

## تأثير مستخلص بذور البنكو *Lallemantia royleana* في مستوى انزيمات وظائف الكبد وفي بعض معالم نشاط الفئران المعاملة بعقار الريفادين

محمد فاضل عبد الحسين البرام

زينب ثامر شويث الاسدي

قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة (ابن الهيثم) / جامعة بغداد

استلم في: 13 اذار 2016، قبل في: 11 ايار 2016

### الخلاصة

هدفت هذه الدراسة الى التعرف على دور المستخلص الكحولي الخام لبذور نبات البنكو في التقليل من سمية عقار الريفادين والاعراض الجانبية الناتجة منه على الكبد.

قسمت الحيوانات التجريبية (40 فار) على اربعة مجاميع ، إذ جرعت المجموعة الاولى بالمحلول الملحي الفسلجي (0.9%) ولمدة 28 يوماً لتمثل مجموعة السيطرة، وجرعت المجموعة الثانية بعقار الريفادين (1.5 ملغم/كغم/يوم) ولمدة 28 يوماً ايضاً، كما جرعت المجموعة الثالثة بالمستخلص الكحولي لبذور نبات البنكو (1% وزن/حجم) ولمدة 28 يوماً ايضاً، اما المجموعة الرابعة فجرعت بالمستخلص الكحولي للبذور لمدة خمسة ايام ثم جرعت بكل من المستخلص الكحولي للبذور وعقار الريفادين لمدة 28 يوماً وبذلك يكون مجموع ايام التجريع لهذه المجموعة 33 يوماً. سحبت نماذج الدم من المجاميع الحيوانية لغرض قياس مستوى انزيمات وظائف الكبد التي تمثلت بانزيم Alkaline phosphatase (ALP) و Alanine transaminase (ALT) و Aspartate Transaminase (AST) ، كما تم مراقبة الحيوانات في المجاميع التجريبية للتعرف على التغيرات في نشاط الحيوان الناتجة بعد التجريع بالعقار والمستخلص.

اظهرت النتائج وجود زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستوى انزيمات (ALT,AST,ALP) في المجموعة الجرعة بالعقار (197.00±6.58، 662.04±8.26، 131.575±3.45) على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة (74.98±1.79، 264.10±2.52، 33.440±2.27)، وانخفاضاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) في مستوى انزيم (ALT,AST) في الفئران الجرعة بمستخلص بذور نبات البنكو (254.18±4.34، 47.480±1.93) والمجموعة الجرعة بالمستخلص والعقار معاً (444.86±4.56، 85.033±2.33) مقارنة مع مجموعة العقار ، ولوحظ وجود تغيرات بنشاط الحيوانات في المجموعة المعاملة بالعقار ، تمثلت بالخمول والانطواء والميل الى النوم وسرعة التنفس، فضلاً عن تحول لون البراز الى اللون الاسود ولون البول الى اللون الاحمر الفاتح، بينما لوحظ انخفاض تلك التغيرات في الفئران الجرعة بمستخلص بذور نبات البنكو والمجموعة بالمستخلص والعقار معاً مقارنة مع مجموعة العقار.

**الكلمات المفتاحية:** *Lallemantia royleana*، وظائف الكبد، نشاط الفئران، عقار الريفادين.

## المقدمة

يؤدي الكبد دورا أساسيا في التحول الأحيائي للعقاقير والسموم التي تعد المسبب الأساسي لعدد من الأعراض التي يمكن أن تلاحظ في الكبد [1] ويؤدي دورا مهما في عملية هضم الطعام عن طريق إفراز مادة الصفراء ويقوم بإنتاج و تخزين وتحرير السكريات والدهون والكوليسترول ويقوم بخزن فيتامين A, D, B-9, B12 والحديد كما يعمل الكبد على تكوين عدد من الأنزيمات والهرمونات المهمة وعوامل التحلط ويعمل الكبد على إزالة السموم من الجسم التي تتضمن الكحول والعقاقير والمواد الثقيلة [2].

