مجلة جامعة تكريت للعلوم الزراعية المجلد(13) العدد(1)–(2013)
ISSN-1813-1646

دراسة تأثير مخفض السكر الفموي (كلبينكلامايد .Glibenclamide 5mg/kg) على بعض المعايير الدموية والإجهاد التأكسدي المتولد من الإصابة بالسكر المستحدث بالالوكسان في ذكور الأرانب البيض

كوكب سليم نجم القيسي[1] .منيف صعب احمد ساجت الجنابي[2] يوسف شكوري ياسين السامرائي[3]
[1، 2] قسم علوم الحياة، كلية التربية، جامعة تكريت.
[3] الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية – سامراء ،وزارة الصناعة والمعادن .
E.mail : youssef_bio@yahoo.com

الخلاصة :

نظراً للاستخدام الواسع للكلبينكلامايد كخافض فموي لتركيز السكر في الدم ، صممت تجارب هذه الدراسة كمحاولة لتقييم تأثير عقار الكلبينكلامايد لوحده في بعض المقاييس الدموية وعلاقته بنظام الأكسدة – مضادات الأكسدة في الأرانب البيض السليمة والمصابة بداء السكر المستحدث بالألوكسان . لذا صممت الدراسة الحالية لمعرفة وملاحظة تأثير المخفض للسكر و فعاليته تجاه نظام الأكسدة – مضادات الأكسدة (المالون ثنائي الالديهايد MDA، الكلوتاثيون GSH) وكذلك تاثيره على بعض المتغيرات الدموية مثل (حجم كريات الدم المتراصة PCV وتركيز هيموكلوبين الدم Hb وعدد كريات الدم الحمر RBCs و عدد خلايا الدم البيضWBCs ومعدل ترسيب كريات الدم الحمرESR وعدد الصفيحات الدموية Platelets).واظهرت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث داء السكر بالالوكسان ادى الى انخفاضاً معنوياً عند تركيز معنوية ($p\leq0.05$) في حجم كريات الدم المتراصة وتركيو الهيموكلوبين وعدد كريات الدم الحمر وعدد الصفيحات الدموية وتركيز الكلوتاثيون ،بينما اظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً معنوياً في تركيز المالون ثنائي الالديهايد وعدد خلايا الدم البيض ومعدل ترسيب كريات الدم الحمر بالمقارنة مع السيطرة السليمة.في حين ادت معاملة الأرانب البيض بالمخفض الفموي لوحده الى انخفاض معنوي عند تركيز معنوية ($p\leq0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرة السليمة في عدد كريات الدم الحمر ، عدد الصفيحات الدموية، تركيز الكلوتاثيون، بينما اظهرت النتائج ارتفاعاً معنويا في عدد خلايا الدم البيض ، ومعدل ترسيب كريات الدم الحمر ، في حين لم تظهر فروق معنوية في حجم كريات الدم المتراصة PCV ، وتركيز الهيموكلوبين Hb ،عدد كريات الدم الحمر ،تركيز المالون ثنائي الالديهايد MDA.اما معاملة الأرانب المصابة بداء السكر المستحدث بالالوكسان بالمخفض الفموي سببت ارتفاع معنوي عند تركيز معنوية ($p\leq0.05$) بالمقارنة مع السيطرة المصابة في حجم كريات الدم المتراصة PCV ، وتركيز الهيموكلوبين وعدد الصفيحات الدموية وتركيز الكلوتاثيون وانخفاض معنوي في عدد كريات الدم الحمر وعدد خلايا الدم البيض ومعدل ترسيب كريات الدم الحمر وتركيز المالون ثنائي الالديهايد .

الكلمات الدالة :
كليبنكلامايد ، سكر مستحدث ، ذكور الارانب

للمراسلة :
كوكب سليم نجم
كلية التربية-قسم علوم الحياة-جامعة تكريت

الاستلام:
2012-1-22

القبول :
2012-8-5

Study the effect of the oral sugar reducer (Glibenclamide 5mg/kg) on Some haematological parameters and the oxidative stress resulted from diabetes activated by Alloxan in the *albino rabbits* males

Kawkab Saleem Al-Kaisy(1) Muneef Saab Al-janabi (2) Youssef Shakouri Yasin Al-Samarray (3)
[1,2] Biology Department, the Education College , Tikrit university.
[3]The State company for Drugs Industry and Medical Appliances , Samarra , Ministry of Industry and Mineral.
E.mail :youssef_bio@yahoo.com

Abstract :

