Journal homepage
www.ajas.uoanbar.edu.iq
**Anbar Journal of Agricultural Sciences**
(University of Anbar – Agriculture College)

# التأثير الصحي لاستخدام الحمية الغذائية القلوية في الوقاية والعلاج من الحماض الكيتوني السكري واضطراب ألكتروليتات مصل جرذان التجربة

**شكيب حازم ناجي**
**مجلس محافظة الأنبار**

**فريال فاروق حسين***
**كلية الزراعة – جامعة تكريت**

***المراسلة الى:** فريال فاروق حسين، كلية الزراعة، جامعة تكريت، تكريت، العراق.
**البريد الالكتروني:** shakeeb8787@gmail.com

**Article info**
**Received:** 2022-06-20
**Accepted:** 2022-07-25
**Published:** 2023-06-30

**DOI-Crossref:**
10.32649/ajas.2023.179729

**Cite as:**
Naji, Sh. H., and F. F. Hussein. (2023). Health effect of using alkaline diet in the prevention and treatment of diabetic ketoacidosis and disruption of serum electrolytes of experiment rats. Anbar Journal of Agricultural Sciences, 21(1): 188-204.

©Authors, 2023, College of Agriculture, University of Anbar. This is an open-access article under the CC BY 4.0 license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

**الخلاصة**

أُجريت الدراسة في جامعة النهرين – مركز بحوث التقنيات الإحيائية، من شباط/2020 ولغاية آذار/2020 على جرذان Albino المختبرية، أعمارها 2– 3 أشهر وبأوزان 200–250 غم. تم استعمال 42 جرذاً وزعت إلى سبعة مجاميع، تضمن كل منها 6 حيوانات. استهدفت الدراسة استحداث داء السكري بالآلوكسان Alloxan ودراسة تأثير الإصابة بالسكري على التوازن الحامضي– القاعدي للجسم Acid–base homeostasis ومستوى إلكتروليتات المصل للفئران التجريبية بالإضافة إلى دور إضافة مستخلص نبات الكرفس وعصير الرمان إلى النظام الغذائي في الوقاية من الاضطرابات الفسيولوجية وإمكانية استخدامها كنظام غذائي قلوي مقترح للمساهمة في منع تطور وعلاج ارتفاع حموضة الدم وسوائل الجسم. وقد أدت المعاملات المختلفة إلى تأثيرات إيجابية على مستوى تركيز الكلوكوز، وβ–hydroxybutyrate والألكتروليتات وpH المصل.

**كلمات مفتاحية:** الحماض الكيتوني السكري، التوازن الحامضي– القاعدي، الحماض الأيضي.

# HEALTH EFFECT OF USING ALKALINE DIET IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS AND DISRUPTION OF SERUM ELECTROLYTES OF EXPERIMENT RATS

**Sh. H. Naji**
**Anbar Provincial Council**

**F. F. Hussein***
**Coll. of Agri.- Tikrit University**

***Correspondence to:** Feryal F. Hussein, Coll. of Agri., Tikrit University, Tikrit, Iraq.
**Email:** shakeeb8787@gmail.com

## Abstract

This study was conducted at Al-Nahrain University- Biotechnology Research Center, from February 2020 to March 2020 on Albino rats that ranged in age 2- 3 month with weights 200-250 g. 42 rats were used and distributed into seven groups, each of which included 6 animals. aimed to study the effect of diabetes (induced by alloxan) on acid-base homeostasis and serum electrolytes level for experimental rat in addition to the role of adding potassium supplement celery plant extract and pomegranate juice to the diet in preventing the physiological disorders. Alkali proposed to help prevent the development and treatment of high blood acid and body fluids. Different treatments led to positive effects on the level of the concentration of glucose, β-hydroxybutyrate, electrolytes and serum Ph.

**Keywords:** Diabetic ketoacidosis, Acid-Base balance, Metabolic acidosis.

## المقدمة

التوازن الحمضي– القاعدي Acid–Base balance هو أحد المتغيرات الأكثر تنظيمًا في جسم الإنسان، وللحفاظ عليه هناك حاجة لتوازن استهلاك وإنتاج أيونات الهيدروجين (H+) والإزالة الفعالة لها من الجسم 3,30. إن أي تغيير في pH الدم والذي يتم الحفاظ عليه في حدود 7.35–7.45 يتم السيطرة عليه مباشرة من قبل أنظمة الجسم المتخصصة لتجنب الحماض Acidosis (pH<7.35) أو القلوية alkalosis (pH>7.45) (29). تعد المخازن المؤقتة داخل وخارج الخلايا الآلية الأكثر دفاعًا ضد أي تغير في التوازن الحامضي–القاعدي، وتشكل كل من العظام والبروتينات النسبة الأكبر من هذه المخازن (32). دور الأمعاء في التأثير على مستوى التوازن الحامضي–القاعدي لم يحظى بكثيرٍ من الاهتمام، إذ أن فائض الامتصاص من الأنيونات Anions غير العضوية (Cl، P، S) في الأمعاء على حساب الكاتيونات Cations غير العضوية (Na، K، Ca ،Mg) يعطي تأثيرات حامضية وبالعكس. أما الكبد فهو العضو الرئيسي الآخر المولِّد للقاعدية أو الحامضية، وفي الحالات الأيضية المستقرة يتم امتصاص الأحماض الأمينية الحاوية على الكبريت (AA –SH) Sulfur –amino acids من النظام الغذائي في حين يؤكسد جزء كبير من الأملاح القلوية للأحماض العضوية القابلة للأيض بواسطة الكبد لينتج الحامض والقاعدة كحامض ($H_2SO_4$) وقاعدة ($NaHCO_3$) (53).

اقترحت الكثير من الأنظمة الغذائية من قبل المتخصصين والتي تعد بإفادة الجسم بطريقة أو بأخرى، تم دراسة 159 نظاماً غذائياً من مصادر نباتية لغرض تقدير صافي الحمض الداخلي (NEAP) Net endogenous acid production، وجد أن 87% منها منتجة للقاعدة بمتوسط NEAP سالب (88mEq/d) (15). العناصر الغذائية التي المطلقة للسلائف الحامضية في الدم هي الفوسفور والنواتج الأيضية للبروتينات بشكل عام المحتوية غالباً على AA–SH، كالسيستين Cysteine والتورين Taurine والميثيونين Methionine والأحماض الأمينية الكاتينية مثل الأرجينين Arginine واللايسين Lysine (26). وبالمقابل فإن العناصر الغذائية ذات السلائف القلوية Alkaline precursor هي البوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم والصوديوم، وبالتالي فإن الأطعمة التي تطلق سلائف الأحماض Acid precursors في الغالب من أصل حيواني (باستثناء الحبوب والمكسرات)، والأطعمة القلوية تكون من مصادر نباتية (2 و51).

ينتمي الكرفس إلى عائلة Apiaceae جنس Apium، ينمو الشكل البري له على سواحل أوروبا وغرب آسيا وشمال إفريقيا (10). وهو غني بالمغنيسيوم والبوتاسيوم والصوديوم والسيليكا وبيتا كاروتين والألياف ويحتوي على 95% ماء، كما أنه غني بالعديد من الفيتامينات وأهمها فيتامين C (44). أوراق وسيقان نبات الكرفس تحتوي على الفينولات، ويعتبر الأبيكينين Apigenin الفلافونويد الرئيسي لأوراق الكرفس، فضلاً عن اللتيولين Luteolin وChrysoeriol 7–glucosides ومركبات فيورانوكومارين Furanocomarin، سورالين Psoralen، برغابتين Bergapten وغيرها (58).

الرمان نبات معمر ومتحمل للبيئة الجافة، ينتمي إلى عائلة Punicaceae والجنس الوحيد هو Punica مع نوع واحد سائد يسمى P. Granatum (45). حبوب الرمان (Aril) غنية بالفلافونويدات Flavonoids وأهمها الأنثوسيانينات Anthocyanins، حامض البونيك Punicic acid، الإيلاجيتانين Ellagitannins، القلويات Alkaloids، الفركتوز Fructose، السكروز Sucrose، الجلوكوز Glucose، وغيرها (67).

