

تأثير فعالية مستخلصات المركبات الفينولية والقلوانية لنبات الرمان *Punica granatum* وعقار البرازكوانتيل Praziquantel في نمو وتطور المشوكة الحبيبية *Echinococcus granulosus* داخل الجسم الحي .

ألاء حمادي عبيد حسن الطائي هادي مزعل خضير الربيعي احمد خضير عبيس الحميري
كلية الصيدلة/جامعة بابل كلية العلوم للبنات/جامعة بابل

الخلاصة :

هدفت هذه الدراسة لمعرفة تأثير مستخلصات المركبات الثانوية (الفينولية والقلوانية) لقشور ولب ثمار نبات الرمان *Punica granatum* في نمو وتطور الأكياس العذرية الثانوية لطفيلي المشوكة الحبيبية *Echinococcus granulosus* في الفئران البيض Balb/c ومقارنة كفاءتها العلاجية بكفاءة عقار البرازكوانتيل Praziquantel وتم تحديد الجرعة العلاجية لمستخلص المركبات الفينولية الخام فكانت تساوي 79 ملغم/كغم ، أما مستخلص المركبات القلوانية الخام فكانت الجرعة العلاجية لها تساوي 80 ملغم/كغم ، في حين استعملت الجرعة العلاجية 10 ملغم/كغم لعقار البرازكوانتيل استعملت هذه المستخلصات والعقار في تجريع الفئران فمويا لمدة شهر كامل

وبمعدل جرعة واحدة يومياً بعد إصابتها بالبرؤيسات الأولية وتركها لمدة خمسة أشهر ، أظهرت النتائج إن المركبات الفينولية الخام هي الأكفأ في اختزال وزن وعدد وقطر الأكياس العذرية الثانوية في الفئران المصابة إذ بلغت 0.0052 غم ، 0.66 و 1.55 ملم ، على التوالي . وكانت المركبات الفينولية الخام هي الأكفأ أيضاً في خفض اوزان الكبد والطحال والرئة (2.15 ، 0.21 و 0.22) غم ، على التوالي مقارنة بالحيوانات المصابة وغير المعالجة . تم قياس قيم إنزيمات الكبد AST و ALT ، إذ تبين إن عقار البرازكوانتيل هو الاكفا في خفض مستوى إنزيمات AST و ALT إلى المستوى الطبيعي إذ بلغت (170 و 30.76) وحدة دولية /مل ، على التوالي .

The effect activity of phenolic and alkaloids compounds extracts of *Punica granatum* and praziquantel drug on the growth and development of hydatid cyst for *Echinococcus granulosus* In vivo .

Hadi Meziel Khudhair & Ahmed Khudhair Obayes & Allaa Humadi Obied

Abstract :

This study was designed to evaluate the effect of secondary compound extracts (phenolic and alkaloid) of *Punica granatum* fruit peel on the growth and development of hydatid cysts of *Echinococcus granulosus* in white mice Balb/c and comparative its therapeutic effect with praziquantel drug

effect. Then determined the therapeutic dose of crude phenolic compounds which were 79 mg/kg and 80 mg/kg therapeutic dose in crude alkaloid compounds , the therapeutic dose of praziquantel drug was 10mg/kg , These extracts and praziquantel drug which used for oral administration in mice for one month and one dosage as average

daily after protoscolices infected and left for four months , The crude phenolic compounds were reduced efficiently the weight , number and diameter of hydatid cysts in infected mice which were 0.0052 gm , 0.66 and 1.55 mm , respectively , The crude phenolic compounds were more effective in reduce the weigh of liver , spleen and lung (2.15, 0.21and 0.22) gm , respectively, comparison with positive control group not treated . The AST and ALT liver enzymes were estimation , Praziquantel drug was efficiently in decrease enzymes level AST and ALT into the normal level which was (170 and 30.76) IU/ml , respectively .

المقدمة :

بعد داء الأكياس العدرية من الأمراض المهمة المشتركة بين الإنسان والحيوان خصوصاً في المناطق الرعوية في الشرق الأوسط وكذلك في أوروبا وبلدان البحر الأبيض المتوسط وآسيا وشرق إفريقيا وأستراليا وجنوب أميركا (Santivaney *et al.*, 2008). يتسبب داء المشوكات Echinococcosis أو الأكياس العدرية Hydatid cysts بواسطة الطور اليرقي للمشوكة الحبيبية *E. granulosus* ، تتطفل الدودة البالغة على الكلاب والقطط والثعالب والذئاب وغيرها من اكلات اللحوم إذ توجد الدودة البالغة في امعائها الدقيقة وتدعى بدودة الأكياس العذرية (الشاروك وكوركيس ، 1989 ; Morar & Feldman , 2003) . الطريقة العلاجية الوحيدة للأكياس العدرية هي التدخل الجراحي وذلك لعدم وجود الدواء ذو الكفاءة العالية للقضاء على المرض تماماً" (Teggi *et al.*,1993). تعد النباتات الطبية مستودع للأدوية ويمكن تجريبها على الإنسان وبدون أعراض جانبية وتوفرها بكميات كبيرة في معظم دول العالم (Spinella & Marcello

1999; Cowan , 2001; . إذ وجد إن النباتات الطبية تحوي على عدد من المركبات الفعالة والتي يعزى لها التأثير المضاد للإمراض ومنها المركبات القلوانية Alkaloids والمركبات الفينولية compounds والمركبات التربينية Phenolic compounds والمركبات Chan- Terpenes compounds وغيرها Chan- (Bacab & Pena-Rodriguez , 2001) .

المواد وطرائق العمل :

المحاليل المستعملة :

المحلول الملحي الفسلجي Normal Saline : Solution

استعمل هذا المحلول في حقن حيوانات السيطرة السالبة وفي غسل الطبقة الجرثومية للكيس العدري وتم تحضيره بإذابة (9) غم من كلوريد الصوديوم في لتر من الماء المقطر. عقم بالموصدة بدرجة حرارة 121م وضغط 15 باوند / انج² ولمدة 15 دقيقة حسب طريقة Collee *et al.*,1996).

محلول دارى الفوسفات الملحي Phosphate : Buffer Saline Solution (PBS)

استعمل هذا المحلول في غسل الطبقة الجرثومية للكيس وتم تحضيره حسب طريقة Hudson and Hay (1984).

محلول كرب رنجر :Kreb's - Ringer's Solution (K.R.S.)

يعد محلول كرب رنجر من أفضل الأوساط لحفظ الرؤيسات الأولية حية خارج الجسم الحي بعد عزلها من الأكياس العدرية (الربيعي، 1999) ، وقد تم تحضير هذا المحلول حسب طريقة (Routunno *et al.*, 1974) ، بعد ذلك مزج محلول كرب رنجر المعقم مع سائل الكيس المائي بنسبة 4 : 1 إذ أستعمل هذا المحلول في حفظ وقياس حيوية الرؤيسات الأولية.

Eosin Aqueous صبغة الايوسين المائية : Stain

حضرت الصبغة بإذابة 0.1 غم من مسحوق الصبغة في 100 مل من الماء المقطر (Smyth & Bareet, 1980).

جمع الاكياس العدرية والرؤيسات الاولية

Hydatid Cyst and Protoscolices Collection

تم الحصول على الاكياس العدرية من مجزرة النجف وتم عزل الاكياس من أكباد الأغنام المذبوحة ووضعت في حاوية مبردة بالتلج . وحال إيصال هذه الأكباد المصابة إلى مختبر الطفيليات المتقدم غسلت بالماء لإزالة الدم الموجود عليها ، ثم فتحت الاكياس مباشرة للتأكد من خصوبتها من خلال وجود الرؤيسات الاولية داخلها ، استعملت طريقة Smyth (1985) للحصول على الرؤيسات الاولية إذ تم تعقيم سطح الاكياس العدرية بالكحول الايثيلي 70% ، ثم سحب سائل الاكياس بواسطة محقنه بلاستيكية طبية سعة 10 مليلتر ، وبحسب حجم الكيس، ذات إبرة قياس 21 درجة ووضعت في بيكر زجاجي سعة 500 مليلتر . ثم فتحت الاكياس باستعمال المقص والملقط واستخرجت الطبقة الجرثومية ووضعت في إناء معقم حاوي على المحلول الملحي الفسلجي وفرغت هذه الأكياس من السائل العدري وغسلت بدارئ الفوسفات الملحي المعقم (PBS) عدة مرات لاستخراج اكبر عدد من الرؤيسات الأولية . وفحصت حيوية الرؤيسات الأولية Protoscolices باستعمال صبغة الايوسين المائية بتركيز 0.1 % واستعملت الرؤيسات الاولية التي بلغت حيويتها 94.87% فأكثر . جمعت الرؤيسات الاولية في انابيب اختبار معقمة ونبتت بجهاز المنبذة ثلاث مرات بسرعة 3000 دورة / دقيقة ولمدة 15 دقيقة لكل مرة ، وتم إضافة المضادات الحيوية قبل البدء بالغسلة الثانية (البنسلين Procaine Penicillin بواقع 2000 وحدة دولية / لتر وستربتومايسين Streptomycin بواقع 1 غم / لتر) إلى محلول الغسل في الغسلة

الثانية PBS ، وبعد إتمام عملية النبذ سكب الراشح ثم اضيف قليل من دارئ الفوسفات الملحي المعقم إلى الراسب وأجريت عملية حساب الرؤيسات الاولية .

