

## تأثير عقار البننتوستام في ذكور الفئران المختبرية المصابة بداء السكري

وبطفيلي اللشمانيا الاحشائية *Leishmania donovani*

أ.د. فاضل عباس العبادي ، أ.د. فراح علي عبد الامير العزاوي

[afrahalazaoy@yahoo.com](mailto:afrahalazaoy@yahoo.com) , [Dr-fadhil61@yahoo.com](mailto:Dr-fadhil61@yahoo.com)

جامعة ذي قار /كلية التربية للعلوم الصرفة /قسم علوم الحياة

### الخلاصة:

اجريت الدراسة الحالية لمعرفة تأثير عقار البننتوستام على الحيوانات المختبرية المصابة بداء السكري وبطفيلي اللشمانيا الاحشائية *Leishmania donovani* ، يتم ذلك من خلال استخدام المعايير الدموية والمقاطع النسجية للكبد والطحال والمقارنة بمجموعة السيطرة السالبة ، فقد اظهرت مجموعة الفئران المعاملة بالعقار وبمادة الوكسان والمصابة بالطفيلي بعدم وجود أي فرق معنوي ( $p < 0.05$ ) في العدد الكلي لكريات الدم الحمر وانخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في الخلايا العدلة والحمضة والمفاوية وأظهرت ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض في حين ان الخلايا الوحيدة والقعدة لم تسجل اي فروق معنوية ( $p < 0.05$ ) لكل المجاميع وكذلك اظهرت المقاطع النسجية للكبد توسع واضح في الجيبانبات الكبدية مع تكاثر خلايا كوفر وارتشاح واضح للخلايا الالتهابية من نوع الحمضة وخلايا البلعم الكبير اما الطحال لوحظ فيه تجمع للنشوانين حول اللب الأبيض مع تكاثر في اللب الأحمر مع اختفاء الحويصلات داخل النسيج المفاوي ووجود خلايا عملاقة النواة واستنفاد واضح لللب الأبيض. فنستخلص من الدراسة أن استحداث السكري بالفئران المختبرية له تأثيرات سلبية على الإصابة بطفيلي اللشمانيا الاحشائية ، كما وجد لعقار البننتوستام تأثير ايجابي وتحسن على بعض المعايير المدروسة والمقاطع النسجية في المجاميع المصابة بطفيلي اللشمانيا الاحشائية ومرض السكري.

الكلمات المفتاحية: البننتوستام ، مرض السكري، اللشمانيا الاحشائية.

## **The effect of a drug pentostam in male laboratory mice infected with diabetes and *Leishmania donovani* parasite**

**Fadhil Abbas Manshad Al–Abady , Afrah Ali Abdul–Alamer Al– Azzawi**

**[Dr-fadhil61@yahoo.com](mailto:Dr-fadhil61@yahoo.com)**

**,**

**[afrahalazaoy@yahoo.com](mailto:afrahalazaoy@yahoo.com)**

Biology Department / College of education for pure science /Thi-Qar University.

### **Abstract**

The present study was conducted to determine the effect of a drug pentostam on laboratory animals infected with diabetes and *Leishmania donovani*, it is done through the use of criteria blood and tissue sections of the liver and spleen and the comparison group of negative control, mice treated group showed the drug and substance alloxan and infected parasite that there was no significant difference ( $p < 0.05$ ) in the total number of red blood cells and a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in the neutrophil and acidophilus and lymphocytes and recorded a significant decrease ( $p < 0.05$ ), while lymphocytes showed moral high ( $p < 0.05$ ) in the total number of cells, white blood while only monocyte and basophil did not record any significant differences ( $p < 0.05$ ) for all groups as well as histological sections of the liver and a clear expansion in the Hepatic sinusoids with the multiplication of Cofer cells and infiltration clear of inflammatory cells of the type Eosinophil and Phagocyte showed Lama's spleen observed the amyloid gathered around the white pulp with a multiplication of red pulp with the disappearance septa within the lymphoid tissue and the presence of giant cell nucleus and the exhaustion of a clear white pulp.

**Keyword:** pentostam, diabetes, *Leishmania donovani*.

**المقدمة:**

يعد داء الليشمانيا *Lishmaniasis* من الأمراض التي يسببها طفيلي الليشمانيا *Lishmania* وهو من الأمراض المتواجدة والمنتشرة في العراق وتنتقل عن طريق عضة ذبابة الرمل *Sand fly* (Saporito *et al.*, 2013)، من جنس الفاصدة *Genus Phlebotomus*: في العالم القديم وجنس *Lutzomyia* في العالم الجديد (Desjeux, 2006).

تتضمن الليشمانيا الأحشائية عدة أنواع يكون توزيعها الجغرافي متداخل جزئياً *Leishmania donovani* توجد في الهند و أفريقيا *Leishmania infantum* توجد في حوض البحر الأبيض المتوسط ، والشرق الأوسط ، وآسيا *Leishmania chagasi* توجد في جنوب أمريكا (Mauricio *et al.*, 2000) .

ويحتوي جنس الليشمانيا على شكلين في دورة حياتها *Amastigote* الطور عديم السوط في الخلايا البلعمية في الثدييات والطور *Promastigote* في القناة الهضمية في المضيف اللاقري (Paniker, 2002) تظهر اعراض الداء بعد 2-8 اشهر من الإصابة ويسبب هذا المرض اثارا في الاعضاء الداخلية مثل نخاع العظم والكبد والطحال (Clem, 2010).

حسب الدراسات التي اجريت على الحيوان والأنسان تبين بأن الاعراض السريرية لمرض الليشمانيا يتميز بالحمى متقطعة وفقدان في الوزن ويرجع السبب في ذلك الى خلل في الامعاء مع حدوث اسهال و تقيء في بعض الحالات وفقدان الشهية وعدم الراحة و قلة في اعداد الكريات وتضخم الطحال وتضخم الكبد المعتدل و اعتلال العقد المفية وشحوب الأغشية المخاطية وفي الحالات المتقدمة يحدث الالتهاب الرئوي والإسهال والسل وغالبا ما تكون سبب للوفاة وبالتالي فإن تشخيص الطفيلي ضروري عن طريق المصل (Ciaramella *et al.*, 1997).

أما مرض السكري فهو اضطراب في التمثيل الغذائي له مسببات مرضية متعددة التي تتميز بارتفاع مزمن في مستوى سكر الدم مع اضطرابات في أيض الكربوهيدرات والدهون واستقلاب البروتين والتي تنتج عن خلل في إفراز الأنسولين، أو عمل الأنسولين أو كليهما (Singh, 2010).

هناك عدة أنواع لمرض السكري النوع الأول الذي يسمى بالسكري المعتمد على الأنسولين سببه النقص بإنتاج الأنسولين ويتطلب تعاطي الأنسولين كل يوم أما اعراضه فهو الإفراز المفرط للبول والعطش والجوع المستمر وفقدان الوزن وتغير بحاسة البصر والتعب، أما النوع الثاني لمرض السكري غير المعتمد على الأنسولين سببه استخدام الجسم غير الفعال للأنسولين والذي يشمل 90% من المصابين بالسكري في كل أنحاء العالم ، والنوع الثالث هو سكري الحمل في النساء اللواتي يتعرضن لزيادة خطر حدوث مضاعفات أثناء الحمل وعند الولادة (WHO, 2011)، وهناك طرائق عدة تم العمل بها في السنوات السابقة للإصابة بداء السكري في الحيوانات المختبرية من اجل معرفة ودراسة هذا الداء أو لتجريب العلاج الذي تم تحضيره ومن هذه الطرق هي العقاقير الكيميائية (Thatte., 2009) وهذه العقاقير هي عقار الالوكسان والستريبتوزوتوسين ويسبب العقار الأخير الخاصية التي تقوم بتحطيم خلايا بيتا في البنكرياس (Larsen *et al.*, 2002).