البوتاسيوم $K^+$ هو الكاتيون الأكثر وفرة في السائل داخل الخلايا وبتركيز يبلغ حوالي 150 مليمول/لتر، وهو عنصر غذائي أساسي تصل نسبته داخل الخلايا إلى 98% من إجمالي البوتاسيوم في الجسم، ويلعب دورًا رئيسيًا في الحفاظ على وظيفة الخلايا (22). ويقدر إجمالي $K^+$ في الجسم بحوالي 43 ملي مكافئ/كغم في البالغين مع 2% فقط من $K^+$ في السائل خارج الخلية (47). تؤثر الهرمونات والمواد الكيميائية كالأنسولين Insulin وهرمون الغدة الدرقية Thyroid hormone على التقسيم الخلوي للبوتاسيوم داخل وخارج الخلية، وكذلك الحالة الحمضية–القاعدية (23).

الحماض الأيضي Metabolic acidosis اضطراب شائع يرتبط وحتى مع الحالات الطفيفة منه بالعديد من المضاعفات وزيادة الوفيات خاصة عند اقترانه بأمراض شائعة كداء السكري Diabetes mellitus ومرض الكلى المزمن Chronic kidney disease (CKD) (37). ويعتبر الحماض الكيتوني Ketoacidosis أكثر الأشكال السريرية شيوعا وأهمية من بين أنواع الحماض الأيضي الأخرى (27 و37). إذ يعتبر الحماض الكيتوني السكري Diabetic ketoacidosis (DKA) أحد أخطر أنواع الحماض وأكثرها شيوعاً (27). وهي مضاعفة مهددة لحياة المرضى الذين يعانون من داء السكري، وتحدث غالبًا في مرضى سكري النمط الأول، بيد

أنها تحدث كذلك في مرضى سكري النمط الثاني وبنسبة تصل إلى ثلث إجمالي الإصابات، يحدث DKA نتيجة لنقص الإنسولين كاستجابة لانتقال الجسم إلى حرق الأحماض الدهنية وإنتاج الأجسام الكيتونية حامضية التأثير والتي تتسبب في معظم الأعراض والمضاعفات (35 و66).

ويلعب النظام الغذائي دورا مهماً في الوقاية والعلاج من حالات الحماض الأيضي والحماض الأيضي المزمن، كما يعتبر علاجاً فعالاً وآمنا وبشكل خاص عند ارتباط علاج الحماض مع مشاكل صحية غالباً ما ترتبط بحالات مرضية مسببة للحماض كمرض السكري وأمراض الكلى.

هدفت الدراسة الحالية لمعرفة تأثير الإصابة بداء السكري على التوازن الحامضي- القاعدي ومدى تطور الحماض الكيتوني السكري. بالإضافة لدراسة تأثير استخدام بعض المستخلصات النباتية فضلا عن مكملات البوتاسيوم في بعض الصفات الكيموحيوية للجرذان المصابة بداء السكري المستحدث بالألوكسان. وإمكانية استخدام حمية غذائية قلوية مقترحة للحد من تطور وعلاج ارتفاع حموضة الدم وسوائل الجسم.

## المواد وطرائق العمل

تحضير المستخلصات المائية وتهيئة المكملات الغذائية: تم شراء عشبة نبات الكرفس المحلي من أسواق مدينة حديثة، وبعد التأكد من خلوها من الشوائب غسلت بالماء المقطر وتم نشرها وتركها لتجف في الظل، بعد ذلك طحن النبات بشكله الكامل إلى مسحوق وضع في علب زجاجية لحين الاستخلاص. أجري الاستخلاص المائي لمسحوق نبات الكرفس بدايةَ عن طريق تسخين الماء المقطر لدرجة الغليان ثم ترك ليبرد نسبياً ولمدة 5 دقائق، بعدها أضيف المسحوق المعد مسبقاً إلى الماء (50 غم/200 مل) وترك لمدة 15 دقيقة، ثم أجري الترشيح باستخدام ورق الترشيح تلاه وضع المحلول الراشح في المبخر الدوار لإجراء التجفيف بالتفريغ على درجة حرارة 45 م وإكمال التجفيف باستخدام الفرن الكهربائي على درجة الحرارة نفسها. خزن المسحوق الناتج لحين الاستخدام (30).

جلبت ثمار الرمان من الأسواق المحلية وتم التأكد من خلوها من الأضرار الميكانيكية أو المايكروبية، نظفت الثمار بالماء المفلتر لإزالة الأوساخ والأتربة، أزيلت قشور الثمار وأخذت الحبوب فقط. تم تهيئة العصير باستخدام الخلاط الكهربائي لمدة 15 دقيقة، ثم رشح العصير بثلاث طبقات من الشاش، وضع الراشح في قنينة معقمة وحفظ على درجة حرارة الثلاجة قبل الاستخدام (1).

تم شراء مكملات البوتاسيوم (سترات البوتاسيوم Potassium citrate) من مختبرات الرزان في محافظة صلاح الدين/ تكريت، وحفظت في الثلاجة لحين الاستخدام.

تصميم التجربة: عزلت 6 جرذان للمعاملة القياسية وتم حقن الجرذان المتبقية بمادة الآلوكسان. تم إحداث داء السكري في الفئران خلال 72 ساعة عن طريق الحقن داخل الغشاء البريتوني للألوكسان المذاب في الماء المقطر (5٪) بجرعة 100 مجم/كجم من وزن الجسم (46). قسمت جرذان التجربة إلى ستة مجاميع، لكل مجموعة معاملة مختلفة غذيت على العليقة القياسية للمختبر وكان تقسيم المجاميع كالتالي :-

(Group 1) مجموعة السيطرة السليمة. (Group 2) مجموعة السيطرة المصابة بالسكري غير المعالجة. (Group 3) مجموعة الجرذان المصابة بالسكري والمعالجة يوميا (2 مل) من مستخلص نبات الكرفس بتركيز (25 ملغم/مل). (Group 4) مجموعة الإصابة والمعالجة (2 مل) من مستخلص الكرفس المائي وبتركيز (50 ملغم/مل). (Group 5) مجموعة الجرذان المصابة بالسكري والمعالجة بعصير الرمان (6 مل/كغم) من وزن الجسم. (Group 6) المجموعة المصابة بالسكري والمعالجة بعصير الرمان (12 مل/كغم) من وزن الجسم. (Group 7) مجموعة الجرذان المصابة بالسكري المعاملة بسترات البوتاسيوم (15ملغم/كغم).

وبعد إنهاء التجربة سحبت عينات الدم (3 مل) بطريقة الوخز القلبي Cardiac Puncture وأدخلت لجهاز الطرد المركزي centrefuge (3000 دورة لمدة 15 دقيقة) لعزل المصل وإجراء الاختبارات اللازمة.

التأثير في تركيز كلوكوز الدم: تم إجراء فحص سكر الدم لكل الجرذان المصابة والسليمة باستخدام جهاز فحص السكر (Contour) ياباني المنشأ، وقد أخذت قراءة أولية في اليوم الأول من بدء التجربة، ثم أخذت قراءتين لمعرفة تأثير المعاملات المختلفة على مستوى سكر الدم بعد 14 يوما و 30 يوماً من بدء التجربة.