Due to the aboard application of Glibenclamide as oral reducer of the sugar concentration in blood ,broad this study was designed to estimate the effect of Glibenclamide drug on some blood measurements and its relationship with antioxidant status in Alloxan – induced diabetic *albino rabbits*.The recent study designed to Know and observe the effect of the sugar reducer and its activity in oxidation-antioxidants (MDA – GSH) as well as its effect on hematological parameters as (PCV and % Hb and RBCs and WBCs and ESR and Platelets numbers).The results of the recent study showed that the activation of the diabetes by Alloxan induction resulted in significant concentration ($p\leq 0.05$) in decrease concentration of PCV and % Hb and decrease number in RBCs and Platelets number and decrease concentration of GSH ,whereas the results of the study showed a significant increase in the concentration of the MDA and WBCs and count ESR as compared with the healthy control group , whereas the treatment of the *Albino rabbits* with the oral reducer only led to an insignificant decrease at concentration of significance($p\leq 0.05$) as compared with the healthy control group in WBCs and ESR , but there were significant differences in PCV and % Hb and RBCs and MDA. The treatment of the rabbits infected by diabetes activated with the oral reducer showed a significant increase at the concentration of significance ($p\leq 0.05$) as compared with the infected control group in PCV and % Hb and Platelets number and concentration of GSH but the treatment resulted in a significant increase in the RBCs and WBCs and ESR as well as the concentration of the MDA.

KeyWords:
Glibenclamide, Alloxan in the *albino rabbits* males

Correspondence:
Kawkab Saleem Al-Kaisy

Biology Department, the Education College , Tikrit university

Received:
2012-1-22
Accepted:
2012-8-5

البحث مستل من رسالة ماجستير للباحث الثالث

المقدمة :

ارتبطت العديد من أسباب المشاكل الصحية بين فعاليات الجذور الحرة وداء السكر والدور الذي تلعبه هذه الجذور في ظهور مضاعفات المرض، إذ وجد في حالات داء السكر من النوعين الأول والثاني زيادة في توليد أصناف الأوكسجين الفعالة وحدوث ما يسمى بالإجهاد التأكسدي وهو اختلاف التوازن بين تركيز أصناف الأوكسجين الفعالة ومضادات الأكسدة الموجودة في الجسم وينتج ذلك عن زيادة في تكوين الجذور الحرة التي تنتج زيادة في الأكسدة الفوقية للدهون المؤدية إلى تحطيم الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة وتحطيم الأنسجة (Moussa ،2008).يعرف داء السكر Diabetes mellitus بانه حالة مرضية مزمنة ناتجة عن عوامل وراثية وبيئية تتسم بارتفاع نسبة السكر في الدم بسبب النقص المطلق او الجزئي للانسولين المفرز من غدة البنكرياس ، كما تؤدي الاصابة بداء السكر احياناً الى اضطراب وخلل في فعالية الانسولين مما يؤدي الى حدوث خلل في عملية ايض الكاربوهيدرات والدهون والبروتينات ويعد من الامراض المزمنة والتي تحتاج الى استخدام طويل الامد للعلاج ويرافقه تغيير في تراكيز مضادات التاكسد وانحرافات مرضية متعددة (Whitney واخرون،2002).

وعقار الكلبينكلامايد يعرف ايضاً بـــ (Daonil) (Laurence and Bennett ،1992) . وهو احد مشتقات السلفونيل يوريا (Sulphonylureas) ويعمل على زيادة افراز هرمون الانسولين Insulin بآليتين اما من خلال تثبيطه لقنوات البوتاسيوم ثلاثي ادينوسين الفوسفات Adenosine triphosphate-sensitive potassium cannals K+[ATPase] (Murray واخرون ،2000). الموجودة في خلايا بيتا β- Cells البنكرياسية حيث يرتبط الكلبينكلامايد بمستقبلات خاصة به موجودة في الغشاء البلازمي تسمى هذه المستقبلات بمستقبلات السلفونيل يوريا Sulphonylureas receptors (Feldman ،1985) . والالية الثانية من خلال تقليل المقاومة ضد الانسولين Insulin resistance (Lawrence and Abraria ،1988).

المواد وطرائق عمل البحث :

استخدمت في هذه الدراسة ذكور الأرانب البيض *Albino male rabbits* التي تم الحصول عليها من المركز الوطني للرقابة والبحوث الدوائية – بغداد، ومن ثم تمت تربيتها في بيت الحيوانات المختبرية التابع لقسم الادوية في الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية – سامراء.وقد أجريت هذه الدراسة لمدة شهر.فقد وضعت الحيوانات في أقفاص حديدية مغطاة بأغطية معدنية ، ذات أرضية مفروشة بنشارة الخشب وروعي جانب النظافة للأقفاص من حيث تبديل نشارة الخشب مرتين الى ثلاث مرات خلال الأسبوع ، وتعقيم الأقفاص بالمطهرات.. وغذيت الحيوانات بالعليقة المتكونة من: (35% حنطة،35 %ذرة صفراء، 20% فول الصويا، 10% بروتين حيواني مركز، مضافا اليها فيتامينات ومواد حافظة ومواد مضادة للفطريات) واعطيت الماء والغذاء وعلى نحو مستمر *ad libitium* طوال مدة التجربة. وتم تحضير الالوكسان استنادا إلى الطريقة المتبعة من قبل Salis وجماعته (2001) قبل الحقن مباشرة في المحلول المنظم Citrate Buffer وبتركيز (0.1 مولاري) و pH 5.0 والمحضر من إذابة 21.0 غم / لتر من حامض الستريك Citric acid و 35.6 غم / لتر من الفوسفات ثنائية الصوديوم Disodium Phosphate ، تم ترشيح الالوكسان المحضر بوساطة ورق الترشيح 0.7 مايكرو متر المجهز من قبل شركة (Whitman International Ltd. Maidston , England) وحضر كلبينكلامايد أقراص بأخذ قرص واحد ذو تركيز 5ملغم وتم اذابته في (100) مل من الماء ، وحفظ المحلول في الثلاجة لحين الاستخدام (O'Neil ،2006). تم تحضير المستحضرات كل 48 ساعة لكي تكون فعالة. قسمت الحيوانات في هذه الدراسة إلى أربعة مجاميع وبواقع (6) أرانب لكل مجموعة وكالاتي:

