

Effect of *Annona Muricata* Extracts on Some Biochemical Parameters in Rats Exposed to Induced Liver Tumor

Mohammed Ibrahim Anwer ^{*1}, Luma Abd Almunim Baker ²

^{1, 2} Department of Chemistry, College of Education for Pure Sciences, University of Mosul, Mosul, Iraq

E-mail: ^{1*} mohammed.iban94@gmail.com , ² lumabaker50@uomosul.edu.iq

(Received July 09, 2020; Accepted August 31, 2020; Available online March 01, 2021)

DOI: [10.33899/edusj.2020.127597.1088](https://doi.org/10.33899/edusj.2020.127597.1088), © 2020, College of Education for Pure Science, University of Mosul.

This is an open access article under the CC BY 4.0 license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract:

This research included a study of some biochemical variables of Wister male rats with Induced liver cancer and a study of the effect of extracts of three parts of *Annona muricata*, including seeds, core, and leaves. The animals were divided into eight groups each group had six rats **I**: Control group, **II** treated with Thioacetamide TAA, **III** treated with Core extract, **IV** treated with Seed extract, **V** treated with Leave extract, **VI** treated with TAA with core extract, **VII** treated with TAA and Seed extract and, **VIII** TAA with leave extract. In this study, the measurement kit was used to measure, also Manual methods used to estimate Glutathione, Malondialdehyde, and Paraoxonase. The results showed a $P \leq 0.05$ increase in the tumor-induced rats of Malondialdehyde, Alkaline phosphatase, Total bilirubin, Aspartate transaminase, Alanine-transaminase, and Alpha-fetoprotein compared to the control group, while there was a significant decrease in rats which treated with TAA of Total protein, Glutathione, and Paraoxonase compared to the control group. The results showed a significant decrease in the levels in tumor-affected animals and treated with seed extract for each Malondialdehyde, Alkaline phosphatase, Total bilirubin, Aspartate transaminase, Alanine transaminase, and Alpha-fetoprotein compared to the group of rats affected and treated with the core extract, and leaves, The results also showed a significant increase in the affected rats which treated with seeds extract for the level of Total protein, Glutathione, and Paraoxonase compared to the group treated with Core, leaves, this has been demonstrated by the histological sections of the liver.

Keywords: Thioacetamide, Alpha-fetoprotein, Hepatocellular Carcinoma, *Annona Muricata*, Malondialdehyde.

تأثير مُستخلصات نبات القشطة على بعض المتغيرات الكيموحيوية في الجرذان المصابة بأورام الكبد

محمد ابراهيم أنور^{*1} و لمى عبد المنعم بكر²

^{2,1} جامعة الموصل، كلية التربية للعلوم الصرفة، قسم الكيمياء

الخلاصة:

تضمن البحث دراسة بعض المتغيرات الكيموحيوية للجرذان الذكور المصابة بالأورام ودراسة تأثير المستخلصات لثلاثة أجزاء من نبات القشطة ومنها البذور، اللب، والأوراق، وقد تم تقسيم الحيوانات الى ثمانية مجاميع ولكل مجموعة 6 من الجرذان وكالاتي: 1_مجموعة

السيطرة 2_ مجموعة تعامل بمادة TAA 3_ مجموعة تعامل بمستخلص النباتي اللب 4_ مجموعة تعامل بمستخلص البذور 5_ مجموعة تعامل بمستخلص الأوراق 6_ مجموعة تعامل بمادة TAA ومستخلص اللب 7_ مجموعة تعامل بمادة TAA ومستخلص البذور 8_ مجموعة تعامل بمادة TAA ومستخلص الأوراق. وقد أستخدمت في هذه الدراسة عدة التحليل Kit ، وأيضاً طريقة التحضير اليدوية لتقدير كل من الكلوتاثيون، المألونديالديهايد، والباروكسونيز، حيث أظهرت النتائج وجود إرتفاع معنوي في الجُردان المُعاملة بمادة TAA لكل من المألونديالديهايد ، الفوسفاتيز القلوي، البيلروبين الكلي ،الأسبارتيت ترانس أمينيز ، الألنين ترانس أمينيز، والفافيتوبروتين مقارنة بمجموعة جُردان السيطرة، بينما حصل انخفاض معنوي لدى الجردان المعاملة بمادة TAA لكل من البروتين الكلي، الكلوتاثيون، والباروكسونيز، وذلك بالمقارنة مع مجموعة جردان السيطرة ، وتبين النتائج أيضاً بوجود إنخفاض معنوي لدى الجردان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور لكل من المألونديالديهايد ، الفوسفاتيز القلوي، البيلروبين الكلي، الأسبارتيت ترانس أمينيز، الألنين ترانس أمينيز، والفافيتوبروتين، مقارنة بمجموعة الجردان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب، والأوراق كما بينت النتائج حُصول إرتفاع معنوي لدى الجُردان المُعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور لكل من البروتين الكلي، الكلوتاثيون، والباروكسونيز مقارنة بمجموعة مُستخلصات اللب، والأوراق، وقد تم إثبات ذلك أيضاً عن طريق المقاطع النسيجية.

الكلمات المفتاحية: ثايوأسييتاميد، الفا فيتوبروتين، سرطان الخلايا الكبدية، نبات القشطة، المألونديالديهايد.

المقدمة:

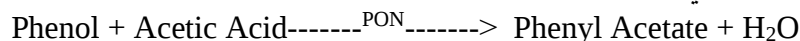
أورام الكبد الأولية Primary liver tumors هي ثاني أكثر الأسباب شيوعاً للوفاة بالسرطان عند الرجال في جميع أنحاء العالم، والسبب السادس عند النساء، وان سرطانات الخلايا الكبدية HCC Hepatocellular Carcinoma تعتبر من سرطانات الكبد الأساسية والأكثر شيوعاً والمسؤولة عن حوالي 1500 حالة وفاة سنوياً في الدول النامية[1]، وهي من أخطر الأمراض الخبيثة، وتمثل أورام الكبد نسبة من 80_90 % من الاورام الكبدية الأولية وسرطانات الكبد الخبيثة ، ويمكن تقسيم الأورام السرطانية الى أنواع عقيدية منها الضخمة، والمنتشرة ويشاهد عادة في تليف الكبد[2]، وتوجد دلائل الى أن الإصابة بسرطانات الكبد ترتفع ومن المحتمل أن تكون نتيجة التهابات الكبد الفايروسية الوبائية B وقد تلعب عوامل الخطر كالسمنة دوراً مهماً في المُستقبل بزيادة هذا المرض وخاصة في حالات مرضى الكبد الدهني الغير الكحولي، وتمثل الأورام المنتشرة مانسبته 95% من جميع الأورام الخبيثة التي تصيب الكبد و50% من الأورام الخبيثة الأخرى التي تتمثل بتليف الكبد، وان النوع المنتشر يتكون من عدد لا يحصى من العقيدات الورمية الصغيرة والمنتشرة في جميع أنحاء الكبد، وتكون الخلايا بشكل عام ناعمة ومُتنوعة في المظهر[3].

نظراً لأهمية النباتات في العلاجات الطبية أستخدم نبات القشطة *Annona Muricata* وذلك لدراسة تأثيراته على الأورام الكبدية. يتمتع هذا النبات بأهمية كبيرة نظراً لوجود عدد من التأثيرات البايولوجية مثل مُضادات الأكسدة ، مضادة للطفريات ، مضادة للميكروبات، ومضادات للسكري، وتنتج الشجرة فاكهة خضراء داكنة، وتكون على شكل بيضوي او على شكل قلب غير منتظم، في الكثير من الأحيان السطح الداخلي ذو لون كريمي ومُحبب ويفصل بسهولة عن الكتلة البيضاء اللبغية، ويمكن أن تزن الثمرة بحوالي 4 كغم، ويتكون من شرائح بيضاء ليفية تُحيط بأوعية طويلة وتكون البذور سوداء وبطول 1.25_2 سم اما القشور فتحتوي على اشواك قصيرة [4].