يوجد أكثر من 600 عقار تسبب أضرار الكبد التي يمكن إصلاحها في حالة إيقاف تعاطي هذه العقاقير إلا أن الحالة يمكن أن تصبح أسوأ في حالة استمرار استعمال مثل هذه العقاقير [1]، كما تسبب بعض العقاقير أضرارا كبدية أكثر من غيرها من العقاقير الأخرى كما أن بعض الأشخاص يكونون متحسسين للعقار المسبب للضرر الكبدية مقارنة بأشخاص آخرين يأخذون العقار و الجرعة نفسها [3]، وتسمى هذه الحالة بالأضرار الكبدية الناتجة بسبب العقاقير Drug Induced Liver Injury (DILI) وهي مشكلة صحية رئيسية على مستوى العالم ناتجة من التعرض المتزايد لعدد من العقاقير والأدوية الحديثة التي يتم استهلاكها بوصفة طبية أو غير وصفة طبية مثل الأدوية التكميلية والمكملات الغذائية [4]، وعقار الريفادين Rifadin هو مضاد حيوي بكتيري يستعمل لعلاج مرض التدرن Tuberculosis الناتج من بكتريا *Mycobacterium tuberculosis*. إذ أن العقار مشتق من مجموعة Rifamycin المضادة للبكتريا، إذ يعمل العقار على تثبيط بناء الحامض النووي الرايبوسومي Ribosomal Nuclear acid (RNA) في بكتريا *Mycobacterium tuberculosis* وأنواع بكتيرية أخرى [5]. أن مدة العلاج بهذا العقار لمرضى التدرن قد يصل إلى 6 أشهر وهو الوقت الأدنى الذي تحتاجه المضادات الحيوية للقضاء على كل البكتريا الموجودة في الرئتين والعقد اللمفاوية إذ يستعمل العقار عادة مع مجموعة من المضادات الحيوية مثل Isoniazid, Pyrazinamide, Ethambutol, Streptomycin [6]، وأشارت العديد من الدراسات إلى دور بعض المستخلصات النباتية في حماية الخلايا الكبدية، إذ استعملت كمضادات جرثومية ومضادات للسموم وللتهاب وللعلاج الاضطرابات التي تصيب الكبد [7]، وينتمي نبات البلنكو *Lallemantia royleana* إلى العائلة الشفوية Labiatae، ويتواجد في العديد من البلدان في أوروبا وآسيا ولاسيما تركيا وإيران والهند [8] و أوزبكستان و قرغيزستان [9]، ويمتاز زيت مستخلص بذور البلنكو بكونه ذا لون أخضر رائق ويحوي على مواد فعالة التي هي عبارة عن مجموعة من الأحماض الدهنية [10]، يستخدم مستخلص ثمرة نبات البلنكو *Lallemantia royleana* في الطب البديل في علاج أمراض المعدة والوهن العصبي [9]، ومسكن للألم وعامل مهدئ لمشاكل الجهاز البولي والسعال، كما تستعمل البذور لعلاج الخراج والدمامل والالتهابات [11]. كما أشار Mahmood *et. al* [12] أن للمستخلص الكحولية لبذور نبات البلنكو *Lallemantia royleana* تأثيراً مضاداً للسلاطات البكتيرية (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*) التي تسبب أمراض الجلد ومشاكل الجهاز المعوي المعدي، من جانب آخر بين Atabaki & Ezatti [13] أن المادة الهلامية المستخلصة من بذور نبات البلنكو بتركيز 0.01 غم/مل ذات تأثير مسكن وأن مدة وقوة التخدير بواسطة الهلام تكون مشابهة لمادة Lidocaine 2% المحضرة صناعياً. وعليه أن الهدف من هذا البحث هو اختبار امتلاك مستخلص بذور البلنكو تأثيراً وقائياً في حماية الكبد من سمية عقار الريفادين في الفئران.

## المواد وطرائق العمل

### تحضير المستخلص الكحولي لنبات البلنكو:

تم الحصول على بذور نبات البلنكو من السوق المحلية، وبعد إجراء عملية التنظيف من الشوائب طحنت باستعمال مطحنة كهربائية Electric Grender إلى أن تم الحصول على مسحوق ناعم. وزن 50 غم من مسحوق البذور واستخلص بجهاز الاستخلاص Sexulate بوساطة 500 مل من كحول الميثانول تركيز 95% استمرت عملية الاستخلاص 7 ساعات وبدرجة حرارة 60 °م ثم ترك المستخلص الناتج في حمام مائي بدرجة حرارة 37 °م لمدة ثلاثة أيام للسماح بتبخر الكحول منه. وتم الحصول على المستخلص الخام زيتي القوام أخضر اللون رائق بتركيز 1% وزن/حجم ثم حفظ المستخلص بقتينة معتمة وبدرجة حرارة 4 °م لحين الاستعمال [14].

### تصميم تجربة البحث والحيوانات التجريبية:

تم الحصول على ذكور الفأر الأبيض *Mus masculus* من المركز الوطني للرقابة الصحية والبحوث الدوائية، وتم تربية الحيوانات في البيت الحيواني في قسم علوم الحياة - كلية تربية للعلوم الصرفة (ابن الهيثم) - جامعة بغداد، ووضعت الحيوانات تحت ظروف مختبرية (درجة حرارة بين 26 ± 4 °م ودورة الضوء : والضلام 12:12 ساعة) ، كما اعطي للحيوان العليقة الجاهزة والماء بصورة مستمرة، وقسمت تجربة البحث إلى أربع مجاميع وبمعدل 10 فئران لكل مجموعة : - مجموعة السيطرة : جرعت فئران هذه المجموعة فمويًا 0.1 سم<sup>3</sup> من المحلول الملحي الفسليجي (0.9%) ولكل فأر يومياً ولمدة 28 يوماً.

– المجموعة المعاملة بعقار الريفادين : جرعت فئران هذه المجموعة 0.1 سم<sup>3</sup> من عقار الريفادين بتركيز 1.5 ملغم/كغم/يوم ولمدة 28 يوماً.

– المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لبذور نبات البنكو : جرعت فئران هذه المجموعة 0.1 سم<sup>3</sup> من المستخلص الكحولي لبذور نبات البنكو بتركيز 1% وزن/حجم وكانت مدة التجريب 28 يوماً أيضاً.

– المجموعة المعاملة بكل من عقار الريفادين والمستخلص الزيتي الخام لبذور نبات البنكو : اذ جرعت حيوانات هذه المجموعة 0.1 سم<sup>3</sup> من المستخلص الكحولي للبذور (1% وزن/حجم) ولمدة خمسة ايام، ثم جرعت 0.1 سم<sup>3</sup> من المستخلص الكحولي للبذور وعقار الريفادين (1.5 ملغم/كغم/يوم) معاً لمدة 28 يوماً، ليصل عدد ايام التجريب لهذه المجموعة 33 يوماً.

### قياس تركيز انزيمات وظائف الكبد:

جمع الدم من الفئران بطريقة الوخزة القلبية Cardiac puncture لغرض فصل المصل منه ولقياس مستوى انزيمات وظائف الكبد (ALT,AST,ALP) باستعمال جهاز التحليل 300 Accent الذي يعمل بتقنية التحليل الاوتوماتيكي الكامل Fully automation .

### دراسة نشاط الحيوانات:

وضعت الحيوانات التجريبية تحت المراقبة لتسجيل أية تغيرات في نشاط الحيوانات خلال مدة التجريب ومقارنتها مع مجموعة السيطرة.

## النتائج والمناقشة

### انزيمات وظائف الكبد:

اوضحت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي تحت مستوى احتمالية ( $P < 0.05$ ) في مستوى انزيمي ALT,AST ( $662.04 \pm 8.26$ )، ( $131.575 \pm 3.45$ ) في مصل مجموعة الفئران المجرعة بعقار الريفادين (1.5 ملغم/كغم/اليوم) ولمدة 28 يوماً مقارنة مع مستوياتها في الفئران المجرعة بالمستخلص الكحولي لبذور البنكو ( $254.18 \pm 43.4$ )، ( $47.480 \pm 1.93$ ) والفئران المجرعة بالمستخلص والعقار معا ( $444.86 \pm 4.56$ )، ( $85.033 \pm 2.33$ ) ، وكذلك الارتفاع في مستوى هذه الانزيمات مع انزيم ALP ( $197.00 \pm 6.58$ ) في مجموعة العقار مقارنة مع مجموعة السيطرة ( $74.98 \pm 1.79$ )، ( $264.10 \pm 2.52$ )، ( $33.440 \pm 2.27$ ) (جدول 1).

إن ارتفاع مستوى انزيمات وظائف الكبد يعد علامة اساسية لتضرر خلايا الكبد [15]. كما يعد عقار الريفادين من العقاقير الحادة للسمية الكبدية، اذ تشير الابحاث الى ان التحول الاحيائي لعقار الريفادين في الكبد الى مادة ايضية فعالة تسمى 25-desacetyl rifampicin والتي بدورها تعرقل تكوين الانزيمات الازمة لايض العقار، كما تحفز اطلاق انزيم Cytochrome P450 من المقدرات، مما يعرض الخلايا الى جهد تاكسدي Oxidative Stress والمتمثل باطلاق الجذور الحرة واختزال مستويات بروتين Glutathion المضاد للاكسدة Antioxidant protein، وتحفيز عملية اكسدة الدهون وتحطيمها (Lipid peroxidation) [16، 17] ، مما يحطم الدهون المفسفرة في الغشاء البلازمي للخلايا الكبدية مؤثراً في نفاذية هذه الاغشية ومن ثم يحصل انتقال وتسرب لانزيمات ALT,AST,ALP من سايتوبلازم الخلايا الكبدية خلال الغشاء البلازمي ثم الى المحيط الخارجي وصولاً الى مجرى الدم [18، 19]، وهذا مايفسر ارتفاع مستوى هذه الانزيمات في مصل مجموعة الفئران المجرعة بعقار الريفادين التي لوحظت في هذه الدراسة، وقد اتفقت هذه النتيجة مع كل من Gond & Khadabadi [20] و Verma et. al. [21]، اذ اشارا الى ارتفاع مستوى انزيمات وظائف الكبد (ALT,AST,ALP) ارتفاعاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) في المصل بعد معاملة الحيوانات التجريبية بعقار الريفادين مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما سببت عقاقير اخرى مثل Thioacetamide [16] و Paracetamol [22] في رفع مستويات هذه الانزيمات في المصل، بسبب سمية النواتج الايضية لهذه العقاقير وما يرافقها من تعرض الخلايا الى الجهد التاكسدي مما يؤدي الى تلفها وتضررها.

