دراسة تأثير الالوكسان في استحداث مرض السكري في الحيوانات المختبرية(الفئران)

أسراء داود فرحان[1] ، بيداء حسين مطلك[2] و نغم ياسين البياتي[3]

[1] قسم علوم الحياة - كلية العلوم - جامعة ديالى
[2] قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة - كلية ابن الهيثم - جامعة بغداد
[3] قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية معرفة تأثير استخدام الالوكسان في استحثاث مرض السكري ،حيث شملت استعمال (12) فأر ذكر من النوع الابيض السويسري *Mice musculus* . قسمت الحيوانات الى مجموعتين المجموعة الاولى تضمنت مجموعة السيطرة تم تجريعها بالماء المقطر . اما المجموعة الثانية فهي مجموعة الفئران التي تم استحثاث مرض السكري فيها بأستعمال مادة الالوكسان بتركيز 150 ملغم / كغم .تم قياس نسبة السكر للحيوانات المجرعة في اليوم الثالث من الحقن وتم تشريح الحيوانات بعد اربعة ايام لاستئصال غدة البنكرياس وتثبيتها بمحاليل التثبيت ثم اجريت عليها سلسلة التحضيرات للشرائح النسجية. تبين من خلال الدراسة الشكليائية ان غدة البنكرياس في الفئران البيض السويسرية من النوع قليلة الانتشار تنتشر في المساريق وتقع في تقعر العفج وذات لون ابيض مائل الى الاصفر ومحاطة بمحفظة من نسيج ضام مفكك تمتد منها حواجز لتقسم الغدة الى عدد من الفصيصات ذات الاحجام والاشكال المختلفة .اظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول تغيرات نسجية في كل من جزئي الافراز الخارجي والافراز الداخلي في بنكرياس الفئران البيض المعاملة بالالوكسان تمثلت بحالات النزف بين الخلايا العنيبية والاحتقان داخل الاوعية الدموية والتفجي في اطراف العنيبات وزيادة في النسيج الضام وتجمع للنسيج الدهني اما التغيرات في جزء الافراز الداخلي فقد تمثلت بحالات انحلال خلايا الجزيرات وكذلك حالات النزف داخلها.

الكلمات المفتاحية : استحثاث السكري ، الفئران البيض ، الالوكسان

دراسة تأثير الالوكسان في استحداث مرض السكري في الحيوانات المختبرية(الفئران)

أسراء داود فرحان، بيداء حسين مطلك و نغم ياسين البياتي

Study Effect of Alloxan in Diabetic – Induced Mice.

Asraa Dawod Farhan[1] , Baydaa Hussain Mutlak[2] and Nagham Yassin AL-Baiaty[3]

[1] Department of Biology - College of Sciences - Diyala University
[2] Department of Biology - College of Education for Pure Sciences - Ibn Al-Haitham - University of Baghdad
[3]Department of Biology - College of Education for Pure Sciences - Diyala University

[3]naghamalfadaam@puresci.uodiyala.edu.iq

Received 26 January 2017 Accepted 29 March 2017

Abstract

The current study aimed to investigate the effect of using alloxan in diabetic – induced mice. The study. included the utilization of (12) male albino mice Mus musculus , animals were divided into two groups , the first group considered as control were orally administrated with physiological distal water,while the second group included animals with diabetic which were induced by using alloxan with concentration (150) mg/Kg , ,Blood sugar level were estimated for all animals after three days then the animals were dissected after four day for the removal of pancreas gland, then it was fixed by fixative solutions after that a serial of histological sections preparations were conducted.It was clear from the morphological study that pancreas in Swiss albino mice is low diffusion type and it spread through the mesentery also it lies in the concave region of the duodenum, it has whit to yellow color and it is surrounded by a capsule of loose connective tissue which extends septa that divides the gland into many lobules indifferent shapes and sizes.Results of the present study revealed many histological alterations in both of the exocrine and the endocrine portions in the pancreas of mice treated with alloxan represented by hemorrhage among acinar cells , congestion inside blood vessels and vacuolation in margins of acini , also changes in cells nucleus and cytoplasm , and the increasing in the percentage of zymogen producing granules inside the acinar cells , as well as an increase in the connective tissue and adipose tissue gathering .Regarding the endocrine portion which is represented by Langerhans islets changes were degeneration of Langerhans cells , atrophy in their size and number and hemorrhage inside them.

Key Words: diabetic – induced, albino mice , Alloxan

المقدمة

يعد الالوكسان مادة غير مستقرة محبة للماء عمر النصف لها 1.5 دقيقة في درجة حرارة C° 37 (1) ، يأخذ بسرعة بواسطة الخلايا المفرزة للانسولين (2) ، الالوكسان هو حلقة سداسية تحتوي على ذرتي نيتروجين واربع ذرات كاربون (3) ، اكتشف هذا المركب من قبل Wholer و Vonliebig في 1828م ويعد واحد من اقدم المركبات العضوية الموجودة . وصف نموذج الالوكسان المحفز لمرض السكري لاول مرة في الارانب ، حيث تمتلك جزيئات الالوكسان شكلاً جزئياً مماثلاً جداً للكلوكوز (4) . يلعب الالوكسان فعل المحفز لاحداث السكري Diabetogenic عندما يعطى وريدياً (Intra venous) او تحت الغشاء البريتوني(Intra peritoneal) او تحت الجلد (Sub cutaneously) وتعتمد الجرعة المحفزة لاستحثاث مرض السكر على نوع الحيوان وطريقة الاعطاء والتغذيةNutrition وتعد جزيرات لانكرهانز في الانسان اكثر مقاومة للالوكسان مقارنة بالجرذان Rats والفئران Mice (5) .اشارت الدراسات الى وجود اليات مختلفة لعمل الالوكسان والتي تؤدي الى الانخفاض المفاجئ في افراز الانسولين بوجود او غياب الكلوكوز، حيث يمتص الالوكسان بشكل سريع بواسطة خلايا بيتا البنكرياسية ، وعمليات الاختزال تحدث بوجود عوامل اختزال مختلفة مثل ، Protein-ascorbat bound sulfhdryl (-SH) group, cysteine , reduced glutathione (GSH) حيث يرتبط بمجاميع السلفاهيدريل (SH) الموجودة في بنية انزيم الكلوكوكاينز Glucokinase الموجود في اغشية خلايا بيتا مؤدياً الى تحطم المواقع المخصصة لنقل الكلوكوز وتكوين جسر ثنائي الكبريت والذي يثبط الانزيم وبذلك يثبط الالوكسان افراز الانسولين (7;6) بينما اشارت دراسات اخرى الى ان المعاملة بالالوكسان تؤدي الى حدوث تلف في جزيئات DNA لجزيرات البنكرياس مؤدياً الى حصول اختلال وظيفي في خلايا بيتا المعرضه للالوكسان وهذا يؤدي الى حصول السكري(10;9;8).

