

مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية

دورية علمية محكمة

جامعة الحدود الشمالية
jnbas.nbu.edu.sa



المجلد (3)

العدد (1)

مايو

2018

رمضان

1439هـ

J
N
B
A
S

مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)

هيئة التحرير

رئيس التحرير

الدكتور/ عبدالله بن فرحان المدهري
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

مدير التحرير

الدكتور/ محمد اسماعيل أبوشريفة
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

أعضاء هيئة التحرير

الأستاذ الدكتور/ أحمد إسماعيل
جامعة بونترا - ماليزيا

الأستاذ الدكتور/ بدير علي الدين
جامعة المنصورة - مصر

الأستاذ الدكتور/ عبدالسلام السلیمان
جامعة الإمام عبدالرحمن بن فيصل - المملكة العربية السعودية

الأستاذ الدكتور/ سيد أحمد عبدالمنعم
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

الأستاذ الدكتور/ محمد سليمان محمود شريف
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

الأستاذ الدكتور/ عبدالحكيم محمد مطيع بوادقجي
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

الدكتور/ محمد شعبان زكي محمد
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

الدكتور/ صبغة الله سانجي
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

الهيئة الاستشارية الدولية

الأستاذ الدكتور/ سلطان توفيق العدوان
رئيس اتحاد الجامعات العربية - الأردن

الأستاذ الدكتور/ عبدالعزيز بن جمال الدين الساعاتي
مدير جامعة الملك فيصل - المملكة العربية السعودية

الأستاذ الدكتور/ مدثر عز الدين التنقاري
مدير جامعة الخرطوم سابقا - السودان

الأستاذ الدكتور/ محمد موسى الشمراني
جامعة الملك عبدالعزيز - المملكة العربية السعودية

الأستاذ الدكتور/ أحمد عبدالله الخازم
جامعة الملك سعود - المملكة العربية السعودية

الأستاذ الدكتور/ فهد ناصر السبيعي
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

الأستاذة الدكتورة/ أنيتا أوومن
جامعة الحدود الشمالية - المملكة العربية السعودية

الدكتور/ ثانكافيلو موتهوكومار
جامعة بهارثيار - الهند

الدكتور/ طاهر محمود خان
جامعة موناش - ماليزيا

التدقيق اللغوي

الأستاذ الدكتور/ عبدالله أحمد الحجوجي
(مدقق اللغة العربية)

الدكتور/ محمد سوري يلاه
(مدقق اللغة الإنجليزية)

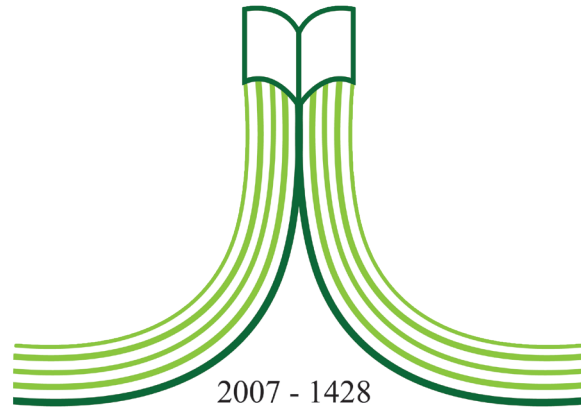
سكرتير التحرير

الأستاذ/ محمد عبدالحكم

© 2018م (1439هـ) جامعة الحدود الشمالية

جميع حقوق النشر محفوظة ولا يسمح بإعادة نشر أي جزء من المجلة أو نسخه بأي شكل وبأي وسيلة سواء كانت إلكترونية أو آلية بما في ذلك التصوير والتسجيل أو الإدخال في أي نظام حفظ معلومات أو استعادتها دون الحصول على موافقة مكتوبة من مجلة الشمال.





2007 - 1428

جامعة الحدود الشمالية

NORTHERN BORDER UNIVERSITY

المملكة العربية السعودية

مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)

دورية علمية محكمة

تصدر عن

مركز النشر العلمي والتأليف والترجمة
جامعة الحدود الشمالية

المجلد الثالث – العدد الأول
مايو 2018 م – رمضان 1439 هـ

الموقع والبريد الإلكتروني

<http://jnbas.nbu.edu.sa>

s.journal@nbu.edu.sa & s.journal.nbu@gmail.com

طباعة - ردمد: 1658-7022 / إلكتروني - ردمد: 1658-7014

مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)

التعريف بالمجلة

تعنى المجلة بنشر البحوث والدراسات العلمية الأصيلة في مجال العلوم الأساسية والتطبيقية، باللغتين العربية والإنجليزية، كما تهتم بنشر جميع ما له علاقة بعرض الكتب ومراجعتها أو ترجمتها، وملخصات الرسائل العلمية، وتقارير المؤتمرات والندوات العلمية، وتصدر مرتين في السنة (مايو - نوفمبر).

الرؤية

الريادة في نشر البحوث العلمية المحكمة، وتصنيف المجلة ضمن أشهر الدوريات العلمية العالمية.

الرسالة

نشر البحوث العلمية المحكمة في مجال العلوم الأساسية والتطبيقية وفق معايير عالمية متميزة.

أهداف المجلة

- (1) أن تكون المجلة مرجعاً علمياً للباحثين في العلوم الأساسية والتطبيقية.
- (2) تلبية حاجة الباحثين إلى نشر بحوثهم العلمية، وإبراز جهوداتهم البحثية على المستويات المحلية والإقليمية والعالمية.
- (3) المشاركة في بناء مجتمع المعرفة بنشر البحوث الرصينة التي تؤدي إلى تنمية المجتمع.
- (4) تغطية أعمال المؤتمرات العلمية المحكمة.

شروط قبول البحث

- (1) الأصالة والابتكار وسلامة المنهج والاتجاه.
- (2) الالتزام بالمناهج والأدوات والوسائل العلمية المتبعة في مجاله.
- (3) الدقة في التوثيق والمصادر والمراجع والتخريج.
- (4) سلامة اللغة.
- (5) أن يكون البحث غير منشور أو مقدم للنشر في أي مكان آخر.
- (6) أن يكون البحث المستل من الرسائل العلمية غير منشور أو مقدم للنشر، وأن يشير الباحث إلى أنه مستل.

الاشتراك والتبادل

مركز النشر العلمي والتأليف والترجمة
جامعة الحدود الشمالية
ص.ب. 1321، عرعر، 91431
المملكة العربية السعودية.

للمراسلة

رئيس التحرير
مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)
جامعة الحدود الشمالية
ص.ب. 1321، عرعر 9143
المملكة العربية السعودية.
هاتف : +966146615499
فاكس: +966146614439

البريد الإلكتروني: s.journal.nbu@gmail.com & s.journal@nbu.edu.sa

الموقع الإلكتروني: <http://jnbas.nbu.edu.sa>



شروط النشر

أولاً: ضوابط النص المقدم للنشر

- (1) ألا تزيد صفحاته عن (35) صفحة من القطع العادي (A4).
- (2) أن يحتوي على عنوان البحث وملخص باللغتين العربية والإنجليزية في صفحة واحدة، بحيث لا يزيد عن (250) كلمة للملخص، وأن يتضمن البحث كلمات مفتاحية دالة على التخصص الدقيق للبحث باللغتين، بحيث لا يتجاوز عددها (6) كلمات، توضع بعد نهاية كل ملخص.
- (3) أن يذكر اسم المؤلف وجهة عمله بعد عنوان البحث مباشرة باللغتين العربية والإنجليزية.
- (4) أن تقدم البحوث العربية مطبوعة بخط (Simplified Arabic)، بحجم (14) للنصوص في المتن، وبالخط نفسه بحجم (12) للهوامش.
- (5) أن تقدم البحوث الإنجليزية مطبوعة بخط (Times New Roman) بحجم (12) للنصوص في المتن، وبالخط نفسه بحجم (9) للهوامش.
- (6) كتابة البحث على وجه واحد من الصفحة، مع ترك مسافة سطر واحد بين السطور، وتكون الحواشي 2.5 سم على الجوانب الأربعة للصفحة، بما يعادل 1.00 إنش (بوصة).
- (7) التزام الترتيب الموضوعي الآتي:
المقدمة: تكون دالة على موضوع البحث، والهدف منه، ومنسجمة مع ما يرد في البحث من معلومات وأفكار وحقائق علمية، كما تشير باختصار إلى مشكلة البحث، وأهمية الدراسات السابقة.
العرض: يتضمن التفاصيل الأساسية لمنهجية البحث، والأدوات والطرق التي تخدم الهدف، وترتب المعلومات حسب أولويتها.
النتائج والمناقشة: يجب أن تكون واضحة موجزة، مع بيان دلالاتها دون تكرار.
الخاتمة: تتضمن تلخيصاً موجزاً للموضوع، وما توصل اليه من نتائج، مع ذكر التوصيات والمقترحات.
- (8) أن تدرج الرسوم البيانية والأشكال التوضيحية في النص، وترقم ترقيماً متسلسلاً، وتكتب أسماؤها والملاحظات التوضيحية أسفلها.
- (9) أن تدرج الجداول في النص، وترقم ترقيماً متسلسلاً، وتكتب أسماؤها أعلاها، وأما الملاحظات التوضيحية فتكتب أسفل الجدول.
- (10) ألا توضع الهوامش أسفل الصفحة إلا عند الضرورة فقط، ويشار إليها برقم أو نجمة، ويكون الخط فيها بحجم (12) للعربي و (9) للإنجليزي.
- (11) لا تنشر المجلة أدوات البحث والقياس، وتقوم بحذفها عند طباعة المجلة.
- (12) أن يُراعى في منهج توثيق المصادر والمراجع داخل النص نظام (APA)، وهو نظام يعتمد ذكر الاسم والتاريخ (name/year) داخل المتن، ولا يقبل نظام ترقيم المراجع داخل النص مع وضع الحاشية أسفل الصفحة، وتوضع المصادر والمراجع داخل المتن بين قوسين حسب الأمثلة الآتية: يذكر اسم عائلة المؤلف متبوعاً بفاصلة، فسنة النشر، مثلاً: (مجاهد، 1988م). وفي حالة الاقتباس المباشر يضاف رقم الصفحة مباشرة بعد تاريخ النشر مثلاً: (خيرى، 1985م، ص:33). أما إذا كان للمصدر مؤلفان فيذكران مع اتباع الخطوات السابقة مثلاً: (الفالح وعياش، 1424هـ). وفي حالة وجود أكثر من مؤلفين فتذكر أسماء عوائلهم أول مرة، مثلاً: (مجاهد والعودات والشيخ، 1408هـ)، وإذا تكرر الاقتباس من المصدر نفسه فيشار إلى اسم عائلة المؤلف الأول فقط، ويكتب بعده وآخرون مثل: (مجاهد وآخرون، 1408هـ)، على أن تكتب معلومات النشر كاملة في قائمة المصادر والمراجع.
- (13) تخرج الأحاديث والآثار على النحو الآتي:
(صحيح البخاري، ج:1، ص: 5، رقم الحديث 511).
- (14) توضع قائمة المصادر والمراجع في نهاية البحث مرتبة ترتيباً هجائياً حسب اسم العائلة، ووفق نظام جمعية علم النفس الأمريكية (APA) الإصدار السادس، وبحجم (12) للعربي و (9) للإنجليزي، وترتب البيانات الببليوغرافية على النحو الآتي:

• الاقتباس من كتاب لمؤلف واحد:

الخوجلي، أحمد. (2004م). *مبادئ فيزياء الجوامد*. الخرطوم: عزة للنشر والتوزيع.

- **الاقتباس من كتاب لأكثر من مؤلف:**
نيوباي، تيموثي؛ ستيبتش، دونالد؛ راس، جيمس. (1434هـ/2013م). *التقنية التعليمية للتعليم والتعلم*. الرياض: دار جامعة الملك سعود للنشر.
- **الاقتباس من دورية:**
النافع، عبداللطيف حمود. (1427هـ). أثر قيادة السيارات خارج الطرق المعبدة في الغطاء النباتي بالمنزهات البرية: دراسة في حماية البيئة، في وسط المملكة العربية السعودية. *المجلة السعودية في علوم الحياة*، 14(1)، 53-72.
- **الاقتباس من رسالة ماجستير أو دكتوراه:**
القاضي، إيمان عبدالله. (1429هـ). *النباتات الطبيعية للبيئة الساحلية بين رأسي تنورة والملوح بالمنطقة الشرقية: دراسة في الجغرافيا النباتية وحماية البيئة*. رسالة دكتوراه غير منشورة، كلية الآداب للنبات، الدمام: جامعة الملك فيصل.
- **الاقتباس من الشبكة العنكبوتية (الإنترنت):**
- **الاقتباس من كتاب:**
المزروعسي، م.ر. و المدني، م.ف. (2010م). *تقييم الأداء في مؤسسات التعليم العالي*. المعرف الرقمي (DOI:10.xxxx/xxxx-xxxxxxx-x)، أو برتوكول نقل النصوص التشعبي (http://www...)، أو الرقم المعياري الدولي للكتاب (ISBN : 000-0-00 - 000000-0)
- **الاقتباس من مقالة في دورية:**
المدني، م.ف. (2014). مفهوم الحوار في تقريب وجهات النظر. *المجلة البريطانية لتكنولوجيا التعليم*، 11(6)، 260-225. المعرف الرقمي (DOI:10.xxxx/xxxx-xxxxxxx-x) أو برتوكول نقل النصوص التشعبي (http://.../onlinejournal.wiley.com/journal/10.1111) أو الرقم المعياري التسلسلي الدولي للمجلة - ISSN: 1467-8535
- (15) يلتزم الباحث بترجمة (أو رومنة) أسماء المصادر والمراجع العربية إلى اللغة الإنجليزية في قائمة المصادر والمراجع. وعلى سبيل المثال:
الجبر، سليمان. (1991م). تقويم طرق تدريس الجغرافيا ومدى اختلافها باختلاف خبرات المدرسين وجنسياتهم وتخصصاتهم في المرحلة المتوسطة بالمملكة العربية السعودية. *مجلة جامعة الملك سعود- العلوم التربوية*، 3(1)، 170-143
- Al-Gabr, S. (1991). The Evaluation of Geography Instruction and the Variety of its Teaching Concerning the Experience, Nationality, and the Field of Study in Intermediate Schools in Saudi Arabia (*in Arabic*). *Journal of King Saud University- Educational Sciences*, 3(1), 143-170.
- (16) تستخدم الأرقام العربية الأصلية (0، 1، 2، 3، ...) في البحث.
- (17) تؤول جميع حقوق النشر للمجلة في حال إرسال البحث للتحكيم وقبوله للنشر.

ثانياً: الأشياء المطلوب تسليمها

- (1) نسخة إلكترونية من البحث بصيغتي (WORD) و (PDF)، وترسلان على البريد الإلكتروني الآتي:
s.journal@nbu.edu.sa & s.journal.nbu@gmail.com
- (2) السيرة الذاتية للباحث، متضمنة اسمه باللغتين العربية والإنجليزية، وعنوان البريد الإلكتروني الحالي، ورتبته العلمية.
- (3) تعبئة النماذج الآتية:
 - أ - نموذج طلب نشر بحث في المجلة.
 - ب - نموذج تعهد بأن البحث غير منشور أو مقدم للنشر في مكان آخر.

ثالثاً: تنبيهات عامة

- (1) أصول البحث التي تصل إلى المجلة لا تردّ سواء أُنشِرت أم لم تنشر.
- (2) الآراء الواردة في البحوث المنشورة تعبر عن وجهة نظر أصحابها.

المحتويات الأبحاث العربية

- دراسة مقارنة بين استخدام الشبكات العصبية ونماذج أريما (ARIMA) للتنبؤ بأعداد المصابين من حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة
محمد موسى الشمراني 1

الأبحاث الإنجليزية

- الإجراءات البيزية المعتمدة على فترة الثقة لتوزيع دالة القوة المعممة
عنيد عمر، علياء المطيري 21
- رصد انفعال الأنابيب المضغوطة باستخدام محزرات براغ فى الألياف الضوئية
أحمد هشام عيسى مرشد، رغيد محمد حلمى عطا 34
- الفلافونويدات: مجموعة كامنة من المركبات النباتية المضادة للإصابات ببكتريا الدرن (المايكوبكتيرية)
نيرة نعيم، محمد عمران، عبدالحكيم بوادقجي 44
- انحلال الدهن في الكبد وخيارات العلاج المتاحة لمرض الكبد الدهني صبغة الله محمد علي سانجي 61
- إستعراض أوجه التشابه من الناحية التركيبية والتطور والكيميائية الحيوية والفسيوولوجية المرضية والدوائية للأعضاء التناسلية للذكر والأنثى
محمد أكرم رنداوا ، محمد سليمان 71

الأبحاث باللغة العربية



المملكة العربية السعودية
جامعة الحدود الشمالية (NBU)
مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)
طباعة ردمد: 1658-7022 / الكتروني ردمد: 1658-7014
www.nbu.edu.sa
http://jnbas.nbu.edu.sa

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة
جامعة الحدود الشمالية
بجدة، المملكة العربية السعودية
تأسست 1428هـ / 2007م



دراسة مقارنة بين استخدام الشبكات العصبية ونماذج أريما (ARIMA) للتنبؤ بأعداد المصابين من حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة

محمد موسى الشمراني^{*1}

(قدم للنشر في 08 / 05 / 1439هـ؛ وقبل للنشر في 09 / 08 / 1439هـ)

ملخص الدراسة: هدفت الدراسة إلى المقارنة بين استخدام الشبكات العصبية (Neural Networks) ونماذج أريما (ARIMA) للتنبؤ بأعداد المصابين من حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة، والوصول إلى أفضل نموذج للتنبؤ. استخدمت الدراسة المنهج الوصفي التحليلي، وتكوّنت عينة الدراسة من عدد الحوادث المرورية وأعداد المصابين في الفترة الزمنية من عام 1425هـ حتى عام 1435هـ لعدد (132) مشاهدة. تم تحليل البيانات باستخدام أسلوب الشبكة العصبية بهدف الوصول للنموذج الأمثل للتنبؤ بعدد المصابين من حوادث الطرق بمكة المكرمة في المستقبل. وتم استخدام طريقة (Multilayer Perceptron) في تصميم النموذج. كما بلغ متوسط الخطأ النسبي (Relative Error) الذي يقيس التباين أو الاختلاف بين المخرجات الفعلية، والمخرجات التقديرية 0.545، وهو يُشير إلى انخفاض في مستوى التباين وتقارب القيم الفعلية من القيم المقدّرة. كما توصلت الدراسة إلى أن أفضل نموذج أريما (ARIMA) هو (4, 0, 2). كما توصلت نتائج الدراسة إلى أن نموذج الشبكات العصبية الأفضل في التنبؤ عن نموذج أريما، حيث تُشير جميع قيم معايير التنبؤ RMSE, MSE, MAPE, MAE إلى أن قيم نموذج الشبكات العصبية أقل من مثيلتها في نموذج أريما.

الكلمات المفتاحية: الشبكات العصبية، نماذج أريما، التنبؤ، حوادث الطرق، مكة المكرمة.

©1658-7022 JNBAS. 1439هـ/2018م. نشر بواسطة جامعة الحدود الشمالية. جميع الحقوق محفوظة.

*للمراسلة:

(1) قسم علم النفس، كلية التربية، جامعة الطائف، الرمز البريدي 21955، ص.ب. 4536، مكة المكرمة، المملكة العربية السعودية

e-mail: shumrani@tu.edu.sa



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046697



KINGDOM OF SAUDI ARABIA
Northern Border University (NBU)
Journal of the North for Basic & Applied Sciences
(JNBAS)

p- ISSN: 1658-7022 / e- ISSN: 1658-7014

www.nbu.edu.sa

<http://jnbas.nbu.edu.sa>

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة

جامعة الحدود الشمالية
Northern Border University

العدد: 1439 هـ / 2018 م
العدد: 1439 هـ / 2018 م

JNBAS

A Comparative Study between the Use of Neural Networks and ARIMA Models to Predict the Number of Injured from Traffic Accidents in Makkah

Mohammad Mousa Al-Shumrani^{1*}

(Received 25/01/2018; accepted 25/04/2018)

Abstract: The study aimed at comparing the use of neural networks and ARIMA models to predict the number of injured from traffic accidents in the city of Makkah and to reach the best forecasting model. The sample of the study consisted of the number of traffic accidents and the number of casualties in the period from 1425 to 1435 (132 cases). The data were analyzed using the neural network method to identify the optimal model for predicting the number of casualties in traffic accidents in Makkah in the future. The Multilayer Perceptron method was used in the design of the model. Relative Error, which measures the variance or difference between the actual outputs and the estimated outputs, is 0.545, thus indicating a decrease in the variance level and approximation of the actual values of the estimated values. The study also found that the best ARIMA model is ARIMA (4, 0, 2). The results of the study also found that the model of the neural networks is better in terms of prediction than the ARIMA model. All the values of the MAE, MAPE, MSE and RMSE prediction criteria indicate that the values of the neural network model are lower than that in the ARIMA model.

Keywords: Neural networks; ARIMA models; Prediction; Traffic accident; Makkah city.

1658-7022© JNBAS. Published by Northern Border University (NBU). All Rights Reserved.



jnbas.nbu.edu.sa
DOI: 10.12816/0046697

* Corresponding Author:

- (1) Department of Physiology, Faculty of Education, Taif University, Postal code 21955, P.O. Box 4536, Makkah Al-Mukarramah, Kingdom of Saudi Arabia.

e-mail: shumrani@tu.edu.sa*

1. المقدمة

Demuth, Beale, & Dejesus, 2014) إلى أن الشبكات العصبية تستخدم في تطبيقات واسعة النطاق، ليس في الهندسة والرياضيات والعلوم فقط، ولكن كذلك في الطب والأعمال التجارية والمالية، حيث تستطيع أن تتغلب على الكثير من مشكلات البيانات.

إن منهجية أريما (ARIMA) هي مجموعة مهمة وواحدة من النماذج الإحصائية الخطية التي تجد استخدامًا مكثفًا في التطبيقات العلمية المتنوعة؛ الصناعية والتربوية والتجارية وغيرها. كما استخدمت منهجية أريما بشكل فعال في تحليل السلاسل الزمنية مقارنة بالطرق التقليدية، حيث تستخدم مجموعة من القواعد والإجراءات التي تُوجّه المحلل في عملية اشتقاق نموذج مناسب من عائلة نماذج أريما.

ويرى هانسون وآخرون (Hansen et al., 1999) أن من المشكلات التي تعوق تطوير وتنفيذ السلاسل الزمنية باستخدام هذه الطريقة شرط مطابقة البيانات لمواصفات النموذج المستخدمة مع افتراض التوزيع الاحتمالي الطبيعي للبيانات. ولمعالجة هذه المشكلة قام McDonald و Xu في عام 1994م باستخدام تقنيات تقديرية تستخدم جزئيًا مع التوزيعات الاحتمالية يسمح نهجها بدرجات متفاوتة من الانحراف والتفريط في بيانات السلسلة الزمنية. وتُقدّم مقاربة تلقائية لتحديد الدالة غير الخطية تتم بتحديد مجموعة القيم السابقة ويتم اختيار واحد منها باستخدام بعض المعايير وبناء أداة التنبؤ بالسلاسل الزمنية غير الخطية.

وتُقدّم الشبكات العصبية بعض المزايا المحتملة على نماذج (أريما) في التعامل مع مشكلات البيانات غير الطبيعية وغير الخطية. والميزة الأولى أن الشبكات العصبية متعددة الاستخدامات ولا تتطلب مواصفات أو شروطًا أو توزيعات محتملة للبيانات، والميزة الثانية أن الشبكات العصبية لديها القدرة على التعامل مع مختلف البيانات بشكل أفضل من معظم الطرق البديلة (Hansen et al., 1999).

ويُؤكّد ميشارا وسانث (Mishra & Singh, 2013) أن أسلوب أريما يُعدّ واحدًا من أكثر نماذج التنبؤ استخدامًا بين الباحثين، وقد أظهرت دراسات عديدة أن هذه الطريقة فعالة مقارنة ببعض الأساليب الأخرى كالانحدار الخطي مثلًا. كذلك

يُمثّل التّحدّي في التنبؤ بالقيم المستقبلية لسلسلة زمنية موضوعًا رئيسيًا لدى المهتمين بعلم الإحصاء. ولأهمية تحليل السلاسل الزمنية، ركّزت الكثير من الأدبيات بشكل كبير على بناء النماذج الإحصائية (Hansen, McDonald, & Nelson, 1999). كما شهدت السنوات الأخيرة زيادة في البحوث النظرية والتطبيقية في نمذجة السلاسل الزمنية والتنبؤ بها. ويؤكد هاملتون (Hamilton, 1994) على وجود انفجار للبحث في مجال نمذجة البيانات باستخدام نماذج السلاسل الزمنية المختلفة، ويتفق مع ذلك محمد (2017م)، حيث يُؤكّد على حيوية استخدام تحليل السلاسل الزمنية بنماذجها المختلفة، لأنها من أكثر أدوات الأساليب الإحصائية استخدامًا في المجالات التي تتطلب تقديرات أو تنبؤات مستقبلية ولفترات زمنية.

كما يشير محمد (2017م) إلى أن معظم الدول تعتمد في بناء الخطط والبرامج على الأسس والمعايير العلمية الدقيقة للوصول إلى أفضل النتائج. وعلى هذا الأساس فإن الإحصاء والنماذج الإحصائية تلعب الدور المهم والكبير في بناء مثل هذه الخطط والبرامج. من هنا يأتي دور التحليل والتنبؤ الإحصائي المستقبلي لجميع هذه الظواهر.

لقد تم تطوير عديد من التقنيات للتنبؤ بسلوك سلسلة معيّنة في المستقبل، أحد أهم نماذج السلسلة الزمنية والأكثر استخدامًا هي نماذج أريما. حيث يُؤكّد بكر و عقيلان (Baker & Iqelan, 2017) على وجود شعبية لدى الباحثين لاستخدام نماذج أريما بسبب خصائصه الإحصائية في عملية بناء النماذج. وفي الأونة الأخيرة ظهرت الشبكات العصبية على نطاق واسع واستخدامها في التنبؤ بالسلاسل الزمنية. والميزة الرئيسية لهذه النماذج قدرتها على النمذجة للبيانات غير الخطية، فليس هناك حاجة لتحديد نموذج مُعيّن، حيث يتم تشكيل النموذج بشكل تكيفي استنادًا إلى الميزات المقدمة من البيانات. كما يُؤكّد جايس وسمث (Gheyas & Smith, 2009) أن الشبكات العصبية أصبحت الآن أكبر المنافسين لطرق التنبؤ بالسلاسل الزمنية التقليدية، وتتوفّر مجموعة متنوّعة من الشبكات العصبية. ويُشير هاقون وديموث وبيلا وديجسون (Hagan,

3. ما النموذج الإحصائي الأفضل من حيث أفضلية التنبؤ؛ أسلوب الشبكات العصبية أم نماذج أريما في التنبؤ بأعداد المصابين من حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة؟

3. أهداف الدراسة

تهدف الدراسة الحالية الوصول إلى أفضل نموذج للتنبؤ عند تحليل بيانات حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة، باستخدام أسلوب الشبكات العصبية ونماذج أريما، كما يتم من خلال هذه الدراسة تحقيق ما يلي:

1. استخدام أسلوب نماذج أريما في التنبؤ بأعداد المصابين من حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة.
2. استخدام أسلوب الشبكات العصبية في التنبؤ بأعداد المصابين من حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة.
3. التحقق من مدى أفضلية التنبؤ بأسلوب الشبكات العصبية وطريقة نماذج أريما من خلال المقارنة بين النموذجين باستخدام معايير دقة التنبؤ.

4. الإطار النظري للدراسة

يتناول هذا الجزء من الدراسة الإطار المفاهيمي النظري، وكذلك الدراسات السابقة التي أجريت في هذا المجال.

4.1 نماذج الشبكات العصبية

الشبكات العصبية الاصطناعية: هي نموذج كمبيوتر تحاكي الدماغ البشري، فالدماغ البشري لديه وحدات تسمى الخلايا العصبية، ترتبط هذه الخلايا العصبية مع بعضها من خلال الروابط. ويرى ميشارا وسانث (Mishra & Singh, 2013) أن نموذج الشبكات العصبية هي محاكاة للشبكات للخلايا العصبية التي تهدف إلى محاكاة وظيفة الدماغ العصبي المركزي. ويؤكد (Hansen et al., 1999) أن التنبؤ بالسلالات الزمنية هو جوهر نوع المعالجة التي تقوم بها الشبكات العصبية. ومن ناحية تاريخية فيذكر ميشارا وسانث

الشبكات العصبية الاصطناعية تُعطي بفعالية قدرة تنبؤية لكل العمليات الخطية وغير الخطية.

وتشير بعض الدراسات (Mishra & Singh, 2013; Cubiles-de-la-Vega, Pino-Mejías, Pascual-Acosta, & Muñoz-García, 2000) إلى أن النتائج التي حققتها نماذج الشبكة العصبية للتنبؤ بالسلالات الزمنية يمكن أن تكون أفضل من تلك التي تم الحصول عليها بالطرق الإحصائية التقليدية، ولكنها تؤكد ضرورة إجراء المزيد من المقارنات والتحقق من كفاءة النماذج ومقدار الخطأ و الإجراءات الإحصائية البديلة. بينما هناك من يرى استخدام النموذجين معاً (Landeras, Ortiz-Barredo, & Lopez, 2009; Sanchez, Ordóñez, Lasheras, Juez, & Roca-Pardinas, 2013) من يرى أفضلية نموذج أريما على الشبكات العصبية (مطر والياس، 2010م). ويؤكد (Hansen et al., 1999) أنه مازال لا يوجد أي إجراء واضح وحاسم لاستخدام طريقة للتنبؤ بالسلالات الزمنية دون أخرى، وبالتالي وجود خطر كبير في اتخاذ قرارات غير مناسبة. ولذلك أهمية هذه الدراسة تكمن بالوصول إلى النموذج التنبؤي الأكثر دقة عند تحليل بيانات حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة باستخدام أسلوب الشبكات العصبية ونماذج أريما، وكذلك لمساعدة الباحثين في تحسين الممارسة البحثية من خلال إختيار النموذج المناسب الذي يحقق توقعاً جيداً في تطبيقها على مشكلات الحياة الحقيقية.

2. مشكلة الدراسة

تكمن مشكلة الدراسة الحالية في معرفة ما إذا كانت مرونة لدى الشبكات العصبية في التعامل مع البيانات يمكن أن تحقق توقعات متساوية أو أفضل من نماذج أريما، ويمكن تحديد ذلك من خلال الإجابة عن التساؤلات التالية:

1. كيف يمكن استخدام أسلوب الشبكات العصبية للتنبؤ بأعداد المصابين من حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة؟
2. كيف يمكن استخدام نماذج أريما للتنبؤ بأعداد المصابين من حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة؟

عدد الطبقات (Number of Hidden Layers): الشبكات العصبية عادة ما يكون لها طبقة واحدة من الخلايا العصبية الخفية محصورة بين طبقات المدخلات والمخرجات وتستخدم على نطاق واسع في الممارسة العملية، وقد تنشأ الحاجة إلى طبقة مخفية ثانية عندما تكون هناك فرصة لدالة تعليمية مستمرة ولديها عدد قليل من الانقطاعات (Hansen *et al.*, 1999).

عدد الوحدات الحسابية في الطبقات المخفية (Number of Computational Units Hidden Layers): يتم استخدام عدة قواعد مثل استخدام متوسط عدد وحدات الإدخال والإخراج، لتحديد عدد العقد في الطبقات المخفية، غير أن استخدام هذه القواعد لا يضمن فعالية الهيكل، وتعدُّ أفضل طريقة لاختيار عدد الخلايا العصبية الخفية، هي قاعدة الهرم الهندسي، حيث تفترض هذه القاعدة أن عدد الخلايا العصبية يتبع شكل هرم، مع انخفاض عدد من المدخلات نحو الإخراج. وأعداد الخلايا العصبية في كل طبقة تتبع تطوراً هندسياً، وهكذا، فمثلاً مع شبكة من ثلاث طبقات من الخلايا العصبية، مدخلاتها n ، والخلايا العصبية الناتجة m ، فإن الطبقة الخفية تملك $\sqrt{n.m}$ neurons.

الدوال النشطة (Activation Functions): وتشمل الأشكال البديلة للدالة النشطة (Hansen *et al.*, 1999) وتتضمن الدالة الخطية واللوجستية، ودالة الهايبر بولك المثلثية (Hyperbolic Tangent). وتعدُّ الدالة اللوجستية الأكثر شيوعاً واستخداماً في غالبية التطبيقات.

$$f(x) = \frac{1}{1+e^{-x}} \quad (2)$$

ويؤكد أدبيبي وأدومي وأيو (Adebiyi, Adewumi, & Ayo, 2014) على أن تدريب الشبكة العصبية عامل أساسي لنجاح الشبكات العصبية من خلال خوارزميات التعلم المتعددة الأكثر انتشاراً واستخداماً على نطاق واسع. وتتمثل مهمة النمذجة للشبكة العصبية في اختيار عدد مناسب من العقد المخفية، q ، وإدخال المتجه v (المشاهدات المتباطئة) وعلى

(Mishra & Singh, 2013) أن مخولوتش وبيتس (Meculloch and pitts) قد اقترحا لأول مرة في العام 1943م فكرة الشبكات العصبية ولكن لسبب عدم وجود تقنية الحواسيب لم يكن استخدامها ممكناً لدى الكثير، حتى تم اكتشاف برمجيات وخوارزميات في العام 1986م من قبل رومهارت وزملائه.

ويشير بكر وعقيلان (Baker & Iqelan, 2017) إلى أن السمات الأساسية الثلاث للشبكات العصبية هي: عناصر المعالجة الأساسية المشار إليها باسم الخلايا العصبية أو العقد، وبنية الشبكة التي تصف الوصلات بين العقد، وخوارزمية التدريب المستخدمة للعثور على قيم معاملات الشبكة لأداء مهمة معيّنة. ويرى ميشارا وسانت (Mishra & Singh, 2013) أن الشبكات العصبية جيدة في بناء علاقات النمذجة بين المدخلات والمخرجات وأكبر ميزة للشبكة العصبية هي قدرتها على بناء نموذج العلاقة مع البيانات غير الخطية والمعقدة دون اقتراحات مسبقة لطبيعة العلاقة لرسم الدالة غير الخطية من المشاهدات السابقة.

$$(X_{t-1}, X_{t-2}, \dots, X_{t-p})$$

للتنبؤ بقيم X المستقبلية

$$X_t = f(X_{t-1}, X_{t-2}, \dots, X_{t-p}, w) + e_t \quad (1)$$

حيث w متجه لكل المعالم

f دالة محددة بواسطة بناء الشبكة ووزن الاتصال.

ويصف واييل الشبكات العصبية بكونها شبكة متعددة الطبقات، حيث يتم نسخ الخلايا العصبية الخفية والمخرجات في النموذج (Hansen *et al.*, 1999).

يتم تعيين كل اتصال لفترة زمنية محددة في الوقت المناسب، حيث يتم تعيين الاتصال الأول في الوقت الحالي، ثم يتم تعيين الاتصال الثاني في الفترة الماضية، ثم الاتصال الثالث يكون لفترتين إلى السابق، وهكذا.

عدد المدخلات (Number of Inputs): عادة ما يتم تحديد عدد الفترات الزمنية السابقة لاستخدامها كمدخلات إما من التجارب أو الطرق الإحصائية.

وبشكل أدق تتطلب منهجية أريما (Cubiles-de-la-Vega *et al.*, 2000) لتتلاءم مع النموذج المناسب، التحليل الأولي للسلسلة، وتحويلها عند الضرورة لتحقيق الاستقرار. والتعرف على نموذج أريما من عينة من دالة الارتباط الذاتي والارتباط الذاتي الجزئي، ثم تقدير معاملات النموذج، والتحقق أيضاً من صدق النموذج من خلال تحليل البواقي ودراسة دلالة المعاملات، واختيار أفضل نموذج هناك شكل معروف لدالة الارتباط الذاتي ودالة الارتباط الذاتي الجزئي.

وتتطلب النمذجة باستخدام أريما حجم عينة على الأقل 50 مشاهدة. ويذكر ميشارا وسانث (Mishra & Singh, 2013) إلى أن بوكس وجنيكيز قدما في العام 1970 نماذج أريما كمنظور شائع في التنبؤ، في هذه النماذج تقترض القيم المقدره وجود تركيبة خطية من القيم في الفترة الماضية وقيم الخطأ الماضية. حيث نستطيع كتابة نماذج أريما (p, d, q) ARIMA على الصيغة

$$X_t = \theta_0 + \Phi_{t-1} + \Phi_2 X_{t-2} + \dots + \Phi_p X_{t-p} + e_t - \theta_1 e_{t-1} - \theta_2 e_{t-2} - \dots - \theta_q e_{t-q} \quad (3)$$

حيث X_t و e_t قيم حقيقية وعشوائية في الزمن t على التوالي:

$$\theta (j = 1, 2, \dots, q) \text{ و } \Phi (i = 1, 2, \dots, p)$$

معالم النموذج p, q أرقام صحيحة تشير إلى رتب الانحدار الذاتي والمتوسطات المتحركة.

ويرى (Adebiyi *et al.*, 2014) أن الشبكات العصبية الاصطناعية كطريقة حاسوبية ناعمة هي الأكثر دقة وتستخدم على نطاق واسع في المجالات الاجتماعية والاقتصادية والهندسية وهي تُعد نموذجاً فعالاً في المشكلات غير الخطية، وهذا على النقيض من العديد من التقنيات التقليدية للتنبؤ بالسلاسل الزمنية مثل أريما، التي تقترض أن السلسلة يتم إنشاؤها من العمليات الخطية ونتيجة لذلك قد تكون غير مناسبة لبعض البيانات الحقيقية.

أي حال، من الناحية العملية فإن اختيار q و p ليس بالأمر السهل.

4.2 نماذج أريما (ARIMA)

نماذج أريما (ARIMA Models): يأتي اختيار نماذج أريما من بين مختلف التطبيقات للمقارنة مع الشبكات العصبية لسببين، أولهما أن نماذج أريما المتاحة تحقق استخداماً واسع النطاق والقبول، فأدوات تطوير نماذج أريما على نطاق واسع من خلال استخدام معظم البرمجيات الإحصائية، والسبب الثاني، نماذج أريما تتضمن طرق متنوعة للنمذجة.

نموذج أريما يضم ثلاثة متغيرات (p, d, q) لهذه السلسلة الزمنية، حيث p يمثل قيم الانحدار الذاتي المستخدمة لنمذجة السلاسل الزمنية، وتحدد d قيمة الفروق العادية والموسمية، وأخيراً قيمة q تحدد عدد القيم للمتوسطات المتحركة المدرجة في معادلة أريما (Hansen *et al.*, 1999).

كما يتطلب بناء نماذج أريما (Montgomery, Jennings, & Kulahci, 2016) إجراء ثلاث خطوات أولاً: التعرف على النموذج، حيث يتم تحديد نموذج مؤقت من نماذج أريما من خلال تحليل البيانات السابقة، ثانياً: يتم تقدير المعلمات غير المعروفة للنموذج. ثالثاً: التشخيص، حيث يتم إجراء فحوصات تشخيصية لتحديد مدى كفاءة النموذج.

ويشير (Montgomery *et al.*, 2016) إلى أن من أهم الأدوات في منهجية أريما هما دوال الارتباط الذاتي والارتباط الذاتي الجزئي وهي تلعب دوراً رئيسياً في تحديد واختيار النموذج من خلال المشاهدات وتعرف دالة الارتباط الذاتي لأي عدد صحيح k بأنه ارتباط خطي بين X_t و X_{t-k} ويعتمد على التابع فقط k lag. كما تعرف دالة الارتباط الجزئي لأي عدد صحيح k بأنها دالة الارتباط الخطي الجزئي بين X_t و X_{t-k}

$$X_{t-1}, \dots, X_{t-k+1}$$

وباستخدام الدالتين يتم تقدير معاملات النموذج.

4.3 معايير دقة التنبؤ

5. الدراسات السابقة

نظراً لما يتمتع به موضوع الدراسة من أهمية واستخدامات واسعة في البحث وجدت العديد من الدراسات السابقة التي ركزت أغلبها في هذا المجال على استخدام ومقارنة الأداء بين النموذجين، نموذج الشبكات العصبية ونموذج أريما خلال السنوات الماضية.

في دراسة أجراها هانسن وآخرون (Hansen et al., 1999) للتنبؤ بالسلسلة الزمنية للخلية الجينية باستخدام الشبكات العصبية ونماذج أريما، توصلت نتائج الدراسة إلى أن استخدام الشبكات العصبية في تحليل البيانات للخلية الوراثة يتفوق على نماذج أريما، حيث حققت الشبكات العصبية تحسينات بنسبة من 10% إلى 40% في مقابل 8% إلى 13% عند استخدام أريما. وبالتالي فإن إمكانية التنبؤ بالشبكات العصبية تجعلها إضافة واعدة جداً لمجموعة من التقنيات والمنهجيات المستخدمة للتوقعات المستقبلية.

في دراسة أجراها فيفا وآخرون (Cubiles-de-la-Vega et al., 2000) هدفت إلى بناء نماذج التنبؤ بالشبكات العصبية للسلاسل الزمنية ونماذج أريما: لإجراء مقارنة بين التحليل. وقد تم استخدام الشبكات العصبية بوضع تصميم متعدد الطبقات للتنبؤ بالسلاسل الزمنية يقوم على التوليد وفقاً لمجموعة من القواعد الناشئة عن نموذج أريما المجهز سابقاً، لمجموعة من نماذج التنبؤ. والغرض من الإجراء المقترح هو مساعدة المستخدم في مهمة تحديد نماذج بسيطة قدر الإمكان توفر منهجية لا لبس فيها لبناء الشبكات العصبية للتنبؤ بالسلاسل الزمنية. وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أداء أفضل لنماذج الشبكات العصبية مقارنة مع التقنيات الإحصائية وهي نماذج أريما، حيث تفوقت الشبكات العصبية في التنبؤ الطويل الأجل بالمقارنة مع نماذج أريما.

في دراسة العباسي (2004م) والتي هدفت إلى المقارنة بين استخدام أسلوب الشبكات العصبية (Neural Networks)، وساريم (SARIMA) للتنبؤ بأعداد الوفيات الشهرية الناتجة عن حوادث المرور بالكويت، توصلت الدراسة إلى أن أسلوب ساريم من الطرق الإحصائية الشائعة الاستخدام في

استخدمت محكات مختلفة للمقارنة بين قدرة التنبؤ باستخدام ARIMA ونماذج الشبكة العصبية نماذج السلاسل الزمنية، حيث يمكن قياس دقة التنبؤ Measuring Forecast accuracy والمعتمد على خطأ التنبؤ Forecast error، باستخدام مقاييس دقة التنبؤ (Makridakis, Wheelwright & Mcgee, 1997; Cubiles-de-la-Mean Vega et al., 2000) مقياس متوسط الأخطاء Mean Error (ME) ، ومقياس متوسط مربعات الأخطاء Squared Error (MSE) ، ومقياس متوسط الأخطاء المطلقة Mean Absolute Error (MAE) ، ومقياس الجذر التربيعي لمتوسط مربعات الأخطاء The Root Mean Squared Error (RMSE) ، ومقياس متوسط الأخطاء النسبية المطلقة Mean Absolute Percentage Error (MAPE) ، والتي تأخذ الصيغ التالية:

$$ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{y}_t - y_t) \quad (4)$$

$$MAPE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\hat{y}_t - y_t}{y_t} \right| \quad (5)$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |\hat{y}_t - y_t| \quad (6)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (\hat{y}_t - y_t)^2} \quad (7)$$

$$MSE = \left(\frac{1}{n}\right) \sum (\hat{y}_t - y_t)^2 \quad (8)$$

حيث \hat{y}_t القيمة المتنبأة في الزمن t

y_t القيمة الفعلية في الزمن t

n عدد الحالات

المذكورة لتلك الحوادث، وقد أظهرت نتائج نموذج التنبؤ الإحصائي للمرور بالمملكة ومسبباتها أن العوامل المؤثرة في عدد حوادث المرور بالمملكة يمكن ترتيبها وفقاً لدرجة ارتباطها مع المتغير التابع كالتالي: الدوران غير النظامي، والسرعة الزائدة، والتوقف غير النظامي، بينما مسببات الحوادث عدم التقيد بإشارات المرور، والتجاوز غير النظامي، والسائق تحت تأثير مسكر أو مخدر لم تدخل في النموذج.

