دراسة نسجية للمستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل *Peganum harmala L.* على طبقات قشرة المخيخ لذكور الأرانب البيض

م. رشا عبد الأمير جواد* أ.د.سعد حمد عبد اللطيف* أ.د.عبد الهادي صلال محمد**
*جامعة كربلاء-كلية التربية للعلوم الصرفة/قسم علوم الحياة
**الكلية التقنية الطبية والصحية –الكوفة

البحث مستل من أطروحة الدكتوراه

الخلاصة

استعملت في هذه الدراسة (12) أرنبا من ذكور الأرانب البيض المختبرية *Lepus arcticus* البالغة بعمر تراوح ما بين ستة الى ثمانية أشهر وتراوحت معدل أوزانها مابين (1.495- 1.530) كغم , قسمت الأرانب الى مجموعتين المجموعة الأولى ضمت المجموعة المحقونة تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لبذور الحرمل بتركيز (30%) والتي شملت على(6)أرانب والمجموعة الثانية كانت السيطرة والتي أحتوت على(6)أرانب ,في البحث تم قياس سمك طبقات قشرة المخيخ ومعدل اقطار الخلايا في كل طبقة .

وجد من خلال هذه الدراسة:-

1- وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في معدل سمك طبقة بركنجي الوسطية ومعدل أقطار خلاياها في هذه الطبقة مقارنة بمجموعة السيطرة.
2- وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في معدل سمك الطبقة الحبيبية الداخلية ومعدل أقطار خلاياها في هذه الطبقة مقارنة بمجموعة السيطرة.
3- عدم وجود فروقات معنوية ($P>0.05$) في معدل سمك الطبقة الجزيئية الخارجية ومعدل أقطار الخلايا فيها مقارنة بمجموعة السيطرة.

Abstract

The study involved twelve healthy adult male rabbit white(*Lepus arcticus*), the average weight (1,530-1,495)k.g and (6-8) month old.The rabbits were divided to two group , the first group was involved (6) rabbit that treatement of the alcoholic extract of the *peganum harmala* seeds concentration (30)mg/k.g,the second group was involved (6) rabbit was control treated with distteld water.The study aimed to determine the effect of *peganum harmala* extracts on the thickness layers in cerebrallum cortex and mean diameter in the cells of one each layer,in this study was found:-

1- Significant dicrease($p<0.05$) in thickness of purkinje layer and mean diameter of purkinje cells compared with control group.
2- Significant dicrease($p<0.05$) in thickness of inner granulous layer and mean diameter of cells in the same layer compared with control group.
3-No significant ($p>0.05$) in thickness of molecular layer and mean diameter of cells in the same layer compared with control group.

المقدمة

يعد نبات الحرمل من أكثر النباتات الطبية شيوعا في الأستخدام في مجال الطب الشعبي وهو نبات عشبي إذ يستخدم كعشبة طبية في الكثير من البلدان في أفريقيا وأوربا وفي وسط وشرق وشمال أسيا خاصة في منطقة الخليج العربي مثل السعودية والدول المحيطة بها كإيران وباكستان والهند(1). ينتمي نبات الحرمل *P.harmala* الى العائلة Zygophyllaceae (2). إذ تضم هذه العائلة الى مايقارب 25جنسا وأكثر من250 نوعا(3) وبسبب المذاق المر للحرمل ورائحته القوية والطاردة لمعظم حيوانات الرعي لا يستعمل هذا النبات للرعي إذ أن جميع حيوانات الرعي تكون حساسة لسمية الحرمل(4).وأستخدم الحرمل منذ عهود طويلة ضد مرض السكر والروماتيزم وكعلاج للصداع والصرع وعرق النسا واليرقان والنسيان ولكل أنواع الالآم ,كما أن الأغريق قد أستخدموا مسحوق بذور الحرمل لمعالجة الحمى والديدان وفي اليمن أستخدم كشراب لعلاج الملاريا المزمنة بعد خلطه مع التمر الهندي وفي تركيا يستخدم على شكل كبسولات جافة لمعالجة الحسد ولطرد العين والسحر (5) . كما يحرق الحرمل بعد خلطه مع بعض المواد للأستنشاق لغرض العطس أو لتطهير الهواء وتخدير الأعصاب(6) .وقد سجلت في تونس حوالي 56 حالة طبية على المرضى لمعرفة التأثيرات السامة للحرمل من سنة 1983الى 1998 إذ كانت نسبة الرجال الى النساء لعمر 26 سنة 2/1فضلا عن حدوث تأثيرات عصبية للحرمل بنسبة 91% وتأثيرات معوية ومعدية 73% أما نسبة تأثيره على

