

دراسة وظيفية للمستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل *Peganum harmala L.* على بعض الأنزيمات والبروتينات لذكور الأرانب البيض

م. رشا عبد الأمير جواد* أ.د.سعد حمد عبد اللطيف* أ.د.عبد الهادي صلال محمد**

*جامعة كربلاء- كلية التربية للعلوم الصرفة/قسم علوم الحياة

**الكلية التقنية الطبية والصحية – الكوفة

البحث مستل من أطروحة الدكتوراه

الخلاصة

استعملت في هذه الدراسة (12) أرنباً من ذكور الأرانب البيض المختبرية *Lepus arcticus* البالغة بعمر تراوح ما بين ستة إلى ثمانية أشهر وتراوح معدل أوزانها ما بين (1.495- 1.530) كغم، قسمت الأرانب إلى مجموعتين المجموعة الأولى ضمت المجموعة المحقونة تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لبذور الحرمل بتركيز (20%) والتي شملت على (6) أرانب والمجموعة الثانية كانت السيطرة والتي أحتوت على (6) أرانب، في البحث تم تقدير مستوى أنزيمي GOT, GPT وقياس نسبة بعض البروتينات الدموية كالبروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين . وجد من خلال هذه الدراسة:-

- 1- وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل أنزيمي GOT , GPT مقارنة مع مجموعة السيطرة.
- 2- وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في معدل مستوى البروتين الكلي ومعدل مستوى الألبومين مقارنة مع مجموعة السيطرة .
- 3- عدم وجود فروقات معنوية واضحة ($P > 0.05$) في معدل مستوى الكلوبيولين مقارنة مع مجموعة السيطرة .

Abstract

The study involved twelve healthy adult male rabbit white (*Lepus arcticus*), the average weight (1,530-1,495)k.g and (6-8) month old. The rabbits were divided to two group , the first group was involved (6) rabbit that treatment of the alcoholic extract of the *peganum harmala* seeds concentration (20)mg/k.g in subcutaneous, the second group was involved (6) rabbit was control treated with distilled water. The study aimed to determine the effect of *peganum harmala* extracts on the some level of enzymes GOT, GPT and level proteins such as total protein, albumin, globuline, in this study was found:-

- 1- significant increase ($p < 0.05$) in mean levels of concentration enzymes GOT, GPT, compared with control group.
- 2- significant decrease ($p < 0.05$) in mean levels of total protein, albumin compared with control group.
- 3- No significant ($p > 0.05$) in mean levels of globuline compared with control group.

المقدمة

يعد نبات الحرمل من أكثر النباتات الطبية شيوعاً في مجال الطب الشعبي وهو نبات عشبي إذ يستخدم كعشبة طبية في الكثير من البلدان في أفريقيا وأوروبا وفي وسط وشرق وشمال آسيا خاصة في منطقة الخليج العربي مثل السعودية والدول المحيطة بها كإيران وباكستان والهند (1). ينتمي نبات الحرمل *P. harmala* إلى العائلة Zygophyllaceae (2). إذ تضم هذه العائلة إلى ما يقارب 25 جنساً وأكثر من 250 نوعاً (3) وبسبب المذاق المر للحرمل ورائحته القوية والطاردة لمعظم حيوانات الرعي لا يستعمل هذا النبات للرعي إذ أن جميع حيوانات الرعي تكون حساسة لسمية الحرمل (4). وأستخدم الحرمل منذ عهود طويلة ضد مرض السكر والروماتيزم وكعلاج للصداع والصرع وعرق النساء واليرقان والنسيان ولكل أنواع الآلام، كما أن الأغريق قد استخدموا مسحوق بذور الحرمل لمعالجة الحمى والديدان وفي اليمن استخدم كشراب لعلاج الملاريا المزمنة بعد خلطه مع التمر الهندي وفي تركيا يستخدم على شكل كبسولات جافة لمعالجة الحسد ولطرد العين والسحر (5). كما يحرق الحرمل بعد خلطه مع بعض المواد للأستنشاق لغرض العطس أو لتطهير الهواء وتخدير الأعصاب (6). وقد سجلت في تونس حوالي 56 حالة طبية على المرضى لمعرفة التأثيرات السامة للحرمل من سنة 1983 إلى 1998 إذ كانت نسبة الرجال إلى النساء لعمر 26 سنة 1/2 فضلاً عن حدوث تأثيرات عصبية للحرمل بنسبة 91% وتأثيرات معوية ومعوية 73% أما نسبة تأثيره على القلب والأوعية كانت 18% (7). يتصف نبات الحرمل بأنه شائع الاستعمال في طب الأعشاب في الكثير من دول العالم لعلاج العديد من الأمراض ويعتبر من النباتات الطبية السامة جداً (8). لاحتوائه على المواد القلويدية Alkaloids من نوع بيتا كاربولين (B-Carbolines) وهي المواد الفعالة الطبية في النبات (9) إذ تتراوح نسبة هذه المركبات بين (2-7)% في البذور الجافة (10).

