



Département de Biochimie

THÈSE

Présentée par : **Mahdeb Nadia**

Pour obtenir le diplôme de **Doctorat en Sciences**

Option Biochimie

THÈME

دراسة سمية نبتة ال *Datura stramonium* : تأثير على كبد ومخ الجرذان

Soutenue publiquement le .../.../20...

DEVANT LE JURY

Président	Bounechada Mustapha	MC	Université	Sétif
Rapporteur	Bouzidi Abdelouahab	Pr	Université	Sétif
Examineur	Rouabah Abdelkader	Pr	Université	Constantine
Examineur	Lalaoui Korichi	Pr	Université	Constantine
Invité	Temamna Azzedine	MA	Université	Sétif

التشكرات

الحمد لله الذي أمدني بالعون والقوة والصبر والإرادة و سخر لي من هم أقوى مني ليكونوا سببا في إعانتة لي لإتمام هذا العمل.

أتقدم بالشكر الكبير الى الأستاذ المشرف الدكتور بوزيدي عبد الوهاب، أستاذ بجامعة سطيف ، لثقتة الكبيرة بي وتشجيعه لي لإتمام هذا العمل رغم كل العراقيل ، لدعمه العلمي و الروحي ، لتوجيهاته العلمية الصائبة.....

كما لا يفوتني أن أشكر الأساتذة الكرام الدكتور بونشادة مصطفى، أستاذ بجامعة سطيف ، الدكتور روايح عبد القادر، أستاذ بجامعة قسنطينة، الدكتور لعلاوي قريشي، أستاذ بجامعة قسنطينة و الأستاذ طمامنة عز الدين، أستاذ بجامعة سطيف لقبولهم مناقشة وإثراء هذا العمل.

كما أتقدم بالشكر الجزيل إلى :

الذي بث في روح العلم أبي العزيز

إبني العزيز زكريا الذي كان يبيث في الحماسة و يجدد العزيمة كلما تعبت أو تخاذلت .

الدكتور توابتي، رئيس مخبر البيولوجيا بالمستشفى الجامعي بسطيف، الذي لم يبخل علينا بعونه طيلة فترة إنجاز هذا العمل.

ANDRS وهران التي مولت قسطا كبيرا من هذا المشروع، و الذي كان من بين ثماره هذه الرسالة. عمال و عاملات مركز مراقبة الجودة بسطيف، و أخص بالذكر مدير المركز .

الأستاذة، الإنسانية جدا، هوشار زهيرة على مساعدتها الكبيرة لي.

الأستاذة مزعاش، أستاذة بجامعة سطيف ، التي فتحت لي قلبها قبل مخبرها وكانت الأخت الحنون .

الأستاذات الكريمات ، أسرتي الثانية بالمخبر، الأستاذة قارة نبيلة و الأستاذة بنواضح الزهرة و

الأستاذة فرفور حسينة و الأستاذة علوني مريم عن دعمهم وتشجيعهم لي.

العزیزتان جدا إلى قلبي، و اللتان أبدا لن أنسى فضلهما عليا ، الأختان الكريمتان أسماء مصباح وحنان خيثر.

إلى كل من ساهم في إنجاز هذا العمل ولو بالكلمة الطيبة ، ألف شكر.

قائمة المختصرات

ALP : phosphatase alkaline

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

CCM : كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة Chromatographie sur couche mince.

DAG: DiacylGlycérol

DL₅₀ : % 50 الجرعة القاتلة ل Dose Létale 50 %

EC₅₀ : % 50 التركيز الفعال عند Concentration Effective à 50 %

EDTA: Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

Gi : Protéine G Inhibitrice

Gp: Protéine G Stimulatrice

HCT: الهيماتوكريت Hématocrite.

HGB: الهيموغلوبين Hémoglobine.

HPLC: كروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة High Performance Liquid Chromatography

IP3 : Inositol 1,4,5-triPhosphate

MCH : Teneur Corpusculaire en Hémoglobine.

MCHC (CCMH) : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

MCV (VGM) : Volume Globulaire Moyen

NO : Nitric Oxyde

PBS: Phosphate Buffered Saline

PLT : الصفائح الدموية Plaquettes.

Ppm : Particules Par Million

RBC: كريات الدم الحمراء Red Blood Cells.

RDW : Mesure de l'homogénéité de la taille de globule rouge (indice d'anisocytose).

SD: Standard Deviation الخطأ المعياري

TGO: Transaminase glutamate oxaloacétate

TGP: Transaminase glutamate pyruvate

V/V/V : Volume/Volume/Volume حجم/حجم/حجم

W/W : Weight/Weight كتلة/كتلة

WBC: White Blood Cells

(*) الفرق المعنوي ($p < 0,05$).

قائمة الأشكال

- الشكل 1: أنواع الشعيريات الموجودة على سطح ورقة *Datura stramonium*6
- الشكل 2: الأشكال المختلفة لثمار نبات *Datura stramonium* الناتجة عن حدوث طفرات على مستوى الأزواج الكروموزومية.....8
- الشكل 3: سلسلة البناء الحيوي للقلويدات التروبانية21
- الشكل 4: بنية الأتروبيين.....22
- الشكل 5 : التطابق الكامل لهيكلي الأتروبيين و السكوبولامين.....23
- الشكل 5a: المستقبل النيكوتيني للأستيل كولين.....25
- الشكل 6: بنية السكوبولامين.....30
- الشكل 7: نبات *Datura stramonium* خلال مرحلة الإزهار و الإثمار.....32
- الشكل 8: ثمار و بذور نبات *Datura stramonium*33
- الشكل 9: استخلاص القلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium* L36
- الشكل 10: الحقل المكشوف (Planche à trous)42
- الشكل 11: فصل القلويدات التروبانية (atropine , scopolamine) لمستخلص بذور نبات *Datura stramonium* بكروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة.....47
- الشكل 12: كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء HPLC للقلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium*48
- الشكل 13: أطياف إمتصاص القلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium*49
- الشكل 14: نسبة الكريات الدموية الحمراء المتبقية لدم جردان ذكور بعد المعالجة بالقلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium*51
- الشكل 15: نسبة الكريات الدموية الحمراء المتبقية لجرذان ذكور معالجة في ظروف السمية شبه الحادة لمدة شهر وأخرى شاهدة.51
- الشكل 16: العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان ذكور شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium*59
- الشكل 17: العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان إناث شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium*60
- الشكل 18 : مقاطع نسيجية لكبد جردان إناث معالجة (أ) و أخرى شاهدة (ب) معالجة في ظروف السمية الحادة بالقلويدات الكلية بجرعة 100 مغ/كغ.....61

- الشكل 19:** مقاطع نسيجية لمخ جرذان إناث معالجة (أ) و أخرى شاهدة (ب) في ظروف السمية الحادة بالقلويدات الكلوية بجرعة 100مغ/كغ.....62
- الشكل 20:** تأثير القلويدات التروبانية الصناعية (atropine , scopolamine) على الكتلة المطلقة لجرذان ذكور معالجة في ظروف السمية شبه الحادة (4 أسابيع) بجرعة 5.2مغ/كغ أتروبين و 2.6مغ/كغ سكوبولامين64
- الشكل 21:** تأثير القلويدات التروبانية الصناعية (atropine , scopolamine) على الكتلة المطلقة لجرذان إناث معالجة في ظروف السمية شبه الحادة (شهر) بالقلويدات الصناعية بجرعة 5.2مغ/كغ أتروبين و 2.6مغ/كغ سكوبولامين65
- الشكل 22:** العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان ذكور شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.....70
- الشكل 23:** العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان إناث شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine71
- الشكل 24:** مقاطع نسيجية لكبد جرذان ذكور معالجة (أ)، وجود بؤر لنخر، و أخرى شاهدة (ب) بنسيج عادي ، معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.....73
- الشكل 25:** مقاطع نسيجية لمخ جرذان إناث معالجة (أ) و أخرى شاهدة (ب) وأخرى معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.....74
- الشكل 26:** تأثير القلويدات التروبانية الصناعية (atropine , scopolamine) على الكتلة المطلقة لجرذان ذكور معالجة في ظروف السمية المزمنة (4 أشهر) بجرعة 4.2مغ/كغ أتروبين و 1.6مغ/كغ سكوبولامين.....75
- الشكل 27:** تأثير القلويدات التروبانية الصناعية (atropine , scopolamine) على الكتلة المطلقة لجرذان إناث معالجة في ظروف السمية المزمنة (4 أشهر) بجرعة 4.2مغ/كغ أتروبين و 1.6مغ/كغ سكوبولامين.....76
- الشكل 28:** العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان ذكور شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.....81
- الشكل 29:** العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان إناث شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.....82

الشكل 30 : مقاطع نسيجية لكبد جرذان ذكور معالجة (أ) حدوث تمدد و احتقان دموي في الوريد المركزي الفصيبي، و أخرى شاهدة (ب) معالجة في ظروف السمية المزمنة بالقلويدات الصناعية بجرعة 4.2مغ/كغ أتروبين و1.6 مغ/كغ سكوبولامين.....84

الشكل 31: مقاطع نسيجية لمخ جرذان ذكور معالجة (أ) تشكل أديمات ، و أخرى شاهدة (ب) في ظروف السمية المزمنة بالقلويدات الصناعية بجرعة 4.2مغ/ كغ أتروبين و1.6 مغ/ كغ سكوبولامين.....85

قائمة الجداول

- الجدول 1: مكان جنس *Datura L.* في التصنيف النظامي لكاسيات البذور..... 2
- الجدول 2: التسميات الشائعة لنبته *Datura stramonium L.*..... 3
- الجدول 3: كمية القلويدات ($\mu\text{g}/\text{mg}$) في نبات *Datura stramonium*..... 12
- الجدول 4: الجرعة السامة لنبات..... 13
- الجدول 5: التسمم ب *Datura stramonium* لدى الحيوان..... 18
- الجدول 6: المستقبلات المسكارينية les Récepteurs muscariniques..... 28
- الجدول 7: التأثير السمي الحاد للقلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium* على سلوك جردان إناث معالجة بجرعة 100مغ /كغ..... 52
- الجدول 8: التأثير السمي الحاد للقلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium* على سلوك جردان ذكور معالجة بجرعة 100مغ /كغ..... 53
- الجدول 9: تأثير مستخلص القلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium* على الكتلة المطلقة لجرذان ذكور معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ /كغ..... 53
- الجدول 10: تأثير مستخلص القلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium* على الكتلة المطلقة لجرذان إناث معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ /كغ..... 54
- الجدول 11: الكتلة النسبية لأعضاء جردان ذكور بيضاء معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية لبذور *Datura stramonium*..... 55
- الجدول 12: الكتلة النسبية لأعضاء جردان بيضاء أنثى معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية لبذور *Datura stramonium*..... 56
- الجدول 13: العوامل الدموية لجرذان بيضاء ذكور معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية المستخلصة من بذور نبات *Datura stramonium*..... 57
- الجدول 14: العوامل الدموية لجرذان بيضاء إناث معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية المستخلصة من بذور نبات *Datura stramonium*..... 58
- الجدول 15: التأثير السمي شبه الحاد للقلويدات على سلوك جردان ذكور معالجة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine..... 63
- الجدول 16: التأثير السمي شبه الحاد للقلويدات على سلوك جردان إناث معالجة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine..... 63

- الجدول 17:** الكتلة النسبية لأعضاء جرذان بيضاء ذكور معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.....66
- الجدول 18:** الكتلة النسبية لأعضاء جرذان اناث بيضاء معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.....66
- الجدول 19:** العوامل الدموية لجرذان بيضاء ذكور معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.....68
- الجدول 20:** العوامل الدموية لجرذان بيضاء اناث معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.....69
- الجدول 21:** التأثير السمي المزمن للقلويدات التجارية على سلوك جرذان ذكور معالجة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.....72
- الجدول 22:** التأثير السمي المزمن للقلويدات التجارية على سلوك جرذان اناث معالجة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.....72
- الجدول 23:** الكتلة النسبية لأعضاء جرذان ذكور بيضاء معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.....77
- الجدول 24:** الكتلة النسبية لأعضاء جرذان اناث بيضاء معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.....78
- الجدول 25:** العوامل الدموية لجرذان بيضاء ذكور معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.....79
- الجدول 26:** العوامل الدموية لجرذان بيضاء اناث معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.....80

المخلص

تعد نبتة *Datura stramonium* نبتة عشبية حولية سامة، وتعود سميتها لاحتوائها على ثلاث قلويدات هي الأتروبين و الهوسيامين و السكوبولامين.

تمت دراسة التأثير الحاد وشبه الحاد و المزمن للمكونات الأساسية الفعالة السامة لنبات *Datura stramonium* على جرذان بيضاء ذكور و أخرى إناث من جنس Albino Wistar.