القلب والأوعية كانت 18%(7) . يتصف نبات الحرمل بأنه شائع الأستعمال في طب الاعشاب في الكثير من دول العالم لعلاج العديد من الامراض ويعتبر من النباتات الطبية السامة جدا (8). لاحتوائه على المواد القلويدية Alkaloids من نوع بيتا كاربولين (B-Carbolines) وهي المواد الفعالة الطبية في النبات (9) إذ تتراوح نسبة هذه المركبات بين (7-2)% في البذور الجافة(10). أن الفعالية البايولوجية والطبية لنبات الحرمل تعود الى القلويدات خاصة قلويدات الحرمل الأندوليةIndolic alkaloidsHarmala وخاصة مثل الحارمالين Harmaline والحارمين harmine والحارمول harmalol والبيكانينpeganine (11). وتحتوي المركبات الأندولية على أكثر من (1400) من المركبات المختلفة التي لها وظائف وظيفية تستخدم في المجالات الطبية. وجاء في الحرمل في وصفات الطب العربي قديما لعلاج أوجاع المفاصل والقولون وأمراض الربو والصدر والصرع والصداع وغيرها من الأمراض (12). كما تمتلك بذور نبات الحرمل فعاليات طبية عديدة تستعمل كمواد مضادة للتشنج العضلي وموسعة للأوعية الدموية ويستعمل مسحوق بذور الحرمل كعلاج مضاد للديدان المعويةAnti-helminthic وهو قاتل للطفيليات الأبتدائية protozoaicide و تحتوي البذور على صمغ أحمر يستعمل كمخدر وطارد للديدان الشريطية Vermifuge بسبب أحتوائه على قلويد الحارمالين (13). وتستعمل بذور الحرمل في علاج الربو Asthma واليرقانJanduce(14)والملاريا المزمنة والازمات الصدرية كما تعمل بذورالحرمل على حفض الحرارة وتنشيط عمل بعض الأعضاء وهي مدررة للبول.كما يستخرج من البذور زيت لعلاج العيون والأمراض الجلدية (15). ويعد الحرمل عامل مجهض abortifacient وعامل مضاد لنمو الجراثيم ويستعمل لعلاج الأمراض النفسية كما له تأثيرات علاجية مضادة للالتهاب Anti- inflammatory effects (16).