أن الفعالية البايولوجية والطبية لنبات الحرمل تعود الى القلويدات خاصة قلويدات الحرمل الأندولية HarmalaIndolic alkaloids وخاصة مثل الحارمالين Harmaline والحارمين harmine والحارمول harmalol والبيكانين peganine (11). وتحتوي المركبات الأندولية على أكثر من (1400) من المركبات المختلفة التي لها وظائف وظيفية تستخدم في المجالات الطبية. وجاء في الحرمل في وصفات الطب العربي قديما لعلاج أوجاع المفاصل والقلون وأمراض الربو والصدر والصرع والصداع وغيرها من الأمراض (12). كما تمتلك بذور نبات الحرمل فعاليات طبية عديدة تستعمل كمواد مضادة للتشنج العضلي وموسعة للأوعية الدموية ويستعمل مسحوق بذور الحرمل كعلاج مضاد للديدان المعوية Anti-helminthic وهو قاتل للطفيليات الأبتدائية protozoaicide وتحتوي البذور على صمغ أحمر يستعمل كمخدر وطارد للديدان الشريطية Vermifuge بسبب أحتوائه على قلويد الحارمالين (13). وتستعمل بذور الحرمل في علاج الربو Asthma واليرقان Janduce (14). والملاريا المزمدة والازمات الصدرية كما تعمل بذور الحرمل على خفض الحرارة وتنشيط عمل بعض الأعضاء وهي مدررة للبول. كما يستخرج من البذور زيت لعلاج العيون والأمراض الجلدية (15). ويعد الحرمل عامل مجهض abortifacient وعامل مضاد لنمو الجراثيم ويستعمل لعلاج الأمراض النفسية كما له تأثيرات علاجية مضادة للالتهاب Anti-inflammatory effects (16). وعامل مسكن للألام للأكزيما Eczema والأمراض الجلدية مثل اللشمانيات الحشوية المتسببة Visceral Lishmaniasis (17). وقد أثبتت التجارب والبحوث العلمية على أن المادة القلو يديّة (الحارمين) لبذور الحرمل تمتلك فاعلية بايولوجية قاتلة للكائنات الحية الدقيقة وفاعلية مضادة للبكتريا bactericidal تعمل على جدار الخلية وقاتل الفطريات fungicidal والجراثيم وهو مضاد للسعال (18) (19) (20). وبين (21) بأن الحرمل له فاعلية كبيرة ضد الحساسية وفعالية علاجية مضادة للأورام Anticarcinogenic. كما أن للبذور قدرة فائقة على تنشيط الخلايا البلعمية (22). وتنشيط المبيض (23). وتستعمل لخفض ضغط الدم Hypotensive وعامل مقبئ Vomitic agent إضافة الى استعمال دخان بذور الحرمل كبخور للقضاء على الأوبئة وكعامل مهدئ Narcotic (24). وبينت دراسة (25) تأثير الحرمل السام على الأرانب والجمال الصغيرة والقرود والخراف والحصان عند استهلاك الحيوان للجرات القاتلة وتأثيرها على الجهاز الهضمي والعصبي إذ يسبب تسمم الأرانب بالحرمل إلى احتقان في القلب والرئة والكلية والمعدة والامعاء وإلى حدوث نزف في الكبد. كما بين (26). واليوم يعد الحرمل من النباتات الواعدة والأكثر جذبا لأهتمام العلماء في مجال التصنيع الدوائي إذ بدأت أهمية النبات بالظهور منذ عام في 1920 في الولايات المتحدة الأمريكية ولحد الآن وخاصة بعد أن تتم المزيد من الدراسات المعمقة لمعرفة الآثار الدوائية والسمية للعديد من مستخلصات ومكونات هذا النبات ونظرا لقلة المعلومات المتوفرة عن نبات الحرمل خصوصا في العراق فقد دعت الحاجة الى إجراء عدد من الدراسات والأبحاث في هذا الموضوع ولذا تهدف الدراسة الحالية الى معرفة التأثيرات الوظيفية للمستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل على بعض الأنزيمات والبروتينات لمصل الدم .