وفي دراسة أخرى أجراها لاندراس وآخرون (Landeras et al., 2009) هدفت إلى التنبؤ بالتبخر الأسبوعي باستخدام نماذج أريما والنماذج العصبية الاصطناعية، تم بناء نموذج يسمح بالتنبؤ بالتبخر باستخدام منهجيات تحليل السلاسل الزمنية بطريقة نماذج أريما ونماذج الشبكات العصبية والمقارنة بينهما، وتكوّنت العينة من المتوسطات الأسبوعية للتبخر في منطقة ألافا الواقعة في إقليم الباسك (شمال إسبانيا)، أظهرت نماذج أريما أفضلية في التنبؤ من شهر سبتمبر إلى نوفمبر، بينما أظهرت النماذج العصبية الاصطناعية أفضلية في التنبؤ بأشهر الصيف من مايو حتى أغسطس وتوصي الدراسة باستخدام النموذجين معاً.

وفي دراسة قام بها الباحثان مطر وإلياس (2010م) بهدف مطابقة نموذج الشبكات العصبية ومقارنة النتائج الناتجة مع تلك المستحصلة من نموذج أريما، وقد استخدمت بيانات السلسلة الزمنية للتدفق الشهري لمياه نهر دجلة الداخلة إلى مدينة الموصل للفترة من 1950-1995م لإنجاز عملية المقارنة. إن عمل التوقع من خلال أسلوب أريما وأسلوب الشبكات العصبية لا يعني العمل ضمن مجالين مختلفين أو متنافسين، بل على العكس من ذلك فإن اختيار نموذج الشبكات العصبية الملائمة يتطلب استخدام مهارات النمذجة الإحصائية. وفيما يتعلق بالتطبيق فقد أعطى أسلوب أريما تنبؤات لأشهر عام 1995م أكثر ملاءمة من تلك التي قدمها أسلوب الشبكات العصبية.

وفي دراسة أجراها ميريه وسكسينا وباردزينا (Merh, Saxena, & Perdasani, 2010) هدفت الدراسة للمقارنة بين نموذج الشبكات العصبية ونموذج أريما للتنبؤ باتجاه

التنبؤ بقيم الظاهرة مستقبلاً اعتماداً على الارتباط، بينما قيمة الظاهرة وقيمتها السابقة اعتماداً على علاقة خطية، ومن ثم قد تكون مقيدة في تطبيقاتها، أما أسلوب الشبكات العصبية فلا يشترط الخطية عند تطبيقه (يعتمد على علاقات خطية وغير خطية)، ومن ثم يكون أنسب في هذه الظروف. كما أكدت الدراسة على أن الشبكات العصبية أكثر دقة وكفاءة في التنبؤ من أسلوب ساريم، حيث وصلت الشبكات لمعدل مرتفع وعالي من الدقة مع احتفاظها بأفضليتها في التنبؤ.

وفي دراسة أجراها لي وسيوان وجانغدا (Lee, Seuwan, & Jongda, 2007) والتي هدفت إلى المقارنة بين نماذج الشبكات العصبية ونماذج أريما للتنبؤ بمؤشر أسعار الأسهم الكورية. وقد استخدمت الدراسة عينة من بيانات البورصة الكورية للأسهم، وقد توصلت الدراسة إلى أن نموذج أريما للتنبؤات كان أكثر دقة في التنبؤ بمؤشر أسعار الأسهم من نموذج الشبكات العصبية.

كما قام النجار بإجراء دراسة حول استخدام النماذج الإحصائية (2007م) لتقدير عدد حوادث السيارات المتوقعة، والمقارنة بين مناطق المملكة طبقاً لنسبة حدوث تلك الحوادث، وذلك بناءً على دراسة وتحليل أسباب تلك الحوادث ومدى تفاعلها لتخفيف حدة الآثار السلبية المترتبة عليها. وقد توصلت الدراسة إلى أن مسببات الحوادث المرورية لجميع مناطق المملكة وفقاً لمتوسط عدد الحوادث المسجلة خلال الفترة من 1420-1424هـ كما يلي: التوقف غير النظامي، والسرعة الزائدة، والتجاوز غير النظامي، والدوران غير النظامي، وعدم التقيد بإشارات المرور، والسائق تحت تأثير مسكر أو مخدر (على التوالي). كما توصلت الدراسة إلى وجود ارتباط عكسي ضعيف ودال إحصائياً بين نسبة الحوادث وعدد الرخص المرورية (-0.251)، وكذلك وجود ارتباط طردي قوي ودال إحصائياً بين عدد الحوادث وعدد الرخص المرورية (0.680) ووجود ارتباط ضعيف جداً وغير دال إحصائياً بين نسبة الحوادث وعدد الحوادث المرورية (0.059)، وكذلك أظهرت الدراسة أن هناك علاقة ارتباطية طردية بين عدد الحوادث المرورية بالمملكة ومسبباتها

الكهرباء التي تعمل بالفحم. وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أفضلية النموذج الهجين على طريقة الشبكات العصبية ونماذج أريما.

وفي دراسة أجراها ميشارا وسانث (Mishra & Singh, 2013) حول التنبؤ بأسعار زيت الفول السوداني في دلهي باستخدام منهجية أريما والشبكات العصبية الاصطناعية. استخدمت الدراسة منهجية أريما للتنبؤ بأسعار الزيوت الصالحة للأكل وقد تم مقارنتها مع منهجية الشبكات العصبية. تم تحليل السلاسل الزمنية لأسعار الفول السوداني في نيودلهي من يناير 1994م إلى يوليو 2010م مع كل من منهجية أريما والشبكات العصبية الاصطناعية، وقد توصلت الدراسة إلى أن الشبكات العصبية لديها القدرة على التنبؤ بأنماط غير خطية أفضل من نماذج أريما بناءً على المعايير المستخدمة للمقارنة.

دراسة أجراها أدريبا وآخرون (Adebiyi et al., 2014) هدفت إلى المقارنة بين نموذج أريما ونماذج الشبكات العصبية الاصطناعية في التنبؤ بأسعار الأسهم، هدفت هذه الدراسة إلى المقارنة في الأداء التنبؤي باستخدام نموذج أريما ونموذج الشبكات العصبية مع بيانات الأسهم المنشورة التي تم الحصول عليها من بورصة نيويورك. وكشفت نتائج الدراسة أن كلاً من نموذج أريما والشبكات العصبية يمكن أن يحقق توقعات جيدة. وأظهر النموذج التنبؤ باستخدام الشبكات العصبية تقوفاً على نماذج أريما في الواقع والقيم الفعلية والمتوقعة لنموذج التنبؤ في الدراسات المستقبلية يمكن استخدام هجين من التقنيات الذكية.

في دراسة أجراها صافي (Safi, 2017) هدفت إلى المقارنة بين استخدام نماذج أريما ونموذج الشبكة العصبية، استخدمت بيانات تطبيقية من المجتمع الفلسطيني وبيانات محاكاة، وقد أظهرت المعطيات خطية العلاقة، وقد أشارت نتائج المحاكاة إلى أن النمذجة باستخدام أريما أنتجت أكثر التنبؤات دقة لكل الحالات تقريباً باستثناء حجم عينة صغير جداً، عندما يكون الحجم (10) حالات. وكانت التوقعات باستخدام أريما أكثر دقة من نموذج الشبكة العصبية، كما أظهرت النتائج التجريبية

الأسهم الهندية وقد استخدمت الدراسة بيانات من بورصة الأسهم الهندية وتم استخدام النموذجين في عملية التحليل للتنبؤ باتجاه الأسهم. وقد أظهرت نتائج الدراسة أفضلية نماذج أريما في التنبؤ بالقيم المتوقعة للأسهم مقارنة بنماذج الشبكات العصبية.

وفي دراسة قام بها الجراح (2011م) تم مقارنة كفاءة طريقة بوكس جنكز مع طريقة الشبكات العصبية للتنبؤ بالسلاسل الزمنية، تم بناء أربعة نماذج تنبؤ لسلاسل زمنية مختلفة في درجة التعقيد باستخدام الشبكات العصبية وتمت مقارنتها مع نماذج بوكس جنكز. وتم التوصل إلى أن نتائج طريقة الشبكات العصبية كانت أكثر كفاءة ومتانة وتعطي نتائج أدق للتنبؤ وبالإمكان الاعتماد عليها كطريقة بديلة في التنبؤ.

أجرى طاقية والوصيفي (2012م) دراسة استهدفت الوصول الى نموذج مناسب للتنبؤ بمؤشر البورصة المصرية، من خلال تطبيق أسلوب الشبكات العصبية وأسلوب تحليل السلاسل الزمنية باستخدام بوكس وجنكيز وأسلوب الدمج بين الشبكات العصبية وتحليل السلاسل الزمنية باستخدام البواقي والقيم المقدرة من نموذج أريما، وقد تمت المقارنة بين تلك الأساليب باستخدام معايير قياس دقة التنبؤ، واتضح أن أنسب أسلوب للتنبؤ بمؤشر البورصة هو أسلوب الدمج باستخدام البواقي والقيم المقدرة من نموذج أريما.

كما أجرى سانشير وآخرون (Sanchez et al., 2013) دراسة للتنبؤ بحوادث التلوث SO_2 باستخدام الشبكات العصبية الاصطناعية ونماذج أريما، بهدف التنبؤ بالتلوث في محطة توليد الطاقة التي تعمل بالفحم، فالتنبؤ المسبق لهذه الحلقات يعتبر مهماً جداً بالنسبة للشركات التي تولد الكهرباء عن طريق حرق الفحم لأنها تسمح لها باتخاذ التدابير الوقائية المناسبة، تم الحصول على البيانات الخاصة بهذا البحث من محطة توليد الكهرباء التي تعمل بالفحم في شمال إسبانيا، يحتوي هذا المركب على متوسط ثاني أكسيد الكبريت لمدة 5 دقائق خلال عام 2012م. ومن أجل التنبؤ تم اختيار ثلاثة طرق مختلفة للشبكات العصبية ونماذج أريما وطريقة هجينة للجمع بين الاثنين معاً. تم تطبيق الطرق الثلاثة على سلسلة زمنية مسجلة في محطة مراقبة بالقرب من محطة توليد

أكثر دقة. وكما استخدمت الدراسة بيانات حقيقية بهدف التحقق من النموذج الأفضل للتنبؤ.

6. تصميم وإجراءات الدراسة

استخدمت الدراسة المنهج الوصفي التحليلي المقارن لوصف ومقارنة تحليل البيانات باستخدام أسلوب الشبكات العصبية ونماذج أريما.

يتمثل مجتمع الدراسة بعدد الحوادث المرورية وأعداد المصابين بمدينة مكة المكرمة، أما عينة الدراسة فتمثلت في عدد الحوادث المرورية وأعداد المصابين في الفترة الزمنية من عام 1425هـ حتى عام 1435هـ، وقد تم الحصول على البيانات من خلال خطاب موجه إلى إدارة مرور مكة المكرمة، وقد تم تزويد الباحث بالبيانات المطلوبة.

استخدم الباحث برنامج SPSS 24 وبرنامج EViews 10، وبرنامج Minitab 15 في معالجة بيانات الدراسة (الشبكات العصبية ونماذج أريما). برنامج Eviews: يعتمد البرنامج على تعريف ملف العمل Eviews work file كملف من Eviews، يمكن إجراء الكثير من الأوامر مثل الإدخال وحفظ البيانات والتحليل الإحصائي، كما أن له القدرة على تحديد أفضل نموذج مناسب بسرعة وسهولة (Agung, 2012). وقد استخدم الباحث هذا البرنامج (Eviews 10) في تحديد أفضل نماذج أريما في هذا البحث.

7. نتائج الدراسة

النتائج المتعلقة بالسؤال الأول: كيف يمكن استخدام أسلوب الشبكات العصبية للتنبؤ بأعداد المصابين الشهرية الناتجة عن الحوادث المرورية بمدينة مكة المكرمة؟ للإجابة عن السؤال الأول تم تحليل البيانات باستخدام أسلوب الشبكة العصبية بهدف الوصول للنموذج الأمثل للتنبؤ بعدد المصابين في الحوادث المرورية بمكة المكرمة في المستقبل. وقد تمت الاستعانة ببرنامج SPSS الإصدار 24 للقيام بهذا التحليل.

وتم استخدام طريقة Multilayer Perceptron في تصميم النموذج. ويوضح الجدول (1) عدد ونسبة التدريب

للبيانات أن نماذج أريما تتفوق على نموذج الشبكات العصبية وبالتالي نتج عنها توقعات أكثر دقة من الشبكات العصبية.

قام بكر وعقيلان (Baker & Iqelan, 2017) بدراسة هدفت إلى المقارنة بين منهجية نماذج بوكس-جنكينز والشبكات العصبية واختيار النموذج الأفضل. استخدمت الدراسة بيانات شهرية للمواليد في قطاع غزة من شهر يونيو 2000م حتى ديسمبر 2015م وقد توصلت الدراسة إلى أن التنبؤ باستخدام الشبكات العصبية كان دقيقاً وأكثر كفاءة من نماذج أريما.

وفي دراسة أجراها المالكي (2017م) هدفت إلى تطبيق طريقة بوكس وجنكينز في تحليل السلاسل الزمنية والتنبؤ بأعداد الحوادث والمصابين في المملكة العربية السعودية وتكوّنت عينة الدراسة من أعداد الحوادث والمصابين خلال الفترة من 1-1-1433هـ حتى 30-12-1437هـ. وقد كان من نتائج الدراسة أن نماذج بوكس وجنكينز هي أفضل طرق التنبؤ بالحوادث المرورية، كما تؤكد الدراسة على الاستفادة من هذه النماذج في التنبؤ بالحوادث المرورية ومتغيراتها.

يتضح من خلال عرض الدراسات السابقة أن هناك اختلافاً في النتائج التي تم التوصل إليها، فهناك دراسات أكدت على أفضلية نماذج أريما مثل: (Lee, Sehwan & Jongdae, 2007; Merh, et al., 2010; Safi, 2017; و (مطر والياس، 2010م)، كما أن هناك دراسات أكدت على أفضلية نماذج الشبكات العصبية مثل: (Hansen et al., 1999; Adebisi et al., 2014; Mishra & Singh, 2013; Baker & Iqelan, 2017) (2011م)، وهناك دراسات أخرى اهتمت بدراسة الحوادث المرورية (Ihueze & Onwurah, 2018; Zhang, Pang, Cui, Stallones, & Xiang, 2015; Alkheder, Taamneh, & Taamneh, 2011; Kunt, Aghayan, & Noii, 2016; ومع هذا التعارض بين نتائج الأدبيات السابقة فإن الباحث يرى أن هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات التي يمكن أن تساعد في توضيح النموذج الأفضل للتنبؤ، وفي هذه الدراسة تمت المقارنة بين النموذجين وفق معايير

يتضح من نتائج الجدول (2) المعالم المقدر، وكذلك مخرجات نموذج الشبكات العصبية، وتتضح من خلال هذه النتائج معنوية المدخلات (المتغيرات المستقلة) في تفسير المخرجات (المتغير التابع).

جدول 2: المعالم المقدر لنموذج NN.

Parameter Estimates					
Predictor		Predicted			
		Hidden Layer 1			Output Layer
		H(1:1)	H(1:2)	H(1:3)	Injured
Input Layer	(Bias)	.246	.145	-.284	
	lag_2	.309	-.101	-.322	
	lag_3	-.309	-.455	-.422	
	lag_4	-.514	-.319	.088	
	lag_1	-.539	-.157	-.085	
Hidden Layer 1	(Bias)				.026
	H(1:1)				-.432
	H(1:2)				-.441
	H(1:3)				-.400

كما يوضح الشكل (1) مخرجات نموذج الشبكة العصبية، كما تتضح من خلال هذه النتائج معنوية المدخلات (المتغيرات المستقلة) في تفسير المخرجات (المتغير التابع). يوضح الشكل (2) السابق مدى تقارب القيم المقدر بنموذج الشبكات العصبية (عدد المُصابين المقدر) مع القيم الفعلية (عدد المُصابين الفعلي) مما يشير الي جودة النموذج. ولتحديد أهمية المتغيرات التي تمثل مدخلات النموذج في تفسير المتغير التابع، يوضح الجدول (3) الأهمية النسبية للمتغيرات المستقلة التي تمثل مدخلات نموذج الشبكات العصبية.

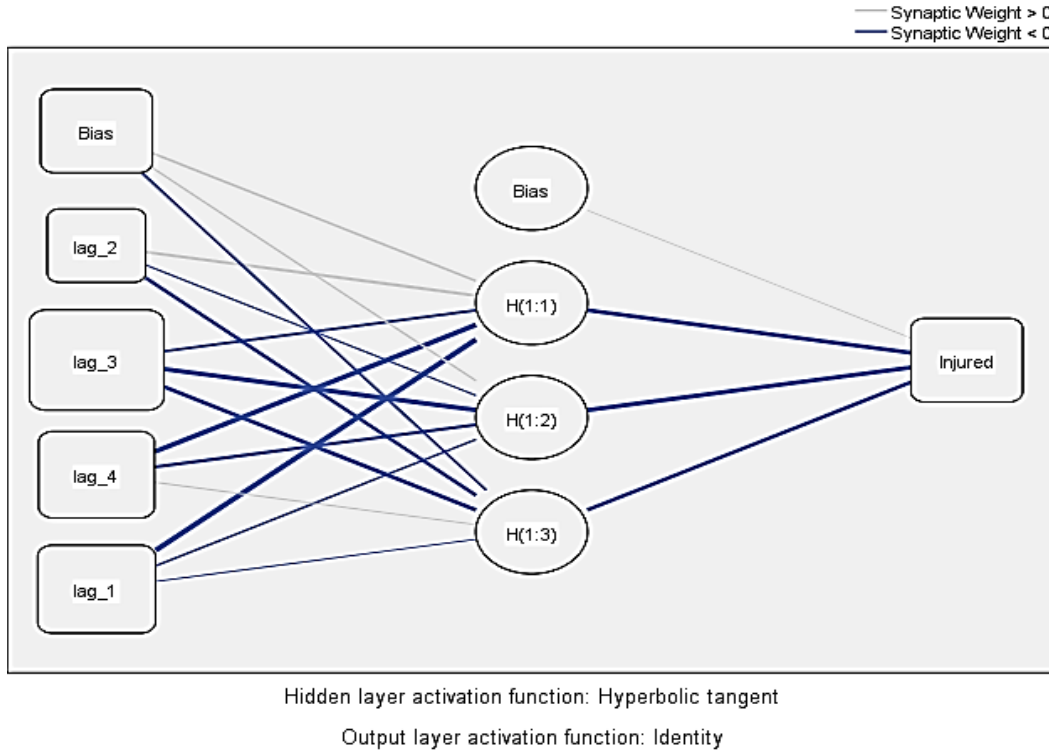
(Training) وعدد ونسبة الاختبار (Testing) وملخص النموذج.

جدول 1: ملخص نتائج نموذج NN.

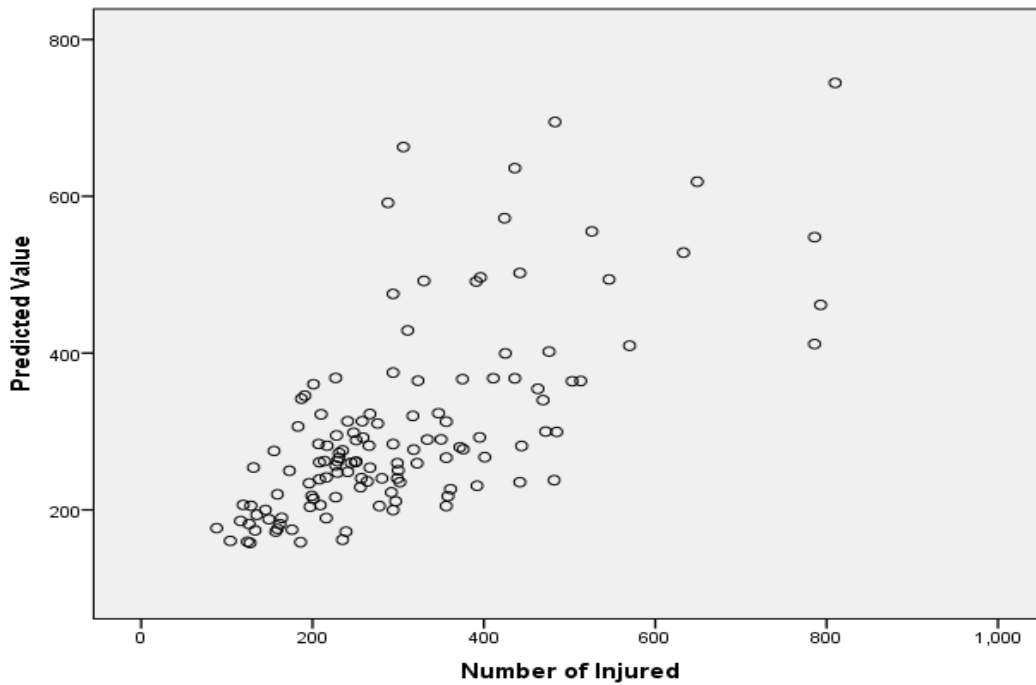
ملخص المعالجة Case Processing Summary			
		العدد	النسبة
Sample العينة	التدريب Training	93	72.7%
	الاختبار Testing	35	27.3%
Valid		128	100.0%
Excluded		4	
Total		132	
ملخص النموذج Model Summary			
Training	Sum of Squares Error	4.686	
	Relative Error	0.545	
Testing	Sum of Squares Error	1.421	
	Relative Error	0.647	

يتضح من النتائج الواردة في الجدول (1) أنه تم استخدام 72.7% من السلسلة الزمنية للتدريب (Training)، و27.3% لاختبار (Testing). وتمثلت مدخلات الشبكة في أربع فترات إبطاء للمتغير المستقل $(y_{t-4}, y_{t-3}, y_{t-2}, y_{t-1})$ ، أما المخرجات فتتمثل في المتغير التابع (عدد المُصابين في الشهر الناتجة عن الحوادث المرورية)، وبالتطبيق على البيانات بلغ متوسط الخطأ النسبي (Relative Error) الذي يقيس التباين أو الاختلاف بين المخرجات الفعلية والمخرجات التقديرية 0.545 وهو يشير إلى انخفاض مستوى التباين علماً بأنه كلما اقتربت القيمة من الصفر كلما كان ذلك أفضل.

كما تم تحديد المعالم المقدر لنموذج الشبكات العصبية الاصطناعية، ويوضح الجدول (2) المعالم المقدر للنموذج.



شكل 1: مخرجات تدريب الشبكة العصبية.



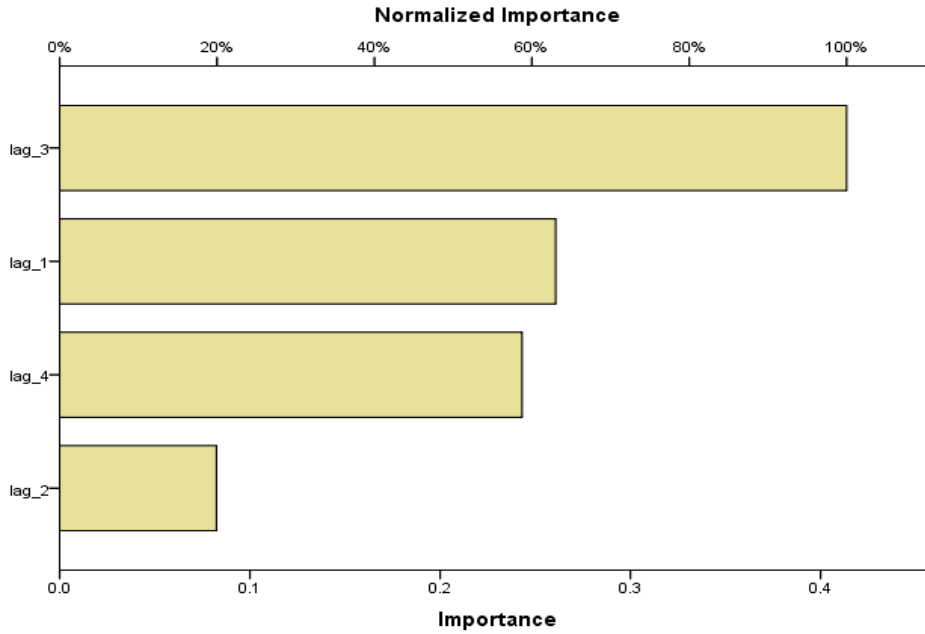
شكل 2: الانتشار لعدد المصابين الفعلي خلال الفترة الزمنية وكذلك عدد المصابين المقدر من خلال نموذج NN.

يتضح من الجدول (3) والشكل (3) أن المتغيرات التي تمثل مدخلات النموذج تتفاوت في أهميتها في تفسير المتغير التابع، حيث يمثل المتغير الثالث (عدد المُصابين بثلاث فترات إبطاء) المتغير الأهم لأنه صاحب نسبة أهمية تامة 100%، ويمثل المتغير الثاني (عدد المُصابين بفترتي إبطاء) أقل المتغيرات أهمية، حيث بلغت نسبته 19.9% فقط.

النتائج المتعلقة بالسؤال الثاني: كيف يمكن استخدام نماذج أريما للتنبؤ بأعداد المُصابين الشَّهرية الناتجة عن الحوادث المرورية بمدينة مكة المكرمة؟

تم اختبار 25 نموذجاً من نماذج السلاسل الزمنية لاختيار النموذج الأفضل ملائمة للبيانات، باستخدام أمر Automatic ARIMA Forecasting في برنامج Eviews الإصدار العاشر، حيث كان معيار الأفضلية بين النماذج المقترحة هو AIC، ووجد الباحث أن أفضل نموذج هو ARIMA (4, 0, 2) لأنه صاحب أقل AIC، كما هو موضح في الشكل (4) والجدول (4). والمعادلة المقدره للنموذج هي:

$$y_t = 106.161 - 0.042y_{t-1} + 0.265y_{t-2} + 0.652y_{t-3} + 1.208y_{t-4} + \varepsilon_t + 0.891\varepsilon_{t-1} + 0.335\varepsilon_{t-2}$$



شكل 3: الأهمية النسبية للمتغيرات المستقلة

يوضح الشكل (2) السابق مدى تقارب القيم المقدره بنموذج الشبكات العصبية (عدد المُصابين المقدر) مع القيم الفعلية (عدد المُصابين الفعلي) مما يشير الي جودة النموذج. ولتحديد أهمية المتغيرات التي تمثل مدخلات النموذج في تفسير المتغير التابع، يوضح الجدول (3) الأهمية النسبية للمتغيرات المستقلة التي تمثل مدخلات نموذج الشبكات العصبية.

جدول 3: الأهمية النسبية للمتغيرات المستقلة التي تمثل مدخلات النموذج.

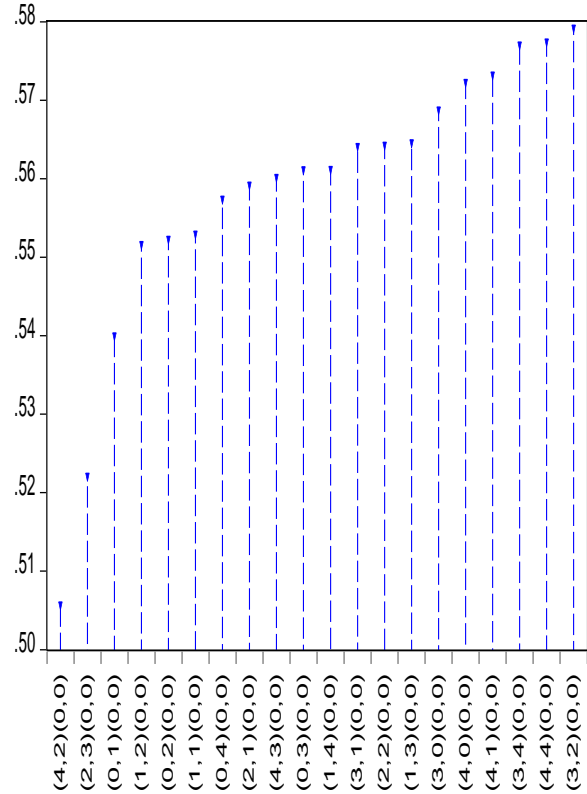
Variable	Importance	Normalized Importance
المتغير	الأهمية النسبية	الأهمية النسبية المعيارية
y_{t-2}	0.082	19.9%
y_{t-3}	0.414	100.0%
y_{t-4}	0.243	58.8%
y_{t-1}	0.261	63.0%

معاملات الارتباط الذاتي، وكذلك الارتباط الجزئي للبقايا تقع داخل حدود فترات الثقة كما هو موضح في الشكل (6)، وأن جميع الاحتمالات لاختبار Q-stat أكبر من 0.05، أي إنه لا توجد أي فترة إبطاء معنوية، وهذا يعني أن البقاي الخاصة بهذا النموذج تتغير بشكل عشوائي، مما يؤكد ملاءمة النموذج المختار للبيانات.

جدول 4: جدول معايير اختيار النموذج الأمثل للبيانات.

Model	AIC*	BIC	HQ
(4,2)(0,0)	0.505641	0.681225	0.576989
(2,3)(0,0)	0.522041	0.675678	0.584471
(0,1)(0,0)	0.539936	0.605780	0.566692
(1,2)(0,0)	0.551542	0.661282	0.596134
(0,2)(0,0)	0.552215	0.640007	0.587889
(1,1)(0,0)	0.552896	0.640689	0.588570
(0,4)(0,0)	0.557319	0.689007	0.610830
(2,1)(0,0)	0.559113	0.668854	0.603706
(4,3)(0,0)	0.560105	0.757638	0.640371
(0,3)(0,0)	0.561098	0.670838	0.605690
(1,4)(0,0)	0.561121	0.714757	0.623550
(3,1)(0,0)	0.564059	0.695747	0.617570
(2,2)(0,0)	0.564195	0.695884	0.617706
(1,3)(0,0)	0.564514	0.696202	0.618025
(3,0)(0,0)	0.568694	0.678435	0.613287
(4,0)(0,0)	0.572225	0.703913	0.625736
(4,1)(0,0)	0.573145	0.726782	0.635575
(3,4)(0,0)	0.576972	0.774505	0.657238
(4,4)(0,0)	0.577364	0.796845	0.666549
(3,2)(0,0)	0.579129	0.732766	0.641559
(2,0)(0,0)	0.583371	0.671163	0.619045
(3,3)(0,0)	0.590408	0.765992	0.661756
(2,4)(0,0)	0.600224	0.775808	0.671572
(1,0)(0,0)	0.722872	0.788716	0.749627
(0,0)(0,0)	0.894584	0.938480	0.912421

Akaike Information Criteria (top 20 models)

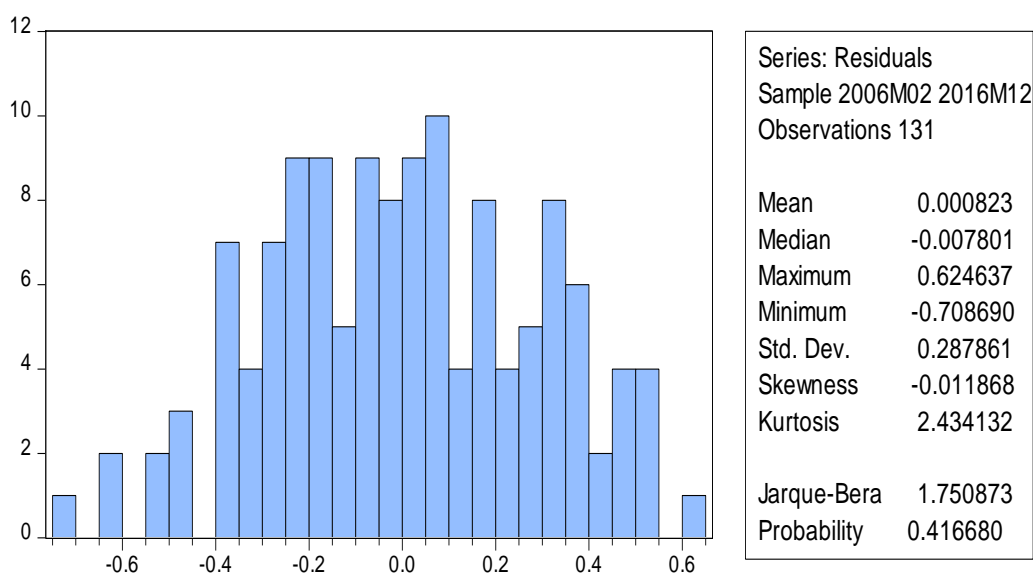


شكل 4: قيم AIC الخاصة نماذج السلاسل الزمنية المختبرة.

ولتحديد النموذج الأفضل من بين النماذج التي تم تحديدها، يعرض الجدول (4) معايير اختيار النموذج الأمثل من نماذج أريما.

كما يتضح من الشكل (5) أن البقاي الخاصة بهذا النموذج تتبع التوزيع الطبيعي، حيث بلغت قيمة إحصاء اختبار Jarque-Bera 1.751 باحتمال قدره 0.417 وهو أكبر من 0.05، مما يدفعنا إلى قبول الفرض الصفري القائل بأن البقاي تتبع التوزيع الطبيعي.

ولتحديد الارتباط الذاتي والارتباط الذاتي الجزئي، يوضح الشكل (6) معايير الحكم على الارتباط الذاتي والارتباط الذاتي الجزئي. كما يلاحظ من الشكل (6) أنه باختبار الارتباط الذاتي والارتباط الجزئي لبقاي النموذج من أجل التعرف على مدى عشوائية البقاي، ونلاحظ أن جميع



شكل 5: يوضح توزيع البواقي.

Autocorrelation	Partial Correlation	AC	PAC	Q-Stat	Prob	
		1	0.148	0.148	2.9371	0.087
		2	0.001	-0.021	2.9372	0.230
		3	-0.018	-0.016	2.9832	0.394
		4	-0.150	-0.148	6.0651	0.194
		5	-0.004	0.041	6.0677	0.300
		6	-0.097	-0.110	7.3663	0.288
		7	0.055	0.090	7.7989	0.351
		8	-0.030	-0.085	7.9246	0.441
		9	0.010	0.043	7.9395	0.540
		10	-0.030	-0.081	8.0663	0.622
		11	-0.075	-0.026	8.8809	0.633
		12	0.102	0.088	10.401	0.581
		13	0.074	0.072	11.206	0.594
		14	-0.093	-0.158	12.491	0.567
		15	-0.081	-0.043	13.479	0.565
		16	-0.073	-0.049	14.297	0.577
		17	-0.033	0.005	14.459	0.634
		18	-0.104	-0.135	16.125	0.584
		19	-0.014	0.015	16.154	0.647
		20	0.029	-0.023	16.289	0.699
		21	-0.014	-0.012	16.319	0.751
		22	-0.066	-0.134	17.020	0.762
		23	-0.045	0.024	17.352	0.792
		24	0.015	-0.027	17.391	0.832
		25	0.112	0.110	19.443	0.775

شكل 6: الارتباط الذاتي والارتباط الجزئي لبواقي النموذج.

النتائج المتعلقة بالسؤال الثالث: ما

عدد المصابين المقدر باستخدام نماذج السلاسل الزمنية ARIMA	عدد المصابين المقدر باستخدام الشبكات العصبية NN	عدد المصابين الفعلي INJURED	المعيار Criterion
502.1183	303.7080	305.2422	المتوسط Mean
1297.228	744.5793	810.0000	الحد الأقصى Maximum
83.54073	157.8976	88.00000	الحد الأدنى Minimum
229.1263	122.0271	146.6565	الانحراف المعياري Std. Dev.
1.118066	1.478493	1.333473	معامل الالتواء Skewness
4.428444	4.929306	5.091120	معامل التفرطح Kurtosis

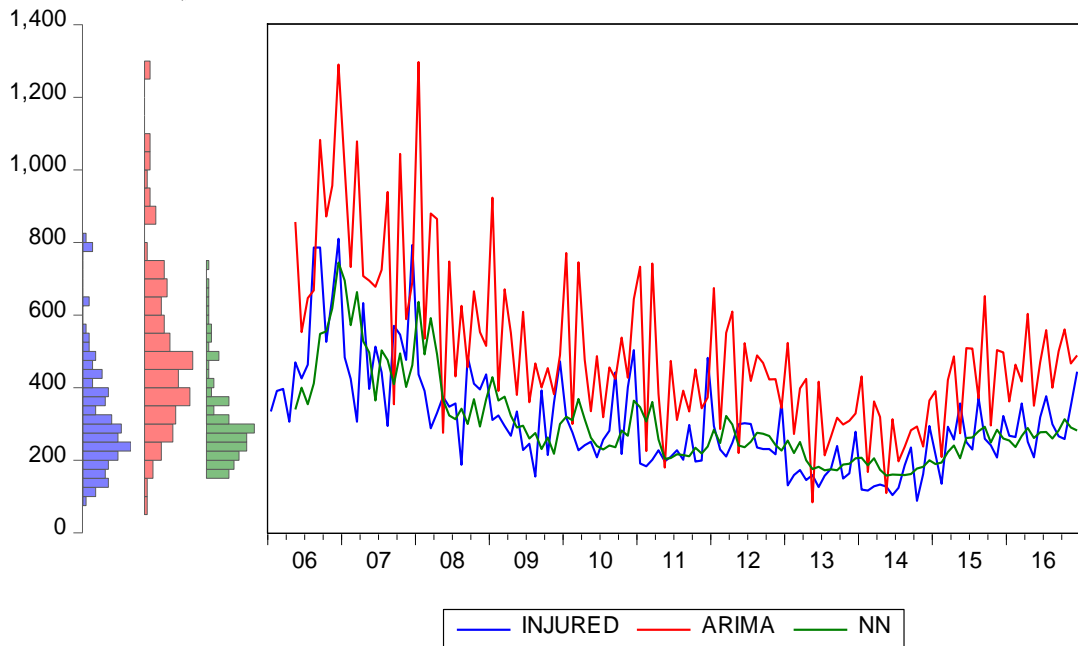
النموذج الإحصائي الأفضل من حيث أفضلية التنبؤ؛ أسلوب الشبكات العصبية أم نماذج أريما في التنبؤ بأعداد المصابين الشهرية الناتجة عن حوادث المرور بمدينة مكة المكرمة؟

للمقارنة بين نموذج الشبكات العصبية ونموذج أريما، تم استخدام الإحصاءات الوصفية، حيث يوضح جدول (5) الإحصاءات الوصفية لمتغير عدد المصابين الفعلي والمقدر باستخدام النموذجين.

يتضح من الجدول (5) والشكل (7) أن الإحصاءات الخاصة بعدد المصابين

الشبكات العصبية الصناعية أفضل في تقدير وتفسير المتغير التابع (عدد المصابين) عن النموذج المقدر بأسلوب السلاسل الزمنية. وللمقارنة بين نموذج الشبكات العصبية ونموذج أريما تم استخدام معايير دقة التنبؤ، ويتضح من جدول (6) المعايير الإحصائية لقدرة النموذج في التنبؤ.

المقدرة باستخدام نموذج الشبكات العصبية متقاربة بشكل كبير من الإحصاءات الخاصة بعدد المصابين الفعلي، بخلاف الإحصاءات الخاصة بعدد المصابين المقدرة باستخدام نماذج ARIMA، حيث كانت في أغلبها بعيدة إلى حد ما عن الإحصاءات الفعلية. هذا ما يؤكد أن النموذج المقدر بأسلوب



شكل 7: السلاسل الزمنية لعدد المصابين الفعلي والمقدر خلال فترة 1425هـ إلى 1435هـ.

جدول 6: المعايير الإحصائية لقدرة النماذج في التنبؤ.

المعيار Criterion	الشبكات العصبية NN	نماذج أريما ARIMA (4, 0, 2)
Mean Absolute Error (MAE) متوسط خطأ التنبؤ المطلق	81.797	212.225
Mean Absolute Percent Error (unit: %) (MAPE) المتوسط النسبي لخطأ التنبؤ المطلق	28.348	83.756
Mean Square Error (MSE) متوسط مربعات خطأ التنبؤ	11893.43	73321.8
Root of Mean Square Error (RMSE) الجذر التربيعي لمتوسط مربعات خطأ التنبؤ	109.057	270.78

يتضح من الجدول (6) أن قيم المعايير الإحصائية لقدرة النماذج على التنبؤ كانت تؤكد أفضلية نموذج الشبكات العصبية بقيمة المعيار MAE كانت تساوي (212.225) لنموذج أريما بينما بلغت القيمة (81.797) لنموذج الشبكات العصبية، كما بلغت قيمة MAPE القيمة (83.756) لنموذج أريما، بينما بلغت القيمة (28.348) لنموذج الشبكات العصبية، كما بلغت قيمة المعيار MSE القيمة (73321.8) لنموذج أريما، كما كانت تساوي القيمة (11893.43) لنموذج الشبكات العصبية، وأخيراً المعيار RMSE بلغت قيمته (270.78) لنموذج أريما، والقيمة (109.057) لنموذج الشبكات العصبية، وجميع القيم تشير إلى أفضلية نموذج الشبكات العصبية، كما توضح مدى قدرة كل نموذج على التنبؤ بعدد المُصابين في المستقبل. وتؤكد أن نموذج الشبكات العصبية هو الأفضل في التنبؤ عن نموذج السلاسل الزمنية، حيث جميع قيم معايير التنبؤ تشير إلى أن نموذج الشبكات العصبية أقل من مثيلتها في نموذج السلاسل الزمنية. وقد يعود إلى محاكاة نماذج الشبكات العصبية إلى العقل البشري وطريقة عمل الخلايا البشرية.

8. مناقشة النتائج

لقد تم تحليل بيانات السلسلة الزمنية لأعداد الحوادث المرورية وأعداد المُصابين الشهرية في مدينة مكة المكرمة لعينة الدراسة التي اشتملت على (132) مشاهدة خلال الفترة من 1425هـ حتى 1435هـ وتم استخدام النمذجة باستخدام الشبكات العصبية الاصطناعية ومقارنتها باستخدام نماذج أريما. وقد تم في طريقة الشبكات العصبية استخدام طريقة Multilayer Perceptron في تصميم النموذج، حيث كانت القيم كما في جدول (1) تشير إلى استخدام (72.7%) من السلسلة الزمنية للتدريب و(27.3%) للاختبار (testing)، وقد بلغ متوسط الخطأ النسبي (Relative Error) الذي يقيس مدى الاختلاف بين المخرجات الفعلية والمخرجات التقديرية (0.545)، وهو يشير إلى انخفاض مستوى الاختلاف أو التباين بدرجة عالية. فالقيمة كلما اقتربت من الصفر كان أفضل، ويشير إلى ملائمة القيمة الحقيقية للقيم المقدرة كما يوضح الشكل (2) مدى تقارب القيم المقدرة بنموذج الشبكات العصبية (عدد المُصابين المقدر). وقد يعود السبب إلى محاكاة الشبكات العصبية في بنائها للخلايا العصبية لدى الإنسان ومحاكاة العقل البشري وما تتمتع به في نمذجة البيانات، مما يشير إلى جودة النموذج. وفي المقابل تم تحليل السلسلة الزمنية باستخدام نماذج أريما باستخدام برنامج (Eviews 10) الذي يستطيع تحديد أفضل نموذج، وقد كان النموذج الأفضل (ARIMA (4, 0, 2)، حيث كان أقل AIC كما هو موضح في الشكل (4).

