



وقائع مؤتمرات جامعة سبها  
Sebha University Conference Proceedings

Conference Proceeding homepage: <http://www.sebhau.edu.ly/journal/CAS>



تأثير مستخلصات أوراق *Melia azedarach* مقارنة بعقار الباراسيتامول على درجات حرارة ذكور الجرذان المتعرضة للعدوى البكتيرية.

\*میزونة محمد خمیس<sup>1</sup> و أحمد علی الجنقة<sup>2</sup> و ناجی موسی لاجی<sup>1</sup>

<sup>1</sup>قسم علم الحيوان، كلية العلوم، جامعة سبها

<sup>2</sup>مركز التقنيات الحيوية، فرع سبها

الكلمات المفتاحية:

درجات حرارة  
زنتخت  
متدرجة القطبية  
S. aureus  
Wistar albino

المخلص

تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة الفاعلية البيولوجية لمستخلصات متدرجة القطبية لأوراق الزنتخت (*Melia azedarach*) مع عقار الباراسيتامول على معدل درجات الحرارة لـ 90 جرد (Wistar albino) قسمت إلى 8 مجموعات احتوت المجموعة الأولى على 5 حيوانات طبيعية وسميت بالضابطة السالبة؛ أما باقي المجموعات من (G8\_G2) فقد حقنت جميعها بـ *S. aureus* بجرعة 100 µL خلف العنق، إذ احتوت (G2) على 5 حيوانات (مصابة) لم تعامل بشيء وسميت بالضابطة الموجبة، فيما احتوت (G3) على 5 حيوانات مصابة عوملت بعقار الباراسيتامول بجرعة واحدة فموية يومية قدرتها (100 ملجم/كجم من وزن الجسم) لمدة 3 أيام، أما باقي المجموعات من (G8-G4) احتوت كل مجموعة منها على 15 حيوان قسمت إلى 3 مجموعات تحت فرعية؛ عرضت كل منها لأحد التراكيز الثلاثة (100، 250، 500 ملجم/كجم من وزن الجسم) من أحد المستخلصات التالية فكان المستخلص الهكساني لـ (G4)، والبتروليم إيثر لـ (G5)، والكلوروفورم لـ (G6)، والأسيتوني (G7)، وأخيراً الإيثانولي لـ (G8) بجرعة واحدة يومياً لمدة 3 أيام، تمت خلالها معايرة درجات الحرارة كل 6 ساعات، وقد أظهرت نتائج الدراسة انخفاضاً معنوياً ملحوظاً في معدل درجات الحرارة عند مستوى ( $P < 0.05$ ) مع وجود فروق ذات دلالة إحصائية بالمقارنة مع (G1، G2، G3)؛ لاحتواء المستخلصات على مركبات حيوية فعالة بيولوجياً فكان لها تأثيراً مضاداً للبكتيريا، ورافعاً لمستوى المناعة ومقاوماً للالتهاب، مما أدى إلى خفض درجات الحرارة المرتفعة الناتجة عن العدوى بشكل أكفأ وأكثر اماناً من عقار الباراسيتامول، وكانت المستخلصات متدرجة في تأثيرها كالتالي: المستخلص الإيثانولي < الأسيتوني < البتروليم إيثر < الكلوروفورم < الهكساني والأخير بدوره كان أقل فعالية بيولوجية في خفض درجات الحرارة التي كانت تنخفض تزامناً مع زيادة التراكيز في جميع المستخلصات.

leaf extracts compared to paracetamol on the body temperature of male rats exposed to bacterial infection

\*Mizouna M. H. Ihwedi<sup>1</sup>, Ahmed Ali Aljanga<sup>2</sup>, Naji Mousa Lagi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Zoology, Faculty of Science, Sebha University.

<sup>2</sup> Biotechnology Department, Faculty of Science, Sebha University.

Keywords:

Temperatures  
Melia azedarach  
polarity gradient  
S. Aureus  
Wistar albino.

Abstract:

This study aims to compare the biological effectiveness of polar extracts from the leaves of the *Melia azedarach* plant with each other, as well as to compare their effect with the drug paracetamol on the average body temperature of 90 Wistar albino rats exposed to bacterial infection. The rats were divided into 8 groups. The first group, which included 5 healthy animals, was designated as the negative control group. The remaining groups (G2-G8) were all injected with *Staphylococcus aureus* bacteria (100 µL) behind the neck. G2 consisted of 5 infected animals that received no treatment and was designated as the positive control group. G3 also contained 5 infected animals but was treated with paracetamol at a daily oral dose of 100 mg/kg body weight for 3 days. For the remaining groups (G4-G8), each group contained 15 animals, divided into 3 sub-groups. Each sub-group was exposed

\*Corresponding author:

E-mail addresses: [mi.ihwedi@sebhau.edu.ly](mailto:mi.ihwedi@sebhau.edu.ly), (A. A. Aljanga) [ahm.mohamed2@sebhau.edu.ly](mailto:ahm.mohamed2@sebhau.edu.ly), (Naji Mousa La) [najim.laji@yahoo.com](mailto:najim.laji@yahoo.com)

Article History : Received 29 May 2024 - Received in revised form 26 September 2024 - Accepted 06 October 2024

to one of three concentrations (100, 250, or 500 mg/kg body weight) of a specific leaf extract, varying in polarity. The extracts used were hexane (G4), petroleum ether (G5), chloroform (G6), acetone (G7), and ethanol (G8), administered once daily for 3 days. At the end of the experiment, blood samples were collected. The results of the study revealed a significant decrease in average body temperature ( $P < 0.05$ ), with statistically significant differences observed when compared to G1, G2, and G3. The extracts contained active compounds with antibacterial properties that played a role in enhancing immunity and reducing inflammation, leading to a more effective reduction in fever compared to paracetamol. The effectiveness of the extracts was graded as follows: ethanolic extract > acetone > petroleum ether > chloroform > hexane. The hexane extract was the least biologically effective in reducing the average temperature, and the decrease in temperature was observed to be concentration-dependent across all extracts.

