباشر بازالة للجذور الحرة أو بشكل غير مباشر عن طريق إصلاح الضرر الأولي للجزيئات الكبيرة ويمكن أن يحافظ على مجموعة SH البروتينية وغير البروتينية في شكل مخفض (Wondrak *et al.*,2010؛ Scibior *et al.*,2008).

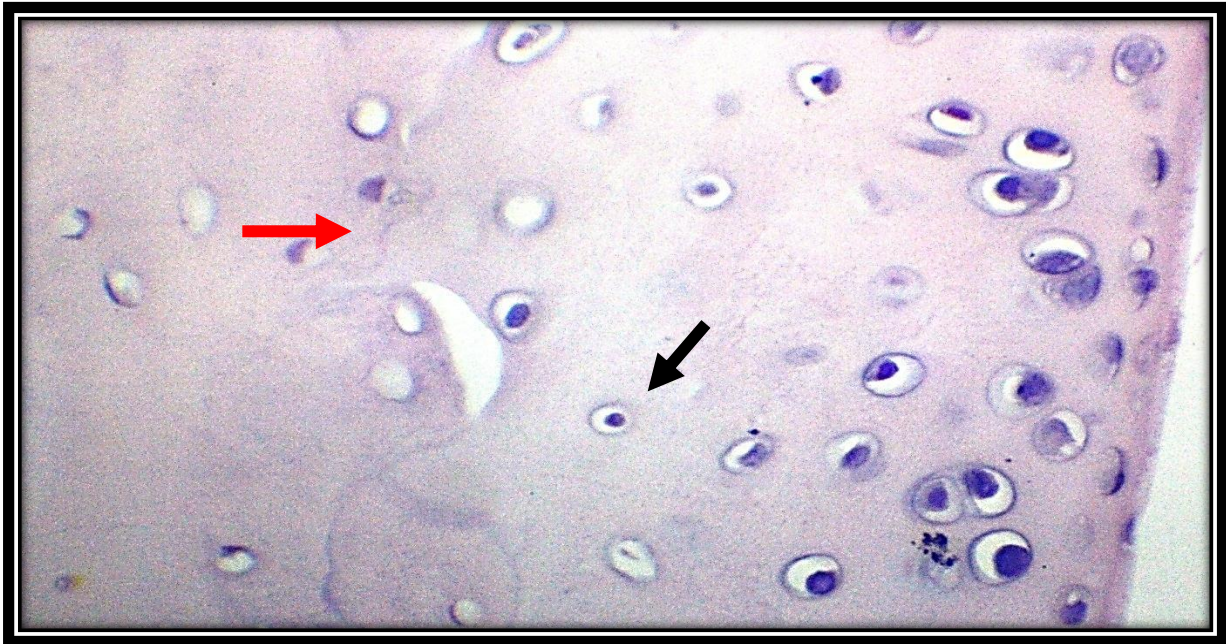
7.4. التغيرات النسيجية

1.7.4. التغيرات النسيجية لعضروف مفصل الكاحل

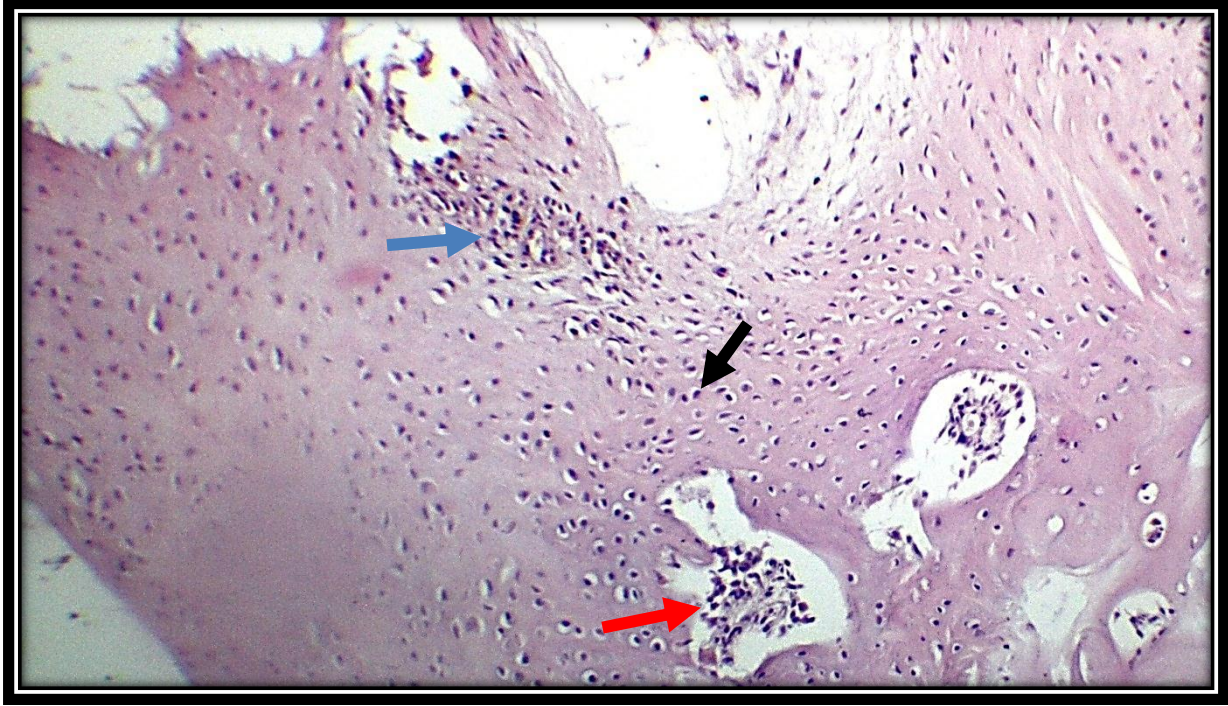
بينت فحص المقاطع النسيجية في ذكور الجرذان البيض المستحدث بمادة CFA لمفصل الكاحل الايمن في الصور (1-4) (2-4) لمجموعة السيطرة الاولى السالبة عدم وجود التهاب مع ترتيب الخلايا الغضروفية والمفصلية بصورة طبيعية، أما الصور (3-4) (4-4) فقد أوضحت مقطعاً مستعرضاً في نسيج عضروف المفصل لمجموعة السيطرة الموجبة بعد 20 يوماً من استحداث الالتهاب لوحظ فيها التهاب شديد وتلف في الغضروف المفصلي وكذلك تسلل للخلايا الالتهابية ويضم الغشاء الزليلي للمفصل فضلاً عن غزو خلايا الدم البيض عند مقارنتها مع الصورة في مجموعة السيطرة الموجبة (1-4)، وأما المعاملة لمجاميع الوقائية أظهرت الصور (5-4) (6-4) (7-4) (8-4) (9-4) (10-4) وجود خلايا التهابية بين الحادة والمتوسطة وتنكس وتنخر في الخلايا الغضروفية واحتقان النسيج وكذلك ظهور خلايا غضروفية أقرب إلى الطبيعية وكما أظهرت مجاميع المستخلص في الصور (11-4) (12-4) (13) خلايا غضروفية طبيعية في جميع المجاميع .



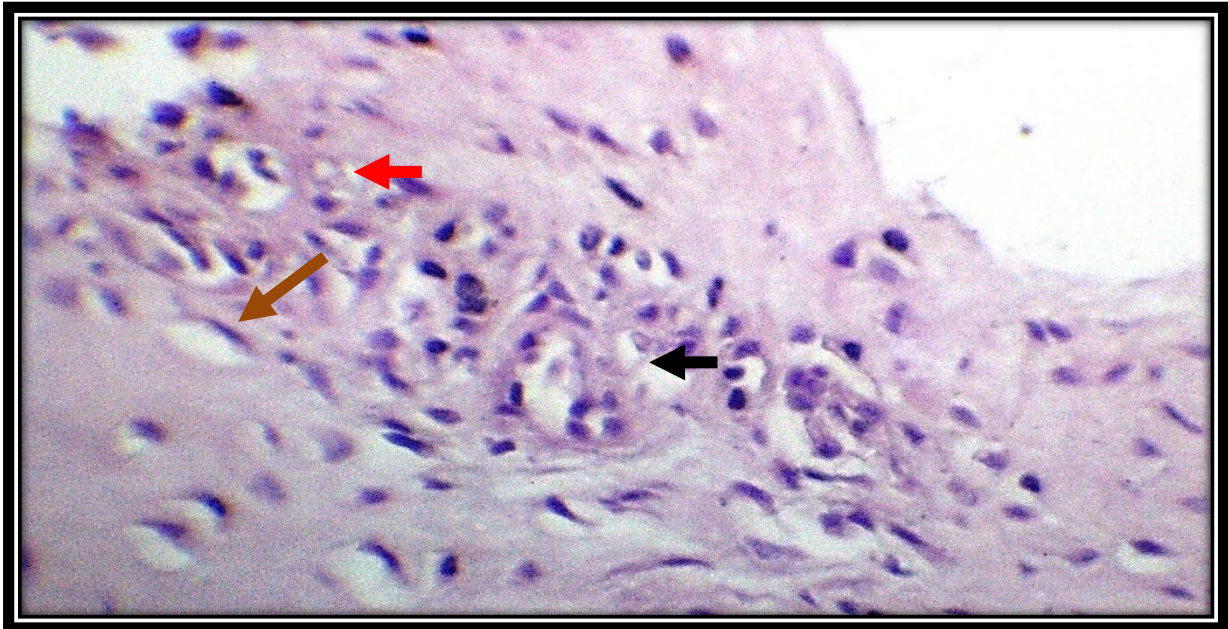
الصورة (1-4) مقطع في نسيج غضروف المفصل لمجموعة السيطرة السالبة ، يبين السهم (←) الألياف الكولاجينية ، و السهم (←) الخلايا الغضروفية (H&E stain) (10x).



الصورة (2-4) مقطع في نسيج غضروف المفصل لمجموعة السيطرة السالبة ، يبين السهم (←) الألياف الكولاجينية ، و السهم (←) الخلايا الغضروفية (H&E stain) (40x).



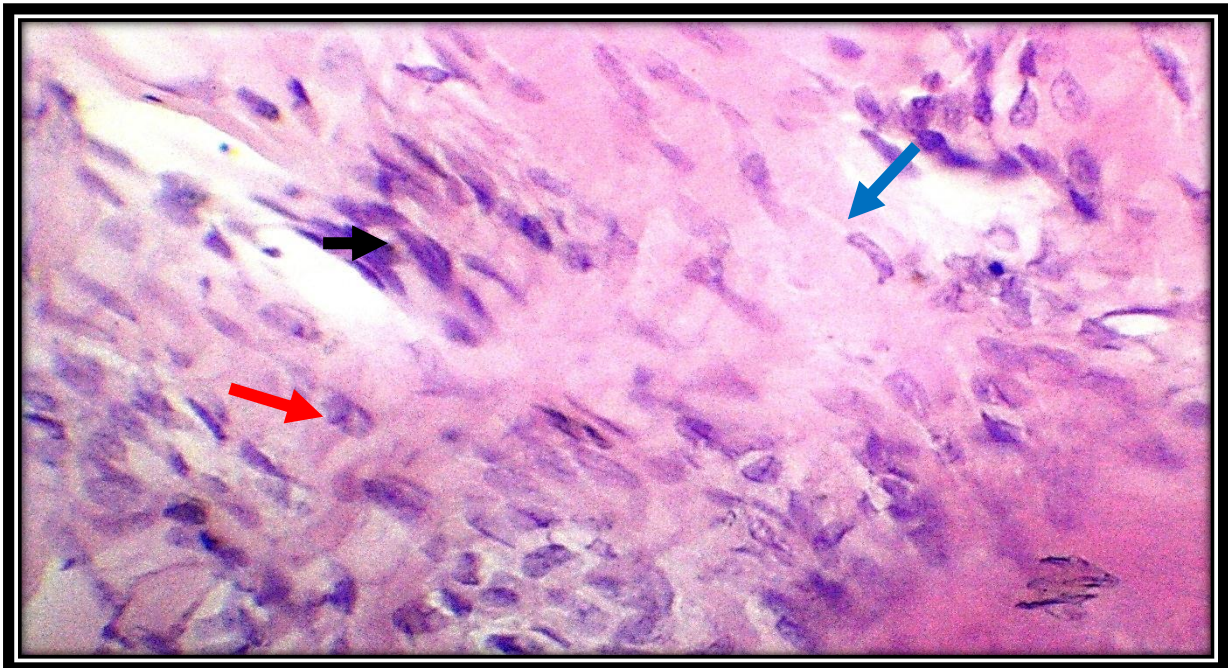
الصور (3-4) مقطع في نسيج غضروف المفصل لمجموعة السيطرة الموجبة ، يبين السهم (←) التهاب حاد ومزمن ، والسهم (←) تنكس في الخلايا الغضروفية ، ويوضح السهم (←) احتقان في النسيج (H&E stain) (10x).