تقدير حيوية الرؤيسات الاولية Estimation of Protoscolices Viability

تم تقدير حيوية الرؤيسات الاولية حسب طريقة (Smyth & Bareet , 1980)، واستعملت ثلاث مكررات لغرض حساب نسبة الحيوية .

تحضير المستخلصات النباتية Preparation of Plant Extracts

جمع العينات النباتية : Collection of Plant Specimen

جمعت قشور ولب ثمار نبات الرمان التي تم الحصول عليها من الأسواق المحلية ، إذ تم تنظيف هذه النباتات من الشوائب ثم تركت في الظل في درجة حرارة الغرفة ولمدة شهر كامل لتجفيفها مع التقليل بين الحين والآخر لضمان جفافها وعدم حدوث التعفن ، بعدها طحن بمطحنة كهربائية للحصول على مسحوق ناعم وحفظ في الثلاجة في أوعية بلاستيكية محكمة الغلق لحين الاستعمال .

تحضير مستخلصات المركبات القلوانية الخام Crud Alkaloids Compounds

Extracts Preparation

اعتمدت طريقة Harborne (1984) لاستخلاص المركبات القلوانية لقشور وثمار نبات الرمان *P. granatum* . أخذ 10 غم من مسحوق المادة الجافة للنبات في أوعية الاستخلاص Thimbles واستخلصت بإضافة 200 مل من الكحول الايثيلي بتركيز 99% لمدة 24 ساعة في جهاز الاستخلاص . ركزت المادة الناتجة بالمبخر الدوار Rotary Evaporator ، ثم أذيت هذه المادة التي تم الحصول عليها في خمسة مليلتر من الكحول الايثيلي ، وأضيف إلى هذا الخليط 30 مليلتر من حامض الكبريتيك تركيز 2% .

بعدها استعمل المبخر الدوار ثانيا للتخلص من الكحول الايثيلي ليتخلف المحلول الحامضي ،

اجري اختبار ماير لهذا المحلول للتأكد من وجود القلوانيات ، إذ أعطى الاختبار راسبا ابيضا عكرا عند إضافة قطرة من الكاشف إلى قطرة من المحلول الحامضي . أضيف لهذا المحلول كمية كافية من هيدروكسيد الامونيوم تركيز 10% إلى أن أصبح الرقم الهيدروجيني pH = 9 ووضع المحلول القاعدي في قمع الفصل وأضيف إليه 10 مليلتر من الكلوروفورم ، رج عدة مرات . ترك المزيج يستقر لينفصل إلى طبقتين . أخذت الطبقة السفلى (طبقة الكلوروفورم) الذائبة فيها القلوانيات ، أعيدت الخطوة الأخيرة ثلاث مرات . وأخذت الطبقة السفلى في كل مرة أيضا إذ أصبح المحلول المتجمع 40 مليلتر تقريبا . أضيفت كمية كافية من كبريتات الصوديوم اللامائية لامتصاص الرطوبة من المحلول . رشح وركز الراشح بالمبخر الدوار ثانيا ليتبخر الكلوروفورم ، كررت عملية الاستخلاص عدة مرات لأجل الحصول على كمية كافية من مركبات القلوانية . حفظت المادة القلوانية الجافة التي تزن 25 غم في قناني زجاجية صغيرة في الثلاجة لحين الاستعمال .

تحضير مستخلصات المركبات الفينولية الخام

Crud Phenolic Compounds Extracts Preparation

تم استخلاص المركبات الفينولية لقشور وثمار نبات الرمان *P. granatum* . بأتباع طريقة Ribereaun – Gayon (1972) . أخذ 20 غم من المسحوق الجاف ووضع في دورق زجاجي سعة 1 لتر . أضيف إليه 400 مل من 2% حامض الخليك Acetic acid وجرى استخلاص المركبات الفينولية باستعمال المكثف العاكس Reflex condenser في حمام مائي بدرجة 70 م⁰ لمدة ثمان ساعات وبعد الانتهاء من عملية الاستخلاص ترك المحلول ليبرد ، ثم رشح المحلول ووضع الراشح في قمع الفصل وأضيف إليه حجم مساوي

من N-propanol وكمية من كلوريد الصوديوم حتى الإشباع ، فتكونت طبقتان . أخذت الطبقة العليا الحاوية على المركبات الفينولية وأهملت الطبقة السفلى . تم تركيز الطبقة العليا بالمبخر الدوار ووضعت المادة الجافة التي تزن 15 غم في الثلاجة لحين الاستعمال .

تحديد الجرعة نصف القاتلة Lethal Dose 50 والجرعة الدوائية للمركبات القلويدية والفينولية الخام لقشور

وثمار نبات الرمان *P. granatum* في ذكور الفئران البيض .

تم تحديد الجرعة النصف قاتلة والجرعة الدوائية للمركبات القلوانية والفينولية لقشور وثمار نبات الرمان *P. granatum* وذلك بإذابة 10 غرام من مسحوق المادة الجافة في 10 مليلتر من الماء المقطر ليصبح التركيز 1000 ملغم/مل أو 1 غم/مل وقسمت الحيوانات إلى سبعة مجاميع كل مجموعة تحتوي على ثمانية حيوانات ثم جرعت الحيوانات فمويا بواحد مل من هذه الجرعة بدءاً بالجرعات القليلة (400,500,600,700,800,900,1000) وصعودا للجرعات العالية لمعرفة الجرعة النصف قاتلة وتركت لمدة 24 ساعة لمراقبة هذه الحيوانات وملاحظة حدوث أية أعراض جانبية مثل الخمول والكسل او الموت وتم تحديدا لجرعة القاتلة:

بالاعتماد على قانون Litchfield&Wilcoxon (1949) :

$$L.D_{50} = \text{Highest dosage} - \frac{\sum(ab)}{n} \\ \text{Highest dosage} \text{ أعلى جرعة حققت قتل} \\ \% 100$$

$$\sum a \times b = \text{مجموع ضرب } ab \text{ حسب الجدول} \\ a = \text{مقدار الفرق بين الجرعة} \\ b = \text{مجموع عدد الحيوانات الميتة لكل جرعة} \\ \text{(السابقة + اللاحقة/2)}$$

$$n = \text{عدد الحيوانات المستعملة لكل جرعة}$$

جدول (1) : تحديد الجرعة نصف القاتلة والجرعة الدوائية للمركبات القلوانية الخام لقشور ولب ثمار نبات الرمان *Punica granatum* في ذكور الفئران البيض .

a × b	b مجموع عدد الحيوانات الميته لكل جرعة (السابقة + اللاحق/2)	a مقدار الفرق بين الجرع	عدد الحيوانات الميته	عدد الحيوانات	الجرعة ملغم/كغم
0	0	-	0	8	400
0	0	100	0	8	500
50	0.5	100	1	8	600
100	1	100	1	8	700
250	2.5	100	4	8	800
500	5	100	6	8	900
700	7	100	8	8	1000
$\sum ab=1600$					

$$L.D_{.50} = 1000 - (1600 \div 8)$$

$$= 1000 - 200$$

$$= 800 \text{ mg/ml}$$

وبالقسمة على (10) نحصل على الجرعة الدوائية للمركبات القلوانية وهي = 80 ملغم/مل/كغم من وزن الجسم . وبنفس الطريقة أعلاه تم تحديد الجرعة النصف القاتلة $L.D_{50}$ والجرعة الدوائية للمركبات

الفينولية الخام لقشور وثمار نبات الرمان وحسب المعادلة الآتية :

جدول (2) : تحديد الجرعة نصف القاتلة والجرعة الدوائية للمركبات الفينولية لقشور ولب ثمار نبات الرمان *Punica granatum* في ذكور الفئران البيض .

a × b	b مجموع عدد الحيوانات الميته لكل جرعة (السابقة + اللاحق/2)	a مقدار الفرق بين الجرع	عدد الحيوانات الميته	عدد الحيوانات	الجرعة ملغم/كغم
0	0	-	0	8	400
0	0	100	0	8	500
50	0.5	100	1	8	600
150	1.5	100	2	8	700
300	3	100	4	8	800
500	5	100	6	8	900
700	7	100	8	8	1000
$\sum ab=1700$					

$$L.D_{50} = 1000 - (1700 \div 8)$$

$$= 1000 - 212.5$$

$$= 787.5$$

وبالتقريب تصبح القيمة = 788 والقسمة على 10 تصبح الجرعة الدوائية = 78.8 ملغم/مل/كغم من وزن الجسم .