## المقدمة Introduction:

في صورة غير نشطة (Toxic metabolites in inactive form) تخرج مع البول على هيئة Mmercapturic Acid<sup>[5]</sup>، ولكن لو تراكم NAPQI بكميات كبيرة سوف تستنزف مضادات الأكسدة الطبيعية المتواجدة بالكبد أيضاً الفشل شيئاً فشيئاً إلى أن تسبب إصابة مباشرة لخلايا الكبد كما تسبب أيضاً الفشل الكلوي<sup>[6]</sup>.

ونظراً لزيادة مستوى التلوث البيئي زاد معدل انتشار الأنواع الممرضة من البكتيريا فزاد معدل إنتشار الأمراض الأمر الذي أدى لكثرة إستخدام المضادات الحيوية مما نتج عنه زيادة مقاومة تلك الأنواع البكتيرية لتلك المضادات ومن ثم زاد الطلب عالمياً على المضادات الحيوية مما سيفضي إلى الإفراط في إستخدام العقاقير الطبية والتي لا تكاد تخلو كسموم دوائية من الاعراض الجانبية الحيوية المضرّة بجسم الانسان والحيوان لذا أصبح العلم يتجه لاستعمال منتجات أكثر فعالية وأمان؛ كالمستخلصات النباتية<sup>[7]</sup> فنبات الزنزلخت (*Melia azedarach*) التابع لعائلة (Meliaceae) والذي تنمو اشجاره في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية<sup>[8]</sup>، لعظم فوائده العلاجية انتشر إلى مناطق متفرقة من العالم، ومنها مناطق الشمال الشرقي لليبيا<sup>[9]</sup> وتتصف أجزائه بثرائها بالمركبات الحيوية مثل، Amino Acids, Proteins, Fixed Oil, Carbohydrate, Fats, Alkaloids, Saponins, Tannins, Gum و Glycosides, Phenolic Compounds, Flavonoids, Mucilage<sup>[10]</sup>، والتي تتميز بأنها مضادات أكسدة طبيعية ومعظمها نشط حيويّاً ضد البكتيريا<sup>[11]</sup>.

وتعد flavonoids و alkaloids مركبات خافضة للحرارة<sup>[12]</sup><sup>[13]</sup>، ومسكنة للألم ومضادة للالتهابات<sup>[14]</sup>، خاصة مركبات baicalin و (-)-pyroazol-5 (2H)one<sup>[15]</sup> و Nimbin و Ninbidol<sup>[16]</sup>.

وقد تبث أن لمستخلصات الأوراق كفاءة حيوية عالية في تعزيز الاستجابة المناعية وتحفيز عملية إنتاج الخلايا الليمفاوية Lymphocytogenesis، والاجسام المضادة Antibodies في الدجاج المحقون بمصل مضاد للحصبة<sup>[17]</sup>، ويمكن الاستفادة من الفوائد العلاجية للنبات؛ اعتماداً على الجرعة المناسبة لنوع، وعمر، ووزن الكائن، والمدة الزمنية لاستخدامها كبديل عن الأدوية كالمضادات الحيوية<sup>[18]</sup> والباراسيتامول لما له من تأثيرات فسيولوجية، ووراثية سامة على الجسم؛ إذ يعزز من تلف الكبد الناتج عن الكحول ويزيد تقرح الجهاز الهضمي<sup>[19]</sup>.

ونظراً للأهمية الطبية لنبات الزنزلخت فقد أستهدفت هذه الدراسة تأثير المستخلصات المتدرجة القطبية لأوراقه وهي المستخلص الهكساني، ومستخلص البتروليم إيثر، ومستخلص الكلوروفورم، والمستخلص الأسيتوني، والمستخلص الإيثانولي ومقارنة الفعالية البيولوجية بين تلك المستخلصات من جهة وبينها وبين عقار الباراسيتامول من جهة اخرى من

تتراوح درجة حرارة الجسم العادية أي الطبيعية ما بين 36-37°م وتختلف تبعاً لموقع قياسها بالجسم، وإجمالاً يعد ارتفاعها ليس بالسيء دائماً بل مفيد أحياناً إذ يؤدي إلى استدعاء الخلايا المناعية نحو موقع الإصابة عند العدوى لمقاومة الميكروب الدخيل والقضاء عليه وربما دونما الحاجة للأدوية، وينظم هذه العملية منطقة ما تحت المهاد Hypothalamus الذي يفسر اضطرابه دخول ميكروب غازي للجسم<sup>[1]</sup>، ففي حالة الإصابة بالعدوى البكتيرية؛ إذ تعد البكتيريا (Exogenous Pyrogen) يحتوي جدارها على Lipopolysaccharide والذي ترتبط عنده بالبروتين المناعي Immunological Protein المسى به Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP) وينتج من هذا الارتباط تخليق ما يعرف بعوامل السيتوكينات الداخلية (Endogenous Cytokines Factors) مثل الإنترلوكين<sub>1</sub> (IL-1) و الإنترلوكين<sub>6</sub> (IL-6) و TNF- $\alpha$  حيث تتحرر هذه العوامل وتعتبر بسهولة الحاجز الدموي الدماغي Blood Brain Barrier وتعمل على الخلايا الطلائية المبطنة Endothelial Cells لمنطقة Preoptic Anterior Hypothalamus فتنشط مسار تخليق حمض الأراكيدونيك Arachidonic Acid الذي بدوره يعمل على تخليق وتحريك البروستاغلاندينات Prostaglandins خاصة النوع Prostaglandin E-2 (PGE-2) المتكون بوجود إنزيمات الأكسدة الحلقية Cyclooxygenase خاصة النوع COX-2<sup>[2]</sup> الذي يعمل فور تنشيط مساره على تحفيز تخليق PG وكذلك الارتباط بمستقبلاته المسماة بـ EP3-receptors (EP3R) بمنطقة Hypothalamus تحديداً عند منتصف منطقة Preoptic Area والتي تعرف Median Preoptic (MnPO) مسيطراً على الخلايا العصبية المنظمة للحرارة فيخضع Hypothalamus ليعتقد بان الجسم بارد بينما في الحقيقة لم تتغير درجة الحرارة، استجابة لذلك يوجه Hypothalamus إلى إنتاج الحرارة بشكل فعال فترتفع حرارة الجسم فوق المعدل الطبيعي فتحدث الحمى، وتعمل PG كناقل Transmitter لما يعرف بـ Pyrogenic Stimulit المسبب للحمى فتعمل على استمرارها<sup>[3]</sup><sup>[4]</sup> الأمر الذي يستوجب أحياناً تناول العقاقير كالباراسيتامول في محاولة لخفضها إذ يمر عادة عقار الباراسيتامول بعدة تغيرات كيميائية أثناء استقلاله وتنتج مواد معقدة سامة فيتم طرح بعضها خارج الجسم بعدة مسارات تفادياً لخطورتها وأهم تلك المسارات يكون في الكبد عن طريق Glucuronidation Pathway (50-60%)، Sulfation Pathway (25-30%) و Oxidation (أقل من 10%) وينتج عنها Non-toxic Metabolites تطرد مع البول، وما يتبقى وهو ما يقدر بنسبة (2-5%) في الجسم يحصل لها أيض بواسطة Cytochrome P450 (Cyto- P450) الذي يحولها لمواد شديدة السمية في الكبد وهذه المادة تعرف بـ N-acytyl Benzoquinone Imine (NAPQI) الذي تحوله مضادات الأكسدة الطبيعية بالكبد مثل Glutathione Sulfhydryl Groups (GSG) إلى نواتج أيضية سامة