دراسة السمية الحادة للقلويدات الكلوية لبذور نبات *Datura stramonium* على جرذان ذكور و إناث سمحت بحساب قيم DL_{50} ، و التي قدرت على الترتيب ب 450 مغ/كغ و 350 مغ/كغ. لم تبدي دراسة التأثير السمي الحاد لمستخلص القلويدات الكلوية للنبتة بمعالجة جرذان ذكور و إناث تحت الصفاق بجرعة 100مغ/كغ أي تغيرات ملحوظة في السلوك العام ، كما لم نسجل أي حالة وفاة عند الجنسين.

عرفت الجرذان المعالجة نموا عاديا مقارنة بالحيوانات الشاهدة، كما سجلنا بعد 24 ساعة من الحقن انخفاضا معنويا في الكتلة النسبية للكبد. و سجلنا ارتفاعا معنويا في عدد كريات الدم الحمراء و الهيموغلوبين و الهيماتوكريت عند الجرذان الذكور و انخفاضا معنويا عند الجرذان الإناث . لم نسجل أي تغيير في نشاطية TGO و TGP و ALP عند الجرذان الذكور في حين ارتفعت نشاطية TGO و TGP عند الجرذان الإناث بعد اليوم الأول.

من خلال دراسة سلوك الحيوانات باستعمال الحقل المكشوف لم نلاحظ أي تغيير معنوي في عدد المربعات المسارة و عدد الثقوب المستكشفة و عدد عمليات الغسل عند الجنسين، باستثناء عدد المربعات المسارة التي ارتفعت بصورة معنوية عند الجرذان الذكور خلال اليوم الأول.

دراسة السمية شبه الحادة لمدة 4 أسابيع باستعمال القلويدات الصناعية (5.2 مغ/كغ أتروبين و 2.6 مغ/كغ سكوبولامين) سمحت بتسجيل انخفاض معنوي في عدد كريات الدم الحمراء و الهيموغلوبين و الهيماتوكريت عند الجرذان الذكور، و ارتفاع معنوي في نشاطية TGO و TGP و ALP .

الفحص الميكروسكوبي للنسيج الكبدي لدى الجرذان الذكور المعالجة بين حدوث بؤر لنخر (foyers de nécroses) مع محافظة الكبد على بنيتها الفصيضية .

من خلال دراسة سلوك الحيوانات تبين ارتفاع معنوي في عدد الثقوب المستكشفة عند الجرذان الذكور، في حين لم تبدي المقاطع النسيجية في المخ أي تغيير في بنيتها.

لم تحدث القلويدات الصناعية المحقونة تحت الصفاق بالجرعات 4.2 مغ / كغ أتروبين و 1.6مغ/كغ سكوبولامين لمدة 120 يوم أي حالة وفاة، في حين سجلنا إسهال و نقص في حركة الحيوانات المعالجة.

انخفضت كريات الدم الحمراء و الهيموغلوبين و الهيماتوكريت بصورة معنوية عند الجرذان الذكور المعالجة، وارتفعت العوامل المصلية TGO و TGP بصورة معنوية عند الجنسين. أظهرت دراسة سلوك الحيوانات ارتفاعا معنويا في عدد المربعات المسارة و عدد الثقوب المستكشفة عند الجرذان الذكور، وبين الفحص الميكروسكوبي لأنسجة المخ وجود أديمات.

Summary:

Datura stramonium is an annual herb toxic; its toxicity is due to the alkaloids atropine, hyoscyamine and scopolamine. The study examined the effect acute, subacute and chronic toxicity of the active ingredients of *Datura stramonium* on Albino Wistar rats of male and female.

The study of the acute toxicity of total alkaloids from the seeds of *Datura stramonium* on male and female rats, was used to determine the LD50 values, which are estimated at 450 mg / kg and 350 mg / kg respectively. The study of the acute effect of total alkaloids extracted from the plant, with a dose of 100 mg / kg and by intraperitoneal route in male rats and female, recorded no mortality, and showed no change in the general behavior of the treated animals. Treated animals showed a weight change compared with normal controls. After 24 hours of application, there was a significant decrease in relative liver weight. Blood parameters (red blood cells, hemoglobin and hematocrit) have increased significantly in male rats and a significant decrease in female rats. The serum parameters (ALP, ALT and AST) did not know changes in male rats, however an increased activity of TGP and TGO was recorded in female rats after the first day of application. The behavior of animals tested for the perforated board has not shown significant changes, except for the significant increase in square traveled by male rats after 24 hours. The subacute toxicity study of synthetic alkaloids (5.2 mg / kg atropine and 2.6 mg / kg Scopolamine) for four weeks showed a significant decrease in red blood cells, hemoglobin and hematocrit, a significant increase parameters ALT, AST and ALP and homes necrosis with preservation of the lobular structure of the liver in male rats. The application of IP-synthetic alkaloids (4.2 mg / kg atropine and 1.6 mg / kg Scopolamine) for 120 days did not cause lethality, but diarrhea and decreased activity were observed in animals treated. A significant drop in blood parameters (red blood cells, hemoglobin and hematocrit) in male rats and an increase in serum chemistry (ALT, AST and ALP) were recorded in treated animals of both sexes. The study of animal behavior showed a significant increase in square traveled and holes explored by animals treated males. Microscopic observation of histological sections of brain showed the presence of edema.

Résumé :

Le *Datura stramonium* est une plante herbacée annuelle toxique ; sa toxicité est due aux alcaloïdes : atropine, hyosciamine et la scopolamine.

L'étude a porté sur l'effet aigu, subaigu et chronique des principes actifs toxiques du *Datura stramonium* sur des rats Albino Wistar de sexe mâle et femelle.

L'étude de la toxicité aiguë des alcaloïdes totaux des graines du *Datura stramonium* sur des rats mâles et femelles, a permis de déterminer les valeurs des DL₅₀, qui sont estimées à 450 mg/kg et 350 mg/kg respectivement. L'étude de l'effet aigu de l'extrait des alcaloïdes totaux de plante, avec la dose de 100 mg/kg et par voie intra péritonéale chez les rats mâles et femelles, n'a enregistré aucune mortalité, et n'a montré aucun changement dans le comportement général des animaux traités. Les animaux traités ont connu une évolution pondérale normale en comparaison avec les témoins. Après 24 heures de l'application, on a enregistré une baisse significative de la masse relative du foie. Les paramètres sanguins (globules rouges, hémoglobine et hématocrite) ont connu une augmentation significative chez les rats mâles et une diminution significative chez les rats femelles. Les paramètres sériques (ALP, TGP et TGO) n'ont pas connu de changements chez les rats mâles, en revanche une augmentation de l'activité des TGP et TGO a été enregistrée chez les rats femelles après le premier jour de l'application. L'étude du comportement des animaux soumis au test de la planche à trous n'a pas montré de changements significatifs, à l'exception de l'augmentation significative des carrés parcourus par les rats mâles traités après 24 heures. L'étude de la toxicité subaiguë des alcaloïdes synthétiques (5.2 mg/kg d'Atropine et 2.6 mg/kg de Scopolamine) pendant quatre semaines, a montré une diminution significative des globules rouges, l'hémoglobine et l'hématocrite, une augmentation significative des paramètres TGP, TGO et ALP et des foyers de nécroses avec conservation de la structure lobulaire au niveau du foie chez les rats mâles traités. L'application par IP des alcaloïdes synthétiques (4.2 mg/kg d'Atropine et 1.6 mg/kg de Scopolamine) pendant 120 jours n'a pas entraîné de létalité, mais des diarrhées et une baisse d'activité ont été observées chez les animaux traités. Une baisse significative des paramètres sanguins (globules rouges, hémoglobine et hématocrite) chez les rats mâles traités et une augmentation des paramètres sériques (TGP, TGO et ALP) ont été enregistrés chez les animaux traités des deux sexes. L'étude du comportement des animaux a montré une augmentation significative des carrés parcourus et des trous explorés par les animaux mâles traités. L'observation microscopique des coupes histologiques du cerveau a montré par la présence des œdèmes.

الفهرس

1.....المقدمة

الجزء النظري

I نبتة *Datura stramonium*

- 2.....1.I عموميات حول جنس *Datura*.
- 3.....2.I التسميات الشائعة.
- 5.....3.I الخصائص المرفولوجية لنبتة *Datura stramonium*.
- 9.....4.I عموميات حول النبتة.
- 9.....4.I 1. أصل الكلمة.
- 9.....4.I 2. تاريخ النبتة.
- 9.....4.I 3. أصل النبتة.
- 10.....4.I 4. البيئة التي تنمو فيها النبتة.
- 10.....5.I التركيبية الكيميائية لبذور نبات *Datura stramonium*.
- 11.....6.I توزع القلويدات التروبانية *Atropine* و *Scopolamine* في النبتة.
- 13.....7.I سمية نبات *Datura stramonium*.
- 13.....1.7.I التسمات بواسطة نبات *Datura stramonium*.
- 14.....2.7.I أعراض التسمم بنبات *Datura stramonium*.
- 15.....3.7.I تشخيص التسمم بنبات *Datura stramonium*.
- 16.....4.7.I علاج التسمم بنبات *Datura stramonium*.
- 17.....5.7.I التسمم ب *Datura stramonium* لدى الحيوان.
- 17.....8.I الخصائص الدوائية لنبتة *Datura stramonium*.
- 18.....9.I إستعمالات أخرى للنبتة.

II القلويدات التروبانية

- 19.....1. II تعريف القلويدات التروبانية.
- 19.....2. II توضع القلويدات التروبانية.
- 19.....3. II الخواص الفيزيوكيماوية للقلويدات التروبانية.

20.....	4. II	بنية القلويدات التروبانية
20.....	5. II	البناء الحيوي للقلويدات التروبانية
22.....	6.II	الأترابين (Atropine)
22.....	1. 6.II	الخصائص الفزيوكيماوية للأترابين
22.....	2. 6.II	استقلاب الأترابين
23	3.6.II	آلية تأثير الأترابين
24.....	1.3.6.II	المستقبلات الكولينارجية
24.....	2.3. 6.II	المستقبلات الكولينارجية النيكوتينية
25.....	3.3.6.II	المستقبلات الكولينارجية الميسكارينية
27.....	4. 6.II	الخصائص الفرماكولوجية للأترابين
29.....	5. 6.II	الجرعات السامة والجرعات القاتلة عند الإنسان
29.....	7.II	الهوسيامين Hyoscyamine
30.....	8.II	السكوبولامين Scopolamine
30.....	1. 8.II	استقلاب السكوبولامين
31.....	2. 8.II	آلية تأثير السكوبولامين
31.....	3. 8.II	الخصائص الدوائية للسكوبولامين
31	4. 8.II	الجرعات السامة و القاتلة عند الإنسان

الجزء التطبيقي

III المواد و الطرق

32.....	1. III	المادة النباتية
34.....	2. III	التحليل الفيتوكيميائي للنباتة
34.....	1. 2. III	إستخلاص القلويدات
35.....	2. 2. III	التحليل النوعي و الكمي للقلويدات الأغلبية (Alcaloïdes majoritaires)
35.....	1.2. 2. III	كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة (C.C.M)
37.....	2.2. 2. III	كروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC
37.....	3. III	المادة الحيوانية
37.....	4. III	تحديد السمية الحادة لدى الجرذان
38.....	1. 4. III	تحديد DL ₅₀ عند الجرذان

39.....	5.III السمية الحادة لدى الجرذان.....
40.....	6.III السمية شبه الحادة.....
40.....	7.III السمية المزمنة.....
42.....	8.III دراسة بعض العوامل الدموية و البيوكيماوية.....
43.....	9.III دراسة نسيجية للأعضاء.....
	10.III معالجة كريات الدم الحمراء لجرذان بيضاء ذكور بواسطة القلويدات الكلية لبذور نبتة
44.....	<i>Datura stramonium</i> في المخبر (in vitro).....
45.....	11.III دراسة المقاومة الأسموزية لكريات الدم الحمراء (in vivo).....
45.....	12.III الدراسة الاحصائية.....

IV النتائج و المناقشة

46.....	1.IV النتائج.....
86.....	2.IV المناقشة.....
94.....	الخلاصة.....
95.....	خلاصة عامة.....
96.....	المراجع.....

المقدمة

يعد استعمال النباتات لهدف علاجي أو كمخدر وادخاله غير المقصود أو مختلط مع نباتات أخرى مستهلكة سببا في وقوع حوادث متكررة في العالم.

نبات *Datura* من النباتات الوحشية التي تصادف في الحدائق العامة معروفة لدى البستاني لكنها أقل معرفة من طرف الأطباء. تعرف في الجزائر باسم Sikrane (لا يجب خلطها مع نباتات أخرى **تمنح نفس الاسم** مثل *Hyasciamus niger*) ، و تنمو بين شهري ماي و أكتوبر، و تعد سببا في تسمم عدد كبير من الأشخاص لا سيما في موسم الصيف و تمس بصفة أكبر فئة الشباب و أطفال المناطق الريفية **حيث يتناولون بذور الكبسولة (ثمرة النبتة) خطأً** (Al-Salah and Awad, 1984; Bouzidi et al., 2000; Shaikh and Sablay, 2005) في حين يستعملها البالغون كمخدر عن طريق تدخين أوراقها أو ممزوجة مع التبغ أو مع مخدرات أخرى و يستعملها آخرون كمشروب مغلى

(Djibo and Bouzou, 2000; Cohen et al., 2003; Prado, 2004; Forrester, 2006; Benghezala et al., 2011).