المواد وطرق العمل:

تم الحصول على نبات *Annona Muricata* من السوق المحلية، وأخذ 1 كيلوغرام منه ، ونظف من الشوائب والأتربة ووضع في أكياس جافة ونظيفة وحفظ في الثلاجة لحين الاستخدام، اما المواد الكيميائية التي أستخدمت في هذه الدراسة هي عدة التحليل القياسية الجاهزة "Standard Kits" عدد 6 وهي: الفوسفاتيز القلوي من شركة Mybiosource ، البروتين الكلي من شركة

Biolabo، البيروبيو الكلي Xpress Bio، الفا-فيتوبروتين من شركة Kamiya Biomedical، الأسبارتيت ترانس أمينز من شركة Mybiosource، والألنن ترانس أمينز من شركة Mybiosource وقيس فعالية أنزيم الباروكسونيز PON2 عن طريق قياس فعالية أنزيم اريل استريز وقدرت فعالية الأنزيم حسب طريقة [5] اذ يعمل الأنزيم على تحليل مادة فنيول أسيتيت الى فينول وحامض الخليك وقيست الأمتصاصية عند طول موجي قدره 270 نانوميتر لمادة الفينول الناتجة وقدرت الفعالية :



تم تقدير المألونديالديهيد عن طريق تفاعله مع حامض الثايوباربيتوريك Thiobarbetic مع محلول Tri Chloro Acetic Acid مع 150 مايكروليتر من مصل دم الجرذان ، وقدر تركيز Glutathione في المصل وذلك بأستخدام طريقة كاشف آلمان المحورة.

الحيوانات المستخدمة:

أخذ 48 من الجرذان ذكور البالغة من الوزن 200_250 غرام من بيت الحيوانات في كلية الطب البيطري/جامعة الموصل، وقد وضعت في أقفاص مجهزة ومعدة لهذا الغرض وزودت بالماء والعلف الحيواني الخاص بها وقد قُسمت الى ثمانية مجاميع، وتركت لمدة أسبوع واحد وذلك لأستيعاب الظروف المُختبرية من ضوء ودرجة حرارة ومن ثم أجراء عمليات الحقن والتجريب.

طريقة أستخلاص بذور نبات القشطة *Annona Muricata* :

أخذت البذور من نبات *Annona Muricata* وتم غسلها بواسطة الماء المقطر وطحنها بواسطة آلة للسحق Blender ومن ثم جفف في فرن كهربائي عند 45 م° وذلك لمدة يومين، ووضع حوالي 100 غرام في 500 مل من الماء المقطر وتم وضعه في جهاز المُحرك المغناطيسي Magnetic Stirrer ولمدة 48 ساعة وذلك لتحضير الخليط، ومن ثم ترشيح الخليط بورق مرشح من نوع Whatman رقم (1) ، ومن ثم تركيز المُرشح بأستخدام المُبخّر الدوار، ومن ثم جفف في فرن كهربائي عند 40 م°، ومن ثم تبريد الخلاصة عند 4 م° حتى تكون جاهزة للأستخدام [6]، ومن ثم يذوب 100 ملغم من المُستخلص في 2 مل من الماء المقطر والبدء بالتجربة.

طريقة استخلاص لب نبات القشطة *Annona Muricata* :

سحق حوالي 50 غرام من اللب ووضع في 200 مل من الميثانول وذلك لمدة 48 ساعة في درجة حرارة الغرفة، ومن ثم رُكّز بواسطة المُبخر الدوار وذلك لأعطاء المُستخلص الخام، وجفف المُستخلص تماماً في درجة حرارة الغرفة، وحُفظ عند 4 م° [7]، ومن ثم يذوّب 100 ملغم من المستخلص في 2 مل من الماء المقطر لغرض البدء بالتجربة.

طريقة استخلاص أوراق نبات القشطة *Annona Muricata* :

غسلت اوراق نبات *Annona Muricata* بالماء المقطر، وقطعت الى قطع صغيرة، ثم جففت في درجة حرارة الغرفة، ووضع حوالي 350 غم من الأوراق في الأيثانول لمدة 48 ساعة، وتم ترشيحها بواسطة ورق مرشح من نوع Whatman رقم (1) [8]، وركزت بأستخدام المبخّر الدوار، وحفظ المستخلص عند -20 م° [9]، ومن ثم يذوّب 100 ملغم من المُستخلص في 2 مل من الماء المقطر لغرض البدء بالتجربة.

المواد والجرعات:

الثايوأسيتاميد:

أذيب غرام واحد من مادة الثايوأسيتاميد في 10 مل من الماء المقطر ، واعطيت الجرذان هذه المادة وذلك بتركيز 100 ملغم/كغم في اليوم وذلك لمدة خمسة أيام [10] حيث تعتبر هذه المادة من المواد الكيماوية المسرطنة [11].

المستخلصات النباتية:

بعد تحضير المستخلصات النباتية لنبات القشطة أعطيت الجردان المستخلصات النباتية عن طريق التجريب بالغم وذلك بتركيز 500 ملغم/كغم يومياً ولمدة 28 يوماً [13].

تصميم التجربة:

أخذ 48 من الجردان الذكور نوع Wister وقسمت إلى ثمانية مجاميع لكل منها ست من الجردان :
مجموعة 1 _ مجموعة السيطرة مجموعة المراقبة الطبيعية مُعاملة Normal Saline بجرعة 100 ملغم/كغم وذلك لمدة 28 يوماً.
مجموعة 2 _ مجموعة تعامل بجرعات يومية من مادة TAA بجرعة 100 ملغم/كغم وذلك لمدة 5 أيام.
مجموعة 3 _ مجموعة تعامل بمستخلص اللب بجرعة 500 ملغم/كغم ولمدة 28 يوماً.
مجموعة 4 _ مجموعة تعامل بمستخلص البذور بجرعة 500 ملغم/كغم يومياً ولمدة 28 يوماً.
مجموعة 5 _ مجموعة تعامل بمستخلص الأوراق بجرعة 500 ملغم/كغم ولمدة 28 يوماً.
مجموعة 6 _ مجموعة تعامل بجرعات يومية من مادة TAA بجرعة 100 ملغم/كغم ولمدة خمسة أيام ومن ثم تُعامل بمستخلص اللب بجرعة 500 ملغم/كغم وذلك لمدة 23 يوماً.
مجموعة 7 _ مجموعة تعامل بجرعات يومية من مادة TAA بجرعة 100 ملغم/كغم ولمدة خمسة أيام ، ومن ثم تعامل بمُستخلص البذور بجرعة 500 ملغم/كغم وذلك لمدة 23 يوماً.
مجموعة 8 _ مجموعة تُعامل بجرعات يومية من مادة TAA وذلك بجرعة 100 ملغم/كغم ولمدة خمسة أيام ومن ثم تعامل بمستخلص الأوراق بجرعة 500 ملغم/كغم وذلك لمدة 23 يوماً.

سحب عينات الدم:

بعد انتهاء المدة المحددة للتجربة ، سحب الدم من الجردان من جيب محجر العين وذلك باستخدام أنابيب شعرية خاصة عن طريق تنقيط الدم [12] وتم جمعه في أنابيب ومن ثم تركت في الحمام المائي وذلك لمدة 10 دقائق في درجة حرارة 37 م° ومن ثم فصل المصل بواسطة جهاز الطرد المركزي وذلك لمدة 15 دقيقة بسرعة 5000 دورة/ثانية وحُفظت في أنابيب خاصة عند -20 م° وذلك لأجراء الفحوصات.