المجموعة الثالثة (G3): احتوت على 5 حيوانات مصابة عوملت بعقار الباراسيتامول بجرعة واحدة فموية يومية قدرت بـ (100 ملجم/كجم من وزن الجسم).

وباقى المجموعات المحقونة من (G8-G4) احتوت كلا منها على 15 حيوان قسمت لـ 3 مجموعات تحت فرعية، تحتوي كل واحدة منها 5 حيوانات عوملت بالتراكيز (100، 250، 500 ملجم/كجم) على التوالي بالمستخلص الهكساني للأوراق للمجموعة الرابعة (G4)، وبمستخلص البتروليم إيثر للخامسة (G5)، وبمستخلص الكلوروفورم للسادسة (G6)، بالمستخلص الاليتوني للسادسة (G7)، بالمستخلص الاليتوني للثامنة (G8) وتم مراقبة مستويات درجات حرارتها بمعيارها بالترمومتر الإلكتروني فلوخط ارتفاعها في الحيوانات المحقونة بعد حوالي 18-20 ساعة من حقنها بالمعلق البكتيري. النتائج والمناقشة:

من خلال استقراء النتائج المدرجة في الجدول رقم (1) والموضحة على الأشكال رقم (1، 2، 3)، التي تتضمن منحنيات تعرض جميعها متوسطات درجات الحرارة التي تم معيارتها لحيوانات التجربة، حيث لوحظ أن الحقن بالمعلق البكتيري أدى إلى ارتفاع في معدل درجات حرارة أجسام الجرذان جميعها بعد حوالي (18-20) ساعة من عملية الحقن؛ لأنه عند إعطاء الجرذان المصابة جرعات فموية من مستخلصات أوراق نبات الزنزلخت المتدرجة القطبية بثلاثة تراكيز وهي (100-250-500 ملجم/كجم من وزن الجسم) أظهر جلها انخفاضاً معنوياً ملحوظاً عند مستوى ( $p < 0.05$ ) بما يؤكد تأثيرها العلاجي في خفض درجات الحرارة وبشكل مستمر على مدى 48 ساعة.<sup>[12][25][26]</sup>

وقد أظهرت جميع المستخلصات نتائج إيجابية ملحوظة مقارنة بعقار الباراسيتامول في خفض معدل درجات الحرارة المرتفعة في الجرذان المصابة، كما لوحظ أيضاً اختلاف الكفاءة الحيوية فيما بين المستخلصات؛ حيث سجل المستخلص الإيثانولي أفضل النتائج وبذلك يعتبر أكفأ المستخلصات المتدرجة القطبية المستخدمة في هذه الدراسة على الإطلاق؛ وفقاً لما حققه من نتائج إيجابية ملحوظة في الجرذان المصابة المعاملة به عند التركيز (500 ملجم/كجم) بلغ معدل درجة حرارتها ( $0.23 \pm 36.40$ ) أي ما يعادلها في المجموعة الضابطة السالبة ( $0.26 \pm 36.90$ )، ويليه من حيث قوة الفاعلية البيولوجية المستخلص الأستيتوني ثم مستخلص الكلوروفورم ثم مستخلص البتروليم إيثر وأخيراً المستخلص الهكساني، وتتفق نتائج هذه الدراسة مع دراسات أخرى أكدت ثراء المستخلصات بالمكونات الحيوية الفعالة Flavonoids المضادة للأكسدة والالتهابات<sup>[27]</sup>، حيث تمنع بعض مركبات Histamine تحرير Histamine من الخلايا الصارية Mast Cells وغيرها من الخلايا المناعية، وتمنع تكاثر الخلايا التائية T-cell Proliferation الأمر الذي يزيد من حدة الالتهاب ريثما تحرر عواملها المحفزة له، كما تنظم النشاطات الخلوية للخلايا المرتبطة بالالتهابات Inflammation-related Cells مثل Mast Cells، Macrophages، Lymphocytes، Neutrophils<sup>[28]</sup>، وكذلك مركبات Polyphenols التي تحتوي على الكثير من مادة Anthocyanins والتي تصنف من أقوى مضادات الأكسدة الطبيعية<sup>[29][30]</sup>، وبعض مركبات Favonoids تعمل على تحوير أنشطة Arachidonic Acid Metabolizing Enzymes (AAME) مثل Phospholipase\_A2 (PLA2)، انزيمات الأكسدة الحلقية Cyclooxygenases (COXs)، و Lipoxigenase (LOX)، وأكسيد النيتريك (NO)، والمُخلَق لأكسيد النيتريك (NOS) إذ أن تثبيط هذه الانزيمات عن

حيث قدرتها خفض معدل درجات الحرارة في ذكور الجرذان المصابة بالعدوى البكتيرية.

## المواد وطرق العمل Materials & methods :

### جمع العينة النباتية وتحضير المستخلصات

#### Plant collection and preparation of extracts:

بعد أن تم التعرف على النبات حسب وصفه، وتصنيفه من المعشبة النباتية بقسم علم النبات بكلية العلوم - جامعة سبها خلال شهر مارس حيث موسم إنبات أشجار الزنزلخت، فجمعت أوراقه، وغسلت بالماء الجاري، ومن ثم بالماء المقطر، وجففت في مكان ظليل لمدة 10 أيام ثم طحنت، وتم الاستخلاص بطريقة النقع<sup>[20]</sup>.