تعود سمية نبات *Datura* لاحتوائها على ثلاث قلويدات هي: atropine و مأكبه الضوئي Hyosciamine وقلويد scopolamine و المتواجدة في كامل أجزائها بنسب متفاوتة أوراقا و بذورا وسيقانا و جذورا و بحسب مرحلة نموها

(Friedman and Levin, 1989; Miraldi et al., 2001; Berkov et al., 2006; Chollet et al., 2010).

في حالة الجرعات الضعيفة تسبب نبتة *Datura stramonium* دوارا ضعيفا و نعاسا و تمدد حدقة العين و ارتفاع حرارة الجسم و عطش و حرق في الحلق ، أما في حالة الجرعات القوية فتسبب الموت وذلك بعد هذيان و هلوسة و اختلاج صرعي و شلل الأعضاء (Klein-Schwartz and Odera, 1984; Roblot et al., 1994 ; Dewitt et al., 1997; Kurzbaum et al., 2001; SteemKamp et al., 2004;; Monteriol et al., 2007 ;).

و بصفة عامة فإن المنشورات المتضمنة دراسة سمية نبات *Datura stramonium* للإنسان لا تتناول سوى الأعراض السريرية الناجمة عن هذا التسمم و كيفية علاجها. و عموما لا توجد سوى دراسات تجريبية قليلة لتقدير سمية هذه النبتة على الحيوانات الأليفة مثل الأحصنة

(Binev et al., 2006; Gerber et al., 2006) و حيوانات المخبر مثل الجرذان

(Dugan et al., 1989; Gidado et al., 2007).

إن غياب الدراسات حول القلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium*، و سمية الأتروبين و السكوبولامين مجتمعين هو ما دفعنا إلى دراسة السمية الحادة للقلويدات الكلية لبذور النبتة وسمية الأتروبين و السكوبولامين الصناعيين مجتمعين على المدى المتوسط و المدى الطويل على الجرذان، و البحث عن تأثيرهما على دم و كبد و مخ الجرذان.

الجزء والنظري

Datura stramonium نبتة I

1.I عموميات حول جنس *Datura L.*

تعد *Datura stramonium* نبتة عشبية حولية قد يصل ارتفاعها الى أكثر من 2 م ، تنتمي الى عائلة الباذنجانيات (Bruneton, 1999). تتميز هذه العائلة بتجانس خصائصها النباتية تحتوي على 2600 نوع متجمعة في 90 جنسا تنتشر في المناطق الحارة و الاستوائية

(Hansen et Clert, 2002; Steenkamp , 2003, Davor , 2004; Naudé *et al.*, 2005).

أكثر من نصف الأنواع مغذية مثل البطاطا و الطماطم و باذنجان و الفلفل الحلو، في حين الأغلبية الأخرى و التي تنمو بصورة طبيعية، تعد سامة مثل : *Datura* , *Jusquiam* , *Beladone* : (Heywood , 1996)، هذه الأخيرة التي تعد الأكثر انتشارا، و التي ينتمي إليها *Datura ferox* و

Datura stramonium و *Datura innoxia* و *Datura metel*

(Lapostolle et Flesch , 2006 ; Djibo et Bouzou , 2000 ; Roblot *et al.* , 1994) ،

و التي تعرف منذ عقود بخاصيتها كمخدر و مؤثر على العقل والنفس، وقد اقترن اسمها

الكارثية ، الشنيعة ، الكريه (Siegel,1989 ;Bruneton, 1999). بالمصطلحات

يتضمن جنس *Datura L.* 9 أنواع وحشية مختلفة (الجدول 1).

الجدول 1: مكان جنس *Datura L.* في التصنيف النضامي لكاسيات البذور

(Messaili, 1995 ; Guinochet et Vilmorin., 1973 ; Hammer et al., 1983 ;Van der Meijden, 1990)

المملكة	Plantae	النباتات
تحت المملكة	Tracheobionta	النباتات الوعائية
التفرع	spermatophyta	النباتات ذات بذور
تحت تفرع	Magnoliophyta	النباتات المزهرة
القسم	Magnoliopsida	ثنائية الفلقة
تحت قسم	Asteridae	
الرتبة	Solanale	
الأسرة	Solanaceae	الباذنجانية
الجنس	<i>Datura L</i>	
النوع 1	<i>Datura cerataucola</i>	
النوع 2	<i>Datura discolor</i>	
النوع 3	<i>Datura ferox</i>	
النوع 4	<i>Datura innoxia</i>	
النوع 5	<i>Datura leichhardtii</i>	
النوع 6	<i>Datura metel</i>	
النوع 7	<i>Datura quercifolia</i>	
النوع 8	<i>Datura stramonium</i>	
النوع 9	<i>Datura wrightii</i>	

2.I التسميات الشائعة

يطلق على *Datura stramonium* العديد من التسميات ، و ذلك حسب المناطق و البلدان التي تنمو فيها (الجدول 2).

و يروى أن تسمية هذه النبتة ب Jimstown Weed أو Jimson Weed جاء نتيجة لحادث تسمم مجموعة من المعمرين الإنجليز قدموا إلى Jamstown (مستعمرة في Virginia) أين تناولوها كخليط مع الأكل، فأصيب البعض منهم بالتسمم (Feeghaty, 1982; Duke, 1985)

الجدول 2: التسميات الشائعة لنبتة *Datura stramonium* L.

المصدر	التسمية	البلد
Boulos, 1983	سم الفأر / داتورا / هبالة- عشبة جهنم / نفير / شق الجمال / جوزالمرقد / المشوك / تتورا / مسيكرا / تابورزيغت	الجزائر مصر المغرب ليبيا تونس
Beloud, 1998	Latuta	إيران
أحمد عيسى، 1981	القم	اليمن
Bonnier, 1990 ; Boulos, 1983	Hedje/ Devills apple/ Thorn apple/ Hogruit/ Apple peru	بريطانيا
Bonnier,1990	Dornapfel/ Stechapel / Hexenkrau/ Igelmus	ألمانيا
Bonnier, 1990	Noce spinosa/Stramonio commune/ Floribunda/ Noce puzza/ Noce Del Diavolo/ Erba carogna/ Paracoculi/Erba degli	إيطاليا

	incantesimi	
Bonnier, 1990	Doornappel	بلجيكا و هولندا
Carpano <i>et al.</i> , 1990	Tremptilla/ Toloache/ Estramonio/ Nacazne/ Heirba hedionda/ Heirba del diablo	أمريكا اللاتينية
Palamarev et Petrov, 1989	Tatoul	بلغاريا
Dewitt, 1997	Jamestown weed /Jimson weed/ Trumpet plant/ Angel's trumpet/ Loco weed/ Fireweed	و. المتحدة الأمريكية
Bonnier, 1990	Stramoine/ Datura/ Pomme épineuse/ Pomme du diable/ Herbe à la taupe/Herbe du diable/ Herbe du démoniaque/ Herbe aux sorciers/ Herbe aux magiciens/ Herbe à fou/ Trompette de la mort/ Trompette des anges	فرنسا
Gidado <i>et al.</i> , 2007	Haukata Yaro, Zakedi, Apikan	نيجيريا
Djibo et Bouzou, 2000	Sobi- Lobi	النيجر

3.I الخصائص المرفولوجية لنبته *Datura stramonium*

تتكون نبتة *Datura stramonium* من قسمين :

• القسم الترابي (الجزور)

تتكون الجزور من جذر رئيسي مخروطي طوله يتراوح ما بين 15-30 سم و قطره ما بين 1-2 سم تخرج منه جذور جانبية رفيعة و كثيفة يتعدى طولها طول الجذر الرئيسي. يتميز الجذر بلون أبيض و توجد بعض الندبات على سطحه التي تظهر بعد سقوط الجزور الجانبية كما يتميز برائحته الكريهة و طعمه المر مقارنة بالساق و الأوراق و يحتوي على ما يقارب 0,09 % من القلويدات (Bonnier, 1990).

• القسم الهوائي

القسم الهوائي أكثر تطورا من القسم الترابي و يتكون من عدة أقسام :

◀ الساق

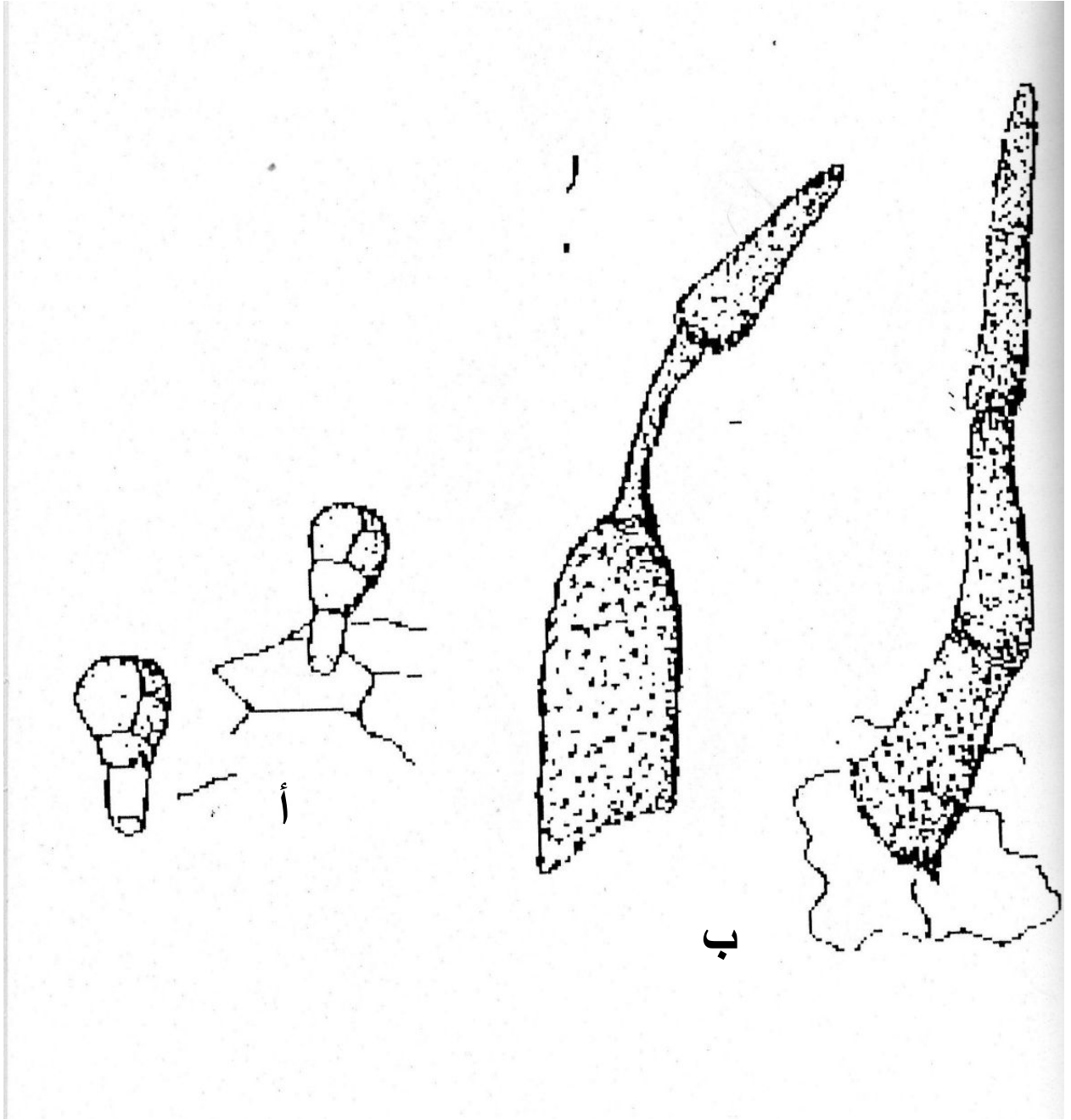
يعطي الساق للنبته علوا قد يصل إلى أكثر من 150سم و هو أسطواني الشكل لونه أخضر داكن سطحه أملس خالي من الشعيرات في الجزء السفلي لكنها تظهر قرب القمة و تفرعاته ثنائية ويصل قطره الى 5سم (Bruneton, 1999; Evans, 2002).