وبالنظر إلى أفضلية النموذج المستخدم يتضح من جدول (6) أن قيم معايير دقة التنبؤ (APE, MAE, RMSE, MSE) تشير جميعها إلى أفضلية نموذج الشبكات العصبية على نموذج أريما، وهذا يؤكد استخدام نماذج الشبكات العصبية في نمذجة بيانات السلسلة الزمنية، وهذه النتائج تتفق مع ما توصلت إليه دراسة (Hansen et al., 1999; Cubiles-de-la- Vega et al., 2000) في التأكيد على أفضلية النمذجة باستخدام الشبكات العصبية مقارنة بنماذج

● القيام بدراسات تقويمية باستخدام معايير دقة التنبؤ المختلفة MAE, MAPE, RMSE, MSE للمقارنة بين طرق التنبؤ المستخدمة في تحليل بيانات السلسلة الزمنية.

المراجع

أولاً: المراجع والمصادر العربية:

الجراح، نوال. (2011م). كفاءة طريقي الشبكات العصبية وطريقة بوكس جنكيز في التنبؤ مع حالات تطبيقية في العراق، *مجلة الإدارة والاقتصاد*، 34(89)، 174-194.

طاقية، البيومي و الوصيفي، الشيماء. (2012م). التنبؤ باستخدام الدمج بين الشبكات العصبية الاصطناعية ونماذج بوكس وجينكينز: دراسة تطبيقية، *المجلة المصرية للدراسات التجارية*، 36(2)، 527-548.

العباسي، عبد الحميد. (2004م). المقارنة بين استخدام الشبكات العصبية وسارما للتنبؤ بأعداد الوفيات الشهرية الناتجة عن حوادث المرور بالكويت، *المجلة العربية للعلوم الإدارية*، 11(3)، 333-359.

المالكي، مرضي. (2017م). طريقة " بوكس-جينكينز Jenkins-Box" في تحليل السلاسل الزمنية والتنبؤ: دراسة تطبيقية على أعداد الحوادث المرورية و أعداد المصابين في المملكة العربية السعودية. *مجلة الفكر الشرطي*، 26(101)، 177-215.

نجد، منعم عزيز. (2017م). *التطبيق والتنبؤ باستخدام طرق السلاسل الزمنية*، بابليشينغ، المانيا: دار النشر نور. الرقم الدولي المرجعي: 4-96826-330-3-978.

مطر، ظافر وإلياس، انتصار. (2010م). تحليل ونمذجة السلسلة الزمنية لتدفق المياه الداخلة إلى مدينة الموصل دراسة مقارنة، *المجلة العراقية للعلوم الإحصائية*، 10(18)، 1-32.

النجار، عبد الله. (2007م). استخدام بعض النماذج الإحصائية في تقدير عدد حوادث السيارات في المملكة العربية السعودية وفقاً لأسباب حدوثها. *مجلة البحوث الأمنية*، 16(3)، 133-186.

أريما. كما تتفق مع ما توصلت إليه دراسة (العباسي، 2004م؛ Landaras et al., 2009)، وكذلك دراسة (مطر وإلياس، 2010م؛ الجراح، 2011م؛ Sanchez et al., 2013) وفي جانب المقارنة كذلك تتفق مع دراسة (Mishra & singh, 2013; Adebisi at al., 2014; Baker & Iqelan, 2017) والتي أكدت على أفضلية النمذجة باستخدام الشبكات العصبية.

9. الخاتمة

حاولت الدراسة المقارنة بين أداء نموذج الشبكات العصبية ونماذج أريما للتنبؤ بأعداد المصابين في حوادث الطرق بمدينة مكة المكرمة، ومن خلال تطبيق النموذجين على بيانات الدراسة وجد أن نموذج الشبكات العصبية أفضل أداءً من نموذج أريما بشكل ملحوظ، ونظرًا لكون النمذجة باستخدام الشبكات العصبية لا تتطلب شروط معينة مثل الخطية؛ لذا كان أداؤها أفضل من نماذج أريما، كما أنها لا تحتاج إلى خطوات أساسية للتوصل إلى نموذج التنبؤ الأفضل. ويمكن تطبيق نموذج الشبكات العصبية في التنبؤ بالسلسلة الزمنية المكونة من أعداد المصابين الشهرية الناتجة عن حوادث الطرق.

وفي ضوء نتائج هذه الدراسة يقترح الباحث بعض التوصيات التي تساعد في استخدام الشبكات العصبية ونماذج أريما في تحليل بيانات السلاسل الزمنية لبناء نماذج تنبؤية، وأهم هذه التوصيات ما يلي:

- استخدام أكثر من طريقة في تحليل بيانات السلسلة الزمنية.
- تُعد نماذج الشبكات العصبية أفضل الطرق التنبؤية ويمكن للباحثين استخدامها خصوصاً مع توفر البرامج الإحصائية المتقدمة التي تدعم استخدام هذه النماذج.
- إجراء المزيد من الدراسات للمقارنة بين طرق التنبؤ على ظواهر في مجالات مختلفة وأحجام مختلفة.

- <https://pdfs.semanticscholar.org/4963/3120a6410211dc21a1ab0428cfc0daf49a8d.pdf>.
- Hagan, M., Demuth, H. Beale, M. & De Jesus, O. (2014). *Neural network Design (2nd ed)*. ISBN 978-0-9717321-1-7. Retrieved from <https://hagan.okstate.edu/NNDesign.pdf>.
- Hamilton, J. (1994). *Time Series Analysis*. New Jersey, USA: Princeton University Press. ISBN: 0-691-04289-6.
- Hansen, J., McDonald, J., & Nelson, R. (1999). Time series prediction with genetic – algorithm designed neural networks: An empirical comparison with modern statistical models. *Computational Intelligence*, 15(3), 171-184. doi: 10.1111/0824-7935.00090.
- Ihueze, C. C., & Onwurah, U. O. (2018). Road traffic accidents prediction modelling: An analysis of Anambra State, Nigeria. *Accident Analysis and Prevention*, 112, 21-29. doi: 10.1016/j.aap.2017.12.016.
- Kunt, M.M., Aghayan, I., & Noii, N. (2011) Prediction for traffic accident severity: comparing the artificial neural network, genetic algorithm, combined genetic algorithm and pattern search methods, *Transport*, 26: 353-366. doi: 10.3846/16484142.2011.635465.
- Landeras, M., Ortiz-Barredo, A. & Lopez, J. (2009). Forecasting weekly evapotranspiration with ARIMA and artificial neural network models. *Journal of Irrigation and Drainage Engineering*, 135(3), 323-334. doi : 10.1061/(ASCE)IR.1943-4774.0000008/
- Lee, C., Sehwan, Y., & Jongdae, J. (2007). Neural network model versus SARIMA model in forecasting Korean stock price index (KOSPI). *Issues in Information System*, 3(2), 372-378.
- Makridakis, S., Wheelwright, S. & McGee, V. (1997). *Forecasting methods and applications*. 3rd ed., New York, USA: Jon Willy & Sons. ISBN: 978-0-471-53233-0.
- Matar, Z. & Elias, E. (2010), Analysis and modeling time series of water flow into Mosul city: A Comparative Study (in Arabic), *Iraqi Journal of Statistical Sciences*. 10(18), 1-32.
- Merh, N. Saxena, V. of Pardasani, k. (2010). A comparison between hybrid approaches of ANN and ARIMA for Indian stock trend forecasting. *Journal of Business Intelligence*, 8(2), 23-43. Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/dba5/b2ac2e86a89ea820d68d8b58321c863f7996.pdf>.
- Mishra, G., Singh, A. (2013). A study on forecasting prices of groundnut oil in Delhi by ARIMA methodology and artificial neural networks. *Agris on-line Papers in Economic and Informatics*, 5(3),
- REFERENCES**
- Adebiyi, A., Adewumi, A., & Ayo, C. (2014). Comparison of ARIMA and Neural Networks Models for Stock price prediction. *Journal of Applied Mathematics*, 2014(Article ID 614342), 1-7. doi: 10.1155/2014/614342. Reterivied from <https://www.hindawi.com/journals/jam/2014/614342/>
- Agung, I G. N. (2012). *Time Series Data Analysis Using Eviews*. Singapore: John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd. ISBN-13: 978-0470823675.
- Al Maliki, M. (2017). Jenkins-Box method in time series analysis and prediction: an empirical study on the number of traffic accidents and number of injured persons in Saudi Arabia (in Arabic). *Journal of Police Thought*, 26(101), 177-215.
- Alabasi, M. (2004), Comparison between the use of neural networks and SAREMA to predict the monthly deaths resulting from traffic accidents in Kuwait (in Arabic), *Arab Journal of Administrative Sciences*, 11(3), 333-359.
- Aljarah, N. (2011). The efficiency of neural networks and the box Jenkins method in predicting applied cases in Iraq (in Arabic). *The Magazine of Economics & Administration*, 34(89), 174-194.
- Alkheder, S., Taamneh, M., and Taamneh, S. (2016) Severity Prediction of Traffic Accident Using an Artificial Neural Network. *Journal of forecasting*, 36(1), 100-108. doi: 10.1002/for.2425.
- Al-Najjar, A. (2007). The use of some statistical models in estimating the number of car accidents in the Kingdom according to the causes of occurrence (in Arabic). *Journal of Security Research*, 16(37), 133-186.
- Baker, S. & Iqelan, B. (2017). Comparative Approach of box-Jenkins models and artificial neural network models on births per month in Gaza strip using R. *IUG Journal of Natural studies*, 25(2), 338-344.
- Cryer, J. (1986). *Time Series Analysis*. London: Bookman Productions.
- Cubiles-de-la-Vega, M., Pino-Mejías, R., Pascual-Acosta, A. & Muñoz-García, J. (2002). Building neural network forecasting models from time series ARIMA models: A procedure and a comparative analysis. *Intelligent Date Analysis*, 6(1), 53-56.
- Gheyas, I. & Smith, L. (2009). A neural network approach to time series forecasting. *Proceedings of the World Congress on Engineering 2009 Vol II WCE 2009*, London, U.K. ISBN: 978-988-18210-1-0. Retrieved from

- Sanchez, A., Ordone, C., Lasheras, F., Juez, F. & Roca-Pardinas, J. (2013). Forecasting SO₂ pollution incidents by means of Elman Artificial Networks and ARIMA models. *Abstract and Applied Analysis*, Article ID 238259. doi: 10.1155/2013/238259. Retrieved from <https://www.hindawi.com/journals/aaa/2013/238259/>.
- Takiah, B. & Al Wasafe, S. (2012). Predicting the use of artificial neural networks and Box and Jenkins models: an empirical study (*in Arabic*). *Egyptian Journal of Business Studies*, 36(2), 527-548.
- Zhang, X., Pang, Y., Cui, M., Stallones, L., Xiang, Z. (2015). Forecasting mortality of road traffic injuries in China using seasonal autoregressive integrated moving average model. *Annals of Epidemiology*, 25(1), 101-106. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.10.015
- 25-34. Retrieved from https://ageconsearch.umn.edu/record/157527/files/aris_on-line_2013_3_mishra_singh.pdf.
- Mohammed, M. A. (2017). *Application and forecasting using time series methods (in Arabic)*, Bahnhofstraße, Germany: Noor Publishing. ISBN: 978-3-330-96826-4.
- Pankratz, A. (1983). *Forecasting with univariate box – Jenkins models concepts and cases*. New York, USA: Jon Willy & Sons.
- Montgomery, D., Jennings, C. & Kulahci, M. (2008). *Introduction to time series analysis and forecasting*. 2nd ed., New Jersey, USA: John Wiley & Sons. ISBN: 978-0-471-65397-4.
- Safi, S. (2017). Using ANNs and ARIMA models to make accurate forecasts for Palestinian official statistics based on simulation and empirical application. *IUG Journal of Natural studies*, 25(2), 106–116.

- population. *J Sex Med.*, 5(8), 1923-1931. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00876.x.
- Linnet, O. I. & Ogrinc, F. G. (1996). Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 334(14), 873-877. doi: 10.1056/NEJM199604043341401.
- Mazo, E. B., Dmitriev, D. G., Gamidov, S. I., & Ovchinnikov, R. I. (2002). Sildenafil and alprostadil in the combined drug therapy of erectile dysfunction. *Urologia*. (3), 39-43. PMID: 12180059.
- Medscape (2013). Topical ED treatment vitaros approved in Europe. Medscape Medical News. Retrieved from <https://www.medscape.com/viewarticle/805568>.
- Moreland, R. B., Hsieh G., Nakane M., & Brioni, J. D. (2001). The Biochemical and neurologic basis for the treatment of male erectile dysfunction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (JPET)*. 296(2), 225-234. PubMed: 11160602.
- Pollen, J. J. & Dreilinger, A. (1984). Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology*, 23(3), 303-304. doi: 10.1016/S0090-4295(84)90053-0.
- Radwan, D. M. & Kamel, E. L. (2011). A histological and immunological study on human penile cavernosal tissue with viewpoint of venogenic erectile dysfunction. *The Egyptian Journal of Histology*, 34(1), 92-102. doi: 10.1097/01.EHX.0000395195.49207.98.
- Randhawa, M. A. & Alrowaili, M. G. (2017). Abstinence, Marriage and Religions for the Prevention and Control of HIV Infection and Other Sexually Transmitted Diseases. *JAIDS Clin Re.*, 8(7), 1-5. doi:10.4172/2155-6113.1000715. Retrieved from <https://www.omicsonline.org/open-access/abstinence-marriage-and-religions-for-the-prevention-and-control-of-hiv-infection-and-other-sexually-transmitted-diseases-2155->
- Rouzi, A. A., Sahly, N., Sawan, D., Kafy, S. & Alzaban, F. (2015). The prevalence of sexual dysfunction in the female health care providers in Jeddah, Saudi Arabia. *Sci Rep.*, 5(7905), 1-3. doi: 10.1038/srep07905. Retrieved from <https://www.nature.com/articles/srep07905.pdf?origin=ppub>.
- Selvin, E., Burnett, A. L., & Platz, E. A. (2007). Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the U.S. *Am J Med.*, 120(2), 151-157. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.06.010.
- Simonsen, U., Comerma-Steffensen, S., & Andersson, K. E. (2016). Modulation of Dopaminergic Pathways to Treat Erectile Dysfunction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 119(Suppl 3), 63-74. doi: 10.1111/bcpt.12653.
- Swami, M. (2010). Development: Male versus female. *Nature Reviews Genetics*, 11, 96. doi:10.1038/nrg2739.
- Textbook Equity Edition (2014). Development of the male and female reproductive systems. In *Anatomy and Physiology* volume 3 of 3 (pp. 1204-1214), USA: Lulu Press, Inc. ISBN: 978-1-304-84002-8. Retrieved from <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/27-3-development-of-the-male-and-female-reproductive-systems/>.
- The Northern Menopause Society (NMAS). (2018). Changes at Midlife. Retrieved from <http://www.menopause.org/for-women/sexual-health-menopause-online/changes-at-midlife>.

- horizons. *Arab J Urol.*, 11(3), 222–229. doi: 10.1016/j.aju.2013.07.009.
- Frank, E., Anderson, C., & Rubinstein, D. (1978). Frequency of sexual dysfunction in "normal" couples. *N Engl J Med.*, 299(3), 111-115. doi: 10.1056/NEJM197807202990302.
- Gresser, U. & Gleiter, C. H. (2002). Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors; sildenafil, vardenafil and tadalafil; review of literature. *Eur J Med Res.*, 7(10), 435-446. PMID: 12435622.
- Greven, K. M., Case, L.D., Nycum, L. R., Zekan, P. J., Hurd, D. D., Balcueva, E.P., Ernie P. G., Mills, M., Zon, R., Flynn, P. J., Biggs, D., Shaw, E. G., Lesser, G., & Naughton. M. J. (2015). Effect of ArginMax on sexual functioning and quality of life among female cancer survivors: results of the WFU CCOP Research Base Protocol 97106. *J Community Support Oncol.* 13(3), 87-94. doi: 10.12788/jcso.0114.
- Hamur, H., Duman, H., Keskin, E., Inci, S., Kucuksu, Z., Degirmenci, H., & Topal, E., (2015). The relation between erectile dysfunction and extent of coronary artery disease in the patients with stable coronary artery disease. *Int J Clin Exp Med.*; 8(11), 21295–21302. PMID: 26885069.
- Huang, S. A. & Lie, J. D. (2013). Phosphodiesterase-5 (PDE₅) inhibitors in the management of erectile dysfunction. *P. & T.*, 38(7), 407-419. PMID: PMC3776492.
- Ito, T., Kawahara, K., Das, A., & Strudwick, W. (1998). The effects of ArginMax, a natural dietary supplement for enhancement of male sexual function. *Hawaii Med J.* 57(12), 741-744. PMID: 9893389.
- Jannini, E. A., d'Amati, G., Lenzi, A. (2005). Histology and immunohistochemical studies of female genital tissue. In I. Goldstein, C. M. Meston, S. Davis, & A. Traish (Eds), *Women's Sexual Function and Dysfunction: Study, Diagnosis and Treatment* (pp. 125-133), London, UK: Taylor & Francis Group. ISBN: 1842142631. Retrieved from <http://yeswecum.org/wp-content/uploads/2015/10/janinni.pdf>.
- Jaspers, L., Feys, F., Bramer, W. M., Oscar, H., Franco, O. H., Leusink, P., & Laan, E. T. M. (2016). Efficacy and safety of flibanserin for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in women a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine.* 176(4), 453–462. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8565.
- Kalka, D., Domagała, Z., Rakowska, A., Womperski, K., Franke, R., Sylwina-Krauz, E., Stanis, J., Pilot, M., Gebala, J., Rusiecki, L., & Pilecki, W. (2016). Modifiable risk factors for erectile dysfunction: an assessment of the awareness of such factors in patients suffering from ischaemic heart disease. *Int J Impot Res*, 28(1), 14-9. doi: 10.1038/ijir.2015.26.
- Kaminetsky, J. (2008). Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 20, S3-S10. doi:10.1038/ijir.2008.16.
- Kim, S. W., Jeong, S. J., Munarriz, R., Kim, N. N., Goldstein, I., Traish, A. M. (2003). Role of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in regulation of vaginal blood flow. *Int J Impot Res.* 15(5), 355–361. doi: 10.1038/sj.ijir.3901038.
- Lewis, R. W., Fugl-Meyer, K. S., Bosch, R., Fugl-Meyer, A. R., Laumann, E. O., Lizza, E., & Martin-Morales, A. (2004). Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med*, 1(1), 35-39. doi: 10.1111/j.1743-6109.2004.10106.x.
- Liao, Q., Zhang, M., Geng, L., Wang, X., Song, X., Xia, P., Lu, T., Lu, M., & Liu, V. (2008). Efficacy and safety of alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study in chinese

- trieved from <https://www.noblequran.com/translation/>.
- Allahdadi, K. J., Tostes, R. C., & Webb, R. C. (2009). Female sexual dysfunction: Therapeutic options and experimental challenges. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 7(4), 260-269. PMID: 19538161.
- Alsibiani, S. A. (2014). Effects of pregnancy on sexual function. Findings from a survey of Saudi women. *Saudi Med J*, 35(5), 482-487. PMID: 26108601.
- Anaissie, J. & Hellstrom, W. J. G. (2016). Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: A review. *Res Rep Urol.*, 8, 123-131. doi: 10.2147/RRU.S68560.
- Andersson K. E. (2011). Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev* 63, 811– 859,
- Attaky, A. (2017). The prevalence of sexual dysfunction among Arab female living in Saudi Arabia. *J Sex Med*, 14(5), e328. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.04.711.
- Basson, R., McInnes, R., Smith, M. D., Hodgson, G., & Koppiker, N. (2002). Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gen Based Med.*, 11(4), 367-377. doi: 10.1089/152460902317586001.
- Berman, J. R., Berman, L. A., Lin, H., Flaherty, E., Lahey, N., Goldstein, I., & Cantey-Kiser, J. (2001). Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther.*, 27(5), 411-202. doi: 10.1080/713846815.
- Caruso, S., Intelisano, G., Lupo, L., & Agnello, C. (2001). Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: A double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *BJOG*, 108(6), 623-628. doi: 10.1016/S0306-5456(00)00143-1.
- Coleman, R. A., Smith, W. L., & Narumiya, S. (1994). International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev.*, 46(2):205-29. PMID: 7938166.
- Dean, R. C. & Lue, T. F. (2005). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005, 32(4): 379-395. doi: 10.1016/j.ucl.2005.08.007
- Dinsmore, W.W. (1990). Medical treatment of impotence with papaverine and phentolamine intracavernosal injection. *Ulster Med J*, 59(2), 174-176. PMID: 2278115.
- Eardley, I., Donatucci, C., Corbin, J., El-Meliegy, A., Hatzimouratidis, K., McVary, K., Munarriz, R., & Lee, S. W. (2010). Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 7(1 Pt 2), 524-540. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01627.x.
- El-Sakka, A. I. (2012). Erectile dysfunction in Arab countries. Part I: Prevalence and correlates. *Arab J Urol.*, 10(2), 97-103. doi: 10.1016/j.aju.2012.01.004.
- Faubion, S. S. & Rullo, J. E. (2015). Sexual dysfunction in women: A practical approach. *Am Fam Physician.*, 92(4), 281-288.
- Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J., & McKinlay, J. B. (1994). Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.*, 151(1), 54-61. doi: 10.1016/S0022-5347(17)34871-1.
- Ferguson, J. E. & Carson, C. C. (2013). Phosphodiesterase type 5 inhibitors as a treatment for erectile dysfunction: Current information and new

lial cells of sinusoids, smooth muscle fibers, fibrous and elastic tissue around sinusoids and arteries. Relaxation of smooth muscle in the cavernous tissue is crucial for penile erection in males, as well as sex arousal response in the female genitals. Involvement of NO-cGMP and PGE1-cAMP pathways in the relaxation of smooth muscle of cavernous tissues is also common in both sexes. Risk factors which cause male and female erectile dysfunction are also similar, like age, atherosclerosis, hypertension, diabetes and hyperlipidemia, etc. Consequently, there are similarities in the drug management of male and female sex disorders. Both benefit, more or less, from PDE-5 inhibitors (Like Sildenafil) and PGE1 analog (Alprostadil), NO donar (Arginine) and central dopaminergic modulators (Apomorphine and Filbanserin).

ABBREVIATIONS

AA: arachidonic acid, **AC:** adenylate cyclase, **Ach:** Acetylcholine, **ATP:** adenosine triphosphate, **cAMP:** cyclic adenosine monophosphate, **cGKI:** cGMP-dependent protein kinase type I, **cGMP:** cyclic guanosine monophosphate, **CGRP:** calcitonin gene-related peptide, **ED:** erectile dysfunction, **eNOS:** endothelial nitric oxide synthase (endothelial NOS), **EP:** Episode, **EP-2:** Episode 2, **ET:** Endothelin, **ET_A:** endothelin receptors, **ET_B:** endothelin receptors, **FDA** or **USFDA:** Food and Drug Administration, **FSAD:** female sex arousal disorder, **GC:** guanylyl cyclase, **GTP:** guanosine triphosphate, **iNOS:** in-

ducible nitric oxide synthase, **IP3:** inositol triphosphate, **L-Arg:** Larginine, **MED:** Male Erectile Dysfunction, **NANC:** non-adrenergic-noncholinergic, **NDDI:** norepinephrine-dopamine disinhibitor, **NEP:** neutral endopeptidase, **Nnos:** neuronal nitric oxide synthase (or) neuronal NO synthase, **NO:** Nitric oxide (NO), **NO-cGMP:** Nitric Oxide -cyclic guanosine monophosphate, **NO-NOS:** Nitric oxid-nitric oxide synthase, **NOS:** nitric oxide synthase, **PDE-3:** phosphodiesterase type 3, **PDE-5:** phosphodiesterase type 5, **PDE-6:** phosphodiesterase 6, **PDE-11:** phosphodiesterase 11, **PG:** Prostaglandins, **PGE:** Prostaglandin, PGE-1 receptor, **PGE-1:** prostaglandin, **PGE1:** Prostaglandin E-1, **PGE1-cAMP:** Prostaglandin E-1-cyclic adenosine monophosphate, **PGF2a:** Prostaglandin F2a., **PKA:** protein kinase A, **PKG:** protein kinase G, **PLC:** phospholipase C, **PO₂:** partial pressure of oxygen, **PSA:** prostate-specific antigen, **SRY:** Sex-determining Region of the Y chromosome, **SSRIs:** selective serotonin reuptake inhibitors, **VIP:** vasoactive intestinal peptide, **VIPR:** vasoactive intestinal peptide receptor.

REFERENCES

- Albersen, M., Mwamukonda, K. B., Shindel, A. W., & Lue, T. F. (2011). Evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Med Clin North Am*, 95(1), 201-212. doi: 10.1016/j.mcna.2010.08.016.
- Al-Hilali, M. T. & Khan, M. M. (1996). Interpretation of the meanings of the Noble Qur'an. Houston, Texas: Darussalam Publishers & Distributors. Re-

minerals (ArginMax for women) has demonstrated positive results in the treatment of female sex arousal disorder, Greven, Case, Nycum, Zekan, Hurd, Balcueva, Ernie, Mills, Zon, Flynn, Biggs, Shaw, Lesser & Naughton, 2015).

7.2.4 Estrogen

Estrogen plays a vital role in the regulation of female sexual function. Alterations in estradiol levels can result in vaginal wall smooth muscle atrophy and increased vaginal canal acidity, ultimately leading to discomfort and stress (The Northern American Menopause Society, 2018).

Topical estrogen preparations have been shown to improve vaginal dryness and irritation. However, topical creams are shown to cause an increase in serum estradiol in postmenopausal women, which indicate that systemic effects could be expected after application of these intravaginal estrogen preparations (Allahdadi *et al.*, 2009).

7.2.5 Flibanserin

Flibanserin is perhaps the only drug so far approved by FDA (in August 2015) for hypoactive sex desire disorder in premenopausal women, particularly related to the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for treatment of depression. Like Apomorphine, it increases dopamine levels in prefrontal cortex and norepinephrine levels in the brain and is described as a norepinephrine-dopamine disinhibitor (NDDI). The usual side effects include dizziness, sleepiness and nausea, (Jaspers, Feys, Bramer, Oscar, Franco, Leusink, & Laan, 2016).

An in depth understanding of the similarities in the immunohistochemistry, the causative factors and the pathophysiology of male and female sex disorders have led to the development of new and similar remedies in their management. For example, PDE-5 inhibitors have revolutionized the treatment of male erectile dysfunction and are also being recommended for selected cases of female arousal dysfunction. Topical alprostadil, a PGE-2 analog while approved for male erectile dysfunction is also being investigated and likely to be approved for female erectile dysfunction (i.e. to enhance female sex desire and arousal response). Similarly, the combination of arginine, ginseng, ginkgo and various vitamins and minerals (ArginMax for men as well as ArginMax for women) has been reported to improve the ability to maintain erection during sexual intercourse in men with erectile dysfunction and has also demonstrated positive results in the treatment of female sex arousal disorder.

8. CONCLUSIONS

The main objectives for the creation of human spouses are the propagation of race and obtaining peacefulness and pleasure. Besides fertility, healthy cavernous tissues in both male and female genitals play an important role in the process of fertilization and the achievement of pleasure and contentment during mating. Despite apparent differences, there are basic similarities between the cavernous tissues of both genders. Important histological features in cavernous tissues of genitals are endothe-

7.2 Drugs for Management of Female Sex Dysfunctions

7.2.1 PDE-5 inhibitors

PDE-5 inhibitors (e.g. Sildenafil) have revolutionized the treatment of erectile dysfunction in men. As mentioned above the physiological mechanisms involved in the relaxation of the smooth muscle of the cavernous tissue in males and females are essentially the same. But the same effectiveness of PDE-5 inhibitors has not been found in female sex disorders. Early clinical trials conducted in women with sex disorders showed that sildenafil improved the ability to achieve orgasm and arousal, (Berman, Berman, Lin, Flaherty, Lahey, Goldstein & Cantey-Kiser, 2001; Caruso, Intelisano, Lupo, & Agnello, 2001; Basson, McInnes, Smith, Hodgson, & Koppiker, 2002.). However, another study did not report beneficial effects of the PDE-5 inhibitor in women suffering from a broader spectrum of female sex disorders, (Uckert, Oelke, Albrecht, Stief, Jonas, & Hedlund, 2007). Inconsistent reports on the effects of sildenafil between male and females may be explained by the differences in the PDE isoforms (Coleman, Smith, & Narumiya, 1994). Further studies are needed to evaluate the effectiveness of PDE-5 and phosphodiesterase type 3 (PDE-3) inhibitors in various female sex disorders that could increase cGMP or cAMP, relax smooth muscle of cavernous tissue and increase blood flow in vagina, clitoris and labia majora.

7.2.2 Prostaglandins

Prostaglandins (PG) are found in virtually all tissues and organs and are involved in many physiological functions, including blood flow regulation. PGE-1 [via Prostaglandin E1 receptor type 2 (EP2 receptors)] causes smooth muscle relaxation in the penile and vaginal smooth muscle, EP-2 activation by PGE-1 leads to increases in cAMP and smooth muscle relaxation (Anderson, 2011). In a recent randomized, double blind, placebo-controlled study on 400 female patients (pre- and post-menopausal) with female sex arousal disorder (FSAD) the topical application of an analog of PGE-1, Alprostadil, displayed an improved sexual arousal rate when applied prior to vaginal intercourse (Liao, Zhang, Geng, Wang, Song, Xia, Lu, Lu, & Liu, 2008). Topical alprostadil is a potential new therapy for the treatment of FSAD, however, more studies are needed to confirm the findings and its approval.

7.2.3 Nitric oxide donors

As mentioned above, activation of NO-cGMP system is a potential site for pharmacological intervention for management of female sex arousal disorder. L-arginine is the substrate for NO production in the endothelial cells of cavernous tissue in vagina. NO activates GC enzyme and increase cGMP formation, which relaxes the smooth muscle of cavernous tissue, increases vascularity and secretions, particularly in the anterior part of vagina. A combination of arginine, ginseng, ginkgo, damamiana and various vitamins and

erectile dysfunction and the response rate is around 40 to 70%. Overdose may cause priapism and prolonged use can lead to fibrosis, (Linnet & Ogrinc, 1996; Albersen, mukonda, Shindel, & Lue, 2011). Recently, Alprostadil topical cream has been approved in Europe and Canada (Medscape, 2013), and provided an erectile response in 67%–75% of patients (Anaissie & Hellstrom, 2016) with minimal side effects, only transient local irritation and erythema in 1-2% of persons. Alprostadil and sildenafil combination was found to be more effective than individual drugs (Mazo, Dmitriev, Gamidov, & Ovchinnikov, 2002).

7.1.3 Papaverine and phentolamine

Papaverine is a phosphodiesterase-3 inhibitor and Phentolamine an alpha adrenergic blocker. Both dilate the smooth muscle of arteriols around the sinusoids of the cavernosa, increase blood flow and cause erection. Their vasodilatory effect is rather non-specific, and arterial hypotension and orthostatic hypertension are common complications. Rarely, myocardial infarction may occur in cardiovascular risk patients (Traish, Gupta, Gallant, Huang, & Goldstein, 1998; Eardley, Donatucci, Corbin, El-Meliegy, Hatzimouratidis, McVary, Munarriz, & Lee, 2010; Dinsmore, 1990). They were usually given in combination directly into cavernous tissue and are seldom used nowadays.

7.1.4 Apomorphine

The PDE-5 inhibitors (e.g. sildenafil) are more effective in patients with erectile dysfunction (ED) of vascular origin, but

are insufficient in around 30% of patients, particularly, who o have neuronal problem. Therefore, there is a need to develop new remedies for such patients. It has been reported that Dopamine D₁ (D₁, D₅) - and D₂ (D₂-D₄)-like receptors in the paraventricular area, the medial pre-optic area, the spinal cord, and in the erectile tissue are involved in erection. Dopamine agonists used in the treatment of Parkinson's disease are associated with increase in libido. For example apomorphine, which is a non-selective dopamine receptor agonist, with relatively greater effect on dopamine D₂-like receptors in brain, enhances central nervous erectile signals and improves ED. However, nausea and vomiting are its common side effects, (Simonsen, Comerma-Steffensen, & Andersson, 2016).

7.1.5 Arginine preparations

L-arginine provides NO in the endothelial cells of penile cavernous tissue. NO activates Guanyl Cyclase enzyme and increase cGMP formation, which relaxes the smooth muscle of cavernous tissue, increases blood flow in the corpora spongiosa, causing erection. A combination of arginine, ginseng, ginkgo and various vitamins and minerals (ArginMax for men), when evaluated for efficacy in patients with erectile dysfunction improved the ability to maintain erection during sexual intercourse in 88.9% without significant side effects (Ito, T., Kawahara, K., Das, A., & Strudwick, W. 1998).

7. DRUGS FOR MANAGEMENT OF MALE AND FEMALE SEX DISORDERS

7.1 Drugs for Management of Male Erectile Dysfunction

7.1.1 Phosphodiesterase-5 inhibitors

Sildenafil, the first PDE-5 inhibitor was approved by Food and Drug Administration (FDA or USFDA) in 1998. Its onset of action is around 30 minutes, which lasts for about 2-4 hrs. In 2003, vardenafil and Tadalafil were approved, offering patients alternative options. Avanafil was approved in 2012, offering a faster onset of action (15 minutes). The oral disintegrating tablet formulation of vardenafil also has a faster onset of action (15 minutes). Both Vardenafil and Avanafil are slightly longer acting than sildenafil (4-5 hours). Tadalafil has similar onset of action to Sildenafil (around 30 minutes) but its effect remains for about 36-hours and is nicknamed as the “weekend pill”. Tadalafil is also approved for the treatment of Benign Prostatic Hypertrophy (Huang & Lie, 2013).

The mode of action of PDE-5 inhibitors is related to the NO-cGMP pathway mentioned above. The cGMP is the second messenger that sets in vascular and sinusoidal smooth muscle relaxation, increases blood flow into the sinusoids of the cavernous tissue and leads to erection of the penis. PDE-5 enzyme inactivates cGMP to GMP, causing termination of erection. PDE-5 inhibitors promote and sustain erection by increasing the availability of cGMP (Ferguson & Carson, 2013).

PDE-5 inhibitors currently available are almost equally effective and the success rate

to achieve erection is around 80-84%. Common side effects of these drugs include headache, facial flushing, nasal congestion and dyspepsia; which are probably related to moderate vasodilatation they can cause. For the same reason they have mild hypotensive effect and should not be used in patients who have arterial or orthostatic hypotension, cardiac failure and other serious cardiac illnesses. Treatment with PDE-5 inhibitors is also contraindicated in patients receiving nitrates (Nitroglycerine, Isosorbide mononitrate and Isosorbide dinitrate, etc) or other NO-donors (Like Nicorandil), or other vasodilators (Amlodipine, captopril and hydralazine, etc.). Sildenafil and vardenafil may cause visual changes, blurred vision and defective color perception, related to inhibition of phosphodiesterase 6 (PDE-6) with higher doses. Tadalafil can frequently cause back and muscle pain due to a significant inhibition of phosphodiesterase type 11 (PDE-11). Other consequences of PDE-11 inhibition need further investigations (Gresser & Gleiter, 2002).

7.1.2 Prostaglandin E-1 analog, alprostadil

Alprostadil, like natural PGE-1in cavernous tissue, activates adenylcyclase (AC) and increases cAMP, which relaxes smooth muscle of corpora cavernosa, increases blood flow and produces penile erection. It is injected directly into the cavernous tissue of the penis or administered as mini-suppository in urethra. Alprostadil may be given as a second-line treatment, once oral PDE-5 inhibitors have been ineffective for treatment of

blood circulation to the vulva, the clitoris, and the vagina, as well as decrease in vaginal secretions. A woman is distressed by a consistent lack of lubrication and other physical signs of arousal, compared to what she used to experience in the past (at a younger age), she then develops "Female Sexual Arousal Disorder" (The Northern American Menopause Society, 2018).

6.2.2 Orgasm Disorders

Orgasm is a sensation of intense pleasure creating an altered consciousness state accompanied by pelvic striated circum-vaginal musculature and uterine/anal contractions and myotonia that resolves sexually-induced vasocongestion and induces well-being/contentment. Delayed or less intense orgasms may be a natural process of aging due to decreased genital blood flow and dulled genital sensations (Faubion & Rullo, 2015).

6.2.3 Sexual pain disorders (Dyspareunia, vaginismus and non-coital sexual pain disorder)

After menopause, when levels of estrogen

are low, the vaginal lining becomes thinner and has fewer folds, which makes it less flexible (Figure 9). Dry, fragile vulvo-vaginal tissues are susceptible to injury during coitus and ultimately lead to pain at the time of intercourse (Dyspareunia), spasm of vaginal musculature (Vaginismus) and non-coital pains, (The Northern American Menopause Society, 2018; Faubion & Rullo, 2015).

To conclude, the pathophysiology of male and female sex disorders evolves around the age related vascular changes and decrease in the smooth muscle contents of the cavernous tissue, which lead to poverty of penile erection in male and inadequate engorgement of external genitalia and vaginal secretions in the female. Because the smooth muscle relaxation of the intracavernosal sinuses plays a key role in achieving and maintaining erection in males and in the desire, the arousal response and the maintenance of vaginal lubrication in the females.

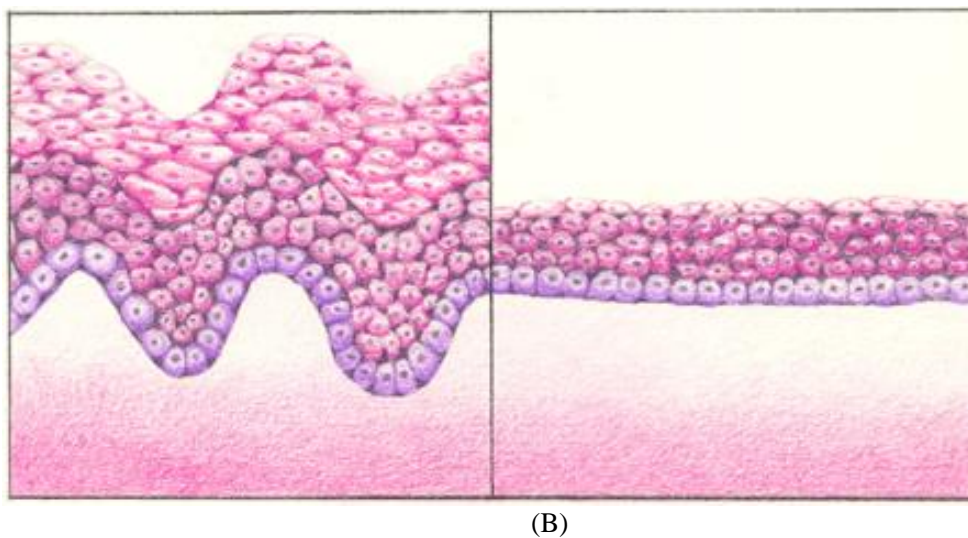


Figure 9: (A) Vaginal lining with adequate estrogen in younger women & (B) Vaginal lining with low estrogen in elderly women (The Northern American Menopause Society, 2018).

functions, the epidemiology and the risk factors are essentially similar in both genders. To mention are the age related hormonal deficiencies, atherosclerosis, cardiovascular diseases, diabetes, psychological disorders and poor health status.

6. PATHOPHYSIOLOGY OF MALE AND FEMALE SEX DISORDERS

6.1 Pathophysiology of Male erectile dysfunction

The physiology of penile erection basically involves arterial dilatation, sinusoidal relaxation & venous occlusion. In the flaccid state, vascular smooth muscles are normally contracted, allowing only a small amount of arterial flow for nutritional purposes. The blood PO₂ is about 35mmHg. Sexual stimulation triggers release of neurotransmitters (Acetylcholine) from parasympathetic nerve terminals in the cavernous tissue. This results in relaxation of the smooth muscles of arteries and around sinusoids, leading to expansion of sinusoids and erection. Expansion of sinusoids occludes the emissary veins between the inner circular and the outer longitudinal layers and decreases the venous outflow and strengthens erection. That causes an increase in PO₂ to about 90 mmHg and the intracavernous pressure to around 100 mm Hg. The pressure further increases (to several hundred millimeters of mercury) with contraction of the ischiocavernosus muscles. The ejaculation and the detumescence are triggered by contraction of smooth muscle (Dean & Lue, 2005).

Immunohistological studies in patients with erectile dysfunction have demonstrated a decrease in the smooth muscle content of penile

cavernous tissue (from 49.89% in controls to 28.58% in patients). Whereas, the cavernous collagen fibres increased (from 33.78±2.63% in controls to 62.99±4.13% in patients) and the elastic fibres in the corpora cavernosa were also decreased (from 18-.06±1.42% in controls to 5.819±1.18 in patients). As mentioned above, smooth muscle relaxation of the intracavernosal sinuses plays a key role in achieving and maintaining erection. The reduction of smooth muscle cells results in decreased intracavernosal pressure and subsequently erectile dysfunction, (Radwan & Kamel, 2011).

6.2 Pathophysiology of Female Sex Disorders

6.2.1 Desire and Arousal Disorders

Desire is usually the initial stage in the process of sex and arises from the favorable circumstances: Sight (of partner), site (bed-room), smell (perfume), or suggestion by the partner. Desire usually triggers arousal, which comprises the physical signs of sexual readiness and include; (a) engorgement/or swelling of labia, clitoris and vagina due to increase in the blood flow; (b) moistening of the vaginal lining due to increased secretions, providing lubrication; (c) the vagina grows longer and the inner and outer labia pull apart, exposing the vaginal opening; (d) breathing and heart rate speed up, muscles become tense, and nipples grow erect (The North American Society of menopause, 2018).

The vaginal atrophy and dryness associated with low estrogen that occur in the mid-life, Peri- and post- menopausal (Figure 9), can cause arousal to take longer or be harder to achieve. Less estrogen results in reduced

5. EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS FOR MALE AND FEMALE SEX DISORDERS

5.1 Epidemiology and Risk Factors for Male Erectile Dysfunction

In the 1999 US National Health & Social Life Survey, overall rate of male sexual dysfunction was reported to be 31% (Feldman, Goldstein, Hatzichristou, Krane, & McKinlay, 1994). In the Massachusetts Male Aging Study, 52% of men aged 40–70 years had some degree of erectile dysfunction (ED), (Selvin, Burnett, & Platz, 2007). The National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2002) estimated that 18.4% of men in the U.S. aged 20 years and above have ED. The prevalence is lower (5.1%) at ages between 20 and 39 years and increases to 70.2% at the age of 70 years and above, (El-Sakka, 2012). Several studies in the Middle East showed that an overall prevalence of ED was >40% in Arab men, (Kałka, Domagała, Rakowska, Womperski, Franke, Sylwina-Krauz, Stanisiz, Piłot, Gebala, & Pilecki, 2016).

The etiology of ED involves a combination of vascular, neurological, endocrinological, and psychological factors. Common risk factors for ED are: age, atherosclerosis, hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease and cigarette smoking (Nicotine). These factors are associated with vascular changes and increased sympathetic activity, leading to poverty of erection, early ejaculation and detumescence, (El-Sakka, 2012, Kałka *et al.*, 2016; Hamur, Duman, Keskin, Inci, Kucuksu, Degirmenci, & Topal, 2015; Frank, Anderson & Rubinstein, 1978).

5.2 Epidemiology and Risk Factor for Female Sex Dysfunction

The incidence of female sexual disorders is generally higher than male sex dysfunctions. In an earlier study, 76% of women described some symptom of sexual dysfunction, (Alsibiani 2014). In the 1999 US National Health and Social Life Survey, the rate of female sexual dysfunction was reported to be 43%, while in males it was 31% as mentioned above (Feldman *et al.*, 1994).