هدفت الدراسة الحالية الى معرفة تأثير استخدام مادة الالوكسان في استحثاث مرض السكري في الفئران البيض

طرائق العمل

استعمل (12) ذكر من الفئران البيض السويسرية *Mice musculus* وبأعمار تراوحت ما بين (8-10) اسابيع وبمعدل اوزان تراوحت مابين (18-35) غم والتي تم الحصول عليها من مركز بغداد لابحاث الاجنة وعلاج العقم حيث وضعت في البيت الحيواني ووضعت في اقفاص بلاستيكية مفروشة الارضية بنشارة الخشب ويتم تجهيزها بالماء والعليقة طول فترة الدراسة وتحت ظروف قياسية من ناحية التهوية والاضاءة. تم استحثاث داء السكري عن طريق حقن الحيوانات بعد تجويعها لمدة (18) ساعة بالالوكسان Alloxan monohydrate بتركيز 150 ملغم/كغم من وزن الجسم (11) مذابة في محلول ملحي فسيولوجي (0.85)Normal saline قبل استعمالها بواقع جرعة مفردة تحت الغشاء البريتوني Intera peritoneal (12) حسب وزن الحيوان ثم زودت الحيوانات بالغذاء والماء مباشرة . تم قياس نسبة السكر في الحيوانات عن طريق قطع الذنب واخذ عينة من الدم وقياس نسبة السكر في اليوم الثالث من الحقن وبأستخدام جهاز قياس السكر فقد لوحظ ارتفاع نسبة السكر وزيادة في الادرار . بعد ثلاثة ايام من المعاملة خدرت الحيوانات بأستعمال الكلورفورم ثم شرحت واستخرجت القناة الهضمية ابتداءاً من المعدة الى المستقيم وتم فصل غدة البنكرياس (المعثكلة) ومعها منطقة (الاثنى عشر) لصعوبة فصلها عن العفج ووضعت العينات في المحاليل المثبتة .تم تحضير الشرائح النسجية لمعرفة التغيرات النسجية

الحاصلة في البنكرياس نتيجة تأثير الالوكسان تبعاً لطريقة (13) .فحصت المقاطع النسجية وصورت المقاطع المنتخبة بأستخدام مجهر تصوير مزود بكاميرا .