وعامل مسكن للآلام للأكزيما Eczema والأمراض الجلدية مثل اللشمانيات الحشوية المتسببة Visceral Lishmaniasis (17). وقد أثبتت التجارب والبحوث العلمية على أن المادة القلو يدية (الحارمين) لبذور الحرمل تمتلك فاعلية بايولوجية قاتلة للكائنات الحية الدقيقة وفاعلية مضادة للبكتريا bactericidal تعمل على جدار الخلية وقاتـــل الفطريات fungicidal والجراثيم وهو مضاد للسعال (18) (19)(20). وبين(21) بأن الحرمل له فعالية كبيرة ضد الحساسية وفعالية علاجية مضادة للأورام Anticarcinogenic . كما أن للبذور قدرة فائقة على تنشيط الخلايا البلعمية(22). وتنشيط المبيض (23). وتستعمل لخفض ضغط الدمHypotensive وعامل مقيئ Vomitic agent,أضافة الى أستعمال دخان بذور الحرمل كبخور للقضاء على الأوبئة وكعامل مهدئ Narcotic (24). وتحتوي المركبات الأندولية على أكثر من (1400) من المركبات المختلفة التي لها وظائف وظيفية تستخدم في المجالات الطبية. وتتكون قشرة المخ من ثلاث طبقات هي (25) الطبقة الجزيئية الخارجية Outer Molecular Layerالطبقة بركنجي الوسطية Central Purkinje layer الطبقة الحبيبية الداخلية . و بين (26) أن جرعة المستخلص المائي لقلويدات الحرمل (500-550) ملغرام / كيلوغرام تكون ذات تأثير محفز على الجهاز العصبي المركزي اذ يؤدي إلى حدوث شلل كما يؤثر على منطقة المخ بصورة رئيسية وربما أيضا على منطقة الحبل الشوكي مؤديا إلى حدوث رعشة شديدة (27) . وفي دراسات عديدة تناولت التأثيرات الضارة للحرمل وجد أن الإفراط في استعماله يتسبب في ظهور الاضطرابات في الجهاز العصبي كأعراض الرعشة والارتجاف الناتجة عن تأثير القلويدات الموجودة في النبات خاصة الهارمالين التي يكون تأثيراتها مشابها لتأثير قلويدات أخرى مثل المورفين والكوكائين (28). إذ أن تناول (3) غرامات من بذور الحرمل يعمل على تثبيط انزيمي Acetyl choline esterase و Monamine Oxidase الذي يلعب دور مهم في نقل الإيعازات العصبية إذ إن الدراسات في علم الأدوية اكدت ان فعالية بذور الحرمل تكمن في تثبيطه للأنزيمين الاخيرين(29).وبينت دراسة كل من(30)(31) ان استخدام الهارمين كعلاج لالتهاب الدماغ من خلال تحفيزه للمراكز المحركة في قشرة المخ في الجهاز العصبي المركزي مما يؤدي الى توسع وارتخاء للاوعية الدموية المحيطة وارتخاء العضلات فضلا عن خفضه لضغط الدم الشرياني. واليوم يعد الحرمل من النباتات الواعدة والأكثر جذبا لأهتمام العلماء في مجال التصنيع الدوائي إذ بدأت أهمية النبات بالظهور منذ عام في 1920في الولايات المتحدة الأمريكية ولحد الآن وخاصة بعد أن تتم المزيد من الدراسات المعمقة لمعرفة الآثار الدوائية والسمية للعديد من مستخلصات ومكونات هذا النبات,ونظرا لقلة المعلومات المتوفرة عن نبات الحرمل خصوصا في العراق فقد دعت الحاجة الى أجراء عدد من الدراسات والأبحاث في هذا الموضوع ولذا تهدف الدراسة الحالية الى معرفة التأثيرات النسجية للمستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل على سمك طبقات المخيخ وخلاياها.

المواد وطرق العمل

صممت التجربة في هـــــذه الدراسة لمعــرفة تأثير بذور نبات الحرمل نسجيا في ذكور الأرانب البيض. بدأت التجربة للفترة من اليوم الأول من شهر تشرين الثاني 2011 الى نهاية شهر شباط 2012 وقد أجريت الدراسة في عدة أماكن (كلية التربية للعلوم الصرفة /قسم علوم الحياة / جامعة كربلاء – كلية التقنيات الطبية والصحية في الكوفة). ونفذت الدراسة على (12 أرنب), قسمت الى مجموعتين المجموعة الأولى أعطيت30% من المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل لستة من ذكور الأرانب والثانية كانت مجموعة السيطرة والتي أعطيت الماء القطر وشملت ستة من ذكور الأرانب البيض تم حقن الحيوانات من التركيز المذكور تحت الجلد Subcutaneous وبأستعمال محاقن طبية نبيذة معقمة Disposable Syringe سعة (5) ملليتر بين يوم وآخر ولمدة(60) يوم ,ثم خدرت الحيوانات بمادة الكلوروفورم ,وشرحت بفتح التجويف البطني إذ تم استئصال المخيخ .

تحضير عينة مستخلص الحرمل الكحولي

أخذ (10)غرام من مسحوق المادة الجافة لبذور نبات الحرمل بواسطة الميزان الحساس ووضعت في داخل ورقة الترشيح المخروطية الشكل داخل حاوية الأستخلاص على شكل (Thumble) وأدخلت في جهاز الأستخلاص السوكسليت (Soxholet), وبأستعمال(200)مللتر من كحول الأيثانول المطلق ولمدة 24ساعة وكررت العملية مرات عديدة للحصول على وفرة من المادة

الفعالة الخام. جرى بعد ذلك تركيز العينة بتبخيرها في جهاز المبخر الدوار(Rotaryevaporator) بدرجة حرارة (45) درجة مئوية, وبعد الحصول على محلول كثيف القوام تم تجفيفه في الفرن الكهربائي بدرجة (45) درجة مئوية , ووضعت العينة الجافة في الثلاجة تحت درجة حرارة منخفضة الى حين الأستعمال وحسب طريقة (32) .

تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological Section

تم تثبيت العينة في البداية بعد أستئصالها من الحيوان وغسلها بمحلول Normal Saline في محلول الفورمالين بتركيز(10)% وذلك للحفاظ على التركيب الخلوي والحالة الطبيعية للنسيج وبعد مروريومين (48) ساعة أستخرجت من الفورمالين وغسلت بماء الحنفية لمدة (3-6) ساعات بعدها أجريت عليها سلسلة من العمليات أعتمادا على الطريقة الموصوفة في (33) وهي كالآتي :-

1- الأنكاز والترويق Dehydration and Clearing

مررت النماذج بسلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الأثيلي (70%-80%-90%-100%) لمدة ساعتين في كل تركيز لغرض سحب الماء من النسيج بعدها روقت النماذج بوضعها بالزايلين النقي لمدة ساعتين .

2- التشريب Infiltration

بعد الأنتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج الى قناني حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي الدرجة أنصهار تتراوح بين (57-60) م^5 المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 لمدة نصف ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60م^5 وذلك لإبقاء الشمع منصهرا, ولضمان تمام عملية التشريب الكامل لنماذج بالشمع نقلت الى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين النقي داخل الفرن أيضا لمدة ساعة واحدة ثم نقل مرة أخرى الى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين لمدة ساعة واحدة أيضا وبالدرجة الحرارية نفسها .

3- الطمر Embedding

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات وذلك بصب الشمع بقوالب بلاستيكية خاصة Plastic Blocks طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها .

4- التقطيع Sectioning

تم أستعمال المقطاع اليدوي Rotaring Microtome لتقطيع النماذج وبشكل مقاطع شريطية Ribbon وبسمك تراوح مابين (5-7) مايكروميتر , ثم حملت أشرطة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة لفرش الشريحة الشريط النسيجي على الشرائح الزجاجية بأستعمال مادة لاصقة وهي مادة ألبومين ماير(آح ماير) Mayers Albumin بعد أن وضعت في حمام مائي درجة حرارته من (45-50) درجة مئوية ولمدة (1-2) دقيقة لضمان فرش المقاطع وبعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة (37 م^5)

5- التلوين Staining

لونت جميع المقاطع النسجية بأستعمال ملونة الهيماتوكسلين _الآيوسين Haematoxylin Eosin Stain إذ وضعت الشرائح في الزايلين لمدة (5) دقائق للتخلص من الشمع بعدها مررت بسلسلة تراكيز تنازلية من الكحول الأثيلي تبدأ من(100%-100%-90%-80%-70%-50%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز بعدها لونت بصبغة الهيماتوكسلين لمدة عشرة دقائق ثم غسلت بماء الحنفية لمدة دقيقتين بعدها غطست بالكحول الحامضي Acid Alcohol المحضر من(99) مل من الكحول بتركيز(70)% مع1مل من HCL لمرتين أو ثلاث مرات لإزالة الملون الزائد ثم لونت بملونة الآيوسين لمدة (30ثانية الى دقيقة) بعدها غسلت بماء الحنفية ونقلت الى سلسلة تصاعدية من الكحول الأثيلي (50%-70%-80%-90%-100%-100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ماعدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة (5) دقائق ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة (10) دقائق .

6- التحميل Mounting

أجري التحميل على المقاطع بعد تصبيغها بأستعمال بلسم كندا Canada Blasma أو (Distrine Plasti Sizer Xylene D.p.x) لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لمدة (8) ساعات لتكون جاهزة للفحص المجهري (34).