تستخدم مركب صوديوم ستيبوغلوكونات وتعطى بجرعة 20 ملغم/كغم كل / 24 ساعة في الوريد أو العضلة لمدة 20 أو 28 يوم و تكرر حسب حالة المريض، وهناك أيضا والانترفيرون و الباروموميسين و الميليتيفوسين والبنتاميدين، إذ أن بعض الحالات لا تستجيب للعلاج بمركبات الانتيمون الخماسية، حيث تتم المعالجة باستخدام العلاجات الحديثة مثل الامفوتريسين B أو مشتقاته الليبيدية الافضل منه (Avasthi *et al.*, 2009) و يستخدم *Pentamidine* في علاج داء الليشمانيا فقد لوحظ نقص في تركيز السكر الدم بعد العلاج بعقار بنتاميدين (Bouchard *et al.*, 1982) ويظهر مرضى داء السكري اضطراب كبير في مختلف قياسات الدم (Al-Khoury *et al.*, 2006) وارتفاع معدل فقر الدم في النوع الثاني للسكري (Ezenwaka *et al.*, 2008).

المواد وطرق العمل:

المواد:

مصدر عزلة اللشمانيا

تم الحصول على عزلة نقيه ومشخصه من طفيلي اللشمانيا الحشوية من مختبرات قسم علوم الحياة \كلية العلوم \جامعة ذي قار.

الحيوانات المختبرية

أجريت التجارب على ذكور الفئران البيض المختبرية Mus muscules من سلالة Balb/c ويعمر شهرين تقريبا التي تم الحصول عليها وتربيتها في البيت الحيواني \ قسم علوم الحياة \ كلية التربية للعلوم الصرفة \جامعة ذي قار، اذ وضعت الفئران في أقفاص بلاستيكية ولكل قفص غطاء معدني مشبك مزود بقنينة للماء ومكان لوضع الغذاء، وفرشت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب التي كانت تبدل كل اسبوع للمحافظة على نظافة الفئران، واستعملت العليقة المركزة عالية البروتين في تغذية الفئران المختبرية.

التجربة

تأثير عقار البنيتوستام على مرض السكري وطفيلي اللشمانيا الاحشائية

قسمت الحيوانات الى 4 مجاميع كل مجموعة تتكون من 8 حيوانات وحقت بالشكل المسوط للطفيلي بجرعة  $1.2 \times 10^6$  طفيلي \ 0.2 مليلتر و الالوكسان بجرعة 125 ملغم / كغم المذاب في الماء المقطر وعقار البنيتوستام بجرعة 20 ملغم/كغم كل / 24 ساعة وكالاتي:

- 1 - المجموعة الاولى (سيطرة سالبة) حقت 0.2 مليلتر من المحلول الملحي الفسيولوجي في اليوم الاول وفي اليوم 30 ايضا وبعد 15 يوم حقت بعقار البنيتوستام لمدة 30 يوم.
- 2 - المجموعة الثانية (سيطرة موجبة) حقت 0.2 مليلتر بطفيلي اللشمانيا في اليوم الاول وبعد 45 يوم حقت بعقار البنيتوستام لمدة 30 يوم.
- 3 - المجموعة الثالثة حقت 0.2 من طفيلي الشمانيا في اليوم الاول وبعد 30 يوم حقت 0.2 مليلتر من الالوكسان وبعد 15 يوم حقت بعقار البنيتوستام لمدة 30 يوم.
- 4 - المجموعة الرابعة حقت بمادة الالوكسان 0.2 مليلتر في اليوم 30 وبعد 15 يوم حقت بعقار البنيتوستام لمدة 30 يوم.

تشريح الحيوانات

بعد أن تم التأكد من أحداث الإصابة الطفيلية وبعد مرور ثلاثة ايام من استحداث السكري بالالوكسان تم التأكد باستخدام اشرطة اختبار جهاز متابعة تحليل السكر في الدم Blood Glucose Monitor Device فالحيوانات التي أظهرت مستوى أعلى من (200) ملغم/دسل من كلوكوز الدم عُدت مصابة بداء السكري (Teixeira et al., 2002) بعدها خدر الحيوان المراد تشريحه في قنينة محكمة الغلق حاوية على قطن مشبع بمادة مخدرة الكلوروفورم Chloroform لمدة ثلاث دقائق، ومن ثم تم تثبيت الحيوان في صحن التشريح وعقمت منطقة الصدر والبطن بالكحول الايثيلي (70%)، ثم فتح الجلد بعدها العضلات وبعدها تم سحب الدم من منطقة القلب للحيوان المخدر لغرض اجراء الفحوصات الدموية، وبعدها استأصل الطحال والكبد لعمل المقاطع النسجية بحسب طريقة (Bancroft & Gamble, 2008).

التحليل الاحصائي

أجري تحليل التباين واختبار أقل فرق معنوي المعدل Revised Least Significant Test (RLSD) لمعرفة الفروق بين المعدلات المختلفة باستخدام البرنامج الإحصائي الجاهز SPSS (2012) ضمن تحليل التباين لعامل واحد One -Way ANOVA (البلداوي، 2009).

**النتائج:**

**نتائج التغييرات الحاصلة في المعايير الدموية:**

أظهرت نتائج الدراسة الحالية كما موضح بالجدول (1) ان المجموعة الثانية سجلت انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في العدد الكلي لكريات الدم الحمر بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (المجموعة الاولى)، اما المجموعة الثالثة فقد لوحظ عدم وجود أي فرق معنوي ( $p < 0.05$ ) عند مقارنتها مع المجموعة الاولى و الرابعة، في حين ان المجموعة الرابعة سجلت انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ )، أما لنسبة للعدد الكلي لخلايا الدم البيض فقد سجلت المجموعة الثانية ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) بالمقارنة مع المجموعة الاولى وانخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في الخلايا العدلة، اما المجموعة الثالثة سجلت ارتفاع معنوي في العدد الكلي لخلايا الدم البيض، في حين انها أظهرت انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في الخلايا العدلة والحمضة واللمفاوية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة، أما المجموعة الرابعة فقد سجلت انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض والخلايا اللمفاوية والخلايا العدلة وارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) في الخلايا الحمضة بالمقارنة مع المجموعة الاولى، أما الخلايا الوحيدة والقعدة لم تسجل أي فروق معنوية ( $p < 0.05$ ) لكل المجاميع.

جدول(1): يبين تأثير مرض السكري في التعداد الكلي لكريات الدم الحمر وخلايا الدم البيض بأنواعها الحبيبية وغير الحبيبية لذكور الفئران المختبرية المصابة بطفيلي اللشمانيا الاحشائية.

| المعيار<br>المجموعة | عدد كريات الدم<br>الحمر ( $\times 10^6/mm^3$ ) | العدد الكلي لخلايا الدم<br>البيض ( $\times 10^6/mm^3$ ) | الخلايا<br>العدلة (%) | الخلايا<br>الحمضة (%) | الخلايا<br>القعدة (%) | الخلايا<br>اللمفاوية (%) | الخلايا<br>الوحيدة (%) |
|---------------------|--|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| المجموعة<br>الأولى  | $5.51^a \pm 0.65$                              | $7.13^c \pm 0.75$                                       | $48^a \pm 9.071$      | $2.12^b \pm 0.64$     | $0.64^a \pm 0.46$     | $81.37^a \pm 3.42$       | $7.69^a \pm 0.58$      |
| المجموعة<br>الثانية | $4.31^c \pm 0.75$                              | $8.48^b \pm 0.79$                                       | $14.87^b \pm 2.03$    | $0.87^c \pm 0.64$     | $0.86^a \pm 0.35$     | $74.87^a \pm 4.42$       | $8.06^a \pm 0.36$      |
| المجموعة<br>الثالثة | $5.14^{ab} \pm 0.74$                           | $9.48^a \pm 0.77$                                       | $16.87^b \pm 2.58$    | $0.75^c \pm 0.70$     | $0.79^a \pm 0.37$     | $59.37^c \pm 10.15$      | $7.99^a \pm 0.27$      |
| المجموعة<br>الرابعة | $4.73^{bc} \pm 0.73$                           | $4.21^d \pm 0.64$                                       | $18.62^b \pm 2.92$    | $3.25^a \pm 0.88$     | $0.79^a \pm 0.56$     | $69.5^b \pm 10.67$       | $7.81^a \pm 0.44$      |
| LSD                 | 0.67   | 0.87  | 5.92                  | 0.85                  | 0.38                  | 9.25                     | 0.41                   |