كما اظهرت نتائج الدراسة الاحصائية لانزيمات وظائف الكبد في هذه الدراسة الى وجود انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستوى انزيمي ALT,AST في مجموعة الفئران المعاملة بالمستخلص الكحولي لبذور نبات البنكو (1% وزن/حجم) بعد مرور 28 يوماً على التجريب وكذلك في مجموعة الفئران المجرعة بكل من المستخلص والعقار معاً ولمدة 33 يوماً مقارنة مع مجموعة الفئران المجرعة بالعقار بينما حصل ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستوى انزيم ALP في مجموعة الفئران المجرعة بالمستخلص الكحولي للبذور وكذلك في المجموعة المجرعة بكل من المستخلص والعقار معاً إذ بلغ اعلى ارتفاع له ( $345.44 \pm 4.88$  وحدة/لتر) في الفئران المجرعة بالمستخلص مقارنة مع مجموعة السيطرة وكذلك مع المجموعة المجرعة بالعقار والمجرعة بالمستخلص والعقار معاً جدول (1)، إذ يحوي زيت بذور نبات البنكو على

مجموعة من الاحماض الدهنية منها حامض اللينولينك Linolinic acid وحامض البالمتك Palmatic acid وحامض الاولك Oleic acid [10].

اذ يعد حامض اللينولينك من اهم هذه الاحماض لما له من دور في حماية ووقاية الكبد من التأثير السمي والجهد التاكسدي المتولد نتيجة للاخذ المفرط للعقاقير وتكوين المواد الايضية السامة. ويصنف هذا الحامض من مجموعة الاوميكا-3 (Omega-3) وهو حامض غير مشبع يتواجد في بعض الزيوت النباتية مثل زيت بذور الكتان Flox oil، ويعد من المواد المضادة للاكسدة Anti-oxidant [23] لما له من دور في ازالة الجهد التاكسدي ورفع مستويات بروتين الكلوتاثيون المسؤول عن ايض العقاقير وتحويل المواد الايضية السامة ومنها الجذور الحرة لاسيما بيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ ) الى ماء ( $H_2O$ ) مما يوفر حماية ملائمة من الاضرار التي تؤدي الى تلف الخلايا الكبدية [24]، إذ اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع العديد من الدراسات ومنها دراسة Gond & Khadabadi [20]، والذي اشار الى حصول انخفاض معنوي في مستوى انزيمات ALT,AST في مجاميع التجريبية المعاملة بمستخلص اوراق نبات التين *Ficus carica* مقارنة مع مجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الريفادين، واتفقت كذلك مع دراسة Al-Kenanny et. al [25] الذي اشار الى دور مستخلص نبات الصمغ العربي *Acacia senegal* بخفض مستويات انزيمات وظائف الكبد مقارنة مع الحيوانات المعاملة بعقار Gentamycin، كما لوحظ وجود انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) في مستوى انزيمات وظائف الكبد في الحيوانات المعاملة بمستخلص نبات العدس الاسود *vigna mongo* (Linn) ومجموعة الحيوانات المعاملة بالمستخلص وعقار الريفادين مع مقارنة مع الحيوانات المعاملة بعقار الريفادين [26]، وهذا مايشير الى الدور الوقائي لمستخلصات هذه النباتات في حماية الكبد من التأثير السمي للعقاقير نظرا لاحتوائها على العديد من المركبات الفعالة المضادة للاكسدة ومنها الفلافونويدات Flavonoids والصابونين Saponins [27]، كما حصل انخفاض في مستوى انزيمات وظائف الكبد في الحيوانات التجريبية المعاملة بمستخلص نبات الزعر *Thymus vulgaris* مقارنة مع مجموعة الحيوانات المعاملة بالسموم الفطرية Mycotoxins، وذلك لما يحويه نبات الزعر من مضادات اكسدة ومنها Thymol و Carvacrol [28]، وفي دراسة حول التأثير الوقائي لمجانس نبات الثوم (Garlic) في حماية الكبد من التأثير السمي لعقاري الايزونوزيد Isoniazid والريفادين، فقد حصل انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) في مستوى انزيمات وظائف الكبد في الحيوانات المعاملة بمجانس الثوم مقارنة مع الحيوانات المعاملة بالعقاقير ونتج ذلك نتيجة احتواء نبات الثوم على العديد من المركبات الفعالة منها Steroids, Flavonoids, Phenols المضادة للاكسدة [29].

اما ارتفاع مستوى انزيم ALP في مصل الفئران المجرعة بالمستخلص (345.44±4.88) والفئران المجرعة بالمستخلص والعقار معا (241.733±4.52)، فنظرا لاحتواء زيت بذور نبات البالمتك Palmatic acid وحامض الاولك Oleic acid، فقد اشارت الابحاث التي اجريت على الخط الخلوي HepG2 الى امكانية الخلايا الكبدية بعد تعرضها الى تراكيز عالية من حامض البالمتك على انتاج كميات مناسبة من الحركيات الخلوية Cytokines وبشكل محدد البين ابيضاضي -8 (IL-8) و Interleukin-8 وعامل التنخر الورمي الفا Tumor necrosis factor- $\alpha$  (Tnf- $\alpha$ ) المسؤولين عن نشوء الاستجابة الالتهابية Inflammatory Response [30]، اما حامض الاولك فوجد انه يسبب في زيادة افراز عامل التنخر الورمي الفا [31]، وقد اشار Kumar et. al [32] ان ارتفاع انزيم ALP يترافق مع وجود استجابة التهابية في الكبد والنتيجة من اطلاق المحركات الخلوية، وهذا ما اتفق مع نتيجة الدراسة الحالية التي لوحظ فيها ارتفاع مستوى هذا الانزيم في مجموعة الفئران المجرعة بالمستخلص والفئران المجرعة بالمستخلص والعقار معا مقارنة مع مجموعة السيطرة.