### تحضير البكتريا وإحداث العدوى

#### Preparation of Bacteria and Infection:

جمعت عينات البكتيريا من النوع *Staphylococcus aureus* كعينات معرفة من قسم البكتيريا بالمختبر الطبي المرجعي فرع سبها وفقاً لإتفاقية التعاون العلمي بين مؤسسة كلية العلوم ومؤسسة المختبر المرجعي الطبي سنة 2021 م - وقد كانت البكتيريا محفوظة كمزرعة بكتيرية معرفة في أوساط تفريجية صلبة حيث أخذت مستعمرة واحدة معرفة وعلقت في 5 مل وسط غذائي MHB ثم أخذ منها 100 ميكرو وحقت في 50 مل من الوسط الغذائي (Mueller Hinton Broth)، وحضرت حسب طريقة<sup>[21]</sup> حُقنت به حيوانات التجربة عند مواقع الغدد الليمفاوية في العنق لاستحداث العدوى البكتيرية (الحى) في أجسامها.

طريقة قياس درجات الحرارة لحيوانات التجربة : تمت معايرة درجات الحرارة للحيوانات كل 6 ساعات عند منطقة الشرج بواسطة ترمومتر الكتروني الماني الصنع من شركة (Barrier) الألمانية.

### حيوانات التجربة Experimental Animals:

استخدم في هذه الدراسة عدد 90 جرد من نوع Wistar albino إذ بلغ متوسط أعمارها 12-13 أسبوع، وتراوحت أوزانها ما بين 125-150 جم، وتم الحصول عليها من بيت الحيوان بكلية العلوم بجامعة سبها. ورتبت في أقفاص بلاستيكية في حجرة خاصة في ظروف قياسية تمثلت في (10 ساعة ضوء/ 14 ساعة إظلام) بدرجة حرارة 22-25°م وغذيت بعليقة قياسية طيلة فترة التجربة.

### تصميم التجربة Experimental design:

وقسمت حيوانات التجربة والتي بلغ تعدادها (90) جرد إلى 8 مجموعات: المجموعة الأولى (G1): سميت بالضابطة السالبة، احتوت على 5 حيوانات طبيعية أعطيت فقط ماء الشرب والعليقة القياسية. أما المجموع من الثانية حتى الثامنة؛ فقد حقنت ببكتيريا *S. aureus* بجرعة (100 ميكرو لتر من وزن الجسم) في منطقة العنق من الخلف بعمق 1 سم لتحفيز الغدد الليمفاوية بشكل أسرع مع تدليك موقع الحقن لضمان انتشار المعلق البكتيري تحت الجلد<sup>[22][23]</sup> و وفقاً للشروط الأكاديمية العلمية والظروف العلمية المتعارف عليها. المجموعة الثانية (G2): سميت بالضابطة الموجبة، احتوت على 5 حيوانات مصابة غير معاملة، وأعطيت فقط ماء الشرب والعليقة القياسية.

وبالمقابل كان المستخلص الهكساني الأضعف تأثيراً؛ حيث بدأ مفعوله الضعيف واضحاً في ما سجله من درجات حرارة مرتفعة لدى الحيوانات المعاملة به مقارنة بالمستخلصات السابقة، ولوحظ على حيوانات مجموعته قلة النشاط والخمول، وتراجع معدل تناولها للعليقة وشربها للماء مقارنة بالمجموعات السابقة مما أدى إلى انخفاض وزنها في زمن قياسي، خاصة في المجموعة التي جرعت بالتركيز الأدنى منه (100 ملجم/كجم من وزن الجسم) فقد انخفضت لديها كفاءة التنفس، وعند التشریح تبين وجود عدة تقرحات في القصبة الهوائية وصديد وتليف حول وفي الرئتين بسبب شدة الالتهاب، ويرجع ذلك على الأرجح لضعف أو بقاء مفعول المستخلص الهكساني.

وإجمالاً ظهر التركيز الأعلى (500 ملجم/كجم) عند جميع المستخلصات الأقوى فعاليةً والأكثر تأثيراً من التركيزين الأدنى والأوسط (100، 250 ملجم/كجم من وزن الجسم)؛ إذ حقق نتائج أفضل منها في خفض معدل حرارة الجسم في الحيوانات المعاملة به، وها ما يتفق مع عدة دراسات [12][23]. أما بالنسبة لمجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الباراسيتامول بمقدار (100 ملجم/كجم من وزن الجسم) فقد لوحظ انخفاض معدل درجات الحرارة لديها فقط عند الساعات الأولى فتصل للمعدل القريب من الطبيعي؛ إلا إنه سرعان ما تعود لترتفع بأجسامها بعد مضي 6 ساعات وتسجل أقصى درجاتها (39.38±0.58)، فلم يظهر للعقار تأثير خافض مستمر للحرارة طوال فترة التجربة بل كانت درجات الحرارة متذبذبة هبوطاً بعد حوالي نصف ساعة من تناول الجرعة مباشرة، وصعوداً فور انتهاء مفعولها في الجسم بعد 4\_6 ساعات وهذا ما يتفق مع دراسات أخرى [38][39][40]، مما أنعكس سلباً على صحة تلك الحيوانات فأخفض تبعاً لذلك معدل تناولها للغذاء، والماء؛ فانخفضت أوزانها وقلت حيويتها ربما لما يحتويه عقار الباراسيتامول من مركبات كيميائية أو نواتجها الأيضية السامة على الكبد، والكلية، والجهاز الهضمي للحيوانات إذ ظهرت عليها أعراض السمية الفسيولوجية وهذا ما يتفق مع دراسات أخرى [19][40]؛ فبدأت التقرحات واضحة على منطقة الفم وما حولها، والتسلخات حول منطقة العنق والأذنين، وما أن تم فحص عينات أمصالها حتى ظهرت سمية العقار الواضحة بها كخلل بإنزيمات الكبد والكلية.