الصور (4-4) مقطع في نسيج غضروف المفصل لمجموعة السيطرة الموجبة ، يبين السهم (←) تنكس في الخلايا الغضروفية ، ويوضح السهم (←) انكماش نواة الخلية الغضروفية وانحرافها نحو الجدار، والسهم (←) تنخر في الخلايا (H&E stain) (40x).



الصورة (4-5) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة الوقائية G3 ، يبين السهم (←) خلايا التهابية، والسهم (←) تنكس في الخلايا الغضروفية ، ويوضح السهم (←) احتقان في النسيج (H&E stain) (10x).



الصورة (4-6) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة الوقائية G3، يبين السهم (←) خلايا التهابية، والسهم (←) تنكس في الخلايا الغضروفية ، ويوضح السهم (←) حدوث اضمحلال في الألياف الغراوية (H&E stain)(40x).



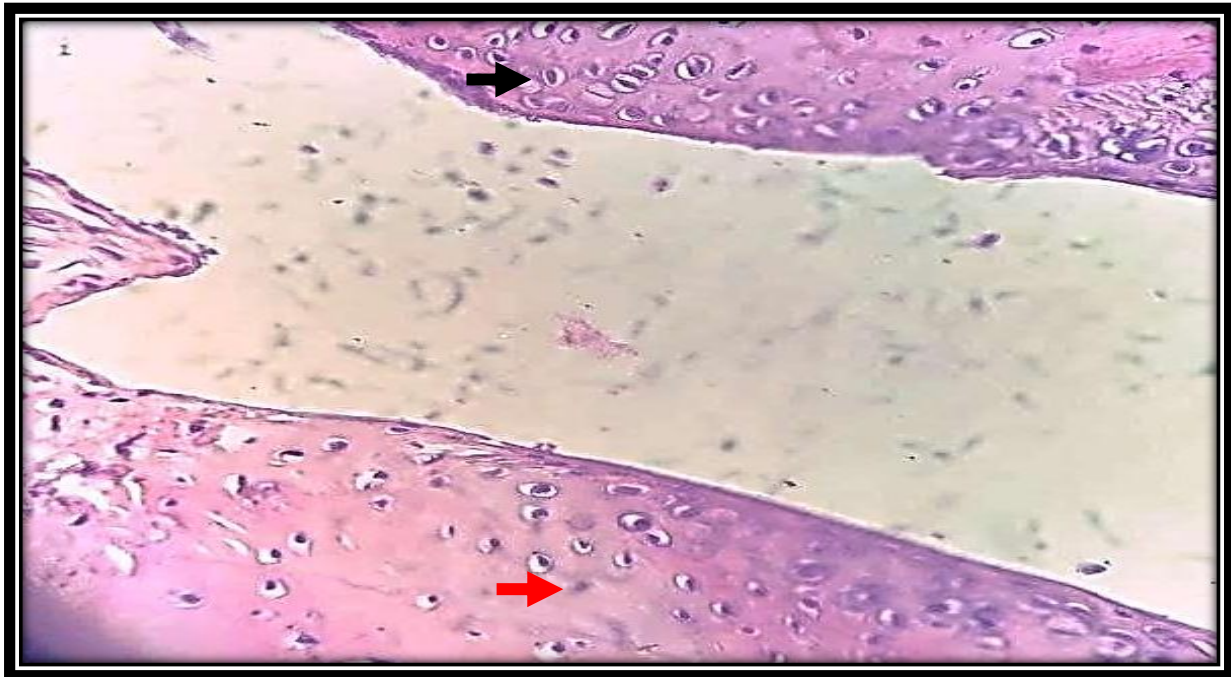
الصورة (4-7) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة الوقائية G4، يبين السهم (←) خلايا التهابية، والسهم (←) يوضح وجود بعض الخلايا الغضروفية الأقرب إلى الطبيعية (H&E stain)(40x).



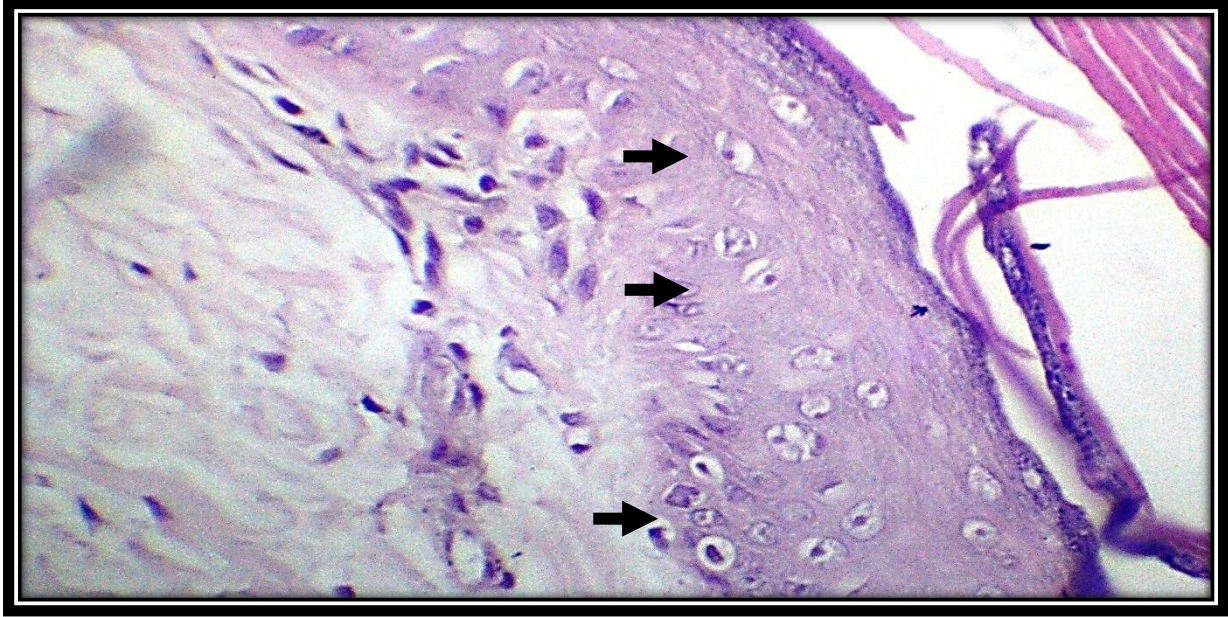
الصورة (4-8) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة الوقائية G4، يبين السهم (←) خلايا التهابية، والسهم (←) يوضح وجود بعض الخلايا الغضروفية الأقرب إلى الطبيعية (H&E stain)(40x).



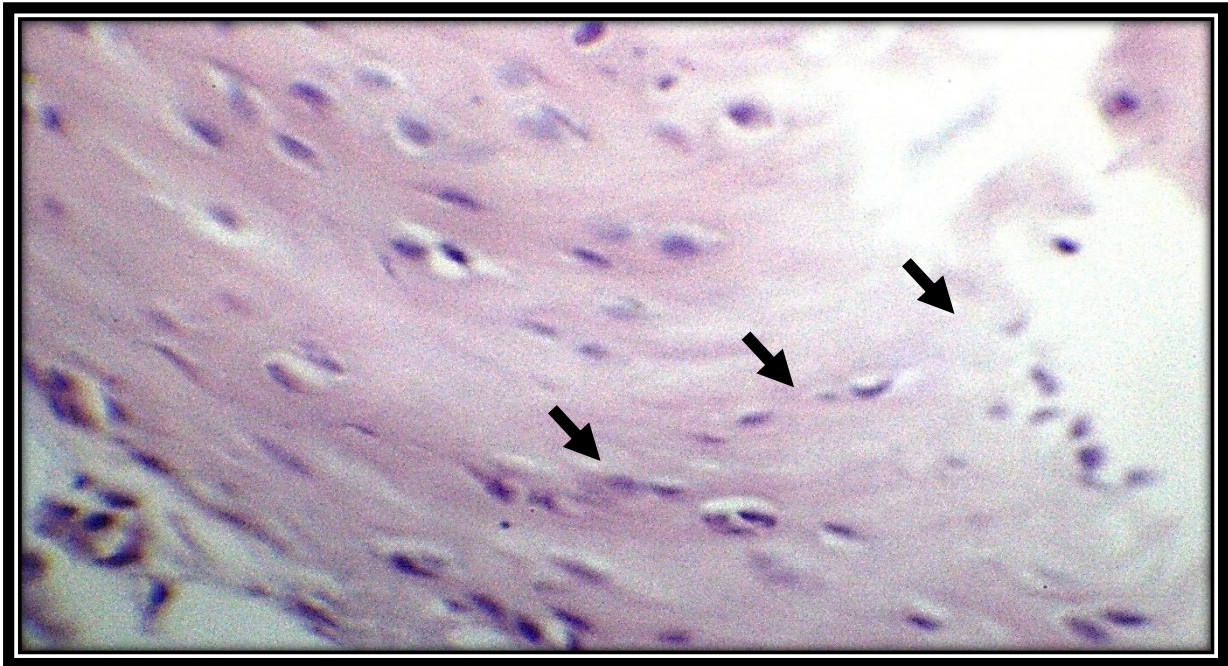
الصورة (4-9) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة الوقائية G5، يبين السهم (←) خلايا التهابية قليلة ، والسهم (←) يوضح وجود خلايا الغضروفية الأقرب إلى الطبيعية (H&E stain)(10x).



الصورة (4-10) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة الوقائية G5، يبين السهم (←) خلايا التهابية قليلة ، والسهم (←) يوضح وجود خلايا الغضروفية الأقرب إلى الطبيعية (H&E stain)(40x).



الصورة (11-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة المستخلص G6 يشير السهم (←) الى خلايا غضروفية الطبيعية (40x)(H&E stain).



الصورة (12-4) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة المستخلص G7 يشير السهم (←) الى خلايا غضروفية الطبيعية (40x)(H&E stain).



الصورة (4-13) مقطع في نسيج غضروف لمفصل الكاحل مجموعة المستخلص G8 يوضح السهم (←) الى خلايا غضروفية الطبيعية (40x)(H&E stain).

أشارت نتائج المقاطع النسيجية إلى أن استحداث التهاب المفاصل الرثوي في ذكور الجرذان البيض بمادة CFA أدى إلى حدوث تغيرات في نسيج مفصل الكاحل الايمن وهذا يتفق مع دراسة الكريطي ، (2019) ودراسة (Sharma *et al.*, 2018)، وإن حقن مادة CFA تحفز الالتهاب المزمن عن طريق تنظيم هجرة الخلايا اللمفاوية والضاامة جنباً إلى جنب مع اطلاق وسطاء التهابات مثل TNF- α و IL-6 و IL-1 تؤدي هذه الوسطاء بدورها إلى تلف الأنسجة والغضاريف المفصالية مما يؤدي إلى الإصابة بالتهاب المفاصل (Zhang *et al.*, 2017; Cui *et al.*, 2019)، واما المجاميع الوقائية (G5-G4-G3) أظهرت التهاب الحاد وتنكس وتخر في الخلايا الغضروفية واحتقان النسيج و لوحظ في المجاميع-G5 G4 انخفاضاً كبيراً في شدة التهاب المفاصل وتسلل الخلايا الالتهابية مقارنة بالنتائج في مجموعة السيطرة الموجبة وتتفق مع نتائج دراسة (Sharma *et al.*, 2018) ودراسة (Cheng *et al.*, 2020)؛ ويعود السبب في ذلك لدور القرفة في التقليل بشكل كبير من مستويات السيتوكينات المسببة للالتهاب وكذلك الانترلوكين IL.B (Yuan *et al.*, 2017)، وكما ان للقرفة ومكوناتها دوراً في التخفيف بشكل ملحوظ من التهاب المفاصل في الجرذان وتوفير الحماية للمفاصل ويمكن أن تعتبر عاملاً علاجياً للاضطرابات الالتهابية المزمنة كالتهاب المفاصل الرثوي، وإن بوليفينول القرفة له تأثيراً كبيراً في

تقليل التهاب المفاصل عن طريق تخفيض مستوى بيروكسيد الدهون وكذلك تزيد مضادات الاكسدة في الجسم ويحدث التهاب الغشاء المفصلي؛ بسبب تسلل الخلايا المناعية الذاتية والخلايا البلعمية الى البطانة الزليلية ويتكون جزء كبير من الخلايا الالتهابية في الغشاء الزليلي وتصبح البطانة الزليلية متضخمة وتنتج الخلايا الزليلية الشبيهة بالأرومة الليفية السيتوكينات والكيموكينات، وعليه تتسبب الخلايا الزليلية في تدمير المفصل عن طريق تعزيز الالتهاب ويعمل انتاج منشط مستقبلات العامل النووي κB و RANKL والسيتوكينات المؤيدة للالتهابات على تنشيط الخلايا الآكلة للعظام وتسبب تآكل العظام (Wahlin.,2019)، أما مجاميع المستخلص أظهرت التقطيع النسيجي خلايا الغضروفية طبيعية حيث كانت البطانة الزليلية سليمة؛ ويعزى هذا للفرقة بسبب خصائصه المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة (Zhu *et al.*,2020).