المواد وطرق العمل

صممت التجربة في هذه الدراسة لمعرفة تأثير بذور نبات الحرمل على بعض معايير الدم الوظيفية في ذكور الأرانب البيض. بدأت التجربة للفترة من اليوم الأول من شهر تشرين الثاني 2011 الى نهاية شهر شباط 2012 وقد أجريت الدراسة في عدة أماكن (كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة / جامعة كربلاء – والمختبرات الأهلية لإجراء الاختبارات). ونفذت الدراسة على (12 أرنب) , قسمت الى مجموعتين المجموعة الأولى أعطيت 20% من المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل لسته من ذكور الأرانب والثانية كانت مجموعة السيطرة والتي أعطيت الماء القطر وشملت ستة من ذكور الأرانب البيض تم حقن الحيوانات من التركيز المذكور تحت الجلد Subcutaneous وبأستعمال محاقن طبية نبيدة معقمة Disposable Syringe سعة (5) مليلتر بين يوم وآخر ولمدة (60) يوم . خدرت الحيوانات بمادة الكلوروفورم , وشرحت بفتح التجويف البطني وسحب الدم من القلب مباشرة عن طريق طعنة القلب Heart Punctur للحصول على أكبر كمية من الدم ووضعت عينات الدم مباشرة في أنابيب اختبار معقمة خالية من مادة مانعة التخثر سعة (10مللتر) وتركت لمدة (15-20) دقيقة بدرجة حرارة المختبر ثم نقلت الأنابيب الى جهاز الطرد المركزي (Centerfuge) بسرعة (3000) دورة / دقيقة لمدة 15 دقيقة لغرض الحصول على المصل الذي تم حفظه في الثلجة بدرجة حرارة منخفضة (-4) درجة مئوية . (27) لحين إجراء بعض التحليلات والمعايير الوظيفية مثل-Got-Gpt (Globulin-Albumin-total protein)

الفحوصات المخبرية الوظيفية للدم

- 1- تقدير مستوى أنزيمي & Glutamic Oxaloacetic Transaminase(GOT) و Glutamic Pyruvate Transaminase(GPT) تم تقدير مستوى أنزيمي (Got-GPT) في المصل بالطريقة اللونية وفقا لطريقة (28).
- 2- تقدير مستوى البروتين الكلي Determine of total protein in blood serum تم تقدير مستوى البروتين الكلي في مصل الدم بالطريقة اللونية وفقا لطريقة البايوريت Biuret Method (29) .
- 3- تقدير مستوى الألبومين في مصل الدم Determine of AL-albumin Level in blood serum تم تقدير مستوى الألبومين في مصل الدم بالطريقة اللونية واعتمادا على قابلية الألبومين على الارتباط مع صبغة (BCG) Bromocresol Green إذ يتغير اللون من اللون الأصفر المخضر الى الأزرق المخضر وحسب طريقة (30)

4- تقدير مستوى الكلوبولين في مصل الدم Determine of Globulin level in blood serum تم قياس مستوى الكلوبولين في مصل الدم بطريقة غير مباشرة وذلك بعد قياس مستوى الألبومين في المصل بعدها يطرح الناتج من ناتج قياس البروتين الكلي وحسب المعادلة الآتية
Globulin Conc . (g/dl) =Total protein Conc. -- albumin Conc (31) .