- **المجموعة الأولى (G1):** (مجموعة السيطرة) جرعت هذه المجموعة الماء والغذاء طيلة فترة التجربة.

-**المجموعة الثانية (G2):**(مجموعة السيطرة الثانية) حقنت هذه المجموعة بالالوكسان 150mg/kg تحت الجلد subcutaneous مرة واحدة فقط واعطيت الماء والغذاء لمدة شهر 30 يوماً.

-**المجموعة الثالثة (G3):** جرعت هذه المجموعة بـ 5 ملغم/كغم من وزن الجسم من عقار كلبينكلامايد يوميا لمدة شهر30 يوماً.

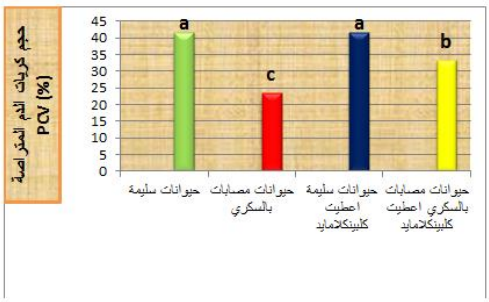
-**المجموعة الرابعة (G4):** حقنت حيوانات هذه المجموعة بالالوكسان كما هو في المجموعة الثانية (G2) ثم جرعت هذه المجموعة بـ 5ملغم/ كغم من عقار كلبينكلامايد يومياً لمدة 30 يوما

.

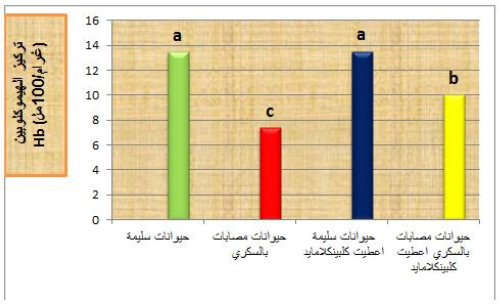
وتم قياس المتغيرات الدموية (حجم كريات الدم المتراصة PCV،الهيموكلوبين Hb،عدد كريات الدم الحمر RBCs، عدد خلايا الدم البيض WBCs،الصفيحات الدموية ،وتراكيز المالون ثنائي الالديهايدMDA، الكلوتاثيون GSH).

النتائج والمناقشة :

أظهرت النتائج المبينة في الشكل (1 و 2) بان هناك انخفاضاً معنوياً عند تركيز معنوية ($P\leq0.05$) في حجم كريات الدم المتراصة وتركيز الهيموكلوبين لذكور الأرانب لجميع المعاملات باستثناء مجموعة كلبينكلامايد بدون الوكسان لم تظهر فرق معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً في جميع المعاملات بالمقارنة مع السيطرة المصابة.



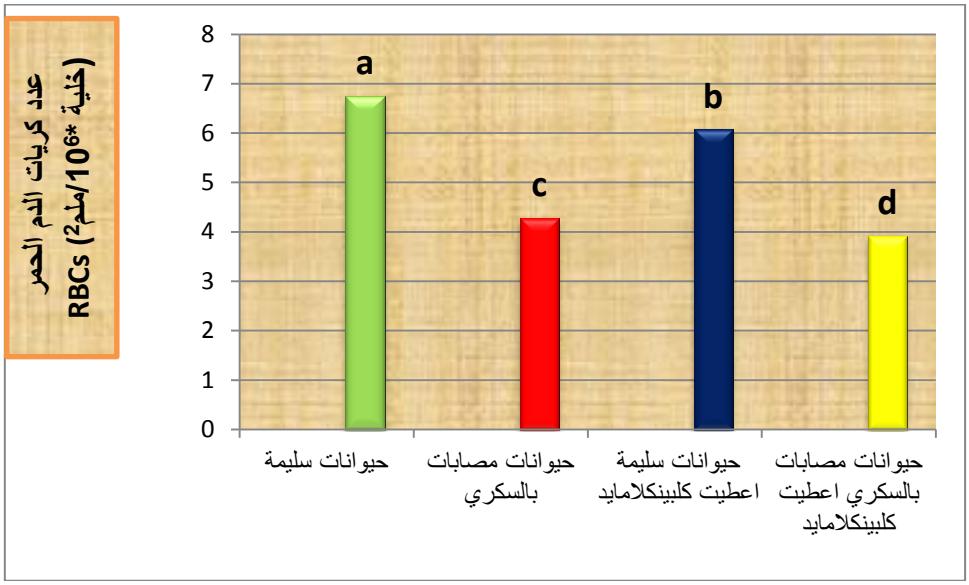
الشكل (1) :تعداد حجم كريات الدم المتراصة لذكور الأرانب السليمة والمصابة بالسكر المستحدث والسليمة والسيطرة.