تشريح الجردان :

شرحت الجردان بعد مرور 28 يوماً وذلك للتحري من إصابة الكبد نتيجة تأثره بالمادة الكيماوية الثايواسيتاميد وأُخذ الكبد وتم حساب الأوزان الخاصة بها بواسطة الميزان الحساس ووضعها في مادة الفورمالين بتركيز 10%.

التحليل الأحصائي :

تم تحليل النتائج أحصائياً حيث تم وصف قيم المتغيرات الكيموحيوية وذلك باستعمال المعدل Mean والانحراف القياسي Standard Deviation حيث أُستعمل اختبار Duncan Test بتحليل ANOVA وذلك لتحليل تأثير المتغيرات الكيموحيوية المدروسة [13].

النتائج والمناقشة :

الجدول رقم (1) يبين الأوزان الخاصة للجرذان المعاملة بمادة الثايواسيتاميد مع و بدون المستخلصات النباتية ، والمستخلصات لوحدها .

المجاميع المعاملة Mean+S.D	الوزن بداية التجربة Gram	الوزن بعد 15 يوم gram	الوزن في نهاية التجربة gram
مجموعة السيطرة	197.333 ± 7.633 a	248.333 ± 27.890 bc	277.666 ± 2.875 d
مجموعة TAA	204.500 ± 10.213 a	195.333 ± 20.791 a	170 ± 20.918 a
مجموعة البذور	204.833 ± 5.742 a	269 ± 28.482 c	285.500 ± 25.743 d
مجموعة اللب	196 ± 8.988 a	232.500 ± 8.216 b	252 ± 3.286 c
مجموعة الأوراق	197.00 ± 9.444 a	238.500 ± 39.984 b	246.500 ± 45.461 c
مجموعة البذور مع TAA	204.666 ± 13.140 a	204.666 ± 8.869 a	247.833 ± 16.666 c
مجموعة اللب مع TAA	200.166 ± 8.447 a	203.500 ± 9.813 a	207.666 ± 6.314 b
مجموعة الأوراق TAA +	207.833 ± 8.588 a	204.833 ± 6.795 a	204 ± 10.973 b

إذ تشير الحروف a,b,c,d الى الفروق المعنوية في الأوزان عند مستوى الأهمية $P \leq 0.05$ ولكل المجاميع .

الأوزان في بداية التجربة :

أشارت النتائج الخاصة بأوزان الجرذان كما هو مبين في الجدول بعدم وجود فروق معنوية بين أوزان الجرذان وذلك في بداية التجربة ولكل المجاميع .

الأوزان بعد 15 يوم :

أشارت النتائج الخاصة بالأوزان في منتصف التجربة كما مبين في الجدول رقم (1) الى حصول انخفاض معنوي في أوزان الجرذان عند مستوى الأهمية $P \leq 0.05$ لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA مقارنة بجرذان مجموعة السيطرة، وقد يرجع السبب في أن الجرذان المعاملة بمادة TAA لوحظ عدم مقدرتها على أكل الغذاء وذلك نتيجة لتأثير المادة الكيميائية الثايواسيتاميد ، ولوحظ زيادة كبيرة في طرح الفضلات وتدهور في الحالة الصحية لدى الجرذان نتيجة للأصابة بالمرض وفقدان الشهية. حيث لوحظ ذلك عن طريق كمية العلف المستهلك [14]. وتوضح النتائج أيضاً حصول انخفاض معنوي في وزن الجسم لدى الجرذان المعاملة بمستخلص اللب ومستخلص الأوراق مقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص البذور، وقد يرجع السبب في ذلك الى المكونات النباتية الموجودة في المستخلص اللب والأوراق حيث أشارت الدراسات الى أن النبات وخاصة اللب لديه القابلية على خفض الأوزان وخاصة لدى الأشخاص الذين يعانون من السمنة وهذه تتطبق على دراسات أجريت سابقاً [15] ، في حين أشارت دراسات أخرى الى حصول انخفاض ملحوظ في وزن الجسم عند إعطاء الجرذان مستخلص الأوراق [16]. في حين لم تظهر هنالك فروقات معنوية بين مجاميع الجرذان المعاملة بمستخلص اللب والأوراق، وايضاً لم تظهر هنالك فروق معنوية بين الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور واللب والأوراق ومجموعة TAA.

الأوزان بعد 28 يوم :

أشارت النتائج الخاصة بالأوزان في نهاية التجربة كما مبين في الجدول رقم (1) الى حصول انخفاض معنوي عند مستوى الأهمية $P \leq 0.05$ لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA بالمقارنة مع جرذان مجموعة السيطرة ، وقد يرجع السبب في ذلك الى أن فقدان الوزن يعود الى إستهلاك الطاقة في الجسم نتيجة المعاملة بمادة TAA وفقدان الشهية الكاملة لدى المرضى المصابين بالأورام وهذا ينطبق على دراسات أجريت سابقاً [17]، بالإضافة الى أن مرضى الأورام السرطانية يعانون من اضطرابات في عمليات التمثيل الغذائي في الجسم [18]، وحصول زيادة في أكسدة الدهون في الجسم [19]. في حين توضح النتائج حصول انخفاض معنوي في مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص اللب بالمقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص البذور، ولم تظهر فروقات معنوية بين مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص البذور ومجموعة السيطرة. وتبين النتائج أيضاً حصول انخفاض معنوي لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب والأوراق ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA بالمقارنة مع الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور، حيث لوحظ عند إجراء التجربة انخفاض في معدل أكل الغذاء لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب والأوراق وهذا ينطبق على دراسات أجريت سابقاً حيث أشارت الى حصول انخفاض في وزن الجسم نتيجة المعاملة بالمستخلصات [20]، ولم تظهر فروقات معنوية بين الجرذان المعاملة TAA ومستخلص اللب ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق، ولم تظهر فروقات معنوية أيضاً بين مجاميع الجرذان المعاملة بمستخلص اللب والأوراق.

الجدول رقم (2) يبين أوزان الكبد النسبية بوحدة mg/100g من وزن الجسم للجرذان المعاملة بمادة الثايوأسيتاميد مع وبدون المستخلصات النباتية، والمستخلصات النباتية لوحدها.

أوزان الكبد النسبية mg/100g of body weight	المجاميع المعاملة Mean+S.D
2257.666 ± 160.037 a	مجموعة السيطرة
4617.500 ± 265.855 e	TAA مجموعة
2231.666 ± 197.523 a	مجموعة البذور
2356 ± 205.945 ab	مجموعة اللب
2589.666 ± 230.265 b	مجموعة الأوراق
2838.666 ± 158.466 c	+ البذور TAA مجموعة
3184 ± 249.880 d	+ اللب TAA مجموعة
3121 ± 106.425 d	+ الأوراق TAA مجموعة

إذ تشير الحروف a,b,c,d,e إلى الفروق المعنوية عند مستوى الأهمية $P \leq 0.05$ في وزن الكبد ولكل المجاميع.