القيم في الجدول تمثل المتوسط  $\pm$  الخطأ القياسي

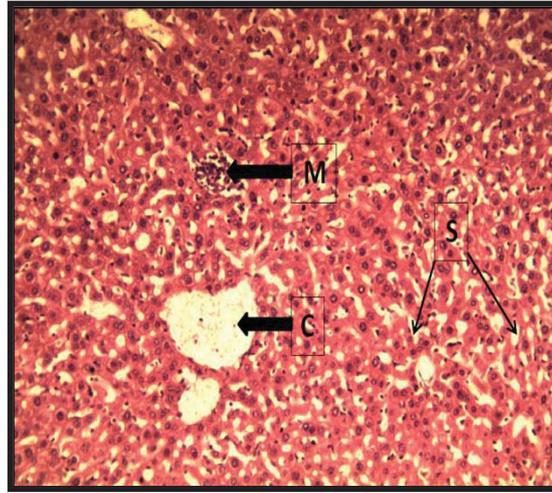
الأحرف المتماثلة تدل على أن ليس هناك فرق معنوي بينها عند مستوى احتمالية ( $p < 0.05$ ).

**2.3. نتائج التغييرات النسجية للكبد والطحال**

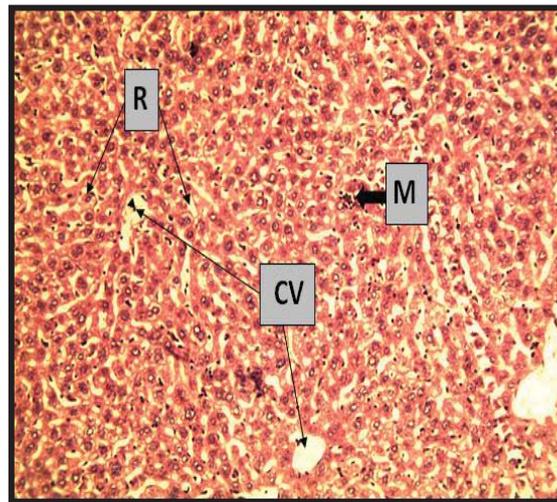
أظهرت المقاطع النسجية لكبد الحيوانات المختبرية (الفئران) في الدراسة الحالية للمجموعة الأولى (السيطرة السالبة) المعاملة بالعقار فقدان في الترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية وتنعكس دهني واضح وتظهر الخلايا الكبدية متفججة وذات نواة محيطية الموقع مع توسع في الجيبانيات الكبدية واحتقان في الوريد المركزي وارتشاح للخلايا الالتهابية داخل النسيج الكبدية الصورة (1) أما المجموعة

الثانية المصابة بطفيلي الشمانيا والمعاملة بالعقار لوحظ فيها الثبات الشعاعي الهندسي للخلايا الكبدية وارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية الصورة (2).

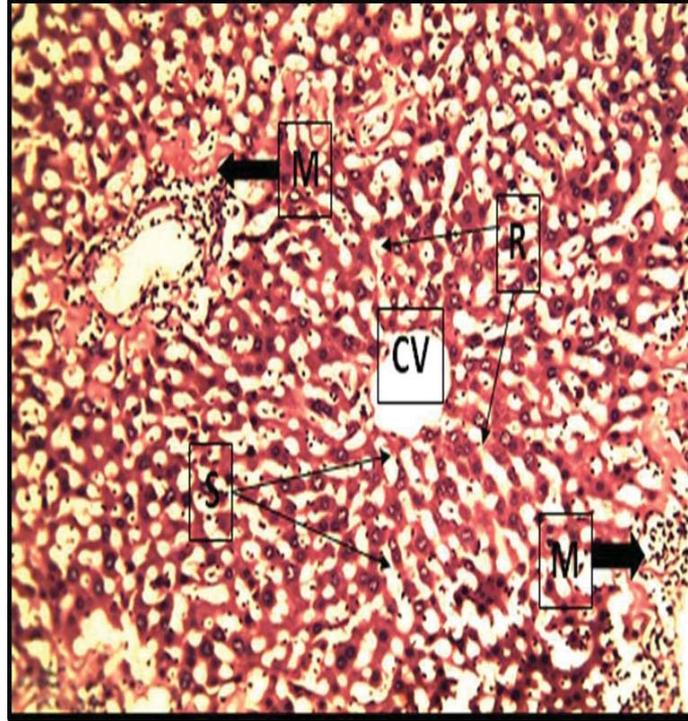
ولوحظ في أكباد فئران المجموعة الثالثة بتكاثر خلايا كوبفر مع توسع في الجيبانيات الدموية الصورة (3) وكانت القراءة النسجية للمجموعة الرابعة بوجود وريد مركزي طبيعي، وترتيب شعاعي طبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي الصورة (4). بينما أظهرت المقاطع النسجية لطحال الفئران المختبرية في المجموعة الأولى استنفاد واضح في اللب الابيض وتكاثر في اللب الاحمر مع وجود للخلايا عملاقة النواة صورة (5) اما ان التغيرات النسيجية لنسيج الطحال في المجموعة الثانية يتميز بتكاثر اللب الابيض ويكون محاطا بلب الاحمر و الساييتوبلازم قليل الصورة (6) ولوحظ في المجموعة الثالثة تغيرات نسيجية تتمثل باستنفاد واضح لللب الابيض وبتجمع للنشوانين حوله مع تكاثر في اللب الاحمر الصورة (7) في حين أعطت القراءة النسجية للمجموعة الرابعة بتكاثر واضح لللب الابيض والي يحتوي على شرين مركزي وكذلك وجود الحويجزات النحيفة الصورة (8).



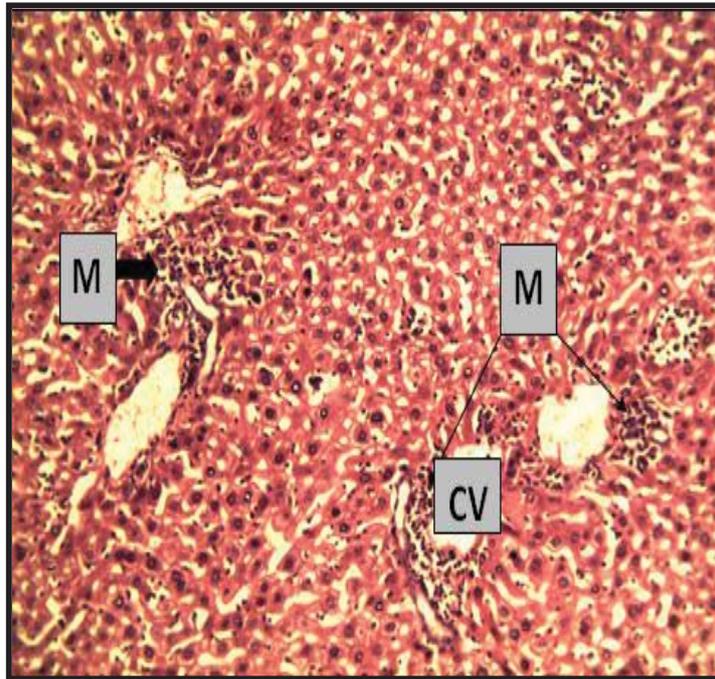
صورة (1) : مقطع مستعرض في نسيج كبد فئران المجموعة الاولى المعاملة بعقار البنستام يوضح نلاحظ فقا فقدان للترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية كذلك يلاحظ توسع للجيبانيات الكبدية (S) واحتقان واضح للوريد المركزي (C) (ارتشاح للخلايا الالتهابية داخل النسيج الكبدية (M) (50X H&E).