◀ الأوراق

أوراق نبتة *Datura* رقيقة و متناوبة لها شكل بيضوي و هي كبيرة الحجم (8-25 سم) طول و (7-12 سم) عرض ، الجهة العلوية للورقة ذات لون أخضر داكن، أما الجهة السفلية فلونها أخضر فاتح و تتصل الورقة بالساق عن طريق نصل صلب يمتد في الورقة مشكلا العرق الوسطي الذي يكون أكثر بروزا على الجهة السفلية للورقة و تتفرع عنه عروقا جانبية تنحني بزواوية 45° و تنتهي عند قمة الفصوص و تتفرع من هذه الأخيرة عروقا أخرى دقيقة لتكون شبكة من العروق على امتداد الورقة

(Hartman et al., 1986; Bezinger et al., 1990; Baba Aissa, 1991).

تحمل الأوراق على سطحها السفلي والعلوي عددا كبيرا من الشعيرات الغدية و غير الغدية، فالشعيرات الغدية تكون ذات رأس كروي تتكون من 3 إلى 8 خلايا تأخذ أشكالا مختلفة و عنقا قصيرا يتكون من خلية أو خليتين (الشكل 1) (Evans, 2002).



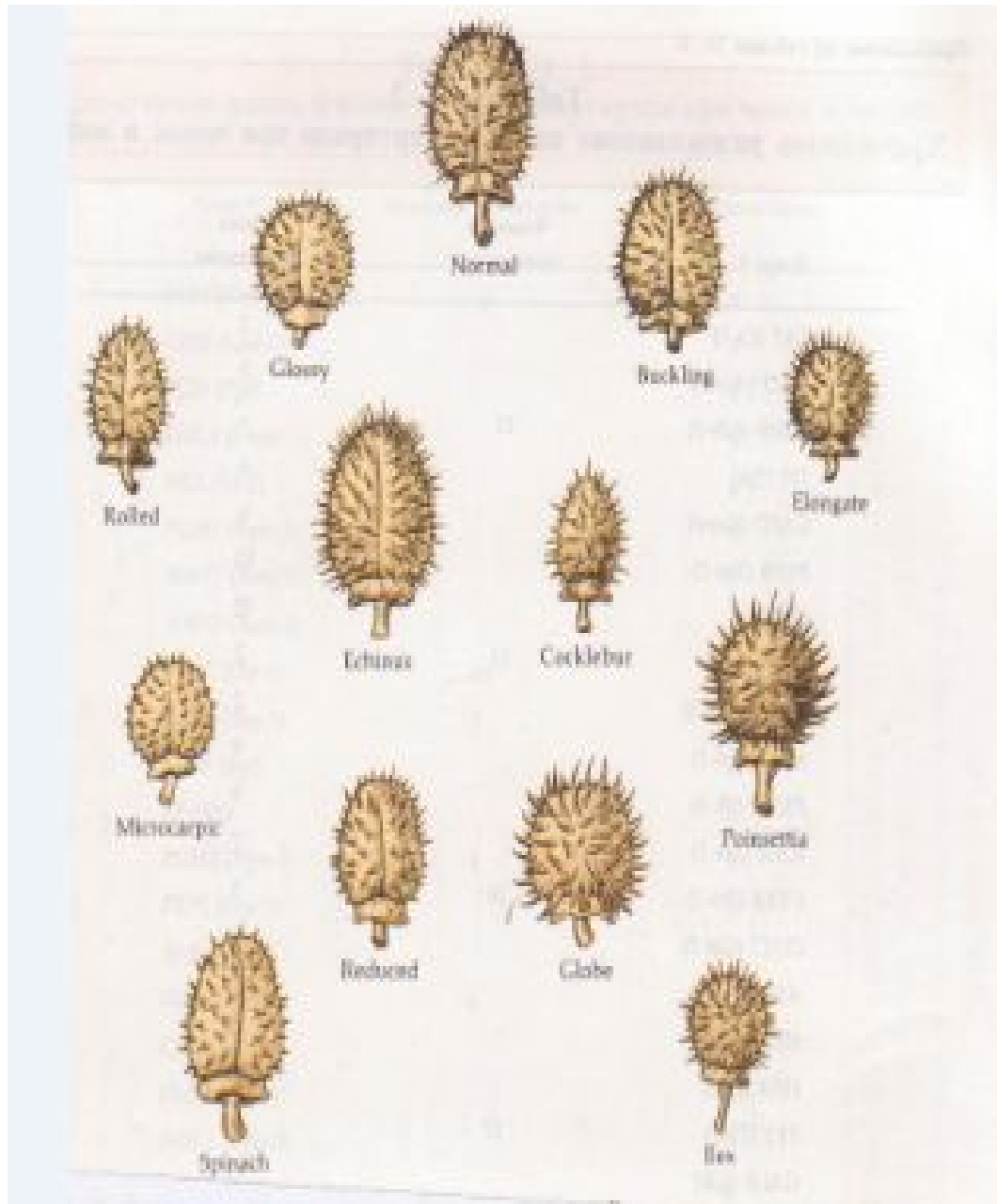
الشكل 1: أنواع الشعيرات الموجودة على سطح ورقة *Datura stramonium*
أ: شعيرات غدية ، ب : شعيرات غير غدية (Carpano et al., 1990).

◀ الأزهار

تكون الأزهار كبيرة تخرج منفردة عن الأوراق، أنبوبية الشكل ، معنقة و خنثى، قائمة ، لونها أبيض مصفر و أحيانا تكون بنفسجية ، أما طولها فحوالي 10 سم (Paris et Hurabielle , 1980; Dietmar, 1996). تتكون زهرة *Datura stramonium* من كأس طويل أنبوبي الشكل ، مكون من 5 سبلات ملتحة كلية لونها أخضر فاتح أو بنفسجي و تنتهي بخمسة أسنان حادة و مدببة، يتراوح طول الكأس بين 4 - 6 سم (Bonnier , 1990; Bruneton , 1999; Bezanger et al ., 1990; Baba Aissa , 1991) الشكل ينتهي بفوهة كبيرة يبرز من قمة الكأس و يكون أطول منه، طوله بين 6 - 12 سم و يتكون من 5 بتلات ملتحة كليا (Paris et Hurabielle , 1980; Bezanger, 1986; Dietmar , 1996) . يتكون عضو التذكير من خمسة أسدية فوق بتلية ، تكون غائرة داخل التويج ، الخيط الذي يحمل السدات أسطوانية الشكل، لونه أصفر باهت يحمل في نهايته متك بني اللون مكون من فصين مفصولين بخيط أبيض اللون (Viard, 1990; Evans, 2002). أما عضو التأنيث ، المتاع ، فيتكون من مبيض علوي واحد مخروطي الشكل يخرج من نهايته العلوية قلم ينتهي بميسم مكون من فصين و بالتالي فإن التركيبية الزهرية للنبته هي 5 سبلات + 5 بتلات + 5 أسدية+2مدقة (Messaili , 1995) . تكون الأزهار ما بين شهري جويلية و أكتوبر (Couplan et Styner , 2000; Bonnier, 1990).

◀ الثمار

تكون ثمار *Datura stramonium* عبارة عن كبسولة بيضاوية أو دائرية الشكل ، لونها أخضر لها عنق تخرج من إبط الفروع ، مغطاة بالعديد من الأشواك اللينة التي تزداد صلابة عند النضج. يتراوح طول هذه الثمرة بين 3-4 سم و عندما تنضج تنفجر عند القمة بأربع صمامات ، و تنقسم داخليا إلى 4 حبات و التي تحتوي عددا هائلا من البذور الخشنة (حوالي 460 بذرة)، شكلها مستدير أو كلوي أما لونها فأسمر يميل إلى السواد (Baba Aissa , 1990; Dietmar, 1990). إن الثمار تشبه في شكلها جوزة صغيرة لذا أطلق عليها إسم الجوزة الشائكة « Pomme épineuse » (Dardenne , 1985; Debuigne , 1984) . هناك 12 شكلا لثمرة *Datura stramonium* ، و هي ناتجة عن حدوث طفرات على مستوى العتاد الوراثي لهذه النبتة و الذي يتكون من 24 كروموزوم مجمعة في 12 زوجا و كل زوج معرض لأن تحدث له طفرات ليصبح ثلاثيا (Trisomique) فيتغير بذلك شكل الكبسولة، إلا أن بذورها تكون عقيمة (Francisco ; Genovois , 1973) (شكل 2).



الشكل 2: الأشكال المختلفة لثمار نبات *Datura stramonium* الناتجة عن حدوث طفرات على مستوى الأزواج الكروموزومية (Francisco *et al.*, 1987).

4.I عموميات حول نبتة *Datura stramonium*

1.4.I أصل الكلمة

تعرف هذه الكلمة عند العرب ب Datorah أو Tatorah و Tatula عند الفرس و Dhatura عند الهنود الحمر ، تشكل هذه الأسماء أساس كلمة Datura أما الأصل فهي كلمة فارسية « Tat » و التي تعني لاذع أو لاسع(كناية الى الكبسولة).

2.4.I تاريخ النبتة

لابد من الغوص بعيدا في الزمن لمعرفة تاريخ هذه النبتة، فقد أكدت دراسات علم الحفريات أن تواجدها كنبته مسببة للهلوسة و كنبته طبية يعود على الأقل إلى 4000 سنة في Buskye المكسيكي (Boyd et Dering , 1996).

بعض الصخور بينت انتشار بذور Datura في السلفادور و غواتيمالا ومناطق أخرى في المكسيك (Litzinger, 1981).

3.4.I أصل النبتة

يدور الجدل حول أصل النبتة بين منطقة أمريكا الشمالية و منطقة بحر قزوين و البحر الأسود، أما مركز تنوع هذا النوع من النباتات فهو العالم الجديد و بالتحديد أمريكا الجنوبية في المنطقة الجنوبية الغربية للمكسيك (Conklin , 1976). و في بداية القرن XV فتحت أبواب أوربا الغربية ل Datura عن طريق الإسبان ، ثم انتشرت في أفريقيا الشمالية و تثبتت على طول البحر الأبيض المتوسط ، و حاليا تنمو بصورة طبيعية في كل مناطق أفريقيا المركزية و أستراليا، أما في الهند فتنموا على حواف معبد الهندوس اله الدمار. أما إلى الصين، فنقلت من الهند بين الأسر الحاكمة Song و Ming Schultes et Hofmann (1992)

تعد Datura في الوقت الحالي من النباتات متعددة المناطق ، حيث مس تواجدها العديد من المناطق سواء عن طريق الزرع أو عن طريق عشوائى، حيث تغرس في أوربا و الهند لقلويداتها.

4.4.I البيئة التي تنمو فيها النبتة

تنتشر نبتة *Datura stramonium* في المناطق الحارة من الكرة الأرضية، تنمو في الأراضي الصالحة للزراعة و الرطبة، كما تصادفها في الأنقاض أو بالقرب من الطرقات ، و قريبا من أراضي زراعة البقوليات و الزروع (الذرى و الشعير و الأرز) ، و تنمو في التربة الغنية بالمواد العضوية و الأملاح المعدنية (الكالسيوم و المغنزيوم و البوتاسيوم و الصوديوم) التي تمنح نموا مورفولوجيا و بيولوجيا جيدا للنبتة ، كما تؤثر الإضاءة و كمية الأمطار و طبيعة التربة على كمية القلويدات (Bruneton, 1999).

في الجزائر، تنمو هذه النبتة على حواف الطرقات و في الأنقاض و في أراضي زراعة البقوليات.

5.I التركيبة الكيميائية لبذور نبات *Datura stramonium*

أجريت العديد من الدراسات في مجالات الفلاحة و علم النبات و الكيمياء الطبية و السمية ، وذلك بغرض تحديد كمية القلويدات و البروتينات و الكربوهيدرات و الدهون و المعادن و Hémagglutinine (Friedman and Levin, 1989).

● الأحماض الأمينية و البروتينات

تشكل كمية الحمض الأميني Glutamique الكمية الأكبر حيث قدرت بحوالي 13,05مغ/16غ بذور، كما تشكل الأحماض الأمينية Aspartique و Arginine و Leucine كمية هامة ، و التي قدرت على الترتيب ب 7,74مغ/16غ بذور، 6,54مغ/16غ بذور و 5,3مغ/16غ بذور، أما الحمض الأميني Tryptophane فيتواجد بكمية قليلة مقارنة بالأحماض الأمينية الأخرى (0,51مغ/16غ بذور) (Friedman and Levin, 1989)، أما كمية البروتينات الكلية في البذور الناضجة، وحسب الدراسات التي أجراها Oseni et al., سنة 2003 فقدت ب 16.20%.

● المعادن

تبين المعطيات وجود آثار لعناصر معدنية سامة على وجه الخصوص و تتمثل في الزئبق و Cadmium و Selenium ، في حين يتواجد الحديد و المغنزيوم و Chrome بكميات كبيرة و التي تقدر ب 1305ppm و 2890ppm و 2300ppm على الترتيب (Levin et Friedman, 1989).

• (Lectine) Hémagglutinine

اللكتينات عبارة عن بروتينات مرتبطة بالكربوهيدرات، و هي عبارة عن مركبات غير مستقرة ، إذ تفقد خاصيتها أثناء عملية الطهي.