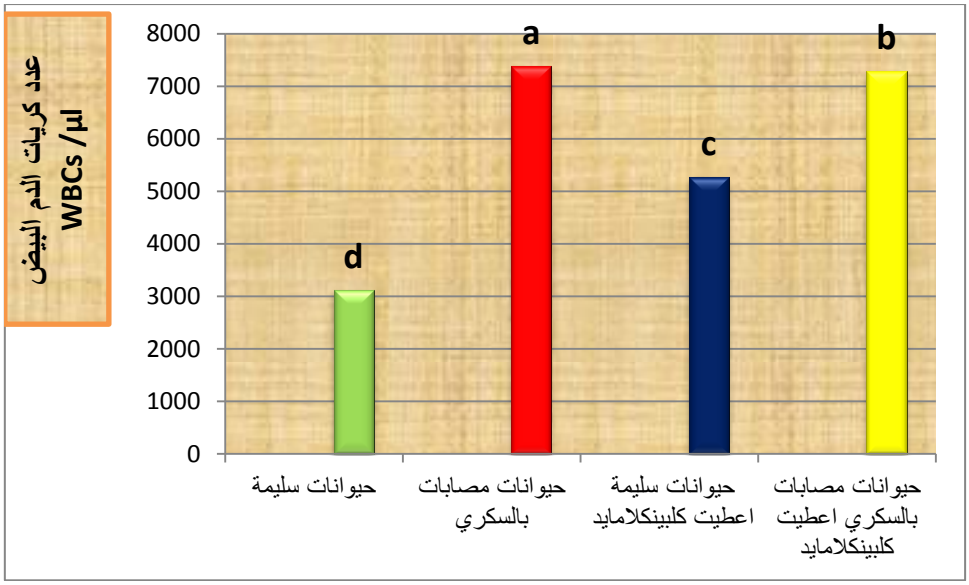
الشكل (2) :تراكيز الهيموكلوبين لذكور الأرانب السليمة والمصابة بالسكر المستحدث والسليمة والسيطرة.

كما واوضحت النتائج المبينة في الشكل (3) انخفاضاً معنوياً عند تركيز معنوية ($P\leq0.05$) في عدد كريات الدم الحمر لذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث لجميع المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما اظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً في المجاميع المعاملة بالمخفضات بدون الوكسان وانخفاضاً في مجموعة الكلبينكلامايد +الوكسان بالمقارنة مع السيطرة المصابة.

كذلك اظهرت النتائج المبينة في الشكل (4) بان هناك ارتفاعاً معنوياً عند تركيز معنوية ($P\leq0.05$) في عدد كريات الدم البيض لذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث لجميع المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة ،وعند مقارنة النتائج مع المجموعة السيطرة (المصابة) ولجميع المجاميع وجد فيها انخفاضاً معنوياً.