Regarding Saudi Arabia, so far, no study has been reported for an overall prevalence of female sex dysfunctions. One study only compared the sex activity in pregnant and non-pregnant sexually active females and reported no differences in the indices of sexual function between two groups. However, there was a significant decline in the indices of sexual function over time during pregnancy (Alsibiani, 2014). Another study compared sexual activity in Saudi and non-Saudi female health care providers in a tertiary hospital and overall scores of sexual function-indices were found to be 23.40 ± 4.50 and 26.18 ± 5.97 , respectively; a bit lower in Saudis (Rouzi, Sahly, Sawan, Kafy, & Alzaban, 2015). Recently, a study conducted in Arab women (Yemen, Syria, Lebanon, Morocco and Egypt) residing in Saudi Arabia reported an overall prevalence of female sex disorder of 51% (Attaky, 2017). Common risk factors associated with sexual dysfunction in women include: Cardiovascular diseases, diabetes mellitus, genitourinary diseases, psychiatric/ psychological disorders, old age (menopause) and poor general health status (Lewis, Fugl-Meyer, Bosch, Fugl-Meyer, Laumann, Lizza, & Martin-Morales, 2004). Although, the incidence of female sexual disorders is generally higher than male sex dys-

sponse in the female genitalia are essentially the same as those of male erectile tissue, mentioned above. NO produced by the sexual stimuli via parasympathetic neurons (or by estrogen in endothelial cells) enters the smooth muscle cell and binds to guanylyl cyclase (GC), which results into the production of 3'-5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) from guanosine 5'-triphosphate (GTP). cGMP activates cGMP-dependent protein kinase G (PKG), which upon activation, phosphorylates several intracellular proteins, resulting in decrease of free cytosolic calcium and ultimately dilation of the vascular smooth muscle cell. Phosphodiesterase type 5 metabolizes cGMP to 5'-GMP, thus reducing cGMP availability. Moreover, like in males, PGE1-cAMP pathway and vasoactive intestinal peptide (VIP) also participate in the relaxation of smooth

muscle of corpus cavernosum (Figure 8), (Allahdadi, Tostes, & Webb, 2009). Figures (7 and 8) depict the similarities of the biochemical factors participating in the penile erection in the male and in the arousal response of the female genitalia. In both genders, sexual stimulation enhances the production of NO via parasympathetic neurons and L-arginine in the endothelial cells. NO stimulates guanylate cyclase which then converts guanosine triphosphate (GTP) to cyclic guanosine monophosphate (cGMP), inducing an increase in intracellular cGMP, causing smooth muscle relaxation and increase in blood flow to the sinusoids. Moreover, there is an increase in the formation of endothelial PGE1, which activates adenyle-cyclase enzyme, increasing cAMP and causing smooth muscle relaxation in the cavernous tissue of both genders.

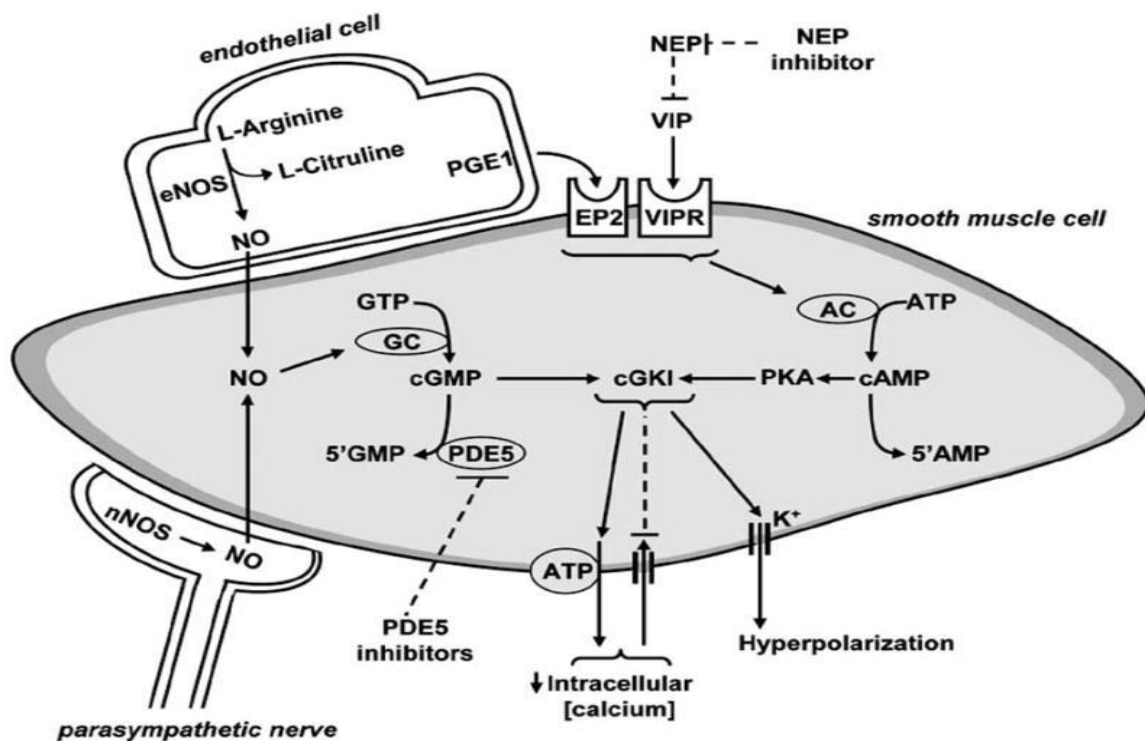


Figure 8: Biochemical factors involved in the relaxation of smooth muscle in the cavernous tissues of female genitalia (Allahdadi *et al.*, 2009).

vide NO (Via neuronal nitric oxide synthase, nNOS). Shear stress during coitus also activates the production of NO (via eNOS and iNOS). NO stimulates guanylate cyclase which then converts guanosine triphosphate (GTP) to cyclic guanosine monophosphate (cGMP), inducing a substantial increase in intracellular cGMP, causing smooth muscle relaxation. PDE-5 breaks down cGMP, leading to decrease in relaxation of smooth muscle and termination of erection. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) may play additional role in the relaxation of smooth muscle of corpus cavernosum, (Moreland, Hsieh, Nakane, & Brioni, 2001; Dean & Lue, 2005; Kaminetsky, 2008).

The influx of arterial blood is associated with an increase in blood partial pressure of oxygen (PO₂) from 20 to 40 mm Hg, when the penis is in the flaccid state, to 90–100 mm Hg during erection.

This increase in oxygen tension further activates NOS as well as prostaglandin G/H synthase (Both utilize molecular oxygen as a substrate). Prostaglandin E-1 (PGE1) synthesized by the corpus cavernosum endothelial and smooth muscle cells binds to specific PGE (EP) receptors, increases intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels and potentiates smooth muscle relaxation. The relaxed corpora cavernosa (via NO-cGMP and/or PGE1-cAMP pathways) are filled with blood, which increases intracavernosal pressure and causes occlusion of subtunical venules, and the penis becomes a blood-filled capacitor, (Moreland *et al.*, 2001; Dean & Lue, 2005; Kaminetsky, 2008).

4.2 Biochemical Factors Involved in Cavernous Tissue of Female genitalia

Biochemical factors involved in the arousal re

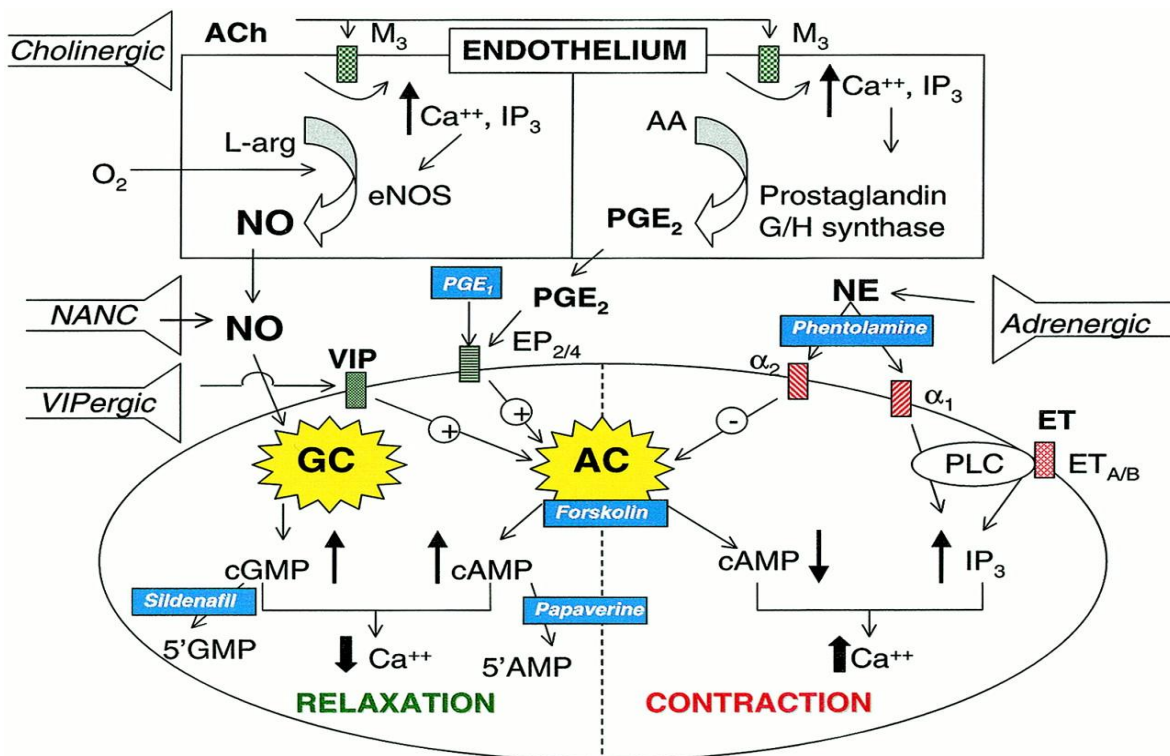


Figure 7: Biochemical factors involved in flaccidity (Contraction of smooth muscle) and erection (Relaxation of smooth muscle), (Moreland *et al.*, 2001).

sinusoids, leading to male and female erectile dysfunction.

4. BIOCHEMICAL SIMILARITIES IN THE MALE AND FEMALE CAVERNOUS TISSUES

4.1 Biochemical factors of male erectile tissue

Corpus cavernosum smooth muscle tone regulates penile flaccidity and erection (Figure 7). During flaccidity, the smooth muscle of helicine resistance arterioles and corpus cavernosum, are constricted mainly via α -adrenergic mechanisms (Sympathetic neurons and α -adrenergic receptors). Endothelin (ET), synthesized by the smooth muscle, may be partially involved

through endothelin receptors (ET_A and ET_B) present in corpus cavernosum tissue. Other vasoconstrictors Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF\alpha$) and thromboxane A_2 , which are elevated in vascular complications, such as diabetes and hypercholesterolemia, may have an important role in Male Erectile Dysfunction (MED), (Moreland, Hsieh, Nakane, & Brioni, 2001). While during erection, smooth muscle in the cavernous tissue is relaxed mainly through cholinergic mechanisms (Parasympathetic neurons and muscarinic- M_3 receptors on the endothelium). In this case, Acetylcholine increases intracellular calcium via M_3 receptors, which in turn activate eNOS and increase NO production. Besides cholinergic, nonadrenergic-noncholinergic (NANC) neurons also pro-

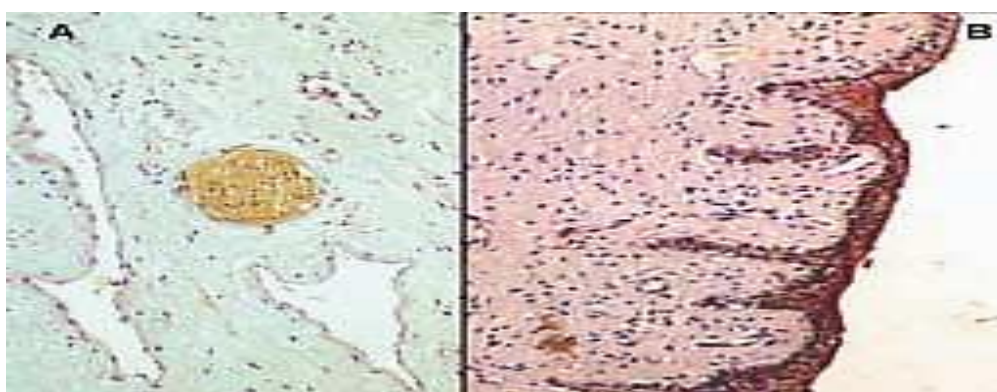


Figure 5: (A) Endothelial lining of sinusoids and a nerve fiber (Yellow) in anterior part of vagina. (B) Staining of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) with a specific antibody (Jannini *et al.*, 2005).

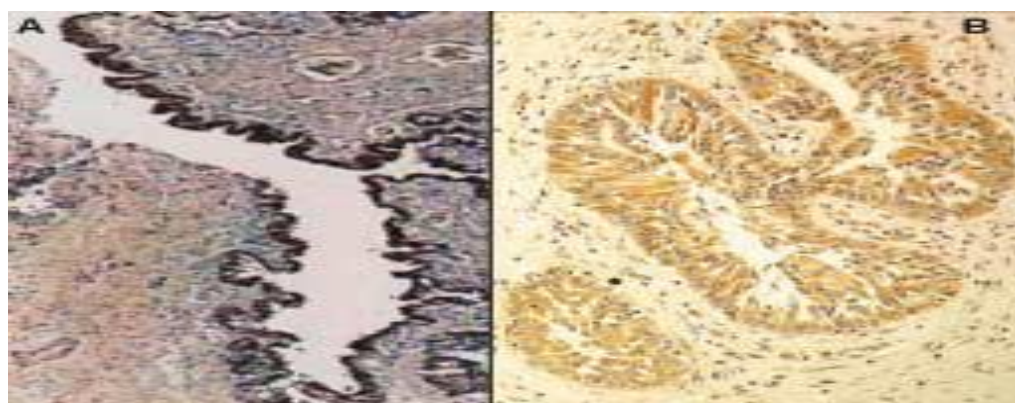


Figure 6: Immunohistochemical pictures of Skene's glands. (A) Staining of eNOS. (B) Staining of PDE-5, (Jannini *et al.*, 2005).

nis of the male and likewise consists of cavernous tissue. The sinusoids of cavernous tissue are encased by trabecular smooth muscle and connective tissue. Like men cavernosal smooth muscle fibers decreases and fibrous connective tissue increases with an increase in age (Jannini *et al.*, 2005). These changes are associated with the vascular risk factors and decrease in estrogen levels with age. The immunohistochemical studies demonstrate the presence of iNOS isoforms and phosphodiesterase type 5 (PDE-5) activity in clitoris tissues, similar to male corpora cavernosa (Figure 4), (Kim, Jeong, Munarriz, Kim, Goldstein, & Traish, 2003).

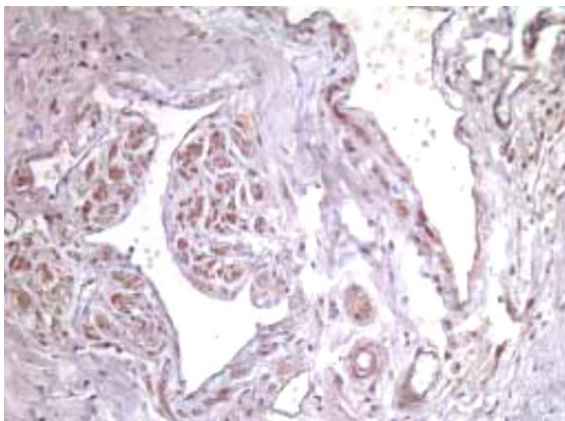


Figure 4: Smooth muscle cells around vessels of cavernous tissue in clitoris. Also showing immunohistochemical distribution of PDE-5; (Jannini *et al.*, 2005).

3.2.2 Cavernous Tissue in Vagina

Microscopic examination of the anterior part of vagina reveals the presence of sinusoids with endothelial lining and smooth muscle fibers around the sinusoids, underneath the thick inner mucosal epithelium. The mucosal epithelium is hormone-dependent (estrogen) and its secretions provide basal moisture. This basal lubrication needs an enhancement for coitus (Jannini *et al.*, 2005). Immunohistochemical studies have

demonstrated the presence of various isoforms of NOS [Neuronal (nNOS), endothelial (eNOS) and induce-able (iNOS)], which are involved in the enhancement of vaginal blood flow, engorgement of sinusoids and increase in vaginal secretion, seen during the arousal response and coitus. Some other transmitters may also be involved, like neuropeptide Y and vasoactive intestinal peptide, however, Nitric Oxide (NO) plays the major role (Figure 5), (Jannini *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2003).

3.2.3 Cavernous Tissue in Skene's Glands

Histologically, Skene's glands strongly resemble the male prostate. In many cases, they remain immature throughout life because of a lack of androgenic stimulus. They are surrounded by a non-glandular contractile system, composed of smooth muscle cells and fibrous tissue. Skene's glands smooth muscle is strongly stained when eNOS and PDE-5 -antibodies are used (Figure 6) (Jannini *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2003). Like male prostate, Skene's glands are thought to be the principal source of prostate-specific antigen (PSA) in the fluid of the so-called female ejaculate produced during stimulation of the anterior vaginal wall (Jannini *et al.*, 2005; Pollen & Dreilinger, 1984).

To conclude, penile erection in males and the arousal response in the females depend upon similar cavernous tissues in their genitals. The important histological features of the cavernous tissues in the sex organs of both genders are the sinusoids, smooth muscle and the connective tissue (Elastic and collagen fibers) in a suitable proportion. Similar age-related factors, atherosclerosis and hormonal deficiencies, disturbs this proportion and cause inadequate relaxation of smooth muscle and poor filling of

group of cells (Bi-potential cells), the mesonephric ducts (Wolffian ducts) and the paramesonephric ducts (Mullerian ducts).

3. SIMILARITIES IN HISTOLOGY OF MALE & FEMALE GENITALIA

3.1 Histology of Male Genitals

The cavernous tissue is the major tissue involved in the process of erection of the penis. The male corpora cavernosa, besides nerves and blood vessels, consists of three important basic components (Smooth muscle cells, elastic fibers and collagen fibers), which are present in a suitable proportion and participate in initiation and maintenance of penile erection (Figure 2).

When smooth muscle cells are relaxed the blood flow increases into the sinusoids and have the key role in erection of penis. Collagen fibers provide structural integrity that permits the cavernosum to withstand pressure increase during erection. Elastic fibers allow an energy-free recoil of the cavernosum during increases in blood flow and sinusoidal filling. Erectile dysfunction occurs due to qualitative and quantitative alterations in these structures. Moreover,

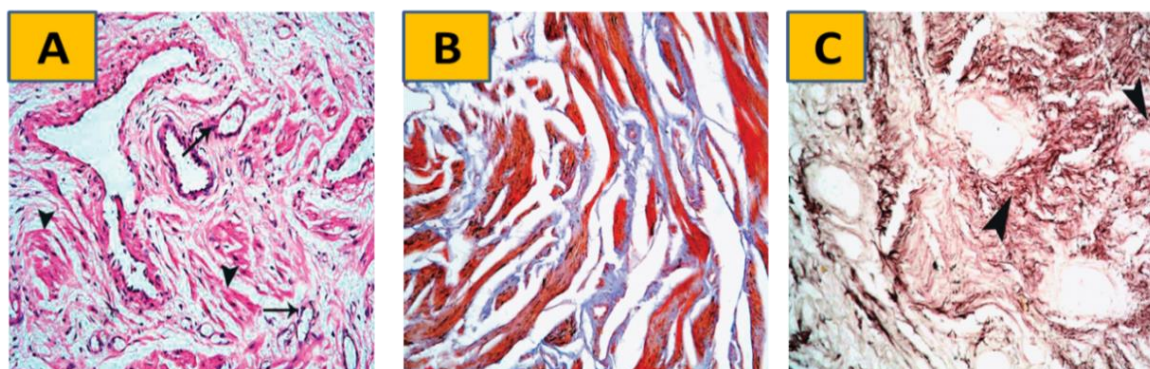


Figure 2: Histological picture of the male corpora cavernosa. (A) Cavernous tissue section showing vascular lacunae & smooth muscle cells. (B) Relationship between smooth muscle (red) & collagen (blue) components of cavernous tissue. (C) Perisinusoidal shell of elastic fibers, (Radwan & Kamel, 2011).

Immuno-histochemical studies on male cavernosa have demonstrated the presence of inducible nitric oxide synthase (iNOS) within male cavernous tissue, (Radwan & Kamel, 2011), (Figure 3).

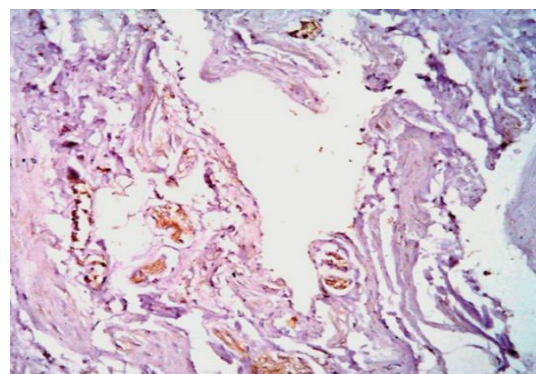


Figure 3: Immuno-histochemical study showing iNOS, brown in colour, within male cavernous tissue (Radwan & Kamel, 2011).

3.2 Histology of Female genitals

Like the male external genitals, the cavernous tissue is also present in the female external genitalia, and is involved in the arousal response and orgasm.

3.2.1 Cavernous Tissues in Clitoris

The clitoris in the female corresponds to the pe-

or female gonads (Bi-potential cells). Close to these bi-potential gonad cells there develop two rudimentary duct systems in the embryo, called the mesonephric duct (Wolffian duct) and the paramesonephric ducts (Mullerian ducts). The male gonadal cells have XY chromosomes, while the female gonads have XX chromosomes. In the male,

the Y chromosome has a gene called as Sex-determining Region of the Y chromosome (SRY). Under the influence of SRY gene the bipotential gonad tissue develops into the testis. Soon after the formation of the testis, the Leydig cells in the testis begin to secrete testosterone. Under the influence of testosterone the bipotential tissue develops to male external genitals, while the Wolffian ducts develop into the male internal reproductive structures, i.e., epididymis, ductus deferens and seminal vesicles. In the absence of the SRY gene and the testosterone, all fertilized eggs would develop into females. Thus the female is considered as the “fundamental” sex. In the female, bipotential gonad cells develop into ovaries and clitoris, while neighboring Mullerian ducts develop into female internal reproductive structures, i.e. uterus, uterine tubes and vagina (Figure 1 & Table 1), (Swami, 2010; Textbook Equity Edition, 2014; Wikipedia, 2018).

To summarize, the male and the female gonads and genital organs develop from the same

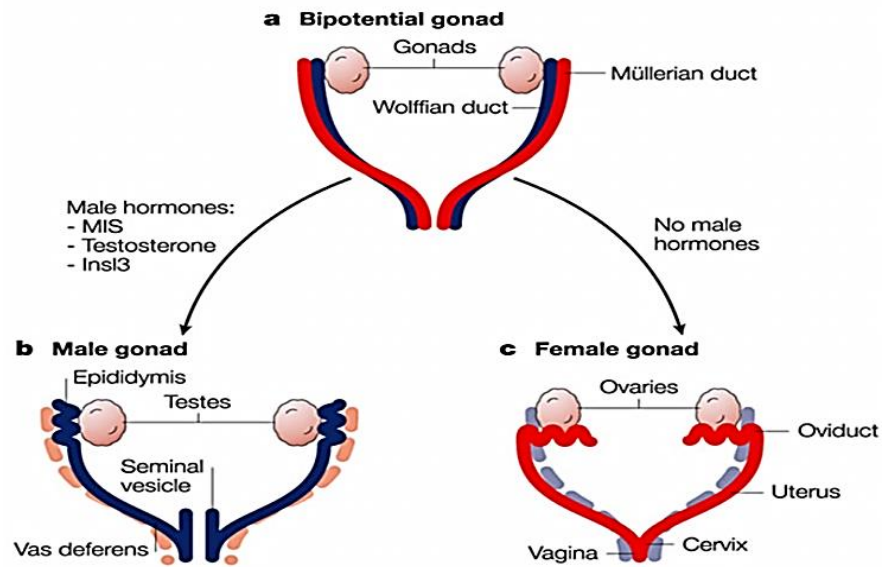


Figure 1: Development of male and female reproductive organs from bipotential tissues (Swami, 2010).

Table 1: Embryological precursor tissues and the corresponding male and female reproductive organs (Wikipedia, 2018).

Embryological Precursor	Male	Female
Gonads	Testis	Ovary
Genital tubercle	Penis	Clitoris
Mesonephric duct (Wolffian duct)	Epididymis, vas deference, seminal vesicle	artner’s duct
Paramesonephric duct (Müllerian duct)	Appendix testes, Prostate utricle	Fallopian tubes, uterus, cervix, vagina
Urogenital sinus	Prostate, urinary bladder, urethra Cowper's or bulbourethral gland	Skene's glands, urinary bladder, urethra Bartholin's gland
Labioscrotal folds	Scrotum	Labia majora
Urogenital fold	Penile skin	Labia minora

1. INTRODUCTION

The basic objectives for the creation of human spouses are described as the propagation of race and obtaining peacefulness and pleasure (Randhawa & Alrowaili, 2017). Both of these objectives have been narrated in very beautiful verses in Al-Qur'an Al-Kareem (Translation by Al-Hilali & Khan, 1996) as follows:

﴿يَا أَيُّهَا النَّاسُ اتَّقُوا رَبَّكُمُ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِنْ نَفْسٍ وَاحِدَةٍ وَخَلَقَ مِنْهَا زَوْجَهَا وَبَثَّ مِنْهُمَا رِجَالًا كَثِيرًا وَنِسَاءً ۗ﴾

"O mankind! Be dutiful to your Lord, Who created you from a single person (Adam), and from him (Adam) He created his wife [Hawwa (Eve)], and from them both He created many men and women"

(Surah An-Nisa': versus 1), (سورة النساء: آية 1)

﴿وَمِنْ آيَاتِهِ أَنْ خَلَقَ لَكُمْ مِنْ أَنْفُسِكُمْ أَزْوَاجًا لِتَسْكُنُوا إِلَيْهَا وَجَعَلَ بَيْنَكُمْ مَوَدَّةً وَرَحْمَةً ۗ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ﴾

"And among His signs is that He created for you from yourselves wives (Spouses) that you may find repose (Peacefulness, pleasure) in them; and He placed between you affection and mercy. Indeed in that are signs for a people who give thought"

(Surah Ar-Rum: versus 21), (سورة الروم: آية 21)

To achieve these objectives both genders of human beings need some important qualities. In males, these qualities are fertility (ability to produce enough healthy sperms) and potency (be able to place these sperms at the proper site in the female genitals). In females, these qualities include: fertility (i.e. ability to produce healthy ovum) and competency to appropriately receive the sperm from the male spouse, transport the ovum and the sperm to a proper place for fertilization, implantation of the fertilized ovum in the uterus, then growth of the embryo and finally delivery of the baby.

The ability of the male to place the sperms at a proper place in the female and the competency of the female to properly receive them both depend upon the healthy cavernous tissue and mucous membranes in the male and female genitals. Pleasure and contentment during mating also depend upon the healthy cavernous tissues in both the male and female.

The present article aims to highlight important similarities in the development, histological structure, biochemical factors and the pharmacotherapy of dysfunctions of the male and female genitals with particular reference to the cavernous tissues in both genders, which is the key component in the potency of males and competency of females, both for the propagation of race and the achievement of pleasure and contentment. For the convenience of the readers, the manuscript has been structured into: A) Similarities in the development of male and female reproductive organs; B) Similarities in the histology of male and female genitalia; C) Biochemical similarities in the male and female erectile tissues; D) Epidemiology and risk factors for the male and female sex dysfunctions; E) Pathophysiology of male and female sex disorders; F) Drug management of male and female sex dysfunctions; G) Summary.

2. SIMILARITIES IN THE DEVELOPMENT OF MALE AND FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS

The development of the reproductive systems starts around 4-6 weeks after fertilization. In both male and female embryos, the same group of cells have the potential to develop into either the male



المملكة العربية السعودية
جامعة الحدود الشمالية (NBU)
مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)
طباعة ردمد: 1658-7022 / الإلكتروني ردمد: 1658-7014
www.nbu.edu.sa
http://jnbas.nbu.edu.sa

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة



جامعة الحدود الشمالية
محافظة الحدود الشمالية
ص.ب. 91431
الرياض، المملكة العربية السعودية

بحث مرجعي

استعراض أوجه التشابه من الناحية التركيبية والتطور والكيميائية الحيوية والفسيوولوجية المرضية والدوائية للأعضاء التناسلية للذكر والأنثى

محمد أكرم رنداوا¹ و محمد سليمان^{2*}

(قدم للنشر في 05/06/1439هـ؛ وقبل للنشر في 14/07/1439هـ)

ملخص الدراسة: من الحكمة الرئيسية لخلق الإنسان هو تكوين الأزواج من البشرية، ومنها إيجاد الشعوب والأعراق والقبائل، وكذلك تحقيق السكنة والسرور في الحياة، والتي ذكرت في القرآن الكريم في سورة النساء، الآية رقم (1): **بِهَا أَيُّهَا النَّاسُ اتَّقُوا رَبَّكُمُ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِنْ نَفْسٍ وَاحِدَةٍ وَخَلَقَ مِنْهَا زَوْجَهَا وَبَثَّ مِنْهُمَا رِجَالًا كَثِيرًا وَنِسَاءً ۗ وَاتَّقُوا اللَّهَ الَّذِي تَسَاءَلُونَ بِهِ وَالْأَرْحَامَ ۗ إِنَّ اللَّهَ كَانَ عَلِيمًا رَقِيبًا.** أن الله سبحانه وتعالى (الله) خلقكم من شخص واحد (آدم)، ومنه أي (آدم) خلق له زوجة (حواء)، ومنهم خلق الله سبحانه وتعالى خلق كثير من الرجال والنساء؛ وأنه خلق الزوجين ليجدا السكنة والسرور في نفوسهم. ولتحقيق هذه الأهداف من خلق الزوجين كانا بحاجة في كلا الجنسين إلى بعض الصفات الهامة، منها الخصوبة أي القدرة على إنتاج الحيوانات المنوية في حالة صحية كافية وكذا إنتاج البويضة، فضلا عن الفاعلية والكفاءة في وضع ونقل الحيوانات المنوية والبويضة في المكان المناسب للأخصاب، ثم يتكون الجنين ليتوج بميلاد الطفل. وتلعب الأنسجة الكهفية السليمة في الأعضاء التناسلية في الذكور والإناث على حد سواء دوراً هاماً في نقل الحيوانات المنوية وتحقيق السرور والرضا أثناء التزاوج. على الرغم من الاختلافات الظاهرة، فإن هناك أوجه التشابه الأساسية بين الأنسجة الكهفية في كلا الجنسين. ومن الخصائص النسيجية الهامة في الأنسجة الكهفية للأعضاء التناسلية هي الخلايا البطانية للجيوب الوعائية، والألياف العضلية الملساء، والأنسجة الليفية والمرنة حول الشرايين والجيوب الوعائية. هناك بعض العوامل التي تؤثر سلباً على وظيفة الانتصاب للأعضاء الجنسية للذكر والأنثى على حد سواء، مثل: مرض تصلب الشرايين ومرض ارتفاع ضغط الدم، ومرض السكري، وزيادة معدل الدهون بالدم. ونتيجة لذلك، هناك أوجه تشابه في كيفية عمل النظام الوظيفي والمرضى للأعضاء وكذا عمل بعض الأدوية لتصحيح هذه الاختلافات في كلا الجنسين. ويهدف هذا البحث لتسليط الضوء على التطورات الهامة والتكوينية والحيوية المتشابهة في الأعضاء التناسلية في الذكر والأنثى وكذا تقديم ملخص عن كيفية حدوث الفيزيولوجية المرضية وكذلك تقديم العلاج لتصحيح الخلل في عملية الانتصاب للأعضاء التناسلية في كلا الجنسين

الكلمات المفتاحية: التشابه؛ التطور؛ نسيجي؛ الفيزيولوجية المرضية؛ علم دوائي؛ الأعضاء التناسلية للذكور والإناث.

JNBAS © 1658-7022. 1439هـ/2018م. نشر بواسطة جامعة الحدود الشمالية. جميع الحقوق محفوظة.

*المراسلة:

- (1) قسم علم الادوية، كلية الطب، جامعة الحدود الشمالية، ص.ب. 1321، عرعر 91431، المملكة العربية السعودية.
e-mail: mohammad.inayatullah@nbu.edu.sa & mrakramsa@yahoo.co.uk
- (2) * قسم الميكروبيولوجيا، كلية الطب، جامعة الحدود الشمالية، ص.ب. 1321، عرعر 91431، المملكة العربية السعودية.
* e-mail: mohamed.sherif@nbu.edu.sa & msolimanlab2012@gmail.com



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046702



KINGDOM OF SAUDI ARABIA
Northern Border University (NBU)
Journal of the North for Basic & Applied Sciences
(JNBAS)

p- ISSN: 1658-7022 / e- ISSN: 1658-7014

www.nbu.edu.sa
http://jnbas.nbu.edu.sa

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة
جامعة الحدود الشمالية
بجدة - المملكة العربية السعودية
تاسيس: 1405 هـ - 1985 م

JNBAS

Review Article

A Review of the Developmental, Structural, Biochemical, Pathophysiological and Pharmacological Similarities between Male & Female Genitals

Mohammad A. Randhawa¹ & Mohamed Soliman^{2*}

(Received 20/02/2018; accepted 30/03/2018)

Abstract: The primary objectives for creation of human spouses are the propagation of race and obtaining peacefulness and pleasure, which are mentioned in AlQuran Alkarim as: *Your Lord (Allah) created you from a single person (Adam), and from him (Adam) He created his wife [Hawwa (Eve)], and from them both He created many men and women; ... and He created for you spouses that you may find peacefulness and pleasure in them.* To attain these aims, both genders of human beings need some important qualities: Fertility, i.e. ability to produce enough healthy sperm and ovum, as well as potency and competency to place and transport the sperm and ovum to the proper place for fertilization, development of the embryo and delivery of the baby. Healthy cavernous tissues in both male and female genitals play an important role in the transference of the sperm to achieve pleasure and contentment during mating. Despite apparent differences, there are basic similarities between the cavernous tissues of genital organs of both genders. Important histological features in cavernous tissues in both male and female are the endothelial cells of sinusoids, smooth muscle fibers, fibrous and elastic tissue around sinusoids and the arteries. Similarly, risk factors like atherosclerosis, hypertension, diabetes and hyperlipidemia cause male and female erectile dysfunction. Consequently, there are similarities in the pathophysiology and drug management of sex derangements in both genders. The present article aims to highlight important developmental, structural and biochemical similarities in male and female genitals as well as summarize the pathophysiology and drug treatment of their erectile dysfunctions.

Keywords: Similarities; Developmental; Histological; Pathophysiological; Pharmacological; Male and female genitals.

1658-7022© JNBAS. Published by Northern Border University (NBU). All Rights Reserved.



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046702

*Corresponding Author:

(1) Department of Pharmacology, College of Medicine, Northern Border University, P.O. Box 1321, Arar 91431, Kingdom of Saudi Arabia.

e-mail: mohammad.inayatullah@nbu.edu.sa & mrakramsa@yahoo.co.uk

(2) * Department of Microbiology, College of Medicine, Northern Border University, P.O. Box 1321, Arar 91431, Kingdom of Saudi Arabia.

e-mail: mohamed.sherif@nbu.edu.sa & msolimanlab2012@gmail.com*

- alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*, 17(2082), 1-26. doi:10.3390/ijms17122082.
- Pettinelli, P., Obregón A. M., & Videla, L. A. (2011). Molecular mechanisms of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp*. 26(3), 441-50. doi: 10.1590/S0212-16112011000300003.
- Preiss, D. & Sattar, N. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clinical Science*, 115(5), 141-150. doi: 10.1042/CS20070402.
- Qamar, A., Usmani, A., Waqar, H., Siddiqui, A., & Kumar, H. (2016). Ameliorating effect of *Allium Sativum* on high-fat diet induced fatty liver in albino rats. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 32(2), 403–407. doi: 10.12669/pjms.322.9025.
- Reeves, H. L., Burt, A. D., Wood, S., Day, C. P. (1996). Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with the severity of steatosis. *J Hepatol*, 25(5), 677-683. doi: 10.1016/S0168-8278(96)80238-8.
- Rolo, A. P., Teodoro, J. S., & Palmeira, C. M. (2012). Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med.*, 52(1), 59-69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003.
- Sabuncu, T., Nazligil, Y., Karaoglanoglu, M., Ucar, E., & Kilic, F. B. (2003). The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol*, 12(3), 189-92. PMID: 14502318.
- Sangi, S., Ahmed, S. P., Channa, M. A., Ashfaq, M., & Mastoi, S. M. (2008). A new and novel treatment of opioid dependence: *Nigella sativa* 500 mg. *J Ayub Med Coll Abbottabad.*, 20(2), 118-24.
- Sangi, S., El-feky, S. A., Ali, S., Ahmedani, E. I., & Tashtoush, M. (2014). Hepatoprotective effects of *Oleuropein*, thymoquinone and fruit of *Phoenix dactylifera* on CCL4 induced hepatotoxicity in rats. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 3(2), 3475-3486.
- Sangi, S. M. (2016). Potential therapeutic agents for the treatment of fatty degeneration of liver and atheromatous plaques: An experimental study in rats. *Pharmacogn Mag*, 12(Suppl 4), S414–S423. doi: 10.4103/0973-1296.191444.
- Sangi, S. M., Sulaiman, M. I., El-wahab, M. F. A., Ahmedani, E. I., & Ali, S. S. (2015). Antihyperglycemic effect of thymoquinone and oleuropein, on streptozotocin-induced diabetes mellitus in experimental animals. *Pharmacognosy Magazine*, 11(Suppl 2), S251–S257. doi: 10.4103/0973-1296.166017.
- Schwimmer, J. B., Middleton, M. S., Deutsch, R., & Lavine, J. E. (2005). A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 21(7), 871-879. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02420.x.
- Shen, Y., Song, S. J., Keum, N., & Park, T. (2014). Olive Leaf Extract Attenuates Obesity in High-Fat Diet-Fed Mice by Modulating the Expression of Molecules Involved in Adipogenesis and Thermogenesis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2014, 971890. <http://doi.org/10.1155/2014/971890>.
- Tarantino, G. & Finelli, C. (2013). What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome?. *World J Gastroenterol*. 19(22), 3375-3384. doi: 10.3748/wjg.v19.i22.3375.
- Tolman, K. G. & Dalpiaz, A. S. (2007). Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*, 3(6), 1153–1163. PMID: 18516264.
- Viswanathan, V., Phadatare, A. G., & Mukne, A. (2014). Antimycobacterial and Antibacterial Activity of *Allium sativum* Bulbs. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 76(3), 256–261. PMID: 25035540.
- Waterman, E. & Lockwood, B. (2007) Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev*. 12(4), 331-42. PMID: 18069902.
- Yang, J. D., Abdelmalek, M. F., Pang, H., Guy, C. D., Smith, A. D., Diehl, A. M., & Suzuki, A. (2014). Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 59(4), 1406-1414. doi: 10.1002/hep.26761.
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Yu, S. J., Kim, W., Kim, D., Yoon, J. H., Lee, K., Kim, J. H., Cho, E. J., Lee, J. H., Kim, H. Y., & Kim, Y. J. (2015). Visceral obesity predicts significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*, 94(48), 1-7. doi: 10.1097/MD.0000000000002159.