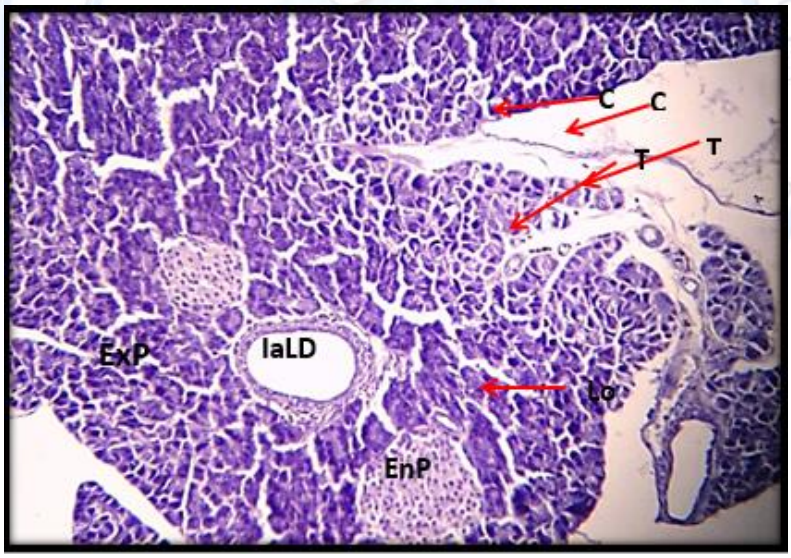
النتائج

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع في معدل سكر الدم في الفئران المعاملة بالالوكسان بتركيز 150 ملغم/كغم حيث بلغ (436) وبمدى (218-504) مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغ معدلها (90) mL/dL وبمدى (74-105) . و اظهرت نتائج الفحص العياني للغدة البنكرياس في الفئران البيض السويسرية *Mice musculus* لمجموعة السيطرة ان الغدة فيها تكون من النوع قليلة الانتشار في المسراق وتفتح في تقعر العفج Duodenum وتميل للظهور باللون الابيض المائل الى الاصفرار ومحاطة بكتلة من الاغشية الرقيقة المتمثلة بالمساريق Mesenteries ولصعوبة فصلها عن هذه الاغشية وتمزقها تم اخذ الغدة مع ما يحيطها من العفج . اظهرت نتائج الفحص النسجي لمقاطع الغدة انها محاطة من الخارج بمحفظة من النسيج الضام المفكك Loose connective tissue الحاوي على نسبة من الالياف المغراوية Collagen fibers والالياف المرنة Elastic fibers وخلايا الاورمات الليفية Fibroblasts و الاوعية الدموية Blood vessels ، يمتد نسيج المحفظة الى داخل الغدة ليقسمها الى عدد من الفصوص والفصيصات المتغايرة في اشكالها واحجامها ويظهر نسيج الحويجزات Trabeculae متلوناً بلون وردي فاتح مقارنة مع نسيج الغدة المتلون باللون البنفسجي عند التلوين بملون الهيماتوكسلين والايوسين . يقسم نسيج الغدة الى قسمين هما جزء الافراز الخارجي Exocrine portion وجزء الافراز الداخلي portion Endocrine يتمثل جزء الافراز الخارجي بعدد كبير من الوحدات الفارزة المتمثلة بالعنيبات Acini والتي تظهر متغايرة في اشكالها واحجامها ولكنها عموماً تبدو صغيرة الحجم وذات شكل كروي او بيضوي او غير منتظم Irregular ، تتكون كل عنيبة Acinus من عدد من الخلايا العنيبية والتي تحيط بتجويف صغير يمثل تجويف العنيبة . تظهر خلايا العنيبات هرمية الشكل وغير واضحة الحدود حاوية على نواة كروية او بيضوية واقعة في قاعدة الخلية ويحتل السايتوبلازم الجزء القمي من الخلية ويمتاز بكونهِ حاوي على حبيبات مولد الخمير Zymogen granular والتي تتلون بلون احمر أو وردي ، كما تبدو حدود الخلايا صعبة التمييز ، وقد يظهر تجويف بعض العنيبات مشغولاً بخلية واحدة او خليتين وهي تمثل بداية تكون النظام القنوي لجزء الافراز الخارجي والمتمثلة بالخلايا العنيبية المركزية Centro acinar cells (شكل 1).

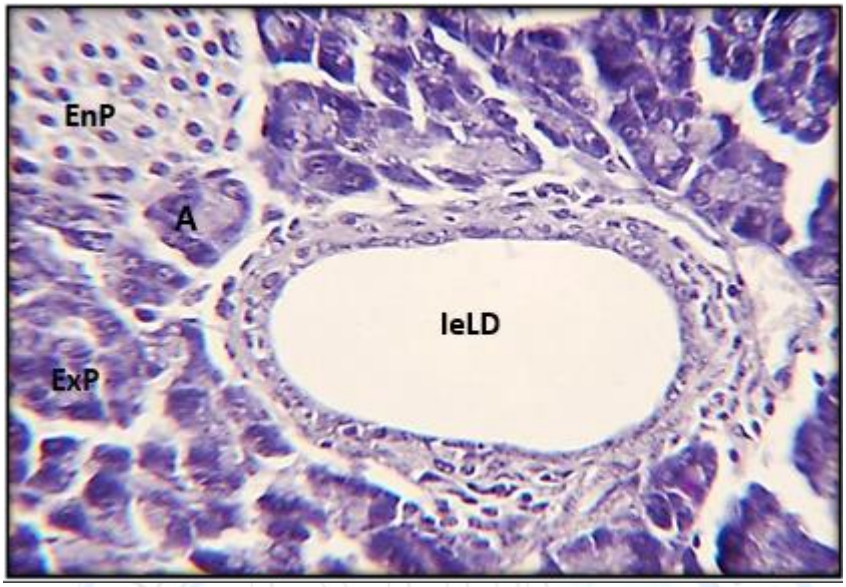
كما بينت نتائج الفحص النسجي لمقاطع الغدة ظهور العديد من مقاطع القنوات الافرازية والتي تظهر بأقطار مختلفة وذات تركيب نسجي مختلف ايضاً . فقد بينت نتائج الدراسة الحالية ان مقاطع القنوات البينية Intercalated ducts تكون مقاربة في قطرها الى قطر العنيبات البنكرياسية وتكون ذات تجويف اكبر قليلاً مقارنة مع تجويف العنيبات وتبطن هذه القنوات بنسيج ظهاري حرشفي بسيط Simple squamous epithelium الى نسيج ظهاري مكعبي بسيط منخفض Simple cuboidal epithelium وتبدو الخلايا افتح لوناً وذات حدود واضحة مقارنة مع عنيبات جزء الافراز الخارجي (شكل 2)، كما اظهرت النتائج وجود مقاطع للقنوات الداخل فصيصة Intra lobular ducts والتي تبدو بقطر اكبر مقارنة مع

القنوات البينية وتظهر واضحة بين عنيبات جزء الافراز الخارجي . تتميز هذه القنوات بأحتوائها على تجويف كبير وتبطن بنسيج ظهاري مكعبي بسيط Simple cuboidal epithelial tissue مستند الى كمية من النسيج الضام المفكك (شكل 1) في حين تظهر مقاطع القنوات بين الفصيصية Inter lobular ducts مطمورة ضمن النسيج الضام الفاصل بين الفصيصات البنكرياسية وتميزت باحتوائها على تجويف كبير ومتطاول عادة وتبطن هذه القنوات بنسيج ظهاري مكعبي الى عمودي واطئ Low columnar epithelium ومستند بدورهِ الى النسيج الضام المفكك (شكل 2).

