

دراسة تأثير خلاصة نبات العطرة في تقبض وريد الباب الكبدي المعزول من الأرنب

الدكتور وائل الأغواني*

الدكتور جهاد حربالي**

المخلص

خلفية البحث وهدفه: دُرِسَ التأثير الإرخائي لخلاصة أوراق نبات العطرة *Pelargonium odoratissimum* وذلك في كل من التقلصات الذاتية التلقائية، وتلك الحادثة بالنورأدرينالين للمستحضرات المجهزة من وريد الباب الكبدي المعزول من الأرنب.

مواد البحث وطرائقه: دُرِسَ أولاً تأثير الخلاصة في التقلصات الذاتية التلقائية للألياف الوريدية بعد اقتطاعها طولياً، وذلك بالإضافة المتدرجة والتراكمية للخلاصة النباتية (cumulatively) إلى الحمام المائي الحاوي لهذه المستحضرات. وفي مجموعة أخرى من التجارب جرى تقليص المستحضرات الوريدية بالنورأدرينالين (N.E) ومن ثم إضافة الخلاصة بالطريقة السابقة نفسها. قِيسَتِ التقلصات وتغيراتها بواسطة جهاز العمل على الأعضاء المعزولة (I.O.S)، قِيَمَتِ فعالية الخلاصة استناداً إلى تأثير النيفيديبين، الموسع الوعائي النموذجي، في المستحضرات الوريدية نفسها. النتائج: أظهرت الخلاصة فعلاً إرخائياً واضحاً وقوياً في كل من حالتي التقلصات الذاتية وتلك المعززة بالنورأدرينالين، كما أثبتت هذه الخلاصة قدرتها على تعزيز الفعل المرخي الوعائي للنيفيديبين.

الاستنتاج: نبات العطرة *Pelargonium odoratissimum* تأثير ارتخائي واضح يحتاج إلى متابعة حثيثة لإيضاح الآليات وعزل المكونات الفعالة أيضاً.

الكلمات المفتاحية: العطرة *Pelargonium odoratissimum*، وريد الباب الكبدي، النورأدرينالين، النيفيديبين، التقلصات الذاتية التلقائية.

* قسم العلوم الصيدلانية - كلية الصيدلة - الجامعة الدولية الخاصة للعلوم والتكنولوجيا - غباغب - درعا.

** قسم العلوم الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

Study the Effect of *Pelargonium Odoratissimum* On the Contraction of Isolated Rabbit Portal Vein

Wael Al-Aghawani*

Jehad Harbali**

Abstract

Background& Objective: The relaxant effect of ethanolic extract of *Pelargonium odoratissimum* was studied on both spontaneous and Noradrenaline-induced contraction of isolated strips prepared from rabbit portal vein.

Materials & Methods: First, the effect of the extract was examined on spontaneous contraction of longitudinal-cut portal fibers, the extract was added cumulatively to tissues baths. In another groups of experiments, the portal fibers were contracted by Noradrenaline (N.E) and then the extract was added similarly as previous. The changes in contraction were measured and recorded by isolated organ system (I.O.S). The effect of extract was evaluated and compared by the effect of *Nifedipine*, the standard vasodilator agent, in the same portal preparations.

Results: the extract exhibited profound and strong relaxant effect on both spontaneous and N.E- induced contraction of portal preparations. Indeed, the extract potentiates the vasorelaxing effect of *Nifedipine*.

Conclusion: *Pelargonium odoratissimum* has obvious relaxant effect that should further investigate to illustrate the mechanisms, with isolation of related active compound(s).

Key words: *Pelargonium odoratissimum*, portal vein, Noradrenaline (N.E), Nifedipine, spontaneous contraction.

* Department of pharmaceutical science, Faculty of pharmacy, the International University for science and technology (IUST), Jebab, Daraa.

** Department of pharmaceutical science, Faculty of pharmacy, Damascus University.



الشكل 1: أوراق نبات العطرة.

ومن الناحية العلمية فإن الدراسات عليه شحيحة جداً، ومن بينها ما يتعلق بالزيت العطري للعطرة الذي أظهر فعالية بوصفه مضاداً حيويًا¹⁵ وذلك مع غناه بالعديد من المكونات الفعالة¹⁶؛ وخاصة الفلافونويدات المعروفة بفعاليتها الوعائية وتحديداً في إحداث توسع وعائي كمركب Quercetin، الذي أُكِّدَت في أحد البحوث فعاليتيه المثبطة للتقلصات التلقائية الذاتية لألياف الوريد البابي الكبدي¹⁷ ومركب linalool ذي الفعالية المرخية للشريان الأبهر¹⁸.