- Heron, M. (2016). Deaths: Leading Causes for 2014. *Natl Vital Stat Rep*, 6(2), 1-95. PMID: 26906146.
- Ignjatovic, V., Ogru, E., Heffernan, M., Libinaki, R., Lim, Y., & Ng, F. (2000). Studies on the uses of 'slimax', a Chinese herbal mixture in the treatment of human obesity. *Pharm Biol*, 38(1), 30-35. doi: 10.1076/1388-0209(200001)3811-BFT030.
- Lei F, Zhang XN, Wang W, Xing DM, Xie WD, Su H & Du LJ (2007). Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Intl. J. Obes*, 31: 1023-1029
- Islam, M. S., Kusumoto, Y. & Abdulla Al-Mamun, M. (2011). Cytotoxicity and cancer (*HeLa*) cell killing efficacy of Aqueous Garlic (*Allium sativum*) extract. *Journal of Scientific Research*, 3(2), 375-382. doi:10.3329/jsr.v3i2.6557.
- Reiter, J., Levina, N., van der Linden, M., Gruhlke, M. C., Martin, C., & Slusarenko, A. (2017). Diallylthiosulfinate (Allicin), a Volatile Antimicrobial from Garlic (*Allium sativum*), Kills Human Lung Pathogenic Bacteria, Including MDR Strains, as a Vapor. *Molecules*, 22(10), 1-14 doi:10.3390/molecules22101711. Retrieved from <https://publications.rwth-aachen.de/record/711294/files/711294.pdf>.
- Kim, H. K., Lee, G. E., Jeon, S. H., Kim, J. H., Park, J. Y., Lee, K. U., & Kim, C. H. (2009). Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. *The American Journal of the Medical Sciences*, 337(2), 98-102. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181812879.
- Koshak, A., Koshak, E., & Heinrich, M. (2017). Medicinal benefits of *Nigella sativa* in bronchial asthma: A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(8), 1130-1136. doi: 10.1016/j.jsps.2017.07.002.
- Lafontan, M. & Langin, D. (2009). Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res.*, 48(5), 275-97. doi: 10.1016/j.plipres.2009.05.001.
- Loomba, R. & Sanyal, A. J. (2013). The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10(11), 686-690. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171.
- Lu, W., Li, S, Li, J., Wang, J., Zhang, R., Zhou, Y., Yin, Q., Zheng, Y., Wang, F., Xia, Y., Chen, K., Liu, T., Lu, J., Zhou, Y., & Guo, C. (2016). Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.*, ID Article: 1459790. doi: 10.1155/2016/1459790.
- Mathurin, P., Gonzalez, F., Kerdraon, O., Leteurtre, E., Arnalsteen, L., Hollebecque, A., Louvet, A., Dharancy, S., Cocq, P., Jany, T., Boitard, J., Deltenre, P., Romon, M., & Pattou F. (2006). The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology*, 130(6), 1617-24.
- Matteoni, C. A., Younossi, Z. M., Gramlich, T., Boparai, N., Liu, Y. C., & McCullough, A. J. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 116(6), 1413-1419. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8.
- McCullough, A. J. (2006). Thiazolidinedione for nonalcoholic steatohepatitis--promising but not ready for prime time. *N Engl J Med*, 355(22), 2361-2363. doi: 10.1056/NEJMe068232.
- Mehta, S. R. (2010). Advances in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 1(3), 101-115. doi: 10.1177/2042018810379587.
- Sahak, M. K. A., Kabir, N., Abbas, G., Draman, S., Hashim, N. H., & Adli, D. S. H. (2016). The role of *Nigella Sativa* and its active constituents in learning and memory. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, Article ID 6075679, 6 pages, doi:10.1155/2016/6075679. Retrieved from <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2016/6075679/>.
- Mohajer Shojai, T., Ghalyanchi Langeroudi, A., Karimi, V., Barin, A., & Sadri, N. (2016). The effect of *Allium sativum* (Garlic) extract on infectious bronchitis virus in specific pathogen free embryonic egg. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(4), 458-267.
- Nagasawa, H., Iwabuchi, T., & Inatomi, H. (1991). Protection by tree-peony (*Paeonia suffruticosa* Andr) of obesity in (SLN x C3H/He) F1 obese mice. *In Vivo*, 5(2), 115-118. PMID: 1768779.
- Njei, B., Rotman, Y., Ditah, I., Lim, J. K. (2015). Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology*, 61(1), 191-199. doi: 10.1002/hep.27388.
- Pacana, T. & Sanyal, A. J. (2012). Vitamin E and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 15(6): 641-648. doi: 10.1097/MCO.0b013e328357f747.
- Pastori, D., Polimeni, L., Baratta, F., Pani, A., Del Ben, M., & Angelico, F. (2015). The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 47(1), 4-11. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.170.
- Perumpail, B. J., Khan, M. A., Yoo, E. R., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 23(47), 8263-8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
- Petta, S., Gastaldelli, A., Rebelos, E., Bugianesi, E., Messa, P., Miele, L., Svegliati-Baroni, G., Valenti, L., & Bonino, F. (2016). Pathophysiology of non

- population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*, 20(6):1442-1449. doi: 10.1002/hep.1840200611.
- Bergqvist, C. J., Skoien, R., Horsfall, L., Clouston, A. D., Jonsson J. R., & Powell, E. E. (2012). Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists. *Internal Medicine Journal*, 43(3), 247–253. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02848.x.
- Browning, J. D., Davis, J., Saboorian, M. H., & Burgess, S. C. (2006). A low-carbohydrate diet rapidly and dramatically reduces intrahepatic triglyceride content. *Hepatology*, 44(2), 487-488. doi: 10.1002/hep.21264.
- Browning, J. D., Szczepaniak, L. S., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J. D., Cohen, J. C., Grundy, S. M., & Hobbs, H. H. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 40(6), 1387-1395. doi: 10.1002/hep.20466.
- Capasso, A. (2013). Ntiioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules*, 18(1), 690-700. doi: 10.3390/molecules18010690.
- Clark, J. M., Brancati, F. L., & Diehl, A. M. (2003). The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*, 98(5), 960-967. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07486.x.
- Dam-Larsen, S., Franzmann, M., Andersen, I. B., Christoffersen, P., Jensen, L. B., Sørensen, T. I., Becker, U., & Bendtsen, F. (2004). Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*, 53(5), 750-755. doi: 10.1136/gut.2003.019984.
- DeAngelis, R., Markiewski, M., Taub, R., & Lambris, J. (2005). A high-fat diet impairs liver regeneration in C57BL/6 mice through overexpression of the NF-B inhibitor, IB-a. *Hepatology*, 42(5), 1148–1157. doi: 10.1002/hep.20879.
- Dubey, H., Singh, A., Patole, A. M., & Tenpe, C. R. (2017). Antihypertensive effect of allicin in dexamethasone-induced hypertensive rats. *Integrative Medicine Research*, 6(1), 60–65. doi: 10.1016/j.imr.2016.12.002.
- Dudekula, A., Rachakonda, V., Shaik, B., & Behari, J. (2014). Weight loss in nonalcoholic fatty liver disease patients in an ambulatory care setting is largely unsuccessful but correlates with frequency of clinic visits. *Plos One*, 9(11). e111808. doi: 10.1371/journal.pone.0111808.
- Ebaid, G. M., Seiva, F. R., Rocha, K. K., Souza, G. A., & Novelli, E. L. (2010). Effects of olive oil and its minor phenolic constituents on obesity-induced cardiac metabolic changes. *Nutrition Journal*, 9, 46. <http://doi.org/10.1186/1475-2891-9-46>.
- Bano, F., Wajeeh, M., Bai, N., Naz, H., & Akhtar, N. (2009). Antiobesity, antihyperlipidemic and hypoglycemic effects of the aqueous extract of *Nigella Sativa* seeds (Kalongi). *Pak. J. Biochem. Mol. Biol.* 42(4), 136-140.
- Féher, J. & Lengyel, G. (2012). Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* 13(1), 210-217. PMID: 21466434.
- Ferrannini, E., Camastra, S., Coppack, S.W., Fliser, D., Golay, A., & Mitrakou, A. (1997). Insulin action and non-esterified fatty acids. *Proc Nutr Soc.*, 56(2), 753-761. PMID: 9264126.
- Gitto, S., Vitale, G., Villa, E., & Andreone, P. (2015). Treatment of nonalcoholic steatohepatitis in adults: present and future. *Gastroenterology Research and Practice*, ID Article: 732870, 1-14. doi: 10.1155/2015/732870.
- Guerciolini, R. (1997). Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 21(3), 12-23. PMID: 9225172.
- Guy, C. D., Suzuki, A., Zdanowicz, M., Abdelmalek, M. F., Burchette, J., Unalp, A., & Diehl, A. M. (2012). Hedgehog pathway activation parallels histologic severity of injury and fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 55(6), 1711-21. doi: 10.1002/hep.25559.
- Hackman, R. M., Havel, P. J., Schwartz, H. J., Rutledge, J. C., Watnik, M. R., Noceti, E. M., Slohs, S. J., Stern, J. S., & Keen, C. L. (2006). Multinutrient supplement containing ephedra and caffeine causes weight loss and improves metabolic risk factors in obese women: a randomized controlled trial. *Intl. J. Obes.* 30(10), 1545-1556. doi: 10.1038/sj.ijo.0803283
- Hamaguchi, M., Kojima, T., Takeda, N., Nakagawa, T., Taniguchi, H., Fujii, K., Omatsu, T., Nakajima, T., Sarui, H., & Shimazaki, M. (2005). The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*, 143(10), 722-728. PMID: 16287793.
- Han LK, Takaku T, Li J, Kimura Y and Okuda H (1999). Anti-obesity action of Oolong tea. *Intl. J. Obes.* 23:98-105.
- Harrison, S. A., Fecht, W., Brunt, E. M., & Neuschwander-Tetri, B. A. (2009). Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*, 49, 80–86. doi: 10.1002/hep.22575.

It has been suggested in previous studies that *Nigella Sativa* brings down body weight by decreasing appetite. Decrease in appetite can be related to the neural circuits that regulate catecholaminergic, serotonergic and peptidergic system or via circulating leptin hormone which signals the brains satiety center to produce a hypophagic effect (Bano, Wajeeh, Baig, Naz, & Akhtar, 2009).

The olive *Olea European* is possesses several therapeutic applications. The main active active components of olive oil include oleic acid, phenolic constituents, and squalene. The major phenolics include hydroxytyrosol, tyrosol, and oleuropein. These substances are known for their antioxidant activity. Antioxidants are said to be responsible for many of olive oil's pharmacological activities. Oleic acid is a monounsaturated fatty acid that contain cancer prevention and squalene has been identified as having anticancer effects.

Olive and its constituents have been very widely studied for their effects on coronary heart disease (CHD), blood pressure and low-density lipoprotein (LDL), antimicrobial activity, obesity (Waterman & Lockwood, 2007), diabetes mellitus and hepatoprotective effects. Many of the researchers have found in studies that Olive is very effective in reduction of obesity (Ebaid, Seiva, Rocha, Souza, & Novelli, 2010; Shen, Song, Keum, & Park, 2014).

7. CONCLUSION

Even though the incidence and prevalence of fatty liver disease and its complications are increasing day by day, due to the change in lifestyle and dietary habits, unfortunately, no proper treatment is available that can cure the disease. Morbidity and mortality due to the ailment and its complications are affecting human population globally without discrimination. The failure of current approaches for the ailment emphasizes that some serious efforts should be made to discover a proper treatment/cure. Some herbals, like *Allium*

Sativum, have shown promising results in curing the ailment. It is suggested that comparative clinical trials using the *Allium Sativum* active ingredient Allicin and the currently available drug for the treatment of fatty liver, i.e Silymarin, should be conducted with a large sample size to observe the comparative efficacy of both substances in fatty liver disease.

REFERENCES

- Abd El-Kader, S. M. & El-Den Ashmawy, E. M. (2015) Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*, 7(6), 846–858. doi: 10.4254/wjh.v7.i6.846.
- Amin, B. & Hosseinzadeh, H. (2016). Black cumin (*nigella sativa*) and its active constituent, Thymoquinone: An overview on the analgesic and anti-inflammatory effects. *Planta Med.*, 82(1-2), 8-16. doi: 10.1055/s-0035-1557838.
- Bhandari P R. (2012). Garlic (*Allium Sativum* L.): a review of potential therapeutic applications. *International Journal of Green Pharmacy*. 6 (2) 118-129.
- Badole, S. L., Ghule, A. E., & Wagh, N. K. (2013). Chapter 15: Antidiabetic activity of *Allium Sativum*. R. Ross & W. V. Preedy (Eds.), In *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes* (pp. 157-161), 1st ed., USA: Academic Press. ISBN: 978-0-12-3971153-1.
- Ballestri, S., Romagnoli, D., Nascimbeni, F., Francica, G., & Lonardo, A. (2015). Role of ultrasound in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 9(5), 603-627. doi: 10.1586/17474124.2015.1007955.
- Banerjee, S. K., Mukherjee, P. K., & Maulik, S. K. (2003). Garlic as an antioxidant: the good, the bad and the ugly. *Phytother Res.*, 17(2), 97-106. doi: 10.1002/ptr.1281.
- Belfort, R., Harrison, S. A., Brown, K., Darland, C., Finch, J., Hardies, J., Balas, B., Gastaldelli, A., Tio, F., Pulcini, J., Berria, R., Ma, J. Z., Dwivedi, S., Havranek, R., Fincke, C., DeFronzo, R., Bannayan, G. A., Schenker, S., & Cusi, K. (2006). A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 355(22), 2297-307. doi: 10.1056/NEJMoa060326.
- Bellentani, S., Tiribelli, C., Saccoccio, G., Sodde, M., Fratti, N., De Martin, C., & Cristianini, G. (1994). Prevalence of chronic liver disease in the general

abovementioned substances gave beneficial results but *Allium Sativum* was found more effective in comparison to other substances (Figure 1).

Allium Sativum L. family Liliaceae (Garlic) contains the very highly active ingredient Allicin (Diallylthiosulfinate) (Reiter, Levina, van der Linden, Gruhlke, Martin, & Slusarenko, 2017). Derivatives of Allylthiosulfinate (allicin) include ajoenes and vinylthiols, both of which are pharmacologically active substances. These compounds possess wide ranging antibacterial (Viswanathan, Phadare, & Mukne, 2014), antiviral, (Tabassom Mohajer, Shojai, Arash, Ghalyanchi Langeroudi, Vahid Karimi, Abbas Barin & Naser Sadri, 2016), antioxidant (Capasso, 2013), and anti-carcinogenic effects (Islam, Kusumoto, & Abdulla Al-Mamun, 2011). Several studies have revealed that *Allium Sativum* also possesses antidiabetic (Badole, Ghule, & Wagh, 2013), antihypertensive (Dubey, Singh, Patole, & Tenpe, 2017), anti-thrombotic, lipid lowering and anti atherosclerotic effects as well (Bhandari, 2012). In many animal model studies, it has been observed that the use of

Allicin or Garlic extract ameliorates the effects of high fat diet induced effects on the liver (Qamar, Usmani, Waqar, Siddiqui, & Kumar, 2016). Although the exact mechanism of action of Allicin is not known regarding the amelioration of fatty liver effects, the majority of researchers hypothesize that it may be due to its antioxidant (Banerjee, Mukherjee, & Maulik, 2003) and lipolytic effects.

Tymoquinone is the active ingredient of *Nigella Sativa* (black cumin) (Amin & Hosseinzadeh, 2016). Previous studies show that *Nigella Sativa* contains extensive pharmacological activities like bronchodilative (Koshak, Koshak, & Heinrich, 2017), anti-inflammatory, antinociceptive, antibacterial, hypotensive, hypolipidemic, anti-cancer, antioxidant, antobesity, antidiabetic (Sangi, Sulaiman, El-wahab, Ahmedani, & Ali, 2015), learning and memory (Sahak, Kabir, Abbas, Draman, Hashim, & Adli, 2016) and hepatoprotective (Sangi, Elfeky, Ali, Ahmedani, & Tashtoush, 2014) effects. It also ameliorates the effects of opioid dependence (Sangi, Ahmed, Channa, Ashfaq, & Mastoi, 2008).

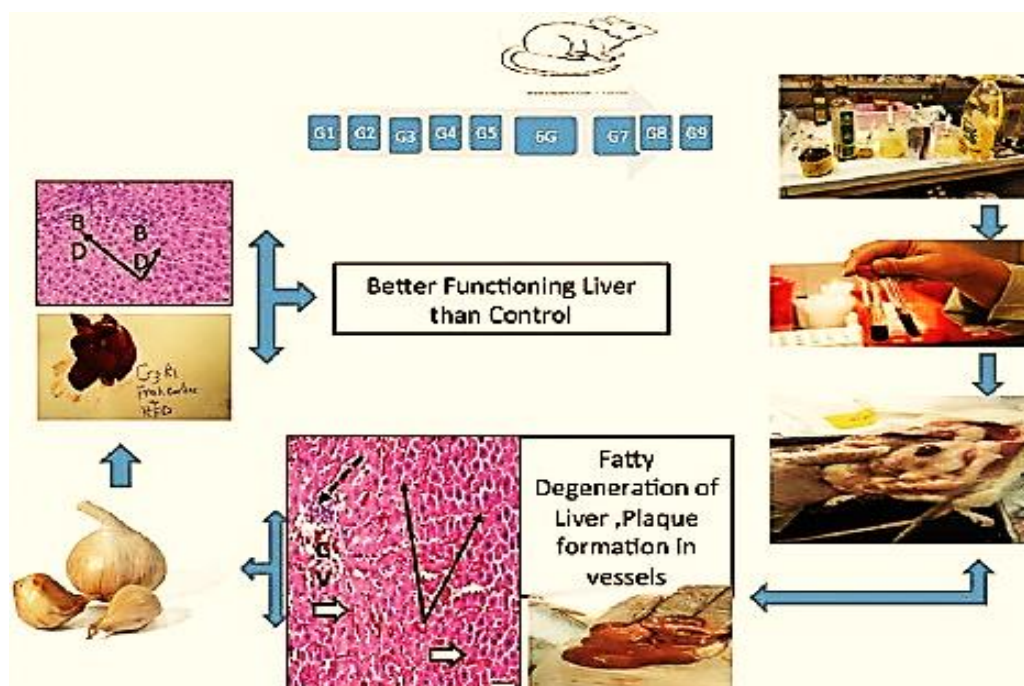


Figure 1: Pathogenesis of Fatty liver and curative effects of *Allium Sativum* (Sangi, 2016).

approaches have been recommended and tried but none of these specifically target the disease after its occurrence. The treatment approaches tried include, weight loss (Kim, Lee, Jeon, Kim, Park, Lee, Kim, 2009; Harrison, Fecht, Brunt, & Neuschwander-Tetri, 2009), Bariatric surgery (Mathurin, Gonzalez, Kerdraon, Leteurtre, Arnalsteen, Hollebecque, Louvet, Dharancy, Cocq, Jany, Boitard, Deltenre, Romon, & Pattou, 2006), Orlistat (Mehta, 2010), Sibutramine (Sabuncu, Nazligul, Karaoglanoglu, Ucar, & Kilic, 2003), Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (Lu, Sainan Li, Li, Wang, Zhang, Zhou, Yin, Zheng, Wang, Xia, Chen, Liu, Lu, Zhou, & Guo, 2016), Pioglitazone (Belfort, Harrison, Brown, Darland, Finch, Hardies, Balas, Gastaldelli, Tio, Pulcini, Berria, Ma, Dwivedi, Havranek, Fincke, DeFronzo, Bannayan, Schenker, & Cusi, 2006), Rosiglitazone (McCullough, 2006), Metformin (Schwimmer, Middleton, Deutsch, & Lavine, 2005), statins (Pastori, Polimeni, Baratta, Pani, Del Bena, & Angelico, 2015), Ursodiol (Gitto, Vitale, Villa, & Andreone, 2015), Vitamin E (Pacana & Sanyal, 2012), Betaine (Abd El-Kader & El-Den Ashmawy, 2015) etc.

All of the above-mentioned drugs work aim either to reduce weight (Browning, Davis, Saboorian, & Burgess, 2006), target dyslipidemias, work as antioxidant or promote Insulin sensitivity.

As oxidative stress has principally been blamed for its noxious role in pathogenesis of fatty liver disease therefore use of abovementioned treatments have been found beneficial.

Some of the treatments like Vitamin E have been found effective only in non-diabetic and non-cirrhotic disease states. Some studies have found that the approach of weight reduction is not very much helpful in curing the NAFLD (Dudekula, Rachakonda, Shaik, & Behari, 2014).

Although no single mechanism of action have been correlated with the decrease in body fat content but three mechanisms are usually associated with this effect and currently available drugs act via one of these. The effects are, either

metabolism is stimulated like, Ephedra (Hackman, Havel, Schwartz, Rutledge, Watnik, Noceti, Slohs, Stern, & Keen, 2006), Slimax (Ignjatovic, Ogru, Heffernan, Libinaki, Lim, & Ng, 2000), impede digestion of lipids like, Pomegranate leaf (Ignjatovic *et al.*, 2000), Oolong tea (Han, Takaku, Li, Kimura, & Okuda, 1999), or inhibit appetite like, tree-Peony (Nagasawa, Iwabuchi, & Inatomi, 1991).

Orlistat reduces body fat by binding covalently with the serine residue of the active site of gastric and pancreatic lipases. After administration with fat-containing foods, it partially inhibits hydrolysis of triglycerides, therefore significantly reducing the consequent absorption of monoacylglycerides and free fatty acids (Guerciolini, 1997).

Silymarin is an antioxidant currently in use for the treatment of alcoholic and non-alcoholic fatty liver diseases and drug- and chemical-induced hepatic toxicity. It produces membrane-stabilizing and antioxidant activity; along with that it promotes hepatocyte regeneration, reduction in inflammatory reaction, and inhibits the fibrogenesis in liver (Féher & Lengyel, 2012).

6. NEW EFFORTS

Fatty degeneration of the liver is a reversible condition and can be treated if proper treatment is given in time (De Angelis, Markiewski, Taub, & Lambris, 2005). In recent years, some efforts have been made to discover new and novel therapeutic agents It has now been established that a high caloric value or high fat intake leads to insulin resistance and puts a person on increased risk of developing Type-2 DM. The deposition of fat results from an imbalance between intake and consumption /oxidation of fatty acids that leads to impaired energy biotransformation. After identification of the cause some herbals, like, *Olea European* (Olive), *Nigella Sativa* (Black seed) and *Allium Sativum* (Garlic) have been used in animal studies that have found promising results. All of the

At the same time, changes in hepatic bioavailability of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids alter the expression of transcriptional factors which are involved in fat breakdown and lipogenic mechanisms in the liver (Pettinelli, Obregón, Videla, 2011).

3. COMPLICATIONS

Accumulation of fats into the hepatic cells leads to very severe complications like steatosis, steatohepatitis (Inflammation of the liver) that may result in scarring with superadded fibrosis and nodular regeneration of hepatocytes; this condition is commonly termed as cirrhosis of the liver that is an irreversible and permanent condition leading to loss of function and hepatic cancer (Nje, Rotman, Ditah, & Lim, 2015; Matteoni, Younossi, Gramlich, Boparai, Liu, & McCullough, 1999; Preiss & Sattar, 2008). These complications markedly increase the rate of mortality (Dam-Larsen, Franzmann, Andersen, Christoffersen, Jensen, Sørensen, Becker, & Bendtsen, 2004; Heron, 2016; Ballestri, Romagnoli, Nascimbeni, Francica, & Lonardo, 2015).

4. PATHOGENESIS

The Pathogenesis of fatty liver and consequent complications are associated mainly with diet, life style and inflammatory changes, which play main role in the severity of the disease. Insulin resistance (IR) has also been blamed to play a noxious pivotal role in the pathophysiology of fatty liver (Petta, Gastaldelli, Rebelos, Bugianesi, Messa, Miele, Svegliati-Baroni, Valenti, & Bonino, 2016).

Circulating Free Fatty Acids, which are said to be the main source of deposition of fat in liver, in patients with NAFLD, are derived mainly from fat tissue breakdown and partly from lipoprotein spill over and are the major source of energy for all the tissues. Free Fatty Acids are known to cause many metabolic disorders related with insulin resistance (Lafontan & Langin, 2009;

Ferrannini, Camastra, Coppack, Fliser, Golay, & Mitrakou, 1997). The process of delivery and removal determines the amount of fatty acids in the liver. In some patients, fatty liver may be accompanied by hepatic inflammation and liver cell death (steatohepatitis).

Steatosis is common term used for the buildup of fat in the hepatic cells sometimes it is accompanied by Steatohepatitis i.e inflammation of liver cells (Guy, Suzuki, Zdanowicz, Abdelmalek, Burchett, Unalp, & Diehl, 2012). Steatosis promotes the hepatic fibrosis even when the hepatocellular injury is not present (Reeves *et al.*, 1996; Bergqvist, Skoien, Horsfall, Clouston, Jonsson, & Powell, 2012).

Regarding imbalance between the uptake of lipids and their oxidation and export that leads to

Hepatic steatosis, most consistent underlying pathogenic factor is the Insulin resistance, predisposing to breakdown of fat in peripheral tissues with mobilization to and uptake of fatty acids by the liver. Majority of the patients suffering from NAFLD are symptomless or complain of mild fatigue or mild discomfort in right upper quadrant of abdomen especially right hypochondriac region. The proper diagnosis can be made in patients with the conditions mentioned in (Table 1). Although the gold standard for diagnosis of NAFLD, still remains the biopsy, however ultrasound and Magnetic Resonance Imaging (MRI) are of great help regarding diagnosis of the disease. Three main goals of evaluation have been mentioned in the studies, to establish a diagnosis of NAFLD, to determine the etiology, and to determine whether there is any progressive disease (Tolman & Dalpiaz, 2008).

5. AVAILABLE TREATMENT

Although fatty degeneration of liver, falls in the category of most common prevalent diseases, unfortunately no recognized FDA approved treatment is available. However, many non-pharmacological and pharmacological

1. INTRODUCTION

Fatty Liver Disease (FLD) can be alcoholic or nonalcoholic. The occurrence of nonalcoholic fatty liver disease in the western part of the world population is around 20-30% (Perumpail, Khan, Yoo, Cholankeril, Kim, & Ahmed, 2017). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver ailments in the world. It is surfacing as the most prevalent liver disease worldwide. Some studies have mentioned that almost one billion people are suffering from NAFLD globally. The Middle East is second to South America with one of the highest NAFLD prevalence rates, at 31% and 32% respectively (Loomba & Sanyal, 2013).

NAFLD has different clinical features in different population groups and it is found in both genders i.e. male and female (Younossi, Koenig, Abdelatif, Fazel, Henry, Wymer, 2016). It has been found that prevalence of NAFLD is higher in male in comparison to female (Browning, Szczepaniak, Dobbins, Nuremberg, Horton, Cohen, Grundy, & Hobbs, 2004). Although females in the age of fertility have been found at a low risk of NAFLD in comparison to men, postmenopausal women were found at par with males in prevalence of the disorder (Yang, Abdelmalek, Pang, Guy, Smith, Diehl, & Suzuki, 2014). Even though Hepatic steatosis is one of the the most frequently diagnosed chronic liver diseases, (Bellentani, Tiribelli, Saccoccio, Sodde, Fratti, De Martin, & Cristianini, 1994) little heed has been given to find proper treatment for the disease.

2. ETIOLOGY

Multiple causative factors have been associated with NAFLD which include the combination of genetics, race, different diseases and environmental factors (Table 1). The etiology of the disorder involves obesity and sedentary life style, Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertriglyceridemia and Metabolic syndrome. Metabolic syndrome is characterized by hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia and central abdominal obesity. Fatty liver is so much concomitant with metabolic syndrome that it has been believed by some investigators that it is the hepatic manifestation of metabolic syndrome (Tarantino & Finelli, 2013). The abovementioned conditions lead to associated diseases like metabolic and cardiovascular disorders too. (Hamaguchi, Kojima, Takeda, Nakagawa, Taniguchi, Fujii, Omatsu, Nakajima, Saru, & Shimazaki, 2005; Clark, Brancati, & Diehl, 2003; Yu, Kim, Kim, Yoon, Lee, Kim, Cho, Lee, Kim, & Kim, 2015).

According to the researchers more than one etiopathogenic mechanisms are involved in NAFLD related to the accumulation of triglycerides in the liver and consequent hepatocyte degeneration, which are yet to be understood completely. However, some metabolic changes like insulin resistance (IR) develops as a major factor in the retention of fatty acids, in the hepatocytes with oxidation and superadded production of free radicals at the mitochondrial level, that causes lipid peroxidation, cytokine production, and cell death.

Table 1: Causes of NAFLD (after Reeves, Burt, Wood, & Day, 1996).

Nutritional	Metabolic	Drugs	Miscellaneous
Starvation	Insulin resistance	Glucocorticoids	Inflammatory Bowel Disease
Obesity	Dyslipidemia	Tamoxifen	Halogenated Hydrocarbons
Bariatric Surgery	Fatty liver of pregnancy	Amiodarone	Toxic Mushrooms
Parenteral Nutrition		Valproic Acid	
Celiac Disease		Zidovudine	



المملكة العربية السعودية
جامعة الحدود الشمالية (NBU)
مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)
طباعة ردمد: 1658-7022 / الكتروني ردمد: 1658-7014
www.nbu.edu.sa
http://jnbas.nbu.edu.sa

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة



جامعة الحدود الشمالية
محافظة الحدود الشمالية

حجم: 1658-7022
العدد: 1658-7014

بحث مرجعي

انحلال الدهن في الكبد وخيارات العلاج المتاحة لمرض الكبد الدهني

صبغة لله محمد علي سانجي^{1*}

(قدم للنشر في 20/05/1439 هـ؛ وقبل للنشر في 25/07/1439 هـ)

مُلخَص الدِّراسة: يؤدي مرض الكبد الدهني إلى انحلال الدهن في الكبد ومضاعفاته باعتباره واحداً من أكثر الاضطرابات الصحية انتشاراً، التي تؤثر على الجنس البشري، في جميع أنحاء العالم، وعلى جميع الفئات العمرية وكلا الجنسين. فمع تغير نمط الحياة من النشطة إلى المستقرة، أدى ذلك إلى تضاعف مرض الكبد الدهني في العقود القليلة الماضية. والهدف من هذا البحث المرجعي استعراض خيارات العلاج المتاحة حالياً. ولسوء الحظ لم يتم العثور على العلاج المناسب مما يستلزم بذل جهود كبيرة. وقد أظهرت بعض الدراسات أنه حتى بعد تراكم الدهون، يمكن تعديل التغييرات إلى وضعها الطبيعي، وقد وجدت هذه الدراسات نتائج إيجابية مع استخدام الأعشاب مثل: الثوم (*Allium Sativum*) ، والزيتون (*Olea Europaea*) ، و البذور السوداء (*Nigella Sativa*).

الكلمات المفتاحية: انحلال الدهن في الكبد، مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD)، ثوم.

© 1658-7022 JNBAS. 1439هـ/2018م. نشر بواسطة جامعة الحدود الشمالية. جميع الحقوق محفوظة.

*للمراسلة:

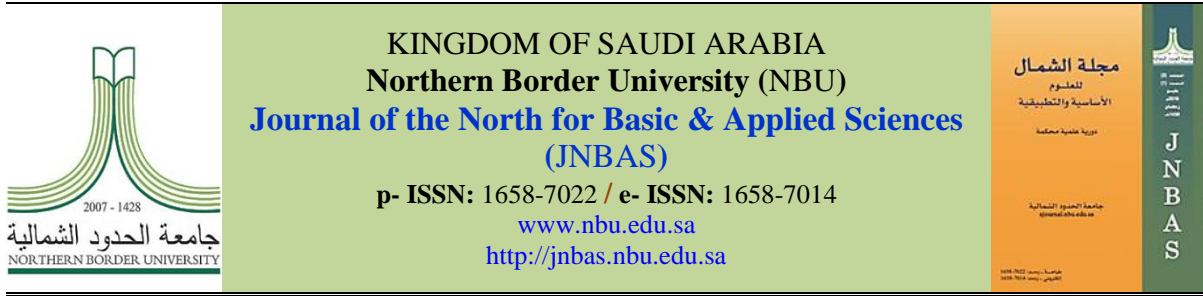
(1) * قسم الصيدلة السريرية، كلية الصيدلة، جامعة الحدود الشمالية، رفحاء 9191، ص.ب. 840، المملكة العربية السعودية.



jnbas.nbu.edu.sa

* e-mail: sibghatullah.sangi@nbu.edu.sa & doctor_sangi@yahoo.com

DOI: 10.12816/0046701



Review Article

Fatty Degeneration of the Liver and Available Treatment Options for the Ailment

Sibghatullah Muhammad Ali Sangi^{1*}

(Received 05/02/2018; accepted 10/04/2018)

Abstract: Fatty liver disease (FLD) leading to fatty degeneration of liver and its complications are emerging as one of the prevalent hepatic disorders, worldwide, affecting all age groups and genders. About one billion people are suffering from the disease worldwide. With the change in lifestyle from active to sedentary, the incidence of fatty liver disease has increased in the past few decades. Fatty liver disease occurs mainly due to accumulation of fat including triglycerides in the liver. The aim of this review is to find currently available treatment options and approaches. The present review of the literature revealed that proper treatment is yet to be found and at present, reduction of weight, oxidative stress, fat and glucose metabolism are being targeted regarding the disease. Some studies have shown that even after accumulation of fat, changes can be revised to normal; these studies have found positive results with the use of herbals like *Allium Sativum* (Garlic), *Olea Europaea* (Olive), and *Nigella Sativa* (Black Seed).

Keywords: Fatty degeneration of liver, Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), *Allium Sativum* (Garlic).

1658-7022© JNBAS. Published by Northern Border University (NBU). All Rights Reserved.



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046701

*Corresponding Author:

- (1) *Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Northern Border University, Rafha 91911, P.O. Box 840, Kingdom of Saudi.

e-mail: sibghatullah.sangi@nbu.edu.sa & doctor_sangi@yahoo.com *

inflammatory Mechanisms of Baicalin via Induced Autophagy in Macrophages Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2142. doi: 10.3389/fmicb.2017.02142.

Zheng, Y., Jiang, X., Gao, F., Song, J., Sun, J., Wang, L., Sun, X., Lu, Z., & Zhang, H. (2014). Identification of plant-derived natural products as potential inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(400). 1-7. doi: 10.1186/1472-6882-14-400.

- Radulović, N. S., Blagojević, P. D., Stojanović-Radić, Z. Z., & Stojanović, N. M. (2013). Antimicrobial plant metabolites: Structural diversity and mechanism of action. *Current Medicinal Chemistry*, 20(7), 932-952. doi: 10.2174/092986713805219136.
- Rajasekar, T., Anbarasu, S., Manikkam, R., Joseph, J., & Kumar, V. (2015). Inhibitory activity of *Euphorbia hirta* (Tawa-tawa) extracts against *Mycobacterium tuberculosis* and other non-mycobacterial pathogens. *Der Pharma Chemica*, 7(8), 213-216.
- Rajesh, N. G., & Archana, D. J. (2017). Antimycobacterial Activity of Selected Indian Botanicals Using Surrogate Mycobacterium Strains. *Natural Product Chemistry Research*, 5(5), 1-6. doi: 10.4172/2329-6836.1000279.
- Ramachandran, S. S., & Balasubramanian, S. (2014). Plants: A source for new antimycobacterial drugs. *Planta Medica*, 80, 9–21. doi: 10.1055/s-0033-1350978.
- Rebecca, A., Koma, O. S., Ibrahim, I., & Otu, E. O. (2013). Chemical constituents and anti-tuberculosis activity of the root extracts of *Cissampelos owariensis* (P. Beauv.) Menispermaceae. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 7(1), 21-30. doi: 10.5897/AJPAC12.031.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., & Pridham, J. B. (1995). The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radical Research*, 22(4), 375–383. doi: 10.3109/10715769509145649.
- Richard, M. M., Callistus, K. P. O., Nick, O. O., & Paul, O. O. (2010). Antitubercular and phytochemical investigation of methanol extracts of medicinal plants used by the samburu community in Kenya. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9(4), 379-385.
- Sheeba, D. G., Gomathi, K. S., & Citarasu, T. (2015). Anti-mycobacterial and phytochemical investigation of methanol extracts of few medicinal plants. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 8(3), 480-486.
- Soh, A. Z., Pan, A., Chee, C. B. E., Wang, Y. T., Yuan, J. M., & Koh, W. P. (2017). Tea drinking and its association with active tuberculosis incidence among middle-aged and elderly adult: the Singapore Chinese health study. *Nutrients*, 9(6), 1-11. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490523/pdf/nutrients-09-00544.pdf>. doi: 10.3390/nu9060544.
- Suksamrarn, A., Chotipong, A., Suavansri, T., Boongird, S., Timsuksai, P., Vimuttipong, S., & Chuaynugul, A. (2004). Antimycobacterial activity and cytotoxicity of flavonoids from the flowers of *Chromolaena odorata*. *Archives of Pharmacol Research*, 27(5), 507-511. doi: 10.1007/BF02980123.
- Suksamrarn, A., Poomsing, P., Aroonrerk, N., Punjanon, T., Suksamrarn, S., & Kongkun, S. (2003). Antimycobacterial and antioxidant flavones from *Limnophila geoffrayi* effect. *Archives of Pharmacol Research*, 26(10), 816-820. doi: 10.1007/BF02980026.
- Suriyanarayanan, B., Shanmugam, K., & Santhosh, R. S. (2013). Quercetin inhibits mycobacterial growth possibly by interacting with DNA gyrase. *Romanian Biotechnological Letters*, 18(5), 8587-8593.
- Tiwari, R., Chakraborty, S., Dhama, K., Rajagunalan, S., & Singh, V. S. (2013). Antibiotic resistance - an emerging health problem: Causes, worries, challenges and solutions - A review. *International Journal of Current Research*, 5(7), 1880-1892.
- Tran, V. H., Marks, D., Duke, R. K., Bebawy, M., Duke, C. C., & Roufogalis, B. D. (2011). Modulation of P-glycoprotein-mediated anticancer drug accumulation, cytotoxicity and ATPase activity by flavonoid interactions. *Nutrition and Cancer*, 63(3), 435–443. doi: 10.1080/01635581.2011.535959.
- Vinayaka, K. S., Nandini, K. C., Rakshitha, M. N., Martis, R., Shruthi, J., Hegde, S. V., Prashith, T.R., & Raghavendra, H. L. (2010). Proximate composition, antibacterial and anthelmintic activity of *Capsicum frutescens* (L.) var. longa (Solanaceae) leaves. *Pharmacognosy Journal*, 2(12), 486-491. doi: 10.1016/S0975-3575(10)80036-7.
- Wagner, H., & Ulrich-Merzenich, G. (2009). Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*, 16(2-3), 97-110. doi: 10.1016/j.phymed.2008.12.018.
- Wu, M. C., Peng, C. F., Chen, I. S., & Tsai, I. L. (2011). Antitubercular chromones and flavonoids from *Pisonia aculeata*. *Journal of Natural Products*, 74(5), 976–982. doi: 10.1021/np1008575.
- Xiao, Z. P., Wang, X. D., Wang, P. F., Zhou, Y., Zhang, J. W., Zhang L., Zhou J., Zhou S.S., Ouyang H., Lin X.Y., Mustapa M., Reyinbaike A., & Zhu H. L. (2014). Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 80, 92–100. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.04.037.
- Yadav, A. K., Singh, Thakur, J., Prakash, O., Khan, F., Saikia, D., & Gupta, M. M. (2012). Screening of flavonoids for antitubercular activity and their structure–activity relationships. *Medicinal Chemistry Research*, 22(6), 2706–2716. doi: 10.1007/s00044-012-0268-7.
- Zhang, Q., Sun, J., Wang, Y., He, W., Wang, L., Zheng, Y., Wu, J., Zhang, Y., & Jiang, X. (2017). Antimycobacterial and Anti-

- Moreira, R. R. D., Martins, G. Z., Pietro, R. C. L. R., Sato, D. N., Pavan, F. R., Leite, S. R. A., Vilegas, W., & Leite, C. Q. F. (2013). Paepalanthus spp: Antimycobacterial activity of extracts, methoxylated flavonoids and naphthopyranone fractions. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 23(2), 268-272. doi: 10.1590/S0102-695X2012005000137.
- Murillo, J. I., Encarnación, R., Malmstrøm, J., Christophersen, C., & Franzblau, S. G. (2003). Antimycobacterial flavones from *Haplopappus sonorensis*. *Fitoterapia*, 74(3), 226-230. doi: 10.1016/S0367-326X(03)00033-9.
- Mutai, P., Heydenreich, M., Thoithi, G., Mugumbate, G., Chibale, K., & Yenesew, A. (2013). 3-hydroxyisoflavanones from the stem bark of *Dalbergia melanoxylon*: Isolation, Antimycobacterial Evaluation and Molecular Docking Studies. *Phytochemistry Letters*, 6(4), 671–675. doi: 10.1016/j.phytol.2013.08.018.
- Nair, S. S., Pharande, R. R., Bannaliker, A. S., & Mukne, A. P. (2015). *In vitro* antimycobacterial activity of acetone extract of *Glycyrrhiza glabra*. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 3(4), 80-86.
- Nguta, J. M., Appiah-Opong, R., Nyarko, A. K., Yeboah-Manu, D., Addo, P. G., Otchere, I., & Kissi-Twum, A. (2016). Antimycobacterial and cytotoxic activity of selected medicinal plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 182, 10-15. doi: 10.1016/j.jep.2016.02.010.
- Novie, E., Mauliku., Hendro, W., Suharyo, H. S., & Tri, N. K. (2017). Anti-tubercular activity of extract and compounds of Noni (*Morinda citrifolia* linn). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(12), 105-109. doi: 10.22159/ijpps.2017v9i12.19841.
- Odumosu, P. O., Lough, W. J., Yakubu, D., Thomas, K., Williamson, G., & Haroune, N. (2016). Anti-mycobacterial assessment and characterization of 5-O-caffeoylquinic acid methyl ester and rutin from *Pavetta crassipes*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(10), 001-007. doi: 10.7324/JAPS.2016.601001.
- Ogudo, B. U., Lawal, T. O., & Adeniyi, B. A. (2014). Extracts of *Zingiber officinale* Rosc. (Ginger) and *Curcuma longa* Linn. (Turmeric) Rhizomes inhibited Nontuberculous Mycobacteria in vitro. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*. 4(12),95-103. ISSN 2224-3208 (Paper) ISSN 2225-093X (Online).
- Olugbuyiro, J. O., & Moody, J. O. (2013). Anti-Tubercular compounds from *Spondias mombin*. *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology*. 19(2), 76-87. ISSN: 2229-6107.
- Pakadang, S. R., Wahjuni, C. U., Notobroto, H. B., Winarni, D., Dwiyantri, R., Yadi., Sabir, M., & Hatta, M. (2015). Immunomodulator Potential of Miana Leaves in Prevention of Tuberculosis Infection. *American Journal of Microbiological Research*, 3(4), 129-134. doi: 10.12691/ajmr-3-4-2.
- Palette, T., Hattab, M., Suryani, A., & Alamd, G. (2017). Effect of Purple Miana Leaf (Coleus Scutellorioide (L)Benth) from Tana Toraja District on IL-10 Mrna Expression in Mice Induced *Mycobacterium Tuberculosis*. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*. 34(1), 111-115.
- Pandey, A. K. (2007). Anti-staphylococcal activity of a pan-tropical aggressive and obnoxious weed *Parihenium hysterophorus*: an in vitro study. *National Academy Science Letters*, 30(11-12), 383–386.
- Paragas, E. M., Gehle, D., Krohn, K., Franzblau, S. G., & Macabeo, A. P. G. (2014). Anti-tubercular flavonol derivatives from *Uvaria rufa*. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(6), 856-859.
- Pavan, F. R., Leite, C. Q. F., Coelho, I. D. C., Honda, N. K., Cardoso, C. A. L., Vilegas, W., Leite, S. R., & Sato, D. N. (2009). Evaluation of Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae). *Quím. Nova*, 32(5), 1222-1226. doi: 10.1590/S0100-40422009000500026.
- Pavan, F. R., Leite, C. Q. F., Coelho, R. G., Coutinho, I. D., Honda, N. K., Cardoso, C. A. L., Vilegas, W., Leite, S. R. A., Sato, D. N. (2009). Evaluation of Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae). *Quím Nova*, 32(5), 1222-1226. doi: 10.1590/S0100-40422009000500026.
- Prawat, U., Chairerk, O., Lenthas, R., Salae, A.W., & Tuntiwachwuttikul, P. (2013). Two new cycloartane-type triterpenoids and one new flavanone from the leaves of *Dasymaschalum dasymaschalum* and their biological activity. *Phytochemistry Letters*, 6(2), 286–290. doi.org/10.1016/j.phytol.2013.03.002.
- Prawat, U., Phupornprasert, D., Butsuri, A., Salae, A.W., Boonsri, S., & Tuntiwachwuttikul, P. (2012). Flavonoids from *Friesodielsia discolor*. *Phytochemistry Letters*. 5(4), 809-813. doi: 10.1016/j.phytol.2012.09.007.
- Radji, M., Kurniati, M. & Kiranasari, A. (2015). Comparative antimycobacterial activity of some Indonesian medicinal plants against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(01), 019-022. doi: 10.7324/JAPS.2015.50104.

- Favela, J. M. J., García, A., Garza, G. E., Rivas, G. V. M., & Camacho, C. M. R. (2012). Antibacterial and antimycobacterial lignans and flavonoids from *Larrea tridentata*. *Phytotherapy research*, 26(12), 1957–1960. doi: 10.1002/ptr.4660.
- Fukuda, I., Nishiumi, S., Mukai, R., Yoshida, K., Ashida, H. (2015). Catechins in tea suppress the activity of cytochrome P450 1A1 through the aryl hydrocarbon receptor activation pathway in rat livers. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66(3), 300-307. doi: 10.3109/09637486.2014.992007.
- Fushiya, S., Kishi, Y., Hattori, K., Batkhuu, J., Takano, F., Singab, A. N., & Okuyama, T. (1999). Flavonoids from *Cleome droserifolia* suppress NO production in activated macrophages in vitro. *Planta Medica*, 65(5), 404–407. doi: 10.1055/s-1999-14084.
- Gadekar, R., Singour, P. K., Chaurasiya, P. K., Pawar, R. S., & Patil, U. K. (2010). A potential of some medicinal plants as antiulcer agents. *Pharmacognosy Review*, 4(8), 136–146. doi: 10.4103/0973-7847.70906.
- Gemechu, A., Giday, M., Worku, A., & Ameni, G. (2013). *In vitro* Anti-mycobacterial activity of selected medicinal plants against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* Strains. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(291), 1-6. doi: 10.1186/1472-6882-13-291.
- Gowrish, A., Vagdevi, H. M., & Rajashekar, H. (2015). *In vitro* antioxidant and antitubercular activity of *Leucas marrubioides* Desf. root extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(02), 137-142. doi: 10.7324/JAPS.2015.50220.
- Gupta, R., Thakur, B., Singh, P., Singh, H. B., Sharma, V. D., Katoch, V. M., & Chauhan, S. V. (2010). Anti-tuberculosis activity of selected medicinal plants against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Indian Journal of Medical Research*, 131(6), 809-813. PMID: 20571171.
- Habbu, P. V., Mahadevan, K. M., Shastry, R. A., & Manjunatha, H. (2009). Antimicrobial activity of flavanoid sulphates and other fractions of *Argyrea speciosa* (Burm.f) Boj. *Indian Journal Experimental Biology*, 47(2), 121-128. PMID: 19374167.
- Jaganathan, S. K. (2011). Can flavonoids from honey alter multidrug resistance?. *Med Hypotheses*, 76(4), 535–537. doi: 10.1016/j.mehy.2010.12.011.
- Kaikabo, A. A., & Eloff, J. N. (2011). Antibacterial activity of two biflavonoids from *Garcinia livingstonei* leaves against *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 138(1), 253-255. doi: 10.1016/j.jep.2011.08.023.
- Kaur, R., & Kaur, H. (2015). Antitubercular activity and phytochemical screening of selected medicinal plants. *Oriental Journal of Chemistry*, 31(1). doi: 10.13005/ojc/310176.
- Khlifi, D., Hamdi, El Hayouni, A., Cazaux, S., Souchard, J. P., Couderc, F., & Bouajila, J. (2011). Global chemical composition and antioxidant and anti-tuberculosis activities of various extracts of *Globularia alypum* L. (Globulariaceae) leaves. *Molecules*, 16(12), 10592-10603. doi: 10.3390/molecules161210592.
- Kim C. E., Griffiths W. J., & Taylor, P. W. (2009). Components derived from *Pelargonium* stimulate macrophage killing of *Mycobacterium* species. *Journal of Applied Microbiology*, 106(4), 1184-1193, doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.04085.x.
- Kuete, V., Ngameni, B., Mbaveng, A. T., Ngadjui, B., Meyer, J. J. M., & Lall, N. (2010). Evaluation of flavonoids from *Dorstenia barteri* for their antimycobacterial, antigonorrhoeal and anti-reverse transcriptase activities. *Acta Tropica*, 116(1), 100-104. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.06.005.
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal*. Article ID 162750, 1-16. doi: 10.1155/2013/162750.
- Lechner, D., Gibbons, S., & Bucar, F. (2008). Plant phenolic compounds as ethidium bromide efflux inhibitors in *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(2), 345–348. doi: 10.1093/jac/dkn178.
- Makgatho, M. E., Nxumalo, W., Ndaba, E., Masilo, C., Tsindane, F., & Sedibane, M. (2017). Evaluation of the anti-mycobacterial, anti-oxidative and anti-proliferative activities of *Rubia cordifolia* ethanolic leaf extract sub-fractions in human lymphocytes and neutrophils. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicine*. 14(5), 181-187. doi: 10.21010/ajtcam.v14i5.21.
- Mativandlela, S. P. N. (2009). *Antituberculosis activity of flavonoids from Galenia africana L. var. africana*. Unpublished Ph.D. Thesis. Faculty of Natural and Agricultural Sciences, Pretoria, South Africa: University of Pretoria. Retrieved from <https://repository.up.ac.za/bitstream/handle/2263/28773/Complete.pdf>.
- Mativandlela, S. P. N., Meyer, J. J. M., Hussein, A. A., & Lall, N. (2007). Antitubercular activity of compounds isolated from *Pelargonium sidoides*. *Journal Pharmaceutical Biology*, 45(8), 645-650. doi.org/10.1080/13880200701538716.

scarcity of data for the other types of mycobacterial infections.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to the Dean of Faculty of Pharmacy and the Deanship of Scientific Research of Northern Border University for their support during the preparation of this paper.