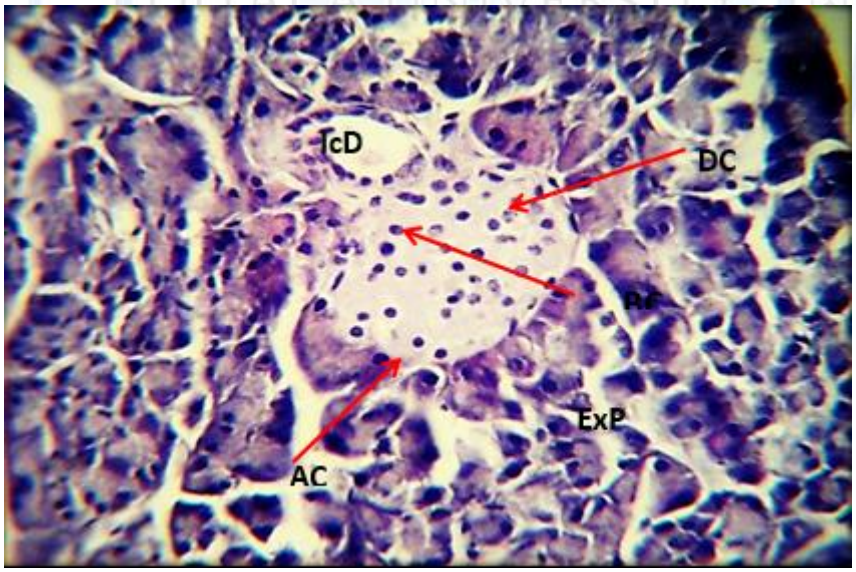
اما فيما يخص جزء الافراز الداخلي Endocrine portion فقد اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان جزء الافراز الداخلي في حيوانات مجموعة السيطرة قد تمثل بعدد من الجزيرات المنتشرة بين عنيبات جزء الافراز الخارجي والمتمثلة بجزيرات لانكرهانز Islets of Langerhans و ظهرت الجزيرات ذات احجام متغايرة واشكالها مابين الكروية والبيضوية ، تظهر هذه الجزيرات مكونة من حبال من الخلايا الملتفة حول بعضها وذات لون فاتح مقارنة مع وحدات جزء الافراز الخارجي ، تحتوي كل جزيرة على حبال ملتفة من الخلايا والتي امكن تميزها الى ثلاثة انواع من الخلايا وهي خلايا الفا Alpha cells والتي تظهر محيطية الموقع وذات شكل كروي وتمتاز باحتوائها على نواة بيضوية ، اما خلايا بيتا فتميل لان تتركز في وسط الجزيرة وتكون بيضوية الشكل وذات نوى كروية ، اما خلايا دلتا Delta cells فتقع بين خلايا الفا وبيتا وتميل لان تقع في محيط الجزيرة وتظهر غير منتظمة الشكل وذات لون شاحب (شكل 3) .



شكل (1): مقطع في نسيج البنكرياس لحيوانات مجموعة السيطرة يوضح الشكل العام للغدة . المحفظة (C:Capsule)، والحويجزات (T:Trabeculae) جزء الافراز الخارجي (ExP:Exocrine portion) جزء الافراز الداخلي (EnP:Endocrine portion) والقناة الداخل فصيصية (IaLD:Intra Lobular Duct). (ملون H&E ، 10×).



شكل (2): مقطع في بنكرياس حيوانات مجموعة السيطرة يوضح القناة البين فصيصية (IeLD:Inter Lobular Duct) جزء الافراز الخارجي (ExP: Exocrine Portion) ، العنيبات (A:Acinus) ، وجزء الافراز الداخلي(EnP:Endocrine Portion)(ملون H&E ، ×40).

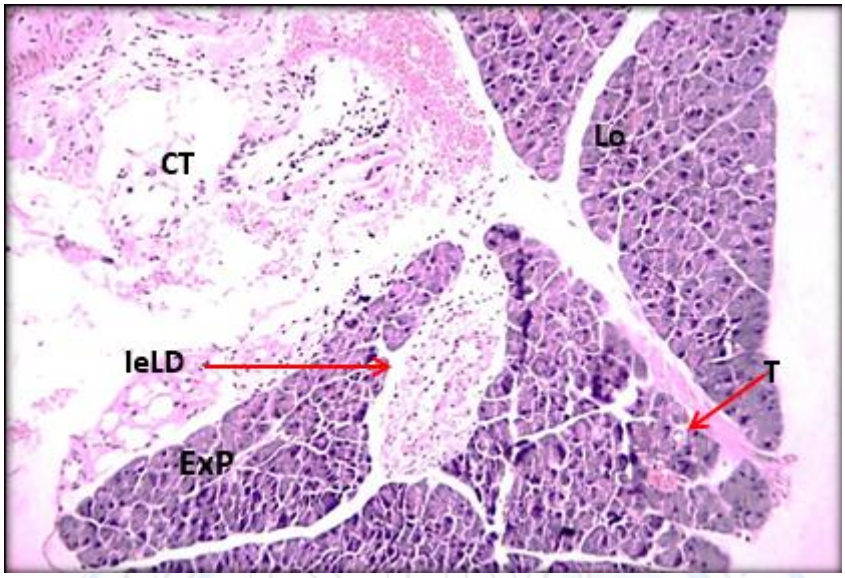


شكل (3): مقطع في بنكرياس حيوانات مجموعة السيطرة يوضح جزء الافراز الداخلي (EnP:Endocrine Portion) جزء الافراز الخارجي (ExP:Exocrine Portion) ، القناة البينية (IcD: Intercalary Duct) خلايا الفا (AC:Alpha Cell)خلايا بيتا(BC:Beta Cell) خلايا دلتا (DC:Dalta Cell)(ملون H&E ، ×40).