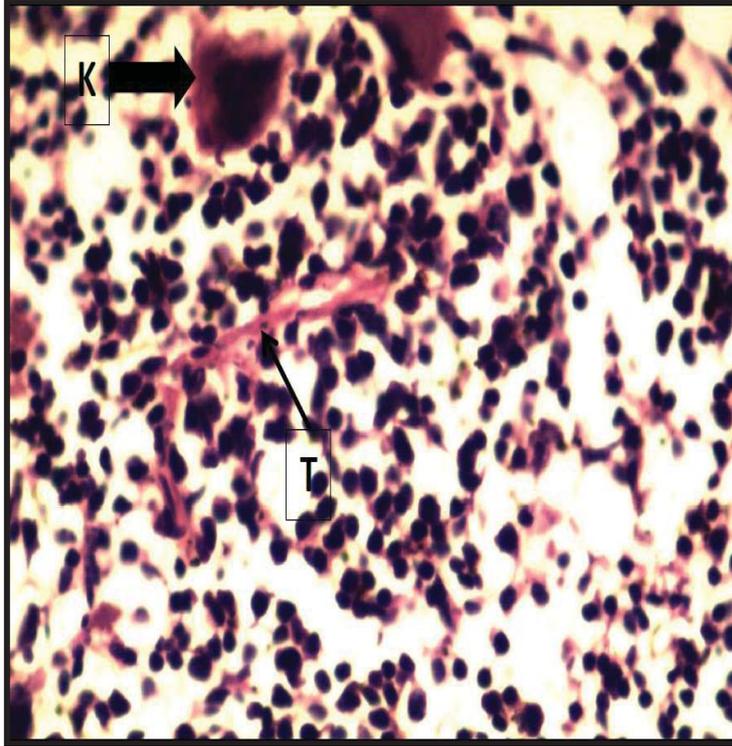
صورة (2): مقطع مستعرض في نسيج كبد فئران المجموعة الثانية المصابة بالطفيلي والمعاملة بعقار البنستام يوضح فيها وجود البنين الهندسي الشعاعي للخلايا الكبدية (R) حول الوريد المركزي للكبد والذي يظهر طبيعيا (CV). مع توسع بسيط في الجيبانيات الكبدية، وتكاثر لخلايا كوبفر مع ارتشاح جدا للخلايا الالتهابية (M) (50X H&E).



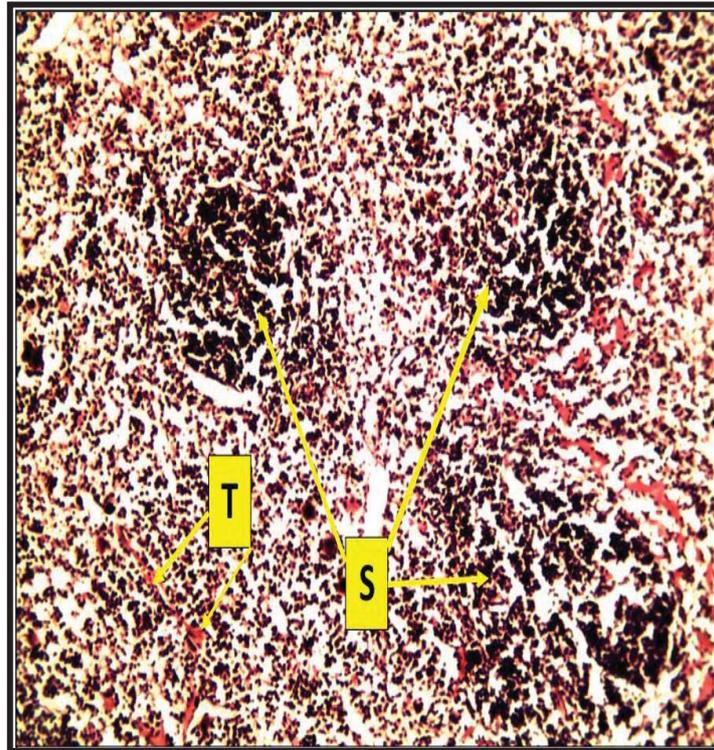
صورة (3) : مقطع مستعرض في نسيج كبد فئران المجموعة المحقونة تجريبيا بالطيفلي والمعاملة بالالوكسان والبننتوستام نلاحظ وجود الترتيب الشعاعي الطبيعي حول الوريد المركزي (R) والذي يظهر طبيعياً ايضاً (CV) مع ارتشاح خلايا التهابية في النسيج الكبدي (M) وتوسع واضح في الجيبانيات الكبدية (S) (50X H&E).



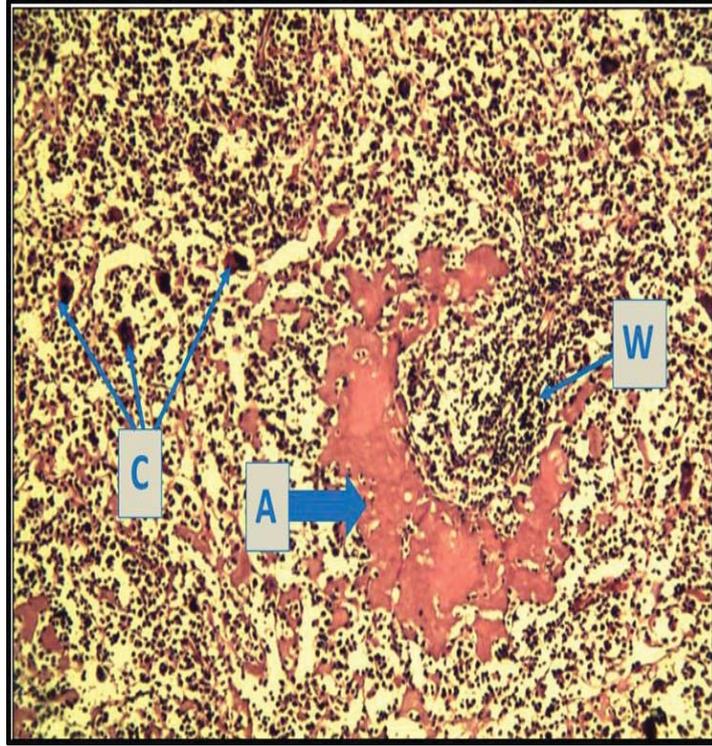
صورة (4): مقطع مستعرض في نسيج كبد فئران المجموعة الرابعة المحقونة تجريبيا بالالوكسان والمعاملة بعقار البننتوستام يلاحظ وريد مركزي طبيعي (CV) مع ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية (M) وخاصة من نوع الخلايا البلعمية، توسع بسيط في الجيبانيات ، وجود الترتيب الشعاعي الطبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي (50X H&E).