الاستنتاجات

و

التوصيات

*Conclusions and
Recommendation*

الاستنتاجات Conclusions

في ضوء نتائج الدراسة الحالية تم استنتاج ما يأتي :

- 1- تسبب مادة CFA التهابات المفاصل المزمنة ذات الخصائص المشابهة للالتهابات الروماتيزمية البشرية.
- 2- يحتوي المستخلص المائي للحاء القرفة على العديد من المركبات الفعالة منها السنماليديهايد والاوجينول والفينولات والصابونيات والقلويدات والفلافونيدات والتانينات والسترويدات فضلاً عن بعض الزيوت الطيارة .
- 3- يسبب استحداث التهاب المفاصل الرثوي تغيرات مرضية في المعايير الكيموحيوية والنسجية وكذلك تغيرات في غضروف مفصل الكاحل .
- 4- تسبب مادة CFA ارتفاع في مستويات انزيمات الكبد ومستويات الدهون وعامل الروماتويد .
- 5- يسبب العلاج بالمستخلص المائي للقرفة على تحسن التهاب المفاصل الرثوي من خلال التأثير على انزيمات الكبد و CRP وعامل الروماتويد .
- 6- تعد مركبات السينماليديهايد والفينولات من اكثر مركبات المستخلص المائي للقرفة مضادة للالتهابات والاكسدة .
- 7- تعد الجرعة الوقائية (450 ملغم/كغم) من وزن الجسم الاكثر تأثيراً وتثبيطاً لالتهاب المفاصل الرثوي .

التوصيات Recommendations

- 1- دراسة التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص المائي للقرفة على الهرمونات في اناث الحيوانات المتقدمة بالعمر.
- 2- فصل المركبات الفعالة ودراستها كالمسماذهايد والفينولات والتي تعد الجزء الرئيس للمركبات الفعالة في النبات وتأثيرها على التهاب المفاصل الرثوي.
- 3- دراسة التأثير الوقائي والعلاجي لمستخلص القرفة على امراض المناعة الذاتية الاخرى مثل التهاب الامعاء الحاد والتهاب العضلة القلبية المناعي .
- 4- الاستفادة من المركبات الفعالة لمستخلص القرفة في تقليل الاثار الجانبية للامراض الالتهابية .
- 5- دراسة تأثير مضاعفات CFA على اجهزة الجسم كالجهاز العصبي المركزي .

المصادر

References

المصادر العربية

السلمان ، قيصر عبد السجاد محمد حسين (2018). دراسة مناعية لبعض المركبات النانوية في الجرذان المصابة بالتهاب المفاصل وتحديد دورها المضاد للبكتريا. اطروحة دكتوراه - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء . كربلاء . العراق.

اليساري ، علي ناظم محمد (2016). دراسة مقارنة للمستخلص المائي الحار لجذور نبات الزنجبيل وعقار الفولتارين على بعض المعايير الدم الوظيفية والنسجية لذكور الجرذ الأبيض المستحدث بها التهاب المفاصل . رسالة ماجستير - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء . كربلاء . العراق.

الكريطي، كرار حسين حنيت (2019) . دراسة مقارنة للميثوتريكسيت والمستخلص الكحولي لنبات الكركم في ذكور الجرذان البيض المستحث فيها التهاب المفاصل . رسالة ماجستير - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء . كربلاء . العراق.

المصادر الاجنبية

- Abd El-Rahman, R. S., Suddek, G. M., Gameil, N. M., & El-kashef, H. A. (2011). Protective potential of MMR vaccine against complete Freund's adjuvant-induced inflammation in rats. *Inflammopharmacology*, 19(6), 343–348.
- Abdallah, E. M. (2011). Plants: An alternative source for antimicrobials. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(6), 16-20.
- Abell LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. (1952) A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem*;195:357.
- Abeysekera, W. P. K. M., Arachchige, S. P. G., Abeysekera, W. K. S. M., Ratnasooriya, W. D., & Medawatta, H. M. U. I. (2019). Antioxidant and glycemic regulatory properties potential of different maturity stages of leaf of Ceylon Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum Blume*) in vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Ahmadi, S. G. S., Farahpour, M. R., & Hamishehkar, H. (2019). Topical application of *Cinnamon verum* essential oil accelerates infected wound healing process by increasing tissue antioxidant capacity and keratin biosynthesis. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 35(11), 686–694.
- Ahvazi, M.; Khalighi-Sigaroodi, F.; Charkhchiyan M.M.; Mojab, F.; Mozaffarian, V.A. and Zakeri, H. (2012). Introduction of medicinal plants species with the most traditional usage in the alamut region. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 11:185-194.
- Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, (2010).

- rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-8.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, .(2010). rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.*;62(9):2569-2581.
- Al-Logmani, A. S. (2009). Effects of *Nigella sativa* L. and *Cinnamomum zeylanicum* Blume oils on some physiological parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Boletín latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromáticas*, 8(2), 86-96.
- Almanea, A., Abd El-Aziz, G. S., & Ahmed, M. M. M. (2019). The potential gastrointestinal health benefits of *Thymus vulgaris* essential oil: A review. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 12(04), 1793-1799.
- Al-Qulaly, M., Okasha, M. A., & Hassan, M. G. (2019). Effect of Ginger and Cinnamon on Induced Diabetes Mellitus in Adult Male Albino Rats. *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*, 373-388.
- Alsoodeeri, F. N., Alqabbani, H. M., & Aldossari, N. M. (2020). Effects of Cinnamon (*Cinnamomum cassia*) Consumption on Serum Lipid Profiles in Albino Rats. *Journal of lipids*, 2020.
- Amy, M. & Wasserman, M.(2011) . Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis, *Am. Fam. Physician.*; 84 (11) : 1245 – 1252
- Anand, P., Murali, K. Y., Tandon, V., Murthy, P. S., & Chandra, R. (2010). Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biological*

- Interactions, 186(1), 72–81.
- Anderson R.A., Z.H. Zhan, R. Luo, et al. Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose J Tradit Complement Med, 6 (2016), pp. 332-336
- Andriana, Y., Xuan, T. D., Quy, T. N., Tran, H. D., & Le, Q. T. (2019). Biological Activities and Chemical Constituents of Essential Oils from Piper cubeba Bojer and Piper nigrum L. *Molecules*, 24(10), 1876.
- Antora, R. A., & Salleh, R. M. (2017). Antihyperglycemic effect of Ocimum plants: A short review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(8), 755-759.
- Anwar, F., Abbas, A., Mehmood, T., Gilani, A. H., & Rehman, N. U. (2019). Mentha: A genus rich in vital nutra-pharmaceuticals—A review. *Phytotherapy Research*, 33(10), 2548-2570.
- Aprotosoiaie, A. C., Miron, A., Ciocârlan, N., Brebu, M., Roșu, C. M., Trifan, A., ... & Mihai, C. T. (2019). Essential oils of Moldavian Thymus species: Chemical composition, antioxidant, anti-Aspergillus and antigenotoxic activities. *Flavour and Fragrance Journal*, 34(3), 175-186.
- Aravind, R., Aneesh, T. P., Bindu, A. R., & Bindu, K. (2012). Estimation of phenolics and evaluation of antioxidant activity of Cinnamomum malabatum (Burm. F). Blume. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 5(5), 628-632.
- Ashraf Elkomy, Mohamed Aboubakr, Faten Elsayed, Yara Medhat.(2020). Protective Effect of Cinnamon and/or Parsley Oils Against Carbon Tetrachloride (CCl4) Induced Hepatotoxicity in Rats. *J of Pharmacol & Clin Res*; 8(1): 555734.

- Axmann, R., Böhm, C., Krönke, G., Zwerina, J., Smolen, J., & Schett, G. (2009). Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Arthritis & rheumatism*, 60(9), 2747-2756.
- Azimi, P., Ghiasvand, R., Feizi, A., Hariri, M., & Abbasi, B. (2014). Effects of Cinnamon, Cardamom, Saffron, and Ginger Consumption on Markers of Glycemic Control, Lipid Profile, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes Patients. *The Review of Diabetic Studies*, 11(3-4), 258–266.
- Azimi, P., Ghiasvand, R., Feizi, A., Hariri, M., & Abbasi, B. (2014). Effects of cinnamon, cardamom, saffron, and ginger consumption on markers of glycemic control, lipid profile, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes patients. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 11(3), 258.
- Babu, P. S.; Prabuseenivasan, S.; Ignacimuthu, S. Cinnamaldehyde—A Potential Antidiabetic Agent. *Phytomedicine* (2007) .Cinnamon and its derivatives as potential ingredient in functional food—A review , 14(1), 15–22.
- Badalzadeh, R., Shaghghi, M., Mohammadi, M., Dehghan, G., & Mohammadi, Z. (2014). The effect of cinnamon extract and long-term aerobic training on heart function, biochemical alterations and lipid profile following exhaustive exercise in male rats. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 4(Suppl 2), 515.
- Balasubramanian, S., Singh, K. K., Mohite, A. M., & Zachariah, T. J. (2012). Physical properties of cinnamon bark. *Journal of Spices and Aromatic Crops*, 21(2), 161–163.
- Barkat, M. Q., & Mahmood, H. K. (2018). Phytochemical and antioxidant screening of *Zingiber officinale*, *Piper nigrum*, *Rutag raveolanes* and

- Carum carvi and their effect on gastrointestinal tract activity. *Matrix Science Medica*, 2(01), 09-13.
- Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. *Am J Med* 1951;11(4):480.
- Bassolé IHN, Juliani HR.(2012) Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules*; 17:3989–4006.
- Batooei M., A. Tahamoli-Roudsari, Z. Basiri, F. Yasrebifar, M. Shahdoust, A. Eshraghi, M. Mehrpooya, S.(2018) Ataei, Evaluating the effect of oral N-acetylcysteine as an adjuvant treatment on clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind clinical trial, *Rev. Recent Clin. Trials* 13 ,132-138.
- Bayya, M. H. R. K., Prasad, H. L., Adiga, M. N., & Adiga, U. S. (2019). Combined effects of *E. Jambolana* and *C. zeylanicum* extract in insulin resistance associated Structural and Functional Hepatic changes in high Fructose-fed rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(12), 5765-5772.
- Beji, R. S., Khemir, S., Wannes, W. A., Ayari, K., & Ksouri, R. (2018). Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant influences of the spice cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) in experimental rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(2), 1–8.
- Bianchi, A. (2015). The Mediterranean aromatic plants and their culinary use. *Natural product research*, 29(3), 201-206.
- Blumenthal, M. (Ed.). (1998). *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin, TX: American Botanical Council in cooperation with Integrative Medicine

Communications.

- Boğa, M., Hacibekiroğlu, I., & Kolak, U. (2011). Antioxidant and anticholinesterase activities of eleven edible plants. *Pharmaceutical biology*, 49(3), 290-295.
- Bordy, R. P., Totoson, C., Prati, C., Marie, D., Wendling, C., Demougeot (2018), Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis, *Nat. Rev. Rheumatol.* 14 ,404-420.
- Borzoei, A., Rafrat, M., Niromanesh, S., Farzadi, L., Narimani, F., & Doostan, F. (2018). Effects of cinnamon supplementation on antioxidant status and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(1), 128–133.
- Bottini, N., & Firestein, G. S. (2013). Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(1), 24-33.
- Bower, A.; Marquez, S.(2016) de Mejia, E.G. The Health Benefits of Selected Culinary Herbs and Spices Found in the Traditional Mediterranean Diet. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, 56, 2728–2746.
- Cao, H., Yu, R., Choi, Y., Ma, Z. Z., Zhang, H., Xiang, W., & van Breemen, R. B. (2010). Discovery of cyclooxygenase inhibitors from medicinal plants used to treat inflammation. *Pharmacological research*, 61(6), 519-524.
- Castro-Sánchez, P., Ramirez-Munoz, R., Lamana, A., Ortiz, A., González-Álvarez, I., & Roda-Navarro, P. (2017). mRNA profilin identifies low levels of phosphatases dual-specific phosphatase-7 (DUSP7) and cell division cycle-25B (CDC25B) in patients with early arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*, 189(1), 113-119.