وبالتقريب تصبح الجرعة 79 ملغم/مل/كغم من وزن الجسم .

دراسة تأثير الجرعة العلاجية للمركبات القلوانية و
الفينولية الخام وعقار البراز كوانتيل في الفئران
البيض المصابة

بالرؤيسات الأولية لطفي المشوكات الحبيبية .

تصميم التجربة Experimental Design

استعملت في هذه التجربة 50 فأر ابيضاً من

نوع *Mus musculus* سلالة Balb/c وبعمر 5-6 أسابيع وتركت (10) من هذه الفئران بدون حقن كسيطرة سالبة وعولمت بالمحلول الملحي الفسليجي 0.09 % فقط ، اما البقية وهي (40) من الفئران أصيبت وبواقع 2000 رؤيس عن طريق الحقن بالخلب (تحت البريتون) Intraperitoneal بالرؤيسات الأولية بعد تعقيم المنطقة بالكحول الايثيلي تركيز 70% (Wangoo et al., 1989). وتركت لمدة خمسة أشهر وتم تقسيم الفئران المخمجة إلى أربعة مجاميع مجموعة تتكون من (10) من الفئران التي جرعت بالجرعة العلاجية 80 ملغم /مل من مستخلص المركبات القلوانية وباستعمال أنبوبة التغذية Nazogastric tube ومجموعة ثانية تتكون من 10 فئران جرعت 79 ملغم /مل من مستخلص المركبات

الفينولية ومجموعة ثالثة تتكون من 10 فئران مصابة ومعالجة 10 ملغم/مل من عقار البراز كوانتيل لمدة شهر كامل (Ayles et al., 2002) ، فيما تركت المجموعة الرابعة المكونة من 10 من الفئران المخمجة بالرؤيسات الأولية بدون علاج كسيطرة موجبة ، شرحت جميع الفئران بعد مرور شهر من المعالجة وبعد ان تم وزنها بواسطة ميزان حساس وسحبت عينات الدم من القلب مباشرة باستعمال حقنة معقمة سعة واحد مليلتر ووضعها في أنابيب Gel tube بعد تخدير الفئران بواسطة الكلوروفورم وذلك لغرض إجراء فحوصات إنزيمات إل AST و ALT . فحص الجوف الداخلي للفئران بعد التشريح لغرض معرفة عدد وموقع الأكياس العدرية ، بعد ذلك فصلت الاعضاء (الكبد ، الطحال والرئة) لكل مجموعة ووزنت بميزان حساس وفصلت عنها الاكياس العدرية ثم وزنت .

كذلك تم تقدير الكفاءة العلاجية النسبية (%) طبقاً لمعادلة التي ذكرت من قبل Chappell et al., (1987) وهي :

$$\text{الكفاءة العلاجية النسبية} = \frac{\text{معدل عدد الأكياس في السيطرة الموجبة} - \text{معدل عدد الأكياس في المجموعة المعاملة}}{100 \times \text{معدل عدد الأكياس في السيطرة الموجبة}}$$

تم استخراج معامل تضخم العضو Organ index وفق معادلة Kroeze & Tanner (1987) وكالاتي :

$$\text{معامل تضخم العضو} = \frac{\text{وزن العضو} \times 1000}{\text{وزن الجسم}}$$

فرق معنوي Least significant Differences (LSD) عند مستوى (P < 0.05) لبيان معنوية النتائج (الراوي وخلف الله ، 2000) .

طريقة قياس إنزيمات AST و ALT في الفئران المصابة والسيطرة .

تم قياس كمية هذه الإنزيمات في مختبر الزهراوي للتحليلات المرضية والنسجية في مدينة الحلة من قبل الدكتور مازن الموسوي .

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

حللت نتائج الدراسة وفق نموذج التجارب العاملية والتصميم العشوائي التام باستعمال طريقة التصميم العشوائي الكامل Factorial experiments with completely randomized design (CRD) وتم استعمال اختبار اقل

النتائج :

تأثير مستخلص المركبات القلوانية والفينولية الخام وعقار البراز كوانتيل في اوزان الكبد والطحال والرئة في الفئران المصابة بالأكياس العدرية .

أوضحت النتائج التي تم الحصول عليها إن لمستخلص المركبات الفينولية تأثير كبير في خفض أوزان الكبد والطحال والرئة (2.15 ، 0.21 ، 0.22 غم) ، إما معامل التضخم فكان 63.49 ، 6.158 ، 6.45 ، على التوالي جدول (3) وكانت هذه النتائج ذات فروق ولكنها ليست معنوية عند مقارنتها مع السيطرة الموجبة 2.31 ، 0.31 ، 0.32 غم ، على التوالي ، ومعامل تضخمها 71.73 ، 9.6 ، 9.937

، على التوالي ، إما مستخلص المركبات القلوانية فكانت أقل تأثيراً من المركبات الفينولية إذ كان تأثيرها على معدل أوزان الكبد والطحال والرئة 2.29 ، 0.28 ، 0.28 غم ، على التوالي ، وبفروق ولكنها ليست معنوية ومعامل التضخم كان 69.39 ، 8.48 ، 8.48 ، على التوالي ، وظهر التحليل الإحصائي وجود فروق معنوية .

جدول (3) : تأثير مستخلص المركبات الفينولية و القلوانية الخام و عقار البرازكوانتيل في اوزان الكبد والطحال والرئة في الفئران المصابة تجريبياً بالأوكياس العدرية.

مجاميع	معدل وزن الكبد (غم)	معامل التضخم	معدل وزن الطحال (غم)	معامل التضخم	معدل وزن الرئة (غم)	معامل التضخم
المركبات القلوانية	2.29	69.39	0.28	8.48	0.28	8.48
المركبات الفينولية	2.15	63.49	0.21	6.158	0.22	6.45
السيطرة (-)	1.38	38.65	0.18	5	0.17	4.76
السيطرة (+)	2.31	71.73	0.31	9.6	0.32	9.937
السيطرة (+) ومعاملة البرازكوانتيل	2.20	65.67	0.24	7.164	0.25	7.46
L.S.D.(0.05)	0.718	0.371	0.081	2.840	0.066	2.849

معدل وزن الكيس الثانوي ومعدل مجموع اوزان الأوكياس الثانوية في الفأر الواحد والنسبة المئوية للأوكياس المتليفة .

يبين جدول (4) إن مستخلص المركبات الفينولية هو أفضل المعاملات ، إذ عمل على خفض معدل وزن الأوكياس الثانوية بشكل ملحوظ وبفروق معنوية واضحة عند مقارنتها مع السيطرة الموجبة والمعالجة بالعقار ، إذ كان معدل وزن الأوكياس الثانوية (0.026)

(وكانت النسبة المئوية للأوكياس المتليفة (72.00) ، اما مستخلص المركبات القلوانية فكان تأثيرها في معدل وزن الأوكياس (0.169) وبفرق معنوي عند مقارنتها مع السيطرة الموجبة ومعاملة بعقار البرازكوانتيل والنسبة المئوية للأوكياس المتليفة فيها (26.66) بينما السيطرة الموجبة فكانت النسبة المئوية للأوكياس المتليفة فيها 50% .

جدول (4) : تأثير مستخلص المركبات القلوانية و الفينولية الخام و عقار البرازكوانتيل في وزن الكيس الثانوي في الفرن المصابة تجريبياً والمعالجة لمدة 30 يوماً .