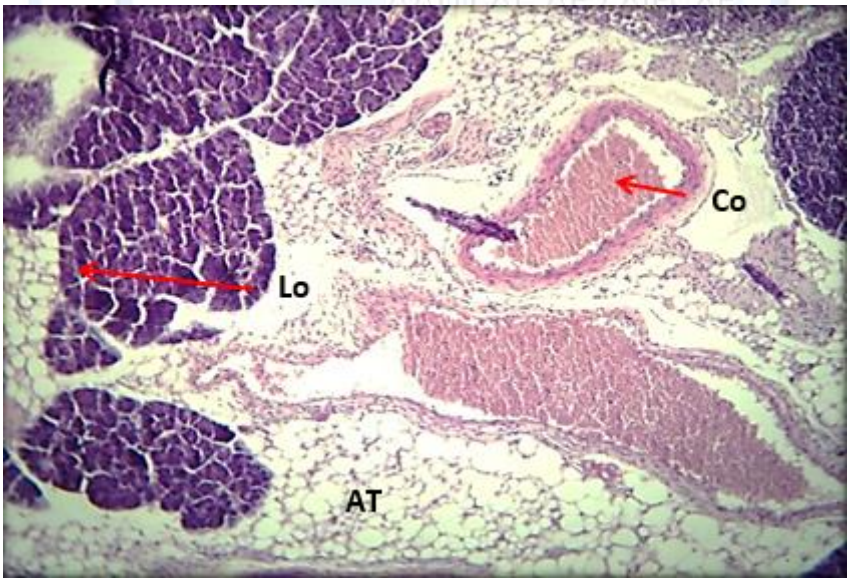
اظهرت نتائج الدراسة النسجية لبنكرياس الفئران البيض المعاملة بتركيز 150 ملغم/كغم من الالوكسان حصول العديد من التغيرات النسجية والمتمثلة بحصول زيادة في نسبة النسيج الضام المحيط بالغدة وكذلك النسيج الضام الممتد من المحفظة الى داخل نسيج الغدة والمتمثل بالحويجزات Trabeculae ، في حين ظهرت الحويجزات حاوية على نسبة كبيرة من الالياف المغراوية وخلايا الاورمات الليفية ، كما لوحظ ظهور زيادة في نسبة النسيج الضام المحيط بالقنوات البنكرياسية الداخل فصيصية Intra lobular ducts والقنوات البين فصيصية Inter lobular ducts (شكل 4) ، فضلاً عن وجود نسبة كبيرة من تجمعات النسيج الدهني وقد ظهرت هذه التجمعات واضحة في اطراف الفصيصات ، وكذلك في نسيج الحويجزات الفاصلة بين الفصيصات ، و ظهرت حالة الاحتقان Congestion واضحة بنسبة كبيرة في مقاطع الاوعية الدموية الكبيرة في اطراف الفصيصات ، كذلك في مقاطع الاوعية الدموية الصغيرة وكذلك في مقاطع الاوعية الدموية الشعرية Blood capillaries المنتشرة ضمن نسيج الغدة (شكل 5) .

واظهرت المقاطع النسجية لبنكرياس الفئران المعاملة بتركيز 150 ملغم/كغم من الالوكسان ظهور حالة النزف Hemorrhage واضحة ضمن نسيج الغدة وخاصة بين عنيبات جزء الافراز الخارجي وكذلك في اطراف الفصيصات (شكل 6) .كما بينت النتائج حصول تغيرات نسجية واضحة في جزء الافراز الخارجي حيث تمثلت هذه التغيرات بزيادة نسبة حبيبات مولد الخمير وخاصة في العنيبات المنتشرة في وسط كل فصيص من الفصيصات البنكرياسية، وقد ظهرت العنيبات متقبلة للملونات الحامضية بشدة مقارنة مع العنيبات الموجودة في اطراف الفصيصات وظهرت حدود الخلايا غير واضحة ولوحظت بعض الخلايا العنيبية فاقدة لأنويتها في حين حين ظهر البعض الاخر حاوياً على نواتين (شكل 7) وتميز السايتوبلازم في خلايا العنيبات البنكرياسية بأحتوائه على العديد من الفجوات والتي ظهرت واضحة بشكل كبير في العنيبات الموجودة في اطراف الفصيصات حيث ظهرت حالة التفجي Vaculation واضحة بشكل كبير (شكل 8).

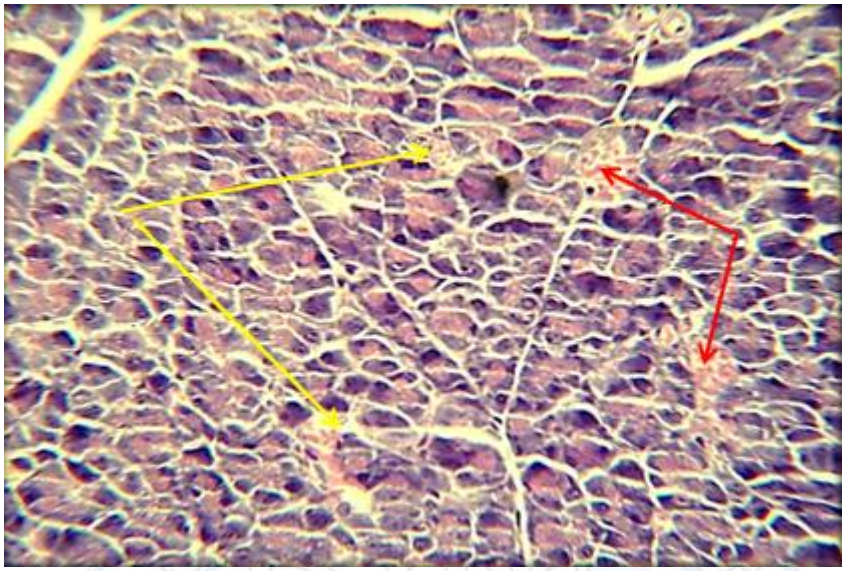
اما فيما يخص جزء الافراز الداخلي Endocrine portion فقد اوضحت نتائج الدراسة الحالية لمجموعة الفئران البيض المعاملة بتركيز 150 ملغم/كغم من مادة الالوكسان ان جزيرات جزء الافراز الداخلي قد اختزلت الى حد كبير في عددها وفي حجمها حيث اظهرت المقاطع النسجية اختفاء الجزيرات وظهور عدد قليل جداً منها وكانت الجزيرات الموجودة صغيرة الحجم ومختزلة وظهرت متكونة من حبال من الخلايا المفككة كما لوحظ حصول نزف بين خلايا الجزيرات فضلاً عن وجود الاحتقان الواضح في داخل الاوعية الدموية الشعرية Blood capillaries داخل الجزيرات البنكرياسية (شكل 9) .