تعرف بذور نبتة *Datura* بغناها باللكتينات ، و التي يمكن الكشف عنها بتقنية *Immunocytochemie* و تقديرها بطريقة التلازن (*Agglutination*) (Friedman and Levin, 1989).

• Tanin

قدرت كمية Tanin بين 1.4 و 4.5مغ/غ بذور، و تتحكم في هذه الكمية التربة و الظروف البيئية و التي تؤثر على بيولوجية Tanin، وذلك حسب الدراسات التي أجراها Friedman and Levin سنة 1989، في حين لم يتحصل Oseni *et al.* سنة 2003 إلا على 8 ميكروغرام/غ بذور.

• القلويدات

تحتوي نبتة *Datura stramonium* على ثلاث قلويدات هي: *hyoscyamine* و *Atropine* و *Scopolamine* (Bezanger *et al.*, 1990; Paris et Hurabielle, 1980; Bruneton, 1999).

6.1 توزع القلويدات التروبانية *Atropine* و *Scopolamine* في نبتة *Datura stramonium*

تتمثل المواد السامة لنبتة *Datura stramonium* في القلويدات التروبانية التي لها خاصية ضد كولينارجية (Kurzbaum *et al.* , 2001; Vearrier and Greenberg, 2010)، و التي يقدر تركيزها ب0.02% - 0.6% موزعة كالتالي :

Atropine 2/3 (hyoscyamine) و *Scopolamine* 1/3 (hyoscyne) .

حيث تبلغ كميتها في الجذور 0.3%، الأوراق 0.3% إلى 0.4%، الأزهار 0.3%، كأس الزهرة 0.3% و في التويج 0.02%، أما البذور فتقدر نسبة القلويدات فيها بين 0.3% و 0.6%. وبالتالي فإن كل أجزاء النبتة سامة، إلا أن البذور أكثر سمية و ذلك لاحتوائها على أكبر كمية من القلويدات التروبانية (Arouko *et al.*, 2003).

وقد بينت الدراسات أن كمية القلويدات *atropine* و *scopolamine* تتغير من جزء لآخر و كذلك حسب مرحلة تطورها (الجدول 3) (Miraldi *et al.*, 2001).

الجدول 3: كمية القلويدات ($\mu\text{g}/\text{mg}$) في نبات *Datura stramonium* (Miraldi *et al.*, 2001).

نبته مسنة		نبته فتية		العينات
Scopolamine	Atropine	Scopolamine	Atropine	
0,007±0,016	0,006±0,165	0,001±0,073	0,008± 0,156	أوراق صغيرة
0,005±0,022	0,002 ±0,150	0,005±0,04	0,014±0,831	أوراق متوسطة
0,006±0,044	0,004±0,134	0,009±0,035	0,004±0,228	أوراق كبيرة
—	0,001±0,001	0,014±0,129	0,015±0,915	السيقان
—	—	0,004±0,014	0,015±0,121	الجدور
—	—	—	—	الأزهار
—	—	—	—	أزهار براعم
—	—	0,031±0,106	0,021±0,299	أزهار متفتحة
0,004±0,066	0,026±0,270	—	—	الثمار
—	—	—	—	ثمار غير ناضجة
—	—	—	0,001±0,001	ثمار ناضجة
—	0,001±0,001	0,001±0,012	0,003±0,170	غلاف الثمرة
0,010±0,089	0,015±0,387	—	—	البذور

7.I سمّية نبات *Datura stramonium*

تعود سمّية نبات *Datura stramonium* لاحتوائها على الفلويديات التروبانية، أهمها الأتروبين و السكوبولامين و التي تتميز بخاصية ضد كولينارجية (الجدول 4).

الجدول 4: الجرعة السامة للنبتة *Datura stramonium* (Goldfrank, 1994)

Scopolamine	Atropine	كمية البذور	
0,1مغ/كغ	0,1مغ/كغ	2 إلى 5 غ بذور	الجرعة السامة عند الأطفال
< 2-4 مغ/كغ	< 10مغ/كغ	10 إلى 12 غ بذور	الجرعة القاتلة عند البالغين

كل أجزاء النبتة سامة (Forrester, 2006) و بالرغم من رائحتها الكريهة إلا أن الأوراق في بعض الأحيان تختلط مع بعض الخضروات البرية مؤدية إلى تسممات خطيرة. كما تسبب البذور تسمم عدد كبير من الأشخاص و الحيوانات (Couplan et Styner, 2000).

1.7.I التسممات بواسطة نبات *Datura stramonium*

يؤدي التسمم بنبات *Datura stramonium* أعراض المضادات الكولينارجية الدالة على إصابة الجهاز العصبي الاعاشي و إصابة الجهاز العصبي المركزي و المماثلة للتأثيرات غير المرغوبة للأتروبين و السكوبولامين. (Desachy et al., 1997 ; Vale, 2002).
تظهر أعراض التسمم بعد دخول النبتة ب 10 الى 20 دقيقة (Roblot et al., 1994)، و يكون التسمم سواء إرادي أو لا إرادي (غير مقصود) (Rates, 2000).

• التسمم اللاإرادي (Intoxication accidentelle)

يخص التسمم اللاإرادي بنبات *Datura* فئة الأطفال (Bouzidi *et al.*, 2000; Bouziri *et al.*, 2011) حيث تجذبهم زهرتها كبيرة الحجم فيتسممون برحيقها ، و يمكن أن يتناولوا بذور ثمارها (Cooper and Johnson, 1984; Roblot *et al.*, 1994). كما يحدث التسمم اللاإرادي نتيجة تناول أغذية محضرة بدقيق ملوث ببذور النبتة أو بعسل نحل جمع مؤونته من أزهار *Datura* (Henri *et al.* , 2003) .

• التسمم الإرادي

يمس التسمم الإرادي فئة الشباب التي تتراوح أعمارهم بين 11 و28 سنة و حوالي 82 % منهم ذكور (Klein-Schwartz and Odera, 1984; Rodgers and Von Kanel, 1993; Forrester, 2006). يعود هذا التسمم في أكثر الأحيان إلى الرغبة في الإبتهاج أو نادرا للانتحار (Montcriol *et al.*, 2007) و يكون ذلك عن طريق استعمال البذور في غالب الأحيان و أحيانا الجذور و الأوراق و الأزهار، و ذلك إما عن طريق تدخينها أو خلطها مع مخدرات أخرى مثل الـcannabis، و يشكل هذا الخليط مصدر قلق كبير لانتشار استعماله في افريقيا الوسطى و في أوروبا واستعماله في ارتفاع ، حيث سجلت تسممات عديدة في السنوات الأخيرة (Osvalth *et al.* , 2000; Marc *et al.*, 2007) . تستعمل الأجزاء المختلفة للنبتة بطرق مختلفة:
- البذور تمضغ أو تجفف و تحول الى مسحوق لتضاف بعد ذلك الى العصير أو الكوكا .
- الأزهار يمكن أن تخلط مع الشوربة.
- يمكن أن تستعمل الجذور في إعداد شراب الشاي الباعث للذهيان.
- الأوراق يمكن أن تمضغ أو تجفف وتستهمل كسجائر للتدخين، أو أن تدخل في تركيب السجائر المستعملة ضد الربو (Garcia *et al.* , 2002).

I.2.7 أعراض التسمم بنبات *Datura stramonium*

تظهر أعراض التسمم بعد 10 إلى 20 دقيقة من تناول النبتة، و تتمثل في: جفاف الفم و اضطراب الرؤية و ضعف عضلي قد يصل إلى عدم القدرة على الوقوف، لتظهر بعدها اضطرابات في السلوك حيث يصبح الفرد هائجا و يفقد توازنه، وفي بعض الأحيان عدواني و تكون لغته غالبا غير واضحة (Forrester, 2006)، كما يدخل المتسمم أحيانا في غيبوبة عميقة مما يجعل التشخيص صعبا. **ومن**

الأعراض أيضا: جفاف المخاطية وتوسع الحدقة ودوار و نعاس

(Dardenne, 1958 ; Birnes et al., 2002).

و إذا كانت الجرعة كبيرة:

- ترتفع درجة حرارة جسم المتسمم إلى غاية 39.5°م و أكثر.
- تزداد سرعة ضربات القلب (Tachycardie) لتبلغ 120 دقة /دقيقة و قد تتجاوز أحيانا 150 دقة/دقيقة
- يحمر وجهه و رقبة المتسمم و يصبح جلده ساخنا وجافا
- لا يتعرف المتسمم على أهله و يقبض على أشياء خيالية و يحاور في بعض الأحيان بتعابير مقلقة أشخاص خياليين (Bruneton, 1999)
- هلع و خوف من الضوء و حجز بولي (Forrester, 2006).
- يعود المتسمم إلى الحالة العادية ببطئ (يوم أو يومين) ، و في حالة الجرعة المرتفعة فإن نوبات الهلوسة تستطيع أن تتجاوز 4 أيام و يمكن لهذه التأثيرات أن تصيب الجهاز العصبي المركزي و تسبب الموت بعد هذيان في بعض الأحيان (Bruneton, 1999; Forrester , 2006).

3.7.I تشخيص التسمم بنبات *Datura stramonium*

تساعد الأعراض السريرية للمتسممين بالمضادات الكولينارجية (احمرار الوجه و إتساع حدقة العين وجفاف الفم و الشعور بالعطش و الهيجان والهلوسة ...) في التعرف على سبب التسمم (Chan, 2002) و يتم التأكد من ذلك بالبحث على ما تبقى من النبتة دون هضم في المعدة و البحث عن الأتروبين و السكوبولامين في الدم و البول بواسطة تقنية كروماتوغرافيا الطور الغازي أو كروماتوغرافيا السائلة متزاوجة مع spectrométrie de masse (Marc et al., 2007; Desachy et al., 1997).

في حالة الوفاة وبعد عملية التشريح تؤخذ أنسجة، التي تستخلص منها الفلويديات ويتم التعرف عليها بتقنية spectrométrie de masse (Bruneton, 1999) .

علاج التسمم بنبات *Datura stramonium*

تتراعى القواعد العامة لمعالجة التسمم ، كما تراعى الأولويات في علاج الحالة على حسب حالة المريض و خطورتها .

في حالة الغيبوبة تكون الأولوية المطلقة للحفاظ على مجرى التنفس مفتوحا و قد تلزم التهوية الصناعية و الأوكسجين على حسب عمق الغيبوبة.

أما إذا وصل المريض في حالة وعي فإنه يعطى شرابا مقيئا للتخلص من السم الموجود في المعدة، و إذا فشلت هذه الطريقة بعد تكرارها أو إذا كان المريض في غيبوبة يجرى غسل المعدة مع مراعاة تركيب أنبوبة من النوع المزود بوسادة قابلة للانتفاخ، لمنع دخول أي سائل إلى القصبة الهوائية أثناء الغسل. و يمكن أن يعطى المريض مهدئات مثل benzodiazépines بالوريد في حالات الهيجان (Schenoyo, 1994; Bruneton, 1999).

في حالة التسممات الحادة يستخدم العقار physostigmine (Lapostolle et Flesch, 2006).

• Physostigmine

ورد من خلال بحث Nickals و Nickals سنة 1988 أن أول استعمال لل physostigmine المستخلص من بذور calabar bean لنبات *Physostigma venenosum* ضد التسممات الأتروبينية يعود إلى سنة 1863. ينتسب Physostigmine إلى مجموعة العقاقير المعروفة بمثبطات الكولين استيراز العكوسة (Jastak, 1985; Froberg et al., 2007; Khosravani et al., 2007; Sever et Cekin, 2007). و بفضل بنيته الأمينية الثلاثية، فإنه يخترق بسهولة الحاجز الدموي-الدماغي محدثا تأثيره الكولينارجي المركزي والمتمثل في الرفع من تركيز الأسثيل كولين وبالتالي عكس أعراض المضادات الكولينارجية المركزية (Burns et al., 1999; Steven and Neil, 2005; Diker et al., 2006; Moos, 2007). يعد physostigmine العقار المفضل في حالة التسمم بنبته *Datura stramonium*، إلا أنه ونظرا لزم من نصف حياته القصير (30 – 120 دقيقة) (Roblot et al., 1994)، فإنه يضطر إلى إعادة حقنه مما يسبب للمريض أزمة كولينارجية مصحوبة بتعرق و إسهال و تقيئ و انخفاض دقات القلب (Montcriol et al., 2007)، لذلك يستوجب استعمال جرعات منخفضة في حالة التسممات الأكثر خطورة (Henri et al., 2003). جرعات physostigmine هي 2 ميكرو لتر في الوريد للبالغين ، تتجدد كل 20 دقيقة إذا لزم الأمر (Desachy et al., 1997). غير أن استعمال physostigmine لا يخفض لا من العلاج المكثف ولا من مدة مكوث المتسمم في قسم الإستعجالات (Salen et al., 2003).