وبناء على ما تقدم، ونظراً إلى قلة واضحة في الدراسات العلمية على نبات العطرة، وعلى احتوائه مركبات موسعة وعائية وجدنا أنه من المناسب أن تكون فاتحة الاستقصاء عن خواص هذا النبات هي في تحري أثر خلاصته في تقلصات وريد الباب الكبدي المعزول من الأرنب، نظراً إلى أهمية هذا الوريد القصى بوصفه جزءاً من الجملة الوعائية كما أوضحنا أعلاه؛ وعلى وجه الخصوص تأثير خلاصة العطرة في كل من التقلصات التلقائية الذاتية للوريد وتلك المحدثة بالمقلص الوعائي النور أدريالين.

طرائق العمل:

مواد العمل:

المواد الكيميائية والدوائية: استعملت المواد الآتية: النور أدريالين Noradrenaline، والأسيتيل كولين Acetylcholine، والنيفيديبين Nifedipine.

مقدمة:

أثار الوريد البابي الكبدي (portal vein)، بصفته جزءاً من الجملة الوعائية الوريدية، كثيراً من الاهتمام والبحوث نظراً إلى تمتعه بصفات فيزيولوجية مهمة جعلته وما زال هدفاً لكثير من الدراسات والبحوث²¹، وينبع هذا الاهتمام بالوريد البابي كونه يبدي تقلصات وعائية ذاتية وهذه التقلصات حساسة جداً للتغيرات في الكالسيوم خارجي المنشأ³، مما جعله يقدم نموذجاً جيداً لدراسة تأثير كثير من المواد والعقاقير في التقلصات الوعائية وتفحصها^{4,5} خاصة في حالات اختبار التأثير المخفض للضغط الدموي⁷. وهو هنا يكتسب أهمية خاصة تؤدي أحياناً إلى إعداد نموذج تجريبي دراسي عليه⁸. ومن جهة أخرى فالوريد البابي الكبدي يشكل محوراً أساسياً في الدوران الكبدي الذي يعد مدخلاً للعملية الامتصاصية⁹، وبذلك يلفت الأنظار إلى كثير من الحالات المرضية التي تصيب الجهاز الهضمي بأقسامه المختلفة¹⁰، وخاصة تلك التي يحدث فيها ارتفاع تال (ثانوي) في ضغط الوريد البابي الكبدي الدموي portal hypertension^{11,12}. ومن أهم الحالات التي يحدث فيها ارتفاع ضغط الدوران البابي الكبدي حالة تشمع الكبد Cirrhosis¹³، ومن هنا تأتي أهمية البحث في المواد المختلفة التي قد تحدث إرخاء، أو تؤثر في الحركات التقلصية الذاتية أو المحدثة للتقلصات في ألياف الوريد البابي الكبدي¹⁴.

ونبات العطرة *Pelargonium odoratissimum*، العائد للفصيلة الفوية Geraniaceae. من النباتات الشائعة والمنتشرة في البيئة المحلية، الشكل رقم 1. وهو نبات معمر دائم الخضرة وتبقى أوراقه يانعة.

بالإضافة المتدرجة والتراكمية cumulatively (جرعة إثر جرعة) لمحلول الخلاصة إلى الحمام المائي المعلقة ضمنه هذه المستحضرات، ومن ثم ملاحظة التغيرات الحاصلة على هذه التقلصات. أُضيفت الخلاصة بعد إذابة 20 ملغ من مسحوقها الجاف في 250 مكرولتراً من سائل كريبس المستخدم، وأضيف من هذا المحلول إلى الحمام المائي بواسطة المحقن الآلي. أُضيفَ إلى مجموعة الحلقات الشاهدة سائل كريبس فقط بالطريقة نفسها، وبالأحجام نفسها المضافة إلى المستحضرات المعالجة بالخلاصة. أُجريت هذه التجارب على مجموعتين من ألياف الوريد، الأولى سليمة البطانة والأخرى منزوعة البطانة.

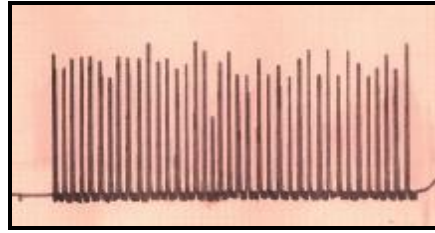
بلاستيكية ذات رأس قطني، وتم التأكد من ذلك بغياب الاستجابة الارتخائية للأستيل كولين.