- ÇERİBAŞI, A. O., & GÜVENÇ, M. (2017) . Karbon Tetraklorür ile Kronik Karaciğer Hasarı Oluşturulan Ratlarda Nar Suyu ve Tarçın Kabuk Yağının Koruyucu Etkileri, Cilt 31, Sayı 3, Sayfa(lar) 181-188.
- Chandra, H., Bishnoi, P., Yadav, A., Patni, B., Mishra, A. P., & Nautiyal, A. R. (2017). Antimicrobial resistance and the alternative resources with special emphasis on plant-based antimicrobials—a review. *Plants*, 6(2), 16.
- Chen, G., Song, Y., Ma, F., & Ma, Y. (2020). Anti-arthritic activity of D-carvone against complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats through modulation of inflammatory cytokines. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 24(6), 453-462.
- Chen, P., Sun, J., & Ford, P. (2014). Differentiation of the four major species of cinnamons (*C. burmannii*, *C. verum*, *C. cassia*, and *C. loureiroi*) using a flow injection mass spectrometric (FIMS) fingerprinting method. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(12), 2516-2521.
- Chen, S., Song, J., Sun, C., Xu, J., Zhu, Y., Verpoorte, R., & Fan, T. P. (2015). Herbal genomics: examining the biology of traditional medicines. *Science*, 347(6219), S27-S29
- Cheng, W. X., Zhong, S., Meng, X. B., Zheng, N. Y., Zhang, P., Wang, Y., ... & Wang, X. L. (2020). Cinnamaldehyde inhibits inflammation of human synoviocyte cells through regulation of Jak/Stat pathway and ameliorates collagen-induced arthritis in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 373(2), 302-310.
- Chericoni S., J.M. Prieto, P. Iacopini, P. Cioni, I. Morelli In vitro activity of the essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* and eugenol in peroxynitrite-induced oxidative processes *J Agric Food Chem*, 53 (2005), pp. 4762-4765

- Chericoni, S., Prieto, J. M., Iacopini, P., Cioni, P., & Morelli, I. (2005). In vitro activity of the essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* and eugenol in peroxynitrite-induced oxidative processes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(12), 4762-4765.
- Choudhary, M., Kumar, V., Malhotra, H., & Singh, S. (2015). Medicinal plants with potential anti-arthritic activity: *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 4(2), 147. doi:10.5455/jice.20150313021918.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2014) Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; *Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI.
- Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., Vrabie, C. D., & Tanasescu, R. (2010). Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica*, 5(4), 286.
- Combe, B., Landewe, R., Daien, C. I., Hua, C., Aletaha, D., Álvaro-Gracia, J. M., & van Vollenhoven, R. (2017). 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), 948-959.
- Connell, B.J., et al., (2016). A cinnamon-derived procyanidin compound displays anti-HIV-1 activity by blocking heparan sulfate- and co-receptor binding sites on gp120 and reverses T cell exhaustion via impeding tim-3 and PD-1 upregulation. *PLoS One*, 11 (10), e0165386.
- Costello, R. B., Dwyer, J. T., Saldanha, L., Bailey, R. L., Merkel, J., & Wambogo, E. (2016). Do cinnamon supplements have a role in glycemic control in type 2 diabetes? A narrative review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(11), 1794–1802.

- Cui, X., Wang, R., Bian, P., Wu, Q., Seshadri, V. D. D., & Liu, L. (2019). Evaluation of antiarthritic activity of nimbolide against Freund's adjuvant induced arthritis in rats. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 3391–3398.
- Cui, X., Wang, R., Bian, P., Wu, Q., Seshadri, V. D. D., & Liu, L. (2019). Evaluation of antiarthritic activity of nimbolide against Freund's adjuvant induced arthritis in rats. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 3391–3398..
- Cui, X., Wang, R., Bian, P., Wu, Q., Seshadri, V., & Liu, L. (2019). Evaluation of antiarthritic activity of nimbolide against Freund's adjuvant induced arthritis in rats. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 3391–3398.
- Daien, C. I., Charlotte, H. U. A., Combe, B., & Landewe, R. (2017). Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open*, 3(1), e000404.
- Das, C., Bose, A., & Das, D. (2020). Ayurvedic Balarista ameliorate antiarthritic activity in adjuvant induced arthritic rats by inhibiting pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*.
- De Rooy DPC, van der Linden MPM, Knevel R, Huizinga TW & van der Helm-van Mil AHM Predicting arthritis outcomes-what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology* 50, 93–100 (2011).
- Dehdari S, Hajimehdipoor H. (2018). Medicinal Properties of *Adiantum capillus-veneris* Linn. In traditional medicine and modern phytotherapy.

- Iranian Journal of Public Health, 47(2), 188-197.
- Department .US of Health and Human Services.(2009). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. Washington· DC: US Government Printing Office, December .
- Dharmasiri, M. G., Jayakody, J. R. A. C., Galhena, G., Liyanage, S. S. P., & Ratnasooriya, W. D. (2003). Anti-inflammatory and analgesic activities of mature fresh leaves of *Vitex negundo*. *Journal of ethnopharmacology*, 87(2-3), 199-206.
- Du MARoc, R. (2017). Bulletin Officiel. N ° 6140- 23 jomada I 1434 (4-4-2013)
- Durak, A., Gawlik-Dziki, U., & Pecio, Ł. (2014). Coffee with cinnamon– Impact of phytochemicals interactions on antioxidant and anti-inflammatory in vitro activity. *Food Chemistry*, 162, 81–88.
- Eckel, R. H., Alberti, K. G., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2010). The metabolic syndrome. *The lancet*, 375(9710), 181-183.
- Eidi, A., Mortazavi, P., Bazargan, M., & Zaringhalam, J. (2012). Hepatoprotective activity of cinnamon ethanolic extract against CCl4-induced liver injury in rats. *Excli Journal*, 11, 495.
- Elgendy, E. M., Ibrahim, H. S., Elmeherry, H. F., Sedki, A. G., & Mekhemer, F. U. (2016). Chemical and biological comparative in vitro studies of cinnamon bark and lemon peel essential oils. *Food and Nutrition Sciences*, 8(1), 110–125.
- ElSadek, M. F., Almajwal, A. M., & Abulmeaty, M. M. A. (2016). Antioxidant effects of ginger, cinnamon and combination on Streptozotocin-induced hyperglycemia associated oxidative stress in rats. *PROGRESS IN*

- NUTRITION, 18(4), 421-428.
- Escott-Stump, S. (2008). Nutrition and diagnosis-related care. Lippincott Williams & Wilkins.
- Eyer, P., & Podhradský, D. (1986). Evaluation of the micromethod for determination of glutathione using enzymatic cycling and Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*, 153(1), 57-66.
- Ezzat, S. K., AbuElkhair, M. T., Mourad, M. I., Helal, M. E., & Grawish, M. E. (2017). Effects of aqueous cinnamon extract on chemically-induced carcinoma of hamster cheek pouch mucosa. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 12, 72-78.
- Farahpour, M. R., & Habibi, M. (2012). Evaluation of the wound healing activity of an ethanolic extract of Ceylon cinnamon in mice. *Veterinarni Medicina*, 57(1), 53-57.
- Fatiha, B., Didier, H., Naima, G., Khodir, M., Martin, K., Léocadie, K., ... & Pierre, D. (2015). Phenolic composition, in vitro antioxidant effects and tyrosinase inhibitory activity of three Algerian *Mentha* species: *M. spicata* (L.), *M. pulegium* (L.) and *M. rotundifolia* (L.) Huds (Lamiaceae). *Industrial crops and products*, 74, 722-730.
- Firestein G.S., I.B. McInnes, Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *Immunity*, 46 (2017) I.B. McInnes, G. Schett, Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis, *Lancet*, 389 (2017) 2328-2337. doi:10.1016/s0140-6736(17)31472-1
- Firestein, G. S., & McInnes, I. B. (2017). Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*, 46(2), 183-196.
- Flohé, L., Brigelius-Flohé, R., Saliou, C., Traber, M. G., & Packer, L. (1997).

- Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 22(6), 1115-1126.
- Fonseca, L. J. S. D., Nunes-Souza, V., Goulart, M. O. F., & Rabelo, L. A. (2019). Oxidative stress in rheumatoid arthritis: What the future might hold regarding novel biomarkers and add-on therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Freedman, P. (2020). History of Spices. *Handbook of Eating and Drinking: Interdisciplinary Perspectives*, 77-91.
- Gaafar, A. G., Abo-Youssef, A. M., Khalaf, M. M., & Abo-Saif, A. A. (2019). Protective effects of vitamin D and losartan in complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 32(2).
- Gabriel, S. E. (2001). The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 27, 269–281.
- Gawlik-Dziki, U., Świeca, M., Sułkowski, M., Dziki, D., Baraniak, B., & Czyż, J. (2013). Antioxidant and anticancer activities of *Chenopodium quinoa* leaves extracts—in vitro study. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 154–160.
- Gayoso CW, Lima EO, Oliveira VT, Pereira FA. Sensitivity of fungi isolated from onychomycosis to *Eugenia cariophyllata* essential oil and eugenol. *Fitoterapia* 2005; 76:247–249.
- Gelderman KA, Hultqvist M, Olsson LM, Bauer K, Pizzolla A, (2007) Rheumatoid arthritis: the role of reactive oxygen species in disease development and therapeutic strategies. *Antioxid Redox Signal* 9: 1541-1567.

- Ghanmi M., B. Satrani, M. Aberchane, M.R. Ismaili, A. Aafi, A. El Abid, *Plantes Aromatiques et Medicinales du Maroc, les milles et une vertu, Centre de Recherche Forestiere. Rabat, Maroc, 2011, p.130.*
- Ghonim, A., Abdeen, A., El-Shawarby, R., Abdel-Aleem, N., El-Shewy, E., Abdo, M., & Abdelhiee, E. (2017). Protective effect of cinnamon against cadmium-induced hepatorenal oxidative damage in rats. *International Journal of Pharmacology and Toxicology*, 5(1), 17-22.
- Golkar, P., Mosavat, N., & Jalali, S. A. H. (2020). Essential oils, chemical constituents, antioxidant, antibacterial and in vitro cytotoxic activity of different *Thymus* species and *Zataria multiflora* collected from Iran. *South African Journal of Botany*, 130, 250-258.
- Gonzalez-Alvaro, I., Ortiz, A. M., Seoane, I. V., Garcia-Vicuna, R., Martínez, C., & Gomariz, R. P. (2015). Biomarkers predicting a need for intensive treatment in patients with early arthritis. *Current pharmaceutical design*, 21(2), 170-181.
- Gou, K. J., Zeng, R., Dong, Y., Hu, Q. Q., Hu, H. W. Y., Maffucci, K. G., ... & Qu, Y. (2017). Anti-inflammatory and analgesic effects of *Polygonum orientale* L. extracts. *Frontiers in pharmacology*, 8, 562.
- Gould KS, Lister C. (2006).Flavonoid functions in plants. In: Andersen OM, Markham KR, editors. *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. London: CRC Press; pp. 397–440.
- Goyal, M., Kaur, H., Bhandari, M., Rizvanov, A. A., Khaiboullina, S. F., & Baranwal, M. (2018). Antioxidant and immune effects of water soluble polysaccharides isolated from *Cinnamomum verum* bark. *Bio Nano Science*, 8(3), 935–940.

- Gruenwald J., J.(2010). Freder and N. Armbruester, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 50, 822–834.
- Gulcin, I., Kaya, R., Goren, A. C., Akincioglu, H., Topal, M., Bingol, Z., & Alwasel, S. (2019). Anticholinergic, antidiabetic and antioxidant activities of cinnamon(*Cinnamomum verum*) bark extracts: Polyphenol contents analysis by LC-MS/MS. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 1511–1526.
- Gulcin, I., Kaya, R., Goren, A. C., Akincioglu, H., Topal, M., Bingol, Z., & Alwasel, S. (2019). Anticholinergic, antidiabetic and antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts: Polyphenol contents analysis by LC-MS/MS. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 1511–1526.
- Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*, 15(1), 195-218.
- Hadwan, M. H., & kadhum Ali, S. (2018). New spectrophotometric assay for assessments of catalase activity in biological samples. *Analytical biochemistry*, 542, 29-33.
- Haidari F, Mohammadshahi M, Abiri B, Zarei M, Fathi M. (2020). Cinnamon extract supplementation improves inflammation and oxidative stress induced by acrylamide: An experimental animal study. *Avicenna J Phytomed.*; 10(3): 243-252.
- Hajimonfarednejad, M., Ostovar, M., Raei, M. J., Hashempur, M. H., Mayer, J. G., & Heydari, M. (2019). Cinnamon: A systematic review of adverse events. *Clinical nutrition*, 38(2), 594-602.

- Halstead, J. A., & Stoten, S. (2010). Orthopedic nursing: Caring for patients with musculoskeletal disorders. *Bridgewater: Western Schools*.
- Hameed, I. H., Altameme, H. J., & Mohammed, G. J. (2016). Evaluation of antifungal and antibacterial activity and analysis of bioactive phytochemical compounds of *Cinnamomum zeylanicum* (Cinnamon bark) using gas chromatography-mass spectrometry. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(4), 1769.
- Hamidpour, R., Hamidpour, M., Hamidpour, S., & Shahlari, M. (2015). Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematocidal, acaracidal, and repellent activities. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5(2), 66–70.
- Handout on Health:Rheumatoid Arthritis([http:// www. niam. nih.gov/ health _info/ Reheumatic _Disease/default.asp](http://www.niam.nih.gov/health_info/Reheumatic_Disease/default.asp)).National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.August 2014.Retrieved July 2.,2015
- Hartel C., Strunk T., Bucsky P. and Schultz C. (2004): Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Journal of Cytokine*, 27: 101-106.
- Hayer, S., Bauer, G., Willburger, M., Sinn, K., Alasti, F., Plasenzotti, R., ... & Redlich, K. (2016). Cartilage damage and bone erosion are more prominent determinants of functional impairment in longstanding experimental arthritis than synovial inflammation. *Disease models & mechanisms*, 9(11), 1329-1338.
- He, W., Zhang, W., Zheng, Q., Wei, Z., Wang, Y., Hu, M., & Luo, C. (2019).