REFERENCES

- Adaikkappan, P., Kannapiran, M., & Anthonisamy, A. (2012). Anti-Mycobacterial activity of *Withaniasomnifera* and *Puerariatuberosa* against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. *Journal of Academia and Industrial Research*, 1(4), 153- 56.
- Aravind, D. S., Karthikeyan, R., Babu, P. S. (2017). *In - vitro* anti-tubercular activity of flowers of *Couroupita guanensis*. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 5(1), 27–29. ISSN No. 2348 – 0335.
- Askun, T., Tekwu, E. M., Satil, F., Modanlioglu, S., & Aydeniz H. (2013). Preliminary antimycobacterial study on selected Turkish plants (Lamiaceae) against *Mycobacterium tuberculosis* and search for some phenolic constituents. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(365), 1-12. doi: 10.1186/1472-6882-13-365.
- Balogun, F. O. & Ashafa, A. O. (2018). Cytotoxic, kinetics of inhibition of carbohydrate-hydrolysing enzymes and oxidative stress mitigation by flavonoids roots extract of *Dicoma anomala* (Sond.). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 11(1), 24-31. doi: 10.4103/1995-7645.223530.
- Begum, S., Wahab, A., & Siddiqui, B. S. (2008). Antimycobacterial activity of flavonoids from *Lantana camara* Linn. *Natural Product Research*, 22(6), 467-470. doi: 10.1080/14786410600898714.
- Birdi, T., D'Souza, D., Tolani, M., Daswani, P., Nair, V., Tetalib, P., Toroc, J. C., & Hoffner, S. (2012). Assessment of the activity of selected Indian medicinal plants against *Mycobacterium tuberculosis*: A preliminary screening using the microplate alamar blue assay. *European Journal of Medicinal Plants*, 2, 308-323. doi: 10.9734/EJMP/2012/1638.
- Boonphong, S., Baramée, A., Kittakoop, P., & Puangsoombat, P. (2007). Antitubercular and antiplasmodial prenylated flavones from the roots of *Artocarpus altilis*. *Chang Mai Journal Science*, 34(3), 339-344.
- Brown, A. K., Papaemmanouil, A., Bhowruth, V., Bhatt, A., Dover, L. G., & Besra, G. S. (2007). Flavonoid inhibitors as novel antimycobacterial agents targeting Rv0636, a putative dehydratase enzyme involved in *Mycobacterium tuberculosis* fatty acid synthase II. *Microbiology*, 153(10), 3314-3322. doi: 10.1099/mic.0.2007/009936-0.
- Chen, L. W., Cheng, M. J., Peng, C. F., & Chen, I. S. (2010). Secondary metabolites and antimycobacterial activities from the roots of *Ficus nervosa*. *Chemistry & Biodiversity*, 7(7), 1814–1821. doi: 10.1002/cbdv.200900227.
- Chew, A. L., Jessica, J. A. J., & Sasidharan, S. (2012). Antioxidant and antibacterial activity of different parts of *Leucas aspera*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3), 176-180. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60037-9.
- Chokchaisiri, R., Suaisom, C., Sriphota, S., Chindaduang, A., Chuprajob, T., & Suksamran, S. (2009). Bioactive flavonoids of the flowers of *Butea monosperma*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 57(4), 428-432. PMID: 9336944.
- Chou, T. H., Chen, J. J., Peng, C. F., Cheng, M. J., & Chen, I. S. (2011). New flavanones from the leaves of *Cryptocarya Chinensis* and their antituberculosis activity. *Chemistry & Biodiversity*, 8(11), 2015-2024. doi: 10.1002/cbdv.201000367
- Christopher, R., Nyandoro, S. S., Chacha, M., & Koning, C. B. (2014). A new cinnamoyl glycoflavonoid, antimycobacterial and antioxidant constituents from *Heritiera littoralis* leaf extracts. *Natural Product Research*, 28(6), 351-358. doi: 10.1080/14786419.2013.863202.
- Coelho, R. G., Honda, N. K., Vieira, M. C., Brum, R. L., Pavan, F. R., Leite, C. Q., & Cardoso, C. A. (2010). Chemical composition and antioxidant and antimycobacterial activities of *Bromelia balansae* (Bromeliaceae). *Journal of Medicinal Food*, 13(5), 1277–1280. doi: 10.1089/jmf.2009.0032.
- Cook, N. C. & Samman S. (1996). Review: flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects and dietary sources. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 7(2), 66–76. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(95\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(95)00168-9).
- Davoodi, H., Ghaemi, E., Mazandarani, M., Shakeri, F., Javid, S. N., & Klishadi, M. (2015). Anti-mycobacterial and anti-inflammatory activity of *Peganum harmala*. *Journal of Chemical & Pharmaceutical Research*, 7(4), 1611-1616. doi: 10.13140/RG.2.1.3820.5603.

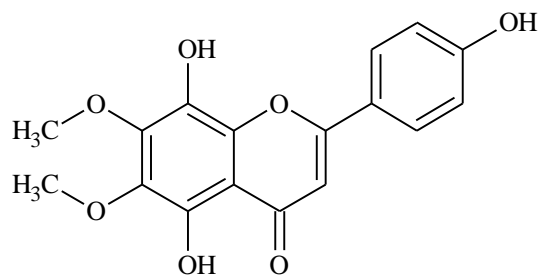


Figure 13: The chemical structure of isothymusin.

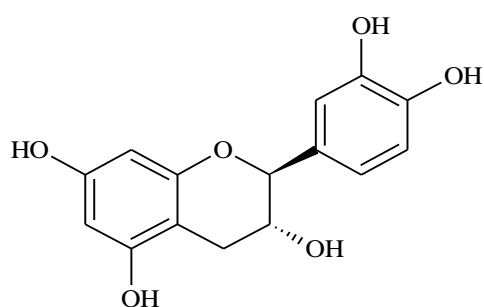


Figure 14: The chemical structure of catechin.

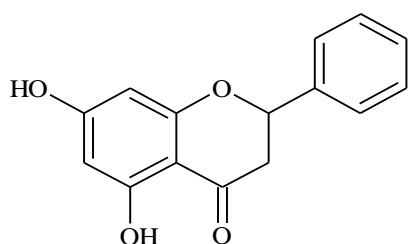


Figure 15: The chemical structure of pinocembrin.

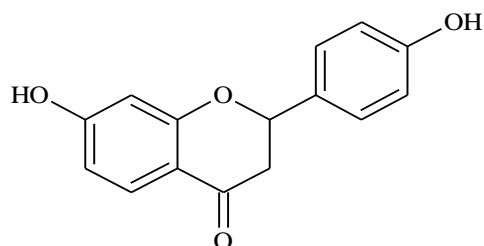


Figure 16: The chemical structure of liquiritigenin.

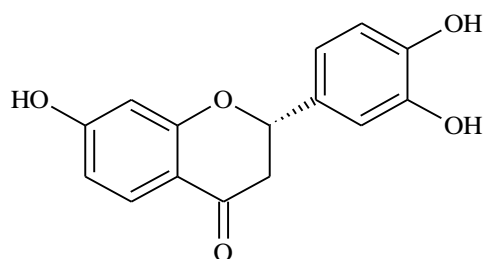


Figure 17: The chemical structure of butin.

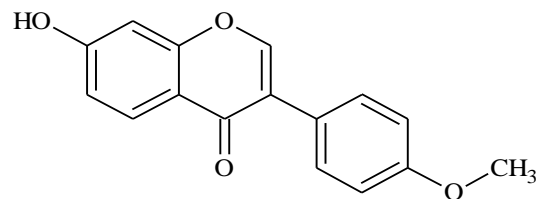


Figure 18: The chemical structure of formononetin.

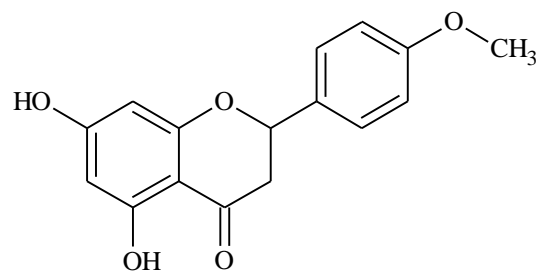


Figure 19: The chemical structure of isosakuranetin.

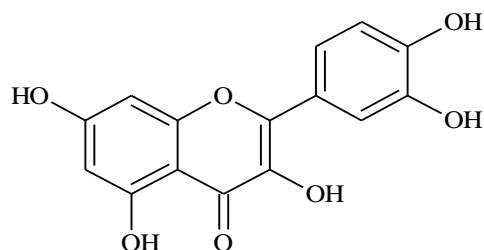


Figure 20: The chemical structure of quercetin.

4. CONCLUSION

Flavonoids with their widespread occurrence, diversity and vast array of biologically active compounds can prove to be indispensable moieties for further development and design of novel therapeutic agents for mycobacterial infections. In this review an attempt was made to give an insight into the structural aspects, the plants and the individual isolated constituents that have shown promising anti-mycobacterial activity against the various tested mycobacteria and the various probable mechanisms of action of the flavonoids. The data also suggest that the flavones and flavonones were the class of flavonoids that have exhibited significant antimycobacterial activity. It is evident from the review that most of the data that is available is for *Mycobacterium tuberculosis*. There is a

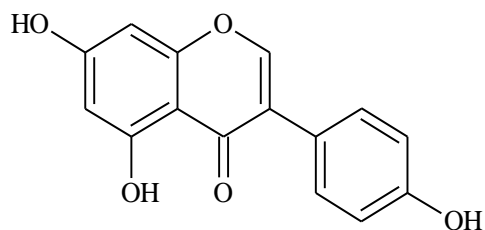


Figure 4: The chemical structure of genistein.

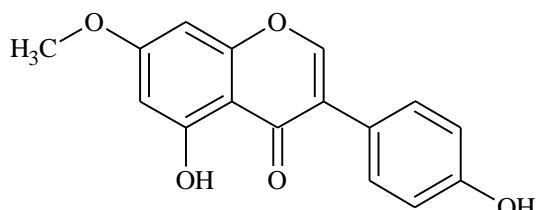


Figure 5: The chemical structure of prunetin.

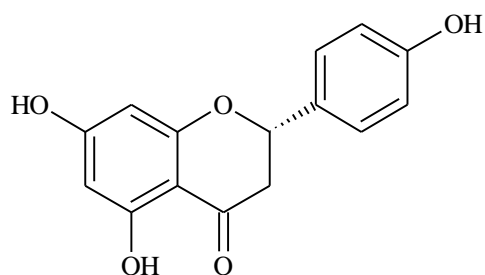


Figure 6: The chemical structure of naringenin.

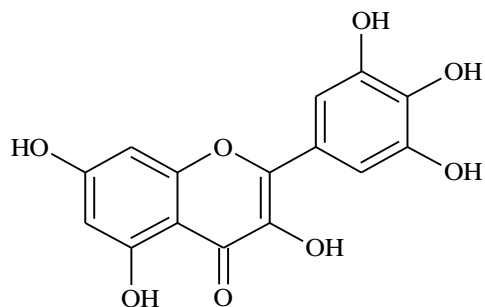


Figure 7: The chemical structure of myricetin.

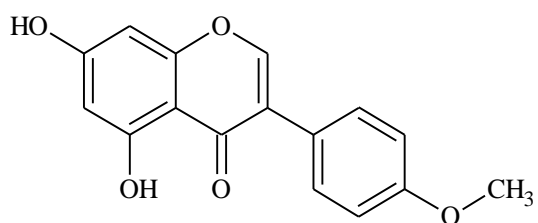


Figure 8: The chemical structure of biochanin A.

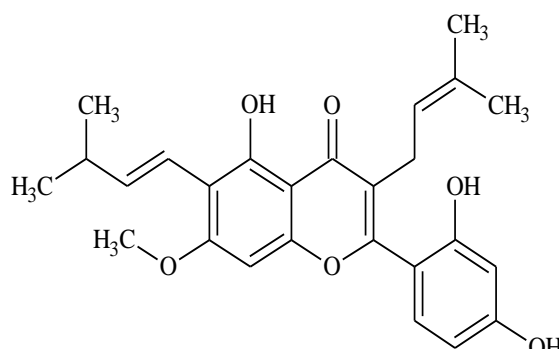


Figure 9: The chemical structure of artocarpin.

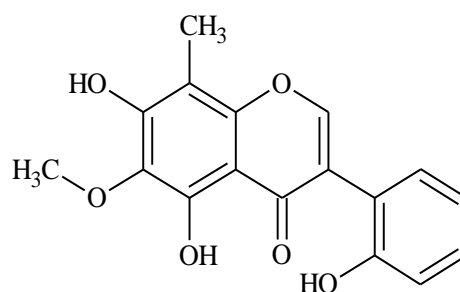


Figure 10: The chemical structure of pisonianone.

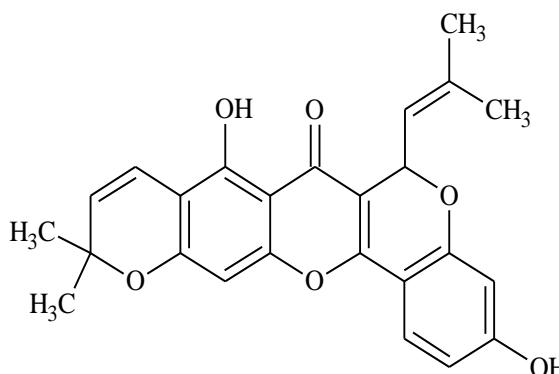


Figure 11: The chemical structure of cudraflavone.

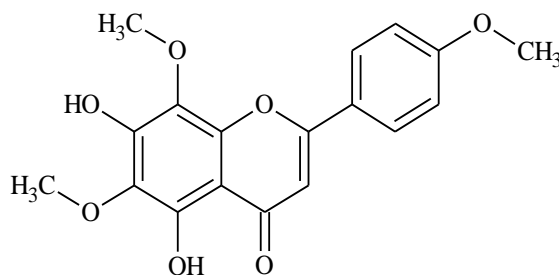


Figure 12: The chemical structure of nevadensin.

Table 2 (Cont.)

S. No	Chemical Class	Botanical Source	Phytoconstituent	Mycobacteria	Reference
23	Flavones	<i>Haplopappus sonorensis</i> (Asteraceae)	5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone. 5,4'-dihydroxy-3,7-dimethoxyflavone 5,7-dihydroxy-3,4'-dimethoxyflavone.	<i>M. tuberculosis.</i>	(Murillo, Encarnación, Malmstrøm, Christophersen, & Franzblau, 2003).
24	Flavonoid	<i>Pavetta crassipes</i> (Rubiaceae)	Rutin	<i>M. aurum</i>	(Odumosu,, Lough, Yakubu, Thomas, Williamson, & Haroune, 2016).
25	Isoflavone	<i>Pueraria tuberosa</i> (Fabaceae)	Puerarone	<i>M. tuberculosis.</i>	(Adaikkappan, Kannapiran, & Anthonisamy, 2012).
26	Flavone	<i>Larrea tridentate</i> (Zygophyllaceae)	5,4'-dihydroxy-3,7,8-trimethoxyflavone 5,4'-dihydroxy-3,7,8,3-tetramethoxyflavone	<i>M. tuberculosis</i>	(Favela, García, Garza, Rivas, & Camacho, 2012).
27	Flavanone	<i>Campomanesia adamantium</i> (Myrtaceae)	5,7-dihydroxy-8-C-methylflavanone 7-hydroxy-5-methoxy-6-C-methylflavanone 5,7-dihydroxy-6-C-methylflavanone 2',4'-dihydroxy-6'-methoxychalcone, 5,7-dihydroxy-6, 8-di-C-methylflavanone	<i>M. tuberculosis</i>	(Pavan, Leite, Coelho, Coutinho, Honda, Cardoso, Vilegas, Leite, & Sato, 2009).

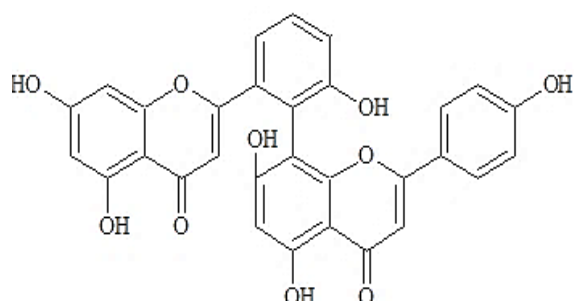


Figure 2: The chemical structure of amentoflavon.

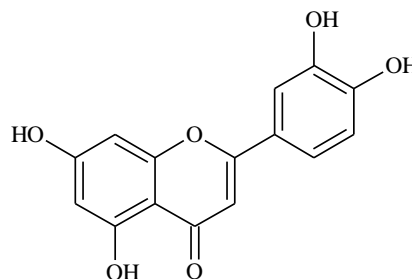


Figure 3: The chemical structure of luteoline.

Table 2 (Cont.)

S. No	Chemical Class	Botanical Source	Phytoconstituent	Mycobacteria	Reference
13	Flavonoids	<i>Pelargonium reniforme</i> (Geraniaceae)	myricetin and quercetin-3-O-β-d-glucoside	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. fortuitum</i>	(Kim, Griffiths, & Taylor, (2009).
14	O-Methylated isoflavone	<i>Trifolium pretense</i> (Fabaceae)	Biochanin A	<i>M. smegmatis</i>	(Lechner, Gibbons, & Bucar, 2008).
15	Trihydroxy flavanone	<i>Pisonia aculeate</i> (Nyctaginaceae).	Pisonianone	<i>M. tuberculosis</i>	(Wu, Peng, Chen, & Tsai, 2011).
16	Flavonoids	<i>Lantana camara</i> (Verbenaceae)	Linaroside	<i>M. tuberculosis</i>	(Begum, Wahab, & Siddiqui, 2008).
17	Prenylated flavones	<i>Artocarpus altilis</i> (Moraceae)	cycloartocarpin artocarpin cudraflavone B cudraflavone C	<i>M. tuberculosis</i>	(Boonphong, Baramee, Kittakooop, & Puangsombat, 2007).
18	Flavan 3-ol	<i>Pelargonium sidoides</i> (Geraniaceae)	Catechin	<i>M. tuberculosis</i>	(Sannah, Jacobus, Ahmed, & Namrita, 2007).
19	Flavanones	<i>Chromolaena odorata</i> (Asteraceae)	isosakuranetin (5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavanone)	<i>M. tuberculosis</i>	(Suksamrarn, Chotipong, Suavansri, Boongird, Timsuksai, Vimuttipong, & Chuaynugul, 2004).
20	Flavone Flavanones Isoflavones	<i>Butea monosperma</i> (Fabaceae)	7,3',4'-trihydroxyflavone four, (-)-butin, (-)-butrin, (+)-isomonospermoside and (-)-liquiritigenin, formononetin, afrormosin	<i>M. tuberculosis</i>	(Chokchaisiri, Suaisom. Sriphota, Chindaduang, Chuprajob, & Suksamrarn. 2009).
21	Flavone	<i>Couropita guianensis</i> (Lecithydaceae)	5,4'-Dihydroxy-3,7,8,3'-tetramethoxyflavone	<i>M. tuberculosis</i>	(Aravind, Karthikeyan, & Babu, 2017).
22	Flavone	<i>Galenia Africana</i> (Aizoaceae)	5,7,2'-trihydroxyflavone.	<i>M. smegmatis</i> <i>M. tuberculosis</i>	(Mativandlela, Meyer, Hussein, & Lall, 2008).

Table 2 (Cont.)

S. No	Chemical Class	Botanical Source	Phytoconstituent	Mycobacteria	Reference
3	Cinnamolyglico Flavonoids	<i>Heritiera littoralis</i> (Sterculiaceae)	3-cinnamoyltribuloside	<i>M. madagascariense</i> <i>M. indicus pranii</i> .	(Christopher, Nyandoro, Chacha, & Koning, 2014).
4	Flavonoids	<i>Spondias mombin</i> (Anacardiaceae)	mombincone, and mombinol,	<i>M. tuberculosis</i>	(Olugbuyiro, & Moody, 2013).
5	Flavanone	<i>Dasymaschalon dasymaschalum</i> (Annonaceae)	7-hydroxy-6,8-dimethoxyflavanone,	<i>M. tuberculosis</i>	(Prawat, Chairerk, Lenthas, Salae, & Tuntiwachwuttikul, 2013).
6	Flavonones	<i>Cryptocarya chinensis</i> (Lauraceae)	Pinocembrin cryptocaryone	<i>M. tuberculosis</i>	(Chou, Chen, Peng, Cheng, & Chen, 2011).
7	3-hydroxyisoflavonones	<i>Dalbergia melanoxylon</i> (Fabaceae)	kenusanone F 7 methyl ether	<i>M. tuberculosis</i>	(Mutai, Heydenreich, Thoithi, Mugumbate, Chibale, & Yenesew, 2013).
8	Flavone	<i>Galenia Africana</i> (Aizoaceae)	(2S)- 5, 7, 2'-trihydroxy flavanone	<i>M. tuberculosis</i>	(Mativandlela, 2009).
9	Flavone	<i>Ocimum sanctum</i> (Lamiaceae)	Luteolin	<i>M. tuberculosis</i>	(Birdi, D'Souza, Tolani, Daswani, Nair, Tetalib, Toroc, & Hoffner, 2012).
10	Biflavonoids	<i>Garcinia livingstonei</i> (Clusiaceae)	Amentoflavone and 41monomethoxy amentoflavone	<i>M. smegmatis</i>	(Kaikabo & Eloff, 2011).
11	Isoflavone Flavanone	<i>Ficus nervosa</i> (Moraceae)	genistein prunetin (O-methylated isoflavone), and (2S)-naringenin	<i>M. tuberculosis</i>	(Chen, Cheng, Peng, & Chen, 2010).
12	Flavones	<i>Limnophila geoffrayi</i> (Scrophulariaceae)	nevadensin isothymusin	<i>M. tuberculosis</i>	(Suksamrarn, Poomsing, Aroonrerk, Punjanon, Suksamrarn, & Kongkun, 2003).

lapreae. Review reports the use of *Humulus japonicas*, *Calliandra portoricensis*, *Cassia nigricans*, *Manilkara hexandra*, and *Bauhinia variegata* for the treatment of *Mycobacterium lapreae* was due to the presence of flavonoids (Gadekar, Singour, Chaurasiya, Pawar, & Patil, 2010).

3.4 Anti Mycobacterial Activity of Plant Extracts against other Mycobacteria

The flavonoid and alkaloid fractions *Dioscorea oppositifolia*, *Corallocarpus epigaeus*, *Dioscorea bulbifera*, *Dioscorea hispida*, *Dioscorea pentaphylla*, *Amorphophyllus sylvaticus*, *Andrographis paniculata*, *Morinda citrifolia*, *Enicostema axillare*, *Gloriosa superba* were screened for their activity against two mycobacteria i.e. *M. smegmatis* and *M. phlei*. The results revealed that the chloroform extract of *A. paniculata* was most effective growth inhibitor of *M. smegmatis*. (Rajesh & Archana, 2017) i.e., methanol, n-hexane and dichloromethane of rhizomes of *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* were evaluated for mycobacterial activity against *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium phlei* and *Mycobacterium fortuitum*. The methanol and n-hexane extracts of *Curcuma longa* showed the highest zone of inhibition for *M. abscessus* (Ogudo, Lawal, & Adeniyi, 2014).

3.5 Anti Mycobacterial Activity of Isolated Flavonoids

The literature review also reports the antimycobacterial activity of several isolated flavonoids. The antimicrobial activity of the ethyl acetate extract of *Argyrea speciosa* was reported by Habbu *et al.* This activity was attributed to quercetin 3'7 di-O methyl 3-sulphate and kaempferol 7-O methyl 3-sulphate which was found to be synergistic with the usual antimycobacterial agents (Habbu, Mahadevan, Shastry, & Manjunatha, 2009). The methanolic extract of *Bromelia balansae* showed moderate activity and the various flavonoid glycosides identified from this extract were kaempferol-3-O- α -L-rhamnopyranoside, quercetin-3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside, kaempferol-3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside, and kaempferol 3,7-di-O- α -L-rhamnopyranoside (Coelho, Honda, Vieira, Brum, Pavan, Leite, & Cardoso, 2010).

The review reveals that most of the flavonoids active against mycobacteria belong to the classes of flavones and flavonones. Some of the flavonoids that have been reported to be responsible for the antimycobacterial activity are as depicted in Table (2). The table also gives information regarding the botanical source, chemical class and the mycobacteria.

The structures of some of the isolated compounds that have exhibited activity against mycobacteria are as shown in Figures (2-20).

Table 2: Flavonoids responsible for the antimycobacterial activity.

S. No	Chemical Class	Botanical Source	Phytoconstituent	Mycobacteria	Reference
1	Flavonoid	<i>Dorstenia barteri</i> (Moraceae)	isobavachalcone, kanzanol C, 4-hydroxy lonchocarpin, stipulin, amentoflavone	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. smegmatis</i>	(Kuate, Ngameni, Mbaveng, Ngadjui, Meyer, & Lall, 2010).
2	Methoxylated Flavonoid	<i>Paepalanthus Latipes</i> (Eriocaulaceae)	7-methylquercetagenin-4'-O- β -D-glucopyranoside, 7-methylquercetagenin	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i>	(Moreira, Martins, Pietro, Sato, Pavan, Leite, Vilegas, & Leite, 2013).

phytochemical investigation) / flavonoid rich fractions have been investigated for their anti-mycobacterial activity by various groups of researchers. Most of the literature reported the anti-mycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, while a few reported activity against other mycobacterial species.

3.2 Anti Mycobacterial Activity of Plant Extracts against Mycobacterium Tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis H37Rv strain was used to evaluate aqueous extracts i.e. *Rhoeo Spathacea*, *Centella asiatica*, *Annona muricata*, *Pluchea indica*, and *Andrographis paniculata*. The results revealed that *Pluchea indica*, and *Rhoeo spathacea* showed the best activity when compared to the other extracts (Radji, Kurniati, & Kiranasari, 2015).

The activity of petroleum ether, ethyl acetate, and methanol extracts of *Stachys thirkei*, *Stachys tmolea*, *Thymus siphthorpii*, *Satureja aintabensis*, *Ballota acetabulosa* and *Micromeria Juliana* was reported in another study. The extracts containing favonoids i.e., *T. sibthorpii*, *S. aintabensis*, and *M. juliana* developed significant activity against *M. tuberculosis* with the minimum inhibitory concentration of 12.5-100 µg/ml. (Askun, Tekwu, Satil, Modanlioglu, & Aydeniz, 2013). The petroleum ether extract and chloroform extract of *Leucas marrubioides* exhibited significant activity against *M. tuberculosis* (Gowrish, Vagdevi, & Rajashekar, 2015). The crude ethanolic extract of the *Morinda citrifolia* fruits was subjected to a preliminary qualitative screening of phytoconstituents which revealed the presence of flavonoid, scopoletin, anthraquinone and alkaloids. The anti-mycobacterial activity was attributed to these constituents (Novie, Mauliku, Hendro, Suharyo, & Tri, 2017). The methanolic extracts of the seeds of *Peganum harmala* were reported to exhibit significant activity and this was attributed to the flavonoid content of the plant (Davoodi, Ghaemi, Mazandarani, Shakeri, Javid, & Klishadi, 2015). Several other plants have been evaluated for their antimycobacterial effect some of them are as follows *Euphorbia*

hirta (Rajasekar, Anbarasu, Manikkam, Joseph, & Kumar, 2015), *Acalypha indica*, *Allium cepa*, *Allium sativum*, *Adhatoda vasica* and *Aloe vera*. All plants showed good antimycobacterial activity (Gupta,Thakur, Singh, Singh, Sharma, Katoch, & Chauhan,2010), *Quercus infectoria*, *Citrus aurantium*, *Caesalpinia pulcherima*, *Mimosa pudica*, *Mentha spicata* and *Chysanthemum parthenium* (Sheeba, Gomathi, & Citarasu, 2015). *Eucalyptus camaldulensis*, *Ocimum basilicum*, *Calpurnia aurea*, *Artemisia abyssinica*, *Croton macrostachyus* (Gemechu, Giday, Worku, & Ameni, 2013), *Cissampelos owariensis* (Rebecca, Koma, Ibrahim, & Otu, 2013), *Glycyrrhiza glabra* (Nair, Pharande, Bannalikal, & Mukne, 2015), *Syzygium aromaticum*, *Aegele marmelos*, *Glycyrrhiza glabra*, *Piper nigrum* and *Lawsonia inermis*. (Kaur & Kaur, 2015), *Rubia cordifolia* (Makgatho, Nxumalo, Ndaba, Masilo, Tsindane, & Sedibane, 2017) *Artemisia afra*, *Dodonea angustifolia*, *Drosera capensis* and *Galenia africana* against *Mycobacterium smegmatis* (Mativandlela, 2008). A study by Khlifi *et al.* who have evaluated the activity of *G. alypum* leaves have reported the presence of anthocyanins, polyphenols, flavonoids and tannins in methanolic and petroleum ether extracts. The petroleum ether extract was particularly active against *M. tuberculosis*. (Khlifi, Hamdi, El Hayouni, Cazaux, Souchard, Couderc, & Bouajila, 2011).

The methanolic extracts of nine plants i.e. *Salvadora persica*, *Acacia senegal*, *Acokanthera friesiorum*, *Plumbago dawei*, *Loranthus acacia*, *Cordia sinensis*, *Acacia horrida*, *Albizia anthelmitica* and *Euphorbia scarlatica* were evaluated against the *M. kansasii*, *M. tuberculosis*, *M. smegmatis*, *M. fortuitum*. The extracts of *S. persica* and *C. sinensis* exhibited antituberculosis activity against *M. tuberculosis* and *M. kansasii* (Richard, Callistus, Nick, & Paul, 2010).

3.3 Anti Mycobacterial Activity of Plant Extracts against Mycobacterium Lapreae

Very little data is available about plants being evaluated for the activity against *Mycobacterium*

Rv0636 which is present in the fatty acyl synthase complex II (Brown, Papaemmanouil, Bhowruth, Bhatt, Dover, & Besra, 2007). Myricetin and quercetin-3-O-β-D-glucoside were isolated from the aqueous extract of *Pelargonium reniforme* and have been reported to increase the intracellular uptake of mycobacterium by macrophages and thereby bringing about the removal of bacilli (Kim, Griffiths, & Taylor, 2009). Fushiya *et. al* have reported that the flavone 5,4'-Dihydroxy-6,7,8,3'-tetramethoxyflavone isolated from the methanolic extract of *Cleome droserifolia* suppressed the nitric oxide production and decreased the oxidative stress in activated macrophages (Fushiya, Kishi, Hattori, Batkhuu, Takano, Singab, & Okuyama, 1999).

Currently, research is being focused by various researchers to throw light on the various mechanisms of action of flavonoids in inhibiting Mycobacteria (Ramachandran & Balasubramanian, 2014).

Various mechanisms of the flavonoids against mycobacteria reported in the literature are as depicted in Table (1).

Table 1: Mechanism of action of certain flavonoids.

S. No	Compounds	Mechanism	References
1	Chrysin - flavone	Effective inhibitors on multidrug transporters	(Tran, Marks, Duke, Bebawy, Duke & Roufogalis, 2011).
2	Genistein - isoflavone	Effective inhibitors on multidrug transporters	(Jaganathan, 2011).
3	Isoliquirtigin, Butein	Inhibit the fatty acid synthase II responsible for mycolic-acid synthesis	(Brown, Papaemmanouil, Bhowruth, Bhatt, Dover, & Besra, 2007).
4	Quercetin	Toprim domain of subunit B of	(Suriyanarayanan, Shanmugam,

		DNA gyrase	& Santhosh, 2013).
5	Myricetin, kaempferol, biacalein	Mtb proteasome inhibitors	(Zheng, Jiang, Gao, Song, Sun, Wang, Sun, Lu, & Zhang, 2014).
6	Fluoroquinolone-flavonoid (hybrid)	Inhibition properties against efflux pumps	(Xiao, Wang, Wang, Zhou, & Zhang, Zhang, Zhou, Zhou, Ouyang, Lin, Mustapa, Reyinbaike, & Zhu, 2014).
7	Baicalin	Inhibit the phosphorylation of NF-κB	(Zhang, Sun, Wang, He, Wang, Zheng, Wu, Zhang, & Jiang, 2017).
8	Epigallocatechin gallate	Inhibiting Mtb enoyl-acyl reductase	Soh, Pan, Chee, Wang, Yuan, & Koh (2017).
9	Fisetin	Inhibit de novo fatty acid biosynthesis in mycobacteria as well as mycolic acid biosynthesis	(Brown, Papaemmanouil, Bhowruth, Bhatt, Dover, & Besra, 2007).

3. ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY

3.1 Anti Mycobacterial Activity of Plant Extracts

It has been reported that when the individual isolated compound is tested at a particular concentration it is often less active than the whole plant itself, which may imply that crude plant extracts may be exerting their activity through synergistic or additive effect (Wagner & Ulrich-Merzenich, 2009). Hence, many plant extracts containing flavonoids (in the preliminary

(Balogun & Ashafa, 2018). It has been reported that for a significant antitubercular activity, if the positions C-5 and C-7 are substituted with hydroxyl group there is loss of activity while hydroxyl group at C-5, C-6, C-7 or C-3 and C-4 are important for activity (Paragas, Gehle, Krohn, Franzblau, & Macabeo, 2014). Furthermore, another important aspect has been reported with reference to the structure activity relationship of the flavonoid i.e. O-methylation i.e. methylation at the oxygen atom or glycosylation at any of the hydroxyl substitutions inactivates the anti-tubercular activity of the flavonoids (Yadav, Thakur, Prakash, Khan, Saikia, & Gupta, 2013). The objective of this review article is to highlight and to outline the biological origin of flavonoids that have been evaluated for their anti-mycobacterial activity

along with their mechanisms of action.

2. MECHANISM OF ACTION OF FLAVONOIDS

Flavonoids exhibit a number of pharmacological and anti-bacterial activities. Flavonoids harm the bacterial cells in various ways like their ability against microbial adhesins, cell-wall or transport proteins restriction activation in drug metabolism etc. (Kumar & Pandey, 2013).

The general chemical structures of different classes of flavonoids are as shown in Figure (1). The literature review reports several mechanisms of action of flavonoids in mycobacterium species. These compounds effectively inhibit the targets which are important for the growth and virulence. Scientists have reported that flavonoids have the ability to inhibit the enzyme

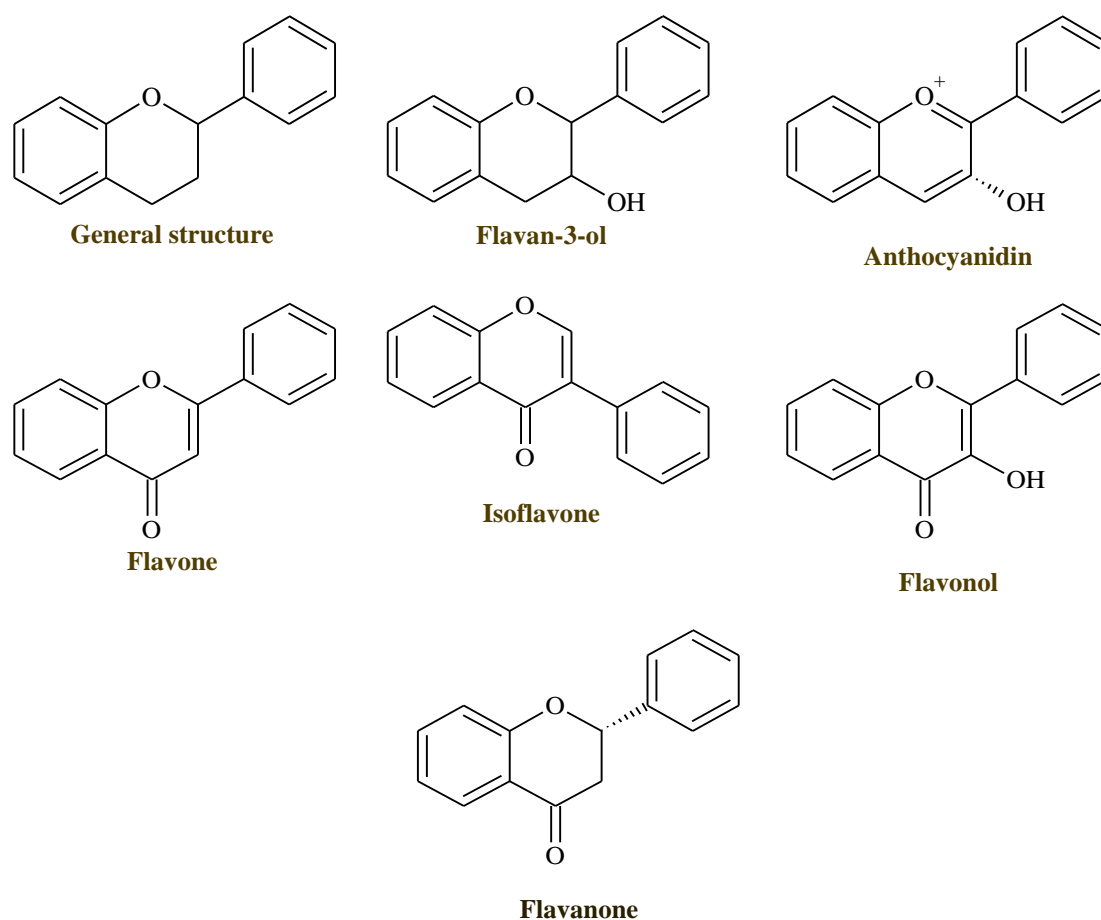


Figure 1: The chemical structures of different classes of flavonoids

1. INTRODUCTION

Nature is the important source of medicinal plants having bioactive principles. The last few years have seen a surge of interest in herbals as they are considered to be safe and more dependable when compared to synthetic drugs which are expensive and may possess various side effects. The phytoconstituents present in plants have been reported to possess various activities, some of them being anti-oxidant, anti-microbial, anthelmintic, etc. Furthermore, there is a large scope for research in the field of herbal medicines as traditional knowledge can be utilized for the development of drugs of medicinal importance (Chew, Jessica, & Sasidharan, 2012; Vinayaka, Nandini, Rakshitha, Martis, Shruthi, Hegde, Prashith, & Raghavendra, 2010).

Mycobacteria are pathogens that cause a range of mycobacterioses in humans and animals. Due to the composition of their cell walls and ability to adapt to their habitat they can survive for years. Mycobacterial diseases are caused by a member of the *Actinobacteria* family. Mycobacterial infections like leprosy, tuberculosis etc are chronic diseases and hence it is challenging to control these diseases. Symptoms of diseases are fever, weight loss and fatigue. There are several mycobacterial species like *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium smegmatis* *Mycobacterium bovis* etc. Several important antibiotics have originated from plant products and have received considerable attention as potential anti-mycobacterial agents. Many other compounds that have been reported and proven to be of use as leads for newer drugs for treatment of Tuberculosis (TB) have been obtained from the natural sources (Nguta, Appiah-Opong, Nyarko, Yeboah-Manu, Addo, Otchere, & Kissi-Twum, 2016).

From time immemorial traditional herbs have been enormously used in various regions of the world for treating mycobacterial diseases. Lately, efforts have been made by various researchers to probe and investigate the knowledge obtained

about herbal medicines from traditional healers from different parts of the world. It has been reported that secondary metabolites of plants can affect the microbial cell in several ways. They may bring about a change in membrane function, interfere with the process of Deoxyribonucleic Acid (DNA) replication and Ribonucleic Acid (RNA) transcription, they may disrupt protein synthesis and coagulation of cytoplasmic contents and to a certain extent interrupt the gene regulation and quorum sensing (Radulović, Blagojević, Stojanović-Radić, & Stojanović, 2013).

A significant amount of literature is available which report the resistance of bacteria to the effects of the antibiotic. Hence, plant based medicine is being implemented in recent times as therapy for anti-mycobacterial diseases; so as to decrease the occurrence of these infections in humans as well as animals, (Tiwari, Chakraborty, Dhama, Rajagunalan, & Singh, 2013). Plants serve as the main source of natural compounds as a result of their vast biodiversity. Plant secondary metabolites like alkaloids, flavonoids, phytosterols, saponins, tannins etc. have been screened for anti-mycobacterial properties.

Flavonoids consist of a group of polyphenolics that contain a benzo- γ -pyrone ring structure and are synthesized by phenylpropanoid pathway. The literature reports several studies indicating the effects of flavonoids against microbial infections and certain non-communicable diseases i.e. cardiovascular diseases, cancers, and other age-related diseases. The structure of flavonoids consists of a fifteen-carbon skeleton inclusive of two benzene rings linked by a heterocyclic pyran ring. They can be divided into a variety of classes based on the variations in the structure; such as flavones, flavonols, flavanones, anthocyanidines, flavans, flavonolignans, isoflavones, isoflavanones, and chalcones (Pandey, 2007; Cook & Samman, 1996; Rice-Evans, Miller, Bolwell, Bramley, & Pridham, 1995).