تقدير مستوى الأجسام الكيتونية في المصل Determination of serum ketone bodies: تم تقدير مستوى الأجسام الكيتونية للمصل ketone bodies من خلال قياس حامض الاسيتواسيتيك Acetoacetic acid (AcAc) وحامض 3-هايدروكسي بيوتاريك 3-β hydroxybutyrate (3-HB)، تم قراءة الكثافة الضوئية Optical density (OD) عند 340 نانومتر باستخدام مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer وتم حساب التركيزات وفقًا للصيغتين:

$$(\text{AcAc}) = \frac{\text{OD blanc} - \text{OD sample}}{\text{OD water} - \text{OD Standard x 8 (mM)}} \text{ ، } (\beta\text{OHB}) = \frac{\text{OD sample} - \text{OD blanc}}{\text{OD standard} - \text{OD water x 8 (mM)}}$$

ومن ثم حساب مستوى الأجسام الكيتونية الكلي من خلال: Total Ketone Body (TKB) = [AcAc] +[3 − HB] (61).

تقدير درجة الحموضة والألكتروليتات في مصل الدم Determination of pH and electrolytes in the blood serum: استخدام جهاز تحليل الألكتروليتات Electrolytic analyzer من شركة Hycel في النمسا، وهو جهاز يعمل على تحليل عينات مصل الدم إلكترونيا لغرض تقدير مستوى الألكتروليتات وpH الدم، أجري الفحص الكامل وتم تسجيل البيانات الخاصة بكل عينة على حدة.

التحليل الأحصائي Statistical analysis: حللت النتائج باستعمال البرنامج الإحصائي Sciences social package Statistical (SPSS) الإصدار (16) لتحليل البيانات الأولية لنتائج الدراسة الحالية، إذ استعمل إختبار تحليل التباين Analysis of variance (ANOVA) لاستخرج مستوى الفروقات المعنوية بين معدلات المعايير المشمولة بالدراسة باستعمال أقل فرق معنوي عند مستوى الأحصائية ($P < 0.05$).

## النتائج والمناقشة

معاملة الحيوانات بالآلوكسان أدت لحصول تأثيرات سلبية عديدة شملت الإرتفاع المعنوي لكل من الكلوكوز، تركيز ketone bodies، مستوى ($Cl^-$،$K^+$،$Na^+$) في مصل الدم فضلا عن قياس مستوى والكالسيوم الكلي Total calcium (TCa) والمتأين Ionized calcium (iCa). فيما تبين حصول انخفاض معنوي في pH الدم، وذلك عند مستوى احتمال ($P<0.05$). كما أوضحت النتائج حصول إرتفاع معنوي في مستوى بوتاسيوم المصل، والذي قد لا يعبر عن مستواه الكلي في الجسم إذ قد يكون مستوى بوتاسيوم المصل مرتفع في حين يكون مستوى البوتاسيوم الكلي في الجسم منخفضاً.

أدت المعاملة بمختلف التراكيز من مستخلص الكرفس المائي وعصير الرمان فضلا عن مكملات البوتاسيوم إلى تأثيرات إيجابية تلخصت بحصول إرتفاع معنوي في مستوى صوديوم وكلور والكالسيوم الكلي والمتأين لمصل الدم، والرقم الهايدروجيني (pH) للمصل. كذلك أدت المعاملة لحصول انخفاض معنوي في كل من تركيز الكلوكوز، وketone bodies المصل. فيما تبين حدوث إنخفاض غير معنوي (لمجموعتي المعالجة بعصير الرمان) وإرتفاع معنوي (في مجموعة المعاملة بسترات البوتاسيوم) وإنخفاض معنوي (في مجموعتي المعالجة بمستخلص الكرفس) في مستوى بوتاسيوم المصل بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة، عند مستوى احتمال ($P<0.05$).

يبين الجدول 1 أن تأثير المعاملة بمستخلصات الكرفس على مستوى كلوكوز المصل كان واضحا منذ القراءة الأولى، أي بعد مرور 14 يوما من تاريخ الإصابة. وقد اتفقت هذه النتائج مع (8 و28). وقد يعزى ذلك لاحتواء نبات الكرفس على العديد من المركبات المضادة للأكسدة، كمركبات الكيمبفيرول Kaempferol والكيريسيتين Quercetin واللوتولين Luteolin بالإضافة الإبكنين Apigenin، ودورها في الحفاظ على سلامة خلايا بيتا البنكرياسية من التلف (36 و58). كذلك قد يعزى إلى قدرة الكيريسيتين Quercetin والإبكنين Apigenin في زيادة امتصاص الجلوكوز من قبل الخلايا وتحفيز إفراز الأنسولين (28 و64).

**جدول 1 تأثير المستخلص المائي لنبات الكرفس وعصير الرمان ومكملات البوتاسيوم في مستوى كلكوز مصل الدم الجرذان المختبرية.**

| Groups | Glucose (mean ± SD) Mg/dl | | |
|---|---|---|---|
| | 1 day | 15 days | 30 days |
| Group 1 | 85 ± 5.00 d | 86.3 ± 3.21 f | 87.67 ± 8.39 d |
| Group 2 | 458.33 ± 15.28 a | 435 ± 22.9 a | 406.67 ± 7.64 a |
| Group 3 | 431.67 ± 12.58 ab | 333.3 ± 25.2 b | 241 ± 25.4 b |
| Group 4 | 437 ± 37.2 ab | 321.3 ± 44.1 b | 230 ± 62.4 b |
| Group 5 | 371.7 ± 63.3 c | 238.3 ± 20.8 d | 91.67 ± 6.66 d |
| Group 6 | 376.7 ± 53.5 c | 219.3 ± 5.13 e | 92 ± 4.00 d |
| Group 7 | 421.7 ± 30.1 b | 265 ± 21.8 c | 119.3 ± 36.4 c |

**الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي، الاحرف المشابهة لمجموعة السيطرة تعني عدم وجود فروق معنوية، الاحرف المختلفة عن السيطرة تعني وجود فروق معنوي، الأرقام المذكورة تمثل معدل لستة مكررات لكل عينة.**

**Group 1=مجموعة السيطرة السليمة، Group 2= مجموعة السيطرة المصابة بالسكري غير المعالجة، Group 3= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري والمعالجة يوميا (2 مل) من مستخلص نبات الكرفس بتركيز (25 ملغم/مل). Group 4= مجموعة**

**الإصابة والمعالجة (2 مل) من مستخلص الكرفس المائي وبتركيز (50 ملغم/مل). Group 5= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري والمعالجة بعصير الرمان (6 مل/كغم) من وزن الجسم. Group 6= المجموعة المصابة بالسكري والمعالجة بعصير الرمان (12 مل/كغم) من وزن الجسم. Group 7= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري المعاملة بسترات البوتاسيوم (15ملغم/كغم).**

Table 1 Effect of aqueous extract of celery plant, pomegranate juice and potassium supplementation on the serum glucose level of laboratory rats.

*Values represent the mean ± standard error, the letters similar to the control group mean no significant differences, the letters different from the control mean the existence of significant differences, and the mentioned numbers represent the average of six replicates for each sample.

Group 1 = healthy control group, Group 2 = untreated diabetic control group, Group 3 = diabetic rats treated daily (2 ml) of celery extract (25 mg/ml). Group 4 = infection and treatment group (2 ml) of aqueous celery extract at a concentration of (50 mg/ml). Group 5 = diabetic rats treated with pomegranate juice (6 ml/kg) of body weight. Group 6 = the diabetic group treated with pomegranate juice (12 ml/kg) of body weight. Group 7 = group of diabetic rats treated with potassium citrate (15 mg/kg).

According to the findings presented in Table 1 treatment with different concentrations of aqueous celery extract, pomegranate juice, as well as potassium supplements, resulted in positive effects summarized there was a significant decrease in the level of serum glucose in laboratory rats with neodiabetes mellitus, compared with the infected control group.