- Cinnamaldehyde causes apoptosis of myeloid-derived suppressor cells through the activation of TLR4. *Oncology Letters*, 18(3), 2420–2426.
- Helal, A., Tagliazucchi, D., Verzelloni, E., & Conte, A. (2014). Bioaccessibility of polyphenols and cinnamaldehyde in cinnamon beverages subjected to in vitro gastro-pancreatic digestion. *Journal of Functional Foods*, 7, 506-516.
- Hendawy, O. M., Ahmed, W. M. S., Abosaif, A. A., & Mahmoud, F. A. (2015). Effect of Atorvastatin and Vitamin D on Freund's Adjuvant-Induced Rheumatoid Arthritis in Rat. *J Bioequiv Availab*, 7, 090-094.
- Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW. *Clinical Chemistry Principles and Technics*, 2nd ed. Hagerstown, MD: Harper and Row; 1974:888.
- Hong, J. W., Yang, G. E., Kim, Y. B., Eom, S. H., Lew, J. H., & Kang, H. (2012). Anti-inflammatory activity of cinnamon water extract in vivo and in vitro LPS-induced models. *BMC complementary and alternative medicine*, 12(1), 1-8.
- Honorati, M. C., Neri, S., Cattini, L., & Facchini, A. (2006). Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(4), 345-352.
- Hossein, N., Abolfazl, M., Mahdi, S., & Ali, K. (2013). Effect of Cinnamon zeylanicum essence and distillate on the clotting time. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(19), 1339-1343.
- Howes, M. J. R. (2018). The evolution of anticancer drug discovery from plants. *The Lancet. Oncology*, 19(3), 293-294.
- Humphreys, J. H., Warner, A., Chipping, J., Marshall, T., Lunt, M., Symmons, D. P. M., & Verstappen, S. M. M. (2014). Mortality trends in patients

- with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis care & research*, 66(9), 1296-1301.
- Hussain, Z., Khan, J. A., Arshad, A., Asif, P., Rashid, H., & Arshad, M. I. (2019). Protective effects of *Cinnamomum zeylanicum* L. (Darchini) in acetaminophen-induced oxidative stress, hepatotoxicity and nephrotoxicity in mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 2285–2292. doi:10.1016/j.biopha.2018.11.123.
- Ingegnoli, F., Castelli, R., & Gualtierotti, R. (2013). Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease markers*, 35(6), 727-734.
- Inoue, M., Hayashi, S., & Craker, L. E. (2019). Role of medicinal and aromatic plants: Past, present, and future. *Pharmacognosy-Medicinal Plants*.pp13-14
- Iqbal, Z., Ashraf, T., Khan, A. A., Hussain, R., & Mudassar, M. (2016). Antihyperlipidemic efficacy of cinnamon in albino rats. *Asian J Agri Biol*, 4(1), 8-16.
- Jayaprakasha, G. K., & Rao, L. J. M. (2011). Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum*. *Critical reviews in food science and nutrition*, 51(6), 547-562.
- Jayaprakasha, G. K., Negi, P. S., Jena, B. S., and Jagan Mohan Rao, L. (2007). Antioxidant and antimutagenic activities of *Cinnamomum zeylanicum* fruit extracts. *Journal of Food Composition and Analysis*, 20, 330-336.
- Jitta, S. R., Daram, P., Gourishetti, K., Misra, C. S., Polu, P. R., Shah, A., ... & Lobo, R. (2019). *Terminalia tomentosa* bark ameliorates inflammation and arthritis in carrageenan induced inflammatory model and Freund's adjuvant-induced arthritis model in rats. *Journal of toxicology*, 2019.

- Joshi, K., Awte, S., Bhatnagar, P., Walunj, S., Gupta, R., Joshi, S., ... & Padalkar, A. S. (2010). *Cinnamomum zeylanicum* extract inhibits proinflammatory cytokine TNF: in vitro and in vivo studies. *Research In Pharmaceutical Biotechnology*, 2(2), 014-021.
- Joshi, S. C., Jain, P. K., & Sharma, Priyanka (2017). Antiatherosclerotic and lipid-lowering effects of *Cinnamomum verum* in cholesterol-fed rabbits. *International Journal Curent Pharmaceutical Research*, 9(1), 75–80.
- Kamdem, D. P., and Gage, D. A. (1995). Chemical Composition of Essential Oil from the Root Bark of *Sassafras albidum*. *Planta Med*, 61(6), 574-575.
- Kannappan, S., Jayaraman, T., Rajasekar, P., Ravichandran, M. K., & Anuradha, C. V. (2006). Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore medical journal*, 47(10), 858.
- Karlson, E. W., & Costenbader, K. H. (2010). Interpreting studies of interactions between RA risk factors. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(2), 72-73.
- Keskin C, Özen HC, Toker Z, Kizil G, Kizil G. (2018). Determination of in vitro antioxidant and antimicrobial properties of shoot and root extracts of *Astragalus diphtherites* FENZL var. *diphtherites* and *Astragalus gymnaopecias* RECH. FIL. obtained by different solvents. *Kahramanmaras Sutcu Imam University Journal of Natural Sciences*. 21(2), 157-166
- Khan, A., Safdar, M., Khan, M. M. A., Khattak, K. N., & Anderson, R. A. (2003). Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 26(12), 3215-3218.

- Khan, A., Safdar, M., Khan, M. M. A., Khattak, K. N., & Anderson, R. A. (2003). Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 26(12), 3215-3218.
- Kheroda Devi, M., Thangjam, I., & Singh, W. (2019). Phytochemical screening of selected twelve medicinal plants commonly used as spices and condiments in manipur, north-east India. *Int. J. Curr. Res. Life Sci*, 8, 2945-2947.
- Kim, S. H.; Hyun, S. H.; Choung, S. Y. Anti-Diabetic Effect of Cinnamon Extract on Blood Glucose in Db/Db Mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2006, 104(1), 119–123.
- Klareskog, L., Malmström, V., Lundberg, K., Padyukov, L., & Alfredsson, L. (2011). Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In *Seminars in immunology* (Vol. 23, No. 2, pp. 92-98). Academic Press.
- Kobayashi, Y. (2008). The role of chemokines in neutrophil biology. *American Journal Of Pathology*, 13(1), 2400–2407.
- Kothiwale, S. V., Patwardhan, V., Gandhi, M., Sohoni, R., & Kumar, A. (2014). A comparative tea tree oil, clove, and study of antiplaque and antigingivitis effects of herbal mouthrinse containing basil with commercially available essential oil mouthrinse. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(3), 316.
- Kothiwale, S. V., Patwardhan, V., Gandhi, M., Sohoni, R., & Kumar, A. (2014). A comparative study of antiplaque and antigingivitis effects of herbal mouthrinse containing tea tree oil, clove, and basil with commercially available essential oil mouthrinse. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(3), 316.
- Kowalski, R., Kowalska, G., Pankiewicz, U., Mazurek, A., Sujka, M.,

- Włodarczyk-Stasiak, M., & Kałwa, K. (2018). Effect of the method of rapeseed oil aromatisation with rosemary *Rosmarinus officinalis* L. on the content of volatile fraction. *Lwt*, *95*, 40-46.
- Kraan, M. C., Reece, R. J., Smeets, T. J., Veale, D. J., Emery, P., & Tak, P. P. (2002). Comparison of synovial tissues from the knee joints and the small joints of rheumatoid arthritis patients: Implications for pathogenesis and evaluation of treatment. *Arthritis & Rheumatism*, *46*(8), 2034-2038.
- Krummel, M. F., & Allison, J. P. (1995). CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *Journal of Experimental Medicine*, *182*(2), 459-465.
- Kubo, S., Nakano, K., Nakayamada, S., Hirata, S., Fukuyo, S., Sawamukai, N., ... & Tanaka, Y. (2016). Clinical, radiographic and functional efficacy of abatacept in routine care for rheumatoid arthritis patients: Abatacept Leading Trial for RA on Imaging Remission (ALTAIR) study. *Clinical and experimental rheumatology*, *34*(5), 834-841.
- Kumar, A., Shukla, R., Singh, P., Prasad, C. S., & Dubey, N. K. (2008). Assessment of *Thymus vulgaris* L. essential oil as a safe botanical preservative against post harvest fungal infestation of food commodities. *Innovative food science & emerging technologies*, *9*(4), 575-580.
- Kuptniratsaikul, V., Dajpratham, P., Taechaarpornkul, W., Buntragulpoontawee, M., Lukkanapichonchut, P., Chootip, C., ... & Laongpech, S. (2014). Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clinical Interventions in Aging*, *9*, 451.
- Lawrence, B. M. (Ed.). (2006). *Mint: the genus Mentha*. CRC Press. pp. 1–56.

- Lee, J. S., Jeon, S. M., Park, E. M., Huh, T. L., Kwon, O. S., Lee, M. K., & Choi, M. S. (2003). Cinnamate supplementation enhances hepatic lipid metabolism and antioxidant defense systems in high cholesterol-fed rats. *Journal of medicinal food*, 6(3), 183-191.
- Lee, Y. A., Kim, J. Y., Hong, S. J., Lee, S. H., Yoo, M. C., Kim, K. S., & Yang, H. I. (2007). Synovial proliferation differentially affects hypoxia in the joint cavities of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Clinical rheumatology*, 26(12), 2023-2029.
- Lestari, M. L., & Indrayanto, G. (2014). Curcumin. *Profiles of drug substances, excipients and related methodology*, 39, 113-204.
- Li, X., Li, J., & van der Werff, H. (2008). Cinnamomum. *Flora of China*, 7, 166-187
- Li, Y. X., Zhang, C., Pan, S., Chen, L., Liu, M., Yang, K., ... & Tian, J. (2020). Analysis of chemical components and biological activities of essential oils from black and white pepper (*Piper nigrum* L.) in five provinces of southern China. *Lwt*, 117, 108644.
- Lin C.C., S.J. Wu, C.H. Chang, L.K. Ng.(2003). Antioxidant activity of *Cinnamomum cassia* *Phytother Res*, 17, pp. 726-730.
- Lin, Y.-J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). *Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. Cells*, 9(4), 880.
- Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E. D., Leigh, R., & Kim, H. (2013). A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 9(1), 1-25.

- Lleo, A.; Invernizzi, P.; Gao, B.; Podda, M. & Gershwin, M. E. (2010). Definition of human autoimmunity - autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 9, A259–A266.
- Lopes, B. P., Gaique, T. G., Souza, L. L., Paula, G. S. M., Kluck, G. E. G., Atella, G. C., ... Oliveira, K. J. (2015). Cinnamon extract improves the body composition and attenuates lipogenic processes in the liver and adipose tissue of rats. *Food & Function*, 6(10), 3257–3265.
- Lu J, Zhang K, Nam S, Anderson RA, Jove R, Wen W.(2010) Novel angiogenesis inhibitory activity in cinnamon extract blocks VEGFR2 kinase and downstream signaling. *Carcinogenesis*;31:481–488.
- MacGregor, A. J.; Snieder, H.; Rigby, A. S.; Koskenvuo, M.; Kaprio, J.; Aho, K. & Silman, A. J. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis and Rheumatism*, 43(1), 30–37.
- Mahady, G. B., Pendland, S. L., Yun, G., & Lu, Z. Z. (2002). Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer research*, 22(6C), 4179-4181.
- Mahdi, H. J., Khan, N. A. K., Asmawi, M. Z. B., Mahmud, R., Vikneswaran, A., & Murugaiyah, L. (2018). In vivo anti-arthritis and anti-nociceptive effects of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves on complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis in rats. *Integrative medicine research*, 7(1), 85-94.
- Mahdi, Montadher Ali, Mustafa Taha Mohammed, Abdulkadir Mohammed Noori Jassim, and Awatif I. Mohammed. (2018). "Phytochemical Content and Anti-Oxidant Activity of *Hylocereus undatus* and study of toxicity and the ability Of wound treatment." *Plant Archives* 18(2): 2672–80.

