

The protective effect of granate seeds,s oil on enzymes (ALT,AST) on liver hurted with antidepressant Lexotan by Syrian Hamster.

* Dr. Ektimal Ali

**Dr. Marwan Dabbagh

***Roba Ahmad

(Received 10 / 1 / 2019. Accepted 22 / 4 /2019)

□ ABSTRACT □

The present study was designed to investigate the effects of oral administration of pomegranate seeds oil(PSO) on some liver,s functions and the role of granate seeds,s oil incorrecing the negatives effects. 30Hamsetrs were used in this study. They divided into five groups each of them have(6) animals.The1. group(control) became food and water free.The second one (1.Test)hat administrated with seeds,s oil (10mg/kg).The third group (2.test) became antidepressant (lexotan) 1mg/kg. The 4.group (3Test) that administrated seeds oil +antidepressant at the same time. The administration for4. group was every day for4.Weeks.While the5.group(4.Test) became antidepressant for4.Weeks after that it became granate seeds,s oil for4 another Weeks. The blood samples were collected from the heart ,They were kept for biochemical studies of liver enzymes: Alanine amino Transferase, Aspartate amino Transferase(ALT,AST).The concentrations (levels)of ALT in blood serum of 1(ALT,29.76%).Test were significantly decreased when compared to control($p<0.05$) The results shows significant increasing ($p<0.05$)in the concentration of ALT and AST in blood serume by the(2.Test)when compared to control(ALT,37.3%;AST,70%) .The3.Test group showed significant decreased of AIT,AST levels when compared with2(ALT,16.38%;AST,47.51%).Test group but these concentration stilled higher than control significantly ($p<0.05$).Significant decreasing in concentration of ALT and AST in blood serum of 4.group when compared with 2.group (ALT,24.32%;AST,46.3%).but stilled higher than those of control group significantly $p<0.05$.

Key words: granate seeds,s oil ,antidepressant, ALT, AST ,Hamsters.

* Associated professor at department of animal biology .faculty of sciences Tishreen University. ektimalali123@gmail.com

** Assistant Professor department of animal biology .faculty of sciences Tishreen University. marwandabbagh@yahoo.com

*** Master student at department of animal biology .faculty of sciences Tishreen University . Robaahmad999@gmail.com

تأثير زيت بذور الرمان الوقائي في مستوى أنزيمات ALT,AST في الكبد المتضرر بمضاد الاكتئاب Lexotan عند الهامستر السوري .

* د. اكتمال علي

** د. مروان دباغ

*** ربا احمد

(تاريخ الإيداع 10 / 1 / 2019. قبل للنشر في 22 / 4 / 2019)

□ ملخص □

صممت الدراسة الحالية لتقصي آثار التجريع الفموي لزيت بذور الرمان في بعض وظائف الكبد و دوره لتصحيح الآثار السلبية الضارة المحدثة بمضاد الاكتئاب .

استخدم في هذه الدراسة ثلاثون (30) فرداً من ذكور الهامستر السوري قسمت إلى خمس مجموعات تحوي كل مجموعة ستة أفراد تركت المجموعة الأولى تتناول الغذاء والماء بشكل حر واعتبرت شاهدة، فيما جرعت المجموعة الثانية بزيت بذور الرمان PSO بتركيز (10mg/kg) واعتبرت مجموعة تجريبية أولى، وجرعت المجموعة الثالثة بمضاد الاكتئاب (LEXOTAN 1mg/kg) واعتبرت مجموعة تجريبية ثانية، أما المجموعة التجريبية الثالثة جرعت بمضاد الاكتئاب وزيت بذور الرمان في نفس الوقت، جرعت هذه المجموعات يوماً لمدة 4 أسابيع، والمجموعة التجريبية الرابعة جرعت بمضاد الاكتئاب Lexotan لمدة 4 أسابيع ثم جرعت بزيت بذور الرمان يوماً لمدة 4 أسابيع أخرى. جمعت عينات الدم من القلب مباشرة وحفظت لإجراء الدراسة الكيميائية الحيوية لأنزيمات الكبد ألانين أمين ترانسفيراز-أسبارتات أمين ترانسفيراز (ALT,AST). أظهرت نتائج الدراسة انخفاضاً معنوياً $P < 0.05$ في تراكيز ALT عند المجموعة التجريبية الأولى مقارنة مع الشاهدة (29.76% ALT). أظهرت النتائج زيادة معنوية ($P < 0.05$) في تركيز أنزيمي الكبد في المصل عند أفراد المجموعة التجريبية الثانية مقارنة مع الشاهدة (37.3% ALT; 70% AST). أما بالنسبة للمجموعة التجريبية الثالثة (Test3) (مضاد+زيت) فقد أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً $P < 0.05$ في تراكيز ALT,AST مقارنة بالمجموعة التجريبية الثانية (2. TEST) (47.51% AST; 16.38% ALT). لكن هذه التراكيز لا تزال أعلى من تراكيز الشاهدة بفارق معنوي $P < 0.05$. سجل انخفاض معنوي في تركيز كل من ALT و AST في مصل دم المجموعة التجريبية الرابعة. مقارنة بالمجموعة الثانية (24.32% ALT; 46.3% AST) لكنه أيضاً لا يزال أعلى من تراكيز المجموعة الشاهدة بفارق معنوي $P < 0.05$.

الكلمات المفتاحية : مضادات الاكتئاب، زيت بذور الرمان PSO، أنزيمات الكبد ، ALT,AST هامستر .

* أستاذ مساعد - قسم علم الحياة الحيوانية، كلية العلوم، جامعة تشرين، سورية. ektimalali123@gmail.com

** مدرس - قسم علم الحياة الحيوانية، كلية العلوم، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية. marwandabbagh@yahoo.com

*** طالبة دراسات عليا ماجستير قسم علم الحياة الحيوانية، كلية العلوم، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية. Robaahmad999@gmail.com