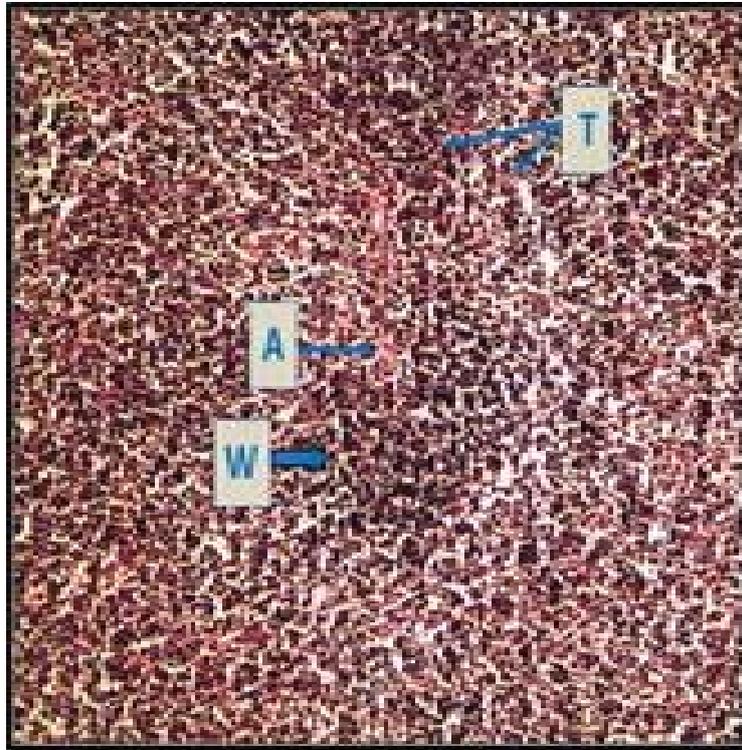
صورة (5): مقطع مستعرض في نسيج طحال فئران المجموعة الاولى المعاملة بعقار البنتوستام يوضح فيها وجود الخلايا عملاقة النواة ( K ) مع وجود حويصلات ليفينية نحيفة داخل النسيج اللمفاوي للطحال ( T ) (200X H&E).



صورة (6): مقطع مستعرض في نسيج طحال فئران المجموعة الثانية المصابة بالطفيلي والمعاملة بعقار البنتوستام يوضح تكاثر واضح في اللب الأبيض ويكون محاطا بلب الأحمر الذي يكون متكاثر ايضا، مع وجود حويصلات رفيعة واضحة في النسيج اللمفاوي ( T ) (50 X H&E).



صورة (7): مقطع مستعرض في نسيج طحال فئران المجموعة الثالثة المحقونة تجريبياً بالطيفيلي والمعاملة بالألوكسان والبننتوستام بينت تجمع للنشوانين (A) حول اللب الأبيض (W) مع تكاثر في اللب الأحمر ، اختفاء الحويصلات داخل النسيج اللمفاوي مع وجود خلايا عملاقة النواة (C) ، استنفاد واضح لللب الأبيض (500X H&E).



صورة (8): مقطع مستعرض في نسيج طحال فئران المجموعة الرابعة المحقونة تجريبياً بالألوكسان والمعاملة بعقار البننتوستام يلاحظ تكاثر بسيط في اللب الأبيض (W) والذي يحتوي على شرين مركزي صغير (A)، ومحاطاً بلب احمر متكاثراً، وكذلك يلاحظ وجود الحويصلات الرفيعة داخل النسيج اللمفاوي (T) (50X H&E).

#### 4. المناقشة:

استخدمت ذكور الحيوانات المختبرية في الدراسة الحالية حيث وجد ان الذكر يمتلك استعداد أكبر للإصابة بداء اللشمانيا الحشوي من الانثى (Tanoli *et al* , 2005) مع الأخذ بنظر الاعتبار العمر المتقارب لتأثيره على الاستجابة والمقاومة المناعية للمضيف (Al-Shanawi & Al-Hashimi, 1978).

أن تأثير عقار البننتوستام على مجموعة السيطرة السالبة المحقونة بالعقار (المجموعة الاولى) سجل انخفاض في العدد الكلي لكريات الدم الحمر بالمقارنة مع المجموعة الاولى وهذا يتفق مع نتائج (التميمي ، 2004) إذ لاحظ الأطوار التهامية لخلايا الدم البيض تكون متطورة فتقوم بالالتفاف حول كريات الدم الحمر مؤلفة بروزات التهامية محيطة بها لالتهامها، وبذلك فإن عقار البننتوستام سوف يسبب فقدان في الشهية وبالتالي الإصابة بفقر الدم (Collin *et al.*, 2004).

وسجلت المجموعة الثانية انخفاض في العدد الكلي لكريات الدم الحمر، فقد وجد مريض مصاب بطفيلي اللشمانيا وتم حقنه بعقار البننتوستام، حيث سجل انخفاض بعدد خلايا الدم الحمر وخضاب الدم وكوكوز الدم مع ارتفاع بعدد خلايا الدم البيض واليورينا بسبب تأثير العقار (Costa *et al* , 2003) وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية.

أما المجموعة الثالثة لم تسجل أي فرق معنوي في العدد الكلي لكريات الدم الحمر عند مقارنتها مع المجموعة الاولى، فقد أشار (Deschamps *et al* , 2016) الى استخدام عقار البننتاميدين لعلاج المرضى المصابين بطفيلي *Trypanosoma* إذ يتسبب هذا العقار باختفاء *Trypanosoma* من مسحات الدم بعد أول أربعة أيام من الحقن، وأكد (Biagini *et al.*, 2004) أن كريات الدم الحمراء غير المصابة بالطفيلي تأخذ عقار البننتاميدين ببطء شديد عن طريق الانتشار السلبي، فقد يفسر هذا عدم وجود فروق معنوية لعدم توفر دراسة تفسر ذلك (على حد علم الباحث).

وسجلت المجموعة الرابعة انخفاض في العدد الكلي لكريات الدم الحمر، إذ أن هناك أنواع أخرى من مرض السكري سببه عوامل أخرى كعيوب وراثية في وظيفة خلايا بيتا في البنكرياس أو في عمل الأنسولين أو الأشخاص الذين يتعاطون العقاقير و المواد الكيميائية (مثل الأدوية التي تكون سامة مباشرة إلى الخلايا  $\beta$ ، مثل السيكلوسبورين والبننتاميدين (Holt, pentamidine، 2004)، حيث أن ارتفاع السكر في الدم وأكسدة بروتينات غشاء الكرية يسبب زيادة في انحلال كريات الدم الحمر بالإضافة الى العديد من النواتج المرضية الاخرى.

وقد اتفقت النتائج في المجموعة الثانية مع (Costa *et al.*, 2003) حيث أن المعالجة بعقار البننتوستام بجرعة 20 ملغم /كغم يعمل على ارتفاع نسبة خلايا الدم البيض في حين تعطي الجرعة العالية من العقار انخفاض بالعدد الكلي لخلايا الدم البيض) ولم يتفق مع (Hiçsönmez *et al*, 1988) في وجود حالات تتخفص فيها اعداد كريات الدم البيض، قد يعود السبب في ذلك الى السمية العالية لجرع العقار (التميمي ،2004)، ووجد (Grech *et al*, 2000) حدوث زيادة بعدد خلايا الدم البيض للمفاوية عند المعالجة بعقار البننتوستام وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية، وأبدت النتائج بالنسبة للخلايا العدلة زيادة في المجموعة الخامسة وانخفاض في المجاميع الاخرى، قد تكون هذه الزيادة تعود الى كونها أولى الخلايا التي تستجيب للالتهابات (Sibille & Reynolds, 1990).

ولوحظ في كل المجاميع الدراسة عدم وجود أي فروق معنوي في الخلايا الوحيدة والقعدة، فقد أثبتت (Fietta *et al* , 2000) ان خلايا الدم البيض في الدم المحيطي تشارك بعمليات البلعمة الخلوية، ولم تتفق هذه الدراسة مع (Grech *et al*, 2000) الذي لاحظ حدوث زيادة بمعدل خلايا الدم البيض الوحيدة في اطفال مالطا المصابين بطفيلي اللشمانيا المعوية والمعالين بعقار بننتوستام، واتفقت نتائج دراستنا مع نتائج (التميمي ،2004)، أما المجموعة الثالثة فقد سجلت ارتفاع في العدد الكلي لكريات الدم البيض و انخفاض في الخلايا العدلة والحمضة والمفاوية فقد لاحظ (Ukwueze *et al.*, 2012) انخفاض تأثير علاج الدايمينازين *diminazene aceturate* على طفيلي *Trypanosoma* في الحيوانات المختبرية التي تعاني من مرض السكري فقد يعود سبب

الارتفاع بالعدد الكلي لكريات الدم البيض الى تأثير جرعة العقار فلم تتوفر دراسة تقسر ذلك (على حد علم الباحث) على المرضى المصابين بالطفيلي وبداء السكري.