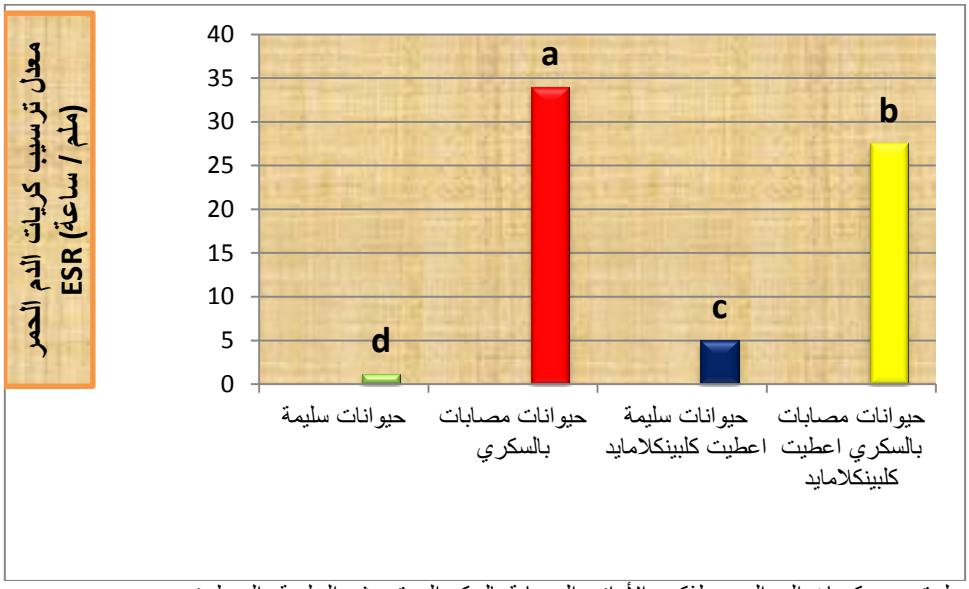


الشكل (3) :تعداد عدد كريات الدم الحمر لذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث والسليمة والسيطرة.

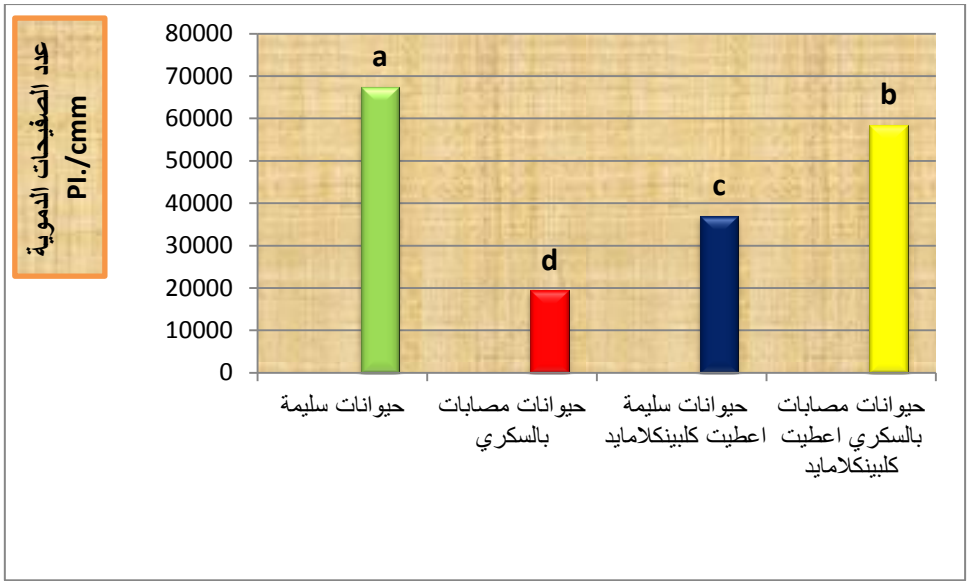


الشكل (4) : عدد خلايا الدم البيض لذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث والسليمة والسيطرة .

أظهرت النتائج في الشكل (5) بان هناك ارتفاعاً معنوياً عند تركيز معنوية ($P\leq0.05$) في جميع المعاملات عند مقارنتها بمجموعة السيطرة عند قياس معدل ترسيب كريات الدم الحمر في ذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث لجميع المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً لجميع المعاملات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة.



الشكل (5) : معدل ترسيب كريات الدم الحمر لذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث والسليمة والسيطرة.

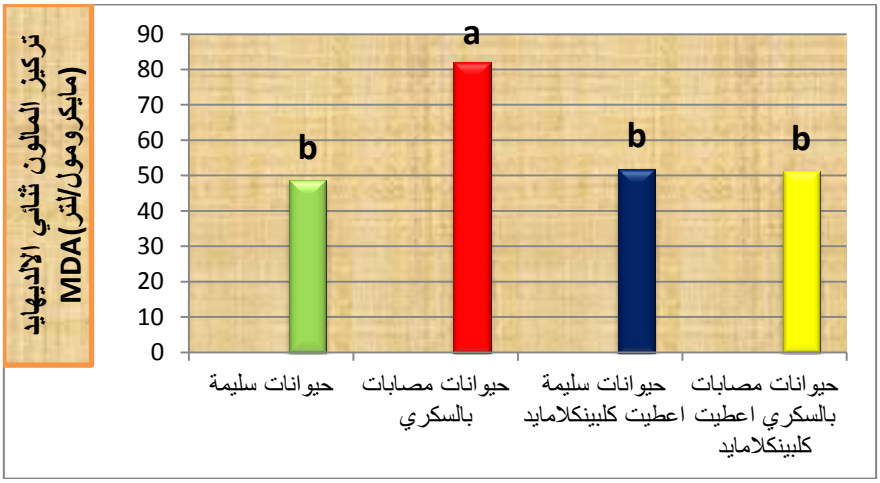


الشكل (6) : عدد الصفيحات الدموية لذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث والسليمة والسيطرة.