gmail.com

مقدمة

تطورت المجتمعات البشرية وظهرت التطورات العلمية في المجالات الطبية وفي الصناعات الدوائية وبرزت فعالية العقاقير والأدوية في اختصار زمن المعالجة ، لكن المعطيات السريرية أظهرت العديد من النتائج السلبية للعلاج بالعقاقير والأدوية، حيث تبين أن استخدام المسكنات مثل عقاقير الديكلوفيناك Diclofinac والاندوميثاسين Indomethacin التي تعد بمثابة مسكنات ومضادات التهاب يؤدي إلى تأثيرات جانبية سلبية متنوعة على المعدة وجهاز الهضم وكذلك على عضلة القلب والكليتين (Altman *et al.*,2015). ويعتبار أن الكبد يؤدي دوراً محورياً في تنظيم العديد من وظائف الجسم وبخاصة نزع سمية العقاقير والمواد السامة التي تدخل الجسم من مصادر متعددة ، فهو يمثل العضو الرئيس الذي يتعرض للتأثيرات الضارة لهذه المركبات والعقاقير الكيميائية (Hesham *et al.*,2015، زيدان وآخرون،1999،2012، Maraschiello *et al.*) ومنها مضادات الاكتئاب (MORGAN and READ.,1972,Berman *et al.*,2000,Mullish *et al.*,2014,Voican *et al.*,2016) وبالرغم من أهمية المضادات الحيوية مثل السيبروفلوكساسين Ciprofloxacin و الجنتاميسين Gentamycin و البيورومايسين Puromycin وغيرها من العقاقير التي تستخدم على نطاق واسع في علاج الانتانات الجرثومية، إلا أن تعاطيها دوائياً ارتبط أيضاً بسلسلة واسعة من الآثار الضارة، وبخاصة تأثيرها السام على أنسجة الكبد والكلى والذي يتجلى بارتفاع تركيز الأنزيمات في مصل الدم وبخاصة الألائين أمينو ترانسفيراز Alanine amino Transferase و الأسبارتات أمينو ترانسفيراز Aspartate, amino Transferase (ALT و AST)، عند الإنسان (Ali,2003,Rincon *et al.*,2004,Ejike *et al.*,2008) والفئران والأرانب (Altan *et al.*,2003,Selvamohan *et al.*,2012). وبالرغم من الثورة العلمية على الصعيد الطبي والصناعات الدوائية فقد انتشرت في معظم المجتمعات ظاهرة التداوي بالأعشاب والنباتات الطبية تلاحقاً للآثار الجانبية الضارة، ومنها قشور نبات الرمان (Negi *et al.*,2003).

بينت نتائج العديد من الدراسات أن للمستخلصات النباتية تأثيراً وقائياً من ارتفاع مستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة المستحدثة بالعقاقير الكيميائية، وأنها تحسن التراكيز المصلية لعدد من معايير الإجهاد التأكسدي مثل أنزيمات (ALT)، و (AST) (yamamoto *et al.*,1995,Ismail and Huseyin.,2008,Maddawy *et al.*,2013).

لذلك زاد الاهتمام بالنباتات الطبية ومستخلصاتها وزيوتها. وعزل مركباتها الكيميائية، التي تتركز فيها لدراسة تأثيراتها الوقائية في حماية الأنسجة والأعضاء من بعض التأثيرات السلبية التي تنتج عن العلاج بالعقاقير والأدوية الكيميائية. وقد أظهرت الدراسات العلمية التي أجريت في العقود الأخيرة أهمية مستخلصات العديد من النباتات الطبية في وقاية الأنسجة الحية من التأثيرات الضارة للجذور الحرة التي تتشكل بفعل الإجهاد التأكسدي الناجم عن تعاطي الأدوية والعقاقير. ومن بين النباتات أو المستخلصات النباتية التي أظهرت نتائج ايجابية في حماية الكبد والكلى من التأثيرات الضارة للأدوية والعقاقير مستخلص قشور الرمان (Negi *et al.*, 2003, Ali and AL-Okailg,2017).

وبينت دراسة أخرى أن لعصير الرمان دور وقائي ضد حالة الإجهاد التأكسدي المستحدث بكلوريد الكاديوم عند الأرانب (رزوقي وآخرون،2017).

وتشهد الآونة الأخيرة ازديادا كبيرا في استهلاك الرمان نظراً لفوائده الكبيرة ويعود تأثيره الفعال كمضاد للأكسدة لمحتواه من البولي فينولات polyphenols وخاصة الانتوسيانين والتانين القابل للانحلال في الماء، الحموض الدسمة الأحادية

الموجودة في زيت بذور الرمان (PSO)pomegranate seed oil التي يمكنها أن تلعب دوراً هاماً في الآثار الوقائية حيث يعتبر PSO كمضاد جرثومي فطري ومثبط للجذور الحرة (Salim and Mohamed;2014).

يحتوي زيت بذور الرمان على حمض اللينوليك linulic وحمض punicic البيونسيك وحمض الزيت oilacid وأظهرت الدراسة أن زيادة جرعة PSO لها تأثير إيجابي كمضاد للالتهاب ومضاد للأكسدة ومضاد للسرطان، ويعود ذلك إلى احتواء زيت بذور الرمان على المواد الفعالة ذات الخصائص المضادة للأكسدة (Navarao and Benavent.,2014,Asmaa et al.,2016) ، التي يمكن أن تسرع من تجديد خلايا الكبد، كما تقلل من تسرب الأنزيمات إلى الدم (Costantini and Rusolo,2014)، وأظهرت دراسات العديد من الباحثين على مجموعة من النباتات مثل (نبات القطن، الجوافة و قشور الرمان، الحبة السوداء والكرات) احتوائها على الفلافونيدات (Al-;Zorri,2006، الآبي، 2008؛ محمد، 2010؛ Nasir,2012) وتعتبر الفلافونيدات من مضادات الأكسدة الفعالة حيث تتسبب الفلافونيدات والحموض الفينولية إلى مضادات الأكسدة (Ramirez et al.,2004;Saito et al.,2004) وتؤكد دراسات عديدة (الآبي، 2008؛ الثويني، 2009؛ Sorour,2010؛ رمزي، 2011) على الفعل الوقائي للمواد المضادة للأكسدة المتعددة مثل الفلافونيدات والفينولات من بعض الأمراض وخاصة أمراض الكبد .

تشير العديد من الدراسات والأبحاث على قدرة المستخلصات النباتية الغنية بمضادات الأكسدة على حماية الكبد من الأضرار المستحدثة، إذ اعتبر (رمزي، 2011؛ Albashab and Azab,2014) بأن الفلافونيدات هي المكونات الأكثر نشاطاً وفعالية وأهمية . وتظهر دراسة العالم (Mirazi et al.,2016) التي أجراها على ذكور الفئران ارتفاعاً في تركيز كل من أنزيمات ALT,AST في مصل دم هذه الحيوانات بتأثير رابع كلور الكربون و بينت الدراسة أن المستخلص المائي لأوراق نبات المنغروف Mangrove يفيد في حماية الخلايا الكبدية من الآثار الضارة لرابع كلور الكربون. أظهرت دراسة أخرى أن تجريع فئران التجارب بجرعة قدرها 1000mg/kg من عقار Aspartame أدى إلى ارتفاع تركيز أنزيمات الكبد ALT,AST وعند التجريع المتزامن بمستخلص إكليل الجبل بجرعة قدرها 125mg/kg يؤدي إلى انخفاض معنوي في مستوى هذه الأنزيمات (Soliman et al.,2013) وهذا ما جاء أيضاً في دراسة (EL-;Naggar et al.,2015,Rascovic et al.,2015) وبينت دراسات أخرى أن ارتفاع أنزيمات الكبد ناتج عن الخلل المحدث في غشاء الخلية الكبدية مما يؤدي لخروج الأنزيمات من داخل الخلية الكبدية إلى المجرى الدموي وازدياده في مصل الدم ونذكر منها

(Anasari et al.,2014;Sivakuar et al.,2014)، أظهرت دراسة أخرى نتائج إيجابية للمستخلص المائي لجذور نبات الزنجبيل في حماية الكبد من التأثيرات الضارة للأدوية والعقاقير (Saker,2007) الذي يؤدي تجريعه لفئران التجربة بتراكيز 100mg/kg و 200mg/kg من وزن الجسم، إلى خفض معدل أنزيمات مصل الدم وبخاصة ALT,AST ، وتظهر العديد من الدراسات أن المستخلصات المائية والكحولية لأحد أنواع نبات النعناع Menthapiperita تسبب خفض تراكيز مصل الدم من الأنزيمات (ALT,AST) المحدثه بتجريع الجرذان بالمركب المسرطن Arsenic (Sharma et al.,2007) ، وتبين الدراسة المرجعية أهمية زيت الزعتر Thymus oil في الوقاية من السمية الكبدية المحدثه بالباراسيتامول (Monira et al.,2012,EL-Banna et al.,2013) أو برابع كلور الكربون (AL-Badr,2011;Raskovic et al.,2015) عند فئران التجربة .

