

دراسة الفعالية المعالجة والوقائية لخلاصة ثمار نبات  
الاكباليوم (قثاء الحمار) *Ecballium elaterium* من الفصيلة القرعية  
Cucurbitacinaceae من السمية الكبدية

إعداد طالبة الماجستير

منال درويش\*

ومشاركة الأستاذة المساعدة الدكتورة

صوفي البركيل\*\*\*

إشراف الأستاذ الدكتور

محمد عصام حسن آغا\*\*

## المخلص

خلفية البحث وهدفه: تقييم فعالية عصارة ثمار نبات الاكباليوم *Ecballium elaterium* على مستوى الخلية الكبدية في جردان التجربة وفق اتجاهين: العلاج والوقاية من السمية الكبدية المُحدثَة برابع كلوريد الكربون Carbon tetrachloride (CCL4).

مواد البحث وطرائقه: أُجريت الدراسة على جردان ذكور من سلالة Wister في مجموعات يضم كل منها ثمانية جردان (مجموعة طبيعية، ومجموعة أعطيت جرعة مفردة من CCL4 (1ml/kg)، ومجموعة معالجة أعطيت العصارة بجرعة (0.5ml/kg) ثلاثة أيام متعاقبة بعد إحداث الأذية، ومجموعة وقاية أعطيت العصارة بجرعة (0.1ml/kg) ثلاثة أيام متعاقبة قبل إحداث الأذية، ومجموعة أعطيت العصارة بجرعة (0.1 ml/kg) ثلاثة أيام متعاقبة دون إحداث أذية كبدية، ومجموعة معالجة أعطيت دواءً مرجعياً بجرعة (1.35 ml/kg) ثلاثة أيام متعاقبة بعد إحداث الأذية، ومجموعة وقاية أعطيت دواءً مرجعياً ثلاثة أيام متعاقبة بجرعة (1.35ml/kg) قبل إحداث الأذية).

النتائج: أظهرت النتائج ارتفاعاً واضحاً في قيم كل من SGPT و SGOT، مع ظهور درجات عالية من التنكس الدهني Steatosis، والنخر Necrosis والالتهاب Inflammation الكبدية، وذلك في المجموعة المريضة مقارنة بتلك الطبيعية، كما أظهرت انخفاضاً واضحاً في قيم كل من SGPT و SGOT في مجموعات العلاج والوقاية بعصارة النبات مقارنة بالمجموعة المريضة التي أكدت نتائج الدراسة النسيجية بنقصان درجات التنكس، والنخر والالتهاب الكبدية. الاستنتاج: أثبتت الدراسة فعالية عصارة ثمار النبات في العلاج والوقاية من السمية الكبدية المُحدثَة باستخدام CCL4.

الكلمات المفتاحية: نبات الاكباليوم (قثاء الحمار) *Ecballium elaterium*، الكوكوربيتاسين (Cucurbitacin (Cuc)، رابع كلوريد الكربون (CCL4) Carbon tetrachloride، ناقله الأمين الآلاني SGPT، ناقله الأمين الأسبارتية SGOT.

\* قسم العقاقير - كلية الصيدلة - جامعة دمشق .

\*\* أستاذ - قسم العقاقير - كلية الصيدلة - جامعة دمشق .

\*\*\* أستاذ مساعد - قسم السموم وتأثير الأدوية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق .

## Study of Treatment and Prevention Activity for Plant Juice *Ecballium Elaterium* From Cucurbitacinaceae Family From Hepatotoxicity

Manal Darwish\*

Mohamed Isam Hasan Agha\*\*

Soufi Barkil\*\*\*

---

### Abstract

**Background & Objective:** Evaluation *Ecballium elaterium* fruits juice activity on hepatic cell level using experimental animals in two towards :hepatotoxicity treatment and prevention induced by Carbon tetrachloride (CCL<sub>4</sub>).

**Material& methods:** This effect was studied on Wister rats in groups: (Normal group, group given single dose of CCL<sub>4</sub>(1ml/kg), treated group given dose of *Ecballium elaterium* fruit juice (0.5ml) for three days consecutive after the injury inducing, prevention group given dose of *Ecballium elaterium* fruit juice (0.1 ml) for three days consecutive before the injury inducing, group given dose of juice equal to prevention dose(0.1ml/kg) for three days consecutive without inducing injury, treated group given dose of reference drug (1.35 mg/kg)for three days consecutive after the injury inducing, The prevention group given dose of reference drug (1.35 mg/kg)for three days consecutive before the injury inducing.

**Result :**Results showed clear increase in serum values of serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) and serum glutamic oxaloacetic transaminase(SGOT), with high degrees of hepaticsteatosis, necrosis and inflammation in illness group comparative with normal one, also showed clear decrease in values SGPT and SGOT for treatment and prevention plant juice groups comparative with illness one and which make sure by results of histology study in decrease degrees of steatosis, necrosis and inflammation of the liver.

**Conclusion:** The study comfier activity of plant juice in the treatment and prevention from hepatotoxicity induced by CCL<sub>4</sub>.

---

\* Dept. of Pharmacognosy-Faculty of pharmacy-Damascus University.

\*\* Prof. Dept. of Pharmacognosy-Faculty of pharmacy-Damascus University.

\*\*\* Dept. of Toxicology and Pharmacology-Faculty of pharmacy-Damascus University.

**مقدمة:**

cluster يضم 4-6 أزهار ذكورية، أمّا الثانية فتضم زهرة أنثوية مفردة.