Relative liver weights:

أوزان الكبد النسبية :

تبين النتائج كما موضح في الجدول رقم (2) لأوزان الكبد النسبية للجرذان المعاملة بمادة TAA حصول ارتفاع معنوي عند مستوى الأهمية $P \leq 0.05$ في وزن الكبد مقارنة بمجموعة السيطرة ، وقد يرجع السبب في ذلك للمادة الكيماوية TAA والتي تسبب سرطان الكبد، وحدوث التورمات ، وتجمع الدم فيه ، وقد أشارت دراسات سابقة الى حدوث تضخم في الكبد نتيجة لأستخدام المادة الكيماوية المسرطنة TAA [21]. ولم تظهر هنالك فروق معنوية لدى الجرذان المعاملة بمستخلص البذور ومجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص اللب ومجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص الأوراق ومجموعة السيطرة. في حين حصل انخفاض معنوي في وزن الكبد لدى الجرذان

المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور مقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب ومستخلص الأوراق ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ، وقد يرجع السبب الى المكونات الفعالة في البذور مثل الأحماض الأمينية ، الفينولات ، القلويدات ، السابونين ، فلافونيدات ، أنثراكينون، والكلايكوسيدات [22] كما تحتوي البذور أيضاً على الأحماض الدهنية مثل بالميتيك، ستاريك، بالميتوليك، أوليك، لينوليك [23] وهذه المكونات المفيدة قد تعمل كمضادات أكسدة والتي قد تعمل على تحسين حالة الكبد وبالتالي منع ظهور التضخم .

قياس بعض المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم :

الجدول رقم (3) يبين بعض المتغيرات الكيموحيوية التي قيس في مصل الدم للجرذان المعاملة بمادة الثايواسيتاميد مع و بدون المستخلصات النباتية ، والمستخلصات النباتية لوحدها .

المجاميع المعاملة Mean+S.D								المتغيرات الكيموحيوية
مجموعة الأوراق مع TAA	مجموعة اللب مع TAA	مجموعة البذور مع TAA	مجموعة الأوراق	مجموعة اللب	مجموعة البذور	مجموعة TAA	مجموعة السيطرة	
7.564 ± 0.462 b	6.800 ± 1.840 b	11.842 ± 1.356 d	9.561 ± 0.385 c	9.611 ± 0.688 c	16.271 ± 1.864 e	5.119 ± 1.457 a	12.811 ± 0.986 d	Total Proteins g/dl
2.806 ± 0.776 d	3.001 ± 0.505 d	1.946 ± 0.198 c	2.650 ± 0.406 d	1.547 ± 0.387 bc	0.714 ± 0.067 a	4.434 ± 0.427 e	1.294 ± 0.265 b	Total Bilirubin (mg/dl)
78.250 ± 1.369 e	67.500 ± 2.409 d	52.050 ± 3.779 c	7.592 ± 0.803 ab	7.592 ± 0.803 ab	8.725 ± 0.292 b	96.666 ± 1.366 f	5.443 ± 0.841 a	(AFP) (ng/ml)
1.200 ± 0.000 a	2.100 ± 0.219 b	3.527 ± 0.472 d	3.268 ± 0.371 d	2.605 ± 0.115 c	5.595 ± 0.598 f	1.177 ± 0.169 a	4.103 ± 0.365 e	Glutathione μmole/l
8.550 ± 0.054 e	7.850 ± 0.822 e	6.100 ± 0.219 d	5.200 ± 1.179 bc	5.300 ± 0.000 cd	4.413 ± 0.436 ab	8.500 ± 1.163 e	4.300 ± 0.536 a	Malondialdehyde μmole/l

حيث تشير الحروف f,e,d,c,b,a الى الفروق المعنوية عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ للمتغيرات الكيموحيوية التي قيس في مصل الدم ولكل المجاميع .

البروتين الكلي :

أظهرت النتائج كما مبين في الجدول رقم (3) حصول انخفاض معنوي لتراكيز البروتين الكلي في مصل دم الجرذان المعاملة بمادة TAA عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ عند مقارنتهم مع جرذان مجموعة السيطرة ، وقد يرجع السبب في ذلك الى أن الارتفاع في مستوى الكرب التأكسدي نتيجة المعاملة بمادة TAA أدى الى زيادة تعرض الجزيئات الحيوية للأكسدة ومنها البروتين وتكوين هيدروبيروكسيدات البروتين [24]. وعند تعرض البروتين الى أنواع الأوكسجين الفعالة ROS وبوجود الأوكسجين فإنه يؤدي الى حدوث تغيرات في الجزيئات الحيوية مثل أكسدة الأحماض الدهنية ، وحدثت تغيرات في الأواصر بين السلاسل وتكون مجاميع جديدة وهي

الهيدروبيروكسيدات، وهي تؤدي إلى أكسدة البروتين والتي لها دور كبير في أحداث الأورام وذلك لتفاعلها مع الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين DNA وإحداث الطفرات الوراثية فيها [25]. وأظهرت نتائج الدراسة أيضاً ارتفاعاً معنوياً في تركيز البروتين الكلي لدى الجرذان المعاملة بمستخلص البذور وذلك بالمقارنة مع الجرذان المعاملة بمستخلص اللب والأوراق وجرذان مجموعة السيطرة ، ولم تظهر فروقات معنوية بين الجرذان المعاملة بمستخلص اللب ومستخلص الأوراق. كما أوضحت النتائج بأن الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور حصل فيها ارتفاع معنوي وذلك بالمقارنة مع الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ، وقد يرجع السبب في ذلك إلى أن بذور نبات *Annona* تحتوي على نسبة من الأحماض الأمينية مثل الأيزوليوسين، فنيل الألانين، الثريونين، الكلايسين، السيرين، وحامض الكلوتاميك والتي قد تعمل على زيادة تركيز البروتين في مصل الدم [26]، بينما لم تظهر هنالك فروقات معنوية بين الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب والجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق.

البيلروبين الكلي:

تبين النتائج لقياس تركيز البيلروبين الكلي في الجرذان المعاملة بمادة TAA حصول ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ مقارنة بمجموعة جرذان السيطرة، وقد يرجع سبب الارتفاع في تركيز البيلروبين إلى حصول تلف في الخلايا الكبدية وطرح البيلروبين إلى مصل الدم وهو يُعدُّ أحد مؤشرات HCC Hepatocellular Carcinoma [27] وأوضحت النتائج أيضاً حصول ارتفاع معنوي لدى الجرذان المعاملة بمستخلص اللب والأوراق مقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص البذور، وقد يرجع السبب في ذلك إلى مستخلصات اللب والأوراق حيث كشفت دراسة إلى أن الجرعات العالية من مستخلص أوراق قد تسبب آثاراً ضارة على خلايا الكبد [16]. وقد تسبب هذه الأضرار زيادة في مستويات البيلروبين الكلي في مصل الدم نتيجة لطرح البيلروبين من الخلايا الكبدية. كما أشارت النتائج أيضاً بأن الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور أظهرت انخفاضاً معنوياً في تركيز البيلروبين وذلك بالمقارنة مع جرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب والأوراق والجرذان المعاملة بمادة TAA، وقد يرجع السبب في ذلك إلى أن البذور تحتوي على مركبات الأسيتوجينين ويلعب دوراً كحاجز وقائل للخلايا السرطانية بشكل انتقائي لأنه يمكن أن يكشف ويميز بين الخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية، حيث تنمو الخلايا السرطانية بسرعة لذا تحتاج إلى كمية أكبر من ATP من الخلايا الطبيعية [28]. وقد تعمل مثل هذه المكونات الموجودة في النبات على التقليل من التلف والضرر الحاصل في الخلايا الكبدية، والتقليل من مستويات البيلروبين في مصل الدم.