النسبة المئوية للأوكياس المتليفة (%)	معدل وزن الكيس الثانوي في أعضاء أخرى.	معدل وزن الكيس الثانوي الواحد في الكبد.	معدل مجموع اوزان الأوكياس الثانوية في الفأر الواحد (غم).	معدل وزن الكيس الثانوي الواحد (غم).	المجاميع
26.66	0.0338	0.0338	0.169	0.0337	المركبات القلوانية
72.00	0.0061	0.0043	0.026	0.0052	المركبات الفينولية
-	0.0737	0.0736	0.368	0.0736	السيطرة (+) غير معاملة
0	0	0	0	0	السيطرة (-)
50.00	0.0165	0.0151	0.079	0.0158	السيطرة (+) ومعاملة البرازكوانتيل
27.253	0.002	0.007	0.001	0.0009	L.S.D.(0.05)

معدل قطر وعدد الأوكياس في الكبد وأعضاء أخرى والكفاءة العلاجية النسبية .

من خلال جدول (5) يتضح إن للمركبات الفينولية تأثير في معدل قطر وعدد الأوكياس في الكبد والأعضاء الأخرى، إذ كان معدل قطر الأوكياس 1.55 و 1.17 ، ملم ، على التوالي ، ومعدل العدد (1.99) ، إما الكفاءة العلاجية النسبية للمركبات الفينولية فكانت 70.23 وبفروق معنوية واضحة عند المقارنة

مع السيطرة الموجبة والمعالجة بعقار البرازكوانتيل ، إما المركبات القلوانية فكان تأثيرها في قطر الكيس في الكبد وأعضاء أخرى هو (2.12، 2.87) ملم ، وبفروق معنوية واضحة عند مقارنتها مع السيطرة الموجبة ، إما معدل عدد الأوكياس فكان (4.99) وكانت الكفاءة العلاجية للمركبات القلوانية (27.53) في حين كانت الكفاءة العلاجية للسيطرة الموجبة (31.50) .

جدول (5) : تأثير مستخلص المركبات القلوانية والفينولية الخام و عقار البرازكوانتيل في قطر وعدد الأوكياس العذرية الثانوية في الكبد وأعضاء أخرى والكفاءة العلاجية النسبية في الفرن المصابة تجريبياً والمعالجة لمدة 30 يوماً .

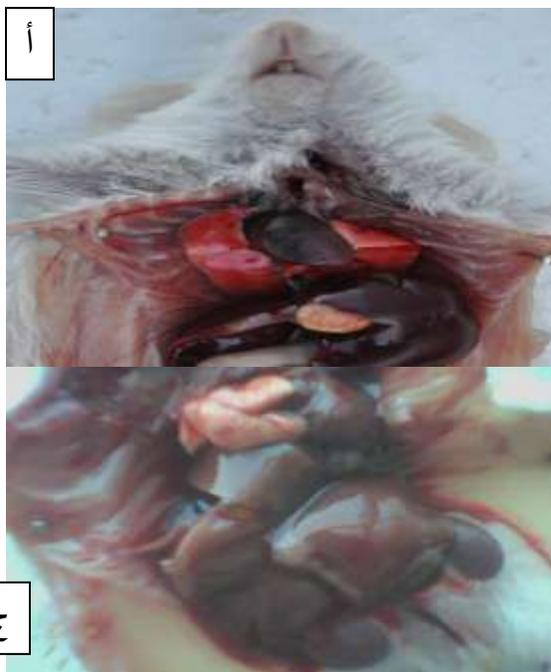
الكفاءة العلاجية النسبية (%)	معدل عدد الأوكياس العذرية الثانوية في الاعضاء المصابة			معدل قطر الكيس في أعضاء أخرى (ملم)	معدل قطر الكيس في الكبد (ملم)	المجاميع
	العدد الكلي	أعضاء أخرى	الكبد			
27.53	4.99	2.66	2.33	2.87	2.12	المركبات القلوانية
70.23	1.99	1.33	0.66	1.17	1.55	المركبات الفينولية
-	6.99	3.66	3.33	8.00	7.50	السيطرة (+) غير معاملة
31.50	4.66	2.33	2.33	3.62	3.12	السيطرة (+) ومعاملة البرازكوانتيل
24.938	1.159	1.151	0.876	0.236	0.604	L.S.D.(0.05)

تأثير مستخلص المركبات القلوانية والفينولية الخام
وعقار البرازكوانتيل في قيم إنزيمات AST و ALT في

مصول دم الفئران المصابة بالأكياس العدرية .

تشير نتائج جدول 6 إلى إن لعقار البرازكوانتيل تأثير
في خفض فعالية هذه الإنزيمات قريبا من الطبيعي
فكانت فعالية انزيم AST و ALT تساوي 170.00
و 30.76 ، على التوالي وهي مقاربة للقيم في
مجموعة السيطرة السالبة غير المصابة وهي 187.33
و 30.33 ، على التوالي ، اما بالنسبة للمركبات
الفينولية فأنها أدت إلى خفض فعالية انزيم AST إلى

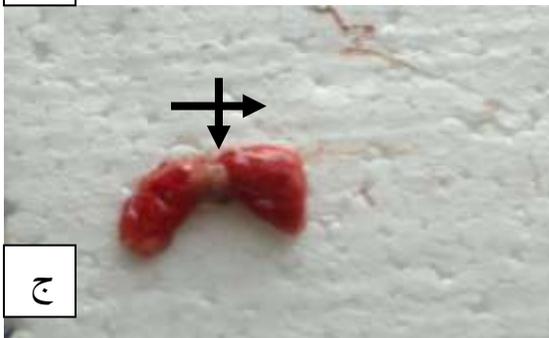
اقل من الطبيعي بقليل 175.33 لكنها لم تؤثر على
قيمة الـ ALT إذ بقي مرتفعا 217.23 . بينما لم يكن
للمركبات القلوانية أي تأثير على فعالية هذه الإنزيمات
إذ بقيت فعالية هذه الإنزيمات مرتفعة 413.67
و 286.67 لإنزيمات AST و ALT ، على التوالي
وأعلى من قيمتها في مجموعة السيطرة الموجبة غير
المعالجة التي كانت فيها القيم 353.33 و 89.00
لإنزيمات AST و ALT ، على التوالي . يظهر
التحليل الإحصائي اختلاف واضح في المعنوية في قيم
إنزيمات الـ AST وكذلك الـ ALT باختلاف المعاملة



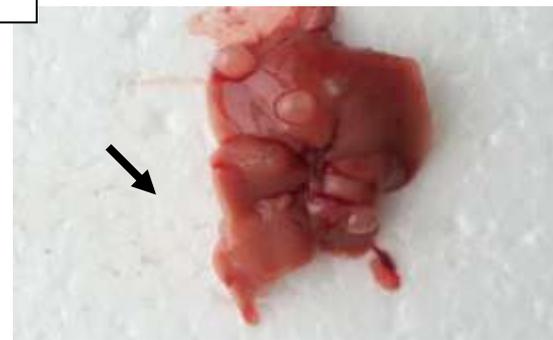
لوحة (1) : نماذج لفئران مصابة بالأكياس العدرية بعد تشريحها :

(أ) كبد في مجموعة السيطرة الموجبة (غير المعالجة) . (ب) كبد في مجموعة السيطرة الموجبة المعالجة
بمستخلص المركبات الفينولية. (ج) كبد في مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بمستخلص المركبات
القلوانية . (د) كبد في مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بالعقار .

ب



ج



لوحة (2) : أعضاء مصابة بأكياس عدوية ثانوية :
 (أ) : رئة مصابة بكيس عدوي ثانوي (ب) : كبد
 مصاب بعدد من الأكياس (ج) : بنكرياس مصاب بكيس
 عدوي ثانوي



الجدول (6) : تأثير مستخلص المركبات القلوانية والفينولية الخام و عقار البرازكوانتيل في قيم إنزيمات AST و ALT في مصول دم الفئران المصابة بالأكياس العديوية الثانوية .