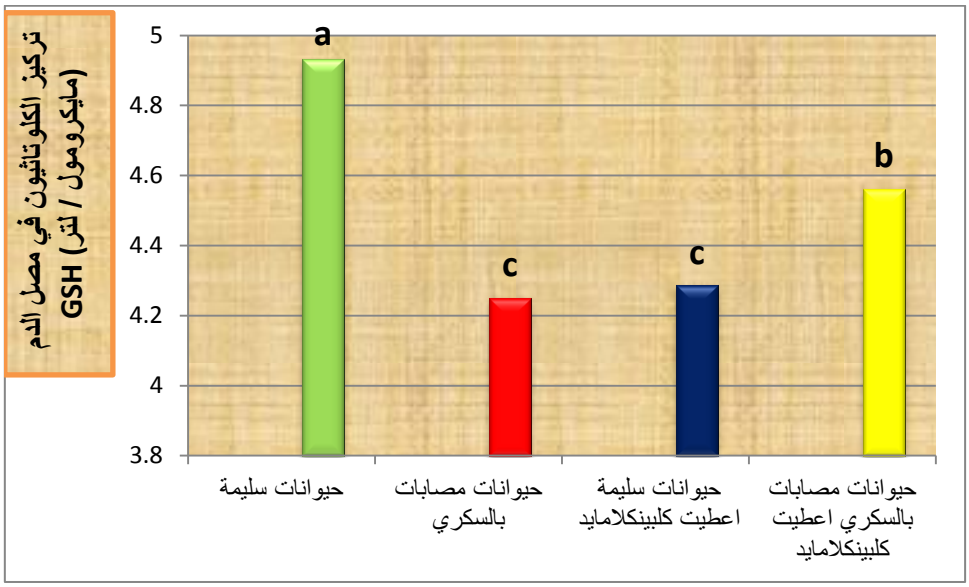
وعند ملاحظة النتائج في الشكل (6) نجد ان هناك انخفاضاً معنوياً عند تركيز معنوية ($P\leq0.05$) في عدد الصفيحات الدموية في دم ذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث لجميع المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وعند مقارنة هذه النتائج (المعاملات كافة) بالمجموعة المصابة (سيطرة) تبين ان هناك ارتفاعاً معنوياً .

اظهرت النتائج المبينة في الشكل (7) بان هناك ارتفاعاً معنوياً عند تركيز معنوية ($P\leq0.05$) في مجموعة السيطرة المصابة باستثناء مجموعتي كلبينكلامايد المعاملة وغير المعاملة بالالوكسان حيث اظهرت عدم وجود فروق معنوية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة عند قياس تركيز المالون ثنائي الالديهايد لمصل دم ذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث، في حين أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً في مجموعتي كلبينكلامايد المعاملة وغير المعاملة بالالوكسان بالمقارنة مع السيطرة المصابة.

لوحظ في النتائج المبينة في الشكل (8) انخفاضاً معنوياً عند تركيز معنوية ($P\leq0.05$) في تركيز الكلوتاثيون لمصل دم ذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث في جميع المعاملات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة ، وعند مقارنتها مع مجموعة السيطرة المصابة وجدنا ارتفاعاً معنوياً في جميع المعاملات باستثناء مجموعة كلبينكلامايد بدون الالوكسان التي لم تظهر فروقاً معنوية .



الشكل (7) : تراكيز المالون ثنائي الالديهايد في مصل دم ذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث والسليمة والسيطرة.



الشكل (8) : تراكيز الكلوتاثيون في مصل دم ذكور الأرانب المصابة بالسكر المستحدث والسليمة والسيطرة.

ويفسر الانخفاض في كمية الهيموكلوبين وحجم كريات الدم المتراصة عند اصابة الحيوانات بداء السكر المستحدث بالالوكسان الذي يؤدي زيادة فاعلية اصناف الاوكسجين في الجسم التي ينجم عنها اكسدة مجاميع الكبريت (SH-) في السلسلة الببتيدية لبروتين الهيموكلوبين وتوليد أواصر ثنائية الكبريت (Dunca and Mahaffey، 1994 ; Desnoyers، 2000). واكسدة الحديدوز(Fe^{+2}) الى الحديديك (Fe^{+3}) فضلا عن ان الجذور الحرة تهاجم اغشية كريات الدم الحمر وتحطم هذه الاغشية وتقوم باكسدة الدهون المكونة لهذه الاغشية (Christopher واخرون،1990). لقد اوضحت النتائج ان الحيوانات المعاملة بالمخفضات الفموية مع الالوكسان تحسنت بالمقارنة مع معاملة الالوكسان فقط حيث ان كمية الهيموكلوبين وحجم الخلايا المتراص لم تتاثر كثيراً بالالوكسان وهذا يعني التقليل من التاثير الضار لاصناف الاوكسجين الفعالة وحماية الكريات من الاذى التأكسدي من قبل المخفضات الفموية (السعدون ، 2005).