التركيب الكيميائي Chemical composition: يضم نبات الاكباليوم عدة مقومات في عصارته السائلة، والخلاصة المكثفة لثمار النبات الناضجة هي<sup>2</sup> بروتينات proteins التي تراوح وزنها الجزيئي بين 103→13 KDa، وشحوم lipids، وسكاكر sugars، ومعادن minerals والكوكوربيتاسينات الشكل (2) التي تُصنّف بأنّها مجموعة من المركبات الفعالة، ثلاثية التربين triterpens، رباعية الحلقات tetracyclic، تختلف عن بعضها بعضاً بوجود مجموعة هيدروكسيل في المواقع C2، C3، C19، C24، وجود الوظيفة الكيتونية في الموقع C3، الرباط المزدوج بين C1 وC2 وبين C23 وC24 وبأسئلة مجموعة الهيدروكسيل في الموقع C26، كما تتميز بمرارة مذاقها<sup>2</sup>. يحتوي نبات الاكباليوم (قثاء الحمار) كوكوربيتاسينات من النوع (L and R، I، E، D، B) التي يُنسب إليها عدد كبير من النشاطات البيولوجية للنبات كمضاد للالتهاب anti-inflammatory<sup>3,5</sup>، ومضاد للنتشوءات الخلوية السرطانية anti-proliferation<sup>3</sup>، وعلاج الأمراض الفيروسية viral diseases (الانفلونزا، الزكام common cold والهريس النطاقي herpes zoster)<sup>4</sup>، وزيادة معدل ارتباط البيليروبين bilirubin مع الألبومين<sup>2</sup> وفي فعالية النبات على المستوى الكبدي<sup>6</sup>.

يقوم مركب Cuc B بالتقاط الجذور الحرة الناتجة عن استقلاب مركب CCL4 من خلال دوره كمضاد أكسدة<sup>7</sup> رغم تفاعله البطيء معها، كما يقوم بتحسين غشاء اليحلول (Lysosome) من هذه الجذور الحرة، ومن ثمّ يمنع خروج محتواه من أنزيمات الحلمهة (Hydrolytic enzyme) المسؤولة عن التبدلات البنيوية داخل الخلية لخلايا الفصيص المركزي التي تنتهي عادة بتمزيقها لغشاء البلازما<sup>6</sup>. كما يقوم كل من مركبات (Cuc، Cuc E

يشكل نبات الاكباليوم (قثاء الحمار) *Ecballium elaterium* (الفصيلة القرعية *Cucurbitaceae*) الشكل (1) الذي ينمو في إقليم البحر الأبيض المتوسط (سورية) بمكوناته الفعالة من الكوكوربيتاسينات *Cucurbitacins* ذات الأثر العلاجي الكبير مقوماً من المقومات المستخدمة منذ مدة طويلة في الطب الشعبي لعلاج العديد من الأمراض، خاصة استخدامه الواسع في أمراض الكبد، يضاف إلى ذلك استخدامه في علاج الروماتيزم rheumatism، والتهاب الأنف والجيوب sinusitis، كمسهل مائي hydragogue cathartic وكمدرر<sup>2</sup>.

التصنيف Classification<sup>1</sup>:

العائلة: Cucurbitaceae- Cucumber family

القرعية

الجنس: *Ecballium* A.Rich squiring cucumber  
الاكباليوم

النوع: *Ecballium elaterium* (L.)A.Rich

اكباليوم الاتريوم

Author: Carvon Linni, Sweden, 1707-

Achille Richard, France, (s)الباحثون: كارفون لينني 1778

إكل ريتشارد. 1794-1852.

الشكل Morphology<sup>1</sup>:

يتشكل النبات من جذوع لحمية ثخينة تتمدد على الأرض وتنفرش نحو الخارج ويُغطى النبات ككل ما عدا الأزهار برداء كثيف denes coat من شعر غليظ متيبس أبيض، أمّا الأوراق فتتمو في وضعيات متناوبة على طول الجذع، وتكون مثلثية الشكل، لحمية، خضراء شاحبة في الجانب العلوي وأكثر بياضاً في الجانب السفلي، كما يتصف النبات بوجود سويقات stalk ثخينة وطويلة نسبياً، وهو ليس كباقي أفراد العائلة القرعية فهو لا يملك محاليق. تنمو السوق المزهرة فتكون الساق الأولى ذات عنقود

الاستجابة الالتهابية يستطيع إطلاق جذور الأكسجين من المتقدرات، كما يقوم بتعزيز الاستماتة في الخلايا، لذا فإن ارتفاع فعالية TNF- $\alpha$  مرتبطة مع حدوث أمراضية التتسكس الدهني ومن ثمّ فإن احصار فعالية TNF-a قد يكون فعالاً في معالجة مرضى التتسكس الشحمي<sup>14</sup>.

وتملك الكوكوربيتاسينات القدرة على إحداث تبدلات مورفولوجية من خلال تأثيرها في بروتين هيكل الخلية وارتباطها بالمستقبلات القشرانية السكرية، ومن ثمّ منع الخلايا المصابة من النمو، أي إنّ احتواء هذه الخلايا على قطيرة دهنية أو تورم ناتج عن الالتهاب لن يؤدي إلى انفجارها أو تمزقها لأنها غير قادرة على التمدد، فالكوكوربيتاسينات تقوم بمعاكسة فعل مركب CCL4 من خلال زيادة قابلية الخلايا الكبدية على الحياة<sup>7</sup>.

السُميّة Toxicity: يعدّ قضاء الحمار نباتاً عالي السُميّة فمن غير المناسب استخدامه داخلياً نظراً إلى الاختلاف الكبير في فعالية مكوناته تبعاً للفصول (تكون فعالة جداً في شهر آب)، فضلاً عن أنّه مهيج شديد للسبيل الهضمي digestive tract، يسبب الإسهال diarrhea، والنزف hemorrhages، وإصابة الكلية kidney injuries ويكون مميتاً بالجرعات الكبيرة.

وتكون خلاصة النبات وخاصة ثماره غنية بالإلاتريوم (الخلاصة المُجففة) الذي قد تُحدث الجرعات العالية منه غثياناً، إقياءً وفي حالة تكرار استخدامه فإن عمله العنيف جداً في المعدة والأمعاء يُنتج التهاباً ربما يؤدي إلى الموت.