بينت النتائج أيضا أن الحيوانات المصابة بداء السكري المستحدث، عند معاملتها بعصير الرمان بكلا التركيزين (12 مل/كغم و 6 مل/كغم) أدت لانخفاض معنوي في كلوكوز الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة، وقد اتفقت هذه النتائج مع (12). وقد يرجع إلى احتواء عصير الرمان على الكثير من المركبات المضادة للأكسدة، كحامض الإسكوربك (10–20ملغ/100غم من عصير الرمان) (14)، إضافة لمركبات التانيز كالإيلاتين والغلوتانين فضلا عن الإنثوسيانين (25). وقد يرجع إلى ما تبديه مقتطفات الرمان من نشاط مضاد للسكري من خلال تأثيرها على بعض عوامل النسخ المرتبطة بالتمثيل الغذائي للكربوهيدرات، كزيادة نشاط عامل النسخ Peroxisome proliferator–activated receptor gamma (PPARγ) والذي يعمل على زيادة حساسية الإنسولين لمستقبلاته (14 و33).

قد ترجع قدرة البوتاسيوم على خفض مستوى كلوكوز الدم من خلال فعاليته في زيادة حساسية الإنسولين من قبل مستقبلاته مما يؤدي إلى تقليل مقاومة الإنسولين المحيطية (48). كما أن ارتفاع بوتاسيوم الدم يزيد من إفراز الإنسولين من خلال تعديل جهد غشاء خلايا بيتا البنكرياسية (3).

يوضح الجدول 2 الارتفاع المعنوي الحاصل في مستوى الأجسام الكيتونية ketone bodies والانخفاض في مستوى pH المصل لمجموعة السيطرة المصابة غير المعالجة مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة. ويأتي هذا الإنخفاض كاستجابة لانتقال الجسم إلى حرق الأحماض الدهنية وإنتاج الأجسام الكيتونية حامضية التأثير مما يؤدي إلى ارتفاع ketone bodies وانخفاض الرقم الهايدروجيني لمصل الدم، إذ أن المستويات المنخفضة للأنسولين وزيادة مستوى الكاتيكولامينات وهرمون النمو والكورتيزول تتسبب في تنشيط اللايبيز الحساس للهرمونات Hormone–sensitive lipase، مما يؤدي إلى هدم الكليسيريدات الثلاثية وإطلاق الأحماض

الدهنيـة الحرة Free fatty acid والتي يتم استقلابها في الكبد إلى أجسـام كيتونيـة وخاصة β- hydroxybutyric acid (βOHB) و acetoacetic acid (AcAc)، والتي يؤدي إطلاقها في الدورة الدموية إلى ارتفاع حامضية الدم النسبية (19). كما إن هدم بروتينات الجسم كمصدر للطاقة وخاصة المحتوية على الأحماض الأمينية الكبريتية والتي يؤدي استقلابها إلى مركبات أيض وسطية تعمل على خفض pH الدم (18).

**جدول 2 تأثير المستخلص المائي لنبات الكرفس وعصير الرمان ومكملات البوتاسيوم في مستوى pH و β- Hydroxybutyrate لمصل دم الجرذان المختبرية.**

| Groups المجاميع | Ketone body\mM | (mean ± SD) pH |
|---|---|---|
| **Group 1** | 1.25 ± 0.18 d | 7.47 ± 0.0473 a |
| **Group 2** | 6.72 ± 0.42 a | 7.35 ± 0.01528 c |
| **Group 3** | 3.56 ± 1.41 b | 7.43 ± 0.00577 b |
| **Group 4** | 3.66 ± 0.31 b | 7.42 ± 0.01 b |
| **Group 5** | 1.51 ± 0.51 cd | 7.42 ± 0.01 b |
| **Group 6** | 1.59 ± 0.42 cd | 7.41 ± 0.00577 b |
| **Group 7** | 1.98 ± 0.33 c | 7.42 ± 0.01 b |

**الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي، الاحرف المشابهة لمجموعة السيطرة تعني عدم وجود فروق معنوية، الاحرف المختلفة عن السيطرة تعني وجود فروق معنوي، الأرقام المذكورة تمثل معدل لستة مكررات لكل عينة.**

**Group 1=مجموعة السيطرة السليمة، Group 2= مجموعة السيطرة المصابة بالسكري غير المعالجة، Group 3= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري والمعالجة يوميا (2 مل) من مستخلص نبات الكرفس بتركيز (25 ملغم/مل). Group 4= مجموعة الإصابة والمعالجة (2 مل) من مستخلص الكرفس المائي وبتركيز (50 ملغم/مل). Group 5= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري والمعالجة بعصير الرمان (6 مل/كغم) من وزن الجسم. Group 6= المجموعة المصابة بالسكري والمعالجة بعصير الرمان (12 مل/كغم) من وزن الجسم. Group 7= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري المعاملة بسترات البوتاسيوم (15ملغم/كغم).**

Table 2 Effect of aqueous extract of celery plant, pomegranate juice and potassium supplementation on pH level and β-Hydroxybutyrate of serum of laboratory rats.

*Values represent the mean ± standard error, the letters similar to the control group mean no significant differences, the letters different from the control mean the existence of significant differences, and the mentioned numbers represent the average of six replicates for each sample.

Group 1 = healthy control group, Group 2 = untreated diabetic control group, Group 3 = diabetic rats treated daily (2 ml) of celery extract (25 mg/ml). Group 4 = infection and treatment group (2 ml) of aqueous celery extract at a concentration of (50 mg/ml). Group 5 = diabetic rats treated with pomegranate juice (6 ml/kg) of body weight. Group 6 = the diabetic group treated with pomegranate juice (12 ml/kg) of body weight. Group 7 = group of diabetic rats treated with potassium citrate (15 mg/kg).

Table 2 showed a significant increase in the level of ketone bodies and a decrease in the level of serum pH of the untreated infected control group compared with the healthy control group, as well as a significant increase in the pH of the blood (in the two groups treated with celery extract) and (in the group treated with potassium citrate), with a significant decrease in the level of ketone bodies Serum compared with the infected control group. While it was found that a significant decrease was observed in the pH level and ketone bodies of the blood (in the two groups treated with celery extract) compared with the healthy control group.

إن حصول إرتفاع معنوي في pH دم حيوانات المجموعتان المعاملتان بمستخلص الكرفس والانخفاض المعنوي في مستوى ketone bodies المصل مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة قد يرجع لقدرة نبات الكرفس على خفض نسبة السكر في الدم لاحتواءه على العديد من المركبات المضادة للأكسدة كالفينولات وبعض الفيتامينات فضلا عن رفع مستوى مضادات الأكسدة الخلوية (36) بالإضافة إلى قدرتها على تحفيز إفراز الأنسولين (28 و64). مما يؤدي إلى تصحيح مسار التمثيل الغذائي وتلافي إنتاج الأجسام الكيتونية حامضية التأثير. كما قد يرجع السبب إلى التركيب الكيميائي لنبات الكرفس من حيث محتوى السيقان والأوراق من المركبات التي ذات التأثير القلوي، إذ يحتوى على نسبة جيدة من البوتاسيوم والكالسيوم والصوديوم والمغنيسيوم، إذ أن صافي إنتاج الحامض الداخلي Net endogenous acid prodaction (NEAP) للكرفس ذا قيمة سالبة (15 و57). إذ تم التوصل إلى أن قيمة الحمل الحامضي الكلوي المحتمل potential renal acid load (PRAL) للكرفس هي 5.2- (55).

وقد يرجع سبب الإنخفاض المعنوي في مستوى pH دم جرذان مجموعتي المعالجة بعصير الرمان مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة، إلى أن صافي إنتاج الحامض الداخلي للرمان ذي قيمة سالبة Net endogenous acid prodaction (NEAP) لارتفاع محتواه من المركبات قلوية التأثير على حساب المركبات الحامضية، فهو يحتوي على نسبة عالية من البوتاسيوم فضلا عن نسبة جيدة من الصوديوم والمغنيسيوم والكالسيوم والفسفور (20 و54). كما وجد (54) أن قيمة حمض الكلى المحتمل Potential renal acid load (PRAL) للرمان هي 8.1-. كذلك قد يرجع السبب في الانخفاض المعنوي لمستوى الأجسام الكيتونية إلى رفع مستوى هرمون اللبتين Leptin في الدم عند المعالجة بعصير الرمان وذلك لقدرة اللبتين على عكس الحماض الكيتوني السكري DKA عن طريق كبت فرط كورتيزول الدم وAcetyl- CoA الكبدي، ومنع تحلل الدهون وبالتالي خفض مستوى ketone bodies في المصل (5 و6). كذلك قد ترجع القدرة التثبيطية لعصير الرمان على منع تطور DKA إلى محتواه من الصابونين Saponins (42 و43). فقد وجد (46) أن للصابونين خصائص مضادة لفرط كيتون الدم.