التحليل الاحصائي Statistical Analysis

تم تحليل البيانات الأولية لناتج البحث احصائيا باستعمال اختبار T-test عند مستوى المعنوية ($P < 0.05$) (32) .

النتائج والمناقشة

اوضحت نتائج الدراسة الوظيفية المبينة في الجدول (1) تركيز 20% لمجموعة المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل في مصل الارنب وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل أنزيمي GOT , GPT إذ بلغت على التوالي (24.17 ± 1.60) , (22.33 ± 1.51) قياسا إلى مجموعة السيطرة (11.17 ± 3.01) U/L, (14.39 ± 1.54) على التوالي .
وهذه النتيجة تطابق نتيجة ما توصل إليه (33) (34) في دراستهم من خلال تأثير الحقن في التجويف البريتوني والتعاطي من خلال الفم لمدة ستة أسابيع متتالية من المستخلص بذور الحرمل بجرعة 200 غرام / كيلو غرام في الفئران البيضاء قد أحدث ارتفاعا معنويا في مستوى انزيمات الكبد GOT , GPT فضلا عن حدوث أضرار نسجية بالغة في الكبد متمثلة انتفاخ للخلايا الكبدية نتيجة لتراكم الدهون بداخلها مما يشير إلى حدوث تنكس دهني للخلايا وتهتك وتنخر في الفصيصات الكبدية وهذه النتائج يمكن أن تفسر نتيجة المعاملة بالحرمل بسبب سمية بذور الحرمل وخاصة القلويدات الهارمين والهارمالين السامة والتي أدت إلى الاختلال في الوظيفة الفسلجية للكبد . وربما يعود السبب في ارتفاع أنزيمي GOT , GPT نتيجة لاصابة الكلية بسبب قلة النتاج القلبي الناجم عن الاصابة بالكلية إذ يقل جريان الدم إلى الكلية مما يؤدي إلى عجزها (35) (36) هذه النتيجة لا تتطابق مع نتيجة مع ما توصل إليه كل من (37) في دراستهم عند اعطاء المستخلص الكحولي المثلي تركيز 200 و 300 ملغرام / لتر لفروج الدجاج لمدة 38 يوما مع ماء الشرب . كذلك دراسة (38) التي اجراها على الجرذان عند تجريعها لمستخلص المائي لاوراق الحرمل لمدة (18 أسبوع) فقد أثبتت الدراسة إلى عدم تأثير المستخلص على وظائف الكبد من خلال نشاط هذين الانزيمين . بينما اشارت دراسة (39) انخفاض هذين الانزيمين عند اعطاء المستخلص الحرمل لذكور الجرذ نتيجة التسمم بالكبريت إذ اشارت هذه الدراسة إلى تأثير الحرمل في الحماية كما اوضحت نتائج الدراسة الوظيفية المبينة في الجدول (2) تركيز 20% لمجموعة المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل في مصل دم الارنب وجود انخفاض معنوي في معدل مستوى البروتين الكلي ومعدل مستوى الالبومين مقارنة مع مجموعة السيطرة . إذ بلغت على التوالي (5.38 ± 0.87) g/dl (2.37 ± 0.74) قياسا إلى مجموعة السيطرة وهي (7.12 ± 0.65) g/dl (3.89 ± 0.73) مايكروميتر وعلى الترتيب وتتفق نتائج دراستنا مع دراسة (40) التي اجراها على الدجاج عند إعطاء مستخلص بذور الحرمل لمدة ستة أسابيع إذ لاحظ حصول زيادة على وزن الكبد فضلا عن انخفاض مستوى البروتينات والالبومين في مصل الدم، ربما يعود سبب الانخفاض في حالة التهاب الكلية Nephrosis أو التهاب الكبيبة والنفرون glomerulonephritis إذ تزداد كمية البروتين في البول أو نتيجة لحدوث حالة الخرب Edema أو قلة تركيز الالبومين في مصل الدم (41) ، وغالبا ما ينتج عن نقص البروتين إلى مرض الكبد بسبب قلة تناول بروتين في الغذاء أو نقص في امتصاصه . كما ان مستوى الالبومين يقل في مصل الدم بسبب تضرر الكبد واصابته بالامراض الشديدة (42) . وقد ذكر (43) بأن وجود الكميات قليلة من الالبومين البولي يعد مؤشر على خطورة تطور اعتلال الكلية السكري أو مرض الاوعية الكبيرة وتدعى هذه الحالة بالبيلة الالبومينية الزهيدة Microalbuminuria . كما اشارت نتائج الدراسة الحالية إلى عدم وجود فروقات معنوية واضحة ($P > 0.05$) في معدل مستوى الكلوبولين مقارنة مع مجموعة السيطرة إذ بلغت g/dl (3.17 ± 0.77) (3.23 ± 0.74) على الترتيب