وقد قُدرت السُميّة الحادة acut toxicity المُحدثة بالعصارة الطازجة لثمار قضاء الحمار في ثلاثة أنواع من حيوانات، التجربة، فكانت LD50 نتيجة الحقن داخل الصفاق intraperitoneal كما يأتي<sup>15</sup>:

(Cuc B،I) بدور مضاد للالتهاب يتمثل بإنقاص النفوذية الوعائية لكل من الأنزيمات، والوسائط الالتهابية وارتشاح الخلايا الالتهابية، وكذلك إنقاص إنتاج البروستاغلاندين E2 المسؤول عن العملية الالتهابية<sup>7</sup>، ومن ناحية أخرى يقوم DHCD المُكتشف حديثاً بتنشيط الاستجابة الالتهابية من خلال تنشيط إنتاج الكميات الزائدة من أكسيد النتريك وارتشاح العدلات<sup>8,9</sup>. فضلاً عن الدور السابق لمركب Cuc B فإنه يقوم بدور ضاداً للمُستضد CD18 الذي عن طريقه تتم عملية التصاق الخلايا وتسربها الفعلي خلال الظهارة البطانية الوعائية<sup>10</sup> ومن ثمّ فإن الكوكوربيتاسينات تقوم بخفض درجة الالتهاب ومعاكسته كلياً عند حيوانات التجربة. ولما كانت حالة التتسكس الدهني تترافق مع الاستجابة الالتهابية فإن تنشيط الكوكوربيتاسينات للحالة الالتهابية، قد أسهم في إنقاص درجات التتسكس الدهني بشكل ملحوظ<sup>6,11</sup>.

وآلية حدوث التتسكس الدهني ليست واضحة تماماً، لكن غالباً ما تتضمن تداخلاً بالتنظيم الطبيعي لخلق البروتينات الشحمية lipoprotein كالبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة Very low density lipoproteins (VLDLs) التي تدخل مجرى الدم لتُحمل ثلاثي الغليسريد إلى الخلايا الأخرى، فزيادة إنتاج الجذور الحرة والمستقبلات التفاعلية التي يمكن أن تسهم في الأكسدة الشديدة للشحوم peroxidation وفي تضرر الغشاء، إذ إنّ الضرر في شبكة الهيولى الباطنية endoplasmic reticulum قد تؤدي إلى تنشيط بروتينات الخلق، ومن ثمّ خلق VLDLs، في حين تقترح بقية النظريات بأن تنشيط إطلاق البروتينات الشحمية قد يكون عاملاً آخر مؤثراً في هذه العملية<sup>14</sup>. كما يؤدي الالتهاب دوراً في إحداث أمراضية التتسكس الدهني، فالسيتوكين cytokine وعامل النخر الورمي ألفا Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) المسؤول عن

أمّا من حيث النوع فكان جذع النبات لحمياً، أوراقه قلبية بيضوية الشكل ذات حافات مسننة، أزهاره صفراء إبطية، ثماره بيضوية، زغباء متدلّية، وبذوره ملساء ذات لون بني غامق (قاتم)<sup>1</sup>، وقد تم وثق التعرف إلى النبات من قبل الأستاذ الدكتور عماد القاضي Prof. Dr Emad Al kade (أستاذ في كلية العلوم، قسم البيولوجيا والنبات)، علماً أن كتاب Treas and Evans pharmacognosy<sup>18</sup> سجّل وجود جنس ونوع وحيد للنبات المدروس.

وبعد جمع الثمار الناضجة عُصرت للحصول على العصارة الخام crude fruit ثم رُشحت لنزع البذور والأنسجة المتبقية ونُبذت بسرعة 5000 دورة/ دقيقة مدة 40 دقيقة، بعدها رشحت مرتين من خلال مراشح غشائية membrane filters أبعادها 0.45 µM حيث تم الحصول على عصارة رائقة (500 ml) على شكل سائل مائي شاحب، حُفظت في أنابيب معقمة عند درجة حرارة (-20°C) إلى حين العمل عليها.<sup>2,15</sup> وقد أُجريت مجموعة من الخصائص الكيميائية للتأكد من خلوص العصارة من بعض المركبات الفعالة التي توجد في النباتات عادةً كالانتراكينونات، والغلوكوزيدات القلبية، والسابونينات، والفلافونويدات والقلويدات.

كما أُجريت مجموعة من الفحوص الفيزيائية للوقوف على خصائص العصارة المستخدمة هي:

- الكثافة Density: أُخذت أحجام مختلفة من عصارة الثمار الرائقة وقيست كتلتها باستخدام الميزان الحساس، ثم حسبت الكثافة باستخدام القانون الآتي: (الكثافة = كتلة العينة/ حجم العينة) وكان الوسط الحسابي لكثافة العينات المقبسة (1.051 g/ml).
- قياس الباهاء pH: تم تحديد باهء العصارة الرائقة باستخدام مقياس الباهاء ذي المسرى الزجاجي، فكانت قيمته pH=6.

عند الفئران 902µl/kg mice، والجرذان 812 µl/kg rats، والأرانب 718µl/kg rabbits.

أمّا قيم الهيماتوكريت (حجم الخلايا المكّدة) hematocrit فقد زادت زيادة ملحوظة بنسبة 58% عند استخدام هذه العصارة وريدياً intravenously وذلك عند الأرانب، حيث كانت المشكلة الباثولوجية الرئيسية في البطين الأيمن right ventricles وقد جزم الباحثون أن سبب موت الحيوانات كان الاختناق asphyxia الناتج عن الوذمة الرئوية الممتدة والنزف داخل السنخ intra-alveolar.

ويؤدي التعرض له عينيّاً ocular إلى التهاب في ملتحمه conjunctivitis، ووذمة في القرنية corneal edema ووتآكل erosion. أمّا جليدياً فيحدث وخلال دقائق من التعرض تهيجاً في الغشاء المخاطي بدرجات متفاوتة من الوخامة (الشدة) وعند إعطائه أنفيّاً intranasal يُحدث تهيجاً للأغشية المخاطية يتظاهر بوذمة في الحنجرة pharyns، وزلة (ضيق تنفس) dyspnea، وربالة (سيلان اللعاب) drooling، وعسر بلع dysphagia، وإقياء وانسداد المسلك الهوائي العلوي upper airway obstruction.<sup>16,17</sup>

**الهدف من الدراسة:** هدفت هذه الدراسة إلى تقصي دور النبات في الوقاية والمعالجة من الأذيات الكبدية التي يمكن أن تنتج عن السموم والأدوية المختلفة.