قيم المتوسط الحسابي لإنزيم ALT (IU/L)	قيم المتوسط الحسابي لإنزيم AST (IU/L)	نوع المعاملة
286.67	413.67	المركبات القلوانية (80 ملغم/مل)
217.23	175.33	المركبات الفينولية (79 ملغم/مل)
89.00	353.33	سيطرة (+) مصابة غير معالجة
30.33	187.33	سيطرة (-) غير مصابة
30.76	170.00	سيطرة (+) معالجة بعقار البرازكوانتيل (10 ملغم /مل)

المناقشة :

يمثل داء الاكياس العديوي مشكلة صحية عالمية (Karakay , 2007) ، وتعد الجراحة الخيار الوحيد والمفضل في المعالجة لحد الآن للأكياس أحادية الفجوة (Bogitsh et al., 2005) ، لذا فإن التوجهات العالمية الحالية تتجه نحو العلاج بالأعشاب الطبية للتخلص من الآثار والإضرار التي يسببها العلاج الكيميائي (السعدي ، 2006) ، وكذلك فإن استعمال الأعشاب الطبية يزداد في العديد من بلدان العالم كبديل عن العلاج الكيميائي إذ تتميز المستخلصات النباتية بأنها خليط من العديد من المركبات الفعالة الحياتية التي تسهم جميعها في إعطاء التأثير المناسب في العلاج

(Williamson et al., 2009) . تمتاز الأعشاب الطبية بأنها مادة موجودة بصورة طبيعية لذلك فإنها تكون آمنة في الاستعمال وخالية من الخطورة وسريعة التأثير في الجسم الحي (Ashar & Dobs , 2004) . ولقد استعملت الأعشاب منذ قديم الزمان للتداوي إذ اهتدى الإنسان إليها بحكم تجاربه معها وبحكم الملكة الفكرية التي ميزها الله بها على سائر المخلوقات (السعدي ، 2006) .

لقد تم تحديد الجرعة النصف قاتلة والجرعة الدوائية لكل من المركبات القلوانية والفينولية لقشور ثمار نبات الرمان *P. granatum* حسب الطريقة المذكورة في الفقرة (3 - 1) من طرائق العمل . إذ تم تحديد الجرعة القاتلة لنصف الحيوانات للمركبات

القلوانية عن طريق استعمال الطريقة أعلاه ، فكانت قيمة الجرعة الدوائية للمركبات القلوانية 80 ملغم/مل وهذه النتيجة توافق نتيجة الباحث (Inabo & Fathuddin , 2011) إذ كانت الجرعة الدوائية للمركبات القلوانية في مستخلص أوراق نبات الرمان هي 80 ملغم/مل . إن سبب موت الفئران قد يعود لتأثير المركبات التي يحتويها المستخلص أو إلى الجرعة العالية المستعملة في التجريب وبصورة مستمرة لمدة أسبوع كامل (المسعودي ، 2001) ، إذ ذكر القباني (1971) إن المواد الفعالة الموجودة في قشور ثمار نبات الرمان هي مواد ثانوية وراتنج وفلافونويدات وغيرها من المواد الفعالة .

اما المركبات الفينولية فكانت الجرعة الدوائية لها 79 ملغم/مل ، وهذه النتيجة قريبة من نتيجة (Mahmoud & Ali (2012) التي كانت قيمة الجرعة الدوائية للمركبات الفينولية لقشور ثمار نبات الرمان فيها 75 ملغم/مل ، وهذا يدل على إن المستخلصات النباتية لها جرعة معينة للعلاج ، اما إذا زادت كمية هذه الجرعة عن الكمية المحددة فأنها قد تكون سامة للخلايا الحية . إذ إن الكمية المقدره للاستهلاك البشري من الفلافونات هي تقريبا واحد غرام للشخص في اليوم الواحد وليس اكثر على الرغم من إن الكمية التي تمتص في القناة الهضمية هي اقل من ذلك (Pengelly , 2004) . هناك العديد من المشكلات الصحية المتولدة من سوء استعمال الأعشاب الطبية كمادة علاجية (Ashar & Dobs , 2004) ، لذا يجب الحذر من خطورة استعمال النباتات الطبية المخدرة والسامة إلا بمعرفة الطبيب (السعدي ، 2006) .

لوحظ من خلال هذه الدراسة وجود زيادة واضحة في اوزان أعضاء الكبد والطحال والرئة ومعامل التضخم الذي بلغ 71.73 بالنسبة للكبد في مجموعة السيطرة الموجبة غير المعاملة وبفروق معنوية واضحة عند المقارنة بالسيطرة السالبة المعاملة بالمحلول الملحي الفسلجي كما إن المشاهدات العينية للأكياس العدرية أوضحت وجودها بإعداد كبيرة في الكبد ثم الرئة والتجفيف البرتوني والمساريق المعوية

اما الطحال فلم يتم العثور على أكياس فيه ووجدت حالة نادرة وهي كيس عدري في البنكرياس

لمجموعة السيطرة الموجبة وهذه النتائج جاءت موافقة لما حصلت عليه التكريتي (2004) والمبارك (2006) والحميري (2010) من إن الزيادة الحاصلة في وزن هذه الأعضاء قد تعود إلى كثرة تجمع الخلايا اللمفاوية إذ يمثل الكبد والطحال المراكز المهمة للجهاز الشبكي الوعائي اللمفاوي (Riley et al. , 1984) ، أو قد يعزى ذلك إلى كثرة الأورام الحبيبية والبور النخرية التي تغير من طبيعة هذه الأنسجة ، فضلا عن كثرة أعداد الطفيليات في هذه الأعضاء ، مما يؤدي في فشل المضيف في مقاومة الطفيلي والسيطرة عليه ، ويمكن تعليل هذا الفشل بوجود الأجسام المضادة ضد الأكياس العدرية Antihydatic antibodies على سطح الكيس العدري والتي تعمل كعامل غالق Blocking factor بطريقة مماثلة لما يحدث في الأورام (Feldman , 1972) أو تحوير (تعديل) المناعة الخلوية بواسطة الخلايا المثبطة كما يحدث في حالة الإصابة المزمنة (Stobo et al., 1976) ،

اما المجموعة المعاملة بالمركبات الفينولية فنجد إن هذه المركبات قد أثرت بشكل ايجابي على خفض اوزان تلك الأعضاء ومعامل التضخم وتميزت بوجود الأكياس فقط في الكبد وكانت اغلبها متليفة وصغيرة في الحجم مقارنة بالسيطرة الموجبة غير المعاملة وهذا يتفق مع ما وجدته (Sarciron et al. (1995) واغوان (1999) والسبعواوي (2001) والعمري (2005) وسيدا (2005) والحميري (2010) الذين أشاروا إلى حدوث انخفاض في معدلات اوزان تلك الاعضاء وفي اوزان وأقطار الأكياس العدرية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة عند المعاملة بالعلاجات المختلفة سواء كانت مستخلصات نباتية أو أدوية وهذا ربما يفسر اعتمادا على المحتوى الكيميائي لمستخلص المركبات الفينولية ، إذ أشار (McIntyre (2005 إلى كفاءة التانينات في مقاومة الأمراض الطفيلية ، وقد يعود هذا التأثير نتيجة احتواء قشور الرمان ولبه (الأعشبية بين الفصوص) على كمية عالية من التانينات Tannins ، إذ إن منسوب التانينات العالي يؤدي إلى تغيير طبقة بروتينات الجراثيم وقتلها وكذلك جدار الرؤيسات الاولية إذ يتفاعل معها ويؤدي إلى ثقبها وخروج محتوياتها ومن ثم موتها (Wang et al., 2010)

(Al-Maliki , 2008) ، او قد تعود فعالية مستخلص نبات الرمان إلى قدرة التانينات على الارتباط بالبروتينات الموجودة داخل الكائن الحي مما يمنع تحللها فتتعرقل بذلك عمليات الايض المتعلقة بالنتروجين والأحماض الامينية ذات الأساس في استمرار حيوية الكائن الحي ، أو تعزى إلى إن التانينات تعمل على تحطيم الغشاء الخلوي للكائن الحي من خلال تأثيرها على الدهون والبروتينات الموجودة فيه ومن ثم يفقد الكائن قدرته على النمو ، وربما تخترق الغشاء الخلوي وتحجب المواقع الفعالة لبعض الإنزيمات داخل الخلية والتي قد تكون ضرورية لنمو الكائن الحي وتكـاثره (Mahmoud & Ali , 2012 ; Inabo & Fathuddin , 2011)

إذ أشارت دراسات حديثة إلى سلوكها كعوامل محفزة للمناعة الخلوية والخلطية في الفئران المصابة بأمراض يشترك تنظيمها لعامل النخر الورمي (TNF) (Tumor Necrotic factor وهو احد أنواع الحركيات Cytokines التي تتوسط الالتهابات الحاصلة في الجسم عن طريق تحفيز الخلايا للمفاوية التائية وعلى إنتاج (IL-2) الذي يرفع من كفاءة الجهاز المناعي ويزيد قابلية الخلايا البلعمة على مهاجمة الأجسام الغريبة (Maizeles & Xingming et al., Yazdanbakhsh , 2003) . وقد يعزى هذا التأثير إلى المركبات الفعالة وخصوصا التانينات الموجودة في المركبات الفينولية التي أدت إلى القضاء على الطفيلي وإزالة الالتهاب والأورام ومن ثم الانخفاض في الوزن ، قد يفسر تأثير المركبات الفينولية في خفض وزن وعدد وقطر الأوكياس على إن المستخلص قد اثر على فعالية أنزيم Proteinase الموجود في جدار الكيس العدري وأدى إلى إنهاء فعاليته ، إذ يقوم هذا الإنزيم بهضم ألياف الكولاجين Collagenous fiber لمحفظة المضيف مكون بذلك فراغ لنمو الكيس وهذا الإنزيم هو الذي يسيطر على تسلسل N-terminal لانتجين الكيس العدري الرئيسي الموجود في المشوكة الحبيبية (Baker et al., 1999) ، وأيد الباحث (2006) Naguleswaran et al. (الرأي السابق بقوله إن الفينولات تعمل على تحطيم التركيب الأساسي في طفيلي المشوكة الحبيبية.