غسلت بعد ذلك المستحضرات بمحلول كريبس عدة مرات وبقيت مدة توازن لا تقل عن 30 دقيقة أخرى، وأصبحت بذلك جاهزة للدراسة واختبار تأثير الخلاصة النباتية. عدد المستحضرات الوعائية في كل تجربة 8، بحيث تكون كل منها مأخوذة من حيوان مختلف.

خطة الدراسة Protocol:

تأثير الفعل المرخي للخلاصة النباتية في التقلص التلقائي (Spontaneous Contraction) ودور البطانة:

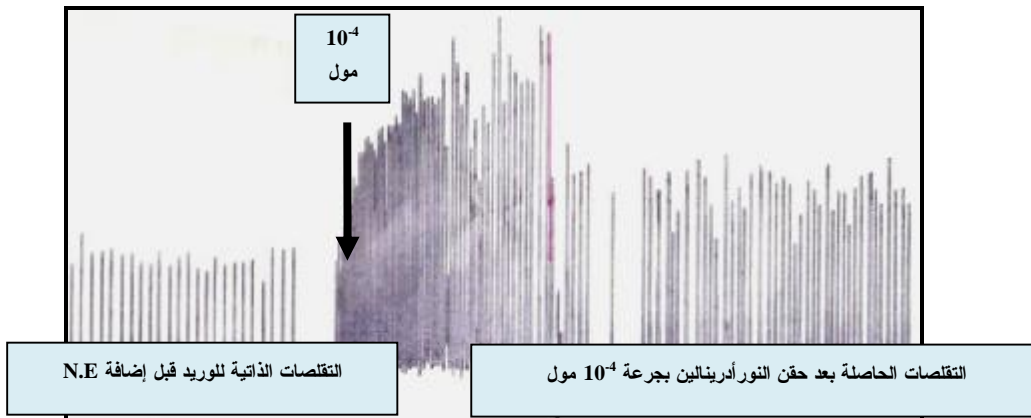
بعد ثبات التقلصات التلقائية أو الذاتية للمستحضرات الوعائية عند مستوى معين (الشكل 2)، يبتدىء العمل



الشكل 2: التقلصات التلقائية (spontaneous contraction) لوريد الباب.

الفعل المرخي للخلاصة النباتية ودور البطانة في التقلص الحادث بتأثير النورأدرينالين:

الجرعة المناسبة من النورأدرينالين (NE) التي استخدمت في هذه المجموعة من التجارب كانت بتركيز 4-10 مول، وذلك بعد عدد من الاختبارات قمنا بها ووجدنا أن هذه الجرعة تسبب تقلصاً واضحاً ومتميزاً عن التقلصات الذاتية ودون الوصول إلى حالة تقلصية طورية (Phasic contraction)، الشكل 3.



الشكل 3: تقلصات في الوريد البابي الكبدي بتأثير النورأدرينالين.

طُبِّقَ اختبار ستودنت (Student Test) للعينات صغيرة الحجم والمستقلة للمقارنة بين المجموعات المعالجة بالخلاصات النباتية والشاهدة. ويعتمد مستوى تقدير الأهمية الإحصائية P لتحديد الفروقات المعتد بها وإقرارها بين المجموعات المختلفة عند مستوى مساوٍ أو أقل من 5% ($P \leq 0.05$). ومن أجل تعبير مناسب واضح لقوة الخلاصة النباتية الإرخائية وتغيُّر هذه القوة بتغيُّر الظروف التجريبية المختلفة حُسِبَتْ جرعة الخلاصة المسببة لـ 50% من الارتخاء (IC50) بطريقة رياضية اعتماداً على الخط البياني والمعادلة اللوغاريتمية التي تربط بين المتغيرين الرئيسين، الجرعة والنسبة المئوية للارتخاء.

النتائج:

أظهرت الألياف الوريدية بعد نحو 30 دقيقة من تعليقها حركة تقلصية ذاتية (من تلقاء نفسها) متميزة، وذلك بتواتر (frequency) متوسط بلغ 0.6 ± 5.4 تقلصاً/دقيقة، وبقوة تقلصية بلغ مداها الأعظمي وسطياً (resting tension) 0.06 ± 0.59 غراماً، الشكل 2.

تأثير الخلاصة في التقلص التلقائي spontaneous contraction:

مع البطانة: أحدثت خلاصة العطرة ارتخاءً واضحاً للتقلصات التلقائية للوريد مقارنة بمجموعة الشاهد ($P \leq 0.05$)، التي سُرِّبَ الحامل المائي (سائل كريبس) لها، الشكل 4، حُسِبَ مقدار الخلاصة المسبب لـ 50% من الارتخاء بيانياً (IC50) وكان مقداره 645 ملغ/ لتر.