جدول (1) : تأثير المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل في معدل مستوى إنزيمي GOT و GpT لذكور الأرانب البيض بعد حقنها تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل تركيز 20% لمدة (60) يوما

معدل مستوى إنزيم GOT U/L	معدل مستوى إنزيم GPT U/L	المعايير المدروسة mean ± S.D
الحرمل	الحرمل	المستخلص التركيز
22.33 ± 1.51 B	24.17 ± 1.60 B	20%
14.39 ± 1.54 D	11.17 ± 3.01 D	السيطرة ماء مقطر

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي
الحروف الكبيرة المختلفة دلالة على المعنوية $P < 0.05$

جدول (2) : تأثير المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل في معدل مستوى بعض البروتينات في مصل الدم لذكور الأرانب البيض بعد حقنها تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل تركيز 20% لمدة (60) يوماً .

المعايير المدروسة Mean \pm S.D	معدل مستوى البروتين الكلي g/dl	معدل مستوى الألبومين g/dl	معدل مستوى الكلوبيولين g/dl
المستخلص التركيز	الحرمل	الحرمل	الحرمل
%20	5.38 \pm 0.87 A	2.37 \pm 0.74 C	3.17 \pm 0.77 A
السيطرة ماء مقطر	7.12 \pm 0.65 B	3.89 \pm 0.73 B	3.23 \pm 0.74 A

القيم تمثل المعدل \pm الخطأ القياسي
الحروف الكبيرة المختلفة دلالة على المعنوية $P < 0.05$