كذلك لوحظ إن المجموعة المعاملة بالعقار حدث فيها انخفاض في اوزان تلك الاعضاء وانخفاض في وزن وعدد وقطر الأوكياس لكنه غير معنوي عند المقارنة بالسيطرة الموجبة وهذا يتفق مع ما وجده الحميري (2010) عند المعالجة بالعقار لوحده وكان للعقار تأثير في خفض اوزان وأقطار وإعداد الأوكياس ومطابق لما وجده (2001) Salih و Ayles et al (2002). وقد تعود فعالية هذا العقار إلى كونه يقوم بتحطيم قنوات عبور الكالسيوم Ca^{+2} من وإلى خلايا الجهاز العصبي والعضلات وخلايا الجسم الأخرى التي يدخل في تركيبها مؤديا إلى تجمع هذه الايونات داخل الخلايا ينتج عنه تقلص عضلي شديد ثم تشقق طبقة الجلد وموت الطفيلي (Doenhoff et al., 2008) ، أو قد تعزى فعالية هذا العقار من خلال تأثيره على الجينات المسؤولة عن تصنيع البروتين الداخل في تركيب قنوات عبور الكالسيوم المنتشرة على الغشاء البلازمي من خلال تغيير تسلسل الأحماض الامينية الداخلة في تركيب هذا البروتين مؤدية إلى تغير وظيفة هذا البروتين (Satin et al , 1992).

اما المركبات القلوانية فكان لها تأثير اقل من المركبات الفينولية على اوزان تلك الاعضاء مقارنة بالسيطرة الموجبة غير المعاملة وهذا يتفق مع ما حصلت عليه المبارك (2006) عند معاملة الفئران المصابة بالمستخلص المائي الحار والكحولي لنبات الرمان إذ لاحظت انخفاض قليل في وزن الطحال والكبد والجسم ويمكن إن يعزى السبب في ذلك إلى التأثير السام للقلويدات على أنسجة الجسم المختلفة (Ramwat , 2009) ، اما بالنسبة للكفاءة العلاجية النسبية فقد بلغت أعلى مستوى لها في المجموعة المعاملة بالمركبات الفينولية والتي بلغت 70.23 .

لقد كان للفينولات اثر كبير في خفض وزن الكيس الثانوي من 0.0736 في مجموعة السيطرة الموجبة إلى 0.0052 وهذه النتيجة تدل على كفاءة وقدرة الفينولات والمركبات الموجودة فيها على خفض وزن الكيس الثانوي لذا يمكن إن تعد هذه النتيجة إشارة موجبة في مجال استعمالها كعقار في معالجة هذا الداء .

يهدف هذا الجزء من الدراسة لمعرفة مدى تأثير فعالية إنزيمات AST و ALT بالإصابة

التجريبية للأوكياس العدرية في ذكور الفئران بعد مرور خمسة أشهر من الحقن بالرؤيسات الأولية وقياس مقدار التباين في كمية هذه الإنزيمات عند المعالجة بالمستخلصات النباتية والعقار ثم مقارنة كل هذه القياسات بالسيطرة السالبة والموجبة . يحصل ارتفاع في مستوى إنزيمات AST و ALT في المصل عند حدوث التخر الشديد في أنسجة العضلة القلبية وفي حالة الأمراض الكبدية المزمنة مثل تلف وتشمع الأنسجة (Wong et al., 2004) ، لكن تعود فعالية تلك الإنزيمات إلى المستوى الطبيعي بعد إعادة إصلاح أنسجة الكبد التالفة جراء وجود الطفيلي فيها (Rueda et al., 1995) .

إن المعالجة بالمستخلصات النباتية أو العقار كان له الأثر في عودة هذه الإنزيمات إلى المستوى القريب من الطبيعي (التكريتي ، Al-Mayah et al., 2004 ; 2012) ، بيّنت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع مستوى كلا الإنزيمين في مجموعة السيطرة الموجبة غير معاملة وهذه النتائج مطابقة لما حصل عليه Rueda et al. (1995) والحديثي وآخرون (2009) والدباغ (2010) و Mughtaromah et al. (2011) و Mero & Abdullah (2012) و يفسر هذا الارتفاع على أساس حدوث انسداد في القنوات الكبدية ومن ثم تجمعه داخل الكبد (Bressler , 1960) ، كما تعد هذه الزيادة مؤشرا حساسا لارتشاح الخلايا الانتهاجية في الكبد نتيجة حدوث الإصابة (Premvati , 1980) . إذ اظهر عقار البرازكوانتيل تأثير فعال في خفض مستوى هذه الإنزيمات إلى المستوى الطبيعي أو القريب من الطبيعي عند المعالجة به وهذا يدل على إن لهذا العقار اثر كبير في معالجة نسيج الكبد التالف من الأذى الذي سببه هذا الطفيلي وهذا يوافق ما توصلت له التكريتي (2004) وقد يعزى ذلك إلى عودة الاستجابة المناعية إلى مستواها الطبيعي بسبب قدرة العقار في تحجيم الأوكياس العدرية الثانوية والحد من تطورها (Araj et al., 1977) ، أو قد يعود السبب في ذلك إلى إن هذا العقار سريع الامتصاص من قبل خلايا الجسم ولا يملك تأثيرات سامة (Collier et al., 1998) . أو ربما يعود السبب إلى إن هذا العقار على يعمل

تقلص حاد في عضلات الديدان ثم تتحلل هذه العضلات ويرافق هذا التحلل تدفق عالي لايونات الكالسيوم إلى داخل الطفيلي ثم الموت (Doenhoff et al., 2008) .

إذ أشار White et al. (1982) إلى إن وظيفة هذه الإنزيمات هي إصلاح أنسجة الكبد والطحال والرئة وأنسجة الجسم المدمرة من وجود الطفيلي فيها ، لذلك يرتفع وجود هذه الإنزيمات في الدم والأنسجة لتقوم باعادة إصلاح الأنسجة المدمرة فيها . أظهرت المجموعة المعالجة بالمركبات الفينولية انخفاض واضح في فعالية إنزيم AST إلى اقل من الطبيعي ، اما قيمة ALT فبقيت مرتفعة وكانت أعلى من السيطرة السالبة وهذه النتيجة مقارنة لما حصلت عليه التكريتي (2004) إن الانخفاض في مستوى فعالية إنزيم AST قد يعود إلى تأثير مركبات الفلافونات التي لها القدرة على الحماية وتقليل ارتشاح الإنزيمات الكبدية إلى مجرى الدم (Tuchweber et al., 1979) ، أو تعزى إلى إن الفلافونات يمكن إن تعمل على إصلاح خلايا الكبد المحطمة مسببة عودة الإنزيمات إلى مستواها الطبيعي (Mughtaromah et al., 2011) ومن المحتمل إن يرجع هذا التباين في مستوى فعالية هذه الإنزيمات إلى محتوى هذه المستخلصات النباتية الخام التي تحوي مركبات متنوعة منها ما هو فعال ومنها ما ليس له أي تأثير بل على العكس قد يكون له تأثيرات سلبية ، لذا من الضروري فصل هذه المركبات عن بعضها واختبار فعاليتها بصورة مستقلة لإعطاء حكم أدق عن تأثيرها (Al-Rawi , 1988) .