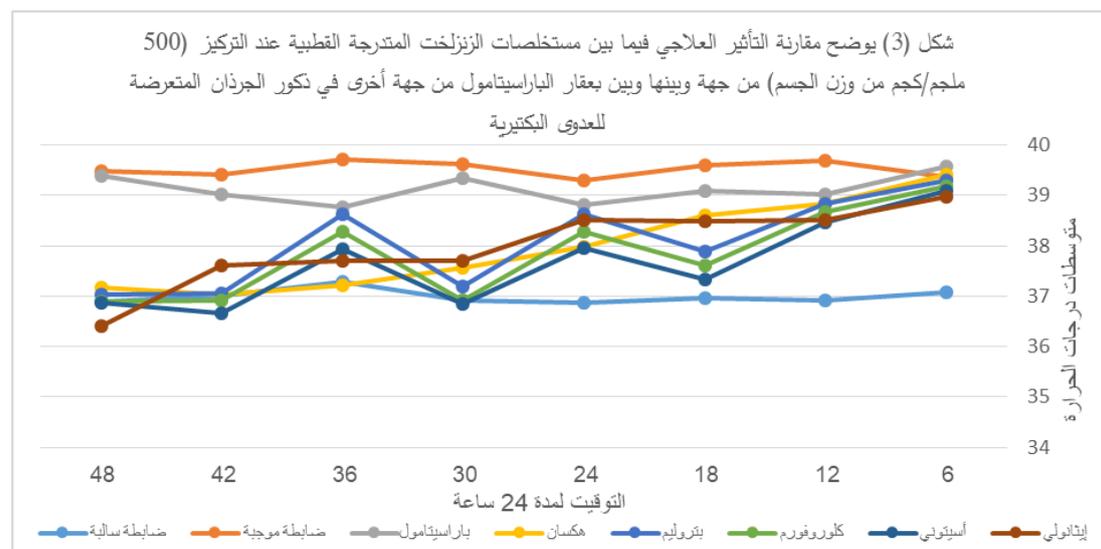
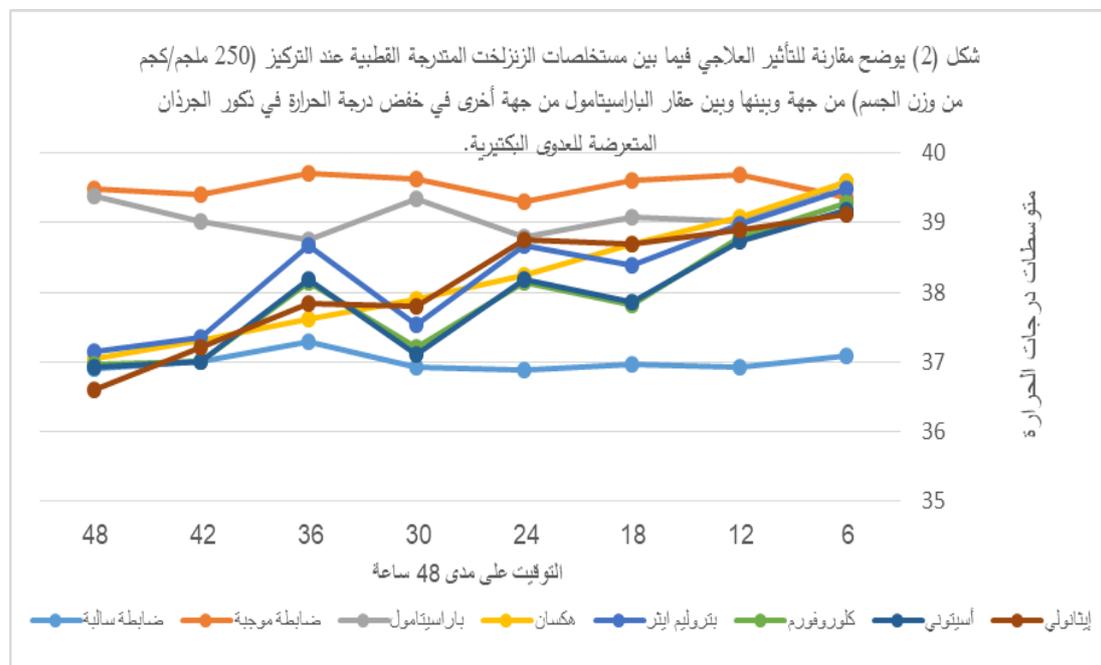
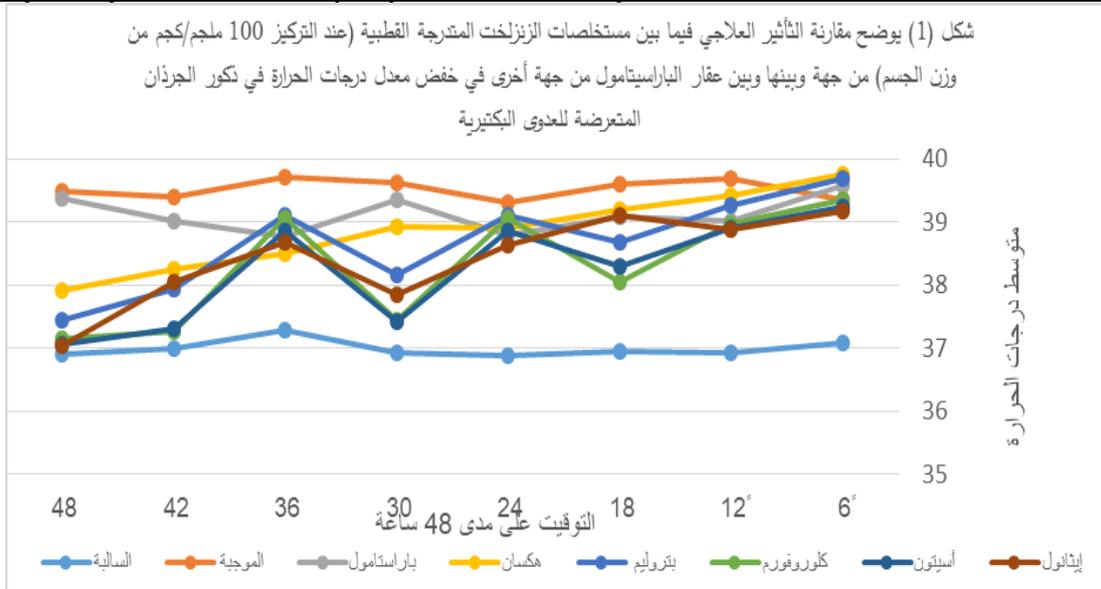
#### الاستنتاج Conclusion