اما بالنسبة للمجموعة الرابعة سجلت انخفاض في العدد الكلي لخلايا الدم البيض والخلايا العدلة والمفاوية وارتفاع في الخلايا الحمضة، فذكر (Bouchard *et al.*, 1982) أن البنتاميدين Pentamidine قد يسبب داء السكري وحديثا لوحظ مريض مصاب بداء اللشمانيا الجلدي المنتشر قد تطور لديه مرض السكري بعد العلاج بعقار ايزي ثيونات البنتاميدين Pentamidine isethionate، وعلى كل حال لا توجد أي دراسة (على حد علم الباحث) حول عدد هذه الخلايا في مرضى السكري وتأثير العقار عليها للمقارنة والتفسير.

أظهرت المجموعة الاولى فقدان في الترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية مع تنكس دهني واضح أذ لوحظت الخلايا الكبدية متقججة وذات نواة محيطية الموقع، مع توسع في الجيبانيات الكبدية واحتقان للوريد المركزي، فقد وضح (التميمي، 2004) أن حقن عقار البنتوستام بجرعة 20 مل/كغم يسبب تغييرات واضحة لنسيج الكبد بظهور تجمع مائي بسيط على هيئة حويصلات Vacuoles غير متكاملة في الاسبوع الاول من حقن العقار في الحيوان المختبري، ثم ازداد التجمع المائي مع زيادة عدد الخلايا البلعمية الكبدية Kupffer Cells الى نهاية الاسبوع الثاني من حقن العقار، وزيادة الخلايا البلعمية الكبدية بنسبة عالية مع تجمع واضح للبروتينات السكرية Glycoproteins في نهاية الاسبوع الثالث، أذ أن حقن العقار يسبب تنخر وتلف في الخلايا الكبدية والذي يكون متزامن مع التفاعل الالتهابي الذي يؤدي إلى انسحاب الخلايا العدلة والوحيدة نحو منطقة الاصابة بالأخص خلايا البلعم الكبير التي تنتج إنزيمات حالة Lysozymes لإزاحة الانسجة التالفة (Paul, 1999) وهذا يفسر الزيادة الحاصلة للخلايا الإرتشاحية والخلايا البلعمية الكبدية وأكدت معظم الدراسات المنشورة حول تقييم الحالة الوظيفية لنسيج الكبد في المرضى الذين يتم حقنهم بعقار بنتوستام أو باسم Sodium Stibogluconate أو الدراسات على الحيوان التجريبي على أن العلاج بعقار بنتوستام يؤثر على وظيفة الكبد(التميمي، 2004).

لوحظ في الفحص المجهرى للمقاطع النسجية في مجموعة الحيوانات المصابة والمعاملة بالعقار (المجموعة الثانية) وجود الترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي للكبد والذي يظهر طبيعيا، مع توسع بسيط في الجيبانيات الكبدية وتكاثر واضح لخلايا كوبر Kupffer cells مع ارتشاح بسيط جدا للخلايا الالتهابية (خلايا البلعم الكبير) فقد وجد أن خلايا البلعم الكبير Macrophage تعرف بالخلايا الوحيدة Monocyte عندما تكون في مجرى الدم (Roitt *et al.*, 1998) وبالخلايا النسجية Histocytes عندما تكون داخل النسيج الضام وبخلايا كوبر عندما تكون مبطنه لجيوب نسيج الكبد (التميمي، 2004) ووجد (Hepburn, 2003) حدوث التهاب في البنكرياس مع تلف في خلايا الكبد، بسبب قلة معامل البلعمة في الدم المحيطي بعد العلاج بعقار بنتوستام في المرضى المصابين بطفيلي اللشمانيا.

وتفسير وجود خلايا الدم البيض الحمضة في نسيج أكباد الفئران المصابة بالطفيلي، حيث ذكر (Ross & Pawlina, 2011) أن وجود هذه الخلايا يتزامن مع الالتهاب المزمن والإصابة الطفيلية وكذلك بتفاعل الحساسية، فنقوم هذه الخلايا بتأثير سمي خلوي قوي على الديدان الطفيلية وعلى الابتدائيات، أذ انها تسبب ضعف في الجهاز العصبي للطفيلي، وكذلك ذكر (Kumar *et al.*, 2013) أن هناك مجموعة من العوامل والمسببات تسبب أضرار والتهابات في خلايا نسيج الكبد، وبالتالي تسبب تغييرات أما أن تكون على هيئة تنكس فتكون الخلية عندئذ منتفخة الشكل و السايترولازم فيها شاحب اللون فتتمزق هذه الخلية ثم تتعرض للانحلال الخلوي أو للتخر، حيث أن الخلايا التي تعرضت للتخر تتحطم وينهار فيها بروتين الكولاجين الليفي فتتوسع الجيبانيات الكبدية حينها لان بروتين الكولاجين الليفي يبطن هذه الجيبانيات، ثم تعمل خلايا البلعم الكبير بالتهام الحطام المتكون، أو أن التغييرات تسبب موت

الخلية المبرمج - إذ تقوم خلايا كوبفر بدور ايجابي بمقاومة الخلية الكبدية للموت المبرمج (Haupt *et al*, 2002) - إذ تتحول نواة الخلايا المنكشمة الى حامضية وكثيفة ثم تتحطم.

أما المجموعة الثالثة المعاملة بعقار البننتوستام أظهرت تكاثر بخلايا كوبفر Kupffer cells وتوسع في الجيبانيات الدموية Blood sinusoids، مع وجود الترتيب الشعاعي الطبيعي حول الوريد المركزي والذي يظهر طبيعياً أيضاً مع ارتشاح خلايا التهابية من نوع الحمضة والبلعم الكبير في النسيج الكبدي وتوسع واضح في الجيبانيات الكبدية مع تكاثر خلايا كوبفر Kupffer cell، فأشار (Fusai *et al*, 1994) في نتائج الدراسة أن 77% من الطور عديم السوط amastigote قد انخفض في المرضى الذين تلقوا العلاج بعقار البننتاميدين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، فيقل الضرر للنسيج وهذا ما لوحظ في المقاطع النسجية للدراسة الحالية لعدم توفر دراسة تقسر ذلك (على حد علم الباحث).

أما المقاطع النسجية لكبد المجموعة الرابعة فقد اظهرت وريد مركزي طبيعي، وترتيب شعاعي طبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي، مع ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية وخاصة من نوع الخلايا البلعمية والخلايا الحمضة، وتوسع بسيط في الجيبانيات، لأن عقار ايزي ثيونات بنتاميدين Pentamidine isethionate يستخدم في الأصل لعلاج داء المثقبيات الأفريقي African trypanosomiasis وبعض أشكال داء الليشمانيا Leishmaniasis، وتعاطي البننتاميدين في بعض المرضى يسبب نقص السكر في الدم، ومن ثم الإصابة بمرض السكري (Hauser, 1991)، وهناك نمط استجابة للكوكوز بعد اعطاء عقار آخر. (Karam *et al*, 1980) وأن الامراضية النسجية للبنكرياس المعامل بعقار pentamidine الذي يسبب داء السكري لم يتم التأكد منها (Hauser, 1991)، ومع ذلك فإن التغيرات النسجية في خلايا بنكرياس الإنسان بعد تعاطي عقار Vacor سببت حدوث الفجوات السيتوبلازمية Cytoplasmic Vacuolization مع تحطم الخلايا الحمضة eosinophilic والمناعة النسجية الكيميائية لجزر البنكرياس Immunohistochemistry تدل على عدم وجود رد فعل لخلايا الانسولين، ولا يلاحظ (Karam *et al*, 1980) أي ارتشاح لمفاوي بعد تعاطي عقار Vacor، وقد تم الحصول على تأثير بنتاميدين على النسولين في الإنسان من خلال حدوث انحلال خلوي نسيجي في الطبقة الاولى من الخلايا (Osei *et al*, 1984)، إذ تعد هذه الدراسة (Hauser, 1991) أول محاولة لربط علم الأمراض في البنكرياس مع متلازمة نقص المناعة المكتسب المريض الذي تطور مرض السكري لديه عندما عومل مع عقار بنتاميدين، فقد وجد أن هذا العقار هو علاج لداء الليشمانيا الحشوي، ومع ذلك تم الاستغناء عنه تدريجياً لما له من تأثيرات سمية منها الأضرار التي تلحق البنكرياس فتؤدي الى نقص الأنسولين فتسبب مرض السكري (Sundar & Chatterjee, 2006)، وهذا قد يفسر نتائج المقاطع لهذه المجموعة لعدم توفر دراسة تقسر ذلك (على حد علم الباحث).