#### المواد وطرائق العمل:

جمع النبات وتحضير العينة: جُمعت الثمار الناضجة (7kg) من محافظة درعا (جنوب دمشق)؛ وذلك في فصل الصيف (شهر آب) لأن المكونات تكون أكبر ما يمكن في الثمار الناضجة (ثمار متلونة بالأخضر المصفر). وقد جرى تعرف النبات من خلال الصفات المورفولوجية للجنس والنوع، فجنس الاكباليوم *Ecballium* الذي درس نبات مستلق (زاحف)، من دون محاليق، وحيد الجنس، ثماره لها شكل ثجاجة.<sup>1</sup>

- 3-التضحية بالحيوانات بعد 24 ساعة من حقن المادة السامة كبدياً.
- وتضمن هذا القسم المجموعات الآتية من الجرذان:
- المجموعة A2: مجموعة الوقاية بعصارة النبات التي أعطيت عصارة الثمار المنقاة حقناً داخل الصفاق ثلاثة أيام متعاقبة بجرعة تعادل (0.1ml/kg) قبل إعطاء الجرعة السامة.
- المجموعة A3: مجموعة الوقاية بمستحضر دوائي مرجعي، أُعطي فموياً ثلاثة أيام متعاقبة بجرعة تعادل (1.35ml/kg) قبل إعطاء الجرعة السامة.
- القسم الثاني: العلاج من سمية مركب رابع كلوريد الكربون حيث أُخضعت هذه المجموعات ضمن هذا القسم إلى:
- 1-إعطاء جرعة سامة كبدياً في اليوم الأول حقناً داخل الصفاق.
- 2-إعطاء عصارة ثمار النبات أوالمستحضر الدوائي المرجعي ثلاثة أيام متعاقبة.
- 3-التضحية بالحيوانات بعد ست وتسعين ساعة من إعطاء رابع كلوريد الكربون CCl<sub>4</sub>.
- وقد تضمن هذا القسم المجموعات الآتية من الجرذان:
- المجموعة B2: مجموعة عُولجت بعصارة ثمار النبات بجرعة تعادل ( 0.5ml/kg)حقناً داخل الصفاق ثلاثة أيام متعاقبة.
- المجموعة B3: مجموعة عُولجت بمستحضر دوائي مرجعي فموياً بجرعة تعادل (1.35 ml/kg) ثلاثة أيام متعاقبة.
- في نهاية العمل خدرت الجرذان، ومن ثم سحبت عينة دم من قلب الجرذ مباشرة، وذلك تمهيداً لمقايسة فعالية SGPT وSGOT(شركة Randox)، وذلك آلياً باستخدام جهاز OLYMPUS AU400، ثم جرت التضحية بالجرذان
- كما قيست أبعاد الثمرة (القسم المُستخدم) والبذور، وقد راوحت أبعاد الثمار الناضجة التي قيست بين(30-50 mm) طولاً و(15-25 mm) عرضاً، أمّا عدد البذور فكان ( 15- 20 ) بذرة في كل ثمرة، وراوح محتوى كل ثمرة من العصير بين (2-2.5 ml).
- جرعة عصارة ثمار النبات**: الوقاية LD<sub>50</sub>=1/8 ( 0.1 ml/kg ) من وزن الجرذ حقناً داخل الصفاق
- العلاج: LD<sub>50</sub>=1/16 (0.05 ml/kg) من وزن الجرذ علماً أن LD<sub>50</sub> عند الجرذان 812 µl/kg<sup>15</sup>.
- تحضير الجرذان وتقسيمها إلى مجموعات: طبق البحث على 56 جرذاً ذكراً من نوع Wister الشكل (3) أوزانها بين 245-28 غ، وزعت إلى ست مجموعات، كل مجموعة تحتوي 8 جرذان كالاتي:
- المجموعة N: المجموعة الشاهدة (جرذان سليمة أُخضعت لظروف بقية الحيوانات نفسها)، لم يقدم لها أي علاج خلال كامل الدراسة.
- المجموع A1: مجموعة شاهدة مريضة أُعطيت CCL<sub>4</sub>(Merck) بجرعة (1ml/kg) حقناً داخل الصفاق في اليوم الرابع من العمل دون أن تُعطى أي وقاية أو علاج.
- المجموعة D: مجموعة أُعطيت عصارة النبات المُنقاة بجرعة مساوية لجرعة الوقاية (0.1ml/kg) ثلاثة أيام متعاقبة حقناً داخل الصفاق دون إحداث أية أذية كبدية. في حين وزعت المجموعات الأخرى في قسمين:
- القسم الأول: الوقاية من سمية مركب رابع كلوريد الكربون CCL<sub>4</sub> حيث أُخضعت المجموعات ضمن هذا القسم إلى:
- 1-إعطاء عصارة النبات أو الدواء المرجعي مدة 3أيام متعاقبة.
- 2-إعطاء المادة السامة كبدياً في اليوم الرابع.

المعايير المصلية : بيّن الجدول (2) نتائج هذه المعايير على مجموعات الدراسة. أولاً: أظهرت الدراسة الإحصائية كما هو موضح في الشكل (4) أن :

متوسطات قيم SGPT للمجموعة المريضة A1 كانت أكبر على نحو معتد به جداً ( $p < 0.001$ ) من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة الطبيعية N، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

متوسطات قيم SGPT لمجموعة الوقاية بنبات الاكباليوم (قثاء الحمار) A2 كانت أصغر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة المريضة A1، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

متوسطات قيم SGPT لمجموعة الوقاية بقثاء الحمار A2 كانت أصغر على نحو معتد به ( $p < 0.05$ ) من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة الوقاية بالمستحضر المرجعي A3، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%، علماً أنه لم يكن هناك فارق ذو دلالة إحصائية بين المجموعة D والمجموعة الطبيعية N، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5% .