الفا فيتو بروتين :

تبين من نتائج مقارنة الفا فيتو بروتين AFP في مصل دم الجرذان المعاملة بمادة TAA حصول ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ في تراكيز AFP عند مقارنته مع جرذان مجموعة السيطرة، وقد يرجع سبب الارتفاع إلى التفسيرات المحتملة لارتفاعه في مصل الدم في حالة سرطانات الكبد فهو عبارة عن علامة بايولوجية وتشمل أما زيادة في نسخ الجين لهذا الأنزيم الذي يكون البروتين أو تعديل ما بعد عملية الترجمة وهي تؤثر في إنتاج الأنزيم في الفئران ، وبالتالي التحكم في إنتاج الأنزيم ربما يكون على مستوى النسخ الجيني [29]. ولم تظهر فروقات معنوية في تركيز AFP لدى الجرذان المعاملة بمستخلص البذور بالمقارنة مع مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص اللب ومستخلص الأوراق. بينما ظهر فرق معنوي بين مجموعة البذور مقارنة بمجموعة السيطرة. وتوضح النتائج أيضاً بأن الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور بيننا انخفاضاً معنوياً بالمقارنة مع الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب والأوراق ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA، وقد يرجع السبب في ذلك إلى بعض المكونات الموجودة في البذور والتي من شأنها التقليل من تأثير مادة TAA لأحتوائها على مكونات كالأحماض الأمينية ومضادات الأكسدة والتي قد تحسن من أداء وظيفة الكبد مما يؤدي إلى تراجع تراكيز AFP [30].

الكلوتاثيون :

أشارت نتائج الدراسة عند مقارنة تراكيز الكلوتاثيون GSH في مصل دم الجرذان المعاملة بمادة TAA حصول انخفاض معنوي عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ في تركيز GSH عند مقارنتهم مع جرذان مجموعة السيطرة وقد يرجع سبب الانخفاض في مستويات GSH الى الزيادة في مستويات بيروكسيدات الدهون لدى المصابين بالأورام، وبما أن GSH يعد من ضمن مضادات الأكسدة الغير الأنزيمية والتي تساهم في إزالة الجذور الحرة وتأثيراتها الضارة ، وإن أستحداث الورم يؤدي الى أستهلاك مضادات الأكسدة بشكل تام بسبب التوليد المستمر للجذور الحرة في الجسم ، كما ان الشكل الغير الفعال للكلوتاثيون الثنائي الكبريت GSSG يتفاعل بدوره مع أي بروتين ويكون مركب آخر والذي هو البروتين _كلوتاثيون الثنائي الكبريت Protein-glutathione disulfide Mixed وان تكوين هذا المركب يحفز أنزيم Thiol Transferase والذي يؤدي الى قلة نسبة الكلوتاثيون الفعال [31] في حين اظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً في تركيز GSH لدى الجرذان المعاملة بمستخلص البذور مقارنة بالجرذان المعاملة بمستخلص اللب والأوراق ومجموعة السيطرة ، وقد يرجع السبب في ذلك الى المكونات الفعالة في البذور مثل الأحماض الأمينية الكلوتاميت والكلايسين والسستين [32] والتي قد تعمل على زيادة تراكيز الكلوتاثيون في الجسم والتي تفوقت على المكونات الأخرى في اللب والأوراق. وتوضح النتائج أيضاً أن هنالك فرقاً معنوياً بين الجرذان المعاملة بمادة TAA والمعاملة بمستخلص اللب مقارنة بالجرذان المعاملة بمادة TAA والمعاملة بمستخلص الأوراق. كما أوضحت النتائج بأن الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور أظهر ارتفاعاً معنوياً في تركيز GSH وذلك بالمقارنة مع مجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب ومستخلص الأوراق ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA، وقد يرجع السبب في ذلك الى أن بذور نبات *Annona* تمتلك مضادات الأكسدة الأنزيمية والغير الأنزيمية [33] كما تحتوي البذور على مكونات GSH وهي الأحماض الأمينية: الكلوتاميت، الكلايسين، والسستين وغيرها من الأحماض الأمينية والتي قد تعمل على زيادة نسبة الكلوتاثيون بالجسم. ولم تظهر النتائج فروقات معنوية بين الجرذان المعاملة بمادة TAA والجرذان الأخرى المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق.

المالونديالديهيد :

أستنادا الى النتائج ، تبين ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ في تركيز MDA وذلك في حالة الجرذان المعاملة بمادة TAA مقارنة مع جرذان مجموعة السيطرة، وقد يرجع السبب في ذلك حيث أشارت دراسات الى أن المالونديالديهيد له القدرة على التفاعل المباشر مع الحوامض النووية مسببة بذلك حدوث الطفرات الوراثية ومن ثم تفاقم مضاعفات الاورام السرطانية [34]. وتبين النتائج أيضاً حصول انخفاض معنوي لدى الجرذان المعاملة بمستخلص البذور وذلك بالمقارنة مع مجموعة اللب ومجموعة الأوراق وتبين النتائج بأن هنالك انخفاضاً معنوياً MDA لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور وذلك بالمقارنة مع جرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب و الأوراق ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA وقد يرجع السبب في ذلك الى أن البذور تمتلك مركبات مضادة للأكسدة مثل ، الأسيتوجينينات، الفينولات، الفلافونيدات، والكلايكوسيدات، والأنثراكينونات مما أدى الى خفض من تراكيز المالونديالديهيد [22].

الجدول رقم (4) يبين بعض الأنزيمات الكبدية التي قيست في مصل الدم للجرذان المعاملة بمادة الثايوأسييتاميد مع وبدون المستخلصات النباتية ، والمستخلصات لوحدها .

المجاميع المعاملة Mean +S. D								المتغيرات
مجموعة الأوراق + TAA	اللب مع TAA	مجموعة البذور مع TAA	مجموعة الأوراق	مجموع ة اللب	مجموعة البذور	مجموع ة TAA	مجموعة السيطرة	
39.350 ± 0.543 a	47.54 4 ± 4.568 b	62.328 ± 1.965 c	134.92 3 ± 3.554 e	92.70 9 ± 0.459 d	97.796 ± 0.449 d	35.648 ± 1.570 a	128.14 1 ± 17.147 e	Paroxons IU/L
128.733 ± 1.096 e	138.5 92 ± 8.784 f	94.808 ± 6.177 d	95.021 ± 4.074 d	76.33 3 ± 5.551 c	49.350 ± 3.012 a	151.900 ± 3.178 g	62.255 ± 1.122 b	Alkaline Phosphates IU/L
66.500 ± 3.834 c	64.00 0 ± 6.573 c	61.500 ± 1.643 c	51.550 ± 1.698 b	52.50 0 ± 2.738 b	40.600 ± 2.738 a	114.666 ± 4.920 d	54.166 ± 3.430 b	AST IU/L
80.500 ± 2.739 f	73.00 0 ± 5.477 e	49.953 ± 1.934 c	61.500 ± 1.643 d	49.00 0 ± 4.382 c	32.346 ± 2.564 a	145.000 ± 11.832 g	41.166 ± 5.742 b	ALT IU/L

حيث تشير الحروف g,f,e,d,c,b,a الى الفروق المعنوية عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ للأنزيمات الكبدية التي قيست في مصل الدم ولكل المجاميع.