إن تجريع جردان التجربة بمضادات الاكتئاب أدى إلى تثبيط الاستقلاب في الكبد ويعود ذلك لخفض فعالية السيوكروم P502cII (Danila et al.,2013). وفي دراسة أخرى بينت أهمية مستخلص قشور الرمان في حماية الكبد (Negi et al.,2003) .

انطلاقاً من هذه الحقائق ونظراً لندرة الدراسات التي تناولت أهمية زيت بذور الرمان في التخفيف والوقاية من الآثار الضارة المحدثة بمضاد الاكتئاب Lexotan، المستخدمة على نطاق واسع في الاستشفاء في مجتمعنا فقد رأينا أن يكون هذا العمل مساهمة في دراسة التأثير الوقائي المحتمل لزيت بذور الرمان على السمية الكبدية المحدثة بمضاد الاكتئاب Lexotan عند الهامستر السوري. وتفتح هذه الدراسة أبواباً لدراسات أخرى أكثر تسهم في إلقاء الضوء على فعالية المركبات الموجودة في زيت بذور الرمان المتداول محلياً ودراسة آليات تأثير هذه المركبات في حماية الخلايا والأنسجة الحية من الإجهاد التأكسدي، لما لذلك من فوائد كثيرة وأهمية قصوى في حياة الإنسان.

طرائق البحث ومواده:

- تم الحصول على مضادات الاكتئاب (lexotan) برومازيپام من شركة المتوسط للصناعات الدوائية-MPI دمشق-سورية، وزيت بذور الرمان من شركة بيو شام في دمشق-سورية .

- تم شراء الهامستر من السوق المحلية وهي ذكور بعمر شهر تقريباً ووزن حوالي 50-75 غ وضعت في أقفاص خاصة بشروط تهوية وحرارة مناسبين .

قسمت الحيوانات إلى 5 مجموعات :

1- المجموعة الشاهدة (6) هامستر، قدم لها الطعام والماء بشكل حر .

2- المجموعة التجريبية الأولى (6) هامستر، جرعت بزيت بذور الرمان يومياً لمدة 4 أسابيع بتركيز (10mg/kg)

3- المجموعة التجريبية الثانية (6) هامستر، جرعت بمضاد الاكتئاب lexotan بتركيز 1mg/kg مرة كل 24 ساعة ولمدة 4 أسابيع .

4- المجموعة التجريبية الثالثة (6) هامستر ، جرعت بزيت بذور الرمان ومضادات الاكتئاب معاً يومياً لمدة 4 أسابيع وبنفس التراكيز السابقة .

5- المجموعة التجريبية الرابعة (6) هامستر جرعت بمضاد الاكتئاب يومياً لمدة 4 أسابيع ثم جرعت بزيت بذور الرمان يومياً لمدة 4 أسابيع أخرى .

قدم الماء والطعام بشكل حر للمجموعات التجريبية جميعها ، بعد مضي 4 أسابيع تم جمع الدم من المجموعات التجريبية جميعها، ماعدا المجموعة التجريبية الرابعة جمع الدم منها بعد مضي 8 أسابيع وتم الحصول على الدم من القلب مباشرة بعد صيام قسري لمدة 12 ساعة لقياس تركيز أنزيمات الكبد (ALT,AST) . وضعت عينات الدم في أنابيب خالية من مضاد التخثر وتم تثقيفها بسرعة 4000دورة /دقيقة لمدة 10 دقائق .

- تم قياس تركيز ALT,AST في مصل الدم بالاعتماد على طريقة (Reitman and Frankel,1957) وبوساطة مجموعة معايرة من شركة Human الألمانية .

التحليل الإحصائي :

تم التعبير عن النتائج باعتماد متوسطات القياس + خطأ الأخطاء عن المتوسط لكل معيار من معايير الدم في خمس عينات تتبع للحيوانات الست في كل مجموعة. وتم تطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) One way analysis of variance ضمن البرنامج الإحصائي spss soft ware واعتمدت قيمة $p < 0.05$ كحد أدنى للدلالة الإحصائية المعنوية لتغيرات قيم معايير مصل الدم (العقلي، 1998).

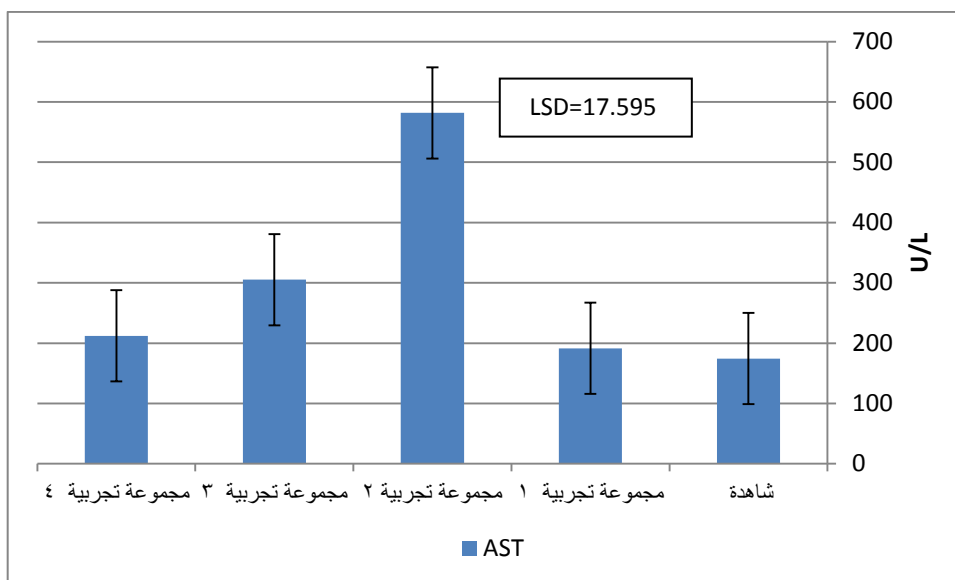
النتائج والمناقشة: Results and Discussion.