اما المجموعة المعاملة بالمركبات القلوانية فإنها لم تؤدي إلى خفض فعالية هذين الإنزيمين بل على العكس من ذلك فإنها أدت إلى ارتفاع مستوى قيم هذين الإنزيمين أكثر من السيطرة الموجبة ، وقد يعود السبب إلى التأثير السام للقلويدات على أنسجة الجسم المختلفة (Ramwat , 2009) إذ كان تأثيرها كبير على أنسجة الجسم بالإضافة إلى إنها أدت إلى حدوث أذى كبير في الأنسجة المصابة مثل تخر الخلايا الكبدية كما لوحظ في المقاطع النسجية قيد الدراسة ولذلك بقيت هذه الإنزيمات في حالة ارتفاع مستمر . نستنتج من هذه النتائج إن للعقار والفينولات تأثير قوي في إعادة قيم إنزيمات الكبد AST و ALT إلى

الإنزيمات . المستوى الطبيعي وهذا يؤكد القدرة العلاجية العالية
لهما ، اما القلويدات فكان لها تأثير سلبي على قيم هذه

المصادر :

- التكريتي ، خلود ناجي رشيد (2004) . دراسة أولية لتقدير فعالية مواد (نباتية ، كيميائية ، مستضدية) في خمجية طفيلي الأكياس المائية *E. granulosus* كمحاولة لاستخدامها علاجياً . رسالة ماجستير ، كلية العلوم، الجامعة المستنصرية : 187 صفحة.
- الحديثي ، إسماعيل ؛ الجبوري ، مينا والمهداوي ، محمود (2009) . تغيرات الدم البايوكيميائية في المرضى المصابين بالأكياس العدرية . مجلة أبحاث البصرة ((العلميات)) ، العدد 35 ، الجزء 3 : 9-17.
- الحميري ، احمد خضير عبيس (2010) . تقييم فعالية مستخلص بذور الداتورة *Datura stramonium* على نمو وتطور الأكياس العدرية للمشوكة الحبيبية *Echinococcus granulosus* في الفئران البيض Balb/c (دراسة دوائية ، نسجية ومناعية). أطروحة دكتوراه ، كلية العلوم ، جامعة الكوفة ، 167 صفحة .
- الدباغ ، فلك عبد الحافظ خطاب (2010) . تقدير فعالية بعض الإنزيمات في الرؤيسات الأولية للمشوكات الحبيبية من اصل اغنام ومدى تأثير الاصابة على فعالية إنزيمات القلب في الأغنام . مجلة علوم الرافدين ، المجلد 21 ، العدد 3 ، 83-92 صفحة.
- الراوي ، خاشع محمود وخلف الله ، عبد العزيز محمد (2000) . تصميم وتحليل التجارب الزراعية . دار الكتب للطباعة والنشر ، جامعة الموصل
- الربيعي ، سلوى صبر محسن (1999) . تأثير بعض المستخلصات النباتية في تضعيف رؤيسات الأكياس العدرية الأولية خارج الجسم وداخله في الفأر الأبيض . رسالة ماجستير، كلية العلوم ، جامعة بغداد : 95 صفحة .
- السبعوي ، بثينة حاتم هاشم سليمان (2001) . تأثير نبات عنكب الذئب *Solanum nigrum L* كمعدل مناعي في نمو وتطور الأكياس العدرية الثانوية للمشوكة الحبيبية *Echinococcus granulosus* (Batsch , 1786) من أصل إنسان وأغنام . أطروحة دكتوراه ، كلية العلوم ، جامعة الموصل : 277 صفحة .
- السعدي ، محمد (2006) . خفايا وإسرار النباتات الطبية والعقاقير في الطب القديم والحديث . دار اليازوري العلمية للنشر والتوزيع . عمان ، الأردن .
- الشاروك ، زهير محمد عبد الله وكوركيس، نجم شليمون (1989) . اللاقريات . دار الكتب والطباعة . جامعة الموصل : 302-304 صفحة.
- العمري ، أرقم محمد أزهر مصباح (2005) . تأثير مستخلصات نباتات الشفح والسبحج والأس في حيوية ونمو الرؤيسات الأولية للمشوكات الحبيبية *Echinococcus granulosus* من أصل إنسان وأغنام خارج الجسم الحي وداخله . رسالة ماجستير، كلية التربية ، جامعة الموصل : 84 صفحة .
- القباني ، صبري (1971) . الغذاء لا الدواء ، الطبعة الخامسة . دار العلم للملايين ، بيروت : 647 صفحة .
- المبارك ، زينب علي حسين (2006) . تأثير مستخلصات قشور ثمار الرمان *Punica granatum* في علاج داء المشوكات الحبيبي لطفيلي *Echinococcus granulosus* في الفئران البيض Balb/c . رسالة ماجستير، كلية التربية للبنات ، جامعة الكوفة : 110 صفحة
- المسعودي ، هيام خالص (2001) . استخدام مستخلصات الثوم وقشور ثمار الرمان في معالجة الفئران البيض المصابة بالمشعرات الفأرية *Trichomonas muris* . رسالة ماجستير، كلية العلوم ، جامعة بابل : 91 صفحة
- أغوان ، سرى سالم (1999) . تأثير المستخلص المائي الخام لدرنات نبات السعد *Cyperus rotundus Linn* . على الخمج التجريبي للأكياس العدرية في الفئران . رسالة ماجستير، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل : 89 صفحة

- سيديا ، لويس عبد الأحد (2005) . محاولات في معالجة داء الأكياس العدرية الثانوية في الفئران المختبرية (سلالة Balb/c) . أطروحة دكتوراه ، كلية التربية (أبن الهيثم) ، جامعة بغداد : 132 صفحة .
- قاسم ، هديل محمد (2012) . تأثير مستخلص بذور الحلبة في خلايا وإنزيمات الكبد في ذكور الفئران البيض . المجلة العراقية للعلوم ، المجلد 53 ، العدد 1 ، 62-67 صفحة .
- Al-Maliki , A . D . M . (2008) . Investigation of biochemical effect of phenols extract isolated from *Coriandrum sativum* seeds against *Echinococcus granulosus* parasite in vitro . J.,Thi-Qar. Sci .1(1) : 2-9.
- Al-Mayah , K. S. ; Al-Bashir , N. M. ; Al-Azzawi , B. M. (2012). In vivo efficacy of *Nigella sativa* aqueous seed extract against metacestode of *Echinococcus granulosus* . Med. J. Bab., 9(1): 140-151.
- AL-Rawi,A.,(1988). Poisonous plant of Iraq . 3rd ed. Baghdad .7:123-135. (In Arabic)
- Araj , G. F. ; Matossian , R. M. and Frayha , G. F. (1977 a) . The host response in secondary hydatidosis of mice. I-Circulating antibodies. Z. Parasit., 52:23-30.
- Ashar , B. H. and Dobs , A. S. (2004) . Clinical trials for herbal extracts . In: Packer , L. ; Ong , C. N. and Halliwell , B.(eds.) Herbal and traditional medicine , Molecular aspects of health . New York . Mar. De. prees . 942 pp .
- Ayles , H . M . ; Corbett , E . L . ; Taylor , I . ; Cowie , A . G . A . ; Bligh , J . ; Walmsley , K. and Bryceson , A. D. M. (2002) . A combined medical and surgical approach to hydatid disease:12 years experience at the hospital for tropical diseases , London. Ann. R. Coll. Surg. Eng., 84:100-105.
- Baker , J. R. ; Muller , R. and Rollinson , D. (1999) . Advances In Parasitology.Academic press. California. USA. P 198-199.
- Bogitsh , B . J. ;Carter , C . E . ; Oeltmann , T.N. (2005) . Human Parasitology. 3edition . Elsevier Academic press . London , 3881pp.
- Bressler , R. (1960) . J. Clin . Med., 56:417 .
- Chan-Bacab , M. and Pena-Rodriguez , L. M. (2001) . Plant natural products with leishmanicidal activity. Nat . Prod . Rep. , 18 : 674 – 688 .
- Chappell , L. H. ; Thomson , A. W. ; Baker, J. R. and Stuart W. (1987) Dosage , Timing , and Route of administration of cyclosporine and nonimmuno suppressive derivative of dihydrocyclosporin A and cyclosporine C against *Schistosoma mansoni* : *Invivo* and *invitro* antimicrobial agents and chemotherapy ., 31: 1567 – 1571 .
- Collee , J. G. ; Frasser , A. G. ; Marmion , B. P. and Simmon, A. S. (1996) . Parctical medical microbiology. Chunchill living stone .
- Collier , L . ; Balows , A . and Sussman , M . (1998) . Topley and Wilson's Microbiology And Microbial Infections . 9th edn ., vol . 5 (Parasitology) , Oxford, Uni ., Prees , New York . p 544-549 .
- Cowan , M . M . (1999) . Plant Products As Antimicrobial Agents . Clin . Micro . Rev. , 12(4) : 564- 582.