- Maheshwari, R. K., Chauhan, A. K., Gupta, A., and Sharma, S. (2013). Cinnamon: An Imperative Spice for Human Comfort. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science*, 2(5), 131-145.
- Malik, J., Munjal, K., and Deshmukh, R., 2015. Attenuating effect of standardized lyophilized *Cinnamomum zeylanicum* bark extract against streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 26 (3), 275–285.
- Mateen S., S. Moin, A. Q. Khan, A. Zafar, N. Fatima, (2016). Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis, *PLoS One* 11, e0152925.
- Mazimba, O., Wale, K., Tebogo, E., Tebogo, E., & Kwape Shetonde, O. (2015). *Cinnamomum verum*: Ethylacetate and methanol extracts antioxidant and antimicrobial activity. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 3(3), 28–32.
- Medeiros, M. M., de Oliveira, B. M., de Cerqueira, J. V., Quixadá, R. T., & de Oliveira, Í. M. (2015). Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes (Disease Activity Score 28 measured with ESR and CRP, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index) and agreement of disease activity states with various cut-off points in a Northeastern Brazilian population. *Revista brasileira de reumatologia*, 55(6), 477-484
- Mehrim, A. I., & Salem, M. F. (2013). Medicinal herbs against aflatoxicosis in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*): Clinical signs, postmortem lesions and liver histopathological changes. *Egyptian Journal of Aquatic Research*, 3, 13–15.

- Melrose, J., Perroy, R., and Careas, S. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edn. Cambridge: Cambridge University Press.
- Morimoto, M., Mitsukawa, M., Fujiwara, C., Kawamura, Y., & Masuda, S. (2019). Inhibition of mRNA processing activity from ginger-, clove-and cinnamon-extract, and by two ginger constituents, 6-gingerol and 6-shogaol. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 83(3), 498–501.
- Moselhy S.S., H.K. Ali Hepatoprotective effect of cinnamon extracts against carbon tetrachloride induced oxidative stress and liver injury in rats *Biol Res*, 42 (2009), pp. 93-98
- Mourão, A. F.; Canhão, H.; Sousa, E.; Cascão, R.; da Costa, J. B.; de Almeida, L. S.; Oliveira, M.E.; Gomes, M.M.; Queiroz, M.V.& Fonseca, J. E. (2010). From a neutrophilic synovial tissue infiltrate to a challenging case of rheumatoid arthritis. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 35(2).
- Mukherjee PK, Maity N, Nema NK, Sarkar BK (2011) Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine* 19: 64-73.
- Multiple Metabolic Pathways Involved in Insulin Signaling and Intestinal Lipoprotein Metabolism of Small Intestinal Enterocytes. *Nutrition* 2012, 28(11), 1172–1179.
- Muruganathan G., Sudheer K. G., Sathya C. P., Mohan S. Anti-arthritis and anti-inflammatory constituents from medicinal plants. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013;3(4):161–164.
- Mythilypriya, R., Shanthi, P., & Sachdanandam, P. (2008). Salubrious effect of Kalpaamruthaa, a modified indigenous preparation in adjuvant-induced arthritis in rats—a biochemical approach. *Chemico-biological interactions*, 173(2), 148-158.

- Nam, J., Park, Y., Kim, M. S., & Kim, J. Y. (2019). Anti-inflammatory effects of cinnamon extracts on an animal model of intestinal inflammation (P06-088-19). *Current developments in nutrition*, 3(Supplement_1), nzz031-P06.
- Newkirk, M. M. (2002). Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity. *Clinical immunology*, 104(1), 1-13.
- Newton, J. L., Harney, S. M. J., Wordsworth, B. P., & Brown, M. A. (2004). A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes & Immunity*, 5(3), 151-157.
- Nimesh, S. (2018). Herbal drug is better than allopathic drug in the treatment of rheumatoid arthritis. *Indian J Pharmacol*, 5, 539-545.
- Ning, C., Ning, S., Luo, H., & Yan, L. (2020). Juglanin attenuated adjuvant-induced arthritis via inactivating NF- κ B/I κ B α and a disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin-1 repeat pathways in experimental rats. *Pharmacognosy Magazine*, 16(72), 803.
- Noorolahi, Z., Sahari, M. A., Barzegar, M., Doraki, N., & Naghdi Badi, H. (2013). Evaluation antioxidant and antimicrobial effects of cinnamon essential oil and echinacea extract in Kolompe. *Journal of Medicinal Plants*, 1(45), 14-28.
- ocesses. *J. Agric. Food Chem.* 53: 4762- 4765 - Sulaiman, S. (2013). Extraction of Essential Oil from *Cinnamomum Zeylanicum* by Various Methods as a Perfume Oil. Universiti Malaysia Pahang.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2) , 351-358.

- Ong, C. K. S., Lirk, P., Tan, C. H., & Seymour, R. A. (2007). An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical medicine & research*, 5(1), 19-34.
- Onwuliri, F. C. (2004). Antimicrobial studies of the extracts of *Acalypha willkesiana* L. on microorganisms associated with wound and skin infections. *West African Journal of Biological Science*, 15, 15-19.
- Owens, C. W. I., & Belcher, R. V. (1965). A colorimetric micro-method for the determination of glutathione. *Biochemical Journal*, 94(3), 705.
- Palazzi, C., Buskila, D., D'Angelo, S., D'Amico, E., & Olivieri, I. (2012). Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*, 11(9), 659-663.
- Pandey, A. K., Kumar, P., Singh, P., Tripathi, N. N., & Bajpai, V. K. (2017). Essential oils: Sources of antimicrobials and food preservatives. *Frontiers in microbiology*, 7, 2161.
- Parry, R. V., Chemnitz, J. M., Frauwirth, K. A., Lanfranco, A. R., Braunstein, I., Kobayashi, S. V., ... & Riley, J. L. (2005). CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Molecular and cellular biology*, 25(21), 9543-9553.
- Patel, S. S., & Patel, V. D. (2018). Catechin attenuates complete Freund's adjuvant induced rheumatoid arthritis: role of histidine decarboxylase. *Int J Complement Alt Med*, 11(3), 187-191.
- Patil, U. K., Saraf, S., & Dixit, V. K. (2004). Hypolipidemic activity of seeds of *Cassia tora* Linn. *Journal of ethnopharmacology*, 90(2-3), 249-252.
- Pereira R, O., & M Cardoso, S. (2013). Overview on *Mentha* and *Thymus*

- polyphenols. *Current Analytical Chemistry*, 9(3), 382-396.
- PEREIRA, R., & dos SANTOS, O. G. (2013). Plantas condimentares: cultivo e utilização. *Embrapa Agroindústria Tropical-Documentos (INFOTECA-E)*.
- Petrovska, B. B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy reviews*, 6(11), 1.
- Phull A.R., B. Nasir, I.U. Haq, S.J. Kim, Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis, *Chem. Biol. Interact.* 281 (2018) 121-136.
- Pishdad, S., Nadjarzadeh, A., Abargouei, A. S., Nazari, E. K., & Papoli, M. (2018). Effect of cumin and cinnamon on lipid profile in middle-aged women with dyslipidemia: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Progress in Nutrition*, 20, 232-237.
- Pramod, K., Ansari, S. H., and Ali, J. (2010). Eugenol: A Natural Compound with Versatile Pharmacological Actions. *Natural Product Communications*, 5(12), 1999-2006.
- Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091-20112.
- Purushothaman, B., PrasannaSrinivasan, R., Suganthi, P., Ranganathan, B., Gimun, J., & Shanmugam, K. (2018). A comprehensive review on *Ocimum basilicum*. *Journal of Natural Remedies*, 18(3), 71-85.
- Pushpitha, N. P. (2006). The Design and Construction of Appropriate Cinnamon Processing Device to Intensify the Cinnamon Peeling Industry. Thesis at Ruhunu University, Sri Lanka.
- Qabaha, K., Abu-Lafi, S., & Al-Rimawi, F. (2017). Anti-inflammatory

- Activities of Ethanolic Extracts of curcuma Longa (Turmeric) and cinnamon (*Cinnamomum verum*). *Journal of Food and Nutrition Research*, 5(9), 668–673.
- Qadir, M. M. F., Bhatti, A., Ashraf, M. U., Sandhu, M. A., Anjum, S., & John, P. (2018). Immunomodulatory and therapeutic role of *Cinnamomum verum* extracts in collageninduced arthritic BALB/c mice. *Inflammopharmacology*, 26(1), 157–170.
- Qian, C., Kuang, M., & Wang, Y. (2017). Effect of qianghuo erhuang decoction on T regulatory and T helper 17 cells in treatment of adjuvant-induced arthritis in rats. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.
- Qin, B.; Dawson, H. D.; Schoene, N. W.; Polansky, M. M.; Anderson, R. A. Cinnamon Polyphenols Regulate
- Qusti, S., El Rabey, H. A., & Balashram, S. A. (2016). The Hypoglycemic and Antioxidant Activity of Cress Seed and Cinnamon on Streptozotocin Induced Diabetes in Male Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–15.
- Rahman, E. A. N. S., Abdel-Haleem, A. M., & Al Mudhaffar, H. M. (2010). Anti diabetic effects of cinnamon powder and cinnamon aqueous extract on serum glucose of rats. 183-197.
- Raj Singh, L. (2019). C. Golden Shower: A Wonder Medicinal Plant and Its Processing Technology. *Indian J. Appl. Res*, 9, 66-67.
- Ranasinghe, P., Jayawardana, R., Galappaththy, P., Constantine, G. R., de Vas Gunawardana, N., & Katulanda, P. (2012). Efficacy and safety of “true” cinnamon(*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*,

- 29(12), 1480–1492.
- Ranasinghe, P., Pigera, S., Premakumara, G. S., Galappaththy, P., Constantine, G. R., & Katulanda, P. (2013). Medicinal properties of ‘true’cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC complementary and alternative medicine*, 13(1), 1-10.
- Rantapaää-Dahlqvist, S.; Jong, B. A. W. D.; Berglin, E.; Hallmans, G.; Wadell, G.; Stenlund, H., Sundin, U.& Venrooij, W. J. Van. (2003). Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(10), 2741–2749.
- Rao, P. V., & Gan, S. H. (2014). Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Ravindran, P. N., Nirmal-Babu, K., and Shylaja, M. (Eds.). (2003). Cinnamon and Cassia: The Genus *Cinnamomum*. India, Kerala: CRC Press Kerala India.
- Reddy, R. C., Vatsala, P. G., Keshamouni, V. G., Padmanaban, G., & Rangarajan, P. N. (2005). Curcumin for malaria therapy. *Biochemical and biophysical research communications*, 326(2), 472-474
- Saccol, R. D. S. P., da Silveira, K. L., Adefegha, S. A., Manzoni, A. G., da Silveira, L. L., Coelho, A. P. V., ... & Leal, D. B. R. (2019). Effect of quercetin on E-NTPDase/E-ADA activities and cytokine secretion of complete Freund adjuvant–induced arthritic rats. *Cell biochemistry and function*, 37(7), 474-485.
- Sahreen, S., Khan, M. R., & Khan, R. A. (2013). Ameliorating effect of various fractions of *Rumex hastatus* roots against hepato- and testicular toxicity

- caused by CCl₄. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 325406.
- Saleem, A., Saleem, M., Akhtar, M. F., Shahzad, M., & Jahan, S. (2020). Moringa rivae leaf extracts attenuate Complete Freund's adjuvant-induced arthritis in Wistar rats via modulation of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Inflammopharmacology*, 28(1), 139-151.
- Salehi, B., Valussi, M., Jugran, A. K., Martorell, M., Ramírez-Alarcón, K., Stojanović-Radić, Z. Z., ... & Sharifi-Rad, J. (2018). Nepeta species: From farm to food applications and phytotherapy. *Trends in food science & technology*, 80, 104-122.
- Sangeetha, M., Chamundeeswari, D., Babu, C. S., Rose, C., & Gopal, V. (2020). Attenuation of oxidative stress in arthritic rats by ethanolic extract of Albizia procera benth bark through modulation of the expression of inflammatory cytokines. *Journal of ethnopharmacology*, 250, 112435.
- Saranya, B., Sulfikarali, T., Chindhu, S., Muneeb, A. M., Leela, N. K., & Zachariah, T. J. (2017). Turmeric and cinnamon dominate in antioxidant potential among four major spices. *Journal of Spices and Aromatic Crops*, 26(1), 27–32.
- Šarić-Kundalić, B., Fialová, S., Dobeš, C., Ölzant, S., Tekel'ová, D., Grančai, D., & Saukel, J. (2009). Multivariate numerical taxonomy of Mentha species, hybrids, varieties and cultivars. *Scientia Pharmaceutica*, 77(4), 851-876.
- Schink, A., Naumoska, K., Kitanovski, Z., Kampf, C. J., Frohlich-Nowoisky, J., Thines, E., & Lucas, K. (2018). Anti-inflammatory effects of cinnamon extract and identification of active compounds influencing the TLR2 and TLR4 signaling pathways. *Food & Function*, 9(11), 5950–5964.