• Neostigmine

نظرا لبنيته الأمينية الرباعية ، فإن Neostigmine لا يستطيع أن يجتاز الحاجز الدموي-الدماغي (hemato-encéphalique) ، و بالتالي فإنه لا يؤثر إلا على أعراض المضادات الكولينارجية المحيطية (Moos, 2007; Jastak, 1985).

5.7.I التسمم ب *Datura stramonium* لدى الحيوان

يمكن للعديد من الحيوانات أن تتسمم بهذه النبتة، حيث سجلت حالات تسمم عند الأبقار و الماعز و الأحصنة و المواشي و الخنازير . و بما أن النبتة تتميز برائحة قوية و ذوق كريه فإن الحيوانات لا تتناولها إلا إذا لم يتوفر لديها أي غذاء آخر. إلا أن البذور تسبب العديد من المشاكل نتيجة اختلاطها مع بذور أخرى ; (Nelson et al., 1982 ; Cooper et Johnson , 1984 ; Cheeke et Scheel, 1985 ; Berny et al. 2010; Botha et al., 2009; .

طورت بعض الحيوانات تفاعلات دفاعية كيميائية ضد المواد الفعالة للنبتة مثل : العصافير و النحل و النمل و الجراد (Siegel , 1989) (الجدول5).

8.I الخصائص الدوائية لنبتة *Datura stramonium*

رغم أن نبتة *Datura stramonium* تعد ضمن النباتات السامة، إلا أنها تستعمل في مجال الطب كمضاد للتشنج و مضاد للروماتيزم و مخفض للإطراحات و موسع لحدقة العين و مسكن للجهاز العصبي المركزي و مضاد للربو (خاصة على شكل سجانر) (Charpin et al. 1979)، كما أنها تدخل في تركيب شراب للسعال مع belladone و jusquiame و النعناع. تستعمل أوراقها لخصائصها المؤثرة على العقل من طرف عدد من المجتمعات التقليدية بالنقع أو بالتدخين (Richard et Senon, 2001).

تطبق أوراق النبتة ككمادات مسكنة كما تستعمل الأوراق و الجذور و السيقان و الأزهار على شكل تيزانة لتسكين آلام المغص الكلوي و الكبدية و تطبق على الجلد لتخفيف و تسكين آلام الروماتيزم، كما كانت تستعمل لعلاج الجنون (Encyclopédie, 2001) .

الجدول 5: التسمم بنبات *Datura stramonium* لدى الحيوان.

الحيوانات	أعراض التسمم
الأبقار	تتمثل أعراض التسمم في: - عدم التناسق - تهيج. - زيادة في عملية التنفس. الأعراض العامة هي: - فقدان الشهية. - انتفاخ - انقباض الحدقة - جفاف الفم - مغص (Nelson et al., 1982 ; Cheeke and Shull , 1985)
الأحصنة	- فقد الشهية الى الطعام - اسهال - تمدد حدقة العين - تنفس سريع - عطش. (Cheeke and Shull , 1985)
الخنزير	- سير متصلب - انهيار عصبي - تمدد حدقة العين - عدم تناسق (Keeler, 1981)
الدجاج	- انخفاض في الوزن (Cheeke and Shull , 1985)
الماعز الخرقان	- انخفاض في كمية الماء المتناولة - اضطراب في الحركة والتنقل - تمدد - عسر التنفس - انهيار - رد فعل تهيجي و تنفس سريع - ارتجاف ثم الموت. (El Dirdiri et al., 1981)

9.I إستعمالات أخرى للنبات

تستعمل أوراق نبات *Datura stramonium* و البذور كمبيد للملتهامات والحشرات (Bruneton,1999 ; Mckenna, 1992). كما بينت الدراسات الميكروبيولوجية وجود نشاط ضد السلالات البكتيرية Gram(+) لمستخلص النبتة (Fereshteh et al., 2005; Ergin et al., 2004). لكن استعمال النبتة نفسها خطير لغناها بمركبات نشطة حيث تؤدي إلى اضطرابات هضمية وقلبية و تنفسية و كذلك اضطرابات في الرؤية مصحوبة بهذيان (Couplan et Styner, 2000).

II القلويدات التروپانية

1.II تعريفها

تعتبر القلويدات التروبانية من القلويدات الحقيقية ، وهي منتجات طبيعية نهائية أو مستقلبات ثانوية لعملية استقلاب المواد في الخلية النباتية ، أو اصطناعية ، عضوية أروتية، ذات طبيعة قاعدية (Goodwin et Mercer , 1993) . وهي غالبا ما تكون ذات مصدر نباتي، ونادرا ما توجد عند الحيوانات، إذ تم عزل البعض منها من الحشرات و الحيوانات و الكائنات الدقيقة (Melentyeva et Antonova, 1988).

II 2. توضع القلويدات التروبانية

تتوضع القلويدات عموما في الأنسجة التي تكون في طور النمو، خاصة خلايا البشرة و الخلايا المتوضعة تحتها و جدران الأوعية الناقلة (Goodwin et Mercer, 1983). و هي تتواجد أساسا داخل الحويصلات السيتوبلازمية للخلية النباتية ، لذلك لا نجدها في الخلايا التي لم تكتمل فيها عملية تكوين الحويصلات بعد، و نادرا ما نجدها في الأنسجة الميتة (Guignard et al., 1985). يتم بناء hyosyamine في الجذور و تحدث له عملية epoxydation في الأوراق الفتية، مما يفسر تواجده الكبير فيها (Oliver-Bever, 1982).

II 3. الخواص الفيزيوكيماوية للقلويدات التروبانية

كل القلويدات سامة، طعمها مر و قابلة للتبلور بشكل بلورات صلبة باستثناء النيكوتين، و هي نادرا ما تكون ملونة مثل الكولشسين ذو اللون الأصفر . أهم ما يميز القلويدات نشاطيتها الضوئية ، وذلك لوجود المجاميع الوظيفية .

يمكن اعتبار القلويدات كمشتقات للأمونيأك ، حيث تستبدل فيها ذرات الهيدروجين بجذور كيميائية تحتوي القلويدات أحيانا بالإضافة الى النيتروجين على الأكسجين، و الذي يكون على شكل مجاميع: كحول ، كربونيل، إيثر أو مجموعة أستر.

للقلويدات بنيات جزيئية معقدة، إذ يمكنها أن تكون حرة أو على شكل أملاح لأحماض عضوية مثل حمض Tartrique و Malique و Citrique، كما يمكنها أن تكون على شكل رواسب مرتبطة بالمواد الدبغية مثل Tanins (Melentyeva and Antonova, 1988).

تختلف درجة ذوبان القلويدات في الماء أو في المذيبات العضوية تبعا لارتباطها بالمواد الكيميائية الأخرى، حيث أن القلويدات الموجودة على شكل أملاح تذوب في الماء و لا تذوب في المذيبات

العضوية، في حين تذوب القلويدات الحرة في المذيبات العضوية ولا تذوب في الماء (Fabre et Truhaut, 1965).

II 4. بنية القلويدات التروبانية

تحتوي القلويدات التروبانية لنبات *Datura stramonium* على ثنائي حلقة آزوتي :
8-methyl-8-azobicyclo(3, 2, 1) octane و هي azobicyclo(3,2,1) octane (Fan, 2005; Bruneton, 1999) ،

و هي عبارة عن أسترة تروبانون مع حمض عضوي الذي يكون متغيرا ، ويعد حمض التروبيك و الذي يحتوي كربونا غير متناظر أهم حمض ، أما نواة التروبانون فهي عبارة عن نظام غير متجانس الحلقة (hétérocyclique) آزوتي تتكون نتيجة تكاثف حلقة N- methylpyrrolidine و N- methylpiperidine و التي تشكل طليع ornithine (Paris et hurabeille , 1981; Bruneton , 1999) .

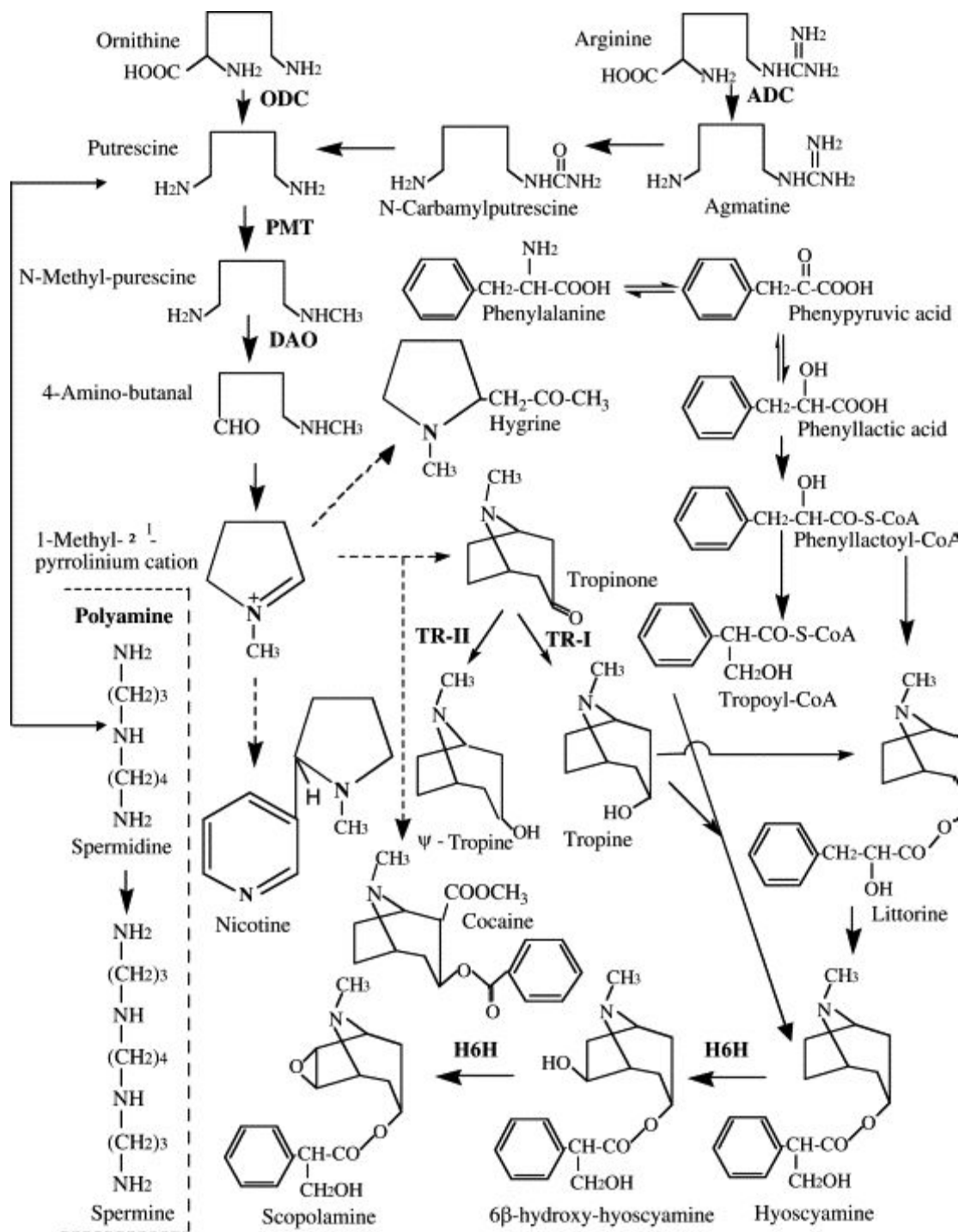
II 5. البناء الحيوي للقلويدات التروبانية

يعد بناء القلويدات التروبانية إحدى طرق الاستقلاب الأكثر معرفة عند النباتات ، حيث يشكل arginine و ornithine طليعا لسلسلة البناء الحيوي (Fan, 2005).

تبدأ سلسلة البناء الحيوي بنشاط إنزيمين هما ornithine décarboxylase (ODC) و arginine décarboxylase (ADC) (Verzar et al., 1978; Robins et al., 1990) . تؤدي عملية نزع مجموعة كربوكسيل بفعل إنزيم ODC إلى تكون مركب putrescine والذي يمثل إلى N-methyl putrescine بواسطة N-methylputrescine N-methyltransférase (PMT) (Fan, 2005) . يولد 4-amino-butanal بفعل إنزيم Diamineoxydase (DAO) والذي يعطي عن طريق عملية نزع مجموعة كربوكسيل مركب N-methylpyrrolinium الكاتيوني.

في نبات *Datura* يعطي تكاثف مركب N-methylpyrrolinium مع حمض acetoacétique مركب hygrine هذا الأخير الذي يشكل حلقة لإعطاء مركب tropinone و الذي يعطي مركب Tropanol بفعل إنزيم tropinone réductase

تعد عملية بناء scopolamine جد معقدة و تتطلب تدخل العديد من الپلائع ، لكنه يمكن أن ينحدر مباشرة من hyoscyamine تحت تأثير إنزيم hyoscyamine-6-β-hydroxylase ، حيث يتحول 6-β-hydroxy-hyoscyamine إلى مركب scopolamine (الشكل 3) (Robins et al., 1990; Fan, 2005; Laszlo et al., 2005).