تأثير التجريع بزيت بذور الرمان ومضاد الاكتئاب Lexotan في تركيز الأنزيمات ALT, AST في مصل الدم. تظهر نتائج الدراسة الحيوية الكيميائية والتحليل الإحصائي لمعايير مصل الدم الموضحة في الجدول (1) والشكل (1) والشكل (2) والشكل (3) والتي تناولت التغيرات في متوسطات تراكيز بعض أنزيمات الكبد وبخاصة آلائين أمينو ترانسفيراز ALT و أسبارتات أمينو ترانس فيراز AST بتأثير تجريع حيوانات المجموعة التجريبية الأولى بزيت بذور الرمان بجرعات يومية مقدارها (10mk/kg) ولمدة 4 أسابيع ارتفاع غير معنوي $p > 0.05$ في متوسط تركيز أنزيم AST بنسبة 9.77% في مصل الدم مقارنة مع تراكيزها في مصل دم حيوانات المجموعة الشاهدة. بينما سجل انخفاض معنوي $P < 0.05$ في متوسط تركيز أنزيم ALT بنسبة 29.76% في مصل الدم مقارنة مع تراكيزها في مصل دم حيوانات المجموعة الشاهدة.

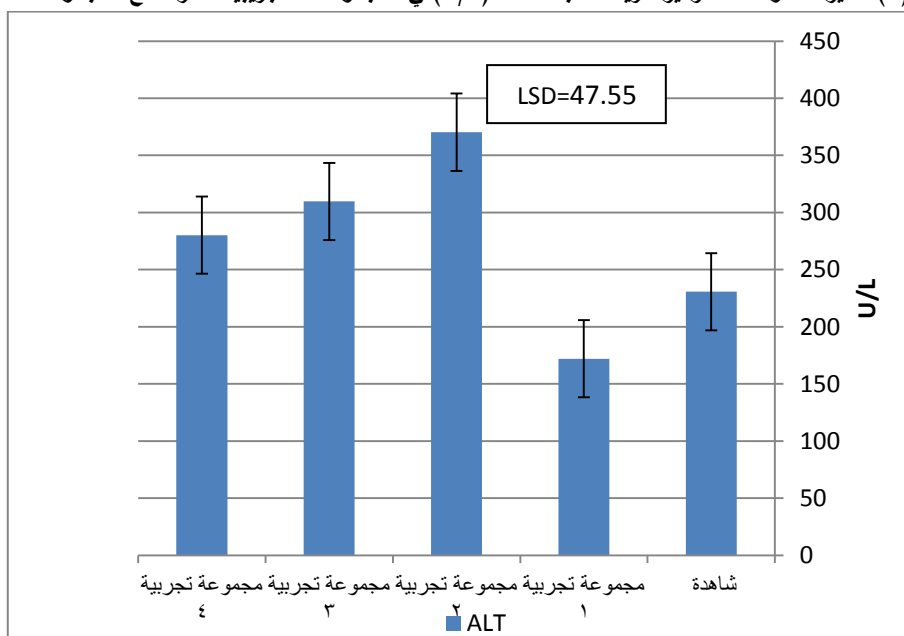
الجدول رقم (1): تغيرات متوسطات تراكيز أنزيمات الكبد ALT, AST في المجموعات التجريبية مقارنة مع المجموعة الشاهدة.

ALT(U/L)	AST(U/L)	الأنزيم
mean±std	mean±std	المجموعة التجريبية
230.67±46.42 ^b	174.50±25.80 ^a	شاهدة
172±10.88 ^a	191.50±11.15 ^a	مجموعة تجريبية 1
370.33±3.78 ^d	581.67±1.75 ^d	مجموعة تجريبية 2
309.67±70.44 ^c	305.33±11.45 ^c	مجموعة تجريبية 3
280.17±26.58 ^c	212±13.05 ^b	مجموعة تجريبية 4
0.0	0.0	P-Value
47.55	17.595	LSD

a, b, c, d حروف تدل على سويات الفروقات المعنوية بين المتوسطات والأحرف المتشابهة تدل على عدم وجود فرق معنوي بين المتوسطات



الشكل (1): تغيرات متوسطات تراكيز أنزيم الكبد AST (U/L) في المجموعات التجريبية مقارنة مع المجموعة الشاهدة.



الشكل (2): تغيرات متوسطات تراكيز أنزيم الكبد ال ALT (U/L) في المجموعات التجريبية مقارنة مع الشاهدة.

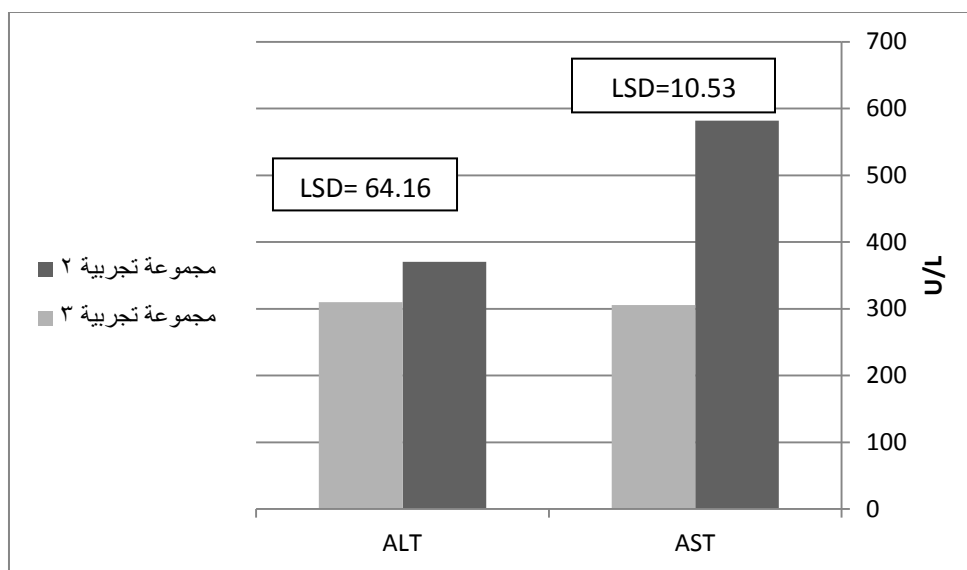
إضافة لذلك تظهر النتائج أن تجريع حيوانات المجموعة التجريبية الثانية بجرعات فموية من مضادات الاكتئاب Lexotan بجرعة 1mg/kg أدى إلى ارتفاع معنوي $p < 0.05$ في تركيز أنزيمي AST و ALT مقارنة مع المجموعة الشاهدة. الجدول (1).

حيث ازداد تركيز أنزيم ALT بمقدار 37.3% و أنزيم AST بمقدار 70% وبالرغم من أن التجريع المتزامن لزيت بذور الرمان مع مضاد الاكتئاب خفض بشكل معنوي $P < 0.05$ تركيز أنزيمي ال ALT,AST في مصل دم حيوانات المجموعة التجريبية الثالثة إلا أن قيمها بقيت أعلى من تركيزها في مصل دم الحيوانات الشاهدة وقد يعود ذلك إلى قصر مدة التجريع أو انخفاض تركيز زيت بذور الرمان أو كليهما (Ali and Al-okaily, 2017) جدول (1).