- Sevindik, M. (2018). Pharmacological properties of *Mentha* species. *J Tradit Med Clin Natur*, 7(259), 2.
- Shahrestan, F., Jafari, P., Gharebaghi, A., Khani Farahani, I., & Shahrestan, E. (2020). Effect of Bioflora and Cinnamon Extract Consumption on Dyslipidemia and Cardiovascular Disease in a Diabetic Rat Model. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 23(2), 198-209.
- Sharifi-Rad, M., Roberts, T. H., Matthews, K. R., Bezerra, C. F., Morais-Braga, M. F. B., Coutinho, H. D., & Sharifi-Rad, J. (2018). Ethnobotany of the genus *Taraxacum*—*Phytochemicals and antimicrobial activity*. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2131-2145.
- Sharma, H., Chauhan, P., & Singh, S. (2018). Evaluation of the anti-arthritic activity of *Cinnamomum cassia* bark extract in experimental models. *Integrative medicine research*, 7(4), 366-373.
- Shekarchizadeh-Esfahani, P., Heydarpour, F., Izadi, F., & Jalili, C. (2021). The effect of cinnamon supplementation on liver enzymes in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 102699.
- Shen, Y., Fukushima, M., Ito, Y., Muraki, E., Hosono, T., Seki, T., & Ariga, T. (2010). Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 74(12), 2418-2425.
- Sheng, X., Zhang, Y., Gong, Z., Huang, C., & Zang, Y. Q. (2008). Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR research*, 2008.

- Sheryl ,H, Salomon .(2019). Comprehensive Guide to Using and Reaping the Health Benefits of This Popular Ancient Spice
- Shihabudeen, H. M. S., Priscilla, D. H., & Thirumurugan, K. (2011). Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutrition & metabolism*, 8(1), 1-11.
- Shihabudeen, H. M. S., Priscilla, D. H., & Thirumurugan, K. (2011). Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutrition & metabolism*, 8(1), 1-11.
- Shihata, A. E. T. A., & Mrak, E. M. (1952). Intestinal yeast floras of successive populations of *Drosophila*. *Evolution*, 325-332.
- Shishehbor, F., Rezaeyan Safar, M., Rajaei, E., & Haghhighizadeh, M. H. (2018). Cinnamon Consumption Improves Clinical Symptoms and Inflammatory Markers in Women With Rheumatoid Arthritis. *Journal of the American College of Nutrition*, 1–6.
- Shokri, G., Fathi, H., Jafari Sabet, M., Nasri Nasrabadi, N., & Ataee, R. (2015). Evaluation of antidiabetic effects of hydroalcoholic extract of green tea and cinnamon on streptozotocin- induced diabetic rats. *Pharmaceutical and Biomedical Research*, 1(2), 20–29.
- Silva, J. C. D., Mariz, H. A., Rocha Júnior, L. F. D., Oliveira, P. S. S. D., Dantas, A. T., Duarte, A. L. B. P., ... & Pitta, M. G. D. R. (2013). Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics*, 68(6), 766-771.
- Singer, J. M., & Plotz, C. M. (1956). The latex fixation test. II. Clinical results

- in rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 21, 888-92.
- Singh R. (2004). Medicinal plants: A review. *Journal of Plant Sciences*. 3(1-1), 50-55.
- Singh, D.; Gupta, R.; Saraf, S. A. Herbs—Are They Safe Enough? an Overview. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2012, 52(10), 876–898.
- Singh, V. S., Dhawale, S. C., Shakeel, F., Faiyazuddin, M., & Alshehri, S. (2021). Antiarthritic Potential of *Calotropis procera* Leaf Fractions in FCA-Induced Arthritic Rats: Involvement of Cellular Inflammatory Mediators and Other Biomarkers. *Agriculture*, 11(1), 68.
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, .(2018). Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*;4:18001.
- Smolen, J. S., Landewé, R., Breedveld, F. C., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., ... & Van Der Heijde, D. (2010). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(6), 964-975.
- Sohrabi, R., Pazgoohan, N., Seresht, H. R., & Amin, B. (2017). Repeated systemic administration of the cinnamon essential oil possesses anti-anxiety and anti-depressant activities in mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(6), 708.
- Soliman, M. M., Attia, H. F., El-Shazly, S. A., & Saleh, O. M. (2012). Biomedical effects of cinnamon extract on obesity and diabetes relevance in Wistar rats. *American Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2(3), 133-135.

- Sostres, C., Gargallo, C. J., Arroyo, M. T., & Lanas, A. (2010). Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 24(2), 121-132.
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754.
- Stadtman ER. *Curr Med Chem* 2004; 11:1105.
- Staheli, L. T., Hall, J. G., Jaffe, K. M., & Paholke, D. O. (Eds.). (1998). *Arthrogryposis: a text atlas*. Cambridge university press. pp. 55-73.
- Stewart, J. J., Agosto, H., Litwin, S., Welsh, J. D., Shlomchik, M., Weigert, M., & Seiden, P. E. (1997). A solution to the rheumatoid factor paradox: pathologic rheumatoid factors can be tolerized by competition with natural rheumatoid factors. *The Journal of Immunology*, 159(4), 1728-1738.
- Subash Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. 2006. Cinnamaldehyde-A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine* 14:15-22.
- Sulaiman, S. (2013). Extraction of Essential Oil from *Cinnamomum Zeylanicum* by Various Methods as a Perfume Oil. Universiti Malaysia Pahang.
- Süntar, I., Akkol, E. K., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2012). Wound healing and antioxidant properties: do they coexist in plants?. *Free Radicals and Antioxidants*, 2(2), 1-7.
- Susilowati, R., & Setiawan, A. M. (2020). *Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume and *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr. extract combination

- ameliorate lipid profile and heart oxidative stress in hyperlipidemic mice. *Veterinary World*, 13(7), 1404.
- Taher M, Abdul Majid FA, Sarmidi MR. *Med J Malaysia* 2004; 59 Suppl B: 97.
- Takooree, H., Aumeeruddy, M. Z., Rengasamy, K. R., Venugopala, K. N., Jeewon, R., Zengin, G., & Mahomoodally, M. F. (2019). A systematic review on black pepper (*Piper nigrum L.*): From folk uses to pharmacological applications. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(sup1), S210-S243.
- Theodorsen, L., & Strømme, J. H. (1976). γ -Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide: the substrate of choice for routine determinations of γ -glutamyltransferase activity in serum?. *Clinica Chimica Acta*, 72(2), 205-210.
- Thooptianrat T, Chaveerach A, Sudmoon R, Tanee T, Liehr T, et al. (2017). Screening of phytochemicals and toxicity of medicinal plants, *Dillenia* species, reveals potential natural product resources. *Journal of Food Biochemistry*. 41(3), e12363.
- Tietz NW.(1990). Serum triglyceride determination: *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Saunders Co, Philadelphia, pp 554-556
- Tietz, N. W., Burtis, C. A., Duncan, P., Ervin, K., Petittclerc, C. J., Rinker, A. D., ... & Zygowicz, E. R. (1983). A reference method for measurement of alkaline phosphatase activity in human serum. *Clinical chemistry*, 29(5), 751-761.
- Tietz, N. W., Pruden, E. L., & Fuhrman, S. A. (Eds.). (1995). *Clinical guide to laboratory tests*. Saunders:544–5.

- Townsend MJ (2014) Molecular and cellular heterogeneity in the Rheumatoid Arthritis synovium: clinical correlates of synovitis. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 28(4):539-549.
- Trujillo, J., Chirino, Y. I., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A. C., Tapia, E., & Pedraza-Chaverri, J. (2013). Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox biology*, 1(1), 448-456.
- Ujah FO. Medicinal potentials of green tea. In: Egbuna C, Kumar S, Ifemeje JC, Kurhekar JV,(2019). editors. *Phytochemistry. Volume 2: Pharmacognosy, nanomedicine, and contemporary issues*. Toronto: Apple Academic Press;. p. 257–70.
- Usta, J., Kreydiyyeh, S., Bajakian, K., and Nakkash-Chmairie, H. (2002). In vitro effect of eugenol and cinnamaldehyde on membrane potential and respiratory chain complexes in isolated rat liver mitochondria. *Food Chem. Toxicol.* 40: 935–940.
- Usta, J., Kreydiyyeh, S., Barnabe, P., Bou-Moughlabay, Y., & Nakkash-Chmairie, H. (2003). Comparative study on the effect of cinnamon and clove extracts and their main components on different types of ATPases. *Human & experimental toxicology*, 22(7), 355-362. Cos P, De Bruyne T, Hermans N, Apers S, Berghe DV, Vlietinck AJ. *Curr Med Chem* 2004; 11:1345.
- Usta, J., Kreydiyyeh, S., Barnabe, P., Bou-Moughlabay, Y., & Nakkash-Chmairie, H. (2003). Comparative study on the effect of cinnamon and clove extracts and their main components on different types of ATPases. *Human & experimental toxicology*, 22(7), 355-362.
- Vafa, M., Mohammadi, F., Shidfar, F., Sormaghi, M. S., Heidari, I., Golestan, B., & Amiri, F. (2012). Effects of cinnamon consumption on glycemic

- status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *International journal of preventive medicine*, 3(8), 531.
- Van den Bekerom, M. P., Sjer, A., Somford, M. P., Bulstra, G. H., Struijs, P. A., & Kerkhoffs, G. M. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 23(8), 2390-2399.
- Vane, J. R. (2004). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature new biology*, 231(25), 232-235.
- Vangalapati M., N. Sree Satya, D. Surya Prakash, and S. Avanigadda, "A review on pharmacological activities and clinical effects of cinnamon species," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 3, no. 1, pp. 653–663, 2012.
- Vanschoonbeek, K., Thomassen, B. J., Senden, J. M., Wodzig, W. K., & van Loon, L. J. (2006). Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *The Journal of nutrition*, 136(4), 977-980.
- Vasconcelos, N. G., Croda, J., & Simionatto, S. (2018). Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: A review. *Microbial pathogenesis*, 120, 198–203.
- Venugopal R, Liu RH (2012) Phytochemicals in diets for breast cancer prevention: The importance of resveratrol and ursolic acid. *Food Sci Hum Wellness* 1: 1-13.
- Vera-Ramirez, L., Pérez-Lopez, P., Varela-Lopez, A., Ramirez-Tortosa, M., Battino, M., & Quiles, J. L. (2013). *Curcumin and liver disease*.

- Biofactors*, 39(1), 88-100.
- Vetal, S., Bodhankar, S. L., Mohan, V., & Thakurdesai, P. A. (2013). Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of type-A procyanidine polyphenols from bark of *Cinnamomum zeylanicum* in rats. *Food Science and Human Wellness*, 2(2), 59–67.
- Vijayalaxmi, A., Bakshi, V., Begum, N., Kowmudi, V., Naveen, K. Y., & Reddy, Y. (2015). Anti-arthritic and anti inflammatory activity of beta caryophyllene against Freund's complete adjuvant induced arthritis in wistar rats. *Journal of Bone Reports & Recommendations*, 1(29), 1-10.
- Volin, M. V., Harlow, L. A., Woods, J. M., Campbell, P. L., Amin, M. A., Tokuhira, M., & Koch, A. E. (1999). Treatment with sulfasalazine or sulfapyridine, but not 5-aminosalicylic acid, inhibits basic fibroblast growth factor–induced endothelial cell chemotaxis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 42(9), 1927-1935.
- Vongsak B, Sithisarn P, Mangmool S, Thongpraditchote S, Wongkrajang Y, et al. (2013) Maximizing total phenolics, total flavonoids contents and antioxidant activity of *Moringa oleifera* leaf extract by the appropriate extraction method *Ind. Crops Prod* 44: 566-571.
- Wahlin, B. (2019). Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: aspects of pathogenesis and risk (Doctoral dissertation, Umeå universitet).
- Wang, T.; Sun, X.; Zhao, J.; Zhang, J.; Zhu, H.; Li, C. & Li, N. (2015). Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(6), 1293-1301.

- Westwood, O. M., Nelson, P. N., & Hay, F. C. (2006). Rheumatoid factors: what's new?. *Rheumatology*, 45(4), 379-385.
- Wiesehofer, J. Spices. 2012. In *The Encyclopedia of Ancient History*; Blackwell Publishing: Hoboken, NJ, USA.
- Winyard, P.G., Zhang, Z., Blake, D.R., 1997. In: Thomas, C.E., Kalyanaraman, B. (Eds.), *Oxygen Radicals and Disease Process*, pp. 85–99.
- Wisal, G. A. (2018). Antibacterial and Antifungal Effect of Cinnamon. *Microbiology Research Journal International*, 23(6), 1–8.
- World Health Organisation Staff, & World Health Organization. (2004). *Laboratory Biosafety Manual*. World Health Organization.
- Wright E, L., B Frye, J., Gorti, B., N Timmermann, B., & L Funk, J. (2013). Bioactivity of turmeric-derived curcuminoids and related metabolites in breast cancer. *Current pharmaceutical design*, 19(34), 6218-6225.
- Wu, Z., Tan, B., Liu, Y., Dunn, J., Martorell Guerola, P., Tortajada, M., ... & Ji, P. (2019). Chemical composition and antioxidant properties of essential oils from peppermint, native spearmint and scotch spearmint. *Molecules*, 24(15), 2825.
- Xu, Q., Zhou, Y., Zhang, R., Sun, Z., & Cheng, L. (2017). Antiarthritic Activity of Qi-Wu Rheumatism Granule (a Chinese Herbal Compound) on Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritis in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1–13.
- Yang, L., Liu, R., Fan, A., Zhong, G., & He, J. (2021). *Dendropanax dentiger* (Harms) Merr. root and its major constituents exert therapeutic effect on adjuvant-induced arthritis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 267, 113631.