كما اتفقت هذه النتيجة مع Himaja [33] في دراسته عن الحماية الكبدية لمستخلص نبات *Acanthospermum hispidum* من التأثير السمي الناتج من العقاقير المضادة للتدرن (Isoniazid, Rifampicin, pyrazinamide, Ethambutol)، فقد وجد ان هنالك ارتفاع في مستوى انزيم (ALP) في المجموعة المعاملة بالمستخلص النباتي مع العقاقير المضادة للتدرن مقارنة مع المجموعة المعاملة بالعقاقير ومجموعة السيطرة، واتفقت كذلك مع Yacout et. al [34] الذي بين حصول ارتفاع معنوي ( $P<0.05$ ) في مستوى انزيم (ALP) عند معاملة الحيوانات بمستخلص اوراق الريحان *Ocimum basilicum* L. مقارنة مع المجموعة المعاملة بالمستخلص ومادة CCL4، كما بينت الدراسات الى وجود علاقة مابين تركيز المستخلص النباتي ومستوى انزيم ALP، إذ لاحظ Hosseini&Bahrami [35]، ان مستخلص نبات العرقسوس *Glycyrrhiza glabrous* يعمل على رفع مستوى انزيم ALP بزيادة تركيز الجرعة المعطاة من المستخلص مقارنة مع مجموعة السيطرة، حيث اشار الى ان هذه الارتفاع في مستوى الانزيم ناتج من احتواء المستخلص على مركبات كيميائية مختلفة (flavonoides, glycosides, glycyrrhizin, saponin, glabrene, starches) التي من محتمل ان تكون هي المسؤولة عن سمية المستخلص، و اشار Oliveira et. al [36] في دراسته

تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات التوت الابيض *Morus alba* L الى حصول ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستوى انزيم ALP عن تجريع الحيوانات بالمستخلص النباتي بتركيز 2000 ملغم/كغم، في حين لم يلاحظ وجود ارتفاع معنوي عند التجريع بتركيز 300 ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وتعود هذه التأثيرات الى احتواء المستخلص على مركبات الفلافونويدات Flavonoids التي تتميز بخواصها السمية عند تواجدها بتركيز عالية، لذا من المحتمل ان يكون سبب الارتفاع في مستوى انزيم ALP في مجموعة الحيوانات المجرعة بمستخلص بذور نبات البلنكو الى التركيز العالي للمواد الفعالة الموجودة في المستخلص الكحولي للبذور التي ادت الى رفع مستوى هذا الانزيم في مصل الحيوانات المجرعة بالمستخلص مقارنة مع المجاميع الاخرى.

### نشاط الحيوان

بينت نتائج الدراسة الحالية تغيرات في نشاط الحيوانات تم ملاحظتها في مجموعة الفئران المجرعة بعقار الريفادين (1.5/ملغم/كغم/اليوم) ومجموعة الفئران المجرعة بكل من مستخلص بذور نبات البلنكو (1% وزن/حجم) وعقار الريفادين معا، وتمثلت هذه التغيرات بتحول لون البراز الى اللون الاسود ولون البول الى اللون الاحمر الفاتح، إذ يعود تحول لون البراز الى اللون الاسود الى حدوث نزف دموي في الامعاء وهذا ما اكده Zargar et al [37] ، إذ بين ان تعاطي عقار الريفادين يؤدي الى حصول نزف دموي في الجزء العلوي من الامعاء بعد عملية ابيض العقار، كما ان تحول لون البول الى اللون الاحمر الفاتح في مجاميع المعاملة بالعقار والمستخلص والعقار هو من الاعراض الشائعة لعقار الريفادين، كما بين Warrell et. al [38] ان عقار الريفادين يسبب تغيراً في لون سوائل الجسم الى اللون الاحمر الفاتح التي تتضمن الدموع والعرق والبول، ويكون هذا التغير ناتجاً من وجود البيلروبين bilirubin في البول إذ تسمى هذه الظاهرة bilirubinuria وسبب حصولها هو الالتهاب الكبدي الناتج من العقاقير [39]، كما ظهرت على الحيوانات المجرعة بالعقار الخمول Lethargy والانطواء Introversion والميل الى النوم وسرعة التنفس إذ لوحظت هذه التغيرات بعد مرور 15 يوماً من بدء التجريع، واتفقت هذه التغيرات مع مذكوره Arbex et.al [40] عن تأثير عقار الريفادين من احداث التغيرات في نشاط الحيوان، ويعود سبب هذه التغيرات الى حدوث ضرر في الكبد ناتج من تعاطي العقاقير Drug Induced Liver Injury (DILI) [41].