كما تظهر النتائج الموضحة في الجدول (1) أن تجريع الحيوانات بزيت بذور الرمان بجرعة (10mg/kg) بعد تجريعها بمضاد الاكتئاب لمدة 4 أسابيع أدى لانخفاض معنوي $p < 0.05$ في تركيز أنزيم الـ AST بنسبة 3% .46 بينما كان الانخفاض غير معنوي في تركيز أنزيم الـ ALT بنسبة 24.32% مقارنة مع حيوانات المجموعة التجريبية الثانية إلا أن قيمتها بقيت أعلى من الحيوانات الشاهدة و المجموعة التجريبية الأولى (المجرعة بزيت بذور الرمان بدون مضاد الاكتئاب). وتظهر النتائج الموضحة في الجدول (2) والشكل (3) أن التجريع المتزامن لحيوانات المجموعة التجريبية الثالثة بزيت بذور الرمان مع Lexotan أدى إلى انخفاض معنوي $p < 0.05$ في تركيز أنزيمي AST,ALT بنسبة (ALT,16.38%;AST,47.51%) مقارنة مع تراكيزها في مصل دم حيوانات المجموعة التجريبية الثانية التي جرعت بمضاد الاكتئاب فقط.

الجدول رقم (2): مقارنة متوسطات تركيز أنزيمي الكبد AST,ALT في مصل دم المجموعتين التجريبتين الثانية والثالثة

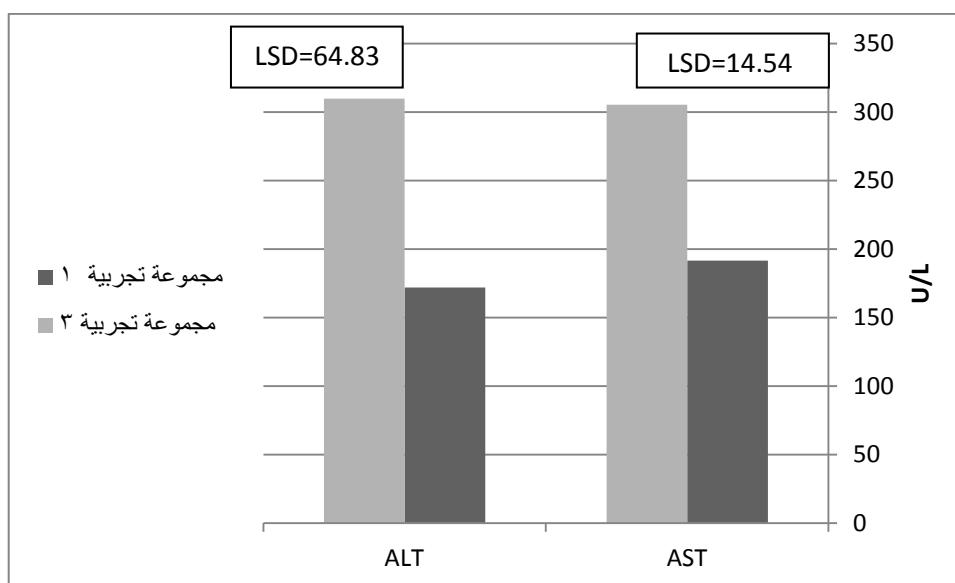
ALT(U/L)	AST(U/L)	الأنزيم المجموعة التجريبية
370.33	581.67	مجموعة تجريبية 2
309.67	305.33	مجموعة تجريبية 3
0.061	0.0	P-Value
64.16	10.53	LSD



الشكل رقم (3): مقارنة متوسطات تركيز أنزيمي الكبد AST,ALT (U/L) في مصل دم المجموعتين التجريبتين الثانية والثالثة . تبين النتائج الموضحة في الجدول (3) والشكل (4) أن الجرعة المستخدمة من زيت بذور الرمان لم تمنع بشكل كامل تأثير مضاد الاكتئاب في مصل دم الحيوانات التجريبية الثالثة حيث بقيت هذه التراكيز مرتفعة مقارنة مع المجموعة التجريبية الأولى .

الجدول(3): مقارنة متوسطات تركيز أنزيمي ALT,AST في مصل دم المجموعتين التجريبتين الأولى والثالثة .

ALT(U/L)	AST(U/L)	الأنزيمية المجموعة التجريبية
172	191.5	مجموعة تجريبية 1
309.67	305.33	مجموعة تجريبية 3
0.001	0.0	P-Value
64.83	14.54	LSD

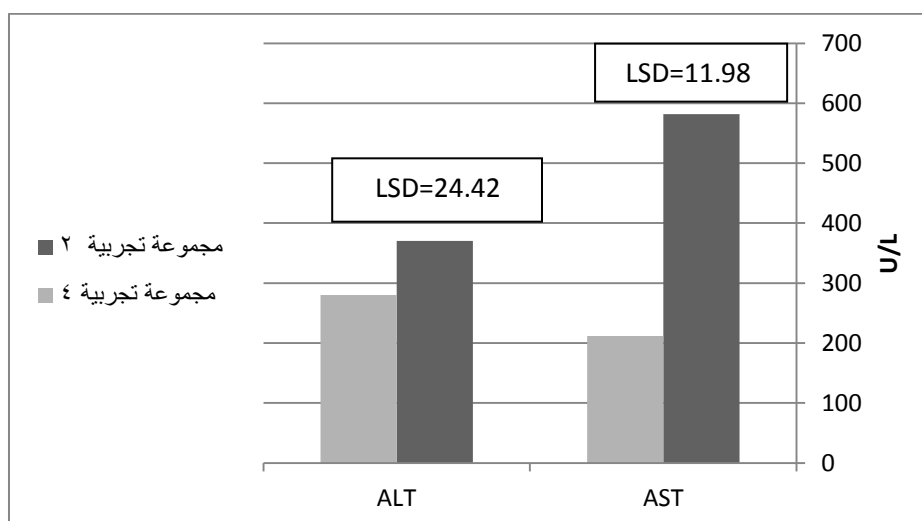


الشكل(4): مقارنة متوسطات تركيز أنزيمي ALT,AST (U/L) في مصل دم المجموعتين التجريبتين الأولى والثالثة.

توضح النتائج الواردة في الجدول(4) والشكل (5) انخفاض معنوي $P < 0.05$ في تركيز أنزيمي ALT,AST في مصل دم حيوانات المجموعة التجريبية الرابعة (جرعت بزيت بذور الرمان لمدة 4 أسابيع بعد تجريعها بمضاد الاكتئاب لمدة 4 أسابيع تجريع غير متزامن). مقارنة مع تركيزهما في مصل دم حيوانات المجموعة التجريبية الثانية (مضاد اكتئاب فقط) حيث انخفض تركيز أنزيم ال ALT بمقدار 24.32% وتركيز AST بمقدار 46.3%. وعلى ما يبدو أن التجريع لزيت بذور الرمان يؤدي إلى خفض التراكيز المصلية للأنزيمات المدروستين عند الحيوانات المتضرر كبدها بمضاد الاكتئاب إلا أن قيمها بقيت مرتفعة قليلاً مقارنة مع حيوانات المجموعتين الشاهدة والتجريبية الأولى وعلى ما يبدو أن جرعة PSO كانت غير كافية لإعادة القيم القياسية .

الجدول(4): مقارنة متوسطات تراكيز أنزيمات الكبد ALT,AST في مصل دم المجموعتين التجريبتين الثانية والرابعة.