أنزيم الباروكسونيز :

أوضحت النتائج لقياس فعالية أنزيم PON2 للجرذان المعاملة بمادة TAA انخفاضاً معنوياً عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ بالمقارنة مع جرذان مجموعة السيطرة، وقد يرجع السبب في انخفاض فعالية الأنزيم الى أن التولد المستمر للجزور الحرة في الجسم يحدث الكرب التأكسدي مما يؤثر في مسارات السلسلة التنفسية ، وبما أن الأنزيم من مضادات الأكسدة ويسبب التولد المستمر للجزور فتتخفص فعالية الأنزيم [35]. و توضح النتائج أيضاً حصول ارتفاع معنوي في فعالية الأنزيم لدى الجرذان المعاملة بمستخلص الأوراق ومجموعة جرذان السيطرة مقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص البذور واللب، وقد يرجع السبب في ذلك الى المكونات الموجودة في الأوراق ، وأشارت دراسات أخرى الى أن أوراق نبات *Annona* تحتوي على عدد من الأحماض الأمينية والتي قد تعمل على زيادة فعالية الأنزيم في الجسم [26] كما إن هنالك ارتفاع معنوي في فعالية الأنزيم PON2 لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور وذلك عند المقارنة مع مجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب والأوراق ، وقد يرجع السبب في ذلك الى بذور نبات *Annona* تمتلك مضادات الأكسدة الأنزيمية والغير الأنزيمية [33] والتي قد تساعد في المحافظة وزيادة فعالية الأنزيم في الجسم، ولم تظهر فروقات معنوية بين مجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق ومجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA. بينما ظهرت فروق معنوية أخرى بين الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب والذي أظهر ارتفاعاً معنوياً مقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق، وقد يرجع السبب في ذلك الى أن اللب يحتوي على

مضادات الأكسدة الأنزيمية حيث أن هذه المواد تعتبر سامة وبشكل أنتقائي ضد مختلف أنواع الخلايا السرطانية [36]، والتي قد تعمل على التحسين من حالة الحيوانات المرضية وزيادة فعالية الأنزيم بالجسم.

الفوسفاتيز القلوي:

تبين النتائج عند مقارنة أنزيم ALP في مصل دم الجرذان المعاملة بمادة TAA حصول ارتفاع معنوي عند مستوى الأهمية $P \leq 0.05$ في فعالية الأنزيم عند مقارنته مع جرذان مجموعة السيطرة ، وقد يرجع سبب الارتفاع في فعالية الأنزيم الى استخدام مادة TAA حيث أشارت إحدى الدراسات الى أن فعالية الأنزيم ترتفع في حالات مثل اضطرابات في النشاط الأفرزي للأنزيم أو تغير في مستقبلات الأنزيم أو خلل في التركيب الجيني *Altered gene expression* لتكوين الأنزيم مما قد يؤثر على فعاليته [37]. ومثل هذه الارتفاعات تحصل في حالة سرطانات الكبد وهذه النتائج تتفق مع دراسات أجريت سابقاً [27]. وتبين النتائج أيضاً حصول انخفاض معنوي في فعالية الأنزيم لدى الجرذان المعاملة بمستخلص البذور بالمقارنة مع مستخلص الأوراق ومجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص اللب ومجموعة جرذان السيطرة . كما توضح النتائج أيضاً بأن الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور أظهر انخفاضاً معنوياً وذلك بالمقارنة مع مجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب ومستخلص الأوراق ومجموعة TAA، في حين توضح النتائج حصول انخفاض معنوي مع الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق وذلك بالمقارنة مع الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب، وقد يرجع السبب في ذلك الى أن المستخلصات تمتلك مركبات فعالة مثل الفلافونيدات، القلويدات الأسيتوجينيات والتي قد يكون لها دور في إصلاح التلف الحاصل في الخلايا الكبدية والتقليل من فعالية الأنزيم في مصل الدم.

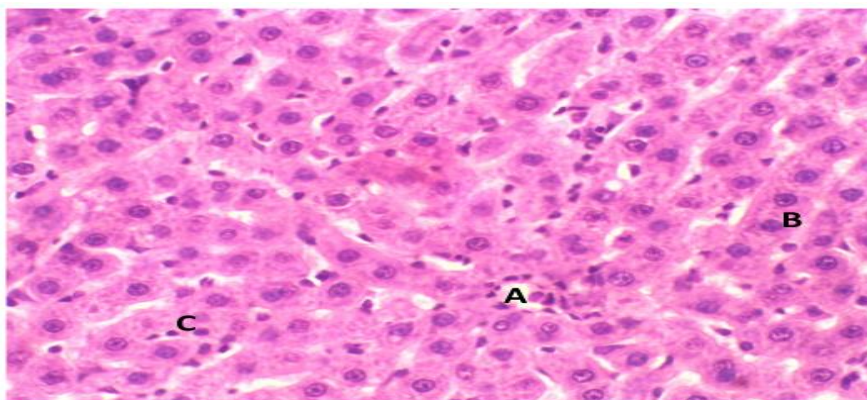
الأسبارتيت ترانس امينز:

تشير نتائج الدراسة الى حصول زيادة في نشاط AST اي ارتفاع معنوي عند مستوى الأهمية $P \leq 0.05$ في فعالية الأنزيم وذلك في حالة الجرذان المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة ، وقد يرجع السبب في ذلك الى أن معاملة الجرذان بمادة TAA أدت الى تسرب الأنزيم من الخلايا التالفة إضافة الى أن مستويات ناقلات الأمين ، تكون مرتفعة في حالات التهابات الكبد الحادة والمزمنة ، تليف الكبد، إحتقان الكبد، الأمراض الأرتشاحية مثل العدوى والأورام السرطانية [38]. في حين لم تظهر فروقات معنوية بين مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص اللب ومستخلص الأوراق ومجموعة السيطرة ما عدا مجموعة البذور والتي أظهرت انخفاضاً معنوياً، وقد يرجع السبب الى أن البذور تحتوي على كمية من الأسيتوجينيات [39] والتي يصعب التعامل معها كيميائياً مما يشكل مشكلة في عملية التمثيل الغذائي في الجسم ، وبالتالي قد يعمل على التقليل من فعالية الأنزيم في مصل الدم، ولم تظهر فروقات معنوية في الجرذان المعاملة بمادة TAA والمعاملة بمستخلص البذور بالمقارنة مع الجرذان المعاملة بمادة TAA والمعاملة بمستخلص اللب والأوراق.

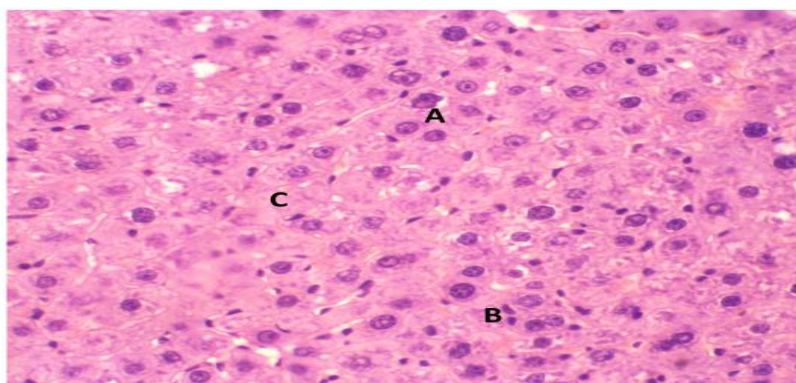
أنزيم الألبانين ترانس أمينز :

أشارت النتائج الى حصول ارتفاع معنوي عند مستوى الأهمية $P \leq 0.05$ في فعالية أنزيم ALT وذلك في حالة الجرذان المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة، وقد يرجع سبب الارتفاع في فعالية الأنزيم، نتيجة المعاملة بالمادة الكيميائية TAA المسرطنة حيث لوحظ حصول تضخم في الكبد مقارنة مع مجموعة جرذان السيطرة ، مما قد يؤدي الى زيادة فعالية الأنزيم في مصل الدم وهذا ينطبق على دراسات أجريت سابقاً حيث أشارت الى حصول تضخم نتيجة استخدام مادة TAA [21]. وحصل انخفاض معنوي لدى الجرذان المعاملة بمستخلص البذور وذلك بالمقارنة مع الجرذان المعاملة بمستخلص الأوراق ومستخلص اللب في حين أنخفضت فعالية الأنزيم انخفاضاً معنوياً في الجرذان المعاملة بمادة TAA والمعاملة بمستخلص البذور وذلك بالمقارنة مع الجرذان المعاملة بمستخلص اللب والأوراق، والمجموعة المعاملة بمادة TAA وتبين النتائج أيضاً حصول اختلاف معنوي بين الجرذان المعاملة بمادة TAA