اما في مجموعة الفئران المجرعة بمستخلص بذور نبات البلنكو (1% وزن/حجم) فقد تحول لون البراز الى اللون الاخضر الفاتح بعد مرور 15 يوماً من بدء التجريع. مقارنة مع مجموعة السيطرة التي لوحظ فيها النشاط الطبيعي للحيوان وكذلك بقاء لون البراز الطبيعي وهو اللون البني الفاتح، إذ ان سبب تحول لون البراز الى اللون الاخضر في الفئران المجرعة بالمستخلص هو الصبغة الخضراء الموجودة في المستخلص، وهذا يتوافق مع ما وضحه Fischbach & Dunning [42] الذي بين ان سبب تحول لون البراز الى اللون الاخضر هو تناول نباتات غنية بمادة الكلوروفيل Chlorophyll الخضراء، كما بين ايضا ان اللون البني للبراز في الحالة الطبيعية هو ناتج من صبغة الصفراء Bile pigment، كما هو الحال في لون البراز في مجموعة السيطرة.

### المصادر

- 1- Lee, R.G. (1994). Diagnostic Liver Pathology. Mosby. USA. 517
- 2- Highleyman, L. and Franciscus, A. (2012). An Introduction to The Liver.HCSP.4:1-4
- 3- Pauls, L.L. and Senior, J.R. (2012). Drug-Induced Liver Injury (DILI) Clinical Investigator Training Course. Office of Surveillance and Epidem Cent. For Drug Evalua and Resear. Food and drug administ.1-45
- 4- Lucena, M.I.; Cortes, M.G.; Cueto, R.; Duran, J.L.and Andrade,R.J. (2008). Assessment of Drug-induced Liver Injury in Clinical Practice. Fund and Clin.Pharm. 22: 141-158.
- 5- Trevor, A.J.; Katzung, B.G. and Masters, S.B. (2010). Katzung and Trevors Pharmacology Examination and Board Review. 9th edition. McGraw-Hill Companies. Inc. USA. 744
- 6- Yancey, D. (2008). Tuberculosis. Minneapolis. USA. 132
- 7- Chaudhary, G.D.; Kamboji, P.; Singh, I. and Kalia, A.N. (2010). Herbs as Liver Savers. Indian J. of Natural Products and Resources. 1 (4): 397-408
- 8- Razavi, S.M.A.; Moghaddam, T.M. and Amini, A.M. (2008).Physical - Mechanical Properties and Chemical Composition of Balangu (*Lallemantia royleana* (Benth. in Walla.)) Seed. International J. of Food Engineering. 4 (5): 1-10

- 9- Eisenman, S.W.; Zaurov, D.E. and Struwe, L. (2013). Medicinal Plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgystan. Springer. London. 346
- 10- Malavya , B.K. and Dutts, M.B.K. (1941). Chemical Examination of The Fixed Oil Drived From The Seeds of *Lallemantia royleana* Benth. or Tukhm-I-Malanga. P Math Sci. 14: 80-84
- 11- Khare, C.P. (2007). Indian Medicinal Plants An illustrated Dictionary. Springer Science and Business Media.LIC. USA. 836
- 12- Mahmood, S.; Hayat, M.Q.; Sadiq, A.; Ishtiaq, S.; Malik, S. and Ashraf, M. (2013). Antibacterial Activity of *Lallemantia royleana* (Benth.) Indigenous To Pakistan. African J of Microbiol Research. 7 (31): 4006-4009
- 13- Atabaki, R. and Zatti, M.H. (2014). Improvement of Lidocaine Local Anesthetic Action using *Lallemantia royleana* Seed Mucilage as an Excipient. Iranian J Pharmaceutical of Research. 13 (4): 1431-1436
- 14- Chandra, R. (2015). Environmental Wastle Mangement. CRC Press.–USA. 602
- 15- Kumar, A.S.; Samanta, K.C.; and Chipa, R.C. (2010). Hepatoprotective Activity of Alcoholic and Aqueous Extract of Leaves of *Anisochilus carnosus* (Linn.) Wall. IJPLS. 1 (2): 99-104.
- 16- Anbarasu, C.; Rajkapoor, B.; Bhat, K.S.; Giridharan, J.; Amuthan, A.A. and Satish, K. (2012). Protective Effect of *Pisonia aculeata* on Thioacetamide Induced Hepatotoxicity in Rats. Asian Pac.J Trop Biomed. 2 (7): 511-515.
- 17- Bakare, R.V. and Nalwade, S.P. (2012). Modulation of Rifampicin Induced Depletion of Glutathione In Liver Male Albino Rats By Mandur Bhasma. J of Cell & Tissue Research. 12 (2): 3169-3172.
- 18- Mohammadyari, A; Razavipour, S.T.; Mohammadbeigi, M.; Negahdary, M. and Ajdary, M. (2014). Explore in-vivo toxicity assessment of copper oxide nanoparticle in Wistar rats. J.Biol. Todays World. 3(6): 124-128.
- 19- Ibrahim, M.A.; Khalaf, A.A.; Galal, M.K.; Ogaly, H.A. and Hassan, A.H.M. (2015). Ameliorative Influence of Green Tea Extract on Copper Nanoparticle-Induced Hepatotoxicity in Rats. Nanoscale Research Letters. 10:363-372
- 20- Gond, N.Y. and Khadabadi, S.S. (2008). Hepatoprotective activity of *Ficus carica* leaf extract on rifampicin-induced hepatic damage in rats. Indian J Pharm Sci.70(3): 364-366.
- 21- Verma, P. ; Singh, S.P. ; Vind, S.K. ; Kumar, G.R. and Rao, C.V.(2014). Protective Effect of *Acacia nilotica* (Bark) Against Antituberculosis Drug Induced Hepatic Damage An Experimental Study. Int J Pharm Pharm Sci. 6( 9). 75-79.
- 22- Kumar, P. ; Rao, G.D. ; Lakshmayya. and Ramchandra, S.S. (2010). Ethanol Extract of *Momordica tuberosa* Tubers Protect Liver in Paracetamol-Induced Damage. Arch. Biol. Sci. Belgrade. 62 (4). 999-1003.
- 23- Chavan, T. ; Khadke, S. ; Harke, S. ; Ghadge, A. ; Karandikar, M. ; Pandit, V. ; Ranjekar, P. ; Kulkarni, O. and Kuvalekar, A.(2013). Hepatoprotective Effect of Polyunsaturated Fatty acids Against Repeatet Subacute Acetaminophen Dosing in Rats. Int J Pharm Bio Sci. 4(2):286 – 295.
- 24- Meganathan, M. ; Gopal, K.M. ; Sasikala, P . ; Mohan, J. ; Gowdhaman, N. ; Balamurugan, K. ; Nirmala, P. ; Santhakumari, S. and Samuel, V.(2011). Evaluation of Hepatoprotective Effect of Omega 3-Fatty Acid against Paracetamol Induced Liver Injury in Albino Rat. Global J. Pharmacol. 5 (1): 50-53.
- 25- Al-Kenanny, E.R.; Al-Hayaly, L.K. and Al-Badrany, A.G.(2012). Protective Effect of Arabic Gum on Liver Injury Experimentally Induced by Gentamycin in Mice. Kufa J For Veterinary Medic Sci. 3 (1): 174-189.
- 26- Nitin, M.; Ifthekar, S and Mumtaz, M. (2013). Hepato and Nephro Protective Effect of Methanolic Extract of *Vigna mungo* (Linn.) Hepper on Rifampicin Induced Toxicity in Albino Rats. Ind J Pharm Edu Res. 47 (1): 90-96.
- 27- Jadhav, V.B.; Thakare, V.N.; Suralkar, A.A.; Deshpande, A.D. and Naik, S.R. (2010).