ALT(U/L)	AST(U/L)	الأنزيمات المجموعة التجريبية
370.33	581.67	مجموعة تجريبية 2
280.17	212.0	مجموعة تجريبية 4
0.0	0.0	P-Value
24.42	11.98	LSD



الشكل(5): مقارنة متوسطات تراكيز أنزيمات الكبد ALT,AST(U/L) في مصل دم المجموعتين التجريبتين الثانية والرابعة.

تتفق نتائج الدراسة الحيوية الكيميائية الحالية والتي أظهرت ارتفاعاً في تركيز أنزيمات ALT,AST في مصل دم حيوانات التجربة بتأثير التجريع بمضاد الاكتئاب مع نتائج الدراسات الأخرى التي أجريت على الثدييات وبخاصة الفئران (Saker,2007,Hamzawy *et al.*,2012,Soliman *et al.*,2013),والتي أظهرت ارتفاع معدل معايير الدم المدروسة بتأثير عدد من عوامل الكرب الخلوي وبخاصة مضادات الاكتئاب . تعود زيادة مستوى أنزيمات الكبد إلى تغير في نفاذية أغشية خلايا الكبد، مما يؤدي إلى تسرب هذه الأنزيمات إلى الدم (MORGAN and READ,1972,Berman *et al.*,2000,Mullish *et al.*,2014,Voican *et al.*,2014,Voican *et al.*,2016), كلوريد الزئبق (Boroushki and Hosenine,2016) ، ورابع كلوريد الكربون (AL- (Soliman *et al.*,2013)Aspartame وعقار (Badr,2011,Raskovic *et al.*,2015,Mirazi *et al.*,2016) والباراسيتامول (Monira *et al.*,2012,EL-Banna *et al.*,2013) وديكلوفيناك الصوديوم (Maity *et al.*,2012) والمركب المسرطن Arsenic (Sharma *et al.*,2007).

وبينت النتائج أن التجريع المتزامن وغير المتزامن لزيت بذور الرمان مع مضاد الاكتئاب Lexotan قد خفض بشكل معنوي $p < 0.05$ تركيز كل من ALT,AST في مصل دم المجموعتين الثالثة والرابعة مقارنة مع المجموعة الثانية دوراً

وقائياً لزيت بذور الرمان واحتوائها على مضادات أكسدة تخفف من الإجهاد التأكسدي لخلايا الكبد المحدث بعقار Lexotan والذي يسبب تخرب عدد من الخلايا الكبدية بالتخثر وإطلاق محتوائها من أنزيمات ALT,AST وارتفاع تراكيزها في مصل الدم عند الإنسان (Ali,2003,Rincon *et al.*,2004,Ejike *et al.*,2008) (Altan *et al.*,2003;Nicoll,2007;Selvamohan *et al.*,2012,Anasri *et al.*,2014,Sivakumar *et al.*,2014,EL-Naggar *et al.*,2015,Rascovic *et al.*,2015) . ويتوافق ذلك مع نتائج الأبحاث التي أوضحت أهمية الزيوت النباتية في حماية أنسجة الكبد من الضرر المحدث بالأدوية كالدراسات (Monira *et al.*,2013,EL-Banna *et al.*,2012) التي تظهر أهمية زيت الزعتر Thymus oil في الوقاية من السمية الكبدية المحدث بالباراسيتامول أو برابع كلور الكربون (AL-Badr,2011;Raskovic *et al.*,2015) عند فئران التجربة، وأهمية زيت بذور الرمان

(Jamshidzadeh^{a,b} *et al.*,2012 ,Navarro and Benavents,2014, Boroushki and Hosenineei, 2016,Asmaa *et al.*,2016) ، في حماية الكبد من الضرر المحدث بالأدوية والمواد الكيميائية عند الفئران. وبينت دراسة أخرى أن لعصير الرمان دور وقائي ضد حالة الإجهاد التأكسدي المستحدث بكلوريد الكاديوم عند الأرناب (رزوقي وآخرون،2017).

ومع دراسة أخرى بينت أهمية مستخلص قشور الرمان في حماية الكبد عند الجرذان (Negi *et al.*,2003,Khalil,2004) ، إذ بينت نتائج هذه الدراسة أن هذا المستخلص يحسن من مستوى أنزيمات الكبد (AST,ALT) (Yamamoto *et al.*,1995;Ismail and Huseyin,2008;Maddawy *et al.*,2013).

يتوافق هذا مع ما جاء من تفسير في دراسات الباحثين (Nasir,2012،محمد،2010،الآبي،2008;2006;Al-Zorri) على مجموعة من النباتات مثل (نبات القطب، الجوافة و قشور الرمان، الحبة السوداء والكرث).

ولابد من الإشارة أنه وبالرغم من أن التجريب المتزامن لزيت بذور الرمان مع Lexotan خفض بشكل معنوي $p<0.05$ التأثير المحدث بفعل مضاد الاكتئاب المذكور إلا أن تركيز الأنزيمات بقيت مرتفعة في حيوانات المجموعتين التجريبتين الثالثة والرابعة مقارنة مع مثيلاتها في المجموعة الشاهدة (الجدول (1) ربما يعود ذلك إلى قصر المدة الزمنية و انخفاض الجرعة المعطاة .

كما تشير نتائج الدراسة الإحصائية المقارنة لتراكيز الأنزيمات المدروسة في مصل دم كل من حيوانات المجموعة التجريبية الأولى (زيت بذور الرمان فقط) مع تراكيزها في مصل دم حيوانات المجموعتين التجريبتين الثالثة والرابعة الموضح في الجدول (1) أن تراكيز أنزيمي ALT,AST بقيت أكثر ارتفاعاً وذات دلالة إحصائية $P<0.05$ مما يفترض أن جرعة الزيت المستخدمة لم تكن كافية لكبح تأثير Lexotan بشكل كامل.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات

- يؤدي مضاد الاكتئاب Lexotan لزيادة كبيرة في تركيز الأنزيمات الناقلتين للأمين ALT,AST.
- يخفض زيت بذور الرمان من مستوى أنزيمات الكبد المتضرر بمضاد الاكتئاب Lexotan.

- يؤدي التجريب بزيت بذور الرمان لخفض تركيز الأنزيم ALT,AST ضمن الحدود الطبيعية.
التوصيات:

- ينصح بتناول زيت بذور الرمان مع مضادات الاكتئاب لما له من أهمية في حماية الخلايا الكبدية من الأثر الضار لمضادات الاكتئاب Lexotan.
- نوصي بتجريب أكثر من جرعة لكل من زيت بذور الرمان ومضاد الاكتئاب Lexotan .
- نوصي بإجراء مقاطع نسيجية لكبد الحيوانات بشكل خاص المتضررة بمضاد الاكتئاب Lexotan .