كذلك بينت الدراسة الحالية انخفاضاً معنوياً في العدد الكلي لكريات الدم الحمر في مجموعة الالوكسان فقط مقارنة مع مجموعة السيطرة. وقد يعود ذلك الى خلل ايضي وظيفي للكريات الحمر يصاحبه قصر في عمرها(Short life-Span) عند الاصابة بداء السكر ، كما واشار Kowluru وآخرون (1989) الى انخفاض نشاط الانزيم Na-K-ATPase في أغلفة الكريات الحمر في الجرذان المصابة بداء السكر المستحدث بالستربتوزوتوسين وهذا يؤدي الى زيادة في حجم الخلايا وهشاشتها الاوزموزية Osmotic fragility وانخفاض في نضوحية غشائها ويقود ذلك الى حدوث اضطرابات في الدوران الشعيري مما ينجم عنه تحلل عددا من الكريات وحدوث فقر الدم Anemia ، يضاف الى ذلك التغيرات في مكونات الدهون الغشائية عند المرضى المصابين بداء السكر والتي تؤدي الى تغيير في هشاشة Fragility كريات الدم الحمر مسببة تحللها بسهولة (Ishimura واخرون 1998).

بينما الارتفاع في عدد خلايا الدم البيض بشكل عام في المجموعة المعاملة بالالوكسان مقارنة مع مجموعة السيطرة يشير الى ان الضعف الذي اصاب الحيوان نتيجة الاذى التأكسدي قد ادى الى تحفيز الجهاز المناعي لتكوين الخلايا الدفاعية وهو ما تمثل في زيادة العدد الكلي لخلايا الدم البيض بشكل عام (Ganong، 1991). وتتوضح امكانية هذه المخفضات في الحيوانات المصابة ويكون اكثر وضوحاً مما في الحيوانات السليمة وهذا يدعم امكانية بقاء نسبة من خلايا بيتا البنكرياسية حية وبالتالي يتم تنشيط افراز نسبة من الانسولين مما يساعد الجهاز المناعي على تكوين دفاعات اكثر (IZGÜT-UYSAL واخرون ،1993). اما المجاميع الحيوانية المعاملة بالمخفضات الفموية لوحدها فقد اظهرت ارتفاعاً معنويا قياساً بمجموعة السيطرة ويعزى السبب الى ان انخفاض نسبة البروتين في جسم الحيوان المجهد قد يتسبب عن انخفاض الانسولين وبالتالي تراكم السكر في سوائل الجسم مما يشكل وسطا جيدا لنمو الاحياء المجهرية مما قد يؤدي الى ارتفاع أعداد الخلايا الدفاعية (Ganong، 1991).

وقد يعزى السبب في الارتفاع في معدلات الترسيب الى انخفاض العدد الكلي لكريات الدم الحمر (الشكل 3) وذلك لوجود علاقة عكسية بين الصفتين وانخفاض الصفيحات الدموية الى مضاعفات داء السكر إذ وجد في حالات مرض داء السكر زيادة في توليد أصناف الأوكسجين الفعالة وحدوث ما يسمى بالشد التأكسدي وهو اختلاف التوازن بين تركيز أصناف الأوكسجين الفعالة ومضادات الأكسدة الموجودة في الجسم وينتج ذلك عن زيادة في تكوين الجذور الحرة وبالتالي تسبب خلل ايضي وظيفي للكريات الحمر (Siemianowicz واخرون،2004). كما قد يعزى سبب خفض تركيز الكلوتاثيون الى حدوث نقص في المواد الاولية لبنائه وخاصة المرافق الانزيمي (الشكل المختزل)نيكوتين امايد ادنين داي نيوكليوتايد فوسفيت NADPH الناتج عن مسار السكر خماسي الفوسفيت والتي تعد المادة المرافقة لعمل

انزيمGlutathione reductase الذي يعمل على اعادة الشكل المختزل للكلوتاثيون من الشكل المؤكسد (الحسني ،2004). وقد يعزى سبب الاختلاف بين المجاميع المعاملة بعقار الكلبينكلامايد الى عدم التوازن ما بين الأكسدة ومضاداتها نتيجة الاصابة بداء السكر وشدته المختلفة مابين مجموعة واخرى (Kromhauser واخرون،2008). كما ان ارتفاع تركيز MDA في مرضى داء السكر يشير الى الزيادة في الاكسدة الفوقية للدهن اذ ان ارتفاع تركيز االكلوكوز في الدم يؤدي الى زيادة توليد الجذور الحرة التي تؤدي الى زيادة في الاكسدة الفوقية للدهن (Abou-seif and Youssef ،2001). وذكر (Moussa ،2008) بأن التراكيز العالية للجذور الحرة وانخفاض نشاط مضادات الاكسدة الدفاعية يمكن ان يؤدي الى تلف الجزيئات العضوية في الخلية ، وزيادة الاكسدة الفوقية للدهن وتطوير مضاعفات داء السكر . كما ان الزيادة في اصناف الاوكسجين الفعالة (ROS) خلال الاكسدة الذاتية او تسكير البروتينات يمكن ان يسبب الاكسدة الفوقية للدهن ويمكن ان يؤثر على الجزيئات الكبيرة الاخرى (Yilidirim ،2009).