أظهرت جميع المستخلصات المتدرجة القطبية لأوراق *Melia azedarach* نتائج إيجابية ملحوظة مقارنة بعقار الباراسيتامول في خفض درجات الحرارة المرتفعة في الحيوانات المصابة المعاملة به خاصة عند التركيز (500 ملجم/كجم من وزن الجسم) كما لوحظ اختلاف الكفاءة الحيوية فيما بين تلك المستخلصات؛ حيث سجل المستخلص الايثانولي أفضل النتائج، إذ بلغت درجات الحرارة في الحيوانات المصابة المعاملة به ما يعادلها في الحيوانات السليمة ويلييه من حيث قوة الفاعلية البيولوجية المستخلص الأستيتوني ثم الكلوروفورم، فالبتروليم إيثر، واخيراً الهكساني، مما يؤكد ثراء المستخلصات بالمكونات الحيوية الفعالة مثل التي لها تأثير مضاد للبكتيريا ومقاومة الالتهاب ورافع لمستوى المناعة.

طريق مركبات Flavonoid يقلل من إنتاج كلاً من Prostaglandins (PG)، Leukotrienes (LT) خاصة النوع (IL-1a, IL6)، وأكسيد النيتريك (NO)، وكذلك TNF- $\alpha$  كوسطاء مهمون في رفع مستوى الالتهاب وعملية تثبيط هذه الإنزيمات هو بالضبط ما تقوم به مركبات Flavonoids كأهم الآليات الخلوية المضادة للالتهابات. [24][31][32][33][34]

علاوة على أن مركبات Flavonoid تعد من عوامل معدلات الجين للتعبير الجيني Modulators of Gene Expression، وخاصة المسبب للعدوى، مما يؤدي إلى إضعاف الاستجابة الالتهابية فتظهر مركبات Flavonoids نشاطاً مضاداً للالتهابات، ويتم ذلك بشكل جزئي عن طريق تعديل التعبير الجيني المسبب لتلك الالتهابات مثل عائلة إنزيمات الأكسدة الحلقية خاصة COX-2، وتخليق NO، والعديد من السيبتوكينات المحورية لإحداث العمليات الالتهابية بالجسم [35] وخاصة المركب Pyrozol-5(2H)One والذي يشكل flavonoids بنسبة 0.26% [14]، وكذلك Alkaloidal Components وتعزى الكفاءة الحيوية للمستخلص الايثانولي لاحتوائه على مركبات Flavonoids, Alkaloids, Polyphenols, Tannins, Flavonols بنسب أعلى من باقي المستخلصات؛ إذ أنه الأعلى قطبية ويعرف بالمذيب ثنائي القطب A bipolar Solvent [10]، وتعمل تلك المركبات عادة بالتأزر مع بعضها لأداء وظائفها العلاجية والوقائية بالجسم [36] ويلييه من حيث قوة الفاعلية المستخلص الأقل منه قطبية وهو الأستيتوني الذي يحتوي على Phenol, Flavonols, Flavonoids وهو الآخر أعلى قطبية من مستخلص الكلوروفورم ولذا سجل نتائج أفضل منه، فيما أحتوى مستخلص الكلوروفورم بدوره على مكونات فعالة مثل Terpenoids, Flavonoids التي مكنته من تحقيق نتائج أفضل من المستخلص الأدنى قطبية منه ألا وهو مستخلص البتروليم إيثر الذي أحتوى على Sterol, Terpenoids [37]، والتي تمكن من استخلاصها؛ فجعلته أكفأ من المستخلص الهكساني الذي يعد الأقل قطبية مما سبقه من المستخلصات، مما يعلل ضعف أثره وبطء فعاليته وخاصة عند التركيز الأدنى، لافتقاره لمعظم المركبات الحيوية السابق ذكرها مثل Tannins, Polyacetylenes, Flavonoids, Polyphenols، إذ احتوى فقط على بعض من مركبات Terpenoids مثل (Sesquiterpenes و Triterpens)، وبعض من مركبات Sterols [37].

كما أحتوى مستخلص الكلوروفورم على مركب Nimbidin الذي يعتبر خليط من Tetranortriterpenes التي تمتلك أنشطة قوية مضادة للالتهابات فتعمل على تثبيط بعض وظائف البالعات الكبيرة Macrophages والخلايا المتعادلة Neutrophils كأن تحد أو تمنع هجرتها نحو التجاويف البريتونية استجابة للالتهابات، ويعد مركب Nimbidin أيضاً مثبط لإنتاج أكسيد النيتريك (NO) والبروستاجلاندينات PG إلا أنه يثبط IL-1 بشكل ضعيف [38]، ثم يلي مستخلص الكلوروفورم مستخلص البتروليم إيثر الذي أبداً أيضاً دور إيجابي في مقاومة ارتفاع معدل درجات الحرارة؛ إلا أن الأثر الحيوي لكلا المستخلصين (الكلوروفورم والبتروليم إيثر) كانا أقل فعالية في خفض درجات الحرارة في الجرذان المعاملة بهما مقارنة بالمجموعتين بالمستخلصين الايثانولي، والأستيتوني.