بعد حقن النورأدرينالين بتركيز 4-10 مول واستقرار التقلصات وانتظامها لجأنا إلى الإضافة المتدرجة والتراكمية cumulatively لخلاصة العطرة كما فعلنا سابقاً ولمجموعتين مختلفتين إحداهما سليمة والأخرى منزوعة البطانة. أضيف إلى مجموعة الحلقات الشاهدة سائل كريبس فقط بالطريقة نفسها، وبالأحجام نفسها المضافة إلى المستحضرات المعالجة بالخلاصة.

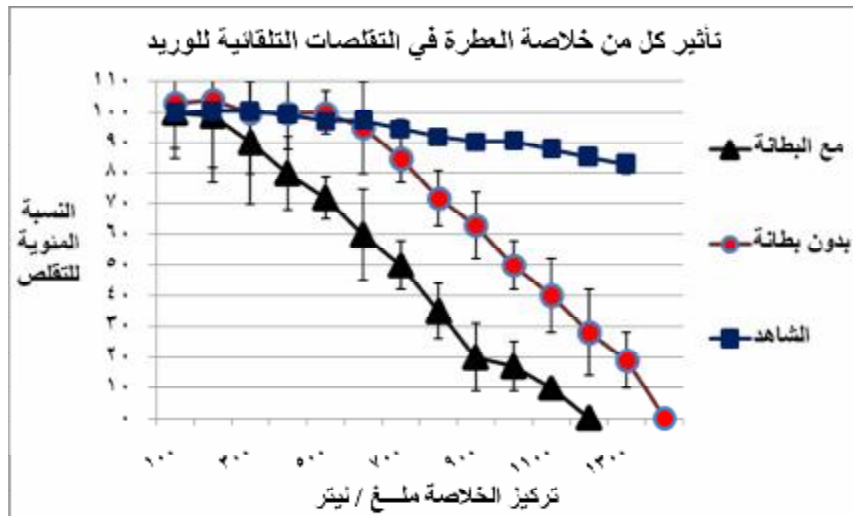
تأثير عقار النيفيديبين Nifedipine في التقلصات الذاتية والمحدثة بالنور أدرينالين:

نُفِذَتْ مجموعة تجارب أعطي فيها الموسع الوعائي النيفيديبين في مستحضرات الوريد لتبيان تأثيره في التقلصات الذاتية، وتلك المحدثة بالنور أدرينالين.

تأثير الحضانة المسبقة للمستحضرات الوريدية بخلاصة العطرة في الأثر الدوائي لعقار النيفيديبين:

كان الهدف هذه التجارب تبيان الفائدة من وجود خلاصة العطرة على الفعل المرخي للنيفيديبين للتقلصات التلقائية، إذ حُضِنَتْ الألياف الوريدية بالخلاصة (500 ملغ/ لتر) مدة نصف ساعة قبل تطبيق النيفيديبين.

الدراسة الإحصائية: قدمت النتائج على شكل نسب مئوية لتثبيت تقلصات الوريد البابي سواء تلك التلقائية أو المحدثة بالنورأدرينالين N.E بفعل تأثير الخلاصات بجرعاتها المختلفة (الارتخاء)، وكان التعبير عنها على الشكل الآتي: الوسطي \pm الخطأ المعياري للوسطي \pm Mean Standard error of mean.



الشكل 4: تأثير خلاصة العطرة في التقلصات الذاتية للوريد البايي بوجود البطانة أو عدم وجودها.

دون بطانة: تأثير الخلاصة في التقلص الحادث بالنورأدرينالين

أحدثت الخلاصة ارتخاءً للتقلصات التلقائية للوريد مقارنة

بمجموعة الشاهد ($P \leq 0.05$)، الشكل 4. إلا أن الأمر تطلب

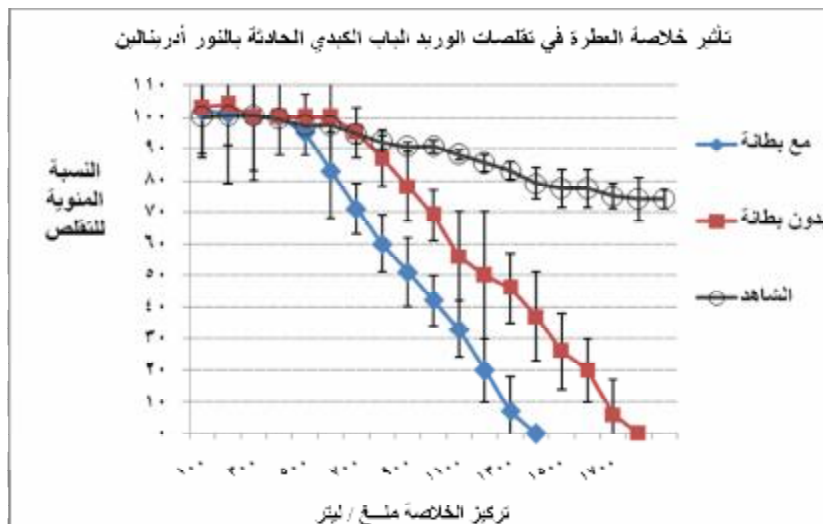
جرعات أكبر في هذه الحالة. وبلغ مقدار الـ IC_{50} 891