The activities and chemical nature of flavonoids depend on the structure, pattern of hydroxylation, polymerization, conjugations and substitutions



المملكة العربية السعودية
جامعة الحدود الشمالية (NBU)
مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)
طباعة ردمد: 1658-7014 / إلكتروني ردمد: 1658-7022
www.nbu.edu.sa
http://jnbas.nbu.edu.sa

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة

جامعة الحدود الشمالية
مكة المكرمة

JNBAS

بحث مرجعي

الفلافونويدات: مجموعة كامنة من المركبات النباتية المضادة للإصابات ببكتريا الدرن (المايكوبكتيرية)

نيرة نعيم^{1*}، محمد عمران¹، عبدالحكيم بوادقجي²

(قدم للنشر في 05/01/1439 هـ؛ وقبل للنشر في 02/06/1439 هـ)

ملخص الدراسة: تشكل المركبات الفينولية أحد أهم منتجات الأيض الثانوية للخلايا النباتية، وتشكل الفلافونويدات المجموعة الأهم من هذه المنتجات. وهناك العديد من الفلافونويدات التي تمتلك خواص أو نشاطات متعددة كالنشاط المضاد للأكسدة وشفاء الجروح وحماية الكبد والنشاط المضاد للبكتيريا والفيروسات، وكذلك أنشطة ضد الالتهابات والسرطان. وتصنف المركبات التي تتبع الفلافونويدات بشكل عام إلى الفلافانات والفلافونات والفلافانول والفلافانول والفلافونول والفلافوليجنان والأيزوفلافون والأيزوفلافانول والشالكون والأنثوسيانينات وتختلف فيما بينها بالتركيب والتي تعرف بنشاطها المضاد للأمراض المايكوبكتيرية. إن هذه الأمراض كمرض الجذام والسل البقري ونظير السل وغيرها من الأمراض تسببها الكائنات الدقيقة التي تتبع أشباه البكتيريا (أكتينوبكتيريا). وتتميز الإصابات الناتجة عن المايكوبكتيريا بأنها حادة، ويعود ذلك إلى التركيب الخاص لجدرها الخلوية وتأقلمها السريع في الوسط المحيط وبالتالي إمكانية بقاءها حية في العديد من الأوساط ولسنوات متعددة. وتشكل مكافحة أو السيطرة على الأمراض المذكورة تحد كبير واسع الشعب، ومن جهة أخرى نجد أن هناك غزارة في البيانات المتاحة عن النباتات التي تشير إلى إمتلاك بعض منها خاصية النشاط المضاد للمايكوبكتيريا، حيث تشير بعض التقارير الأخرى إلى مركبات كيميائية نشطة بينما تسجل أخرى نشاط لخلصات نباتية تحتوي على الفلافونويدات أو أجزاء من مستخلصات غنية بالفلافونويدات. وتمثل هذه الدراسة المرجعية محاولة لتلخيص وتسليط الضوء على النباتات التي تم تقييمها على أساس نشاطها المضاد للمايكوبكتيريا وآلية هذا التأثير إضافة للتطرق إلى الأنواع المتعددة من الفلافونويدات المشمولة بهذا النشاط ومصادرها الحيوية.

الكلمات المفتاحية: الفلافونويدات؛ مضادات المايكوبكتيريا؛ المركبات النباتية؛ المستخلصات النباتية؛ مركبات الأيض الثانوية.

©1658-7022 JNBAS. 1439هـ/2018م. نشر بواسطة جامعة الحدود الشمالية. جميع الحقوق محفوظة.

*المراسلة:

(1) * قسم الكيمياء الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة الحدود الشمالية، ص.ب. 840، رفحاء 91911، المملكة العربية السعودية.

* e-mail: nurah.akml@nbu.edu.sa & naira_64@yahoo.co

(2) عمادة البحث العلمي، جامعة الحدود الشمالية، ص.ب. 1321، عرعر 91431، المملكة العربية السعودية.

* e-mail: srd3@nbu.edu.sa & hakimbawadekji@gmail.com



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046700



KINGDOM OF SAUDI ARABIA
Northern Border University (NBU)
Journal of the North for Basic & Applied Sciences
(JNBAS)

p- ISSN: 1658-7022 / e- ISSN: 1658-7014

www.nbu.edu.sa

<http://jnbas.nbu.edu.sa>

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة

جامعة الحدود الشمالية
بجدة - الرياض

العدد 1 لسنة 1439 هـ
العدد 1 لسنة 1439 هـ

JNBAS

Review Article

Flavonoids: A Potential Group of Phytoconstituents against Mycobacterial Infections

Naira Nayeem^{1*}, Mohd Imran¹, Abdulhakim Bawadekji²

(Received 26/02/2018; accepted 17/04/2018)

Abstract: Phenolic compounds form one of the main classes of secondary metabolites. Flavonoids constitute one of the most important groups of plant phenolics. Several flavonoids are reported to possess various activities, such as antioxidative, wound healing, hepatoprotective, antibacterial, anti-viral, anti-inflammatory, and anticancer. They are classified as flavanes, flavones, flavanols, flavanones, flavonols, flavonolignans, isoflavones, isoflavanones, chalcones and anthocyanins, depending on their structural differences, which are known for their antimycobacterial activity. Mycobacterial diseases like leprosy, tuberculosis, bovine tuberculosis, paratuberculosis, etc., are caused by a member of the *Actinobacteria* family. Mycobacterial infections are chronic due to the composition of the cell wall and their adaptability and hence can survive in different habitats for years. The control of these diseases is a challenging task in several ways. A plethora of data is available on the plants which have been screened for their antimycobacterial activity. Some of them report the active phytoconstituents while others report the mechanisms of action of these phytoconstituents. Furthermore, many researches have evaluated and reported the anti-mycobacterial activity of the extract containing flavonoids and fractions of plants extracts rich in flavonoids. In this paper, an attempt is made to summarize and highlight the plants that have been evaluated for anti-mycobacterial activity, the various mechanisms of action, the various flavonoids involved and their biological sources.

Keywords: Flavonoids; Antimycobacterial; Phytoconstituents; Extracts; Secondary metabolites.

1658-7022© JNBAS. Published by Northern Border University (NBU). All Rights Reserved.



DOI: 10.12816/0046700

*Corresponding Author :

- (1) * Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Northern Border University, P.O. Box 840, Rafha 91911, Kingdom of Saudi Arabia.

e-mail: nurah.akml@nbu.edu.sa & naira_64@yahoo.co*

- (2) Deanship of Scientific Research, Northern Border University, P.O. Box 1321, Arar 91431, Kingdom of Saudi Arabia.

e-mail: srd3@nbu.edu.sa & hakimbawadekji@gmail.com

- Mendez, A., Turner, A. & Costantini, D. (2013). FBG optical sensing for pipeline structural health monitoring, *Presented at the 8th Pipeline Technology Conference, Hannover Congress Centrum, Hannover, Germany*. Retrieved from <https://www.pipeline-conference.com/abstracts/fbg-optical-sensing-pipeline-structural-health-monitoring>.
- Micro-Measurements. (2011). Errors due to transverse sensitivity in strain gages. Retrieved from <http://www.vishaypg.com/docs/11059/tn509tn5.pdf>.
- Mishra, A., & Soni, A. (2011). Leakage detection using fibre optics distributed temperature sensing. *6th Pipeline Technology Conference, Hannover Messe, Hannover, Germany*. Retrieved from <https://www.pipeline-conference.com/abstracts/leakage-detection-using-fiber-optics-distributed-temperature-sensing>.
- Morison, W. D., Cherpillod, T., Al-Taie, I., & Mutairi, S. (2005). Solving common corrosion problems with non-intrusive fiber optic corrosion and process monitoring sensors, *3rd MENDT - Middle East Nondestructive Testing Conference & Exhibition, Bahrain, Manama*. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.159.6478&rep=rep1&type=pdf>.
- Professional Plastics, Inc. (2016). PVC pipe specifications, sizes & pressure ratings. Retrieved from <https://www.professionalplastics.com/professionalplastics/PVCPipeSpecifications.pdf>.
- Rajeev, P., Kodikara, J., Chiu, W., & Kuen, T. (2013). Distributed optical fiber sensors and their application in pipeline monitoring. *Key Engineering Materials*, 558, 424-434. doi: 10.4028/www.scientific.net/KEM.558.424.
- Rao, Y. J. (1999). Recent progress in applications of in-fibre Bragg grating sensors. *Optics and Lasers in Engineering*, 31, 297-324. doi: 10.1016/S0143-8166(99)00025-1.
- Ren, L., Jia, Z., Li, H., & Song, G. (2014). Design and experimental study on FBG hoop-strain sensor in pipeline monitoring. *Optical Fiber Technology*, 20, 15-23. doi:10.1016/j.yofte.2013.11.004.
- Sohn, H., Farrar, C. R., Hemez, F. M., Shunk, D. D., Stinemat, D. W., Nadler, B. R., & Czarnecki, J. J. (2004). A review of structural health monitoring literature: 1996-2001. *Los Alamos National Laboratory Report LA-13976-MS*. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.729.3993&rep=rep1&type=pdf>.
- Wang, Q., Huang, J., Liu, Q., & Zhou, Z. (2016). Dynamic strain measurement of hydraulic system pipeline using fibre Bragg grating sensors. *Advances in Mechanical Engineering*, 8(4), 1-8. doi: 10.1177/1687814016645069.
- Zhang, C., Bao, X., Ozkan, I.F., Mohareb, M., Ravet, F., & Du, M. (2008). Prediction of the pipe buckling by using broadening factor with distributed Brillouin fiber sensors. *Optical Fiber Technology*, 14(2), 109-113. doi: 10.1016/j.yofte.2007.09.005.

sensing system along the pipelines.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was funded by the Deanship of Scientific Research of Taibah University, under Research Project 6887/1436. The authors also acknowledge Taibah University senior students who assisted in the experimental setup and data collection during their graduation project: *Maintenance of Long Pipe Lines Using Optical Fibers*.

REFERENCE

- Atta, R., & Ahmad, N. (2014). Monitoring bending and buckling of long pipelines due to environmental effects. *Life Science Journal*, 11(6), 486-490. Retrieved from <http://www.lifesciencesite.com>. doi: 10.7537/marslsj110614.68.
- Black, R. J., Zare, D., Oblea, L., Park, Y. L., Moslehi, B., & Neslen, C. (2008). On the gage factor for optical fiber grating strain gages. *Proceedings of Society for the Advancement of Materials and Process Engineering (SAMPE '08), the 53rd International SAMPE Symposium and Exhibition, Long Beach, CA, USA*. Retrieved from http://www.cs.cmu.edu/~ylpark/publications/SAMPE_08.pdf.
- Cho, J., Seo, Y., Jung, S., Kim, S., & Jung, H. (2007). Defect detection within a pipe using ultrasound excited thermography. *Nuclear Engineering and Technology*, 39(5), 637-646. doi: 10.5516/NET.2007.39.5.637.
- Haase, K. (2007). Strain sensors based on Bragg gratings. *IMEKO 20th TC3, 3rd TC16 and 1st TC22 International Conference Cultivating metrological knowledge, Merida, Mexico*. Retrieved from <http://www.micronoptics.com/download/strain-sensors-based-on-bragg-gratings/#>.
- Hao, J., Leng, J., & Wei, Z. (2007). Non-destructive evaluation of composite pressure vessel by using FBG sensors, *Chinese Journal of Aeronautics*, 20, 120-123. doi: 10.1016/S1000-9361(07)60017-X.
- Hill, K. O., & Meltz G. (1997). Fiber Bragg grating technology fundamentals and overview. *Journal of Lightwave Technology*, 15(8), 1263- 1276. doi: 10.1109/50.618320.
- Jiang, T., Ren, L., Jia, Z., Li, D. & Li, H. (2017). Application of FBG based sensor in pipeline safety monitoring, *Applied Sciences*, 7, 540. doi: 10.3390/app7060540.
- Kishawy, H.A., & Gabbar, H.A. (2010). Review of pipeline integrity management practices. *International Journal of Pressure Vessels and Piping*, 87 (7), 373-380. doi: 10.1016/j.ijpvp.2010.04.003.
- Kleckers, T. (2009). Fibre Bragg sensors compared with electrical strain gages for use in force measurement – prospects and potentials. *Proc. XIX IMEKO World Congress on Fundamental and Applied Metrology, Lisbon, Portugal*. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?> doi: 10.1.1.415.5516&rep=rep1&type=pdf.
- Köppe, E., Bartholmai, M., & Prager, J. (2012). Device concept for the generation of guided waves for early damage detection. *Procedia Engineering*, 47, 1185-1188. doi: 10.1016/j.proeng.2012.09.363.
- Kouche, A. E., & Hassanein, H. S. (2012). Ultrasonic non-destructive testing (NDT) using wireless sensor networks. *Procedia Computer Science*, 10, 136-143. doi: 10.1016/j.procs.2012.06.021.
- Lynch, J. P., & Loh, K. J. (2006). A summary review of wireless sensors and sensor networks for structural health monitoring. *The Shock and Vibration Digest*, 38(2), 91-128. doi: 10.1177/0583102406061499.

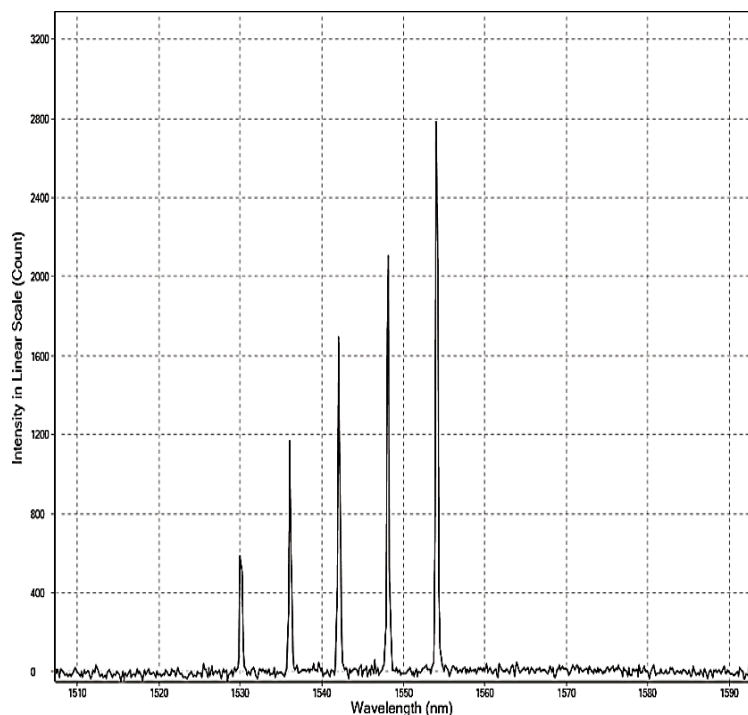


Figure 4: The spectrum detected from 5 FBG sensors with different Bragg wavelengths separated by 5 Km of single mode communication fiber.

Apart from the reporting on the use of FBG and electrical strain gauges to monitor the damage in pressure vessels at relatively high pressures (Hao *et al.*, 2007) and a later comparison between the two sensors for dynamic vibration-induced strain measurements (Wang, Huang, Liu & Zhou, 2016), other available contributions do not provide a comparison of the performance of the two sensors at low static strains. Other FBG measurement schemes proposed the use of the FBG sensors in elaborate mechanical sensing arrangements to improve their sensitivity. While these sensing schemes were applied to measure the hoop strain of pipes, they do not provide a comparison of the performance of the FBG and electrical sensors when directly applied to the pipe walls, which we confirm by the experiments reported here to favor FBG sensors especially for

low pressure in-service pipe monitoring applications.

4. CONCLUSION

An important task of strain monitoring is the assurance of proper operating conditions, which usually occur at elastic strain values of pipes. This measurement requires good linearity of the strain gauge output at small strain values, which is a feature of the optical fiber Bragg grating confirmed by the work reported here. FBG sensors are also not subjected to a considerable transverse strain sensitivity, which adds more

complications to the measurement of electrical strain gauges. Thus, in addition to their other benefits, such as being immune to electromagnetic interference and electrical and fire hazard-free, optical FBG sensors can provide an accurate linear measurement of strains, especially at low strain values, which is very important for the proper prediction of pipeline working conditions. A comparison of FBG sensors to electrical strain gauges for use to measure strain in a simple direct attachment to the pipe wall would then favor FBG sensors for the above reported features. Networking of the optical sensors with optical fibers can further provide a reduction in wiring and offer cost effective installation of the

This deviation in the calculated value of the gauge factor of the sensor can be due to the actual hoop strain being less than the values calculated theoretically as a result of the short pipe length and end caps effects. This is in addition to any inaccuracy in the values of the material parameters used in the calculation. For a temperature variation of $\pm 1.4^{\circ}\text{C}$, the expected relative detuning in the FBG Bragg wavelength can be calculated to be about $\pm 13 \times 10^{-6}$ (Haase, 2007), while that due to the strain produced in our experiments for a step of 10 psi is about 250×10^{-6} . Therefore, the effect of temperature variation on the measurements conducted with such coarse pressure steps can be neglected.

For the electrical strain gauge, a direct application of Eq. (3) to the most linear part of the graph in Figure (3.a) (from 70 to 100 psi), considering the calculation of strain based on Eq. (4), would give a value of the gauge factor of about 1.2, which is 40% far from the nominal gauge factor value of 2. This large deviation in the gauge factor could partly be due to the presence of the axial pipe strain acting transverse to the gauge axis, which affects the measurement through the transverse sensitivity of the gauge. A correction of the gauge factor based on the gauge transverse sensitivity coefficient and the ratio of the transverse to axial strains can be obtained using methods described in the literature (Micro-Measurements, 2011). The transverse sensitivity coefficient of the gauge used here was however not available. Expected negative values of the transverse sensitivity

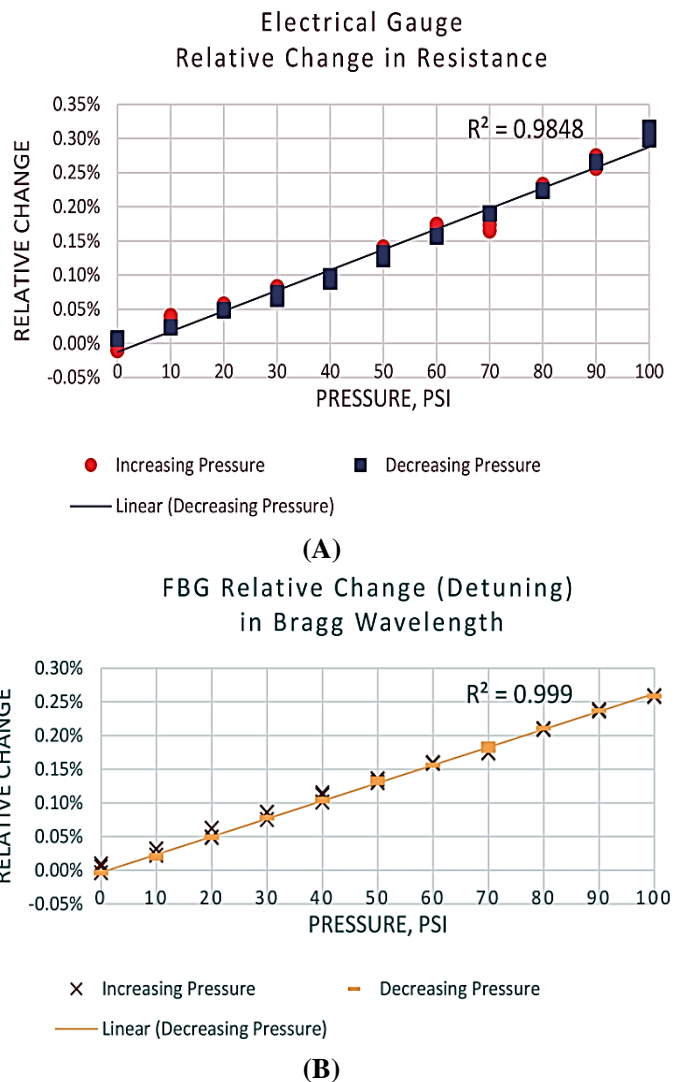


Figure 3: The results of pressurizing the PVC pipe: (A) Electrical strain gauge relative change in resistance, (B) Fiber Bragg grating relative detuning.

coefficient of the gauge would result in smaller actual values of the gauge factor of the sensor. For example, a value of the transverse sensitivity coefficient of the strain gauge of $K_t = -0.5$ would give a value of the gauge factor $K_e = 1.65$, which is closer to the value obtained in our experiments. A direct use of the nominal gauge factor of the electrical sensor of 2.0 would thus lead to a significant underestimation of the values of strain.

Based on a simple static analysis of a pressurized long pipe, assuming elastic behavior of the pipe material, the hoop strain is related to the pressure inside the pipe by:

$$\varepsilon = P D (2-\nu) / 4 E t \quad (4)$$

where P is the increase in pressure inside the pipe, D is its diameter, ν is the material Poisson's ratio, E is its Young's modulus and t is the pipe wall thickness. For a pipe with given parameters, an increase in the measured hoop strain could thus indicate an increase in its working pressure or a

thinning of its wall thickness. The linearity of the strain measurement technique is very important for the proper prediction of either condition.

Assuming the Poisson's ratio of the pipe PVC material to be 0.41 and its Young's modulus to be 3 GPa (Professional Plastics, Inc., 2016), the FBG gauge factor obtained from the graph in Figure (3.b) is $K_O = 0.68$, which is within a 13% deviation from the nominal gauge factor of FBG sensors of about 0.78 (Black, Zare, Oblea, Park, Moslehi & Neslen, 2008).

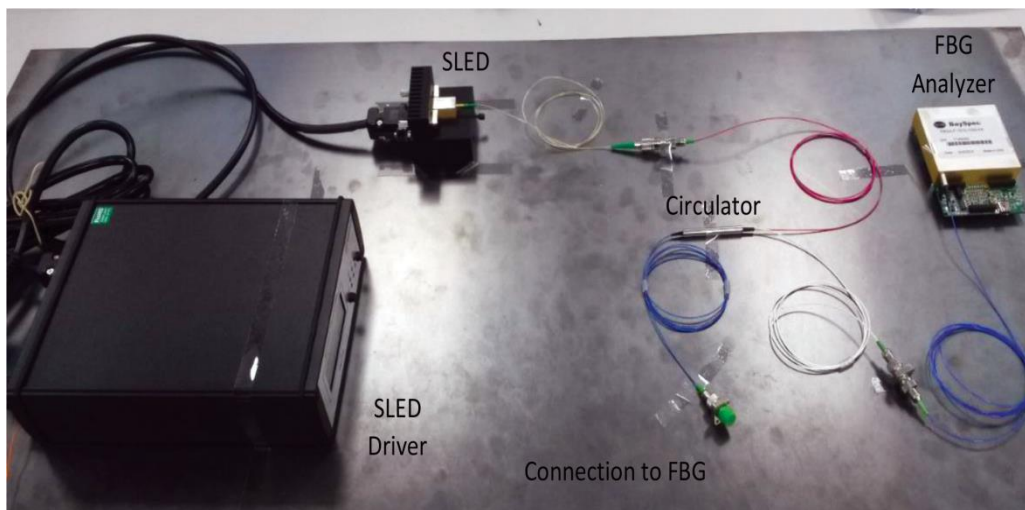
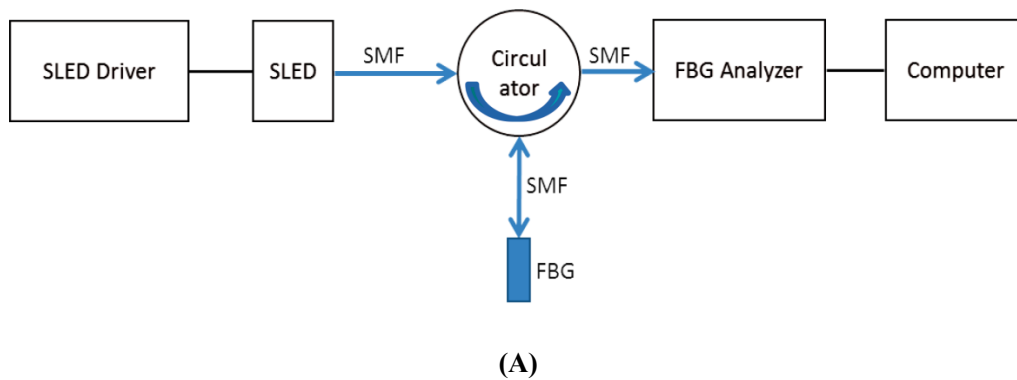


Figure 2: The optical setup used to measure the fiber Bragg grating wavelength detuning: (A) Block diagram; SLED=Super luminescent light emitting diode, SMF=Single mode fiber, (B) Photo (with the FBG and computer not connected).

experiments. Both ends of the pipe were sealed and an air valve was attached to one side to facilitate pipe pressurizing with compressed air. An FBG was mounted on the outer circumference of the pipe at 20 cm from its center point so as to measure its hoop strain and a 5 mm 120 Ω electrical strain gauge (RS Components Ltd.) was similarly mounted on the same distance from the center of the pipe. A photo of the pipe with both sensors attached to it is shown in Figure (1). Air pressure inside the pipe was gradually increased and measured using a mechanical barometer. For the experiments reported here we used unpackaged 10 mm length FBG sensors (3L Technologies, Inc.) and performed the experiments isothermally in a constant temperature air-conditioned laboratory within a relatively short period of time.

The setup used to measure the FBG detuning consists of a super-luminescent light emitting diode (SLED) with a current driver and temperature controller (Superlum Co.), a circulator and an FBG analyzer with software program (BaySpec, Inc.), and a personal computer. A block diagram and a photo of the optical setup are shown in Figure (2). The optical output of the SLED is coupled to the FBG through the circulator, which then directs the light reflected from the FBG to the FBG analyzer for spectral analysis. All optical connections are made using single mode fiber (SMF) cords. The output of the analyzer is electrically coupled to the computer using a universal serial bus (USB) cable for spectrum display and Bragg wavelength determination.

A 5-digits electronic multimeter (Agilent U1272A) was used to measure the resistance of the electrical strain gauge. Five successive readings of the electrical strain gauge resistance

and the FBG Bragg wavelength were taken at every pressure value in steps of 10 psi, upon increasing and decreasing of the pressure. The maximum pressure used in this experiment was 100 psi, which is within the safe operating pressure limit of the pipe. The temperature variation during the course of measurement was about $\pm 1.4^{\circ}\text{C}$.

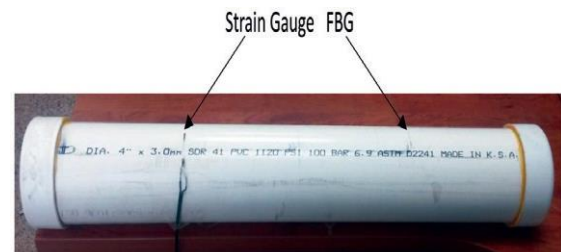


Figure 1: The pipe used with the strain sensors attached to it.

The resulting electrical strain gauge relative change in resistance and FBG relative detuning are presented in the graphs of Figure (3). Comparing the graphs of the electrical and optical strain measurements, considering that the strains measured are linearly dependent on the pressure values applied to the pipe, it can be seen that the linearity of the optical sensor output at small values of strain is better than that of the conventional electrical strain gauge.

A series of 5 FBG sensors of Bragg wavelengths separated by 6 nm was then connected to the FBG sensing system with a 5 Km single mode communications fiber to explore the possibility of optical sensors multiplexing using optical fibers along pipelines. The individual reflections of the 5 FBG sensors were unambiguously identified. Figure (4) shows the spectrum received using this arrangement. The variation in the peak strength of the Bragg reflections from the 5 FBGs mainly followed that of the emission spectrum of the SLED source used.

during the same tests. The networking of different FBG sensors using optical fibers along pipelines is also examined.

2. THEORY

FBG sensors are made of glass optical fibers with photosensitized cores, where periodic variations in the refractive index of the fiber core waveguide are made using ultra-violet selective exposure of a photosensitized core section forming 1-D Bragg diffraction gratings of a specified periodicity Λ . The Bragg gratings then induce strong reflections of the light propagating through these fiber sections at selective wavelengths where the Bragg condition for constructive interference of partial reflections holds. The wavelengths at which this condition is satisfied are known as the Bragg (resonant) wavelengths. The first order Bragg wavelength is related to the grating periodicity by the relation (Hill & Meltz, 1997):

$$\lambda_B = 2 n_{eff} \Lambda \quad (1)$$

where λ_B is the Bragg wavelength in free space and n_{eff} is the effective refractive index of the optical mode propagating in the fiber core. Any environmental effect that changes the value of n_{eff} or Λ produces a change in the Bragg wavelength, which can be used as a base for sensing. In particular, when the fiber section with the FBG suffers an elongation, the Bragg wavelength is detuned, from which the fiber relative elongation can be measured. In addition to the change in the grating period with fiber elongation due to strain and/or thermal expansion, changes in the optical mode effective refractive index are also induced by strain and

temperature variations through the elasto-optic and thermo-optic effects. Thus, both the grating period and the modal refractive index are sensitive to strain and temperature. This correlates both strain and temperature variations to changes in the Bragg wavelength (Haase, 2007). To effectively measure the strain without the interference of temperature variations, either a dual FBG setup or a temperature-compensated single FBG is to be used. Alternatively, strain measurements are to be all done at a constant temperature.

With proper thermal compensation, or under isothermal conditions, the relative detuning in the FBG Bragg wavelength is related to the strain applied on the sensor by the relation:

$$\Delta\lambda_B / \lambda_B = K_o \varepsilon \quad (2)$$

where $\Delta\lambda_B$ is the change in the Bragg wavelength, K_o is the FBG gauge factor and ε is the strain coupled to the FBG. A similar relation holds between the relative change in the resistance of an electrical strain gauge and its applied strain:

$$\Delta R / R = K_e \varepsilon \quad (3)$$

where ΔR is the change in the strain gauge resistance, R , and K_e is its gauge factor, which nominally has a value of 2. The temperature sensitivity of electrical strain gauges to temperature variations is however about an order of magnitude better than that of FBG sensors (Kleckers, 2009).

3. EXPERIMENT AND RESULTS

A prototype Polyvinyl Chloride (PVC) pipe with a 3 mm thick wall, standard dimensional ratio (outside diameter to wall thickness ratio, SDR) of 41 and a length of 1 meter was used for the

1. INTRODUCTION

Pressurized pipelines are vital to many commercial and civil ventures. Their damage or failure is very undesirable and their in-service monitoring to avoid the occurrence of such events is an important task (Kishawy & Gabbar, 2010). Fulfilling such a task requires the installation and networking of sensors along the pipelines to continuously check their strain status, which can indicate many abnormal operating conditions of the pipelines, such as overpressure, wall thinning, or pipeline leak, providing possible early warnings for the occurrence of failure events (Morison, Cherpillod, Al-Taie & Mutairi, 2005; Jiang, Ren, Jia, Li & Li, 2017).

Different types of sensors have been suggested and investigated for pipeline monitoring, including electrical strain gauges (Atta & Ahmad, 2014), acoustic sensors (Cho, Seo, Jung, Kim & Jung, 2007; Köppe, Bartholmai & Prager, 2012) and optical sensors (Hao, Leng & Wei, 2007; Zhang, Bao, Ozkan, Mohareb, Ravet & Du, 2008; Mishra & Soni, 2011; Ren, Jia, Li & Song, 2014). Several sensor networking techniques have also been proposed, which include wireless networking (Kouche & Hassanein, 2012; Lynch & Loh, 2006) and optical fiber distributed networking (Zhang *et al.*, 2008; Mishra *et al.*, 2011; Rajeev, Kodikara, Chiu & Kuen, 2013). The use of optical fiber sensors for pipeline monitoring is of a special interest as it offers many advantages over other techniques, including a hazard and interference-free operation and the possibility of sensors networking by fibers to achieve unambiguous data read-out from individual sensors (Kleckers, 2009; Sohn, Farrar, Hemez, Shunk, Stinemat,

Nadler & Czarniecki, 2004; Mendez, Turner & Costantini, 2013). The use of fiber Bragg grating (FBG) sensors for strain measurements is a well-developed technique which has been adopted in many applications (Rao, 1999). Their use in pipeline strain monitoring is investigated in this project to find out their possible performance advantages that would support their use for in-service pipeline monitoring.

Further to the work previously reported on the use of FBG sensors to evaluate pressurized vessels and pipelines (Hao *et al.*, 2007; Ren *et al.*, 2014; Mendez *et al.*, 2013; Jiang *et al.*, 2017), this study reports on their use to monitor in-service strains occurring at relatively low pressures with emphasis on measurement performance at low strains of the pipelines. The study complements previous work (Hao *et al.* 2007) on the use of FBG and electrical strain gauges to monitor the damage growth in a fiberglass reinforced plastics pressure vessel. However, it distinguishes itself by providing a more detailed evaluation of the sensors' performance at low pressures. Moreover, unlike previous studies, such as those cited above, this study compares FBG sensors to electrical strain gauges when used to measure hoop strain in a simple direct attachment to the pipes and examines the complexity of the measurement introduced by the transverse strain coupled to the electrical gauge, which is apparently not significant in the optical fiber sensor. The study investigates the properties of the FBG as a strain sensor by attaching an FBG sensor to a prototype pipe and using an optoelectronic system to enable hoop strain measurements on the pipe during pressurizing stress tests. The results are then compared to those obtained using an electrical strain gauge mounted on the pipe



المملكة العربية السعودية
جامعة الحدود الشمالية (NBU)
مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)
طباعة ردمد: 1658-7014 / الكتروني ردمد: 1658-7022
www.nbu.edu.sa
http://jnbas.nbu.edu.sa

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة
جامعة الحدود الشمالية
بجدة، المملكة العربية السعودية
تأسيساً على القرار رقم 1438/10
تاريخه 1438/10/10هـ



رصد انفعال الأنابيب المضغوطة باستخدام محزرات براغ في الألياف الضوئية

أحمد هشام عيسى مرشد^{1*}، رعيد محمد حلمي عطا²

(قدم للنشر في 05/01/1439 هـ؛ وقبل للنشر في 02/06/1439 هـ)

ملخص الدراسة: يعد قياس الانفعال من التقنيات غير المتلفة المستعملة لرصد وتقييم حالة الأنابيب والأوعية المضغوطة أثناء تشغيلها. وتعتبر مستشعرات الألياف الضوئية من أهم التقنيات المناسبة لهذه القياسات وذلك لطبيعتها الخالية من مخاطر الانفجار والتداخل الكهرومغناطيسي، كما أن استخدامها يمكّن من تشغيل المستشعرات عن بعد حيث يتم إبعاد التوصيلات الكهربائية والأجزاء الإلكترونية عن موقع الاستشعار مما يعد ميزة مهمة في كثير من التطبيقات. ويمكن بالإضافة إلى ذلك تشغيل شبكة من هذه المستشعرات باستخدام الألياف الضوئية لتوصيل بعضها ببعض مما يخفف من تعقيد وتكلفة شبكات الرصد لخطوط الأنابيب. يقدم هذا العمل دراسة لاستخدام محزرات براغ في الألياف الضوئية لقياس الانفعال في المحيط الخارجي للأنابيب المضغوطة بغرض رصد وتقييم حالة الأنابيب أثناء تشغيلها. ويهدف ذلك إلى الاستفادة من مميزات المستشعرات الضوئية ودراسة أدائها ومناسبتها لرصد انفعال الأنابيب تحت تأثير ضغوط تشغيلها المنخفضة نسبياً. وتمت مقارنة قياس الانفعال بهذه المستشعرات الضوئية بقياسه بمقياس الانفعال الكهربائي حيث اتضح أن مستشعرات براغ الضوئية أفضل في خطية و بساطة قياس الانفعال، مما يعطى مبرراً لاستخدامها كمستشعرات في التطبيق المزمع. كما تم توضيح إمكانية توصيل هذه المستشعرات على طول خطوط الأنابيب باستخدام الألياف الضوئية.

الكلمات المفتاحية: قياس الانفعال؛ رصد حالة خطوط الأنابيب؛ مستشعرات الألياف الضوئية؛ محزرات براغ في الألياف الضوئية.

1658-7022 © JNBAS. 1439هـ/2018م. نشر بواسطة جامعة الحدود الشمالية. جميع الحقوق محفوظة.

*للمراسلة:

(1) * قسم الهندسة الكهربائية، كلية الهندسة، جامعة طيبة، ص.ب. 344، طريق الجامعات، المدينة المنورة 41411، المملكة العربية السعودية.

*e-mail: amorshed@taibahu.edu.sa

(2) قسم هندسة الاتصالات والإلكترونيات، كلية الهندسة، جامعة عين شمس، القاهرة، مصر.

*e-mail: ahmorshed@hotmail.com



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046699



Strain Monitoring of Pressurized Pipes Using Optical Fiber Bragg Gratings

Ahmed Hisham Morshed^{1*},² and Raghied Atta¹

(Received 26/09/2017; accepted 18/02/2018)

Abstract: Strain measurements provide a nondestructive technique for the in-service evaluation and health monitoring of pressurized vessels and pipelines. For these measurements, optical fiber sensors are especially appealing because of their hazard and electromagnetic interference-free nature. Their use also enables the remote operation of the optical sensors, where the sensor electronics and electrical connections are situated away from the sensing sites, which is a major advantage in many situations. These sensors can further be networked by their connecting fibers to achieve unambiguous data read-out of several sensors using reduced wiring and cost-effective installations. In this work, optical fiber Bragg grating sensors are used to measure the hoop strain of pressurized pipes for the purpose of their in-service condition monitoring. The motivation is to make use of the advantages of the optical sensors and investigate their performance characteristics and suitability for pipeline strain monitoring at relatively low operating pressures. Strain measurements using the optical fiber sensor are compared to those obtained using an electrical strain gauge, showing better sensor linearity and simplicity of strain measurement. This comparison justifies the choice to use the optical sensors for the proposed application. The possibility of optical sensors networking using optical fibers along pipelines is also demonstrated.

Keywords: Strain measurements; Pipeline monitoring; Optical fiber sensors; Fiber Bragg gratings.

1658-7022 ©JNBAS. Published by Northern Border University (NBU). All Rights Reserved.



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046699

*Corresponding Author:

- (1) * Electrical Engineering Department, College of Engineering, Taibah University, P.O. Box 344, Almadinah Almunawwarah 41411, Kingdom of Saudi Arabia

e-mail: amorshed@taibahu.edu.sa *

- (2) Electronics and Communication Engineering Department, Faculty of Engineering, Ain Shams University, Cairo, Egypt.

e-mail: ahmorshed@hotmail.com

- Johnson, N. L., Kotz, S., & Balakrishnan, N. (1994). *Continuous univariate distributions*. 2nd Edition. New York, USA: John Wiley and Sons. ISBN: 0-471-18187-3.
- Khan, H. M. R., Haq, M. S., & Provost, S. B. (2005). Bayesian prediction for the log-normal model under Type II censoring. *Journal of Statistical Theory and Applications*, 2(2), 141-160. doi: 10.1.1.525.91&rep=rep1&type=pdf.
- Kupferschmid, M. (2009). *Classical Fortran Programming for Engineering and Scientific Applications*. 2nd ed., New York, USA: Marcel Dekker, Inc. ISBN: 1439894876
- Soliman, A. A. (2000). Comparison of LINEX and quadratic Bayes estimators for the Rayleigh distribution. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 29(1), 95-107. doi: 10.1080/03610920008832471.
- Sultan, K. S., Moshref, M. A., & Childs, A. (2002). Record values from generalized power function distribution and associated inference. *Journal of Applied Statistical Science*, 11(2), 143-156. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s001840000025>.

in most distributions. Alamm *et al.* (2007) demonstrated it in the exponential distribution. Alamm *et al.* (2007) presented a confidence interval at the 95% Bayesian prediction interval using the iterative algorithm until the difference between two consecutive iterations was less than 10^{-10} . They compared their performance and the classical Gibbs and Metropolis intervals for different choices of prior parameters. Both methods provided a close lower and upper limits of the 95% prediction intervals, but the prediction intervals were wider when the order statistics increased in the future sample because the prediction led to wider intervals when the future order statistics increased. This means that the last observed value has less accuracy than the other future order statistics, and there is agreement between Alamm *et al.* (2007) and Abd-Ellah & Sultan (2005) with respect to the width of the intervals with increasing order statistics.

10. CONCLUSION

This paper has discussed the Bayesian prediction for the standard generalized power function distribution. A specific distribution, prior distribution, loss function and level of confidence were chosen to obtain narrow lower and upper limits for the predictive value, and the predictive densities were obtained in an intractable form and could not be used to determine the prediction intervals for unobserved order statistics for a two-sample prediction. As a result, in special cases, the Bayesian prediction intervals were alternatives to the intractable formula derived by Bayesian prediction methods, although the special cases could be more suited to the intractable prediction formula.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to the referees for their valuable comments that improved on the original version of the manuscript.

REFERENCES

- Abd-Ellah, A. H. & Sultan, K. S. (2005). Exact Bayesian prediction of exponential lifetime based on fixed and random sample sizes. *Quality Technology and Quantitative Management*, 2(2), 161-175. doi: 10.1080/16843703.2005.11673091.
- Alamm, A. A., Raqab, M. Z. & Madi, M. T. (2007). Bayesian prediction intervals for future order statistics from the generalized exponential distribution. *Journal of the Iranian Statistical Society*, 6(1), 17-30. Retrieved from <http://jirss.irstat.ir/article-1-218-en.html>.
- Al Mutairi, A. O. (2017). Transmuted Weighted Power Function Distribution: Properties and Applications. *Pakistan Journal of Statistics*. 33(6), 491-498. Retrieved from [http://www.pakjs.com/journals/33\(6\)/33\(6\)06.pdf](http://www.pakjs.com/journals/33(6)/33(6)06.pdf).
- Fernandez, A.J. (2000). Bayesian inference from Type II doubly censored Rayleigh data. *Statistics and Probability Letters*, 48(4), 393-399. doi: 10.1016/S0167-7152(00)00021-3.
- Omar, A. (2015). *A Modified Method for Bayesian Prediction of Future Order Statistics from Generalized Power Function*. Unpublished Ph.D. Dissertation, Penang, Malaysia: Universiti Sains Malaysia. Retrieved from http://eprints.usm.my/32266/1/ALMUTAIRI_ANED_OMAR.pdf.
- Hogg, R. V. & Craig, A. T. (2013). *Introduction to Mathematical Statistics*. 7th ed., New York, USA: Macmillan Publishing Co., Inc. ISBN: 978-0-321-79543-4.

et al. (2002). The data set represents the failure times, in minutes, of an electrical insulation device modelled as a standard generalized power function distribution:

-, -, 24.4, 28.6, 43.2, 46.9, 70.7, 75.3, 95.5, -, -, -.

The first two observations are censored because the conductor of the experiment failed to observe these failure times, and the experiment was terminated before the failure times of the last three devices were observed. The Bayesian prediction intervals from the two-sample method depend on the present sample of size n and the future sample of size m , and both samples have the same distribution.

The paper begins with the present sample. The present sample was generated from the standard generalized power function distribution with the probability density function *pdf* given in Eq. (3) and the cumulative distribution function *cdf* given in Eq. (6). Then, the random variable u from the uniform distribution was used to find the inverse cumulative distribution by employing the double-precision subroutine DRUN from the IMSL statistical library (Kupferschmid, 2009):

$$F^{-1}(u) = u^{\frac{1}{p}} - a \quad (65)$$

Suppose that $n = 15, p = 1, 2, 3, a = 0, b = 1$.

Second, suppose that $r = 10$ observed order statistics are available from a sample of size $n = 15$. Assume that there is another sample of size $m = 4$ (future sample) from the same distribution. The double-precision subroutine DZREAL from the IMSL statistical library and the iterative algorithm are used to find the root X that solves $Pr(X_k > x|y) = \gamma = 0.975$ and $\gamma = 0.025$ in Eq. (48) for the lower and upper limits, respectively. The iterative process stops when the difference between two consecutive

iterations is less than 10^{-10} . This process allows us to compute the 95% Bayesian prediction intervals of $X_k (k = 1, 2, 3, 4)$. Furthermore, the 99% Bayesian prediction intervals of X_k are considered. For both confidence intervals (95% and 99%), the values of the prior parameters are based on Sultan et al. (2002).

$$h = 0.25, \quad g = 0.5, \quad h = 1, \quad g = 1, \\ h = 4, \quad g = 2$$

This study can then predict the first order statistic X_1 given a failure-censored sample by substituting $k = 1$ in to Eq. (48), which represents the predictive function. When $\alpha = 0.05, h = 0.25$ and $g = 0.5$, as:

$$0.4237 < X_1 < 0.5258 \quad (66)$$

Additionally, current paper can predict the last order statistic X_4 given a failure-censored sample by substituting $k = 4$ into Eq. (48). When $\alpha = 0.05, h = 0.25$ and $g = 0.5$, as:

$$1.0147 < X_4 < 1.2657 \quad (67)$$

The interval of X_4 is wider than the interval of X_1 .