المصادر

- (1)Hu,Z.;Yang,X.;Ho,P.C.;Chan,S.Y.;Heng,P.W.;Chan,E.;Duan,W.;Koh,H.L.;Zhou,S.(2005):Herb-drug interaction :aliterature review.Drugs.65(9).pp:1239-1282.
- (2)Armenag, K.(1994): Polyglottic dictionary of plant names. Madbouli Book shop Library. Egypt.
- (3)Ehsanpour, A.A. and Saadat,E.(2002):Plant regeneration from hypocotyl culture of *Peganum harmala* .Pak .J.Bot .34.pp:253-256.
- (4)Mohmoudian, M.; Jalilpour, H. and Salehian, P. (2002): Toxicity of *peganum hamala*. Review and a case report. Iranian J. Of pharmacology and therapeutic. 1:1-4.
- (5)Frison, G.;Favretto,D.;Zancanaro,F.;Fazzin,G. and Ferrara,S. (2008):Acase of b- carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seeds extract .Forensic Science International .179. pp:37-43.
- (6)Marwat, S. k. and UrRehman, F. (2011) : Medicinal and pharmacological potential of harmala(*Peganum harmala*)seeds .Academic press.pp:585-599. London.
- (7)Hamouda,C. and *et al* .(2000):Plant poisonings from herbal medication admitted to a Tunisian toxicologic intensive care unit ,1983-1998. Veterinary and human toxicology .42:137-141.
- (8)Duke, J.A. (1990): promising phytomedicinals Janick and J.E. Siomn (eds.), Advances in new crops: Timber press, port Land, O.R. P: 491-498.
- (9)Rizk, A.M. (1986): The phyto chemistry of the flora of Qatar. Richmond, UK. Scientific and applied research center, university of Qatar. King print.
- (10)Ayoub, M.T.; Rshan, L. J; Khazraji, A. T., Adaay, M. H.(1989):phytochemistry aaajaornaul. Vol. 28. No. (7). PP: 2000-2001.
- (11)البار ، حسن عبد القادر حسن (2000) : المكونات الكيميائية في نباتات جنسي البيجانم والنيترايا . الجزء الثاني . جامعة الملك عبد العزيز . السعودية .
- (12)عبد العال ، عادل(2007): الطب القديم . الطبعة الثالثة . دار أجيال للنشر والتوزيع . مصر . ص 89-90 .
- (13)بيضون ، لبيب (2003): طب المعصومين . الطبعة الثانية . مؤسسة الأعلمي للمطبوعات . لبنان . ص 120-121 .
- (14)عقيل ، محسن(2009): طب الإمام موسى الكاظم (ع) . الطبعة الرابعة . دار المحجة البيضاء للطباعة والنشر والتوزيع . بيروت . ص 234-235 .
- (15)عقيل ، محسن (2006) : العلاج بالأعشاب . الطبعة الثانية . مؤسسة الأعلمي للمطبوعات . بيروت . ص 217-218 .
- (16)Mohamed, A.; El Gendy, M.; Ayman, O.;and El-Kadi, S. (2009): *Peganum harmala* L. Differentially Modulators Cytochrome P 450 Gene expression in Human Hepatoma HepG2 cell. Drug Meta bolism Letters, 3, P: 212-216
- (17)Ruhallah, Yousefi; Fatemeh, Ghaffarifar; Abdolhosein, Dalimi, ASL. (2009): The effect of alkanna Tincturia and *peganum harmala* extracts on leishmania Major (MRHO / IR 175) ER In vitro Iranian J.parasitol :vol(4).No.1.pp:40-47.