ملغ/ لتر.

وكانت الخلاصة أقوى في حالة وجود البطانة بشكل

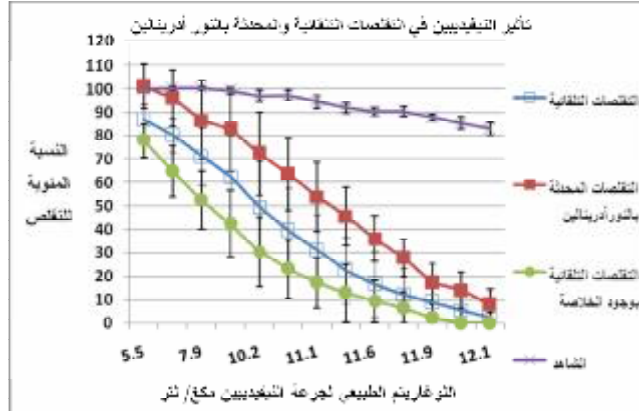
واضح، الشكل 5. وبلغت قيم الـ IC_{50} بوجود البطانة أو

عدم وجودها: 875 و 1169 ملغ/ لتر على التوالي.



الشكل 5: تأثير خلاصة العطرة الإرخائي في التقلصات المحدثة بالنورأدرينالين.

تأثير عقار النيفيديبين Nifedipine في التقلصات الذاتية والمحدثة بالنورأدرينالين: وجود العطرة فعلة المرخي هذا. كما أنه ثبت وبشكل واضح، ولكن بجرعات أكبر التقلصات الحادثة بسبب النيفيديبين اختفاء الحركات التقلصية التلقائية للألياف الوريدية وبشكل تدريجي متناسب مع الجرعة، وعزز



الشكل 6: تأثير النيفيديبين في التقلصات التلقائية والمحدثة بالنورأدرينالين ودور الخلاصة في دعم تأثيره.

مستوى تقلص $90 \pm 12\%$ ، والفارق الإحصائي مع الشاهد بحسب اختبار ستودونت بدأ مع الجرعة 400 ملغ/ لتر ($P \leq 0.05$) مستمراً حتى نهاية التجربة وتلاشي التقلصات التلقائية كلها. أمّا في حالة الحلقات سليمة البطانة فقد احتاج الأمر إلى جرعات أكبر، إذ إنَّ التأثير المرخي بدأ مع الجرعة 700 ملغ/ لتر. إن هذا التأثير في الحركات التقلصية التلقائية يدل على قدرة الخلاصة على الحد من دخول الكالسيوم خاصة الخارجي المنشأ الذي يبدئ عملية التقلص²⁵. وفي بحوث شبيهة تم تأكيد الفعل المثبط لتقلصات ألياف الوريد البابي الكبدى لخلاصات نباتية أو مواد معزولة منها وإثباتها؛ ففي دراسة واسعة أجراها Witness D.H وزملاؤه²⁶ على تأثير خلاصة نباتية في تقلصات وريد الجرد البابي، أظهرت الخلاصة قدرة على تثبيط واضح للتقلصات الذاتية رغم تأثير مقلص مبدئي تظهره هذه الخلاصة. وتبعاً لذلك فقد استنتج أن تلك الخلاصة تملك فعلاً موسعاً وعائياً قد يكون فاتحة لدراسة تأثيرها المحتمل المخفض للضغط.