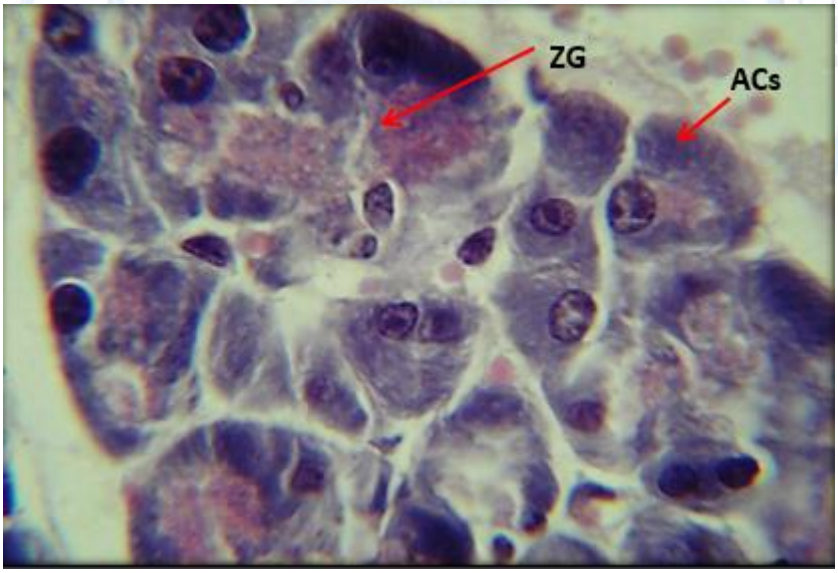
شكل (4): مقطع في بنكرياس الفئران البيض المعاملة بالالوكسان بتركيز 150 ملغم /كغم يوضح زيادة النسيج الضام (CT:Connective Tissue) المحيط بالقنوات البين فصيصية (IeLD:Inter Lobular Duct)، جزء الافراز الخارجي (ExP:Exocrine Portion) الحويجزات (T:Trabeculae)، الفصيص (Lo:Lobule). (ملون H&E ، 4×).



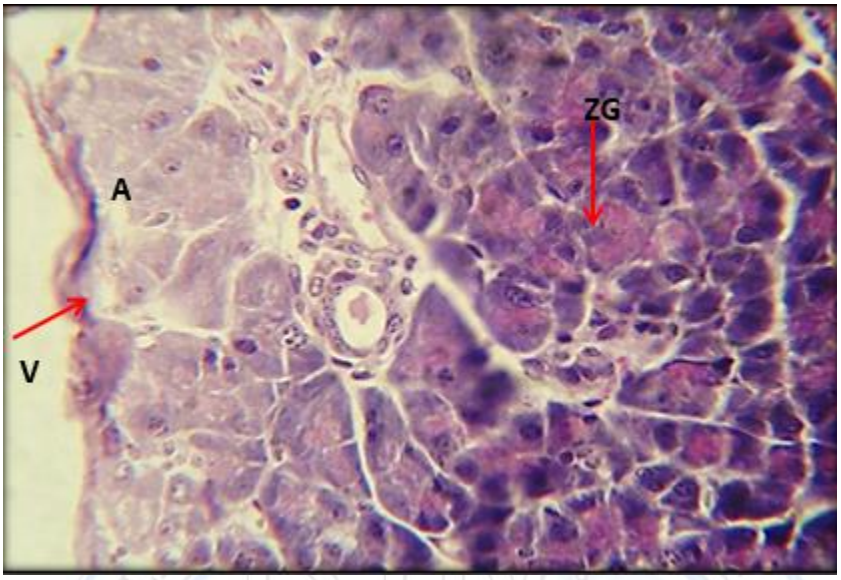
شكل (5): مقطع في بنكرياس الفئران البيض المعاملة بالالوكسان بتركيز 150 ملغم /كغم يوضح تجمع النسيج الدهني (AT:Adipose Tissue) في اطراف الفصيصات ، وظهور الاحتقان (Co:Congestion) في الاوعية الدموية الكبيرة ، الفصيصات (Lo:Lobule) (ملون H&E ، 4×).



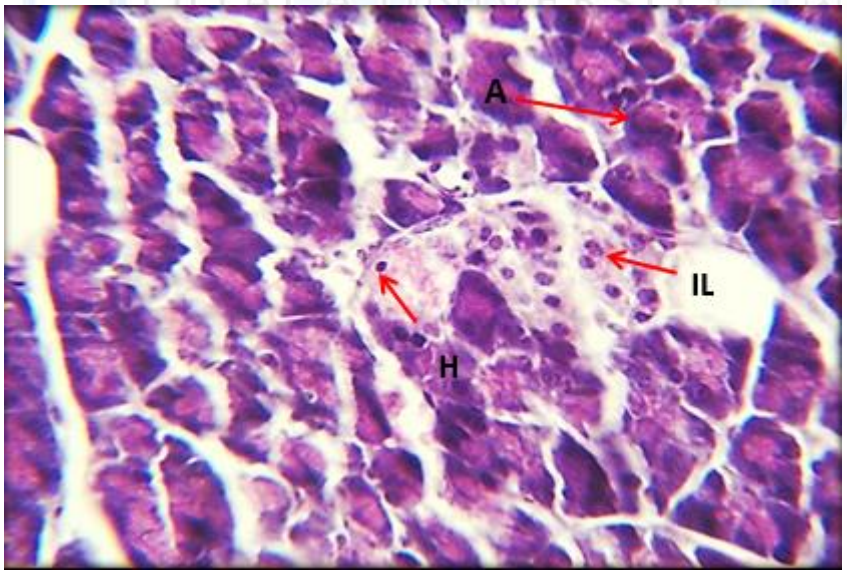
شكل (6) : مقطع في بنكرياس الفئران البيض المعاملة بالالوكسان بتركيز 150 ملغم /كغم يوضح الاحتقان داخل الاوعية الدموية الصغيرة ( ) وكذلك في الاوعية الشعرية الدموية( ) (ملون H&E ، ×10) .