- Hepatoprotective Activity of *Luffa acutangula* Against CCl<sub>4</sub> and Rifampicin Induced Liver Toxicity in Rats: Abiochemical and Histopathological Evaluation. Indian J of Experimental Biology. 48: 822-829
- 28- Hamzawy, M.A. ; El-Denshary, E.S.M. ; Hassan, N.S. ; Manaa, F. and Abdel-Wahhab, M.A.(2012). Antioxidant and Hepatorenoprotective Effects of Thyme vulgaris Extract in Rats during Aflatoxicosis. Global J. Pharmacol. 6 (2): 106-117.
- 29- Pal, R. ; Vaiphei, K. ; Sikander, A. ; Singh, K. and Rana, S.V.(2006). Effect of garlic on isoniazid and rifampicin-induced hepatic injury in rats. World J Gastroenterol. 12(4): 636-639.
- 30- Joshi-Barve, S. ; Barve, S.S. ; Amancherla, K. ; Gobejishvili, L. ; Hill, D. ; Cave, M. ; Hote, P. and McClain, C.J.(2007). Palmitic Acid Induces Production of Proinflammatory Cytokine Interleukin-8 from Hepatocytes. Hepatology. 46( 3): 823-830.
- 31- Cui, W. ; Chen, S.L. and Hu, K.(2010). Quantification and mechanisms of oleic acid-induced steatosis in HepG2 cells. Am J Transl Res .2(1):95-104.
- 32- Kumar, V. ; Abass, A.K. and Aster, J.C.(2013). Robbins Basic Pathology. 9<sup>th</sup> edition. Elsevier Saunders. USA,Pheladelphia. 928
- 33- Himaja, N.(2015). Comparative Study of Hepatoprotective Activity of *Acanthospermum hispidium* Plant Extract and Herpal Niosomal Suspention Against Anti-Tubecular Drug Induced Hepatotoxicity in Rats. Asian J Pharm Clin Res. 1 8( 5): 256-259.
- 34- Yacout, G.A. ; Elguindy, N.M. and El Azab, E.F.(2012). Hepatoprotective effect of basil (*Ocimum basilicum* L.) on CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in rats. Afr. J. Biotechnol. 11(90). 15702-
- 35- Hosseini, E. and Bahrami, A.M. (2013). Aqueous Extract of *Glycyrrhiza glabrous* can induce Biochemical and Histopathological disorders on the Liver of Rats. Bull. Env. Pharmacol. Life Sci., 2 (7): 06-10.
- 36- Oliveira, A.M.D. ; Mesquita, M.D.S. ; Silva, G.C.D. ; Lima, E.D.O. ; Medeiros, P.L.D. ; Paiva, P.M.G. ; Souza, I.A.D. and Napoleao, T.H. (2015). Evaluation of Toxicity and Antimicrobial Activity of an Ethanolic Extract from Leaves of *Morus alba* L. (Moraceae). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 1-7.
- 37- Zargar, S.A. ; Thapa, B.R. ; Sahni, A. and Mehta, S. (1990). Rifampicin - induced upper gastrointestinal bleeding. Postgrad Med J 66: 310- 311.
- 38- Warrell, D.A. ; Cox, T.M. ; Firth, J.D. ; Edward, J. ; Benz, J.R. (2003). Oxford Textbook of Medicine. 4<sup>th</sup> edition. Oxford Press.3569.
- 39- Cadogan, M. ; Brown, A.F.T. and Celenza, A.(2011). Marshall & Reudy's On Call Principles & Protocols. 2<sup>nd</sup> edition. Elsevier Saunders. Australia. 702.
- 40- Arbex, M.A. ; Varella, M.D.C.L. ; Siqueira, H.R.D. and Mello, F.A.F.D. (2010). Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. J Bras Pneumol.36(5):626-640.
- 41- Hauser, S.C. ; Oxentenko, A.S. and Sanchez, W. (2015). Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. 5<sup>th</sup> edition. Oxford University Press. New York. 425.
- 42- Fischbach, F.T. and Dunning, M.B. (2009). Amanual of Laboratory and Diagnostic Tests. 8<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. China. 134615711.