الدراسة النسيجية Histotogical Study

تم فحص الشرائح النسجية المحضرة بالطريقة السابقة باستعمال مجهر الضوئي المركب نوع Olympus وتحت القوى (X10) و (X40) وقد تم قياس الأبعاد والقياسات باستخدام المقياس العيني الدقيقOcular Micrometer (35) .وبعد قياس سمك طبقات قشرة المخيخ ومعدل اقطار الخلايا في كل طبقة .

تم التقاط صور فوتوغرافية للمقاطع النسجية باستخدام كاميرا رقمية نوع Digital عالية الدقة موصولة إلى جهاز حاسوب .

التحليل الاحصائي Statistical Analysis

تم تحليل البيانات الاوليــة لنتائج البحث احصائيا باستعمال أختبار T-test ، عند مستوى المعنوية ($P<0.05$) (36) .

النتائج والمناقشة

وتبين صورة (1) مخيخ لأرنب يعود لمجموعة السيطرة توضح فيها الطبقات الثلاث لقشرة المخيخ وهي تضم الطبقة الجزيئية والطبقة الحبيبية وطبقة بركنجي الوسطية ولب المخيخ. وأوضحت نتائج دراستنـــا النسجية والقياســـات الشكلية المبينة في الجـــدول (1) والصورة (2) تركيز 30% لمجموعة المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل في طبقات قشرة المخيخ للأرانب وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في معدل سمك طبقة بركنجي الوسطية ومعدل أقطار خلاياها في هذه الطبقة وفي سمك الطبقة الحبيبية الداخلية ومعدل أقطار خلاياها في هذه الطبقة مقارنة بمجموعة السيطرة إذ بلغت على التوالي ± 476.17) (45.15 ± 5.77) (19.73 ± 2.42) (3.63 (4.58 ± 1.15) مايكروميتر قياسا مع مجموعة السيطرة وهي(67.17 ± 1.58) (24.54 ± 4.03) (574.28 ± 10.71) (6.21 ± 0.84) مايكروميتر على التوالي .

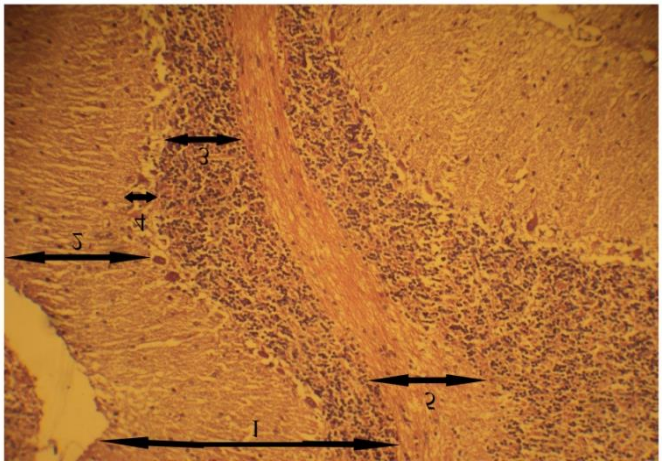
كما أشارت الدراسة الحالية إلى عدم وجود فروقات معنوية($P>0.05$)في معدل سمك الطبقة الجزيئية الخارجية ومعدل أقطار الخلايا فيها إذ بلغ معدل سمكها قياسا إلى مجموعة السيطرة وعلى التوالي(4.63 ± 274.78) (4.81 ± 273.17) مايكروميتر أما معدل أقطار خلاياها قياسا إلى مجموعة السيطرة فهي (1.73 ± 6.79) (1.12 ± 6.75) مايكروميتر على الترتيب .

وبينت الصورة (2) أن هناك تغيرات مرضية واضحة من جراء استعمال المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل (30%) تجلت هذه التغيرات بصورة كبيرة في طبقة بركنجي الوسطية لمخيخ الأرنب خصوصا خلايا بركنجي ، إذ أصاب بعض من هذه الخلايا التنكس والتنخر وفقدان تشجراتها بينما كانت التغيرات طفيفة في خلايا الطبقة الجزيئية الخارجية والطبقة الحبيبية الداخلية . وأثبتت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن بذور الحرمل تعتبر مادة سامة على الجهاز العصبي المركزي neurotoxins وذلك يرجع إلى المركبات القلويدية الموجودة في الحرمل وخاصة الهارمالين الذي يسبب تسمم خلايا المخيخ (37) خاصة في طبقة بركنجي الوسطية إذ يسبب التنكس في خلايا بركنجي في مخيخ الجرذان (38) كما وتسبب مركبات B-Carboline في المركبات القلويدية انخفاض في الانزيمات العصبية مثل Glutamate , Dopamine كما انها على تعمل على فقدان الوظيفة لمناطق التشابك العصبي كما تعمل على انخفاض اضطراب توازن أيون الكالسيوم +Ca2 فضلا عن توليد الجذور الحرة التي تعمل على تحطيم الخلايا العصبية (39) .