ثانياً: أظهرت الدراسة الإحصائية كما هو موضح في الشكل (5) أن :

متوسطات قيم SGOT للمجموعة المريضة A1 كانت أكبر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة الطبيعية N، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5% .

متوسطات قيم SGOT لمجموعة الوقاية بنبات الاكباليوم (قثاء الحمار) A2 كانت أصغر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة المريضة A1، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

لم يكن هناك فارق إحصائي بين متوسطات قيم SGOT لمجموعة الوقاية بنبات الاكباليوم (قثاء الحمار) A2

كلها عن طريق زيادة جرعة المخدر من الإيتر، ومن ثم عزل الكبد وحسبت نسبة وزنه إلى وزن الجسم، بعدها وضع الكبد مباشرة في عبوة خاصة تحتوي على الفورمول تمهيداً لإجراء الدراسة النسيجية.

الدراسة الإحصائية: جرى التعبير عن القيم كمتوسط حسابي  $\pm$  الانحراف المعياري وتقييم الأهمية الإحصائية للفروق بين متوسطات قيم SGOT، SGPT بتطبيق ANOVA بعد اختبار 's Multiple comparison Tukey، أمّا بالنسبة إلى الدراسة النسيجية فقد طُبّق اختبار-Kruskal-Multiple comparison test wallis statistic بعد اختبار 's Dunn's.

#### النتائج:

الفحص العياني: قبل إجراء الدراسة النسيجية على الكبد لمجموعات التجربة ومن خلال الفحص العياني، لوحظ ما يأتي:

في المجموعة الطبيعية كان لون الكبد وردياً قانئاً، وهو اللون الطبيعي للكبد، وفي المجموعة المريضة لوحظت بقع ذات لون أبيض تدل على وجود قطيرات دهنية في الكبد (تتكس دهني)، وأخرى بُنية قاتمة تدل على وجود خلايا في طور النخر، أمّا في مجموعات الوقاية والعلاج فاستعاد الكبد لونه الطبيعي الوردي بشكل ملحوظ مع وجود بقع صغيرة جداً بيضاء اللون ( قطيرات دهنية) عند بعض الجرذان.

الفحص الكمي: قيس الوزن الوسطي لمجموعات التجربة (الطبيعية، والمريضة، والموقاة بعصارة النبات) التي أُعطيت لها عصارة النبات بجرعة تعادل جرعة الوقاية قبل إحداث الأذية الكبدية) والمعالجة بعصارة النبات) وأوزان الكبد الوسطية لديها وحسبت النسبة بينهما، علماً أن نسبة وزن الكبد (8.6 g) إلى وزن الجسم عند المجموعة الطبيعية كانت 0.032، كما هو مبين في الجدول (1)<sup>12</sup>.

**الدراسة النسيجية:** قمنا بدراسة معالم التتسكس الدهني الشكل(8)، والنخر الشكل (9) والالتهاب الشكل (10) في الكبد لدى جردان المجموعة السليمة N والمجموعات (A1،A2،A3،B2،B3).

وقد وضع درجات للتغيرات النسيجية المرضية الحاصلة كما هو مبين في الجدول ( 3) بإشراف الأستاذ الدكتور شريف بركات Prof. Dr Shrif Barakat رئيس قسم التشريح المرضي في كلية طب الأسنان جامعة دمشق، وبالاعتماد على ما جاء في الدراسات العالمية<sup>5</sup> فكانت نتائج التشريح النسيجي باعتماد هذه الدرجات كما تبينها الجداول (4).

**أولاً:** أظهرت الدراسة الإحصائية الموضحة بالشكل (11) أن:

درجات النخر عند الوريد المركزي، والنخر عند المسافة البابية والالتهاب للمجموعة المريضة A1 كانت أكبر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة الطبيعية N، في حين أن قيم التتسكس الدهني الوريدي والتتسكس الدهني عند المسافة البابية للمجموعة المريضة A1 كانت أكبر على نحو معتد به من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة الطبيعية N، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5% .

درجات النخر عند الوريد المركزي، والنخر عند المسافة البابية، والتتسكس الدهني الوريدي والتتسكس الدهني عند المسافة البابية لمجموعة الوقاية بقضاء الحمار A2 كانت أصغر على نحو معتد به من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة المريضة A1، في حين أن قيم الالتهاب للمجموعة A2 كانت أصغر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة A1، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5% .

ومثيلاتها من مجموعة الوقاية بالمستحضر الدوائي المرجعي A3؛ وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%، علماً أنه لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين قيم SGOT للمجموعة D والمجموعة الطبيعية N، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

**ثالثاً:** أظهرت الدراسة الإحصائية كما هو موضح في الشكل (6) أن:

متوسطات قيم SGPT للمجموعة المريضة A1 كانت أكبر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من مجموعة العلاج بنبات الاكباليوم (قضاء الحمار) B2، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

متوسطات قيم SGPT للمجموعة المريضة A1 كانت أكبر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من مجموعة العلاج بالمستحضر الدوائي المرجعي B3، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

**رابعاً:** أظهرت الدراسة الإحصائية كما هو موضح في الشكل (7) أن:

متوسطات قيم SGOT للمجموعة المريضة A1 كانت أكبر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من مجموعة العلاج بنبات الاكباليوم (قضاء الحمار) B2، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

متوسطات قيم SGOT للمجموعة المريضة A1 كانت أكبر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من مجموعة العلاج بالمستحضر الدوائي المرجعي B3، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين قيم SGOT لمجموعة العلاج بالمستحضر الدوائي المرجعي B3؛ ومجموعة العلاج بنبات الاكباليوم (قضاء الحمار) B2، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.