شكل (7): مقطع في بنكرياس الفئران البيض المعاملة بالالوكسان بتركيز 150 ملغم /كغم يوضح تغير في خلايا العنيبات (ACs:Acinar Cells) بعض الخلايا تحوي نواتين وبعضها تفتقد الانوية، حبيبات مولد الخمير (ZG:ZymogemGranules) (ملون H&E ، ×40).



شكل (8): مقطع في بنكرياس الفئران البيض المعاملة بالالوكسان بتركيز 150 ملغم /كغم يوضح حالة التفجي (V:Vaculation) في العنيبات (A:Acinus) الموجودة في اطراف الفصيص، حبيبات مولد الخمير (ZG:Zymogen Granules) (ملون H&E ، ×10).



شكل (9): مقطع في بنكرياس الفئران البيض المعاملة بالالوكسان بتركيز 150 ملغم /كغم يوضح حالة النزف (H:Hemorrhage) داخل الجزيرات (IL:Islets of Langerhans)، العنيبات (A:Acinus) (ملون H&E ، ×10).

المناقشة

يعد مرض السكري من الامراض المكتشفة منذ مئات السنين لكن اهميته تزداد من الناحية السريرية والوبائية لحد الان حيث يمثل مشكلة مهمة وقضية صحية رئيسية لكون جميع الاضطرابات التي ترافقه تؤدي الى ظهور مضاعفات حادة (14) وهذا الداء ناتج عن خلل في التمثيل الغذائي للمواد النشوية والسكرية مما يؤدي الى ارتفاع مزمن بمستوى سكر الكلوكوز في الدم ليقوم الجسم بالتخلص منه عن طريق طرحه مع البول . تقوم غدة البنكرياس (المعثلكة) بأفراز هورمون الانسولين المسؤول عن تنظيم التمثيل الغذائي للمواد النشوية والسكرية في الجسم ويقوم بهذه الوظيفة عن طريق الالتصاق بمواقع محددة على غشاء الخلية الخارجية لادخال الكلوكوز الموجود اليها حتى تستطيع كل خلية من القيام بوظيفتها المحددة (15) .لقد اجريت العديد من الدراسات المتعلقة بهذا الداء في محاولة لايجاد طرق لعلاج ونظراً لعدم نجاح عمليات زراعة البنكرياس السليم في أجسام مرضى داء السكري نجاحاً تاماً نتيجة لحدوث تفاعلات مناعية ضد الخلايا المزروعة لذلك اتجه العلم نحو دراسة النباتات والاعشاب لتجنب الاثار الايجابية للادوية والمركبات الكيميائية ولكنها ذات تأثير فعال في علاج مرضى السكري وهذا ما أكدته العديد من الدراسات ومنها (16) . يعد كل من Alloxan و Streptozotocin من اكثر العوامل استعمالاً في استحثاث مرض السكري في مجاميع الحيوانات التجريبية ، إذ يكمن تأثير هاذين العقارين في أحداث تغيرات في نسيج البنكرياس (17 و 18) إذ يمتاز كل منهما بصفة الانتقائية لخلايا بيتا البنكرياسية حيث يعمل Streptozotocin على اضعاف اكسدة الكلوكوز Impaire glucose oxidation ونتيجة تأثيره السمي يؤدي الى حدوث خلل في وظيفة خلايا بيتا ، اما الالوكسان فأنه يتداخل مع الأيض الخلوي Cellular metabolic حيث اشارات دراسات عديدة الى دورة في استحثاث مرض السكري نتيجة للاستنزاف السريع لخلايا بيتا B-cells في جزيرات لانكرهانز ، كما ويسبب العقارين تلفاً في DNA وهذا بدوره يحفز على تفعيل Poly ADP-ribosylation وبالتالي يقود الى استنزاف NAD^+ ، ATP وهذا ما أكده كل من (19 و20 و 21) اضافة الى ان Streptozotocin يحرر الدقائق السامة من اوكسيد النتريك Nitric oxide الذي يسهم في تحطيم الـ DNA ، بينما الالوكسان بسبب حدوث التهاب اولي للجزر والمتسبب عن التراكم السام للجذور الحرة free radicals كما ويسبب ترشيح للخلايا البلعمية Macrophage والخلايا اللمفية Lymphocyte الفعالة في البؤر الالتهابية Inflammatory focus مما يؤدي الى حصول حالة فرط سكرالدم Hyperglycemia (22 و 23) . اظهرت نتائج الدراسة الحالية تأثير الالوكسان في احداث ارتفاع في مستوى سكر الدم وبمعدل (436) ضمن مدى (218-504) كما تسبب في احداث اضرار نسجية مرضية في المعثكلة تمثلت هذه الاضرار بزيادة نسبة النسيج الضام وزيادة في حبيبات مولد الخمير وتجمع الخلايا الدهنية وحالة النزف والتفجي والاحتقان داخل الاوعية الدموية فيما يخص جزء الافراز الخارجي Exocrin portion اما جزء الافراز الداخلي Endocrin portion فتمثلت الاضرار بتغيرات في حجم وعدد جزيرات لانكرهانز وهذا ما جاء متوافقاً مع ما ذكره (24) في دراستهم حول استحثاث داء السكر بالالوكسان في الفئران وتأثيراته على تركيب وانسجة البنكرياس . كما تؤدي زيادة السكر الى حدوث أكسدة ذاتية من قبل السكر Auto oxidation بواسطة أكسدة الكلوكوز وبالتالي يكون جذور حرة اضافية O_2 ، OH فضلاً عن مواد الجذور الحرة H_2O_2 تنتهي بهشاشة تناحضية لكريات الدم الحمراء (25) .