- Yap, P. S., Krishnan, T., Chan, K. G., & Lim, S. H. (2015). Antibacterial mode of action of *Cinnamomum verum* bark essential oil, alone and in combination with piperacillin, against a multi-drug-resistant *Escherichia coli* strain. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(8), 1299–1306.
- Yassine, E. Z., Dalila, B., Latifa, E. M., Smahan, B., Lebtar, S., Sanae, A., & Abdellah, F. (2016). Phytochemical screening, anti-inflammatory activity and acute toxicity of hydro-ethanolic, flavonoid, tannin and mucilage extracts of *Lavandula stoechas* L. from Morocco. *Int J Pharm Phytochem Res*, 8(1), 31-37.
- Yousefifar, H., & Imungi, C. N. K. J. K. (2018). Antidiabetic and antioxidant properties of methanolic extract for a diabetic supplement developed from drumsticks leaves (*Moringa oleifera*), garlic (*Allium sativum*) and cinnamon (*Cinnamomum verum*) powders. *Food Science and Quality Management*, 79, 9–16.
- Yousefifar, H., & Imungi, C. N. K. J. K. (2018). Antidiabetic and antioxidant properties of methanolic extract for a diabetic supplement developed from drumsticks leaves (*Moringa oleifera*), garlic (*Allium sativum*) and cinnamon (*Cinnamomum verum*) powders. *Food Science and Quality Management*, 79, 9–16.
- Yuan, X., Han, L., Fu, P., Zeng, H., Lv, C., Chang, W., & Fan, T. (2018). Cinnamaldehyde accelerates wound healing by promoting angiogenesis via up-regulation of PI3K and MAPK signaling pathways. *Laboratory Investigation*, 98(6), 783–798.
- Zhang, G., Kandhare, A. D., Mukherjee, A. A., Bodhankar, S. L., & Yin, H.

- (2019). Ameliorative effect of morin, a plant flavonoid against Freund's complete adjuvant-induced polyarthritis in rats. *Pharmacognosy Magazine*, 15(60), 43.
- Zhang, X., Dong, Y., Dong, H., Zhang, W., & Li, F. (2017). Investigation of the effect of phlomiside F on complete Freund's adjuvant-induced arthritis. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(2), 710–716.
- Zhu, C., Yan, H., Zheng, Y., Santos, H. O., Macit, M. S., & Zhao, K. (2020). Impact of Cinnamon Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 102517.
- Zhu, L., Zhang, Z., Xia, N., Zhang, W., Wei, Y., Huang, J., ... & Yang, L. (2020). Anti-arthritic activity of ferulic acid in complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis in rats: JAK2 inhibition. *Inflammopharmacology*, 28(2), 463-473.
- Zhu, R., Liu, H., Liu, C., Wang, L., Ma, R., Chen, B., ... & Gao, S. (2017). Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. *Pharmacological research*, 122, 78-89.

الملاحق

APPENDIXES

الملحق (1) تأثير الوقائي لمستخلص القرفة على وزن الجسم
وسمك القدم في ذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب
المفاصل

سمك القدم	التغير في الوزن	المجاميع
0.09	0.27	مجموعة السيطرة السالبة (G1)
0.33	0.04	مجموعة السيطرة الموجبة (G2)
0.22	0.05	مجموعة الوقائية (1) (G3)
0.25	0.07	مجموعة الوقائية (2) (G4)
0.15	0.06	مجموعة الوقائية (3) (G5)
0.07	0.24	مجموعة المستخلص (1) (G6)
0.08	0.24	مجموعة المستخلص (2) (G7)
0.06	0.25	مجموعة المستخلص (3) (G8)

جدول (2) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على مستوى C-reactive
protein و عامل الروماتويد (RF) في دم الذكور الجرذان البيض المستحدث
بها التهاب المفاصل

L.S.D	متوسطات RF	L.S.D	متوسطات CRP	المجاميع
4.429	14.297	1.232	6.460	مجموعة السيطرة السالبة (G1)
	43.167		21.800	مجموعة السيطرة الموجبة (G1)
	41.267		9.11	مجموعة الوقائية (1) (G3)
	36.267		9.88	مجموعة الوقائية (2) (G4)
	30.400		11.33	مجموعة الوقائية (3) (G5)
	21.903		20.940	مجموعة المستخلص (1) (G6)
	19.483		17.380	مجموعة المستخلص (2) (G7)
	18.840		12.540	مجموعة المستخلص (3) (G8)

الملحق (3) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على انزيمات الكبد ALP و AST في دم الذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل

L.S.D	متوسطات AST	L.S.D	متوسطات ALP	المجاميع
76.63	94.20	6.632	246.40	مجموعة السيطرة السالبة (G1)
	540.80		667.20	مجموعة السيطرة الموجبة (G2)
	347.40		639.80	مجموعة الوقائية (1) (G3)
	251.80		569.80	مجموعة الوقائية (2) (G4)
	206.40		463.00	مجموعة الوقائية (3) (G5)
	115.20		265.40	مجموعة المستخلص (1) (G6)
	143.60		285.00	مجموعة المستخلص (2) (G7)
	125.80		285.60	مجموعة المستخلص (3) (G8)

الملحق (4) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على انزيمات الكبد AIT و GGT في دم الذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل

L.S.D	متوسطات GGT	L.S.D	متوسطات AIT	المجاميع
0.844	4.16	2.321	22.20	مجموعة السيطرة السالبة (G1)
	19.38		93.80	مجموعة السيطرة الموجبة (G1)
	14.80		91.98	مجموعة وقائية (1) (G3)
	12.12		78.70	مجموعة وقائية (2) (G4)
	8.48		61.26	مجموعة وقائية (3) (G5)
	3.86		44.00	مجموعة المستخلص (1) (G6)
	3.84		34.00	مجموعة المستخلص (2) (G7)
	3.68		34.40	مجموعة المستخلص (3) (G8)

الملحق (5) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على مستويات الدهون
 TG و TC في دم الذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب
 المفاصل

L.S.D	متوسطات TC	L.S.D	متوسطات TG	المجاميع
3.305	73.80	3.916	40.40	مجموعة السيطرة السالبة (G1)
	142.22		120.08	مجموعة السيطرة الموجبة (G2)
	134.71		111.11	مجموعة الوقائية (1) (G3)
	117.17		102.53	مجموعة الوقائية (2) (G4)
	94.12		87.28	مجموعة الوقائية (3) (G5)
	76.80		76.60	مجموعة المستخلص (1) (G6)
	78.60		73.20	مجموعة المستخلص (2) (G7)
	79.20		81.80	مجموعة المستخلص (3) (G8)

الملحق (6) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على مستويات الدهون
 HDLp و LDL في دم الذكور الجرذان البيض المستحدث بها التهاب
 المفاصل

L.S.D	متوسطات HDLp	L.S.D	متوسطات LDL	المجاميع
1.703	28.60	6.215	36.54	مجموعة السيطرة السالبة (G1)
	16.36		100.75	مجموعة السيطرة الموجبة (G2)
	19.16		91.44	مجموعة الوقائية (1) (G3)
	22.23		74.63	مجموعة الوقائية (2) (G4)
	23.14		55.51	مجموعة الوقائية (3) (G5)
	27.00		38.48	مجموعة المستخلص (1) (G6)
	26.20		36.64	مجموعة المستخلص (2) (G7)
	26.60		32.72	مجموعة المستخلص (3) (G8)

جدول (7) التأثير الوقائي لمستخلص القرفة على انزيمات مضادة للاكسدة في دم الذكور
الجرذان البيض المستحدث بها التهاب المفاصل

L.S.D	متوسطات CAT	L.S.D	متوسطات GSH	L.S.D	متوسطات MAD	المجاميع
4.685	296.64	3.41	236.37	0.679	3.733	مجموعة السيطرة السالبة (G1)
	211.68		170.57		5.267	مجموعة السيطرة الموجبة (G1)
	222.89		180.58		3.467	مجموعة الوقائية (1) (G3)
	232.31		202.56		3.700	مجموعة الوقائية (2) (G4)
	248.76		212.80		3.733	مجموعة الوقائية (3) (G5)
	273.32		224.71		4.933	مجموعة المستخلص (1) (G6)
	265.67		223.28		4.567	مجموعة المستخلص (2) (G7)
	282.44		220.99		4.067	مجموعة المستخلص (3) (G8)

Abstract

The current study aimed to know the protective effect of the aqueous extract of *Cinnamon zeylanicum* to reduce the effect of arthritis induced by Complete Freund's Adjuvant in white male rats by studying some changes in blood, biochemical and histological parameters, in addition to right foot thickness and body weight in experimental animals. The study was conducted in the Graduate Studies Laboratory - College of Education - Department of Life Sciences, University of Karbala from September 22 to January 15

white male rats were used and divided randomly into eight groups (5 animals for each group). The first group G1 was the negative control group orally with plain water only for twenty days and the second group G2 was injected into the sole of the right foot with a dose of 0.1 ml of Complete Freund's Adjuvant to induce rheumatoid arthritis Promised positive control group

As for the third, fourth and fifth groups, they were injected with CFA into the sole of the right foot on the first day of the experiment and after 10 days of inducing inflammation, they were orally dosed with aqueous extract of cinnamon at a concentration (250, 350 and 450 mg/kg) of body weight, respectively, daily for 20 days. As for the sixth groups G6, seventh G7 and eighth G8, they were dosed orally with aqueous extract of cinnamon only at concentrations (250, 350 and 450 mg/kg) of body weight, respectively, daily for 20 days

Blood samples were collected from the eight groups at the end of the experiment to measure the following parameters measuring the level of liver enzymes (ALP, AST, ALT and GGT) and changes in the level of lipids (TG), TC, LDL and HDL) the concentration of oxidative enzymes (MDA, GSH and (CAT) with measuring changes in the level of (CRP) and (RF) in addition to measuring body weight and right foot thickness before the induction of arthritis and on the last day of the experiment, and the experiment showed the following results

The results of the current study showed that the development of arthritis in rats led to a significant increase in the level of liver enzymes ALP, AST, ALT and GGT and fat level Which included TG, TC and LDL in the positive control group G2 compared with the negative control group G1, while when the groups G3, G4 and G5 were dosed orally with aqueous extract of cinnamon led to a

significant decrease in the level of liver enzymes and the level of lipids compared with the positive control group G2

It also caused a significant increase in the level of MDA, CRP and RF in the positive control group G2 compared with the negative control group G1, while those titrations decreased when the animals were orally dosed with aqueous extract of cinnamon in the groups G3, G4 and G5 compared with the positive control group G2, While a significant decrease in the level of HDL, GSH and CAT was observed in the positive control group G2 compared with the negative control group G1, and those titrations increased in the groups G3, G4 and G5 when compared with the positive control group G2

Rheumatoid arthritis also caused a significant increase in the thickness of the right foot in the positive control group G2 compared to the negative control group G1, and treatment with aqueous extract of cinnamon for 20 days led to a decrease in the thickness of the right foot in the treated groups compared with the positive control group G2. In addition, there was a clear decrease in body weight in the positive control group compared to the negative control group, accompanied by an increase in weight in the protective groups compared to the positive control

The results of the current study also showed that there was no negative effect of the cold aqueous extract of cinnamon on the physiological, biochemical and histological parameters studied in groups G6, G7, and G8 that dosed the extract alone.

Histological examination of the ankle joint revealed clear changes in the G2 group when compared with the G1 group, and that these changes included the enlargement of the synovial membranes and the infiltration of inflammatory cells in the area of the injury. While an improvement in those parameters was observed in the protective groups when compared with the negative control group, as the thickness of the feet decreased, accompanied by a decrease in the infiltration of inflammatory cells in the injury area.

The results of the current study showed that giving the aqueous extract of the cinnamon plant contributed to reducing the pathological effects of arthritis by stopping the damage that may occur to the affected joint, which leads to the breakdown of cartilage tissue in inflammation. Toxic damage to the body in the studied doses.

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



**Protective effect of *Cinnamomum zeylanicum*
cold water bark extract against induced
rheumatoid arthritis in white male rats and
its effect on some biochemical and
histological parameters**

By

Mohammed Abbas Yousef Al-Zumaily
B. Sc. Biology / 2011

**A Thesis submitted to the College of Education Pure Science
of Karbala University as a partial fulfillment of the
requirements for the degree of master in Biology-Zoology**

Supervised By

Assist Professor Dr.

Dr.Lecture

Naser Mirza Hamza

Kiaser Abdulsajjad M. Hussai

1442 A . H.

2021.A.D.