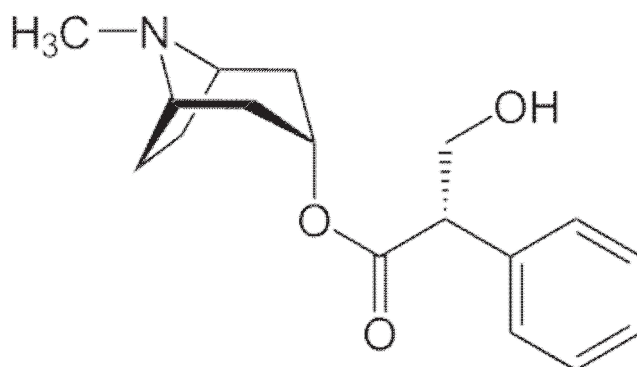
الشكل 3: سلسلة البناء الحيوي للقلويدات التروبانية (Fan, 2005)

ADC: Arginine Décarboxylase, PMT: Putrescine N-Méthyle Transférase
 DAO: Di Amine Oxydase, TR : Tropinine Réductase, ODC: Ornithine Décarboxylase,

6.II الأتروبين

1.6.II الخصائص الفيزيوكيماوية للأتروبين

الأتروبين عبارة عن أسترة Tropanol و حامض Tropique مع وظيفة كحولية محورية في الموقع 4 مقارنة بذرة الآزوت، وهو أيضا D-L- Hyoscyamine ذو الصيغة العامة $C_{17}H_{23}NO_3$ (Parfitt *et al.*, 1999; Robins *et al.*, 1990)، و الوزن الجزيئي 289.38 دالتون. الأتروبين ليس له لون و يكون على شكل مسحوق أبيض، قليل الذوبان في الماء، ذوقه مر و في محلول مائي و بالحرارة يتميه الأتروبين إلى حامض Tropique و Tropanol. نقطة انصهار الأتروبين $115,5^{\circ}م$ و يتميز بامتصاص أعظمي عند طول موجة 252nm (Parfitt, 1999) (شكل 4).



الشكل 4: بنية الأتروبين

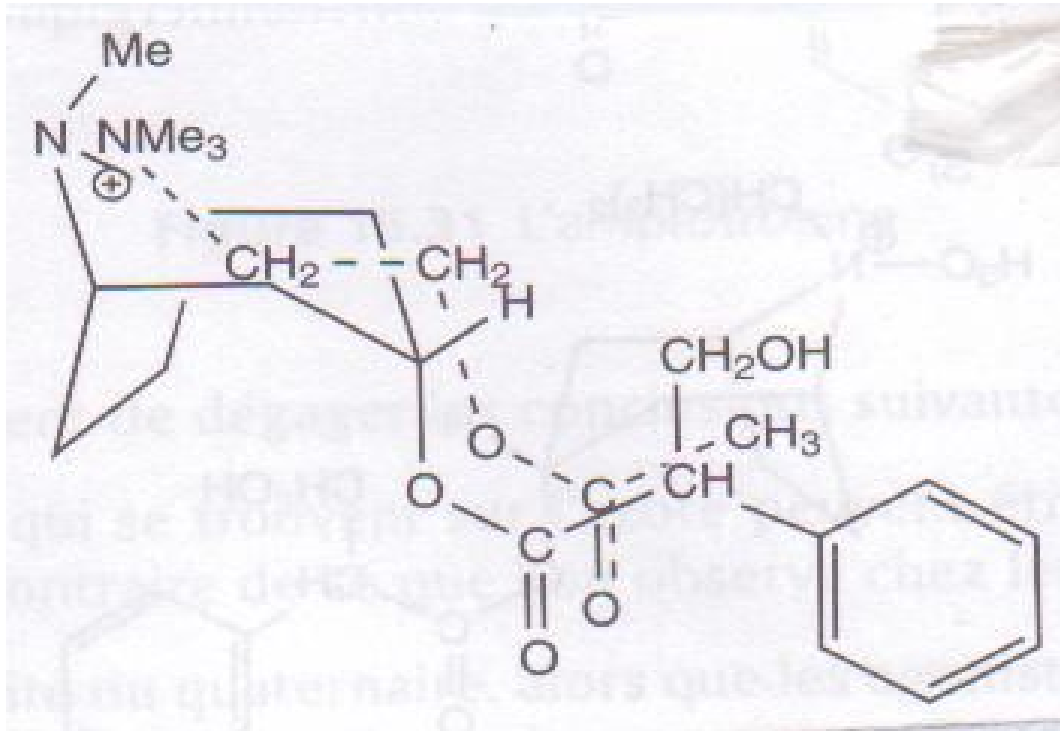
2.6.II استقلاب الأتروبين

بعد دخول الأتروبين عن طريق الفم أو الأوردة أو تحت الصفاق، يمر في الدم ثم يتوزع في كامل الجسم و يمتص على مستوى الكبد و الكلى والغدد اللعابية و يخترق الحاجز الدموي الدماغي (hémato-encéphalique) و الحاجز المشيمي و يشكل خطرا على الجنين حيث يزيد عدد ضربات قلبه، كما يمر أيضا في الحليب (Viallard *et Tanguy*, 2003).

يكون تحول الأتروبين جزئي و يتم على مستوى الكبد ، حيث تقوم بالحد من نشاط 50% إلى 85% من الكمية الداخلة الى الجسم، و يثبط نشاطه تدريجيا عن طريق انزيم atropine esterase الذي يكون أكثر نشاطا عند آكلات اللحوم و الإنسان (Beasley , 1999).

3.6.II آلية تأثير الأتروبين

يعمل الأتروبين كمثبط للجهاز العصبي النظير ودي. فهو مثبط للمستقبلات الميسكارينية المتمركزة في الأعضاء المحيطية المعصبة بالأعصاب بعد عقدية للجهاز العصبي النظير ودي و كذلك تلك المستجيبة لتنبيه الخلايا بعد العقدية في الجهاز العصبي الودي و المحتوية على الأستيل كولين و بعض مناطق الجهاز العصبي المركزي، حيث يثبط بصورة تنافسية و عكسية تثبت الأستيل كولين على مستقبلاته. فالضد ميسكارينية تملك مجموعة أمينية مشحونة إيجابا تشغل الموقع الأيوني للمستقبلات الميسكارينية معيقة بذلك ارتباط الأستيل كولين (Schorderet, 1992 ; Hardman et al., 1998) (الشكل 4) (Graham , 2003)، و إذا وضعنا هيكل الأتروبين فوق هيكل الأستيل كولين فإننا نلاحظ أن المسافة التي تفصل مجموعة الأزوت و الأستر تكون متطابقة بشكل كامل (الشكل 5) (Graham, 2003).



الشكل 5: التطابق الكامل لهيكلي الأتروبين و السكوبولامين (Graham, 2003).
— الأتروبين ; — الأستيل كولين.

1.3.6.II المستقبلات الكولينارجية

المستقبل الكولينارجي عبارة عن تجويف يندمج فيه الأستيل كولين، و هو نوعان (type 1, type 2). يستطيع المركب المشابه أن يندمج بالمستقبل الخاص بالأستيل كولين من النوع 1 في حين لا يستطيع أن يندمج بالمستقبل من النوع 2، أما الأستيل كولين فيستطيع أن يرتبط بكلا النوعين (Graham, 2003) و على هذا الأساس قسمت المستقبلات الكولينارجية الى نيكوتينية و ميسكارينية (Schorderet, 1992 ; Graham, 2003).

2.3.6.II المستقبلات الكولينارجية النيكوتينية

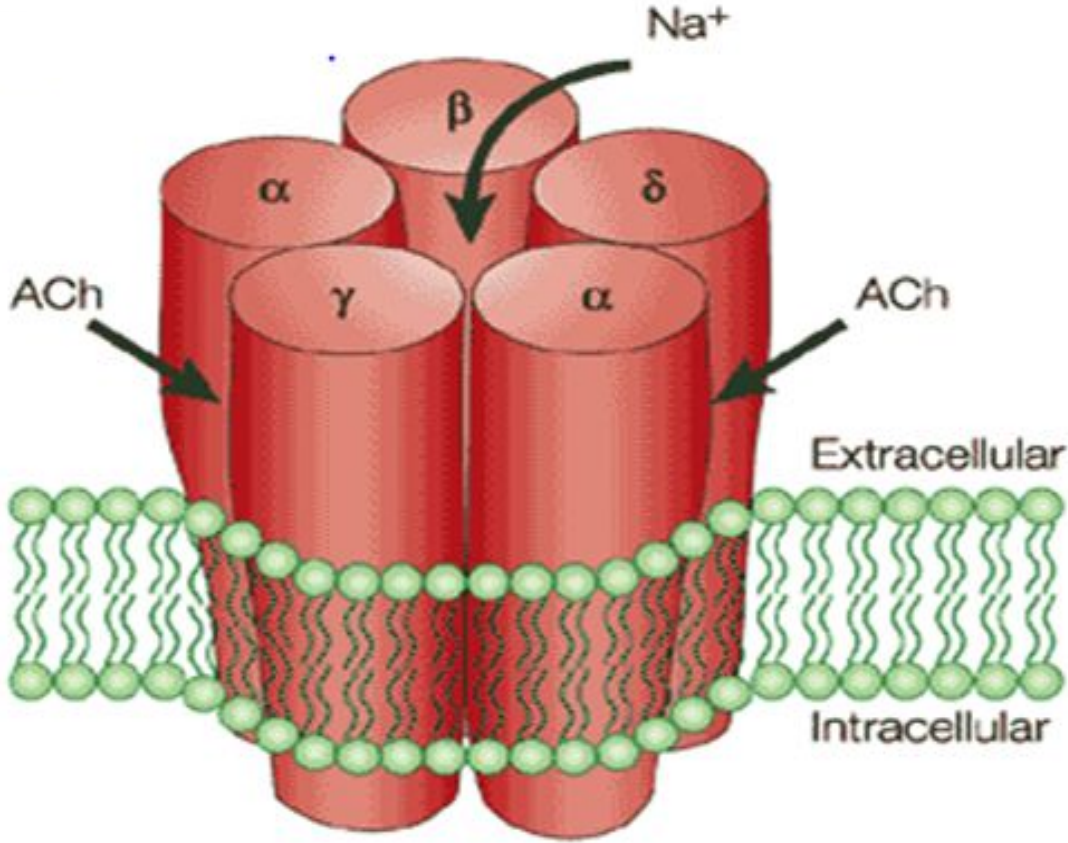
المستقبل النيكوتيني عبارة عن معقد بروتيني مكون من 5 تحت وحدات: $\alpha 2$ ، $\beta 1$ ، $\gamma 1$ ، $\delta 1$ ، تعوض تحت الوحدة γ في المشابك العصبية العضلية للثدييات البالغة بتحت الوحدة ϵ و لا يعرف سبب هذا التغيير. تكون تحت الوحدات هذه منظمة في هيئة قمع عابر للغشاء البلازمي (الشكل 5a) (Ganong, 2005 ; Neal, 2003). عند الجرذان، المستقبل النيكوتيني مكون من 7 تحت وحدة α و 3 تحت وحدة β (Graham, 2003).

الجزء المركزي من القمع يلعب دور قناة أيونية (كاتيونية بالأخص)، تسمح بتمرير أيونات Na^+ و k^+ و يتراوح قطر هذه القناة 2.5 نانومتر. تحتوي تحت الوحدات α على موقعين لتثبيت جزيئين من الأستيل كولين، يؤدي تثبيت جزيئين من الأستيل كولين إلى فتح القناة الكاتيونية، و تبقى هذه القناة مفتوحة لمدة 1 ميلي ثانية، و هذا ما يؤدي الى زيادة نفاذية Na^+ و خروج k^+ و حدوث زوال استقطاب الغشاء بعد المشبكي، و تعتمد الفترة الزمنية لانفتاح القناة على شراهة الماكب و تركيزه في الفراغ المشبكي.

يعد الأستيل كولين و النيكوتين من الماكبات الأكثر شراهة للمستقبلات النيكوتينية، كما أن المستقبل النيكوتيني قابل لتمرير أيونات Ca^{+2} التي تلعب دورا مهما على مستوى المشبك.

قسمت المستقبلات النيكوتينية الى قسمين: N1 (تنتشر على مستوى الغدد اللعابية) و N2 (تتواجد على مستوى المشابك العصبية العضلية و مناطق في الجهاز العصبي المركزي (Graham, 2003 ; Neal, 2003 ; Ganong, 2005).

ما يمكن ملاحظته أن المستقبلات النيكوتينية توجد بشكل أزواج، حيث يرتبط كل زوج منها بواسطة جسر ثنائي الكبريت، و يتم جمع تحت الوحدة δ للمستقبل الأول بتحت الوحدة δ للمستقبل الثاني (Graham, 2003).