الاستنتاجات

سببت المعاملة بالالوكسان الى ارتفاع في نسبة سكر الدم فضلاً عن احداث اضرار نسجية مرضية شديدة تمثلت بحصول الاحتقان والنزف وزيادة النسيج الضام والنسيج الدهني وزيادة حبيبات مولد الخمير واختزال عدد الجزيرات وتفكك خلاياها .

المصادر

1. Walter, J.B.; Talbot,I.C.; Garadner, H. A. and Forbes, A.(1996). General Pathology 7 ed . Churchill Livingeston, London. U.K.,PP 591-690.
2. Chauhan, N.S. and Dixit, V.K.(2007). Antihyperglycemic activity of the ethanolic extract of curculigo orchiides Gaertn. Phatmacognosy Magazine., 3:237-240.
3. سلطان، احمد محمد.(2003).مرض السكري ،مجلة الصيدلي ،مجلة علمية ثقافية عامة تصدر عن نقابة صيادلة العراق.،العدد20 :36 pp
4. Walvekar,M.V.; Pol,S.B.and Chandrasekhar sagar,B.K.(2014). Histopathologyical and Ultrastructural Studies of The Effect of Fenugreek Seed Extract on Pancreas of Alloxan Induced Diabetic Mice. Inter. J. of Pharm. Sci. and Res., 5(7):2960-2965
5. Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, Munday R, Lenzen S.(2000). Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity ofstreptozotocin. Diabetologia 43:1528±1533.
6. Vijayanand ,S. and Wrsely, E.G.(2011). Evaluation of Antidiabetic activity of Melia Azadirach on alloxan induced diabetic rats. Inter. J. of current Pharm. Res .,3(4):37-40.
7. Mbaka, G.O.; Adeyemi, O.O. and Adesina, S.A.(2010). Anti- diabetic activity of the seed extract of sphenocentrum jollyanum and morphological changes on pancreatic beta cells in alloxan- induced diabetic rabbits. J. of Med. Sci.,1(11):550-556.
8. Sherif , A.A. Moussa.(2007) JGEB,5,1 ,27-32.
9. Ellis ,G.G.P .and West, G.B.(1992) Progress in medicinal chemistry . Butterworth. Heinemann. pp:65-67.
10. Szkudelski, T.(2001) The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cell of the rat pancreas. Physiol Res 50:537-546.

11. Heikkila,A.R.E.; Winston,B.;Cohen.G. and Barden,H.(1976). Allloxan induced diabetes,evidence for hydroxyl radicals as a cytotoxic intermediate. Biochem. Pharmacol .,25:1085- 1092.

12. Weaver, D.C.; Mcdaniel,M. and Lacy,P.E.(1987 a). Alloxan uptake by isolated rat islets of Langerhans. Endocrinology 102:1847-1855.

13. Eizirik,D.L.;Pipeleers, D.S.; Ling,Z.;Welsh,N.;Hellerstrom, C. and Andersson,A.(1994). Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic beta- cell injury. Proc Natl Acad. Sci .USA 91:9253- 9256.

14. Lenzen, S. and Munday, R.(1991).Thiol-group reacitivity,hydeophilicity and stability of alloxan, its reduction products its N-Methyl derivatives and acomparison with ninhydrin Biochem PHARMACOL;42:91-1385

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

16. Lachin, T. and Reza, H.(2012).Antidiabetic effect of cherries in alloxan induced diabetic rats.Recent pat Endocr Metab immune Drug Discov ;6:67-72.

17. Lenzen,S.(1988) The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes. Diabetologia .51(2):216-226.

18. Szkudelski, T.;Kandulska, K. and Okulicz, M.(1998).Alloxan in vivo does not only exert deleterious effects on pancreatic B-cell.physiol.Res;47:46-343

19. Zhang, H.; Zdolsek, J. M. and Brunk, U. T.(1992).Alloxan cytotoxicity involves lysosomal damage.AMPIS;100:16-309.

20. Pardini, V.C.;velho,G.; Reis,R.; Purisch,S.; Blan ,H.;Vieira,A. and Moises,R.C.S.(1999) Specific insulin and proinsulin secretion glucokinase deficient individuals . Braz. J. Med . Biol. Res.32(4):427-430.

21. Larsen ,M.; Wilken ,M.;Gotfredsoen,C;Carr,R.;Svendsen,O. and Rolin, B.(2002) Mild Streptozotocin diabetes in the Gottingen mini pig. A novel model of moderate insulin deficiency and diabetes. AM. J.Physiol. Endocrinol .Metab.282(6):E 1342-1351.

22. Ganong,W.F.(1997). Review of medical physiology 18th ed (medical Pubulation). McGraw- Hill Professional California. Sanfransisco. Pp: 20-25,60-70.

23. Saikat, D.; Sekahar, B.; Ranabir, S. and Subhash, M.(2008). Antidiabetic effect of matured fruits of Diospyros peregrine in alloxan induced diabetic rats. International journal of green pharmacy . 2(2):95-99

24. Khadke, V.V. and Mohotkar, A.L.(2001).Efficacy of Prazosin, enalapril and amlodipine in alloxan induced diabetic rabbits . Ind MED. 98(3):3-91.

25. Bancroft, J.D. and Stevens , A.(1982). Theory and practice of histological techniques of histological techniques 2nd ed. Churchill Livingston., London: 662 pp.

26. Khalil, E. A. M.(2002). Biochemical and histopathological studies on the influence of aqueous extract of fenugreek seed (Trigonella foenum graecum) on alloxan diabetic male rats . The Egy. J. of Hospi. Medicine .,15 :83-94.

27. Bedoya, F.J.; Solano, F. and Lucas , M.(1996). N-monomethyl- arginine and nicotinamide prevent streptozotocin – induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. Experientia .,52:344-347.