جدول (1): يوضح تأثير عقار الريفادين ومستخلص بذور نبات البنكو والمستخلص والعقار معا في مستوى كل من الانزيمات (ALT,AST,ALP) في مصلى دم ذكور الفار الابيض

المجاميع التجريبية	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)
مجموعة السيطرة	33.440±2.27	264.10±2.52	74.98±1.79
مجموعة عقار الريفادين (1.5 ملغم/كغم)	131.575±3.45 *	662.04±8.26 *	197.00±6.58 *
مجموعة مستخلص بذور نبات البنكو (1%) وزن/ حجم	47.480±1.93 **	254.18±4.34 **	345.44±4.88 **
مجموعة عقار الريفادين (1.5 ملغم/كغم) + مجموعة مستخلص بذور نبات البنكو (1%) وزن/ حجم	85.033±2.33 ***	444.86±4.56 ***	241.733±4.52 ***

\* وجود فرق معنوي تحت مستوى احتمالية ( $P < 0.05$ ) بين مجموعة العقار والمجاميع الاخرى  
 \*\* وجود فرق معنوي تحت مستوى احتمالية ( $P < 0.05$ ) بين مجموعة المستخلص والمجاميع الاخرى  
 \*\*\* وجود فرق معنوي تحت مستوى احتمالية ( $P < 0.05$ ) بين مجموعة المستخلص والعقار والمجاميع الاخرى

## Effect of *Lallemantia royleana* Seeds Extract in Liver Functions Enzymes Levels and in some Mice Activity Features Treated with Rifadin drug

Mohammed F. A. Al-Barram

Zainab T. S. Al-Asady

Dept. of Biology / College of Education for pure science-(Ibn Al-Haitham)/  
University of Baghdad

Received in :13 March 2016, Accepted in :11May 2016

### Abstract

This study was aimed to investigate the role of crud alcoholic extract of *Lallemantia royleana* seeds in reducing the hepatotoxicity and side effect of rifadin drug in liver.

The animals (40 mice) were divided into four groups, the first group was treated with normal saline (0.9%) for 28 days as a control and the second group was treated with rifadin (1.5 mg/kg/day) for 28 days and third group was treated with acoholic extract of *Lallemantia royleana* seeds (1% w/v) for 28 days, while the forth group was treated with alcoholic extract of seeds alone for 5 days and with alcoholic extract and rifadin for 28 days, so the total period of this group is 33 days. The blood samples were collected to measure the liver function enzymes represented by Alkalin phosphatse (ALP), Alanine transaminase (ALT), Aspartate Transaminase (AST), and the animals in experimental groups were observed to investigate the animals activity changes in groups after treated with drug and extract.

Significant increases ( $P<0.05$ ) were found in the levels of liver function enzymes (ALT,AST,ALP) in drug treated group ( 131.575±3.45, 662.04±8.26, 197.00±6.58) comparing with control group (33.440±2.27, 264.10±2.52, 74.98±1.79) and significant decrease ( $P<0.05$ ) in ALT,AST levels in extract treated group (47.480±1.93, 254.18±4.34) and the extract-drug treated group (85.033±2.33, 444.86±4.56) comparing to drug treated group. The animal activity changes that noted in drug group represented by lethargy, introversion, the tendency to sleep, hyperventilation, in addition to change the faeces color to black and urine color to ruddy, in other hand these behavioral changes were decreased in animals groups treated with extract and extract-drug together comparing to drug group.

**Key words:** *Lallemantia royleana*, Liver Functions, Mice activity, Rifadin drug.