The performance of different values of k, h, g .

If $\alpha = 0.01$, root X can be found by solving $Pr(X_k > x|y) = \gamma = 0.995$ and $\gamma = 0.005$ in Eq. (48) for the lower and upper limits, respectively.

The performance of different values of k, h, g . Although both confidence intervals (95% and 99%) provide close lower and upper limits of the Bayesian prediction intervals, the prediction intervals tend to be wider when k increases. This is expected because the prediction of a future order statistic far from the last observed value has less accuracy than that of the other future order statistics. In general, this situation occurs

$$U(y) = \left(\frac{e^h}{v}\right)^{\left(1 - \left(\frac{-2}{\alpha}\right)^{\frac{1}{g+n}}\right)} - a \quad (57)$$

b. Bayesian Prediction Intervals for the Last Order Statistic

Here, the paper modifies the Bayesian prediction on the last failure time X_m in the future sample.

There are two cases:

1) $r < n$ (prediction of X_m given a failure-censored sample). By substituting $k = m$ into Eq. (48),

$$\begin{aligned} Pr(X_m \geq x|y) &= -\frac{m \binom{m}{m}}{T} \sum_{j=0}^{m-m} \binom{m-m}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j} \\ &\quad \cdot \frac{[h - \ln(vz^i(x+a)^{m+j})]^{-(g+r)}}{m+j} \\ &= -\sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^i \frac{[h - \ln(vz^i(x+a)^m)]^{-(g+r)}}{T} \end{aligned} \quad (58)$$

Therefore, the modified method of the lower and the upper bound for the $100(1 - \alpha)\%$ Bayesian prediction interval is the solution of the equation, as follows:

$$\begin{aligned} &-\sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^i \frac{[h - \ln(vz^i(x+a)^m)]^{-(g+r)}}{T} \\ &= \gamma \end{aligned} \quad (59)$$

where $\gamma = 1 - \frac{\alpha}{2}$ and $\frac{\alpha}{2}$ for $L(y)$ and $U(y)$,

respectively. The modified method has a tractable Bayesian prediction by Eq. (59) and it is solved numerically for different values of g, m, h, r and n .

2) $r = n$ (prediction of X_m given a complete observed sample of size n). Solving Eq. (48) for the given values of $r = n$ and $k = m$, study

obtain:

$$\begin{aligned} Pr(X_m \geq x|y) &= -\frac{m \binom{m}{m}}{T} \sum_{j=0}^{m-m} \binom{m-m}{j} \sum_{i=0}^{n-n} \binom{n-n}{i} (-1)^{i+j} \\ &\quad \cdot \frac{[h - \ln(vz^i(x+a)^m)]^{-(g+n)}}{m} \\ &= -\left[1 - \frac{m \ln(x+a)}{h - \ln(v)}\right]^{-(g+n)} \end{aligned} \quad (60)$$

By solving the Equation

$$-\left[1 - \frac{m \ln(x+a)}{h - \ln(v)}\right]^{-(g+n)} = \gamma \quad (61)$$

$$x = \left(\frac{e^h}{v}\right)^{\left(m^{-1} \left(1 - \left(\frac{-1}{\gamma}\right)^{\frac{1}{g+n}}\right)\right)} - a \quad (62)$$

Therefore, the $100(1 - \alpha)\%$ Bayesian prediction interval of X_m is $(L(y), U(y))$, such that the modified equations are as follows:

$$L(y) = \left(\frac{e^h}{v}\right)^{\left(m^{-1} \left(1 - \left(\frac{-2}{\alpha-2}\right)^{\frac{1}{g+n}}\right)\right)} - a \quad (63)$$

$$U(y) = \left(\frac{e^h}{v}\right)^{\left(m^{-1} \left(1 - \left(\frac{-2}{\alpha}\right)^{\frac{1}{g+n}}\right)\right)} - a \quad (64)$$

Hence, the modified method for the Bayesian prediction intervals yields Eq. (63 & 64), which give values of the lower and upper limits for x_k if study give the prior parameters h, g values and if study assign the confidence intervals $100(1 - \alpha)\%$.

9. NUMERICAL EXAMPLES OF BAYESIAN PREDICTION INTERVALS FOR THE kth ORDER STATISTIC: A TWO-SAMPLE CASE

In this Section, Fortran is used, and the paper considers a data set that was analyzed by Sultan

cases where $r = n$ and $k = 1$ to permit explicit solutions, as will be shown in the next section.

8. SPECIAL CASES FOR BAYESIAN PREDICTION INTERVAL OF X_k

In this section, the paper modifies the Bayesian prediction method using special cases for n and k , which allows it to obtain new forms of the predictive densities and the survival function of X_k given y . The modified method can be obtained by the following steps:

a. Bayesian Prediction Interval for the First Order Statistic

1) For $r < n$, the paper predicts X_1 given a failure-censored sample. By substituting $k = 1$ in to Eq. (48), the following has been obtained

$$Pr(X_1 \geq x|y) = \frac{-\binom{m}{1} \sum_{j=0}^{m-1} \binom{m-1}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j} [h - \ln((vz^i)(x+a)^{1+j})]^{-g-r}}{1+j},$$

$$-a \leq x \leq 1 - a, r \leq n \tag{51}$$

Eq. (51) has the same setup as Eq. (48), and it is still computationally intractable. Generally, the $100(1 - \alpha)\%$ Bayesian prediction interval $(L(y), U(y))$, can be obtained by solving the equation:

$$Pr(X_1 \geq x|y) = -\frac{m}{T} \sum_{j=0}^{m-1} \binom{m-1}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j} \frac{[h - \ln((vz^i)(x+a)^{1+j})]^{-g-r}}{1+j},$$

$$-a \leq x \leq 1 - a, r \leq n \tag{52}$$

2) For $r = n$, the paper predicts X_1 based on a

complete sample of size n . Substituting $r = n$ into Eq. (52)

$$Pr(X_1 \geq x|y) = \frac{m \sum_{j=0}^{m-1} \binom{m-1}{j} (-1)^j [h - \ln(v(x+a)^{1+j})]^{-g+n}}{(h - \ln v)^{-g-n} 1+j},$$

$$-a \leq x_1 \leq 1 - a \tag{53}$$

The Bayesian prediction bounds $(L(y), U(y))$ for the k^{th} order statistic can be calculated using the survival function $Pr[L(y) < x < U(y)|y] = \gamma$, where $\gamma = 1 - \alpha$ and α the confidence level where $\alpha = 0.01$ and 0.05 . Then, the $100(1 - \alpha)\%$ Bayesian prediction intervals can be constructed numerically by solving the survival function $Pr(X_1 \geq x|y) = \gamma$. A modified special case of this setup is used to predict the failure time of future components. By setting $m = 1$ in to Eq. (53), the following has been obtained

$$Pr(X_1 \geq x|y) = \frac{-[h - \ln(v(x+a))]^{-g+n}}{(h - \ln v)^{-g-n}},$$

$$-a \leq x_1 \leq 1 - a \tag{54}$$

By solving the Equation

$$\frac{-[h - \ln v - \ln(x+a)]^{-g+n}}{(h - \ln v)^{-g-n}} = \gamma$$

$$= \left(\frac{e^h}{v}\right)^{\left(1 - \left(\frac{-1}{\gamma}\right)^{\frac{1}{g+n}}\right)} - a \tag{55}$$

Therefore, the $100(1 - \alpha)\%$ Bayesian prediction intervals of X_1 is $(L(y), U(y))$ such that

$$L(y) = \left(\frac{e^h}{v}\right)^{\left(1 - \left(\frac{2}{\alpha-2}\right)^{\frac{1}{g+n}}\right)} - a \tag{56}$$

and

7. BAYESIAN PREDICTION BOUND FOR x_k

The predictive density function $P(x_k|y)$ can be used to find the Bayesian prediction bound for x_k . To find $Pr(X_k \geq x|y)$, Eq. (34) is integrated with respect to x_k from $x_k = x$ to $x_k = \infty$,

$$Pr(X_k \geq x|y) = \int_{x_k=x}^{\infty} \frac{k \binom{m}{k} \sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j}}{\phi(y)(x_k + a)} \cdot \frac{\Gamma(g+r+1)}{[h - \ln((vz^i)(x_k + a)^{k+j})]^{g+r+1}} dx_k$$

$$= \frac{k \binom{m}{k} \sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j} (g+r) N}{T},$$

$$-a \leq x_k \leq 1-a, k \leq m \quad (41)$$

(Alamm *et al.*, 2007)

where

$$T = \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (-1)^t [h - \ln v z^t]^{-g-r} \quad (42)$$

and

$$N = \int_{x_k=x}^{\infty} \frac{dx_k}{[h - \ln((vz^i)(x_k+a)^{k+j})]^{g+r+1} (x_k+a)} \quad (43)$$

Here, N is simplified as a function of x_k . Let

$$m = [h - \ln((vz^i)(x_k + a)^{k+j})] \quad (44)$$

Differentiating m with respect to x_k

$$\frac{dm}{dx_k} = - \frac{(vz^i)(k+j)(x_k+a)^{k+j-1}}{(vz^i)(x_k+a)^{k+j}} \quad (45)$$

That is

$$\frac{dx_k}{dm} = - \frac{(x_k+a)}{(k+j)} \quad (46)$$

Consequently, N can be expressed by N as a function of x_k ,

$$N = \int_m \frac{-m^{-g-r-1}}{(k+j)} dm = \frac{-[h - \ln((vz^i)(x+a)^{k+j})]^{-g-r}}{(k+j)(g+r)} \quad (47)$$

Given y , the survival function of x_k is reduced to:

$$Pr(X_k \geq x|y) = - \frac{k \binom{m}{k} \sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j}}{T} \cdot \frac{[h - \ln((vz^i)(x+a)^{k+j})]^{-g-r}}{k+j},$$

$$-a \leq x \leq 1-a, k \leq m \quad (48)$$

From Eq. (48), one can obtain the $100(1-\alpha)\%$ Bayesian prediction interval for the k^{th} order statistic x_k . This interval is of the form $(L(y), U(y))$, such that:

$$Pr(X_k \geq L(y)|y) = 1 - \frac{\alpha}{2} \quad (49)$$

And

$$Pr(X_k \geq U(y)|y) = \frac{\alpha}{2}, \quad (50)$$

where $L(y)$ is the lower prediction bound and $U(y)$ is the upper prediction bound for the interval (Alamm *et al.*, 2007). In practice, lower and upper prediction bounds in Eq. (49 & 50) cannot be found. Eq. (49 & 50) are required to modify the predictive density function by focusing on the size of the sample n and the number of order statistics k . Now, the task is to find a solution for Eq. (48) before finding a solution for Eq. (49 & 50), but Eq. (48) does not have an explicit solution for the Bayesian prediction bounds for x_k . Therefore, the paper must use a modified method for the Bayesian prediction intervals by assuming some special

$$P(x_k|y) = \frac{k \binom{m}{k} \sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j} (x_k+a)^{-1} w}{\phi(y)},$$

$$-a \leq x_k \leq 1-a, k \leq m \quad (32)$$

where

$$w = \int_0^\infty p^{g+r} e^{-hp} z^{pi} v^p (x_k+a)^{pk+pj} dp$$

$$= \int_0^\infty p^{g+r} e^{-hp} (vz^i)^p (x_k+a)^{p(k+j)} dp$$

$$= \int_0^\infty p^{g+r} e^{-p[h-\ln((vz^i)(x_k+a)^{k+j})]} dp$$

$$= \frac{\Gamma(g+r+1)}{[h-\ln((vz^i)(x_k+a)^{k+j})]^{g+r+1}}, \quad (33)$$

The predictive density function of x_k given y for the informative prior function is:

$$P(x_k|y) = \frac{k \binom{m}{k} \sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j}}{\phi(y)(x_k+a)}$$

$$= \frac{\Gamma(g+r+1)}{[h-\ln((vz^i)(x_k+a)^{k+j})]^{g+r+1}}$$

$$-a \leq x_k \leq 1-a, k \leq m \quad (34)$$

Now, let us consider the non-informative prior function of p . By substituting Eq. (24), which represents the posterior distribution for the non-informative prior function, and Eq. (27), which represents the *pdf* of x_k , into Eq. (28) then, the following has been obtained:

$$P(x_k|y) = \int_0^\infty \frac{pk \binom{m}{k} (x_k+a)^{pk-1} [1-(x_k+a)^p]^{m-k}}{\phi_1(y)} p^{r-1} v^p (1-z^p)^{n-r} dp \quad (35)$$

Using the binomial theorem,

$$[1 - (x_k + a)^p]^{m-k} = \sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} (-1)^j (x_k + a)^{jp} \quad (36)$$

and

$$[1 - z^p]^{n-r} = \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^i z^{pi}, \quad (37)$$

The predictive density function of x_k given y for the non-informative prior function is:

$$P(x_k|y) = k \binom{m}{k} (x_k+a)^{-1} \frac{\sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j} \mu}{\phi_1(y)},$$

$$-a \leq x_k \leq 1-a, k \leq m \quad (38)$$

where

$$\mu = \int_0^\infty p^r (x_k+a)^{p(k+j)} (vz^i)^p dp$$

$$= \frac{\Gamma(r+1)}{[-\ln(x_k+a)^{(k+j)} vz^i]^{r+1}}$$

$$r \leq n \quad (39)$$

By substituting μ into Eq. (38)

$$P(x_k|y) = k \binom{m}{k} \frac{\sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^{i+j} \Gamma(r+1)}{\phi_1(y) [-\ln(x_k+a)^{(k+j)} vz^i]^{r+1} (x_k+a)},$$

$$-a \leq x_k \leq 1-a, k \leq m, \quad r \leq n \quad (40)$$

the predictive density function $P(x_k|y)$ given by Eq. (40) can be used to fulfill the main objective in this thesis (Bayesian prediction bound for the two-sample case). This contribution provides close lower and upper bounds of the 95% Bayesian prediction intervals and 99% Bayesian prediction intervals for the two samples.

the non-informative prior function can be rewritten as:

$$H_1(p|y) = \frac{\frac{1}{p(n-r)!} p^r [\prod_{i=1}^r (y_i+a)^{p-1}] [1-(y_r+a)^p]^{n-r}}{\int_0^{\infty} \frac{1}{p(n-r)!} p^r [\prod_{i=1}^r (y_i+a)^{p-1}] [1-(y_r+a)^p]^{n-r} dp} = \frac{p^{r-1} [\prod_{i=1}^r (y_i+a)^p] [1-(y_r+a)^p]^{n-r}}{\int_0^{\infty} p^{r-1} [\prod_{i=1}^r (y_i+a)^p] [1-(y_r+a)^p]^{n-r} dp} \quad (22)$$

Using Eq. (16 & 17)

$$\phi_1(y) = \int_0^{\infty} p^{r-1} v^p (1-z^p)^{n-r} dp \quad (23)$$

then,

$$H_1(p|y) = \frac{p^{r-1} v^p [1-z^p]^{n-r}}{\phi_1(y)}, \quad r \leq n \quad (24)$$

From the binomial theorem,

$$(-z^p + 1)^{n-r} = \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (-z^p)^t 1^{n-r-t} \quad (25)$$

$$(1 - z^p)^{n-r} = \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (z^p)^t (-1)^t$$

where $(z^p)^t = z^{pt}$

$$\phi_1(y) = \int_0^{\infty} p^{r-1} v^p \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (-1)^t z^{pt} dp = \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (-1)^t [-\ln v z^t]^{-r} \Gamma(r), \quad (26)$$

From Eq. (26), the role of Bayes' theory ends here. Now, the predictive density function, which is the main function in Bayesian prediction of this study, is discussed.

6. PREDICTIVE DENSITY FUNCTION FOR THE k^{th} ORDER STATISTIC: A TWO-SAMPLE CASE

Let $x = (x_1, x_2, \dots, x_m)$ be an independent

future order random sample from the standard generalized power function distribution with the *pdf* given by Eq. (3). The predictive density function of x_k depends on the prior and posterior distribution of p . Let x_k be the k^{th} order statistic from the future sample of size m from the standard generalized power function distribution. The *pdf* of x_k is given by:

$$f(x_k|p) = \frac{m!}{(k-1)!(m-k)!} f(x_k) [F(x_k)]^{k-1} [1 - F(x_k)]^{m-k} \quad (\text{Hogg and Craig, 2013}).$$

$$f(x_k|p) = p k \binom{m}{k} (x_k + a)^{pk-1} [1 - (x_k + a)^p]^{m-k}, \quad -a \leq x_k \leq 1 - a, \quad k \leq m \quad (27)$$

The predictive density function of x_k given y is:

$$P(x_k|y) = \int f(x_k|p) H(p|y) dp \quad (28)$$

(Fernandez, 2000).

Eq. (28) merges two main functions. The first function is the *pdf* of x_k , $f(x_k|p)$ where x_k is the k^{th} order statistic from the future sample, and the second function is the posterior distribution $H(p|y)$ of the present sample. Eq. (15, 27, and 28) lead to:

$$P(x_k|y) = \int_0^{\infty} \frac{pk \binom{m}{k} (x_k+a)^{pk-1} [1-(x_k+a)^p]^{m-k}}{\phi(y)} p^{g+r-1} e^{-hp} v^p (1 - z^p)^{n-r} dp \quad (29)$$

Using the binomial theorem,

$$[1 - (x_k + a)^p]^{m-k} = \sum_{j=0}^{m-k} \binom{m-k}{j} (-1)^j (x_k + a)^{jp} \quad (30)$$

$$[1 - z^p]^{n-r} = \sum_{i=0}^{n-r} \binom{n-r}{i} (-1)^i z^{pi} \quad (31)$$

$$= \frac{n!}{(n-r)!} p^r \left[\prod_{i=1}^r (y_i + a)^{p-1} \right] [1 - (y_r + a)^p]^{n-r}$$

$$a \leq y_1 \leq y_2 \leq \dots y_r \leq 1 - a, r \leq n \quad (12)$$

From Eq. (12), the statistic $U = \prod_{i=1}^r (y_i + a)$ is derived as a sufficient statistic for parameter p when $r = n$ because U does not depend on p for every fixed value of (Y_1, Y_2, \dots, Y_n) . The role of a sufficient statistic specifies the family of the prior distribution. Then, a suitable prior distribution that matches the likelihood function of the standard generalized power function distribution given by Eq. (12) is chosen. The Bayesian prediction is derived through the prior distribution and the posterior distribution (Hogg & Craig, 2013).

4. POSTERIOR DISTRIBUTION FOR INFORMATIVE PRIOR: A TWO-SAMPLE CASE

Suppose the information about the parameter p fits the informative prior distribution that has the function of the Gamma distribution given by:

$$h(p) = \frac{h^g}{\Gamma(g)} p^{g-1} e^{-hp}, \quad p > 0 \quad (13)$$

(Alamm, Raqab, & Madi, 2007).

then the formula of the posterior distribution from Bayes' theory is:

$$H(\theta|y) = \frac{f(y|\theta)h(\theta)}{\int f(y|\theta)h(\theta)d\theta} \quad (14)$$

(Hogg & Craig, 2013).

Hence, the posterior distribution of p given Y for the informative prior function can be rewritten as:

$$H(p|y) = \frac{\frac{h^g}{\Gamma(g)} p^{g-1} e^{-hp} \frac{n!}{(n-r)!} p^r}{\int_0^\infty \frac{h^g}{\Gamma(g)} p^{g-1} e^{-hp} \frac{n!}{(n-r)!} p^r}$$

$$= \frac{\left[\prod_{i=1}^r (y_i + a)^{p-1} \right] [1 - (y_r + a)^p]^{n-r}}{\left[\prod_{i=1}^r (y_i + a)^{p-1} \right] [1 - (y_r + a)^p]^{n-r} dp}$$

$$= \frac{p^{g+r-1} e^{-hp} v^p (1 - z^p)^{n-r}}{\phi(y)}, \quad r \leq n \quad (15)$$

where

$$v = \prod_{i=1}^r (y_i + a) \quad (16)$$

$$z = (y_r + a) \quad (17)$$

$$\phi(y) = \int_0^\infty p^{g+r-1} e^{-hp} v^p (1 - z^p)^{n-r} dp \quad (18)$$

Using the binomial theorem,

$$(1 - z^p)^{n-r} = \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (-1)^t z^{pt} \quad (19)$$

Thus,

$$\phi(y) = \int_0^\infty p^{g+r-1} e^{-hp} v^p \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (-1)^t z^{pt} dp$$

$$= \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (-1)^t \int_0^\infty p^{g+r-1} e^{-hp} (vz^t)^p dp$$

$$= \sum_{t=0}^{n-r} \binom{n-r}{t} (-1)^t [h - \ln vz^t]^{-g-r} \Gamma(g+r),$$

$$r \leq n \quad (20)$$

5. POSTERIOR DISTRIBUTION FOR NON-INFORMATIVE PRIOR: A TWO-SAMPLE CASE

This section addresses the limited information about the parameter p , and the paper chooses a non-informative prior distribution that has a uniform distribution

$$h(p) \propto \frac{1}{p}, \quad p > 0 \quad (21)$$

(Soliman, 2000).

Hence, the posterior distribution of p given Y for

$$b^* = \sqrt{\frac{p+2}{p}}$$

the following is obtained:

$$\begin{aligned} f(x) &= \frac{p}{\left(\sqrt{\frac{p+2}{p}} + \sqrt{p(p+2)}\right)^p} (x + \sqrt{p(p+2)})^{p-1} \\ &= \frac{p}{b^p} (x+a)^{p-1} \end{aligned}$$

Thus, this study obtained the generalized power function distribution in Eq. (3). The generalized power function distribution takes on two forms with the following probability functions:

the cumulative distribution function for Eq. (4) is:

$$F(y) = \frac{1}{(b-a)^p} (y-a)^p, \quad a \leq y \leq b \quad (5)$$

the cumulative distribution function for Eq. (3) is:

$$F(y) = \frac{1}{b^p} (y+a)^p, \quad -a \leq y \leq b-a \quad (6)$$

the reliability function for Eq. (4) is:

$$S(y) = 1 - \frac{1}{(b-a)^p} (y-a)^p, \quad p > 1, \quad a \leq y \leq b \quad (7)$$

the reliability function for Eq. (3) is:

$$S(y) = 1 - \frac{1}{b^p} (y+a)^p, \quad -a \leq y \leq b-a \quad (8)$$

the failure rate function for Eq. (4) is:

$$h(y) = \frac{p(y-a)^{p-1}}{(b-a)^p - (y-a)^p}, \quad a \leq y \leq b \quad (9)$$

and the failure rate function for Eq. (3) is:

$$h(y) = \frac{p(y+a)^{p-1}}{b^p - (y+a)^p}, \quad -a \leq y \leq b-a \quad (10)$$

3. BAYESIAN PREDICTION INTERVAL FOR THE k^{th} ORDER STATISTIC: A TWO-SAMPLE CASE

In this section, the Bayesian prediction interval for a two-sample case is presented. This case has two separate samples in accordance with the properties of the Bayesian prediction. The first sample is the present sample and the second sample is the future sample, which is only available in the two-sample cases, according to the nature of Bayesian prediction, but in the one-sample or multi-samples cases, there are complex samples that entail long mathematical steps before the presentation of the Bayesian prediction. The Bayesian prediction for the k^{th} future order statistic from a future sample size $mX = (X_1, X_2, \dots, X_m)$ based on the observed sample $Y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_r), r \leq n$ from the standard generalized power function distribution is presented. Let $Y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_r)$ with $Y_1 \leq Y_2 \leq \dots \leq Y_r$ a failure-censored sample from the standard generalized power function distribution with *pdf* and *cdf* given in Eq. (3 & 5), respectively. The likelihood function is given by:

$$L(p|y) = \frac{n!}{(n-r)!} \prod_{i=1}^r f(y_i|p) [1 - F(y_r|p)]^{n-r}, \quad p > 0 \quad (11)$$

where p is the shape parameter for the standard generalized power function (Khan, Haq, & Provost, 2005). If the paper considers $b = 1$ and a constant, the likelihood function is obtained as follows:

$$\begin{aligned} L(p|y) &= f(y|p) \\ &= \frac{n!}{(n-r)!} \prod_{i=1}^r p(y_i+a)^{p-1} \cdot [1 - (y_r+a)^p]^{n-r} \end{aligned}$$

1. INTRODUCTION

The Bayesian statistical method, which is widely used in many fields, such as the medical and social and applied sciences, is presented in Omar (2015). This study modifies the Bayesian prediction methods for two-sample predictions and predicts future order statistics based on the observed ordered data and predictive densities provided by the Bayesian prediction intervals for future order statistics. The standard generalized power function distribution serves as the basis for the modified methods by applying Bayes' theory to achieve close lower and upper limits for the 95% and 99% Bayesian prediction intervals. The proposed intervals contribute to increasing the precision of the predictive value. Two types of prior functions are used in the Bayesian prediction: informative and non-informative priors, both of which use Bayes' theory. The numerical analysis illustrates the lower and upper limits for the 95% and 99% Bayesian prediction intervals using the modified method. However, the transmuted generalized power function distribution can be a better model than the generalized power function. This form was discussed in Al Mutairi (2017).

2. DIFFERENT FORMS OF THE PROBABILITY DENSITY FUNCTION FOR THE GENERALIZED POWER FUNCTION DISTRIBUTION

(a) The generalized power function distribution was identified as the generalized geometric distribution given by;

$$f(y) = \frac{p}{\sigma b^p} \left(\frac{y - \theta}{\sigma} + a \right)^{p-1},$$

$$p \geq 1, \theta - a\sigma \leq y \leq \theta + (b - a)\sigma, \quad (1)$$

where a and b are defined as:

$$b = (p + 1) \sqrt{\frac{p + 2}{p}},$$

$$a = \sqrt{p(p + 2)}, \quad p \geq 1 \quad (2)$$

(Sultan, Moshref, & Childs, 2002). By setting $\theta = 0$ and $\sigma = 1$ in Eq. (1), the probability density function for the standard generalized power function distribution is obtained. This form was discussed in the above reference.

$$f(y) = \frac{p}{b^p} (y + a)^{p-1},$$

$$-a \leq y \leq b - a, \quad p > 1, a, \quad b \geq 1 \quad (3)$$

(b) The second form is given by;

$$f(x) = \frac{p}{(b - a)^p} (x - a)^{p-1},$$

$$p > 1, \quad a \leq x \leq b,$$

$$a, b > 0 \quad (4)$$

(Johnson, Kotz, & Balakrishnan, 1994) which expresses the generalized power function distribution. It can be proven that this equation is equivalent to Eq. (3), which also represents the standard generalized power function distribution after setting the parameter $a^* = -a$ and the parameter $b^* = b - a$ in Eq. (4), as follows:

$$b^* = b - a = (p + 1) \sqrt{\frac{p + 2}{p}} - \sqrt{p(p + 2)}$$

$$= \sqrt{\frac{p + 2}{p}}$$

This paper considers Eq. (4) by a^*, b^* by which the following can be obtained:

$$f(x) = \frac{p}{(b^* - a^*)^p} (x - a^*)^{p-1}$$

By substituting

$$a^* = -\sqrt{p(p + 2)},$$



المملكة العربية السعودية
جامعة الحدود الشمالية (NBU)
مجلة الشمال للعلوم الأساسية والتطبيقية (JNBAS)
طباعة ردمد: 1658-7022 / الكتروني ردمد: 1658-7014
www.nbu.edu.sa
<http://jnbas.nbu.edu.sa>

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة

جامعة الحدود الشمالية
بجدة، المملكة العربية السعودية

حجم: 1658-7022
العدد: 1658-7014

JNBAS

الإجراءات البيزية المعتمدة على فترة الثقة لتوزيع دالة القوة المععمة

عنيد عمر^{1*} و علياء المطيري²

(قدم للنشر في 11 / 07 / 1438 هـ؛ وقبل للنشر في 17 / 07 / 1439 هـ)

مُلخَص الدِّراسة: هذه الورقة العلمية تعرض طريقة معدلة للإجراءات البيزية على عينتين. أيضاً تم مناقشة التنبؤ البيزي للإحصاءات المرتبة المستقبلية بناء على ملاحظة البيانات المرتبة ودالة كثافة التنبؤ. علاوة على ذلك هذه الورقة تزودنا بحدود تنبؤ بيزي بنهاية سفلى وعليا 95% و 99% من فترات التنبؤ البيزي. إضافة الى أن هذه الورقة عرضت أمثلة عديدة لفترات التنبؤ البيزي للإحصاءات المرتبة في حالة العينتين.

الكلمات المفتاحية: التنبؤ البيزي؛ توزيع دالة القوة المعمم؛ دالة الخطر؛ الإحصاءات المرتبة المستقبلية.

موضوع التصنيف الرياضي: أولي 62 ف15. ثانوي 65

© JNBAS 1658-7022. 1439 هـ/2018 م. نشر بواسطة جامعة الحدود الشمالية. جميع الحقوق محفوظة.

*المراسلة:

(1) *قسم الرياضيات، كلية العلوم، جامعة الأميرة نورة بنت عبدالرحمن، الرياض، ص ب. 84428، المملكة العربية السعودية.

e-mail: aoalmutairi@pnu.edu.sa*

(2) قسم الرياضيات، كلية العلوم، جامعة طيبة، المدينة المنورة 41521، ص. ب. 41239، المملكة العربية السعودية.

e-mail: amutairi@taibahu.edu.sa



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046698



KINGDOM OF SAUDI ARABIA
Northern Border University (NBU)
Journal of the North for Basic & Applied Sciences
(JNBAS)

p- ISSN: 1658-7022 / e- ISSN: 1658-7014

www.nbu.edu.sa

<http://jnbas.nbu.edu.sa>

مجلة الشمال
للعلوم
الأساسية والتطبيقية
دورية علمية محكمة

جامعة الحدود الشمالية
Northern Border University

العدد 1 - 2018
العدد 1 - 2018

J
N
B
A
S

Bayesian Procedures Based on the Credible Interval for a Generalized Power Function Distribution

Aned Omar^{1*} & Alya Al Mutairi²

(Received 08/04/2017; accepted 03/04/2018)

Abstract: This paper presents a modified statistical method of the Bayesian procedures of a two-parameter generalized power function distribution. The Bayesian prediction of the future order statistics based on observed ordered data and predictive densities is discussed. Close lower and upper limits of 95% and 99% of its intervals are provided along with numerical examples for the k^{th} order statistic for a two-sample case.

Keywords: Bayesian prediction; Generalized power function; Risk function; Future order statistics.

Mathematics Subject Classification: Primary 62F15 · Secondary 65.

1658-7022© JNBAS. Published by Northern Border University (NBU). All Rights Reserved.



jnbas.nbu.edu.sa

DOI: 10.12816/0046698

*Corresponding Author:

- (1) * Department of Mathematics, Faculty of Science, Prince Norah bint Abdulrahman University, Riyadh, P.O. Box 84428, Kingdom of Saudi Arabia.

e-mail: aolmutairi@pnu.edu.sa*

- (2) Department of Mathematics, Faculty of Science, Taibah University, Medina, Postal code 41521, P.O. Box 41239, Kingdom of Saudi Arabia.

e-mail: amutairi@taibahu.edu.sa

Manuscripts in English Language

CONTENTS

Manuscripts in Arabic Language

- **A Comparative Study between the Use of the Neural Networks and ARIMA Models to Predict the Number of Injured from the Traffic Accidents in Makkah**
Mohammad Mousa Al-Shumrani 1

Manuscripts in English Language

- **Bayesian Procedures Based on the Credible Interval for a Generalized Power Function Distribution**
Aned Omar & Alya Al Mutairi..... 21
- **Strain Monitoring of Pressurized Pipes Using Optical Fiber Bragg Gratings**
Ahmed Hisham Morshed & Raghied Atta 34
- **Flavonoids: A Potential Group of Phytoconstituents against Mycobacterial Infections**
Naira Nayeem, Mohd Imran, & Abdulhakim Bawadekji 44
- **Fatty Degeneration of the Liver and Available Treatment Options for the Ailment**
Sibghatullah Muhammad Ali Sangi 61
- **A Review of the Developmental, Structural, Biochemical, Pathophysiological and Pharmacological Similarities between Male & Female Genitals**
Mohammad A. Randhawa & Mohamed Soliman..... 71

Citation from a book for more than one author:

Timothy, N., Stepich, D., & James, R. (2014/1434 H) *Instructional technology for teaching and learning*. Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia: University of King Saud Publications.

Citation from Periodicals:

Al Nafaa, A. H. (1427 H). Effect of driving off-road on wild vegetation parks: A study in environmental protection, in the center of the Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Journal of Life Sciences*, 14(1), 35-72.

Citation from M.A. or Ph.D. Thesis:

AlQadi, I. A. (1429 H). *Natural Plants in a Coastal Environment between Rassi Tanoura and Elmalouh in the Eastern Region: A Study in Botanical Geography and the Protection of Environment*. Unpublished Ph.D. Dissertation, College of Arts for Girls, Dammam, Kingdom of Saudi Arabia: King Faisal University.

Citation from Internet References:

Citing an online book:

Almazroui, M. R., & Madani, M. F. (2010). *Evaluation of performance in Higher Education Institutions*. Digital Object Identifier (DOI:10.xxxx/xxxx-xxxxxxx-x), or the Hypertext Transfer Protocol (http://www...), or the International Standard Book Number (ISBN: 000-0-00-000000-0) must be mentioned.

Citing an article in a periodical:

Almadani, M. F. (2014). The definition of debate in reaching consensus. *The British Journal of Educational Technology*, 11(6), 225-260. Digital Object Identifier (DOI:10.xxxx/xxxx-xxxxxxx-x) or the Hypertext Transfer Protocol (http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111), or the International Standard Serial Number of the journal (ISSN: 1467- 8535) must be mentioned.

15. It is the researcher's responsibility to translate into English the Arabic bibliography.

Example:

الجبر، سليمان. (1991م). تقويم طرق تدريس الجغرافيا ومدى اختلافها باختلاف خبرات المدرسين وجنسياتهم وتخصصاتهم في المرحلة المتوسطة بالمملكة العربية السعودية. *مجلة جامعة الملك سعود- العلوم التربوية*، 3(1)، 143-170.

Al-Gabr, S. (1991). The evaluation of geography instruction and the variety of its teaching concerning the experience, nationality, and the field of study in intermediate schools in Kingdom of Saudi Arabia (*in Arabic*). *Journal of King Saud University- Educational Sciences*, 3(1), 143-170.

16. Numerals should be the original Arabic numbers (0, 1, 2, 3 ...) in the manuscript.

Required Documents

Researchers are required to submit the following:

1. An electronic copy of their submissions in two formats: Microsoft Word Document (WORD) and Portable Document Format (PDF), to be sent to the following email:

s.journal.nbu@gmail.com

&

s.journal@nbu.edu.sa

2. The researcher's CV, including his/her full name in Arabic and English, current work address, email, and academic rank.
3. The researcher must fill out and submit the application for publishing in the Journal of the North, and the Pledge Statement that his/her submission has not been published before or is not submitted for publishing elsewhere.

NB

1. The submissions received by the Journal will not be returned whether published or not.
2. The published papers reflect only the author's points of view.
3. All accepted manuscripts devolve their property to *the Journal of the North Basic and Applied Sciences (JNBAS)* and even during review processes.

PUBLICATION INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Submission Guidelines

1. Manuscript must not exceed 35 pages of plain paper (A4).
2. Manuscript must have a title and an abstract in both Arabic and English in one page; abstract should not be more than 250 words. The manuscript should include, in both languages, keywords that indicate the field of specialization. The keywords are written below each summary and should not be more than six.
3. The author(s) name(s), affiliation(s) and address must be written immediately below the title of the article, in Arabic and English.
4. Arabic Manuscript is typed in Simplified Arabic, in 14-font size for the main text, and 12-font size for notes.
5. English Manuscript is being typed in Times New Roman, in 12- font size for the main text, and 9-font size for notes.
6. Manuscript is to be typed on only one side of the sheet, and line spacing should be single. Margins should be 2.5 cm (or 1.00 inches) on all four sides of the page.
7. The manuscript must have the following organization:

Introduction: It should indicate the topic and aims of the research paper, and be consistent with its ideas, information and the established facts. The research problem(s) and importance of the literature review should be also introduced.

Body: The manuscript body includes all necessary and basic details of research approach, tools and methods. All stated information should be arranged according to priority.

Findings and Discussion: Research findings should be clear and brief, and the significance of these findings should be elucidated without repetition.

Conclusion: It is a brief summary of the research topic, findings, recommendations and suggestions.
8. Figures, diagrams and illustrations should be included in the main text and consecutively numbered and given titles, and explanatory notes beneath them.
9. Tables should be also included in the main text, and consecutively numbered, and given titles, and explanatory notes beneath them.
10. Foot notes should be added at the bottom of each page, when necessary only. They are to be indicated by a number or an asterisk, in 12-font size for Arabic and 9-font size for English.
11. The Journal of the North does not publish research and measurement tools (instruments). However, they must be included in the submissions for review by reviewers.
12. Documentation must follow the American Psychological Association (APA) reference style in which both the author's name and year of publishing are mentioned in the main text, i.e. (name, year). Numbering the references inside the main text and adding footnotes is not allowed.
 - Researchers' documentation must be as follows: the author's family name followed by a comma and the publishing year such as (Khayri, 1985).
 - Page numbers are mentioned in the main text in case of quotations, such as (Khayri, 1985, p. 33).
 - If a work has two authors, they must be cited as shown previously, for example (AL-Qahtani & AL-Adnani, 1426 AH).
 - If there are multiple (more than two) authors, their family names must be mentioned for the first time only, like (Zahran, Al-Shihri, & Al-Dusari, 1995); if the researcher is quoting the same work several times, the family name of the first author followed by "et al." [for papers in English], and by "وأخرون" [for papers in Arabic] must be used, like (Zahran et al., 1995) / (1995، زهران وأخرون). Full publishing data must be mentioned in the bibliography.
13. Hadith documentation must follow the following example: (Sahih Al-Bukhari, vol.1, p.5, hadith number 511).
14. The bibliography, list of all the sources used in the process of researching, must be added in alphabetical order using the author's last name according to the APA referenc style (6th edition) in 12-font size for Arabic and 9-font size for English.

The bibliography should be arranged as follows:

Citation from Books:

Citation from a one-authored book:

Shotton, M. A. (1989). *Computer education? A study to computer dependency*. London, England: Taylor & Francis.

Journal of the North for Basic and Applied Sciences (JNBAS)

About the Journal

The Journal of the North is concerned with the publication of original, genuine scholarly studies and researches in Basic and Applied Sciences in Arabic and English. It publishes original papers, review papers, book reviews and translations, abstracts of dissertations, reports of conferences and academic symposia. It is a biannual publication (May and November).

Vision

The journal seeks to achieve leadership in the publication of refereed scientific papers and to rank among the world's most renowned scientific periodicals.

Mission

The mission of the journal is to publish refereed scientific researches in the field of Basic & Applied Sciences according to well-defined international standards.

Objectives

1. Serve as a scholarly academic reference for researchers in the field of Basic & Applied Sciences.
2. Meet the needs of researchers, publish their scientific contributions and highlight their efforts at the local, regional and international levels.
3. Participate in building a knowledge community through the publication of research that contributes to the development of society.
4. Cover the refereed works of scientific conferences.

Terms of Submission

1. Originality, innovation, and soundness of both research methodology and orientation.
2. Sticking to the established research approaches, tools and methodologies in the respective discipline.
3. Accurate documentation.
4. Language accuracy.
5. The contribution must be unpublished or submitted for publication elsewhere.
6. The research extracted from a thesis/dissertation must be unpublished or not submitted for publishing and the researcher must indicate that the research submitted for publishing in the journal is extracted from a thesis/dissertation.

Correspondence

Editor-in-Chief
Journal of the North for Basic and Applied Sciences (JNBAS),
Northern Border University, P.O.Box 1321, Arar 91431,
Kingdom of Saudi Arabia.
Tel: +966(014)6615499
Fax: +966(014)6614439
email: s.journal@nbu.edu.sa & s.journal.nbu@gmail.com
Website: <http://jnbas.nbu.edu.sa>

Subscription & Exchange

Scientific Publishing Center,
Northern Border University,
P.O.Box. 1321, Arar 91431,
Kingdom of Saudi Arabia.



Journal of the North for Basic and Applied Sciences (JNBAS)

Peer-Reviewed Scientific Journal

Published by

**Scientific Publishing Center
Northern Border University**

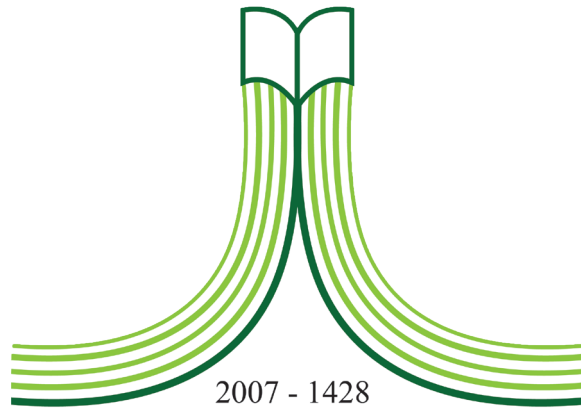
**Vol. (3), Issue (1)
May 2018 – Ramadan 1439 H**

Website & Email

<http://jnbas.nbu.edu.sa>

s.journal@nbu.edu.sa & s.journal.nbu@gmail.com

p-ISSN: 1658- 7022 / e-ISSN: 1658- 7014



جامعة الحدود الشمالية
NORTHERN BORDER UNIVERSITY
Kingdom of Saudi Arabia



IN THE NAME OF ALLAH
THE MOST GRACIOUS, THE MOST MERCIFUL

Journal of the North for Basic and Applied Sciences (JNBAS)

Editorial Board

Editor-in-Chief

Dr. Abdullah Ferhan Al Madhari

Northern Border University, KSA

Managing Editor

Dr. Mohammed Ismael Abu Shariah

Northern Border University, KSA

Editorial Board

Prof. Ahmad Ismail

Universiti Putra Malaysia, Malaysia

Prof. Bedeir Alieldein

Mansoura University, Egypt

Prof. Abdulsalam A. Al-Sulaiman

Imam Abdulrahman bin Faisal University, KSA

Prof. Sayed A. Abdel-Moneim

Northern Border University, KSA

Prof. Mohamed Soliman Sherif

Northern Border University, KSA

Prof. Abdulhakim Bawadekji

Northern Border University, KSA

Dr. Mohamed Shaban Zaky Mohamed

Northern Border University, KSA

Dr. Sibghatullah Sangi

Northern Border University, KSA

International Advisory Editors

Prof. Sultan Tawfeeq Al Adwan

Chief of the Arab University Union, Jordan

Prof. Abdulaziz J. Al-Saati

King Faisal University, KSA

Prof. Muddathir Tingari

Khurtum University, Sudan

Prof. Muhammad Musa Al-Shamrani

King Abdulaziz University, KSA

Prof. Ahmed Al-Khazem

King Saud University, KSA

Prof. Fahd Nasser Alsubaie

Northern Border University, KSA

Prof. Anita Oommen

Northern Border University, KSA

Dr. Thangavelu Muthukumar

Bharathiar University, India

Dr. Tahir Mehmood Khan

Monash University Malaysia, Malaysia

Language Editors

Prof. Abdellah A. Lahjouji (Arabic Lang.)

Dr. Mohamed Sorie Yillah (English Lang.)

Journal Secretary

Mr. Mohamed Abdelhakam

© 2018(1439 H) Northern Border University

All publishing rights are reserved. Without written permission from the Journal of the North. No part of this journal may be reproduced, republished, transmitted in any form by any means: electronic, mechanical, photocopying, recording via stored in a retrieval system.



Volume (3)
Issue (1)
May
2018
Ramadan
1439 H

J
N
B
A
S

Journal of the North for Basic and Applied Sciences

Peer-Reviewed Scientific Journal

Northern Border University
jnbas.nbu.edu.sa

p- ISSN: 1658 - 7022
e- ISSN: 1658 - 7014