- Doenhoff , M. J. ; Cioli , D. and Utzinger , J. (2008). Praziquantel : Mechanisms of action , resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis . , 21(6):659-667.*
- Feldman , J. D. (1972) . Immunological enhancement: A study of blocking antibodies. *Adv. Immunol., 15: 167.*
- Harborne , J.B. (1984) . *Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis . 2nd ed ., Chapman and Hall, London , P. 288 .*
- Hudson , L. and Hay , F. C. (1984) . *Practical immunology. 3rd ed. Black well. Scientific Publication .*
- Inabo , H. I. and Fathuddin , M. M. (2011) . Antitrypanosomal potentials of ethanolic leaf extracts of *Punica granatum* against *Trypanosoma brucei brucei* infection. *Bay.,J.,Pu.,App.,Sci.4(2):35-40.*
- Karakay , K. (2007) . Spontaneous rupture of hepatic hydatid cyst into the peritoneum causing only mild abdominal pain : A case report . *Wor. , J. Gastroenterol. , 13(5) : 806-808 .*
- Kroeze, W. K. and Tanner , C. E. (1987) . *Echinococcus multilocularis* susceptibility and responses to infection in bred mice. *Int. J. Parasitol. , 17 (4): 873-883. Cited by (Al-Sabawi , 2001) in Arabic.*
- Litchfield , J. T. and Wilcoxon , F. (1949) . A simplified method of evaluating dose effect experiments. *J. Pharmacol. EXP. and Therap., 96: 94-113.*
- Mahmoud , A. E. and Ali , M. M. (2012) . Attenuation the side effects of adriamycin – induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats by fermented *Punica granatum*(pomegranate) peel extract . *Int . J. Res. Pharma . Sci. , 3(1) : 29-37.*
- Maizeles , R. M. and Yazdanbakhsh, M. (2003). Immune regulation by Helminth parasites: Cellular and molecular mechanisms. *Nature , Rev. Immunolo. , 3: 733-744.*
- Mc Lntyre , A . (2005) . *Herbal Treatment Of Children . Elsevier press . China . 333 PP .*
- Mero , W. S and Abdullah , A. M. (2012) . Comparative estimation of total protein content and enzymatic activities of Hydatid cyst of *Echinococcus granulosus* Isolated from sheep and Goats in Duhok province , Kurdistan region of Iraq . *2nd intern. conf. Eco. Envir. Bio. Sci., 13-14, 14-17 .*
- Morar , R . and Feldman , C . (2003). Pulmonary echinococcosis. *Eur. Res . J. , 21: 1069-1077.*
- Muchtaromah , B. ; Kiptiyah and Adi , T. K. (2011) . Transaminase enzyme and liver histological profile of mice administered extract of pegagan (*Centella asiatica* (L) urban). *Med. Pet., 34(2) : 88-92.*
- Naguleswaran , A. ; Spicher , M. ; Vonlaufen , N. ; Ortega – Mora , L. M. ; Torgerson , P. ; Gottstein , B. and Hemphill , A. (2006) . *In vitro* metacestodicidal activities of genistein and other isoflavones against *Echinococcus multilocularis* and *E. granulosus* . *Antimicrob. Agents, Chemother. , 50(11) : 3770-3778 .*

- Pengelly , A . (2004) . The Constituents Of Medicinal Plants An Introduction To The Chemistry And Therapeutics Of Herbal Medicine . 2nd edn . Andrew Pengelly press . Singapore :161pp
- Premvati , G. (1980) . Alkaline phosphatase levels in the serum of B10 . Lp-a mice infected with *L. donovani* . Ann.Trop. Med. Parasit.,74(2) .
- Ramawat , K. G. (2009) . Herbal Drugs : Ethnomedicine To Modern Medicine . verlage Berlin Heidelberg press .402 PP .
- Ribereau – Gayon , P. (1972) . Plant phenolics. Oliver and boyd. U. S. A. 254 pp.
- Riley , E. M. ; Dixon , J. B. ; Kelly , D. F. and Cox , D. A. (1984) . Immune response to *Echinococcus granulosus* : Histological and immunocytochemical observations. Ann. Trop. Med. Parasitol. , 78(3): 210-212.
- Rotunno , C. A. ; Kammerer , W. S. ; Perez-Esandi , M. V. and Cerejido , M. (1974) . Studies on the permeability to water , sodium and chloride of the hydatid cyst of *Echinococcus granulosus*. J. Parasitol. 60(4) : 613-620.
- Rueda , M. ; Osuna , A. ; De Rycke , P. H. and Janssen, D. (1995) . Biochemical evaluation of mice , experimentally infected with *Echinococcus granulosus* metacestodes. Res. Rev. Para . 55(2):109-111.
- Salih , S. S. (2001). Effect of Praziquantel and fenbendazole on hydatid protoscolices of *Echinococcus granulosus* *invitro* and *invivo* . Kufa . Med.J., 4(1): 34 – 38 .
- Santivanez , S . J . ; Gutierrez , A . M . ; Rosenzvit , M . C . ; Muzulin , P . M . ; Rodriguez , M . L . ; Vasquez , J . C . ; Rodriguez , S . ; Gonzalez , A . E . ; Gilman , R . H . ; Garcia , H . H . ; And the Cysticercosis Working Group in Peru . (2008) . Human Hydatid Disease in Peru is basically restricted to *Echinococcus granulosus* Genotype G1. Am . J.Trop Med. Hyg .,79 (1) : 89-92 .
- Sarciron , M. E. ; Walbaus , S. and Petavy , A. F. (1995). Effects of Isoprinosine on *Echinococcus multilocularis* and *E. granulosus* metacestodes. Parasitol. Res. , 81: 329-333.
- Satin , J. ; Kyle , J. W. ; Chen , M. ; Bell , P. ; Cribbs , L. L. ; Fozzard , H. A. and Rogari , R. B. (1992) . Amutant of TTX resistant cardiac sodium channels with TTX – sensitive properties . Sci., 256.1202-1205.
- Smyth , J. D. (1985) . In vitro culture of *Echinococcus* spp. Proc. 13th Int. Cong. Hydatid. Madrid : 84-95.
- Smyth , J. D. and Barrett, N. J. (1980) . Procedure for testing the viability of human hydatid cysts following surgical removal, especially after chemotherapy . Trans. Roy. Soci. Trop. Med. Hyg. , 74(5):649-652 .
- Spinella and Marcello . (2001) . The Psychopharmacology of herbal medicine : Plant drugs that alter mind , brain , and behavior . MIT press , 578 pp.
- Stobo , J. D. ; Paul , S. ; Van Scoy , R. E. and Hermans , P. E. (1976) . Suppressor thymus derived lymphocytes in fungal infections. J. Clin. Inves., 57 : 319 – 320.

- Teggi , A. ; Lastilla , M. G. and De-Rosa , F. (1993) . Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. Antimicrob. Agen. Chemother. Aug ., 37(8) : 1679-1684.
- Tuchweber , B. ; Sieck , R. and Trost , W. (1979) . Prevention of silybin of phalloidin induced acute hepatotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol., 51:265-275 .
- Wang , R. ; Ding, Y. ; Liu , R. ; Xiang , L. and Du , L. (2010) . Pomegranate : Constituents , Bioactivities And Pharmacokinetics . Global science books ., 4(2):77-87.
- Wangoo , A. ; Ganguly, N. and Mahjan , R. C. (1989) . Phagocytic function of monocytes in murine Model of *Echinococcus granulosus* of human origin. Indian. J. Med. Res. , 89: 40-42.
- White , T. R. ; Thompson , R. C. A. ; PeDale , W. J. ; Pass, D. A. and Mills, J. (1982) . Path., Mesocestoides corti inf. J. Helm . ,56:145-153.
- Williamson , E. ; Driver , S. and Baxter , K. (2009) . Stockley's herbal medicines intractions , Aguide to theinteraction of herbal medicines, Dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines . London . Pharma . , prees .423 pp.
- Wong , H.Y. ; Tan , J. Y. L. and Lim , C. C. (2004). Abnormal liver function test in symptomatic pregnant patient : The local experience in Singapore. Annals academy of Medicine ; 33: 204-208.
- Xingming, M. ; Hangjuan, Y. ; Ying, D. ; Yanping, L. ; Weihua, T. ; Fangyu, A. and Jun, G. (2009). Antitumor effects of ethanotic extracts from *sophora moorcroftiana* seeds in mice. Irr. Red, (rescent, Med. J. , 11(1): 18-22.