المناقشة:

أظهرت النتائج صفةً واضحةً لخلاصة العطرة في الإرخاء لتقلصات الوريد البابي سواء تلك التلقائية أو الحاصلة استجابة لتنبية النورأدرينالين. والألياف العضلية الملساء في الوريد البابي الكبدى هي من بين الألياف القليلة في الجملة الوعائية التي تبدي حركة ذاتية مميزة كانت محوراً لدراسات عديدة تتناول خلفياتها والعوامل المنظمة لها^{20، 21}. وقد أكد الباحث Huang وزملاؤه أن حركة أيونات الكالسيوم عبر القنوات المتوضعة على الغشاء العضلي تؤدي الدور الأساسي في توليد هذه الحركات التقلصية ذات الطبيعة المنتظمة، هي بمنزلة نظم طبيعي للألياف الملساء الموجودة في الوريد البابي الكبدى rhythmicity ناشئة عن توليد ذاتي محوره الكالسيوم ومخترناته وقنواته^{22، 23، 24}. وفي دراستنا الراهنة أحدثت الخلاصة تأثيراً مرخياً ملموساً استطاع تقريباً أن يثبط تماماً هذه التقلصات الذاتية ويجعلها تقترب من الصفر كما هو واضح من الشكل 4. ففي حالة الألياف سليمة البطانة بدأ الفعل الإرخائي عند الجرعة 300 ملغ/ لتر عند

المواد يعزى في أحيان شتى إلى التأثير المباشر في حركة أيونات الكالسيوم، وذلك بالنظر إلى أهمية أيونات الكالسيوم بالحركة النقلية في الوريد البابي³، فعلى سبيل المثال أوضح *Telang RS* زملاؤه أن الفعل المرخي للأدينوزين على ألياف الوريد البابي له علاقة مباشرة بتنشيط إطلاق أيونات الكالسيوم من مخزنته الداخلية². إلا أن الحال قد لا يكون دوماً كذلك، فهناك عوامل أخرى مهمة تسهم في العملية الإرخائية^{29، 30}. ولدى متابعة تحري تأثير الخلاصة ودور البطانة في ذلك، أثبتت الخلاصة أنها أقوى عندما تكون البطانة سليمة. وقد ابتدأ تأثير الخلاصة عند المستحضرات سليمة البطانة مع جرعة 600 ملغ/ لتر ومع تتابع الإعطاء حصلنا على ارتخاء كامل. ويمكن مقارنة تأثير وجود البطانة من خلال قيم الـ IC50 التي كانت 875 و 1169 ملغ/ لتر على التوالي. وبذلك أظهرت النتائج أن لوجود البطانة دوراً معزراً في الفعل المرخي لخلاصة العطرة في نمطي التقلص السابقين المدروسين: التلقائي والطورى. وتحصل عملية الارتخاء أو التوسع الوعائي من خلال عدة آليات ومستويات، ومن أهم العوامل التي يكون لها أحياناً دور فعال: البطانة أو المواد المشتقة منها مثل أكسيد الآزوت^{31، 32}.

بالنتيجة، يمكن القول: إن لنبات العطرة *Pelargonium odoratissimum* تأثيراً ارتخائياً واضحاً للوريد البابي الكبدي أبدته خلاصتها، وهذا التأثير يبدو أنه يعتمد أساساً على تنشيط دخول الكالسيوم، مع دور جزئي للبطانة. وذلك يوجه بقوة، كمقترحات مستقبلية للدراسة، صوب التعمق أكثر في تلك الآليات، ولعله من المناسب حينها استعمال مقلصات أخرى للألياف الوريدية الملساء مثل كلور البوتاسيوم KCl والكافيين Caffeine. وستكون الدراسة أشمل وأدق مع عزل المكونات الفعالة، ودراسة آلية تأثيرها مباشرة.

يحدث النورأدرينالين (NE) التقلص في الأوعية الدموية عبر تنبيه مستقبلات α_1 ²⁷، يلي ذلك عدة حوادث أبرزها ارتفاع تركيز المرسال الخلوي الثانوي inositol 1,4,5-triphosphate [Ins(1,4,5)P3] الذي يعزى إليه دور في تحرير الكالسيوم المؤثر المباشر في عملية التقلص من مخزنته الداخلية عبر تنبيه مستقبلات خاصة بهذا المركب²⁷. وكما شاهدنا في دراستنا فإن النورأدرينالين سبب التقلص في المستحضرات الوريدية بصورة تجلت في ازدياد سعة التقلصات التلقائية بصورة واضحة والحصول على تقلصات طورية مديدة (phasic contraction)، الشكل 3. كما كان تأثير الخلاصة مرخياً ومثبطاً للتقلصات الذاتية الوريدية (spontaneous contraction)، فإنه أيضاً كان مرخياً للتقلص المحدث بالنورأدرينالين، الشكل 5، ولكن بجرعات أكبر. وإذا أخذنا هذه المعطيات مع النتائج المستحصلة في حالة التقلصات الذاتية لا بد من التفسير المبني على أن الإرخاء له علاقة مباشرة في حركة أيونات الكالسيوم خاصة الداخلية. ويعزز هذا المآل ما حصلنا عليه في حالة النيفيديبين، وهو من الموسعات الوعائية التي تعمل على إرخاء العضلات الملساء (smooth muscle) في جدران الأوعية عبر لجم دخول الكالسيوم من القنوات السطحية خاصة قناة الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج L-type calcium channels²⁸. إذ سبب هذا العقار تنشيطاً كاملاً للحركات النقلية سواء التلقائية أو المحدثه بالنورأدرينالين. إن وجود الخلاصة المسبق مع الألياف الوريدية أعطى تازراً قوياً لفعل النيفيديبين في حالة التقلصات الطورية الناجمة عن النورأدرينالين (phasic contraction) وتجلي ذلك في انخفاض الجرعات اللازمة للإرخاء مقارنة بالمستحضرات التي استعمل فيها النورأدرينالين وحده الشكل 6. واستنتج كثير من الباحثين أن الفعل المثبط لتقلصات الألياف الوريدية العائد لبعض