كما وقد بين الجدول 2 حدوث إرتفاع معنوي في مستوى pH الدم وانخفاض ketone bodies المصل لجرذان هذه المجموعة مقارنة مع قيم مجموعة السيطرة المصابة. وقد يرجع السبب إلى قدرة البوتاسيوم عالية التأثير في معادلة حامضية الدم وسوائل الجسم (21 و56). وبالتالي فإن توفير البوتاسيوم من مصادر خارجية يعمل على رفع مستواه الخلوي، مما يؤدي إلى تعويض النقص في مستواه الناتج عن إنخفاض pH الدم. كما قد يرجع السبب إلى قدرة البوتاسيوم على تحفيز إفراز الإنسولين، إضافة إلى خفض المقاومة المحيطة وتصحيح مسار التمثيل الغذائي والإستغناء عن مصادر الطاقة البديلة التي ينتج عنها أجسام كيتونية خاص (22).

حصول إرتفاع معنوي في مستوى بوتاسيوم الدم عند مستوى إحتمال ($P<0.05$) في مجموعة حيوانات السيطرة المصابة مقارنةً مع مجموعة السيطرة السليمة، اختلف ظاهريا مع النتائج التي توصل إليها (10 و52). فقد لا يعكس مستوى البوتاسيوم في المصل في الحماض الكيتوني السكري DKA لكثير من الأحيان القيمة الحقيقية

لتخزين الجسم الكلي للبوتاسيوم، بل قد ينخفض المستوى الكلي للبوتاسيوم ويبقى مستواه في المصل طبيعيا أو مرتفعا نتيجة لانتقال البوتاسيوم من السائل داخل الخلايا إلى السائل خارج الخلايا (19، 59 و61).

إن الانخفاض المعنوي في قيم بوتاسيوم المصل لمجموعتي المعالجة بمستخلص نبات الكرفس بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة والمصابة، قد يرجع لاحتواء أوراق الكرفس على مركبات عديدة ذات تأثير مدر للبول كمركبات Phthalide مما يؤدي لارتفاع مستوى الألكتروليتات في بول الجرذان، والذي ينعكس سلباً على مستوى البوتاسيوم في المصل (7 و18).

ومن الممكن أن يعزى قدرة عصير الرمان على رفع مستوى بوتاسيوم المصل إلى محتواه العالي من البوتاسيوم والذي قد يصل إلى 250 ملغم لكل 100غم من الجزء الصالح للأكل من ثمرة الرمان (20 و54). إن نتائج دراستنا الحالية بينت عدم وجود فرق معنوي في قيم بوتاسيوم مصل دم مجموعة الجرذان المعالجة بعصير الرمان بتركيز (12 مل/كغم)، وحصول انخفاض غير معنوي عند استخدام عصير الرمان بتركيز (6 مل/كغم) عند مستوى إحتمال ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة. مما قد يشير إلى دور التراكيز المتزايدة من عصير الرمان في التأثير على مستوى بوتاسيوم المصل.

النتائج الموضحة في الجدول 3 بينت حصول ارتفاع معنوي في مستوى بوتاسيوم مصل مجموعة المعالجة بمكملات البوتاسيوم مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة، والذي قد يرجع إلى معدل الامتصاص الصافي المعوي لعنصر البوتاسيوم المرتفع (80%)، وهي قيمة عالية بالمقارنة مع قيم الكالسيوم (25%) والفسفور (63%) وكذلك المغنيسيوم (32%)، ومقاربة لمعدل الامتصاص المعوي للصوديوم (95%) والكلور (95%) (55).

قد يعزى انخفاض مستويات الصوديوم في الدم نتيجة لإدرار البول الناجم عن إرتفاع سكر الدم الذي يصاحبه فقدان شديد للسوائل، وقد يقتصر تركيز الكلوكوز المتزايد على الفضاء خارج الخلايا مما يسبب تدفق السوائل من من الخلايا إلى الفضاء خارجها فينجم عن ذلك انخفاض تركيز صوديوم البلازما والكلور على حد سواء، تؤدي الزيادة الإضافية في تركيز كلوكوز البلازما إلى إدرار البول مسببة فقدان الماء وكلوريد الصوديم (41). وقد يرجع السبب إلى إفراز بيتا هايدروكسي بيوتريت β−hydroxybutyric acid (βOHB) وأسيتو أسيتيت Acetoacetic acid (AcAc) المسببة لفقدان الصوديوم والكلوريد (19). وقد يرجع إلى التنظيم المتغير للفاسوبريسين على القنوات المائية أكوابرين−2 Aquaporin−2 (AQP2) بتأثير إنخفاض الإنسولين مما يؤدي لزيادة إمتصاص الماء من البول أثناء إزالته من الكلى، والذي قد يلعب دورًا في ارتباط داء السكري مع انخفاض مستويات الصوديوم في الدم (17). إن الانخفاض معنوي في مستوى الكالسيوم الكلي (TCa) والمتأين (iCa) لمصل دم مجموعة السيطرة المصابة بالسكري مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة قد اتفق مع نتائج (50). وقد يرجع السبب إلى فرط فوسفات المصل الناتج عن الخلل الحاصل للكلى المصاحب للإصابة بالسكري والذي يؤدي إلى نقص كالسيوم الدم (39). نقص مغنيسيوم الدم سبب آخر لنقص كلس الدم في مرضى السكري (49)، فقد يؤدي استنفاد المغنيسيوم إلى نقص كالسيوم المصل من خلال ضعف إفراز هرمون الغدة جار الدرقية (PTH) أو عن طريق مقاومة الأنبوب الكلوي والعظام لعمل PTH (6 و40). اختلفت نتائجنا فيما يخص مستوى الكالسيوم الكلي والمتأين مع ما توصل إليه (65). فقد يمثل الجفاف أهم العوامل المسببة لفرط كالسيوم

الدم في هذه الحالة، أو قد يرجع لزيادة انحلال معادن العظام والارتشاف نتيجة لنقص الأنسولين وللحماض الأيضي الحاد (39 و60).

**جدول 3 تأثير المستخلص المائي لنبات الكرفس وعصير الرمان ومكملات البوتاسيوم في مستوى ألكتروليتات مصل دم الجرذان المختبرية.**

| المجاميع Groups | K (mean ± SD) mmol/L | Na mmol/L | Cl (mean ± SD) mmol/L | iCa (mean ± SD) mg/dL | TCa (mean ± SD) mg/dL |
|---|---|---|---|---|---|
| **Group 1** | b 4.767 ± 0.362 | b 139.70 ± 1.493 | b 105.13 ± 0.115 | b 5.3167 ± 0.0611 | bc 10.363 ± 0.1222 |
| **Group 2** | ab 5.080 ± 0.710 | e 129.33 ± 1.305 | c 98.47 ± 2.61 | c 4.9867 ± 0.0611 | d 9.720 ± 0.1179 |
| **Group 3** | c 4.530 ± 0.643 | d 134.97 ± 3.85 | c 97.60 ± 4.95 | a 5.4500 ± 0.0400 | a 10.620 ± 0.0800 |
| **Group 4** | c 4.477 ± 0.195 | c 136.00 ± 2.25 | c 99.47 ± 3.86 | b 5.3433 ± 0.1405 | b 10.440 ± 0.197 |
| **Group 5** | bc 4.763 ± 0.251 | b 141.10 ± 1.80 | b 104.47 ± 0.839 | b 5.3300 ± 0.1058 | bc 10.387 ± 0.208 |
| **Group 6** | bc 4.713 ± 0.165 | b 140.43 ± 1.557 | b 103.70 ± 1.510 | ab 5.3967 ± 0.0462 | c 10.293 ± 0.0379 |
| **Group 7** | a 5.120 ± 0.308 | a 142.40 ± 1.73 | a 107.10 ± 1.212 | a 5.4500 ± 0.0693 | a 10.620 ± 0.1386 |

**الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي، الاحرف المشابهة لمجموعة السيطرة تعني عدم وجود فروق معنوية، الاحرف المختلفة عن السيطرة تعني وجود فروق معنوي، الأرقام المذكورة تمثل معدل لستة مكررات لكل عينة.**

**Group 1=مجموعة السيطرة السليمة، Group 2= مجموعة السيطرة المصابة بالسكري غير المعالجة، Group 3= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري والمعالجة يوميا (2 مل) من مستخلص نبات الكرفس بتركيز (25 ملغم/مل). Group 4= مجموعة الإصابة والمعالجة (2 مل) من مستخلص الكرفس المائي وبتركيز (50 ملغم/مل). Group 5= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري والمعالجة بعصير الرمان (6 مل/كغم) من وزن الجسم. Group 6= المجموعة المصابة بالسكري والمعالجة بعصير الرمان (12 مل/كغم) من وزن الجسم. Group 7= مجموعة الجرذان المصابة بالسكري المعاملة بسترات البوتاسيوم (15ملغم/كغم).**

Table 3 Effect of aqueous extract of celery plant, pomegranate juice and potassium supplementation on the level of serum electrolytes of laboratory rats.

*Values represent the mean ± standard error, the letters similar to the control group mean no significant differences, the letters different from the control mean the existence of significant differences, and the mentioned numbers represent the average of six replicates for each sample.

Group 1 = healthy control group, Group 2 = untreated diabetic control group, Group 3 = diabetic rats treated daily (2 ml) of celery extract (25 mg/ml). Group 4 = infection and treatment group (2 ml) of aqueous celery extract at a concentration of (50 mg/ml). Group 5 = diabetic rats treated with pomegranate juice (6 ml/kg) of body weight. Group 6 = the diabetic group treated with pomegranate juice (12 ml/kg) of body weight. Group 7 = group of diabetic rats treated with potassium citrate (15 mg/kg).

Table 3 showed a Treatment with different concentrations of aqueous celery extract and pomegranate juice, as well as potassium supplements, led to positive effects, which were summarized by a significant increase in the level of sodium, chlorine, and total and ionized calcium in serum. While it was found that there was a non-significant decrease (in the two groups treated with pomegranate juice) and a significant increase (in the group treated with

potassium citrate) and a significant decrease (in the two groups treated with celery extract) in the level of serum potassium compared with the healthy control group, at the probability level ($P<0.05$).

النتائج الموضحة في الجدول 3 بينت حدوث إنخفاض معنوي في مستوى صوديوم وكلوريد المصل لمجموعتي المعالجة بالمستخلص المائي لنبات الكرفس مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة. قد يرجع ذلك إلى قدرة مستخلصات الكرفس المدرة للبول مما يؤدي إلى زيادة فقدان الشوارد البولية وانعكاسها سلباً على مستوياتها في المصل (7 و34). ويؤكد ذلك ما بينته النتائج من حصول إرتفاع معنوي في مستوى صوديوم مصل المجموعة المعالجة بتركيز (25 ملغم/مل) بالمقارنة مع المجموعة المعالجة بتركيز (50 ملغم/مل) من المستخلص نفسه، والذي يدل على إرتفاع القدرة المدرة للبول مع ارتفاع التركيز المستخدم. فضلا عن ذلك فقد تبين حدوث إرتفاع معنوي في مستوى صوديوم المصل لكلا المجوعتين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة، والذي قد يعزى إلى قدرة نبات الكرفس على خفض مستوى سكر الدم (8 و28)، فضلاً عن قدرته على معادلة pH الدم وسوائل الجسم وخفض مستوى الفقد الحاصل لألكتروليتات الجسم. ولم توضح دراستنا الحالية حصول فروقات في مستوى كلوريد المصل بين كلا المجموعتين المعالجتين بمستخلص الكرفس المائي مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة. أوضحت النتائج حصول إرتفاع معنوي في مستوى الكالسيوم الكلي والمتأين لمجموعتي المعالجة بمستخلصات الكرفس مقارنة بمجموعة السيطرة المصابة، وحصول إرتفاع معنوي في مستويات TCa وiCa لمجموعة المعالجة بمستخلص الكرفس (50ملغم/مل) وإرتفاع غير معنوي لمجموعة المعالجة بتركيز (25 ملغم/مل) مقارنة بمجموعة السيطرة السليمة. والذي قد يرجع إلى المحتوى الجيد لنبات الكرفس من الكالسيوم (24). أو قد يعزى إلى صافي إنتاج الحامض الداخلي (NEAP) للكرفس ذي سالب القيمة وبالتالي التأثير القلوي لنبات الكرفس وتقليل الفقد في مستوى الشوارد وأهمها الكالسيوم (15 و57). كما أن المحتوى الجيد لنبات الكرفس من المغنيسيوم يعمل على تحفيز عمل هرمون الغدة جار الدرقية (PTH) وبالتالي زيادة مستوى كالسيوم الدم (62). وقد بينت النتائج حصول إرتفاع معنوي في مستوى الكالسيوم الكلي (TCa) والمتأين (iCa) لمجموعة المعاملة بتركيز (50 ملغم/مل) مقارنة مع المجموعة المعاملة (25 ملغم/مل) من المستخلص، والذي يدل على قدرة التراكيز المتزايدة للمستخلص في تحسين مستوى كالسيوم المصل.

بينت النتائج الموضحة في الجدول 3 عدم وجود فروقات معنوية لمجموعتي المعالجة بعصير الرمان عند مستوى إحتمال ($P<0.05$) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة، في حين أدت المعالجة بعصير الرمان بكلا التركيزين إلى إرتفاع معنوي لمستوى صوديوم وكلوريد الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة. وقد يعود السبب إلى محتوى عصير الرمان الجيد من الصوديوم (3 ملغم لكل 100غم من الجزء الصالح للأكل) (20). وقد يعزى لقدرة عصير الرمان في خفض مستوى كلوكوز المصل (13)، وبالتالي الحفاظ على مستوى صوديوم وكلوريد المصل بتلافي إدرار البول التناضحي الذي يتسبب به إرتفاع مستوى السكر في الدم. كما أن صافي إنتاج الحامض الداخلي للرمان (NEAP) ذي القيمة السالبة يعمل على تصحيح مستوى pH الدم والبول (20 و54)، وينتج عنه تصحيح الخلل الحاصل في مستوى شوارد الدم.

بينت النتائج حصول إرتفاع معنوي في مستوى الكالسيوم الكلي (TCa) والمتأين (iCa) لمجموعتي المعاملة بعصير الرمان مقارنة مع مجموعة السيطرة المصابة، وعدم وجود فروقات ذات دلالة معنوية لمجموعة المعالجة بعصير الرمان (12 مل/كغم) مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة. وقد يرجع السبب لمحتوى عصير الرمان من الإيلاجك Ellagic والتي تعمل على زيادة إفراز PTH مما يؤدي لزيادة مستوى كالسيوم الدم عن طريق تحفيز الشكل النشط لفيتامين D3 والذي يزيد إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء الدقيقة عن طريق تنشيط بروتين ربط الكالسيوم Calcium binding protein (CBP) (11 و31)، أو من خلال تحفيز الكلى لإعادة إمتصاص الكالسيوم، إذ يعمل PTH على منع امتصاص الفوسفات من الأنابيب الكلوية القريبة وتحفيز امتصاص الكالسيوم في الأنابيب البعيدة (63).