المصادر:

السعدون، محمد بحري حسن عبد (2005). عزل عدد من المركبات من بذور نبات الكرفس *Apium graveolens* ودراسة تأثيرها في الفئران المعرضة للكرب التأكسدي. أطروحة دكتوراه، كلية التربية، جامعة الموصل.

الحسني، أويس موفق حامد (2004). تأثير الإصابة بعدد من الأورام السرطانية في بيروكسدة الدهن وتركيز الكلوتاثيون وعدد من المتغيرات في مكونات الدم. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة الموصل.

Abou-seif, M.A. and Youssef, A.A. (2001). Oxidative stress and male IGF-1, gonadotropin and related hormones in diabetic patients. *Clin-Chem. Lab. Med. , 39 (7) : 618-623.*

Christopher, M. M., White, J. G. and Eaton, J. W., (1990). Erythrocyte pathology and mechanisms of Heinz body – mediated hemolysis in cats. Vet. Pathol., 27: 299 – 310.

Desnoyers, M. (2000). Anemias associated with Heinz bodies. Schalm`s Veterinary Hematology, 5th ed. Feldman B. F., Zinkl J. G., Jain N. C. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, PP: 178 – 180.

Dunca, P. and Mahaffey, (1994). Erythrocytes. Veterinary Laboratory Medicine, 3rd ed. Ames, Iowa state university press, pp: 21 – 34.

Feldman,JM.(1985). Glyburide ; second – generation sulfongluree hypoglycemic agent. History ,s chemistries metabolism , pharmacokinetics , clinical use and adverse effects . pharmacy theory 5(2) ; 43 – 62 .

Ganong,W.(1991). Review of medical physiology.ed15 .Prentce-Hall International. U.S.A.Sanfrancisco.p:312-314.

Ishimura Y., Nishizawa S., Okuno S., Matsumoto N., Emoto M., Inaba M., Kawagishi T., Kim C. and Morii H. (1998). Diabetes mellitus increase the severity of anemia in non – dialyzed patients with renal failure. J. Nephrology., 11 (2): 88 – 91.

IZGÜT-UYSAL V.,AGQK A.,Yargicoglu P. and Apaydin K.(1993). The effect of *Ginko Biloba* extract on macrophage phagocytic experimental diabtes.J.IAS.,V. 6, No.4.

Kowluru R., Bitensky M., Kowluru A., Dembo M., Keaton P. and Buican T. (1989). Reversible sodium pump defect and swelling in the diabetic rat erthrocytes: effect of filterability and implications for microangiopathy. Proo. Natl. Acad. Sci. USA. 86: 3327 – 3331.

Kromhauser,C.;Garcia,R.;Wrobel,J.R.(2008).Serum SE and GPx concentration in type 2 diabetes mellitus patients .Prim Care Diabetes 2(2)81-85.

Laurence, D.R. and Bennett, P.N. (1992). Clinical pharmacology. 7th ed.,Churchill,Living Ston. EdinburghPp:566-567..

Moussa, S.A. (2008). Oxidative stress in diabetes mellitus . Romanian .*J. Biophys.,18(3):225-236.*

Murray, R.K.; Granner, DK.; Mayes, P.A. and Rodwell, V.W. (2000) :Harper's Biochemistry 25th ed. Appleton and Lange, USA.

O'Neil, MJ.(2006). The Merck Index :An Encyclopedia of chemicals , drug , and biological .14th edition.Merck &Co.,INC.USA.

Salis A.;Petrson R.;Stecker M.;Patal N.;Willis L.;Galley P.;Eclavea A.and Dreesen R.(2001). Suprarenal Intraarterial infusion of alloxan and streptozotocin during Balloon occlusion of the Juxtrarenal abdominal aorta : A simple technique for inducing Diabetes Mellitus in Canines with reduced mortality. Academic Radiology.,8:473 – 477.

Siemianowicz ,K.;Gminski ,J.; Telega ,A.; Wojcik ,A.; Psielezna , B.; Bochenek ,R. and Francus ,T. (2004).Blood antioxidant parameters in diabetic retinopathy .Interr. J.Mol.Med ., 14 (3):433-437

Whitney E.N.,Cataldo C.B.,Roltes S.R.(2002).Understanding normal and Clinical Nutrition. Sixth edition, WADSWORTH,Thomson Learning.

Yilidirim,O.(2009). The effect of vitamin C and cobalt supplementation on antioxidant status in healthy and diabetic rats. *African .J. Biotechnology., 8(19):5053-50.*