جدول رقم (1) يوضح متوسطات درجات الحرارة لمجموعات الجرذان المصابة المعاملة بالمستخلصات و المجموعة المعاملة بعقار الباراسيتامول مقارنة بالمجموعتين الضابطتين (السالبة والموجبة)

الوقت	الساعة 6	الساعة 12	الساعة 18	الساعة 24	الساعة 30	الساعة 36	الساعة 42	الساعة 48
	SD±M	SD±M	SD±M	SD±M	SD±M	SD±M	SD±M	SD±M
المجاميع	100 ملجم / كجم							
السالبة	0.23±37.08	0.25±36.92	0.11±36.96	0.27±36.88	0.22±36.92	0.44±37.28	0.15±37.00	0.26±36.90
الموجبة	0.63±39.36	0.28±39.68	0.41±39.60	0.47±39.30	0.44±39.62	0.48±39.70	0.61±39.40	0.46±39.48
باراسيتامول	0.52±39.58	0.58±39.02	0.63±39.08	0.48±38.80	0.55±39.34	0.51±38.76	0.44±39.02	0.58±39.38
هكساني	0.43±39.76	0.35±39.42	0.40±39.20	0.34±38.90	0.64±38.92	0.40±38.50	0.37±38.26	0.29±37.92
بتروليم إيثر	0.44±39.68	0.43±39.26	0.39±38.68	0.14±39.10	0.31±38.16	0.14±39.10	0.30±37.94	0.18±37.44
كلوروفورم	0.50±39.34	0.51±38.96	0.51±38.04	0.13±39.06	0.32±37.44	0.13±39.06	0.28±37.26	0.15±37.14
أسييتوني	0.50±39.24	0.46±38.90	0.43±38.30	0.21±38.86	0.31±37.42	0.21±38.86	0.31±37.30	0.19±37.06
إيثانولي	0.52±39.16	0.50±38.88	0.62±39.10	0.82±38.64	0.70±37.84	0.40±38.68	0.41±38.04	0.51±37.04
P-Value	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
الأفضل	إيثانولي < أسييتوني < كلوروفورم < بتروليم إيثر < هكساني							
المجاميع	250 ملجم / كجم							
السالبة	0.23±37.08	0.25±36.92	0.11±36.96	0.27±36.88	0.22±36.92	0.44±37.28	0.15±37.00	0.26±36.90
الموجبة	0.63±39.36	0.28±39.68	0.41±39.60	0.47±39.30	0.44±39.62	0.48±39.70	0.61±39.40	0.46±39.48
باراسيتامول	0.52±39.58	0.58±39.02	0.63±39.08	0.48±38.80	0.55±39.34	0.51±38.76	0.44±39.02	0.58±39.38
هكساني	0.44±39.58	0.44±39.08	0.41±38.70	0.39±38.24	0.40±37.90	0.36±37.62	0.15±37.30	0.05±37.04
بتروليم إيثر	0.44±39.48	0.44±38.98	0.08±38.38	0.46±38.68	0.05±37.54	0.46±38.68	0.05±37.34	0.08±37.14
الكلوروفورم	0.39±39.28	0.40±38.80	0.42±37.82	0.19±38.14	0.30±37.20	0.19±38.14	0.15±37.00	0.05±36.96
الاسيتوني	0.39±39.18	0.43±38.74	0.52±37.86	0.50±38.18	0.46±37.10	0.50±38.18	0.37±37.00	0.16±36.92
الإيثانولي	0.40±39.12	0.52±38.90	0.41±38.70	0.35±38.76	0.64±37.80	0.58±37.84	0.41±37.20	0.43±36.60
P-Value	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
الأفضل	إيثانولي < أسييتوني < كلوروفورم < بتروليم إيثر < هكساني							
المجاميع	500 ملجم / كجم							
سالبية	0.23±37.08	0.25±36.92	0.11±36.96	0.27±36.88	0.22±36.92	0.44±37.28	0.15±37.00	0.26±36.90
موجبة	0.63±39.36	0.28±39.68	0.41±39.60	0.47±39.30	0.44±39.62	0.48±39.70	0.61±39.40	0.46±39.48
باراسيتامول	0.52±39.58	0.58±39.02	0.63±39.08	0.48±38.80	0.55±39.34	0.51±38.76	0.44±39.02	0.58±39.38
هكساني	0.46±39.40	0.47±38.84	0.71±38.60	0.44±37.98	0.36±37.56	0.28±37.22	0.10±37.02	0.41±37.16
بتروليم إيثر	0.46±39.30	0.47±38.84	0.50±37.88	0.42±38.62	0.25±37.20	0.42±38.62	0.15±37.06	0.04±37.02
كلوروفورم	0.39±39.18	0.40±38.68	0.37±37.60	0.31±38.28	0.21±36.92	0.31±38.28	0.08±36.92	0.10±36.90
أسييتون	0.39±39.08	0.38±38.46	0.24±37.32	0.15±37.96	0.08±36.84	0.13±37.94	0.19±36.66	0.16±36.86
إيثانول	0.39±38.98	0.52±38.52	0.52±38.48	0.43±38.52	0.44±37.70	0.44±37.70	0.45±37.06	0.23±36.40
P-Value	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
الأفضل	إيثانولي < أسييتوني < كلوروفورم < بتروليم إيثر < هكساني							

## المراجع

- [9] القاضي، عبد الله عبد الحكيم، حسين، أبو البشر محمد [9] عنايةت.(1986): النباتات السامة في ليبيا، الهيئة القومية للبحث العلمي، طرابلس - ليبيا.
- [10] Sumathi, A., (2013). Evaluation Of Physico-chemical and Phytochemical Parameters of *Melia Azedarach*. L Leaves (Family: Meliaceae). *Acad Sci*. 2(5):104-107.
- [11] Tanwar R., Naqvi, S.M. Pahare, A., & Thakur, A. (2016). Screening of Extract Leaf Extract of *Azadirachta Indica* For Its Antimicrobial L Activity Against *Escherichia Coli* and *Staphylo-coccus aureus*. *IA J P R*. 6(02):4447-4448.
- [12] Sultana, S. Akhtar, N. & Asif, H. (2013). Phytochemical screening and antipyretic effects of hydro-methanol extract of *Melia azedarach* leaves in rabbits. *Bangladesh J Pharm*. 10(8): 214-217.
- [13] Saleem, R., Ahmad, S., Shamim, S., Faizi, Sh., Siddiqui, B.S. (2002). Antibacterial effect of *Melia azedarach* flowers on Rabbits. *Inter Science*. (16):762-764.
- [14] Sidaye, R., Dhanawade, A., & Mansha, K., Aishwarya, G. (2011). Synthesis, anti-microbial and antimycobacterial activity of nicotinic-acid hydrazide derivatives. *Curr. Pharma. Res*. 4(1): 135-139.
- [1] Kuhl, J & Farmery, A, D., (2021). Body temperature and its regulation. *ELSEVIER*. 22(10):57-62.
- [2] Tan, Ch., L., & Knight, A.Z. (2018). Regulation of body temperature by the nervous system. *PMC. Neuron*. 98(1): 31-48.
- [3] Saper, C, B., Breder, Ch, D. (1994). The Neurologic Basis of Fever. *The new England Journal of Medicine*. 330(26):1980-1985.
- [4] Li, Shuxin., Dou, W, Tang, Y., Goorha, S., Ballou, L, R., Blatteis, C, M. (2008). Acetaminophen: Antipyretic or hypothermic in mice? In either case, PGHS-1b (COX-3) is irrelevant. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators. ELSEVIER*. 85(3-4): 89-99.
- [5] Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R. & Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *Pub Med*. 12(3-4):250-752.
- [6] Bebenista, M, J., & Nowak, J. (2014). Paracetamol: Mechanism of Action, Application and Safety Concern. *Acta Poloniae Pharmaceu*. 71(1):11-23.
- [7] WHO (1998). Regulatory situation of herbal medicines. A worldwide review, Geneva, Switzerland: 1-5.
- [8] Sree, S. M. (2013). Evaluation of Polyphytoxtct of *Murrayakoenigii* and *Azadirachta Indica* for antimicrobial activity. *In J of Pharma & Toxic*. 3(2):71-74.