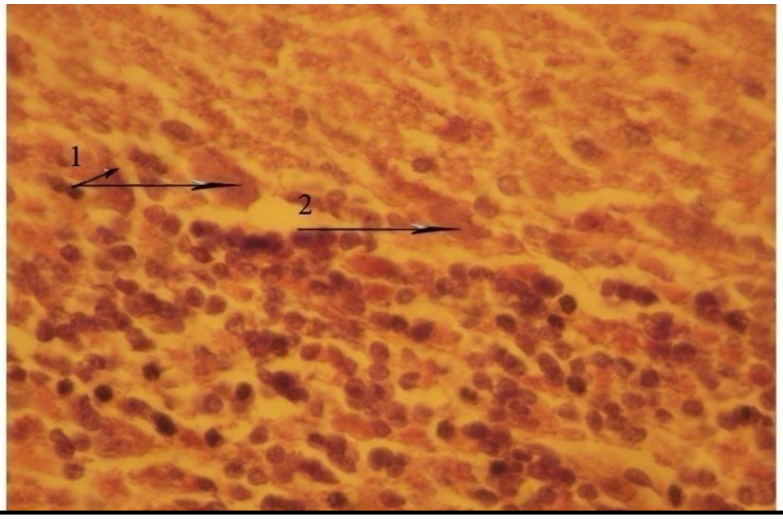
جدول (1) : قياسات سمك الطبقة الجزيئية الخارجية للمخيخ ومعدل أقطار الخلايا فيها وسمك طبقة بركنجي الوسطية ومعدل أقطار خلاياها وسمك الطبقة الحبيبية الداخلية ومعدل أقطار الخلايا فيها بالمايكرومتر للأرانب البيض مقاسة بالمايكرومتر لمعاملة المستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل تركيز 20% عند حقنه تحت الجلد لمدة (60) يوماً .

المعايير المدروسة mean ± S.D	سمك الطبقة الجزيئية الخارجية (Mm)	أقطار خلايا الطبقة الجزيئية الخارجية (Mm)	سمك طبقة بركنجي الوسطية (Mm)	أقطار خلايا طبقة بركنجي الوسطية (Mm)	سمك طبقة الحبيبية الداخلية (Mm)	أقطار خلايا الطبقة الحبيبية الداخلية (Mm)
المستخلص / التركيز	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
%30	274.78±4.63 B	6.79±1.73 B	45.15±5.77 C	19.73±2.42 C	476.17±3.63 C	4.58±1.15 C
السيطرة ماء مقطر	273.17±4.81	6.75±1.12	67.17±12.58	24.54±4.3	574.28±10.71	6.21±0.84
	B	B	B	B	B	B

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي
الحروف الكبيرة المختلفة دلالة على المعنوية$P<0.05$



صورة (1) مخيخ لارنب يعود لمجموع السيطرة وتظم قشرة المخيخ (1) ثلاث طبقات هي الطبقة الجزيئية (2) والطبقة الحبيبية (3) وطبقة بركنجي (4) ولب المخيخ (5). ملون هيماتوكسلين - أيوسين (10x)



صورة (2) مخيخ ارنب معامل بالمستخلص الكحولي لبذور نبات الحرمل (30%) نلاحظ خلايا بركنجي الوسطية فاقدة لتشجراتها وبعض هذه الخلايا مصابة بالتنكس (1) والتنخر (2). ملون هيماتوكسلين - أيوسين (40x)

المصادر

(1)Hu,Z.;Yang,X.;Ho,P.C.;Chan,S.Y.;Heng,P.W.;Chan,E.;Duan,W.;Koh,H.L.;Zhou,S.(2005):Herb-drug interaction :aliterature review.Drugs.65(9).pp:1239-1282.