References

- 1- Ojewole J et al. Cardiovascular effects of *Persea Americana* Mill (Lauraceae) (avocado) aqueous leaf extract in experimental animals. *Cardiovascular Journal OF South Africa*, 2007, (18) 2, 69-76.
- 2- Telang RS, Tripathi HC, Mishra SK, Raviprakash V. Adenosine affects the calcium dynamics of rat portal vein. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2003 Jun;23(3):181-92.
- 3- Burt RP. Depletion of Ca²⁺ from intracellular stores of the rat portal vein stimulates a tonic contraction. *Eur J Pharmacol*. 2005; 510(1-2):97-105.
- 4- Mawoz T, Ojewole JA, Owira PM. Contractile effect of *Sclerocarya birrea* (A Rich) Hochst (Anacardiaceae) (Marula) leaf aqueous extract on rat and rabbit isolated vascular smooth muscles. *Cardiovasc J Afr*. 2012; 23(1):12-7.
- 5- Shimamura K, Kimura S, Zhou M, Wang Y, Toba M, Ohashi A, Higuchi T, Kawaguchi H, Kitamura K. Evidence for the involvement of the cyclooxygenase-metabolic pathway in diclofenac-induced inhibition of spontaneous contraction of rat portal vein smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res*. 2005;41(4):195-206.
- 6- Yousif MH, Oriowo MA. BRL 37344 inhibited adrenergic transmission in the rat portal vein via atypical beta-adrenoceptors. *Pharmacol Res*. 2002;45(4):313-7.
- 7- Amos S, et al. Hypotensive activity of the ethanol extract of *Pavetta crassipes* Leaves. *Biol. Pharm. Bull*, 2003, 26(12) 1674-1680.
- 8- Dave JK, Liu JB, Halldorsdottir VG, Eisenbrey JR, Merton DA, Machado P, Zhao H, Altemus J, Needleman L, Brown DB, Forsberg F. Acute portal hypertension models in dogs: low- and high-flow approaches. *Comp Med*. 2012;62(5):419-26.
- 9- Hiroyuki Kanatani et al. Absorption of the indigestible disaccharide, β -1,4-Mannobiose, from coconut by the rat portal vein. *Biosci, Biotechnol, Biochem*. 2012, 76 (3),575-577.
- 10- Emanuele Sinagra et al. The Role of Portal Vein Thrombosis in the Clinical Course of Inflammatory Bowel Diseases: Report on Three Cases and Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 916428.
- 11- Yumi SAKAMOTO, Manabu SAKAI and Toshihiro WATARI. Three Minimally Invasive Methods of Measuring of Portal Vein Pressure in Healthy Dogs. *J. Vet. Med. Sci*. 2012, 74(10): 1299–1302.
- 12- Buob, S., Johnston, A. N. and Webster, C. R. L. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J. Vet. Intern. Med*. 2011, 25: 169–186.
- 13- Keiichi SHIMAMURA¹, Miyuki TOBA¹, Shinichi KIMURA Atsuko OHASHI¹ and Kenji KITAMURA². Clonidine induced endothelium-dependent tonic contraction in circular muscle of the rat hepatic portal vein. *J. Smooth Muscle Res*. (2006) 42 (2&3): 63–74
- 14- Amos S, Binda L, Adamu M, Vongtau HO, Abbah J, Omogbai EK, Akah PA, Bukar BB, Wambebe C, Gamaniel K. Effect of the aqueous extract of *Chrysanthellum indicum* on calcium mobilization and activation of rat portal vein. *J Ethnopharmacol*. 2003;88(1):57-62.
- 15- LIS-BALCHIN Mari; ROTH Gerhild. Composition of the essential oils of *Pelargonium odoratissimum*, *P. exstipulatum*, and *P. x fragrans* (Geraniaceae) and their bioactivity. *Flavour and fragrance*, 2000, 15, no6, pp: 391-394.
- 16- M A. Andrade, M G. Cardoso; L R. Batista; J M. Freire; D L. Nelson. Antimicrobial activity and chemical composition of essential oil of *Pelargonium odoratissimum*. *Rev.bras.farmacogn*, 2011, vol.21:1.
- 17- Chiwororo W D, Ojewole J A. Dual effect of quercetin on rat isolated portal vein smooth muscle contractility. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2010, (21) 3; 132-136.
- 18- Baccelli C, Martinsen A, Morel N, Quetin-Leclercq J. Vasorelaxant activity of essential oils from *Croton zambesicus* and some of their constituents. *Planta Med*. 2010; 76(14):1506-11.
- 19- أحمد سمير النوري، محمد عصام حسن آغا، علم العقاقير وكيمياء العقاقير (2)، القسم العملي، منشورات جامعة دمشق (2009-2008).
- 20- Yumi Sakamoto, Manabu Sakai and Toshihiro Watari. Three Minimally Invasive Methods of Measuring of Portal Vein Pressure in Healthy Dog. *J. Vet. Med. Sci*. 2012, 74(10): 1299–1302.