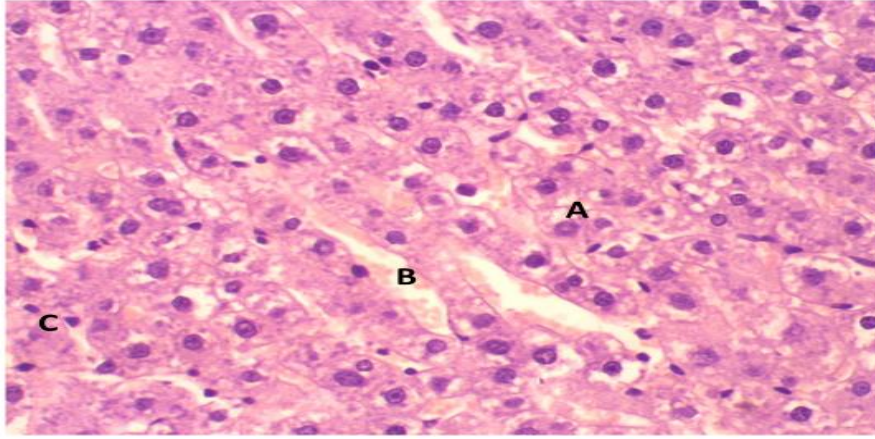
ومستخلص اللب مقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق، وقد يرجع السبب في ذلك الى المكونات الموجودة في اللب والبذور مثل الأسيتوجينينات[39]، والتي تخفض من تكوين الطاقة في المايكوكندريا وحرمان الخلية من الطاقة، كما قد يعزى الى أن الأسيتوجينينات ترتبط مع بعض أنواع مستقبلات النمو السرطاني على سطح الخلية وتعمل على غلقها وإيقاف نموها وهذا يؤدي الى خلل في إفراز الأنزيم مما قد يظهر انخفاض مُستواه. ولم تظهر فروقات معنوية بين مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص اللب ومجموعة الجرذان المُعاملة بمادة TAA والمعاملة بمستخلص البذور.



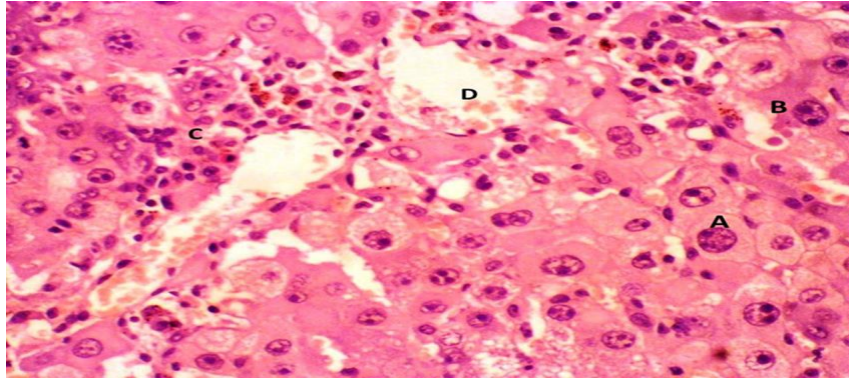
A الشكل رقم (1) مقطع نسيجي للكبد جرذ للمجموعة السيطرة: مقطع نسيجي للكبد جرذ للمجموعة السيطرة يظهر النسيج السوي للكبد ومبينا الوريد المركزي B_ مع تكاثر بسيط للخلايا كوفر C_ والخلايا الكبدية والجيبانيات (X 40. C1).



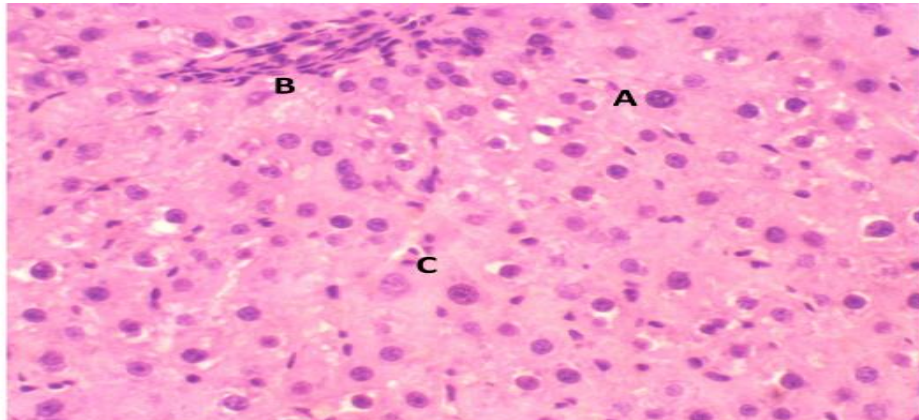
الشكل رقم (2) مقطع نسيجي للكبد جرذ معاملة بمادة الثايوأسييتاميد: مقطع نسيجي للكبد جرذ معاملة بمادة TAA حيث يبين A_ الخلايا الورمية السرطانية الكبدية ويبين تصبغ هذه الخلايا وتعدد في أشكالها B_ مع وجود ظاهرة أنقسام النواة C_ وأرتشاح في الخلايا الالتهابية D_ واحتقان الجيبانيات (X 40. T1).



الشكل رقم (3) مقطع نسيجي للكبد جرذ معاملة بمادة الثايوأسييتاميد والمستخلص النباتي اللب :مقطع نسيجي للكبد جرذ معاملة بمادة TAA ومستخلص اللب حيث A_ يبين ظهور بعض الخلايا الورمية B _ وتكاثر خلايا كوفر C_وانسداد الجيبانيات. (TM₁.40X)



الشكل رقم (4) مقطع نسيجي للكبد جرذ معاملة بمادة الثايوأسييتاميد والمستخلص النباتي البذور : مقطع نسيجي للكبد جرذ معاملة بمادة TAA ومستخلص البذور يظهر التنكس الفجوي Vacuolar Degeneration لبعض الخلايا الكبدية B_ واحتقان الجيبانيات C_ وتكاثر خلايا كوفر Kupffer Cell (T.M.40X)



الشكل (5) مقطع نسيجي للكبد جرذ معاملة بمادة الثايوأسييتاميد والمستخلص النباتي الأوراق : مقطع نسيجي للكبد جرذ معاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق اذ يبين ظهور الخلايا الورمية الكبدية من خلال ظاهرة تعدد أشكال النواة والتصبغ الغامق B_وتجمع خلايا الألتهاابية البوري C_وتكاثر خلايا كوفر (TM.40X)

الاستنتاجات :

من خلال الدراسة الحالية تم التوصل الى الاستنتاجات التالية :

- 1_ وجود ارتفاع معنوي للجرذان المعاملة بمادة TAA لكل من المألونديالديهيد، الفوسفاتيز القلوي، البيلروبين الكلي، الأسبارتيت ترانس أمينيز، الألنين ترانس أمينيز، والفا فيتو بروتين مقارنة بمجموعة جرذان السيطرة.
- 2_ وجود انخفاض معنوي لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA لكل من البروتين الكلي، الكلوتاثيون، والباروكسونيز.
- 3_ وأظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور لكل من المألونديالديهيد، الفوسفاتيز القلوي، البيلروبين الكلي، الأسبارتيت ترانس أمينيز، الألنين ترانس أمينيز، والفا فيتوبروتين مقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب والأوراق.
- 4_ كما بينت النتائج بحصول ارتفاع معنوي لدى الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص البذور لكل من البروتين الكلي ، الكلوتاثيون ، والباروكسونيز مقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص اللب، والأوراق.
- 5_ كما بينت التجربة الى أن الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص اللب بينت نتائج أفضل بالمقارنة بمجموعة الجرذان المعاملة بمادة TAA ومستخلص الأوراق.