- [28] Laporni, k.B., Prose, k., Wondra, AG. (2005). Comparison of extracts prepared from plant by-products using different solvents and extraction time. *ELSEVIER. Science Direct*. 71(2): 214-222.
- [29] Kumar, VS., Navaratnam, V. (2013). Neem (*Azadirachta indica*): Prehistory to contemporary medicinal uses to humankind. *Asian Pac J Trop Biomed*. 3:505–514.
- [30] Bors, W., Heller, W., Michel, C., & Saran, M. (1990). Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol*. 186: 343–355.
- [31] Katz, J.A., Itoh, J., & Fiocchi, C. (1999). Pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 15: 291–297.
- [32] Tsai, S.H., Lin-Shiau, S.Y., & Lin, J.K. (1999). Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NF kappaB in macrophages by resveratrol. *Br. J. Pharmacol*. 126: 673–680.
- [33] Grip, O., Janciauskiene, S., & Lindgren, S. (2003). Macrophages in inflammatory bowel disease. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2: 155–160.
- [34] Bauman, J., Bruchhausen, FV., Wurm, G. (1980). Flavonoids and related compounds as inhibitors of arachidonic acid peroxidation. *Prostaglandins, Pub Med*, 20:627–639.
- [35] Kim H., Son K., Chang H., Kang, S. (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J Pharmacol Sci*. 96:229–245.
- [36] Abubaker, F., (2002). Biological Activity of Chinaberry: *Melia azedarach* (Zanzalakht) Extractions, Sebha University-Libya, 25-34.
- [37] Alzohairy, M., (2016). Therapeutic Role of *Azadirachta indica* (Neem) and Their Active Constituents in Diseases Prevention and Treatment. Evidence-Based. *Compl. Altern. Med.* (10):1155.
- [38] Boutaud, O., Aronoff, D. M., Richardson, J. H., et al. (2002). Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 99:7130–7135.
- [39] Nowak, J.Z., Dzielska-Olczak M.: Pulse of Medicine (Polish). educational issue. (2012).
- [40] Graham, G., Davies, M. Day, R. Mohamudally, A. Scott, K. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol*. 21:201–232.
- [15] Sen, A., & Batra, A. (2012). Chemical composition of methanol extract of leaves of *Melia Azedarach L.* *Academic Sciences. Asian. J. Pharm. Clini. Res.* 3(5):42-45.
- [16] Rao, AS., Ahmed, M.F. & Ibrahim, M. (2012). Hepatoprotective activity of *Melia azedarach* leaf extract against simvastatin induced Hepatotoxicity in rats. *J. of App. Phar. Sci*. 2(7): 144-148.
- [17] Ukwuani, AN., Abubakar MG., Warra, SH., & Agaie, B.M. (2012). Antipyretic Activity of Some Nigerian Medicinal Plants in Rats. *Int J Pharm Res*. 4(4):48-51.
- [18] Gege-Adebayo, GI., Bassi, AS., Igbokwe, VU., & Shafe M.O. (2013). Antipyretic effect of *Ocimum gratissimum* on brewer's yeast induced fever in wistar rats. *J Med Med Sci*. 4(6):247-251.
- [19] Benista, M., & Nowak, J.Z. (2014). Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. *Acta Poloniae Pharmaceu Drug Res*. 71(1): 11-23.
- [20] عفيفي، فتحي عبد العزيز وعطى، محمود السيد. (2002). المستخلصات النباتية والفعالية البيولوجية. مكتبة الثقافة الدينية القاهرة. جمهورية مصر العربية. الطبعة الأولى
- [21] Cho, Y.-H., Lee, S.-J., Lee, J., Kim, S., Lee, C., Lee, W. Y., Yoon, M. (2002). Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 19(6): 576-582
- [22] Santra, S., Naik, M., Behera, R., Agrawal, D., Kumar, S., & Patnaik, Sh. (2014). Antipyretic Effect of *Azadirachta indica* Leaf Extract (Neem Leaf Extract) on Albino Rats. *RJPBCS*. 5(6):669.15
- [23] Sharma, K., Agrawal, D., Dehury, S., Das, P., Swain, TR., Kumar, S. (2015). Study of Effect of *Azadirachta Indica* Seed Oil (Neem Seed Oil) on A Model of Pyrexia in Albino rats. *RJPBCS*. 6(4): 1160.
- [24] Kumar, S., Vandana, U.K., Agrawal, D., & Jagadish, H. (2013). Analgesic, Anti-inflammatory and Anti-Pyretic Effects of *Azadirachta indica* (Neem) Leaf Extract in Albino Rats. *IJSR*. 4(8):714-721.
- [25] Okpanyi, S., & Ezeukwu, G. (1996). Anti-inflammatory and antipyretic activities of *Azadirachta indica*. *Planta Medica*. 1(41):34–39.
- [26] Urquiaga, I., & Leighton, F. (2000). Plant polyphenol antioxidants and oxidative stress. *Biol. Res.* (33):55- 64.
- [27] Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, TC. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *PubMed, Pharmacol Rev*. 52:673751.