بينت النتائج حصول إرتفاع معنوي في مستوى الصوديوم والكلوريد وحصول إرتفاع معنوي في مستوى الكالسيوم الكلي (TCa) والمتأين (iCa) لمصل دم مجموعة المعالجة بمكملات البوتاسيوم الغذائية عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة السليمة ومجموعة السيطرة المصابة. وقد يرجع السبب إلى قدرة البوتاسيوم على خفض مستوى سكر الدم ومستوى pH الدم وسوائل الجسم (48)، والذي يؤدي إلى تفادي إدرار البول التناضحي المصحوب بزيادة خسارة شوارد الدم. كما قد يرجع سبب حصول إرتفاع معنوي في مستوى الكالسيوم الكلي (TCa) والمتأين (iCa) لمجموعة الجرذان المعالجة بمكملات البوتاسيوم إلى فعالية السترات في تقليل إفراز الكالسيوم عن طريق تقليل ارتشاف العظام وزيادة امتصاص الكالسيوم في الكلى (38).

**الاستنتاجات:** من خلال النتائج تم التوصل إلى أن استحداث داء السكري تجريبياً في ذكور الجرذان المختبرية البيضاء أدى إلى اضطرابات في عدد من متغيرات الجسم الكيميوحيوية والفسلجية والتي تم دراستها. بينت الدراسة حصول اضطراب في مستوى بوتاسيوم الدم من خلال ارتفاع مستواه في مصل دم مجموعة السيطرة المصابة مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة ومجاميع المعالجة بمستخلصات الكرفس المائية وعصير الرمان. وأن المعالجة بكل من مستخلصات الكرفس المائية وعصير الرمان وسترات البوتاسيوم أدت لحدوث تغيرات إيجابية في مستوى ألكتروليتات مصل الدم إضافة إلى تحسن مستوى pH وKeton bodies مصل دم الجرذان المختبرية.

## المصادر


1. Aksu, D. S., Sağlam, Y. S., Yildirim, S., and Aksu, T. (2017). Effect of pomegranate (Punica granatum L.) juice on kidney, liver, heart and testis histopathological changes, and the tissues lipid peroxidation and antioxidant status in lead acetate-treated rats. Cellular and molecular biology, 63(10): 33-42.
2. Adeva, M. M., and Souto, G. (2011). Diet-induced metabolic acidosis. Clinical nutrition, 30(4): 416-421.
3. Adrogué, H. J., and Madias, N. E. (2007). Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. New England Journal of Medicine, 356(19): 1966-1978.
4. Ahima, R. S. (2008). Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. The Journal of clinical investigation, 118(7): 2380-2383.

5. Ahmed, M. M., Samir, E. S. A., El-Shehawi, A. M., and Alkafafy, M. E. (2015). Anti-obesity effects of Taif and Egyptian pomegranates: Molecular study. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 79(4): 598-609.
6. Ahn, C., Kang, J. H., and Jeung, E. B. (2017). Calcium homeostasis in diabetes mellitus. Journal of veterinary science, 18(3): 261-266.
7. Ali, I. (2018). Comparative Evaluation of Diuretic Activity of Ethanolic Extracts of (Celery) Apium graveolens and (Parsley) Petroselinum crispum in Male Rats. Department of Physiology and Pharmacology, College of Veterinary Medicine,Alqasim Green University, Iraq.
8. Al-Sa'aidi, J. A., and Al-shihmani, B. A. (2013). Anti-hyperglycaemic and pancreatic regenerative effect of n-butanol extract of celery (Apium graveolens) seed in STZ-induced diabetic male rats. Research in Pharmaceutical Biotechnology, 4: 24-29.
9. Ambrose, D. C., Manickavasagan, A., and Naik, R. (Eds.). (2016). Leafy Medicinal Herbs: Botany, Chemistry, Postharvest Technology and Uses. CABI.
10. Aoi, W., Zou, X., Xiao, J. B., and Marunaka, Y. (2019). Body Fluid pH Balance in Metabolic Health and Possible Benefits of Dietary Alkaline Foods. eFood.
11. Arrak, J. K. (2010). Effect of Ellagic Acid Extracted from Pomegranate (Punica granatum L.) on Thyroid and Parathyroid Gland of Adult Rats Exposed to Lead Acetate. Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences, 1(1): 39-51.
12. Banihani, S. A., Makahleh, S. M., El-Akawi, Z., Al-Fashtaki, R. A., Khabour, O. F., Gharibeh, M. Y., ... and Al-Khasieb, N. J. (2014). Fresh pomegranate juice ameliorates insulin resistance, enhances β-cell function, and decreases fasting serum glucose in type 2 diabetic patients. Nutrition research, 34(10): 862-867.
13. Banihani, S. A., Shuaibu, S. M., Al-Husein, B. A., and Makahleh, S. S. (2019). Fresh pomegranate juice decreases fasting serum erythropoietin in patients with type 2 diabetes. International journal of food science, 2019.
14. Banihani, S., Swedan, S., and Alguraan, Z. (2013). Pomegranate and type 2 diabetes. Nutrition research, 33(5): 341-348.
15. Bhattacharjee, G. B., Dagar, G., and Khurana, S. M. (2017). Base-rich Diet Best for Humans.
16. Bradley, P. R. (1992). British Herbal Compendium, Vol. 1. BHMA, Bournemouth.
17. Bustamante, M., Hasler, U., Kotova, O., Chibalin, A. V., Mordasini, D., Rousselot, M., ... and Féraille, E. (2005). Insulin potentiates AVP-induced AQP2 expression in cultured renal collecting duct principal cells. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 288(2): F334-F344.
18. Carnauba, R. A., Baptistella, A. B., Paschoal, V., and Hübscher, G. H. (2017). Diet-Induced low-grade metabolic acidosis and clinical outcomes: A review. Nutrients, 9(6): 538.
19. Chiasson, J. L., Aris-Jilwan, N., Bélanger, R., Bertrand, S., Beauregard, H., Ékoé, J. M., ... and Havrankova, J. (2003). Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Canadian Medical Association Journal, 168(7): 859-866.

20. Dhinesh, K. V., and Ramasamy, D. (2016). Pomegranate processing and value Addition: Review. Journal of Food Processing and Technology, 7(3): 565-566.
21. DuBose, T. D. (2008). Disorders of acid-base balance. The Kidney, 9: 611-30.
22. Ekmekcioglu, C., Elmadfa, I., Meyer, A. L., and Moeslinger, T. (2016). The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. Journal of physiology and biochemistry, 72(1): 93-106.
23. Evans, K. J., and Greenberg, A. (2005). Hyperkalemia: a review. Journal of Intensive Care Medicine, 20(5): 272-290.
24. Fazal, S. S., and Singla, R. K. (2012). Review on the pharmacognostical and pharmacological characterization of Apium graveolens Linn. Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 2(1): 36-42.
25. Fischer, U. A., Carle, R., and Kammerer, D. R. (2011). Identification and quantification of phenolic compounds from pomegranate (Punica granatum L.) peel, mesocarp, aril and differently produced juices by HPLC-DAD–ESI/MSn. Food chemistry, 127(2): 807-821.
26. Frassetto, L. A., Morris Jr, R. C., and Sebastian, A. (2007). Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 293(2): F521-F525.
27. Gauthier, P. M., and Szerlip, H. M. (2002). Metabolic acidosis in the intensive care unit. Critical care clinics, 18(2): 289-308.
28. Gutierrez, R. M. P., Juarez, V. A., Sauceda, J. V., and Sosa, I. A. (2014). In vitro and in vivo antidiabetic and antiglycation properties of apium graveolens in type 1 and 2 diabetic rats. International Journal of Pharmacology, 10(7): 368-379.
29. Guyton, A.C.; Hall, J.E. (2011) Brasil, Regulação acidobásica. In Tratado de Fisiologia Médica, 12th ed.; Guyton, A.C., Hall, J.E., Eds.; Elsevier: Rio de Janeiro; ISBN 978-85-352-3735-1.
30. Hardani, A., Afzalzadeh, M. R., Amirzargar, A., Mansouri, E., and Meamar, Z. (2015). Effects of aqueous extract of celery (Apium graveolens L.) leaves on spermatogenesis in healthy male rats. Avicenna journal of phytomedicine, 5(2): 113.
31. Hämäläinen, M. M. (1994). Bone repair in calcium-deficient rats: comparison of xylitol+ calcium carbonate with calcium carbonate, calcium lactate and calcium citrate on the repletion of calcium. The Journal of nutrition, 124(6): 874-881.
32. Hamm, L. L., Nakhoul, N., and Hering-Smith, K. S. (2015). Acid-base homeostasis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 10(12): 2232-2242.
33. Houseknecht, K. L., Cole, B. M., and Steele, P. J. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) and its ligands: a review. Domestic animal endocrinology, 22(1): 1-23.
34. Ishaq, H., Furqan, M., Sheikh, D., Raza, M. L., Naqvi, B. S., and Mehmood, T. (2016). Comparative study of ethanolic and aqueous extracts of apium graveolens l. root with furosemide for its diuretic activity and excretion of urinary metabolites in wistar rats. Science International, 28(3).

35. Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., and Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes care, 32(7): 1335-1343.
36. Kooti, W., and Daraei, N. (2017). A review of the antioxidant activity of celery (Apium graveolens L). Journal of evidence-based complementary and alternative medicine, 22(4): 1029-1034.
37. Kraut, J. A., and Madias, N. E. (2010). Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nature Reviews Nephrology, 6(5): 274.
38. Krieger, N. S., Asplin, J. R., Frick, K. K., Granja, I., Culbertson, C. D., Ng, A., ... and Bushinsky, D. A. (2015). Effect of potassium citrate on calcium phosphate stones in a model of hypercalciuria. Journal of the American Society of Nephrology, 26(12): 3001-3008.
39. Liamis, G., Liberopoulos, E., Barkas, F., and Elisaf, M. (2014). Diabetes mellitus and electrolyte disorders. World Journal of Clinical Cases: WJCC, 2(10): 488-496.
40. Liamis, G., Milionis, H. J., and Elisaf, M. (2009). A review of drug-induced hypocalcemia. Journal of bone and mineral metabolism, 27(6): 635-642.
41. Liamis, G., Tsimihodimos, V., and Elisaf, M. (2015). Hyponatremia in diabetes mellitus: clues to diagnosis and treatment. J Diabetes Metab, 6(5): 559-61.
42. Morehouse, L. A., Bangerter, F. W., DeNinno, M. P., Inskeep, P. B., McCarthy, P. A., Pettini, J. L., ... and Woody, H. A. (1999). Comparison of synthetic saponin cholesterol absorption inhibitors in rabbits: evidence for a non-stoichiometric, intestinal mechanism of action. Journal of lipid research, 40(3): 464-474.
43. Mustafa, H. A., and AbdElrahman, N. H. (2015). Effect of punicagranatum juice on lipid profile of hypercholesterolemic albino rats. EC Ophthalmology, 2: 178-184.
44. Nehal, M., and Belal, A. (2011). Hepatoprotective effect of feeding celery leaves mixed with Chicory leaves and Barley Grains to hypercholesterolemic rats. Asian J Clin Nutrition, 3: 14-24.
45. Newman, R., Lansky, E., and Block, M. (2011). A wealth of phtochemicals. Pomegranate: The Most Medicinal Fruit (Large Print 16pt). Sydney, Australia: Readhowyouwant, 184.
46. Nimenibo-Uadia, R. (2003). Effect of aqueous extract of Canavalia ensiformis seeds on hyperlipidaemia and hyperketonaemia in alloxan-induced diabetic rats. Biokemistri, 15(1): 7-15.
47. Palmer, B. F. (2015). Regulation of potassium homeostasis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 10(6): 1050-1060.
48. Park, Y. M., Kwock, C. K., Park, S., Eicher-Miller, H. A., and Yang, Y. J. (2018). An association of urinary sodium-potassium ratio with insulin resistance among Korean adults. Nutrition research and practice, 12(5): 443-448.
49. Pham, P. C. T., Pham, P. M. T., Pham, S. V., Miller, J. M., and Pham, P. T. T. (2007). Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2(2): 366-373.
50. Pham, P. C., Pham, P. M., and Pham, P. T. (2012). Patients with diabetes mellitus type 2 and hypomagnesemia may have enhanced glomerular filtration via hypocalcemia. Clinical nephrology, 78(6): 442-448.

51. Pizzorno, J., Frassetto, L. A., and Katzinger, J. (2010). Diet-induced acidosis: is it real and clinically relevant?. British journal of nutrition, 103(8): 1185-1194.
52. Rafiu, A. A., and Luka, C. D. (2018). Evaluation of the Antidiabetic Property of Aqueous Extract of Ipomoea batatas Leaf on Hyperglycemia, Hyperlipidemia, Blood Electrolytes, and Enzymatic Antioxidants of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.
53. Remer, T. (2000). Acid-Base In Renal Failure: influence of diet on acid-base balance. In Seminars in dialysis, 13(4): 221-226.
54. Remer, T. (2001). Influence of nutrition on acid-base balance–metabolic aspects. European journal of nutrition, 40(5): 214-220.
55. Remer, T., and Manz, F. (1995). Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. Journal of the American Dietetic Association, 95(7): 791-797.
56. Seifter, J. L., and Chang, H. Y. (2016). Disorders of acid-base balance: new perspectives. Kidney Diseases, 2(4): 170-186.
57. Shad, A. A., Shah, H. U., Bakht, J., Choudhary, M. I., and Ullah, J. (2011). Nutraceutical potential and bioassay of Apium graveolens L. grown in Khyber Pakhtunkhwa-Pakistan. Journal of Medicinal Plants Research, 5(20): 5160-5166.
58. Taher, M. E., Ghanadi, A., and Karimian, R. (2007). Effects of volatile oil extracts of Anethum graveolens L. and Apium graveolens L. seeds on activity of liver enzymes in rat.
59. Talebi, S., Ghobadi, F., Cacacho, A., Olatunde, O., DeRobertis, A., Pekler, G., ... and Hassen, G. W. (2016). Looking at diabetic ketoacidosis through electrocardiogram window!. The American journal of emergency medicine, 34(2): 263-265.
60. Topaloglu, A. K., Yildizdas, D., Yilmaz, H. L., Mungan, N. O., Yuksel, B., and Ozer, G. (2005). Bone calcium changes during diabetic ketoacidosis: a comparison with lactic acidosis due to volume depletion. Bone, 37(1): 122-127.
61. Trachtenbarg, D. E. (2005). Diabetic ketoacidosis. Am Fam Physician, 71(9): 1705-1714.
62. Vetter, T., and Lohse, M. J. (2002). Magnesium and the parathyroid. Current opinion in nephrology and hypertension, 11(4): 403-410.
63. Vilardaga, J. P., and Friedman, P. A. (2018). Molecular Biology of Parathyroid Hormone. In Textbook of Nephro-Endocrinology, 523-537.
64. Vinayagam, R., and Xu, B. (2015). Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. Nutrition and metabolism, 12(1): 60.
65. Wang, S., Hou, X., Liu, Y., Lu, H., Wei, L., Bao, Y., and Jia, W. (2013). Serum electrolyte levels in relation to macrovascular complications in Chinese patients with diabetes mellitus. Cardiovascular diabetology, 12(1): 146.
66. Wang, Z. H., Kihl-Selstam, E., and Eriksson, J. W. (2008). Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes—a population-based study from Northern Sweden. Diabetic medicine, 25(7): 867-870.
67. Zarfeshany, A., Asgary, S., and Javanmard, S. H. (2014). Potent health effects of pomegranate. Advanced biomedical research, 3.