شكر وتقدير: Acknowledgments:

أتوجه بالشكر والتقدير لعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم الكيمياء والدرسين في القسم على تشجيعهم ودعمهم المستمرين لي وما قدموا لنا من نصائح قيمة فجزاهم الله كل خير ، كما أتوجه بالشكر والتقدير الى عمادة كلية الطب البيطري وأساتذتهم مما قدموا لنا من تسهيلات وذلك لأستعمال حيوانات التجارب وتسهيلهم لنا الأمور فجزاهم الله كل خير .

المصادر:

1. Watson, J., K. Hydon, and P. Lodge, Primary and secondary liver tumours. *InnovAiT*, 2016. 9(8): p. 477-482.
2. Lee, W.C. and M.F. Chen, Epidemiology, Etiology, and Natural History of Hepatocellular Carcinoma. *Malignant Liver Tumors*, 2009: p. 52-55.
3. Melato, M., et al., Relationship between cirrhosis, liver cancer, and hepatic metastases. An autopsy study. *Cancer*, 1989. 64(2): p. 455-459.
4. Okoro-Shekwaga, C. and Z.D. Osunde, Physical properties of soursop (*Annona muricata*) seeds. *International Journal of Engineering Research & Technology*, 2013. 2(3): p. 1-5.
5. Tomás, M., et al., Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2000. 20(9): p. 2113-2119.
6. Agbai, E., et al., Effect of aqueous extract of *Annona muricata* seed on atherogenicity in streptozotocin-induced diabetic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015. 9(30): p. 745-55.
7. Kuete, V., et al., Cytotoxicity of methanol extracts of *Annona muricata*, *Passiflora edulis* and nine other Cameroonian medicinal plants towards multi-factorial drug-resistant cancer cell lines. *Springerplus*, 2016. 5(1): p. 1666.
8. Tiwari, P., et al., Phytochemical screening and extraction: a review. *Internationale pharmaceutica sciencia*, 2011. 1(1): p. 98-106.
9. Gavamukulya, Y., et al., Phytochemical screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 2014. 7: p. S355-S363.
10. Abdel-Hamid, N., M. El-Moselhy, and M. Fawzy, Novel Panel of Early Diagnostic Markers for Experimental Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Health Science*, 2012. 2(2): p. 14-18.

11. Akhtar, T. and N. Sheikh, An overview of thioacetamide-induced hepatotoxicity. *Toxin Reviews*, 2013. **32**(3): p. 43-46.
12. Stillinger, D., K. Helland, and C. Van Atta, Experiments on the transition of homogeneous turbulence to internal waves in a stratified fluid. *Journal of Fluid Mechanics*, 1983. **131**: p. 91-122.
13. Kirkwood, B.R., *Essentials of Medical Statistics*. Boston, Mass: Black-well Scientific Publications, 1988.
14. Ehrsson, Y.T., A. Langius-Eklöf, and G. Laurell, Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 2012. **20**(4): p. 757-765.
15. Ardiansa, B., A. Ariyanti, and A. Hapid, Pengaruh konsentrasi dan lama perendaman kayu sengon (*Paraserianthes falcata* L. Nielsen) dalam ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap serangan rayap tanah (*Coptotermes* sp.). *Jurnal Warta Rimba*, 2014. **2**(1).
16. Ezejindu, N., et al., The histological effect of ethanolic leaf extracts of *Annona muricata* (soursop) on liver of adult wistar rats. *IJHSR*, 2015. **5**: p. 125-129.
17. Legaspi, A., et al., Whole body lipid and energy metabolism in the cancer patient. *Metabolism*, 1987. **36**(10): p. 958-963.
18. Waterhouse, C., Oxidation and metabolic interconversion in malignant cachexia. *Cancer Treat Rep*, 1981. **65**(Suppl 5): p. 61-6.
19. Beisel, W.R., Metabolic response to infection. *Annual review of medicine*, 1975. **26**(1): p. 9-20.
20. Adewole, S. and J. Ojewole, Protective effects of *Annona muricata* Linn.(Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*, 2009. **6**(1).
21. Wong, W.-L., et al., Hepatoprotective effects of *Panus giganteus* (Berk.) corner against thioacetamide-(TAA-) induced liver injury in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. **2012**.
22. Ukwubile, C.A., Phytochemical screening and anti-ovarian cancer properties of *Annona muricata* Linn (Annonaceae) seed ethanol extract. *Int J. Pharm. Front. Res*, 2012. **2**: p. 9-17.
23. de Castro, F.A., et al., Características físicas e químicas da graviola. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 1984. **19**(3): p. 361-365.
24. Gebicki, S. and J.M. Gebicki, Formation of peroxides in amino acids and proteins exposed to oxygen free radicals. *Biochemical Journal*, 1993. **289**(3): p. 743-749.
25. Wang, L.-B., et al., Amino acid uptake in arterio-venous serum of normal and cancerous colon tissues. *World journal of gastroenterology*, 2004. **10**(9): p. 1297.
26. Sawant, T.P. and R.S. Dongre, Bio-chemical compositional analysis of *Annona muricata*: a miracle fruit's review. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*, 2014. **3**(2): p. 82-104.
27. Yeo, W., et al., Quality of life is predictive of survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology*, 2006. **17**(7): p. 1083-1089.
28. Widyastuti, D.A. and P. Rahayu, Antioxidant capacity comparison of ethanolic extract of soursop (*Annona muricata* Linn.) leaves and seeds as cancer prevention candidate. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 2017. **6**(1): p. 1-4.
29. Schmilovitz-Weiss, H., et al., Quantitation of alpha-fetoprotein messenger RNA for early detection of recurrent hepatocellular carcinoma: A prospective pilot study. *Cancer Detection and Prevention*, 2006. **30**(2): p. 204-209.
30. Ali, R.S., W. chassab Hmood, and M.A.-w. Alsirrag. Preparation of dried children food mixes from locally vegetable sources and estimation of their amino and fatty acids content. in *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2019. IOP Publishing.

31. Nourazarian, A.R., P. Kangari, and A. Salmaninejad, Roles of oxidative stress in the development and progression of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. **15**(12): p. 4745-51.
32. Saleem, U., et al., *AJAB. Asian J Agri & Biol*, 2017. **5**(1): p. 38-46.
33. Vijayameena, C., et al., Original Research Article Phytochemical screening and assessment of antibacterial activity for the bioactive compounds in *Annona muricata*. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci*, 2013. **2**: p. 1-8.
34. Demir, S., et al., Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis. *Turkish journal of Gastroenterology*, 2003. **14**(1): p. 39-43.
35. Aviram, M., Introduction to paraoxonases. *Journal of lipids*, 2012. **2012**.
36. Ragasa, C.Y., et al., Acetogenins from *Annona muricata*. *Pharmacognosy journal*, 2012. **4**(32): p. 32-37.
37. Bailey, T., P. Berg, and C. Sandy, The effect of high-performance work practices on employee earnings in the steel, apparel, and medical electronics and imaging industries. *ILR Review*, 2001. **54**(2A): p. 525-543.
38. Kew, M.C., Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *The Lancet*, 2000. **355**(9204): p. 591-592.
39. Idrus, R., N. Bialangi, and L. Alio, Isolation and characterization of alkaloid compound from soursop (*Annona muricata* Linn.) seeds. *Chemistry Education Science Faculty. Universitas Negeri Gorontalo*, 2012.