**على مستوى المعالجة :** لوحظ من خلال مقارنة نتائج المجموعة المريضة بنتائج المجموعة المُعالجة نجاح استخدام عصارة الثمار في علاج السمية المُحدثة بمركب CCL4، حيث انخفضت قيم SGPT و SGOT بشكل ملحوظ كما تظهر الدراسات العالمية<sup>5</sup>، فقد نجح النبات بتحسين الاستقلاب الكبدي وتنشيط المناعة الخلوية لإزالة سمية CCL4 ومن ثمَّ خفض قيم SGPT، SGOT كما تظهر الدراسات العالمية<sup>6</sup>، علماً أن الانخفاض في قيم SGPT كان أكبر منه في SGOT، وذلك بسبب الأثر السلبي للعصارة في القلب والذي أكدته الدراسات العالمية<sup>12</sup>. وبالمقارنة بنتائج الدواء المرجعي نلاحظ تفوق عصارة النبات في علاج السمية المُحدثة بمركب CCL4، وذلك في خفض قيم SGPT، أمّا من حيث قيم SGOT فلم يكن هناك فارق في القيم .

وقد أظهر الفحص الكمي وبمقارنة الوزن الوسطي للمجموعة قبل العلاج بقتاء الحمار وبعده وأوزان الكبد والنسبة بينهما نلاحظ ازدياد هذه القيم بشكل طردي، وأن النسبة بينهما كانت قريبة جداً من الطبيعية. وقد جاءت الدراسة النسيجية لتؤكد المقارنة السابقة من خلال الانخفاض الملحوظ في درجات التخر، والتتسك والالتهاب بشكل خاص، كما بيّنت الدراسات المجراة مسبقاً<sup>6</sup>.

**على مستوى الوقاية:** أظهرت الدراسة فعالية عصارة النبات في وقاية الكبد من السمية وبشكل يوازي الفعالية الوقائية للمستحضر الدوائي المرجعي، حيث جرى الاستدلال على ذلك من خلال نتائج المعايير المصلية التي أبدت قيم SGPT و SGOT قريبة من قيم المجموعة الطبيعية، ومن خلال مظهر الكبد والدراسة النسيجية حيث كانت درجات التتسك والنخر والالتهاب مُنخفضة بشكل ملحوظ مقارنة بالمجموعة المريضة، وأقرب إلى درجات المجموعة الطبيعية ممّا يتفق مع الدراسات العالمية<sup>6</sup>. أمّا

لا يوجد فارق ذو دلالة إحصائية بين درجات النخر عند الوريد المركزي، النخر عند المسافة البابية، والالتهاب، والتتسك الدهني الوريدي والتتسك الدهني عند المسافة البابية لمجموعة الوقاية بقتاء الحمار A2 ومجموعة الوقاية بالمستحضر الدوائي المرجعي A3، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

لا يوجد فارق ذو دلالة إحصائية بين درجات (التخر عند الوريد المركزي، والتخر عند المسافة البابية، والالتهاب، والتتسك الدهني الوريدي والتتسك الدهني عند المسافة البابية) للمجموعة D والمجموعة الطبيعية N، وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

**ثانياً:** أظهرت الدراسة الإحصائية الموضحة بالشكل (12) أن:

درجات الالتهاب، والتتسك الدهني عند الوريد المركزي والتتسك الدهني عند المسافة البابية لمجموعة العلاج بنبات الاكباليوم (قتاء الحمار) B2 كانت أصغر على نحو معتد به جداً من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة المريضة A1، في حين أن قيم النخر عند الوريد المركزي للمجموعة B2 كانت أصغر على نحو معتد به من الناحية الإحصائية مقارنة بمثيلاتها من المجموعة A1، وكان متوسط قيم النخر عند المسافة البابية أصغر بفارق إحصائي عن مثيله في المجموعة A1 وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5% .

لا يوجد فارق ذو دلالة إحصائية بين درجات النخر عند الوريد المركزي، والنخر عند المسافة البابية، والالتهاب، والتتسك الدهني الوريدي والتتسك الدهني عند المسافة البابية للمجموعة B2، ومجموعة العلاج بالمستحضر الدوائي المرجعي B3 وذلك عند مستويي الدلالة 1% و 5%.

**المنافسة:**

بالنسبة إلى الفحص الكمي وبمقارنة الوزن الوسطي لمجموعة الوقاية بقتاء الحمار قبل التجربة وبعدها وأوزان الكبد والنسبة بينهما نلاحظ ازدياد هذه القيم بشكل طردي والنسبة بينها كانت مطابقة للطبيعية. ومن ناحية أخرى فإن حقن عصارة النبات بجرعة مساوية لجرعة الوقاية و بالمدة الزمنية نفسها، ودون إحداث أية أذية كبدية لم يُبد أي تغير ذي دلالة إحصائية في قيم الخمائر الكبدية، وكذلك الأمر على مستوى الدراسة النسيجية، ومن ثم فإن السُميّة الكبدية تُعرض الكوكوربيبتاسينات على الوقاية وعلاج الأذية الكبدية. وبمقارنة نتائج الدراسة لدى مجموعة الوقاية والعلاج باستخدام عصارة النبات تبيّن عدم وجود اختلاف معتد به إحصائياً بينهما، وذلك على المستويين المصلي والنسيجي، أمّا بالنسبة إلى الفحص

الكمي فقد كانت نتائج الوقاية أفضل من العلاج وأقرب إلى الوضع الطبيعي.

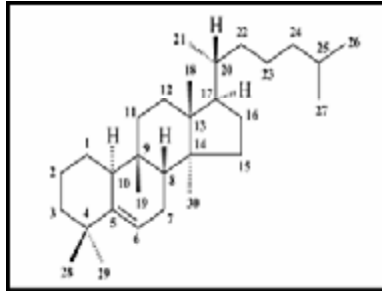
**الاستنتاج:**

أثبتت هذه الدراسة فعالية استخدام عصارة ثمار النبات في العلاج والوقاية من السمية الكبدية المحدثة به، مع عدم وجود فارق ذي دلالة إحصائية بين المجموعات الوقاية والعلاج.

ويوصى بإجراء دراسة سريرية لمعرفة مدى حدوث الفعالية ذاتها عند المتطوعين من البشر، إجراء دراسة لوضع الخلاصة في مستحضر صيدلاني مناسب للاستعمال البشري أو البيطري، كما يوصى بإجراء دراسة للتوافر الحيوي للمستحضر والمكونات الفعالة الرئيسية.