أما مجموعة السيطرة (المجموعة الاولى) لوحظ في نسيج الطحال استنفاد واضح في اللب الابيض وتكاثر في اللب الاحمر مع وجود خلايا عملاقة النواة و حويصلات ليفينية نحيفة داخل النسيج اللمفاوي للطحال، فقد اكد (التميمي، 2004) تأثير الخاصية المناعية لنسيج الطحال والذي يسبب انخفاض في معام انقسام خلايا الطحال عندما تكون جرعة العقار (20 ملغم/ كغم)، في حين أشار (Jha *et al*, 1998) أن العقار المذكور من خلال تأثيره على الوظيفة المناعية للطحال فإنه يسبب تضخم في خلايا الطحال، وتؤدي جرعة عقار البننتوستام ومدة المعاملة به إلى انخفاض الفعالية النوعية لإنزيم (ADA) (التميمي، 2004)، إذ تكون فعالية هذا الانزيم بنسبة عالية في الطحال (Brady & O'donovan, 1965)، فقد أشار (التميمي، 2004) الى حدوث نقص في انقسام خلايا الطحال عند الحقن بعقار البننتوستام قد يرجع السبب في ذلك إلى السمية الخلوية لعقار البننتوستام .

أما المجموعة الثانية فقد لوحظ في القطاعات النسجية لها بوجود الثبات الشعاعي الهندسي للخلايا الكبدية مع ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية، فقد أكد (Carter *et al*, 1988) أن الجرعات المتعددة لعقار ستيوغلوكونات الصوديوم يسبب انخفاض بأعداد طفيلي اللشمانيا الاحشائية في الكبد في حين تأثيره على الطحال ونخاع العظام يكون قليل، وهذا يدل على أن العقار لم يتمكن من الوصول

إلى النسيج الأخيرة، أو أن الجرعات لم تكن كافية أو فترة العلاج للتأثير ضد الطفيلي لم تكن كافية، وبما أن معدل التزويد الدموي لنسيج الطحال ونخاع العظام منخفض مقارنة مع نسيج الكبد، فهذا يدعم اقتراح بعدم وصول العقار إلى الأنسجة المذكورة . والتغيرات النسيجية في المجموعة الثالثة تتمثل باستنفاد واضح لللب الأبيض وبتجمع للنشوانين حوله مع تكاثر في اللب الأحمر واختفاء الحويصلات داخل النسيج اللمفاوي مع وجود خلايا عملاقة النواة، تنكس واضح للخلايا اللمفية داخل اللب الأحمر، فقد بين (Díaz et al., 2014) أن الفئران المصابة بطفيلي *Trypanosoma cruzi* تعاني من التهاب شديد مع ارتشاح، ووذمة edema، وتم علاجها بعقار البنتاميدين بجرعة 4ملغم / كغم / يوم لم يلاحظ عليها أي تغيرات في نسيج القلي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة بالطفيلي ، في حين أن المجموعة التي تعاطت العقار بجرعة الفئران 8 ملغم / كغم / يوم أظهرت عرض أقل التهاب ووذمة edema، ونسيج القلب لوحظ بالشكل الطبيعي، وبالإضافة إلى ذلك أن جرعة 8 / ملغم / كغم / يوم من العقار سببت انخفاض بشكل كبير من وجود الطفيلي نسيج القلب.

ويلاحظ في المجموعة الرابعة تكاثر بسيط في اللب الأبيض والذي يحتوي بدوره على شرين مركزي صغير، ومحاطاً بلب احمر متكاثراً أيضاً، وكذلك يلاحظ وجود الحويصلات الرفيعة داخل النسيج اللمفاوي، فأن بعض العقاقير لا تستخدم لعلاج داء السكري وبصوره خاصة عقار البنتاميدين إذ يستخدم لعلاج نوع من الالتهاب الرئوي وقد يسبب نقص السكر في الدم (Rigobelo & de Ávila, 2011)، وأن التأثيرات السامة لتعاطي عقار البنتاميدين عن طريق الوريد يسبب داء السكري المعتمد على الأنسولين ، والتهاب في البنكرياس، وعدم الانتظام في ضربات القلب ومن ثم الموت (Sundar & Chatterjee, 2006)، حيث انه يؤدي إلى التطور في احداث ضرر لوظائف الكلية والاصابة بداء السكري المعتمد على الأنسولين بسبب سمية العقار على البنكرياس (Assan et al., 1995).

#### المصادر العربية

البلداوي، عبد الحميد (2009). "أساليب الإحصاء"، الطبعة الأولى، عمان، الأردن، ص442.  
التيمي، عبد الحليم سالم علي أنعم (2004). بعض التأثيرات الفسلجية و المناعية لعقار بنتوستام (Sodium Pentostam) في ذكور الجرذ البيض (*Rattus norvegicus*). اطروحة دكتوراه، كلية التربية/ابن الهيثم، جامعة بغداد. ص119.

#### المصادر الاجنبية

Al-Khoury,S., Afzali, B.,Shah, N., Covic, A., Thomas, S., Goldsmith, D.J . (2006). Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease--prevalence and predictors. *Diabetologia*, 49(6), 1183–1189.  
Al-Shanawi, F.A.; Al-Hashimi, W., (1978). Effect of age on the course of infection with *Leishmania donovani* in the golden hamster. *Iraqi Journal of Biological Sciences*, 6(1), 46–57.  
Assan, R., Perronne, C., Assan, D., Chotard, L., Mayaud, C., Matheron, S., Zucman, D. (1995). Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis: determinant roles of renal failure and drug accumulation: a study of 128 patients. *Diabetes Care*, 18(1), 47–55.  
Avasthi,R., Chaudhary , S.C., Khanna, S. (2009). Visceral leishmaniasis simulating chronic liver disease: successful treatment with miltefosine. *Indian J Med Microbiol*, 27(1), 85–6.