- 21- Vuksanović V, Gal V, Platasa MM, Gojković-Bukarica L. Spontaneous contractions of isolated rat portal vein under temperature perturbations. *Med Biol Eng Comput.* 2010; 48(9):887-94.
- 22- Huang X, Zhao D, Wang ZY, Zhang ML, Yan ZQ, Han YF, Lu HL, Xu WX, Jiang ZL. Spontaneous rhythmic inward currents recorded in interstitial cells of rabbit portal vein. *Cell Biochem Biophys.* 2010;57(2-3):77-85.
- 23- Huang X, Zhao D, Wang Z, Zhang M, Han Y, Lu H, Yan Z, Jiang Z, Xu W. Preliminary study on the mechanism of spontaneous rhythmic contraction in rabbit portal vein. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2010; 27(6):1211-5.
- 24- Huang X, Zhao D, Wang ZY, Zhang ML, Yan ZQ, Han YF, Xu WX, Jiang ZL. The properties of spontaneous transient inward currents of interstitial cells in rabbit portal vein. *Eur J Pharmacol.* 2010; 643(1):63-9.
- 25- Brid Callaghan, Juming Zhong and Kathleen D. Keef. Signaling pathway underlying stimulation of L-type Ca²⁺ channels in rabbit portal vein myocytes by recombinant G β subunits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006, 291:H2541-H2546.
- 26- Witness D.H. CHIWORORO1 and John A.O. OJEWOLE. Biphasic effect of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract on rat isolated vascular smooth muscles. *J. Smooth Muscle Res;* 2008, 44 (6): 217-229.
- 27- Burt. R. P. Phasic contractions of the rat portal vein depend on intracellular Ca²⁺ release stimulated by depolarization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol;* 2003, 284: 1808-1817.
- 28- Howland R.D and Mycek M.J. *Pharmacology* 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2009; Pages: 207-226.
- 29- Nobe K, Miyatake M, Nobe H, Sakai Y, Takashima J, Momose K. Novel diacylglycerol kinase inhibitor selectively suppressed an U46619-induced enhancement of mouse portal vein contraction under high glucose conditions. *Br J Pharmacol.* 2004;143(1):166-78.
- 30- Basei FL, Cabrini DA, Figueiredo CP, Forner S, Hara DB, Nascimento AF, Ceravolo GS, Carvalho MH, Bader M, Medeiros R, Calixto JB. Endothelium dependent expression and underlying mechanisms of des-Arg(9)-bradykinin-induced B(1)R-mediated vasoconstriction in rat portal vein. *Peptides.* 2012;37(2):216-24.
- 31- Yuko Nakamura, Hitoshi Matsumoto and Kazuo Todoki. Endothelium-dependent Vasorelaxation induced by black currant concentrate in Rat Thoracic Aorta. *JPN. J. Pharmacol.* 2002, 89, 29-35.
- 32- Datté JY, Offoumou MA. Involvement of nitric oxide in fading of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction in rat isolated vena portae smooth muscle. *J Pharm Pharm Sci.* 2004;7(1):1-7.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2012/12/13.

تاريخ قبوله للنشر 2013/3/27.