(2)Armenag, K.(1994): Polyglottic dictionary of plant names. Madbouli Book shop Library. Egypt.

(3)Ehsanpour, A.A. and Saadat,E.(2002):Plant regeneration from hypocotyl culture of *Peganum harmala* .Pak .J.Bot .34.pp:253-256

(4)Mohmoudian, M.; Jalilpour, H. and Salehian, P. (2002): Toxicity of *peganum hamala*. Review and a case report. Iranian J. Of pharmacology and therapeutic. 1:1-4.

(5)Frison, G.;Favretto,D.;Zancanaro,F.;Fazzin,G. and Ferrara,S. (2008):Acase of b- carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seeds extract .Forensic Science International .179. pp:37-43

(6) Marwat, S. k. and UrRehman, F. (2011) : Medicinal and pharmacological potential of harmala(*Peganum harmala*)seeds . Academic press. pp: 585-599 . London.

(7)Hamouda,C. and *et al* .(2000):Plant poisonings from herbal medication admitted to a Tunisian toxicologic intensive care unit ,1983-1998. Veterinary and human toxicology .42:137-141.

8)Duke, J.A. (1990): promising phytomedicinals Janick and J.E. Siomn (eds.), Advances in new crops: Timber press, port Land, O.R. P: 491-498.

(9)Rizk, A.M. (1986): The phyto chemistry of the flora of Qatar. Richmond, UK. Scientific and applied research center, university of Qatar. King print.

(10)Ayoub, M.T.; Rashan, L. J; Khazraji, A. T., Adaay, M. H. (1989): phytochemistry aaajaornaul. Vol. 28. No. (7). PP: 2000-2001.

(11) البار ، حسن عبد القادر حسن (2000) : المكونات الكيميائية في نباتات جنسي البيجانم والنيترااريا . الجزء الثاني .جامعة الملك عبد العزيز . السعودية .

(12) عبد العال ، عادل(2007): الطب القديم . الطبعة الثالثة . دار أجيال للنشر والتوزيع . مصر . ص89-90 .

(13) بيضون ، لبيب (2003) : طب المعصومين . الطبعة الثانية . مؤسسة الأعلمي للمطبوعات . لبنان . ص120-121 .

(14) عقيل ، محسن(2009): طب الإمام الكاظم (ع) . الطبعة الرابعة . دار الحجة البيضاء للطباعة والنشر والتوزيع . بيروت

(15) عقيل ، محسن (2006) : العلاج بالأعشاب . الطبعة الثانية . مؤسسة الأعلمي للمطبوعات . بيروت . ص217-218

(16)Mohamed, A.; El Gendy, M.; Ayman, O.;and El-Kadi, S. (2009): *Peganum harmala L*. Differentially Modulaters Cytochrome P 450 Gene expression in Human Hepatoma HepG2 cell. Drug Meta bolism Letters, 3, P: 212-216

(17)Ruhallah, Yousefi; Fatemeh, Ghaffarifar; Abdolhosein, Dalimi, ASL. (2009): The effect of alkanna Tincturia and *peganum harmala* extracts on leishmania Major (MRHO / IR 175) ER In vitro Iranian J.parasitol :vol(4).No.1.pp:40-47.

(18)El-Rifaie, M. (1980): *Peganum harmala*: It's use in certain dermatoses. Internation journal of Dermatology. 19 (4). P: 221-2.

(19)Harsh, M. I.; and Nag, T.N. (1984): Antimicrobial principles from invitro tissue culture of *peganum harmala*.

(20)Bikova, N.; Denkova, E.; Daleva, L.; Vamkov, S. And Veilekova, S. (1981): Sythesis and pharma cological study of quaternary amonium Salf of harmine. Tr. Nauchroizsled. Khim farm. 11. P: 30-44.

(21)Yasukawa, K.; Akihisa, T.; Yoshida, Z., and Takido, M.(2002): By12 – O-tetrade cacanoylphorbol – 13 acetate in two stage carcinogenesis in mouse skin. Pharmacy collage. Nihon. University chiba. Japan. J. Pharm., 52 (1). P: 24-119.