- (18)El-Rifaie, M. (1980): *Peganum harmala*: It's use in certain dermatoses. Internation journal of Dermatology. 19 (4). P: 221-2.
- (19)Harsh, M. I.; and Nag, T.N. (1984): Antimicrobial principles from invitro tissue culture of *peganum harmala*.
- (20)Bikova, N.; Denkova, E.; Daleva, L.; Vamkov, S. And Veilekova, S. (1981): Sythesis and pharma cological study of quaternary amonium Salf of harmine. Tr. Nauchroizsled. Khim farm. 11. P: 30-44.
- (21)Yasukawa, K.; Akihisa, T.; Yoshida, Z., and Takido, M.(2002): By12 – O-tetradecanoylphorbol – 13 acetate in two stage carcinogenesis in mouse skin. Pharmacy collage. Nihon. University chiba. Japan. J. Pharm., 52 (1). P: 24-119.
- (22)Al-Banna, Y.M. (1998): Effect of coffeine and some plant extract some pathogenic fungi and bacteria and non specific activation of magrophages. M.SC Thesis university of Mustansiryah.
- (23)Hamid, R.M.; Ali, G; and Mohammad, A. (2003): Anti-nociceptive effects of *peganum harmale L*. Alkaloid extract on mouse formaline test-J pharm .pharmaceut.sci.7(1).pp:65-69
- (24)Lamchouri; F.; settaf, A.; cherrah, y.; Zemzami, M.; Lyoussi, B; Zaid, A.; Atif, N.; and Hassar, M. (1999): Antitumour principles from *peganum harmala* seeds. Therapic Nov.- Dec. 54 (6). P :753-8.
- 25)Bailey, M.E. (1986): Principal poisonous plants in the southwestern united states. In: HHoward, J.L. current veterinary therapy food animal practice. Philadelphia. Saunders. PP: 413.
- (26)Brunton, L.L.; Lazo, J.S. and parker, K.L. (2005): The Pharmacological Basis of therapeutics. 11thed. The Mc Graw - Hill companies, Inc.
- (27)Pinon-Lataillade, G.; Thoreux-Manaly; A.; Coffigny, H.; Masse, R. And Soufir, J.C. (1995): Reproductive toxicity of chronic lead exposure in male and female mice. Hum. Experiment. Toxicol., PP: 872-878.
- (28)Reitmans, S. And Frankel, S. (1957): measurement of Got and Gpt. Amer. J. Clin. Path. PP: 28-56.
- (29)Young, D.S. (2001): Effects of disease on clinical Lab. Tests. 4th. ed. AACC. Press.
- (30)Young, D.S. (1995): Effects of drugs on clinical Lab. Test. 4th. ed. AACC Press.
- (31)Tietz, N.W. and *et al.* (1995): clinical Guide to Laboratory tests. 3th.ed. AACC Press.
- (32) الراوي , خاشع محمود(1989): المدخل الى الأحصاء . جامعة الموصل.
- (33) السقاف ، أحمد إبراهيم (2006) : دراسة تأثير الشرب للمستخلص المائي لبذور نبات الحرمل على النواحي الفسيولوجية والسلوكية والكيموحيوية والتركيب النسيجي للكبد والكلى في الفئران المعملية . جامعة الملك عبد العزيز.
- (34) الحازمي، منصور بن عطية (2005): تأثير مستخلص بذور الحرمل على بعض النواحي الفسيولوجية والنسجية والسلوكية في الفئران المعملية . رسالة ماجستير . كلية العلوم - جامعة الملك عبد العزيز . المملكة العربية السعودية .
- (35)Hames, B.D. and Hoop, N.M. (2000): Biochemistry. 2nd. ed BIOS Scientific publisher limited. PP: 201.
- (36)الشريدة ، محمد شريف كليب (2000) : مقدمة في الكيمياء الحيوية السريرية . الجزء الأول . الطبعة الأولى . دار وائل للطباعة والنشر . الأردن . ص70-71 .
- (37)Tanweer, A.J.; N. Chand; S. Khan; M. S. Qureshi; U. Sadique; A. Akhtar; M. Shakir; A. Sultan; M. Arshah and Alamzeb. (2012): association of *peganum harmala* supplementation with Liver function test of broiler chicks. Pakistan Journal of science. Vol. 64. No. 1.
- (38) باعشن ، نبيه بن عبد الرحمن (2008) : دراسات حول تأثير المستخلص المائي لأوراق نبات الحرمل على جين الأديبونكتين . رسالة ماجستير . كلية العلوم - جامعة الملك عبد العزيز . المملكة العربية السعودية .
- (39)Hamden, Khaleed; Masmoudi, Hatem; Ellouz, Feriel Elfeki, Adelfatteh and Carreau Serge. (2008): protective effets of *peganum harmala* extracts on thiourea - induced diseases in adult male rat . Journal of environmental Biology. 29 (1). PP: 73-77. India.
- (40)Yuruktumen, A.; Karaduman, S.; Bengi, F; Fowler, J. (2008) : Syrian rue tea:arecipe for disaster.Clin.Toxicol(phila).46(8):749-752.
- (41)جميل ، كنعان محمد. وآخرون (1988) : الكيمياء الفسلجية . الجزء الثالث . الطبعة الأولى . مطبعة التعليم العالي . بغداد .
- (42)Meredith, A. And Rayment, L. (2000): Liver diseases in Rabbits. Seminars in Avian and Exotic pet medicine. 9 (3): 146-152. Mezey, E. (1982): Liver disease and protein needs. Annu Rev Nutr. 2.PP: 2.
- (43)زوكار ، عماد محمد (2007) : الداء السكري وأمراض الغدد الصم ، دار القدس للعلوم للطباعة والنشر والتوزيع ، دمشق ، ص22 .