المراجع :

1. الآبي ، شاهندا محمد. البحث عن مضادات الأكسدة والتأثير الواقي للكبد لبعض النباتات المصرية. مركز النظم العالمية لخدمات البحث العلمي (2008)،159.
- 2.الثويني، أسماء عبد الجليل.دراسة تعديل التأثير السمي لعقار الميثوتريكسيت على الكبد في الأرانب . رسالة ماجستير - جامعة الكوفة- العراق (2009).
- 3.العقيلي،صالح أرشيد و سامر ،محمد الشايب. التحليل الإحصائي باستخدام البرنامج SPSS. دار الشروق للنشر والإعلان، عمان -الأردن (1998)420.
- 4.رزوقي،رحيم ،عبد الرحمن.تقدير مستوى ميزان الأكسدة -مضادات الأكسدة في مصل دم والسائل المنوي لذكور الأرانب المحلية السليمة والمعرضة للإجهاد التأكسدي المستحدث بكلوريد الكاديوم والدور الوقائي لعصير الرمان ضد حالة الإجهاد التأكسدي ،مجلة تكريت للعلوم الصرفة(2017) ،79-86.
- 5.رمزي ، بو القندول.الدور الوقائي لبعض المستخلصات الفلافونيدية ضد الالتهاب الكبدي المحرض بالباراسيتامول لدى الجرذان .رسالة ماجستير -جامعة منتوري قسنطينة -الجزائر (2011) .
- 6.زيدان ،نور الهدى ؛عيسى،فوزي اسماعيل .السمية الكبدية والكلوية لبعض الملوثات البيئية وكيفية الوقاية منها .مجلة أسبوط للدراسات البيئية .(36) (2012) ،55-83.
- 7.محمد، أميرة كامل . التأثير الوقائي للحبة السوداء (Nigella sativa) في التسمم بالألمنيوم في الأرانب .المجلة العراقية.مجلد34(2)، (2010) 110-116.
8. AL- BADR,N. *Effect of thyme powder, extract and oil on carbon tetrachloride-induced liver injury*. Journal of American Science Vol (7)N(3),2011,221-227.
- 9.ALBASHAB, M.O. and Azab, A.E. *Effect of cadmium on the liver and amelioration by aqueous extracts of fenugreek seeds , rosemary , and cinnamon in guinea pigs: Histological and biochemical study* . Cell Biology . Vol(2) NO(2), 2014,34-44 .
- 10.ALI ,B.H. *Agents ameliorating or augmenting experimental gentamicin nephrotoxicity. Some recent research*. Food. Chem Toxicol. Vol 41, 2003, 1447-1452.
- 11.ALI,E.H.and Al-okaily, B.N; *Role of Pomegranate Seed Oil (PSO) Against Hepatotoxicity Induced By Sodium Fluoride In Adult Female Rats(Part II)* .journal of kerala university. ISSN: 18130410 Year:2017 Issue Pages i28-43.
- 12.ALTAN, O. A; PABUCCUGLU, A; ALTAN, A; KONYALIOGLU AND H, BAYRAKTA,R.. *Effect of heat stress on oxidative stress, lipid peroxidation and some stress parameters in broilers*. Br. Poult. Sci. Vol 44, 2003,545-550.

13. ALTMAN, R; BOSCH, B; BRUNE, K; PATRIGNANI, P; YOUNG, C. *Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology*. *Drugs*. Vol (75) N(8), 2015, 859–877.
14. AL-ZORRIS, A. *Some physiological and histological effect of alcoholic extract Tribulusterrestris in diabetic female rabbits*. M.Sc. Degree in Biology . Baghdad University, p145. *Am J Psychiatry* 171;N4, 2006, 404-415.
15. ANSARI, A; SAEED, S.M ; ASHRAF, S ; BEGUM, N ; SAIFY, Z.S ; ASGHAR, M.B; SAYEED, A . *Evaluation of hepatoprotective activity of Terminella Cattapa leaves on paracetamol induced hepatotoxicity in wister rats* . *Word Journal Pakistan* . Vol.3 , No.4, 2014, 1082-1092 .
16. ASMAA, F; SHABAN, H; SHABAN, N.Z. *Short and Long Term Effects of Pomegranate (punica Granatum) Induced by Diethylintrosamine and Phenobarbitl*. *Journal of pharmacy and pharmacology* ,2016, 4pp.52-63,
17. BERMAN, R.M; Cappiello, A; Anand, A; Oren, D.A; Heninger, G,R; CHarney, D,S; Krystal, J .H *Antidepressant Effects of ketamine in Deprssed Patients*. *Society of Biological Psychiatry*, 2000, 351-354.
18. BOROUSHAKI, M.I and Hosenineji, N.A. *Protective effect of pomegranate seed oil against chloride –induced Hepatotoxicity - Acta polonia – pharma ceutioa –Drug Reseach*, vol.73NO.4PP, 2016, 991-997.
19. COSTANTINIS and Rusolo, F. *Potential Anti –Inflammatory Effect of The Hydrophilic Fraction of Pomegranate (punica granatum l.) Seed Oil on Breast Cancer Cell Lines –Molecules* 19, 2014, 8644-8660; doi:10.3390/molecules 19068644.
20. DANIEL, W.A; WOJCKOWSKI, Y; HADUCH, A. *Effect of antidepressants drugs on cytochrome P502c11(cyp2c11) in rat liver*; *Pharmacological Reports* 65, 1256 ISSN , 2013, 11734-11140.
21. EL-BANNA, H; SOLIMAN, M. AND AL-WABEL, N. *Hepatoprotective Effects of Thymus and Salvia Essential oils on Paracetamol-Induced Toxicity in Rats*. *J. Phys. Pharm. Adv*, 3N(2), 2013, 41-47.
22. EJIKE, C.C; ALUMANA, E.O; EZEANYIKA, L.S ; NGENE, A.A; EO OJEFUA, E.O. *Antibiotics Administration and its Possible Liver Damage* . *Bio-esearch*. Vol 6 N(2) , 2008, 351-354.
23. EL-NAGGAR, S; SELIM, A; EL-MAHALAWAY, A. *Effects of Thyme Extract on Hepatotoxicity Induced by Fenitrothion on Mice: Histological, Histochemical and Immunohistochemical Study*. *Journal of Cell and Tissue Research* .Vol (15)N(1), 2015, 4737-4746.
24. HAMZAWY, M ,A; EZZELDEIN, S.M; EL-DENSHARY, NABILA ,S; HASSAN, F; MANAA AND MOSAAD ,A. *Antioxidant and Hepatorenoprotective Effects of Thyme vulgaris Extract in Rats during Aflatoxicosis*. *Global J. Pharmacol* , Vol 6 N(2), 2012, 106-117.
25. ISMAIL ,C and HUSEYIN ,S. *The hematological effects of methyl parathion n rats*. *Journal of Hazardous Materials* Vol 153, 2008, 1117–1121.
26. JAMSHIDZADEH^{a,b}, A; Abbasian^b, M; Mehrabadi^b, A.R; Niknahad^{a,b,*}, H. *Hepatoprotective Effect of Pomegranate (Punica Granatum) Fruit Juice and Seed Extracts against CCL4-Induced Toxicity –Iranian Journal of pharmaceutical Sciences Summer 8N(3);, 2012, 181-188.*