(22)Al-Banna, Y.M. (1998): Effect of coffeine and some plant extract some pathogenic fungi and bacteria and non specific activation of magrophages. M.SC Thesis university of Mustansiryah.

(23)Hamid, R.M.; Ali, G; and Mohammad, A. (2003): Anti-nociceptive effects of *peganum harmale L*. Alkaloid extract on mouse formaline test-J pharm .pharmaceut.sci.7(1).pp:65-69

(24)Lamchouri; F.; settaf, A.; cherrah, y.; Zemzami, M.; Lyoussi, B; Zaid, A.; Atif, N.; and Hassar, M. (1999): Antitumour principles from *peganum harmala* seeds. Therapic Nov.- Dec. 54 (6). P :753-8.

(25)Kirsch, Lior; Liscovitch, Noa and chechik, Gal. (2012): Localizing genes to cerebellar Layers by classifying ISH Images. Uwe ohler, Duke university. Printed in united states America

(26)Brunton, L.L.; Lazo, J.S. and parker, K.L. (2005): The Pharmacological Basis of therapeutics. 11thed. The Mc Graw - Hill companies, Inc.

(27) الراوي ، علي (1988) : النباتات السامة في العراق . الهيئة العامة للبحوث الزراعية والموارد المائية . المعشب الوطني العراقي . وزارة الزراعة والري . ص93 .

(28)Glick, S.D.; Kuehne, M. E.; Raucci, J.; Wilson, T.E.; Larson. D.; and keller, R.W. (1994): Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats, relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in uncleus accumbens and striatum. Brain. Res. 657. PP: 14-22.

(29)Herraiz, T.; Gonzalez, D.; Ancin - Azpilicueta, C; Aran, V.J. and Gullien, H. (2010): beta carboline alkaloids in *peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). Food Chem Toxicol. 48 (3): 839-43.

(30)العيد ، صبحي شحاتة (2007) : صيدلية النباتات والأعشاب الشافية . الطبعة الأولى . دار عالم الثقافة للنشر والتوزيع . الأردن . ص120 .

(31)Farouk, L.; Laroubi, A. Abou Fatima, R.; Benharref A. and Chait, A. (2008): Evaluation of the analogesic effect of alkaloid extract of *peganum harmala* possible mechanisms involued. J. Ethnopharmacol. 115: 449-454.

(32)Ladd, J.L.; Ja Cobson, M. And Buriff, C.R. (1978): Jopanese betles extract from neem tree seeds as feeding deterents. J. Econ. Entomol. (71). PP: 810-813.

(33)Presnell, J.K. and Schreibman, M.P. (1997): Humason's animal tissue techniques. 5th.ed. John Hopkins university press. Bal fimore. PP: 546.

(34)Luna,L.G.(1968):Manual of histological staining method of the armed forces institute of pathology . 3rd.ed. Newyork.McGraw-Hill company.

(35)Galigher, A.E. and kozoloff, E.N. (1964): Essentials of practical micro- technique. 1st. ed. Lea and Febiger. Philadelphia.

(36) الراوي,خاشع محمود(1989):المدخل الى الأحصاء.جامعة الموصل.

(37)Albores, R.; NeafseY, E.J.; Drucker, G.; Fields, J.Z. and Collins, M.A. (1990): Mitochondrial respiratory inhibition by N-methylated beta- carboline derivatives structurally resembling N-methyl – 4- phenylpyridine. Proc – Natl – Acad. Sci. 87: 9368 – 9372. U.S.A.

(38)Cobuzzi, J.R.; Neafsey, R.J. and Collin, M.A. (1994): Differential cytotoxicities of N – methyl – beta – carbolin: insights into potential neurotoxicants in Parkinson's disease. J. Neurochem. 62: 1503-1510.

(39)Kim, D.H.; Jang, Y.Y.; Han, E.S. and Lee, C.S. (2001): protective effect of harmaline and harmolol against dopamine and 6 – hydroxydopamine – induced oxidative damage of brain mitochondria and synaptosomes. Eur. J. Neuro Sci. 13: 1861-1872. .