الشكل 1 : نبات ققاء الحمار (الثمار - البذور)



الشكل 2 : الصيغة العامة للكوكوربيبتاسين



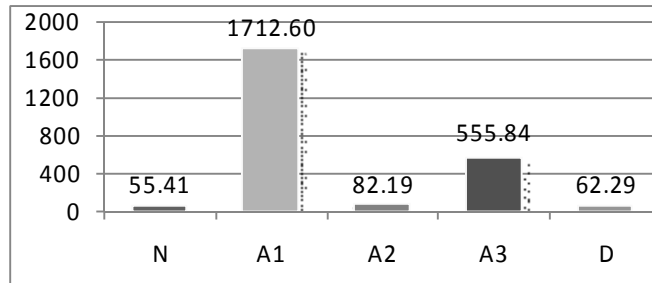
الشكل 3 : جردان التجربة

الجدول 1: نتائج الفحص الكمي للمجموعات المريضة والمعالجة والموقاة بعصارة النبات

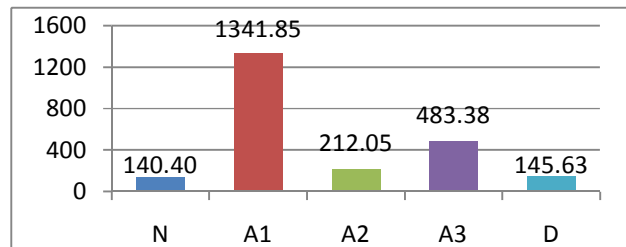
وزن الكبد/ وزن الجسم بعد التجربةg	وزن الكبدg	وزن الجسم بعد التجربةg	وزن الجسم قبل التجربةg	المجموعة
0.044	10.8	244.5	260	A1
0.032	8.5	264.5	255.2	A2
0.035	8.7	250.6	242.6	B2

الجدول 2: نتائج المعايير المصلية لمجموعات التجربة

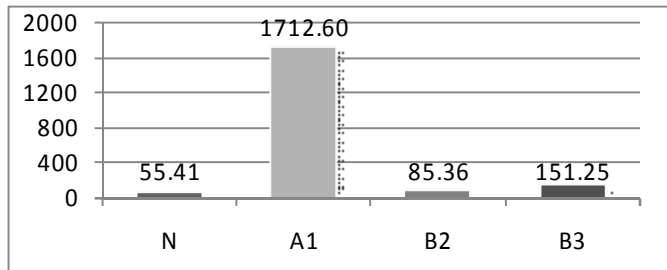
SGOT (IU/L)		SGPT (IU/L)		المجموعة
الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
10.544	140.4	6.698	55.4125	N
772.184728	1341.85	589.287497	1712.6	A1
83.4997519	212.05	19.8355696	82.1875	A2
218.086541	483.375	239.696981	555.8375	A3
34.381006	145.625	7.99882804	62.2875	D
25.7602372	138.19	13.5650746	85.36	B2
33.3112486	298.23	6.57853653	151.25	B3



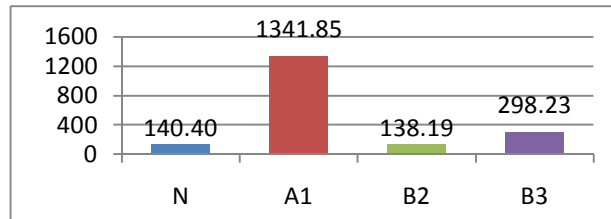
الشكل 4 : مقارنة قيم SGPT للمجموعات الطبيعية والمريضة والوقاية



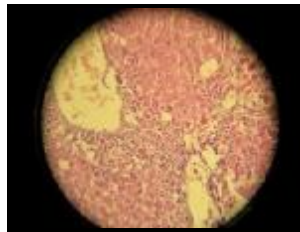
الشكل 5 : مقارنة قيم SGOT للمجموعات الطبيعية والمريضة والوقاية



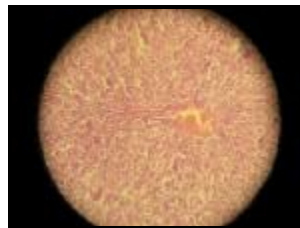
الشكل 6: مقارنة قيم SGPT للمجموعات الطبيعية والمریضة والعلاج



الشكل 7: مقارنة قيم SGOT للمجموعات الطبيعية والمریضة والعلاج



الشكل 8 : الالتهاب الكبدی عند جرذ مریض



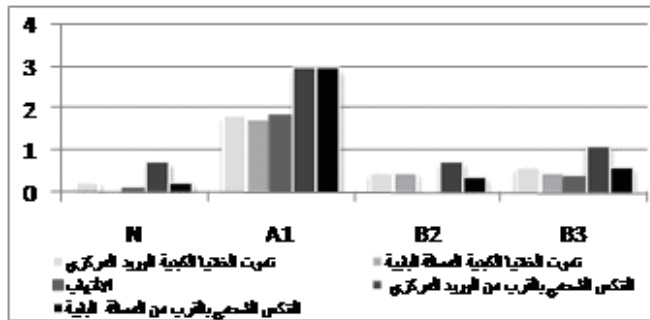
الشكل 9 : النخر الكبدی عند جرذ مریض



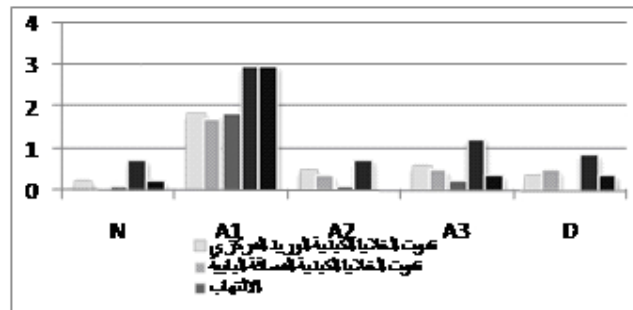
الشكل 10 : التتس الدهنی عند جرذ مریض

الجدول 3: درجات التغيرات النسيجية المعتمدة في الدراسة

التهاب Inflammation		التنكس الدهني Fatty Steatosis (عند المسافة البابية أو الوريد المركزي)		التنخر Necrosis (عند المسافة البابية أو الوريد المركزي)	
0	0	0	0	0 - 9 %	0
بؤرة أو فُصيص	1	1 - 24 %	1	10 - 29 %	1
أكثر من بؤرة أو فُصيص	2	25 - 50 %	2	>=30 %	2
		51 - 75 %	3		
		>75%	4		