- 27.KHALIL,E. A.A *heptoprotective effect of an aqueous extract of pomegranate (punica granatum l.) rind against acetaminophen treated rats. The Egyptian Journal of Hospital Medicine Vol,16: September 2004,112-118.*
- 28.MARASCHIELLO,C;SARRAGE,C;REGUEIRO,J.A. *Glutathione peroxidase activity, t-bars and alphasatocopherol in meat from chicken fed different diets. J. Agric. Food Chem. Vol(47), 1999, 867-872.*
- 29.MADDAWY,Z;IBRAHIM,M;EL-ASHMAWY.Hepato-Renal and hematological Effects of Diclofenac Sodium in Rats. *Global Journal of Pharmacology .Vol 7 N(2), 2013,123-132 .*
- 30.MAITY,T; AHMAD, A; PAHARI, N; SUBARNA, G .*Hepatoprotective Activity of Mikania scandens (l.) willd. against diclofenac sodium induced liver toxicity in rats. asian j pharm clin res , Vol 5 N(2),2012 , 185-189.*
- 31.MIRAZI, N; MOVASSAGH,S-N;RAFIEIAN-KOPAEI, M. *The protective effect of hydro-alcoholic extract of mangrove (Avicennia marina L.) leaves on kidney injury induced by carbon tetrachloride in male rats. J Nephropathol. Vol (5)N(4), 2016, 118–122.*
- 32.MONIRA ,A; ABD EL KADER;NAIMA,Z. *Evaluation of Protective and Antioxidant Activity of Thyme (Thymus Vulgaris) Extract on Paracetamol-Induced Toxicity in Rats.. J. Basic & Appl. Sci, Vol 6 N(7), 2012,467-474.*
- 33.MORGAN.M.H, AND READ.A.E .*Antidepressants and liver disease .Gut,1972,13,1972,697-701.*
- 34.MULLISH .B .H, Kabir .M .S, Thursz .M .R.& Dhar.A. *Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation .Aliment Pharmacol Ther;40:2014, 880-892.*
35. NASIR, A.S. *Hepatoprotective and some haematological parameters effect of Allium ampeloprasum against carbon tetrachloride induced liver toxicity in albino rats .Kufa Journal for Veterinary Medical Sciences. Vol(3) No(2),2012,117- 126.*
- 36.NAVARRO,M and Benavent,M.A .*An aqueous pomegranate seed oil extract ameliorates oxidative stress of human hepatoma HepG2 cells –Journal of the science of food and Agriculture 94 ,2014,1622-1627.*
- 37.NICOLL, D. C .IN. *Current medical diagnosis and treatment.*46th edition. Stephen JM, Maxine AP, editors. McGraw hill. Appendix: Therapeutic drug monitoring and laboratory reference ranges,2007, pp. 1767–1775.
- 38.NEGI, S; JAYAPRAKASHA, G; JENA, B. *Antioxidant and antimutagenic activities of pomegranate peel extracts. Food Chemistry. Vol 80, 2003, 393–397 .*
- 39-RAMIREZ,P; SENORANS,F.J;IBANEZ, E; REGLERO,G. *Separation of rosemary , antioxidant compounds by supercritical fluid chromatography on coated packed capillary columns . Chromatogr A. 1057,2004,241-245.*
- 40.RASKOVIC, A;NEBOJSA ,P;MAJA ,K; JAN ,S;GORANA , M, IVAN ,C; AND MOMIR ,M. *Effects of pharmaceutical formulations containing thyme on carbon tetrachloride induced liver injury in rats. BMC Complementary and Alternative Medicine, Vol 15,2015,p 442.*
- 41.REITMAN, S. and S.Frankel .*Determination of glutamate pyruvate transaminase and glutamate oxaloacetate transaminase. Amer.J.Clin. Path.28, 1957, 56-63.*
- 42.RINCON,J;ROMERO,M;VIERA,N;PEDREANE,A;MOSQUERA,J.*Increased oxidative stress and apoptosis in acute puromycin aminonucleoside nephrosis. Int. J. Exp. Patho. Vol 85 N(1),2004, 25-33.*

- 43.SAITO. Y, Ashigo Y, Yoshida Y , Furuhashi T, Fujita Y , Niki E. *Effect of a novel gaseous antioxidative system containing rosemary extract on the oxidation induced by nitrogen dioxide and ultraviolet radiation* . Bioscience, Biotechnology and Biochemistry. 68N(4), 2004,781-786.
- 44.SAKER,S.A. *Ameliorative effect of ginger (Zingiberofficinale) on mancozeb fungicide induced liver injury in albino rats*. Australian J. Basic Appl. Sci., 1N(14), 2007,650-656.
- 45.SALIM,A.B and Mohamed,Sh.R. *Influence of pomegranate(punica granatum) on Dimethoate Induced Hepatotoxicity in Rats-International Journal of Biological, Biomolecular ,Agricultural ,food and Biotechnological Engineering Vol.8,No.8,2014,pp.925-930.*
- 46.SELVAMOHAN,T; RAMADAS ,S; KISHORE ,S. *Antimicrobial activity of selected medicinal plants against some selected human pathogenic bacteria*. Advances in Applied Science Research.3 N(5),2012, 3374-3381.
- 47.SHARMA,A;SHARMA,M.K;KUMAR,M. *Protective Effect of Menthapiperita against Arsenic-Induced Toxicity in Liver of Swiss Albino Mice. Basic and clinical pharmacology and toxicology*. Vol 100N(40), 2007,249-257
- 48.SIVAKUAR,V;SADIG,A.M;RAJAN,M.S;JAYANTHI,M;PARRI,E.*Hepatoprotective effect of Solanumxanthocarpum in paracetamol induced hepatic damage in experimental animals*. Pharma Health Sciences . Vol (2)No(2),2014 ,125-130.
- 49.SOROUR , S.M. *Therapeutic potential of gum Arabic on acetaminophen induced hepatotoxicity* . M.Sc. Degree in Pharmacology . Benha University,2010,p124.
- 50.SOLIMAN,H.E.A;HOZAYEN,W.G;DESOUKY,E.M. *Potential protective effects of rosemary extract, against aspartame indused hepatotoxicity in male rats*. Eegy .J. Biochemistry and Mol.Biol. Vol:31, 2013 ,34-40.
- 51.VOICAN^{1,2,3},C.S,Martin^{1,4,5},S;Verstuyft^{1,6,7},C;Corruble^{1,4,5},E;Perlemuter^{1,2,3*},G; Colle^{1,4,5}.R. *Liver Function Test Abnormalities in Depressed Patients Treated with Antidepressants :A Real-Word Systematic observational Study in Psychiatric Settings*.PLOS ONE /Dol:10,1371/journal.pone.0155234.May12,2016,PP:1-12.
- 52.VOICAN.C.S,M.D;Ph.D,Corruble.E,M.D;Ph.D,Naveau.S,M.D.Ph.D.Perlemuter.G,M. D;Ph.D. *Antidepressant– Induced Liver Injury :A Review for Clinicians*. Am J Psychiatry 171;4, April 2014,404-415.
- 53.YAMAMATO,K;FUKUDA,N;SHIROJ,S;SHIOTSUKI,Y;NAGATA,Y;TANI,T; SAKAI,T. *Effect of dietary antioxidants on the susceptiblity to hepatic microsomal lipid peroxidation in the rat*. Ann. Nutr. Metab.Vol 39, 1995, 99-106 .