- Bancroft, J.D. & Gamble, M. (2008b).** Theory and practices of histological technique.2nd. Churchill Living stone. London., 662.
- Biagini, G.A., Pasini, E. M., Hughes, R., De Koning, H. P., Vial, H. J., O'Neill, P. M., Ward, S.A., Bray ., P .G . (2004).** Characterization of the choline carrier of Plasmodium falciparum : a route for the selective delivery of novel antimalarial drugs. *Blood*, 104(10), 3372–3378.
- Bouchard, P.H., Sai, P., Reach, G., Caubarrere, I., Ganeval, D .,Assan, R.(1982).**Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes*, 31(1), 40–45.
- Brady, T. G. and O'donovan, C.I.(1965).** A study of the tissues distribution of adenosine deaminase in sex mammal species. *Comparative biochemistry and physiology*, 14(1), 101–120.
- Carter, K. C., Baillie, A. J., Alexander, J., & Dolan, T. F. (1988).** The therapeutic effect of sodium stibogluconate in BALB/c mice infected with Leishmania donovani is organ-dependent. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 40(5), 370-373.
- Ciaramella, P., Oliva, G ., De Luna, R., Gradoni, L., Ambrosio, R., Cortese, L., Scalone, A ., Persechino, A ., (1997).** A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by Leishmania infantum. *The Veterinary record*, 141(21), 539–543.
- Clem, A., (2010).** A current perspective on leishmaniasis. *Journal of global infectious diseases*, 2(2), 124.
- Collin S.,Davidson, R., Ritmeijer, K.,Keus, K.,Melaku, Y.,Kipnetich, S.,Davies, C., (2004).** Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. . *Clin. Infect. Dis*, 38(612-9).
- Costa, J., Garcia, A ., Rêbello, J., Guimarães, K ., Guimarães, R ., Nunes., P, (2003).** Óbito Durante Tratamento Da Leishmaniose Tegumentar Americana Com Stibogluconato De Sódio Bp 88® (Shandong Xinhua). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(2), 295–298.
- Deschamps,J-Y.,Desquesnes,M.,Dorso,L.,Ravel,S.,Bossard,G.,Charbon- -neau,M.,Garand, A., Roux, F.A.,( 2016).** Refractory hypoglycaemia in a dog infected with Trypanosoma congolense. *Parasite*, 23(1).
- Desjeux,P.,(2006).**Leishmaniasis. *Public Health Aspects and Control, Clinics in dermatology* , 14(5), 417–423.
- Díaz, M. V., Miranda, M. R ., Campos-Estrada, C ., Reigada, C., Maya, J. D ., Pereira, C .A ., López-Munoz., R.(2014).** Pentamidine exerts in vitro and in vivo anti *Trypanosoma cruzi* activity and inhibits the polyamine transport in *Trypanosoma cruzi*. *Acta tropica*, 134, 1–9.
- Ezenwaka, C.E., Jones-LeCointe, A., Nwagbara, E., Seales, D., Okali, F., (2008).** Anaemia and kidney dysfunction in Caribbean type 2 diabetic patients. *Cardiovascular diabetology*, 7(1), 25.

- Fietta, A., Francioli, C., Grassi, G.G., (2000).** Mycobacterial lipoarabinomannan affects human polymorphonuclear and mononuclear phagocyte functions differently. *Haematologica*, 85, 11–18.
- Fusai, T., Deniau, M., Durand, R., Bories, C., Paul, M., Rivollet, D., Astier, A., Houin, R., (1994).** Action of pentamidine-bound nanoparticles against *Leishmania* on an in vivo model. *Parasite*, 1(4), 319–324.
- Goldsby, R. A.; Kindt, T. J., Osborne, B.A., 2000.** Cuby Immunology. 4th (Ed.) U.S.A, 670.
- Grech, V., Mizzi, J., Mangion, M., Vella, C., (2000).** Visceral leishmaniasis in Malta--an 18 year paediatric, population based study. *Archives of disease in childhood*, 82(5), 381–385.
- Hauser, L., Sheehan, P., Simpkins, H., (1991).** Pancreatic Pathology In Pentamidine –Induced Diabetes In Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients. *Human Pathology* ., 22(9): 926- 929.
- Hepburn, N.C., 2003.** Cutaneous leishmaniasis: an overview. *Journal of postgraduate medicine*, 49(1), 50–54.
- Hiçsönmez, G., Jama, H., Özsoylu, S., (1988).** Severe leucopenia during treatment of visceral leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* , 82(3), 417.
- Holt, R.I.G., (2004).** Diagnosis , epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus : an update for psychiatrists. *The British Journal of Psychiatry*, 184(47), s55–s63.
- Haupt, E.R., Glembocki, D.J., Obrig, T.G., Moskaluk, C.A., Lockhart, L.A., Wright, R.L., Seaner, R.M., Keepers, T.R., Wilkins, T.D., Petri, W.A., (2002).** The mouse model of amebic colitis reveals mouse strain susceptibility to infection and exacerbation of disease by CD4+ T cells. *The Journal of Immunology*, 169(8), 4496–4503.
- Jha, T. K., Olliaro, P., Thakur, C. P., Kanyok, T. P., Singhania, B. L., Singh, I.J., Singh, N.K., Akhoury, S., Jha, S., (1998).** Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India Commentary: Some good news for treatment of visceral leishmaniasis in Bihar. *Bmj* ., 316(7139), 1200-1205.
- Karam, J., Lewitt, P.A., Young, C.W., Nowlain, R. E Frankel, B. J., Fujiya, H., Freedman, Z. R., Grodsky, G.M., (1980).** Insulinopenic diabetes after rodenticide(vacor) ingestion : [a unique model of acquired diabetes in man](#). *Diabetes*, 29, 971\_978.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C., (2013).** Robbins basic pathology. *Elsevier Health Sciences*, 52, 612.
- Larsen, M.O., Larsen, M. O., Wilken, M., Gotfredsen, C. F., Carr, R. D., Svendsen, O., Rolin, B. (2002).** Mild streptozotocin diabetes in the Göttingen minipig. A novel model of moderate insulin deficiency and diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 282(6), E1342–E1351.

- Maurício,I.L.,Stothard,J.R.,Miles,M.A,(2000).**Th strange case of *Leishmania chagasi*. *Parasitology today (Personal ed.)*, 16(5), 188–189.
- Osei, K., Falko, J.M., Nelson, K.P., Stephens, S., (1984).** Diabetogenic Effect of Pentamidine In Vitro and in Vivo Studies in a Patient with Malignant Insulinoma. *The American journal of medicine*, 77(1), 41–46.
- Paniker,CK.J.,(2002).** "Textbook of Medical Parasitology".5<sup>th</sup> edition.Jaypee Brothers Medical Publishers; New Delhi, 221.
- Paul, W.E., 1999.** Fundamental Immunology. 4th (Ed.) Lippincott-Raven Philadelphia.
- Rigobelo, E.C.,& de Ávila, F.A. (2011).** Hypoglycemia Caused by Septicemia in Pigs. *Intech Open Access Publisher*.
- Roitt, I.; Brostoff, J.,Male, D., 1998.** Immunology. Published by Mosby Co. New York, 5th (Ed.).
- Ross, M.H. & Pawlina, W., (2011).** Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, Philadelphia, 279-280, 471–272.
- Saporito, L., Giammanco, G.M., De Grazia,S.,Colomba,C., (2013).** Visceral leishmaniasis: Host-parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromise host.*International Journal of Infectious Diseases*, 17(8), e572-e576.
- Sibille,Y.&Reynolds,H.,(1990).** Macrophage and Polymorphnuclear neutrophilis in lung-defense-and injury 1-2. *Am Rev.Respir.Dis*, 141, 471–501.
- Singh, D. K. (2010).** Clinical Studies in Diabetic Vasculopathy to Assess Interactions between Blood, Bone and Kidney (Doctoral dissertation).
- Sundar,S.,&Chatterjee,M.,(2006).** Visceral leishmaniasis - current therapeutic modalities. *Indian Journal of Medical Research* ,123 (3), 345–352.
- Tanoli, Z.M ., Rai, M. E., Gandapur, AS ., 2005.** Clinical presentation and management of visceral leishmaniasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 17(4), 1985–1987.
- Teixeira,C.,Rava, C., da Silva, P., Melchior, R., Argenta, R., Anselmi, F., Almeida, C., Fuchs, F.(2002).** Absence of antihyperglycemic effect of Jambolan in experimental and clinical models. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1), 343 – 347.
- Thatte, U., 2009.** Still in search of herbal medicine. *Indian. J. Pharmacol*, 41(1), 1–3.
- Ukwueze, S.C.,Anene, B.M., Jibike, G.I., (2012).** Trypanocidal efficacy of diminazene in diabetic rats. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 26(1), 33–38.
- World Health Organization,(WHO), (2011).** Global status report on non-communicable diseases, Geneva.