الشكل 11: مقارنة التغيرات النسيجية للمجموعات الطبيعية والمریضة والوقاية



الشكل 12: مقارنة التغيرات النسيجية للمجموعات الطبيعية والمریضة والعلاج

الجدول 4: محصلة درجات التغير النسيجي عند مجموعات التجربة

رقم الحرد	1	2	3	4	5	6	7	8
المجموعة الطبيعية N	3	0	1	1	1	2	2	1
الشاهدة المريضة A1	12	12	12	9	12	12	11	12
الموقاة بعصارة النبات A2	3	0	4	1	2	2	2	0
الموقاة بالدواء المرجعي A3	7	0	2	2	2	3	3	5
الموقاة بعصارة النبات دون إحداث D	2	1	3	0	3	2	3	3
المعالجة بعصارة النبات B2	1	4	1	4	0	2	1	3
المعالجة بالدواء المرجعي B3	1	4	2	5	5	4	2	3

### Reference

- 1-George E . post , M.D , M.A ,D.D.S. Flora Of Syria ,Plasetine,And Sinai From The Tourusto Ramuhummedand From Mediteranean Sea To The Syrian Desert . The American press Beirut , Syria : PP 322-324 .
- 2-H`el`eneGreige-Gerges , RonyAbou Khalil , ElianeAbou Mansour , Jacques Magdalou , RamezChahine , Na`imOuaini. Cucurbitacins from Ecballium elaterium juice increase the bindingof bilirubin and ibuprofen to albumin in human plasma,J Chemico- Biological intraction . 2007 May ; 169 : 53-62.
- 3-Mrs.SumonthipKongtun,WeenaJiratchariyakul.Chemical study of bioactive constituents from Trichosanthes cucumerina root and fruit juice . 2003 : PP 20-21- 45-52-53-55-57-58-59.
- 4-EssamM.A.HobAllah,SaidI.A.Shalaby.Herbal compositions and treatment methods , J U.S.Patent .2004 Jul; 7 : 297-350.
- 5-M.AhmadAgil,S.Risco,M.Miro,M.C.Navarro,M.A.Ocete and J.Jimenez.Analgesic and Antipyretic Effects of Ecballium elaterium (L.)A.Richard.Extract in Rodents ,J phytotherapyreserach .1995 ; 9 : 135-138.
- 6-Ahmad Agil,ManuelMiro ,Jose Jimenez,JoseAneiros,M.DoloresCaracuel,Andres Garcia-Granados,andM.Concepcion Navarro. Isolation of an anti-hepatotoxic principle from the juice of Ecballium elaterium,J Planta Med . 1999 ; 65 : 673-675 .
- 7--Fathi T. Halaweish,JuditBartalis.Method of using cucurbitacins compounds , J US Patent Application Puplacation . 2007 March : PP 11- 12 -16.
- 8-Jian Chao Chen,a Ming Hua Chiu, a Rui Lin Nie. Qiuc. Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: structures and biological activities, J Nat.Prod. Rep . 2005 April ; 60 : 391-392.
- 9-Chang Seok Park, Hyun Lim, Kee Jung Han. Inhibition of Nitric Oxide Generation by 23,24-Dihydrocucurbitacin D in Mouse Peritoneal Macrophages, J Pharmacology and Experimental Therapeutics . 2003 January ; 309 : 705-710 .
- 10- L. L. Musza, P. Speight, S. McElhiney. Cucurbitacins, Cell Adhesion Inhibitors from Conobeascoparioides, J Nat. Prod . 1994 ; 57 : 1498- 1502.
- 11- Karen E.Stine ,Thomas M.Brown .Biotransformation,Neurotoxicology , Hepatotoxicology , Renal toxicology , Halogenated Hydrocarbons . Principles of toxicology second edition , printed in London, UK by Infoma health care . 2004 : PP 41-211-225-228-241-341.
- 12- John A.Timbrell. Biochemical Mechanisms of Toxicity: Specific Examples . Principles of biochemical toxicology 4thed .Informa Health care New York , London .2008 : PP 308.
- 13- Khatib s. Y, Mahmoud i. I, Hasan Z.A. Effects of crude Ecballium elaterium juice on isolated rabbit heart , the international journal pharmacognosy .1993 ; 31 : 259-268 .
- 14- Karen E.Stine ,Thomas M.Brown . Principles of toxicology second edition , printed in London, UK by Infoma health care . 2006 : PP 135-168-211-224-226-227-297-340.
- 15- A. S. Salhab, H.H. Elayan, M.N. Gharaibeh and S. Amr. The Acute Toxicity of the Juice of Ecballium Elatrium (L.) A. Rich, J Crude Drug Res . 1986 ; 13 : 11.
- 16- Raikhlin-Eisenkraft B, Raikhlin-Eisenkraft B, Bentur Y. .Ecbalium elaterium (squirting cucumber)-remedy or poison?, J Clinic Toxicol . 2000 June ; 38 : 305-308.
- 17- Eray O, Tuncok Y, Eray E, Gunerli A, Guven H . Severe uvular angioedema caused by intranasal administration of Ecbalium elaterium , J Vet Hum Toxicol . 1999 December ; 41 : 376-377.
- 18- William Charles Evans.Trease And Evans Pharmacognosy fourteenth edition . Printed and bound in Great Britain by the Bath Press, Bath . 1998 : pp 44 .

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/1/27.

تاريخ قبوله للنشر 2011/7/14.