شكل 5a: المستقبل النيكوتيني للأستيل كولين (Karlín, 2002)

3.3.6.II المستقبلات الكولينارجية المسكارينية

قسمت المستقبلات الكولينارجية المسكارينية بناءً على مجموعة من الخصائص الفرماكلوجية إلى 5 تحت وحدات وهي: M1 و M2 و M3 و M4 و M5 و تكون مشفرة بخمس جينات مختلفة، وهي من النوع الحلزوني المرتبطة في عملها بالبروتين G.

ينتج عن تنبيه هذه المستقبلات تأثيرات مختلفة مثل: اتساع الأوعية الدموية وانخفاض ضربات القلب و إفراز اللعاب والمخاط و التعرق وزيادة حركة و تقلص الأمعاء وانقباض الحدقة.

تنوزع المستقبلات المسكارينية في مناطق مختلفة من الجهاز العصبي المركزي والذاتي (الإعاشي)، إذ تتواجد المستقبلات M1 أساساً بالجهاز العصبي المركزي، ويؤدي ارتباط الأستيل كولين بهذا النوع من المستقبلات إلى ارتجاف وانخفاض في درجة الحرارة وزيادة الكفاءة في المعرفة. أما المستقبلات M2

فتتواجد بشكل أساسي في القلب و المخ أيضا و يؤدي ارتباط الأستيل كولين بالمستقبل M2 في القلب إلى تباطؤ معدل ضربات القلب، كما ينقص من قوة التقلصات ويبطئ مسار السيالة العصبية. ينتشر المستقبل M3 خصوصا بالعضلات الملساء الحشوية، ويعمل على تقلص وارتخاء الألياف sphinters:

- في الأمعاء يعمل على زيادة توتر (tonus) و التقلص الإستدراكي (péristaltisme) للأمعاء.
- يعمل على تقلص القصبات (bronchoconstriction).
- الصفراء و المثانة.

على مستوى الغدد ذات الإفراز الخارجي (glandes exocrines): يؤدي ارتباط الأستيل كولين بهذه المستقبلات الى زيادة حجم الإفرازات الخارجية.

على مستوى العين: يؤدي ارتباط الأستيل كولين الى تقلص العضلات الهدبية بغرض توضيح الرؤية. على مستوى العضلات الملساء الوعائية (muscles lisses vasculaires): يؤدي ارتباط الأستيل كولين الى تحرير NO من طرف الخلايا البطانية، و الذي يؤدي الى توسع الأوعية (vasodilatation) (تأثير غير مباشر) (Dangoumau, 2006).

يتواجد المستقبل M4 بالمخ و الجزر البنكرياسية، و يعمل على تنشيط الإفراز البنكرياسي و الأنسولين، أما المستقبل M5 فلم يتم التعرف على خصائصه الفزيولوجية بدقة (Ganong, 2005 ; Neal, 2003).

المستقبلات M1 و M3 و M5 هي مستقبلات مرتبطة في عملها بالبروتين Gp و تضمن تحويل إشارة المتمثلة في المرسال الثاني IP3 و DAG الى داخل الخلية، وهي عبارة عن مستقبلات بعد مشبكية، تؤدي الى تنشيط العضو المنفذ، أما M2 و M4 فمرتبطة في عملها بالبروتين Gi، و ينتج عن ارتباط الأستيل كولين بهذا النوع من المستقبلات تثبيط adenylyate cyclase وبالتالي تثبيط تكوين المرسال الثاني AMPc، وهذا ما يؤدي الى فتح قنوات K⁺ و تثبيط فتح قنوات Na⁺، ويكون ناتج التأثير خروج هام لأيونات K⁺ مما يسبب فرط استقطاب غشاء الخلية بعد مشبكية (Ganong, 2005; Neal, 2003).

وفي الحالة العامة لا تولد المضادات الميسكارينية إلا إعاقة محدودة لفعل الأستيل كولين على المستقبلات النيكوتينية، و يشترط وجودها بتركيز عالي. ففي المشابك العصبية – العضلية مثلا أين المشابك أساسا نيكوتينية، وجود الأتروبين و بتركيز عالي ضروري لإحداث الإعاقة (Hardman et al., 1998).

II.4.6 الخصائص الفارماكولوجية للأتروبين

- يعد الأتروبين المثبط النوعي للجهاز العصبي النظير ودي ، وهو يستعمل خاصة في:
 - التخدير في العمليات الجراحية : لأنه يوسع القصبات الهوائية و يقلل من افرازات اللعاب و الأنف و البلعوم المصاحبة لعملية التخدير .
 - لعلاج داء Parkinson لأنه يثبط بعض المراكز الحركية للجهاز العصبي المركزي .
 - لعلاج المغص الكلوي و المعوي :لأنه يرخي العضلات الملساء و كان قديما يستخدم لعلاج القرحة .
 - يعتبر الأتروبين منبه ضعيف للجهاز العصبي المركزي (الحلاق والسعيد , 2008) .
 - طب العيون : كموسع لحدقة العين أثناء فحصها
 - كموسع للقصبات الهوائية (Pretorius and Max , 2006 ; Bertholdy , 2005).
 - طب أمراض القلب: في حالة وجود خلل في دقات القلب، انخفاض دقات القلب (Bruneton, 1999).
 - إصابات الجهاز الهضمي ،حيث يستعمل كمضاد للإسهال و التقلصات العضلية غير الإرادية وخاصة تلك التي تمس العضلات الملساء للجهاز الهضمي.
 - مضاد للتشنجات مثل تشنج القلون .

* تأثيرات غير مرغوبة للأتروبين

عند تجاوز الجرعة العلاجية للأتروبين تحدث تأثيرات محيطية وأخرى مركزية (Francis et Clarke, 1999).

* التأثيرات المحيطية للأتروبين

- جفاف الفم بسبب توقف إفراز اللعاب .
- جفاف و احمرار و ارتفاع حرارة الجلد بالأخص الرقبة و الجلد .
- تمدد حدقة العين نتيجة شلل العضلات التي تشدها .
- يسبب الأتروبين زيادة دقات القلب (150 الى 220 دقة/دقيقة) .
- على مستوى الألياف اللينة ، يؤدي الأتروبين الى ارتخاء الألياف مما يؤدي الى انخفاض في حيوية الصفراء و شلل مثاني، مما يولد الإحتباس البولي ، انخفاض حيوية سعة و تردد التقلص العضلي .
- على مستوى الإفرازات : تكبح الإفرازات اللعابية و الصدرية و المعدية و البنكرياسية و العرقية و الدمعية

الجدول 6: المستقبلات المسكارينية (Dangoumau, 2006).

النوع	M1	M2	M3	M4	M5
	Type 2 : Protéine G				
	Gq	Gi	Gq	Gi	Gq
آلية التزاوج	phospholipase ↑	adenylcyclase ↓	phospholipase ↑	adenylcyclase ↓	phospholipase ↑
	IP3 ↑	AMPc ↓	IP3 ↑	AMPc ↓	IP3 ↑
آلية التأثير	بعد مشبكية قنوات ↑ K ⁺ زوال استقطاب تحفيز	قبل مشبكية قنوات ↑ K ⁺ ↓ Ca ⁺² فرط استقطاب تنشيط	بعد مشبكية قنوات ↑ Ca ⁺² تحفيز		
	التمرکز	القلب	افراز الغدد العضلات المساء الحشوية	العضلات الملساء الوعائية : تحرير NO (تنشيط)	

* التأثيرات المركزية للأتروبين

- هلوسة و تهيج.
- عدوانية
- اختلاط ذهني.
- تشنج.
- فقدان التوازن .
- هلوسة سمعية و بصرية .
- اضطراب في الحركة .
- فقدان الذاكرة .
- هذيان.
- انعاش (Spina and Taddei, 2007; Desachy et al., 1997) .

II.6.5 الجرعات السامة والجرعات القاتلة عند الإنسان

بالنسبة لـ Gowdy (1972) يحدث جفاف الفم ب 0.5 مغ من الأتروبين و توسع الحدقة بـ 1مغ أم زيادة سرعة دقات القلب فتحدث بجرعة 2مغ، و يكون التسمم واضحا من أجل الجرعات 3-5مغ أتروبين. عموما الجرعات السامة المسلم بها هي 5مغ من الأتروبين بالنسبة للبالغ، أما بالنسبة للطفل فإن الجرعة السامة مقدرة بـ 0.1مغ/كغ. بالنسبة للبالغ الجرعة القاتلة من الأتروبين تكون أكثر أو مساوية لـ 10مغ. في حالة استهلاك سجائر، الأعراض المميزة للتسمم تكون ب 1.5 أو 2 سجارة (تحتوي 2.25-5 مغ من القلويدات).

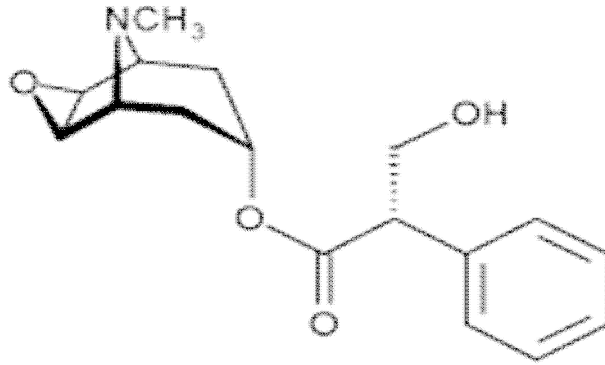
II.7 الهوسيامين Hyoscyamine

ينتج الهوسيامين من أسترة حامض Tropique و كحول Tropanol. وهو الممكب اليساري (lévogyre) للأتروبين والذي ينتج من تحول الهوسيامين أثناء استخلاصه من النباتات (Dzilani et Legseir, 2005 ; Melentyeva et Antonova, 1988). تحول الهوسيامين الى أتروبين يحدث بسهولة، حيث أن ارتداد بسيط لـ chloroforme خلال عملية الإستخلاص يكفي لحدوث هذا التحول (Bruneton, 1999).

للأتروبين و الهيسيامين نفس الصيغة الكيميائية، و نفس الخصائص الفرماكولوجية، إلا أن الهيسيامين الأكثر استعمالا في مجال الطب، لأنه أكثر نشاطا و استقرارا و أقل حساسية لإنزيمات الإماهة .
(Gryniewicz and Gadzikowska, 2008)

8.II السكوبولامين Scopolamine

يسمى أيضا Hyoscyne , وهو أسترة حمض Tropique و كحول لا يختلف عن كحول Tropanol إلا بمجموعة epoxyde في الحلقة pyrrolidique , و هو scopolan (Cohen, 1990; Bruneton, 1999). يتميز بوزن جزيئي يقدر ب 303,356 دالتون , صيغته الكيميائية $C_{17}H_{21}NO_4$, يكون بشكل مسحوق أبيض اللون , قاعدي , ذوقه مر و كريه (شكل 6).
يمتص scopolamine بشكل جيد على مستوى العين و الجلد و من طرف الأنبوب الهضمي , و يقدر زمن نصف حياته بحوالي 8 ساعات (Hayman, 1985).



الشكل 6: بنية السكوبولامين

1.8.II استقلاب السكوبولامين

يستقلب السكوبولامين بشكل كلي في الكبد و يطرح عبر الطريق الكلوي, حيث نجد في البول 50% من الكمية المدخلة بعد 8 ساعات و 90% بعد 27 ساعة (Desachy et al., 1997).

2.8.II آلية تأثير السكوبولامين

يعد السكوبولامين مضاد للمستقبلات الكولينارجية على مستوى الجهاز العصبي المركزي و المحيطي (Nurhan et al ., 2005; Wei-Wei Zhang et al ., 2008) ، تشبه بنيته بنية Acetylcholine .
يخفض السكوبولامين من تركيز acetylcholine الدماغى بتنشيطه المستقبلات المسؤولة عن التحرير المفرط لهذا الأخير و الذي يهدم بسرعة من طرف acetylcholine esterase .
تبدى العضيات المعصبة بالجهاز العصبي النظير ودي حساسية مختلفة للفعل المثبط للسكوبولامين (Henri et al ., 2003).

3.8.II الخصائص الدوائية للسكوبولامين

يعد السكوبولامين مسكن قوي للجهاز العصبي، له خصائص فرماكولوجية أقل قوة من التي يملكها الأتروبين. يستعمل كمضاد لمرض Parkinson و في معالجة بعض الأوجاع الهضمية و النسائية (Pérez et al., 2011).

*التأثيرات غير المرغوبة

يسبب السكوبولامين في حالة الجرعات الضعيفة تمدد حدقة العين و تمدد القصبات و انخفاض ضربات القلب و يثبط الإفرازات اللعابية (فعل أقل من atropine) ، أما في حالة الجرعات القوية فيسبب جفاف الفم و ارتفاع درجة الحرارة و الإمساك و صعوبة في التبول و نسيان أو فقدان الذاكرة و هذيان ثم إنعاش (Bruneton, 1999).

4.8.II الجرعات السامة و القاتلة عند الإنسان

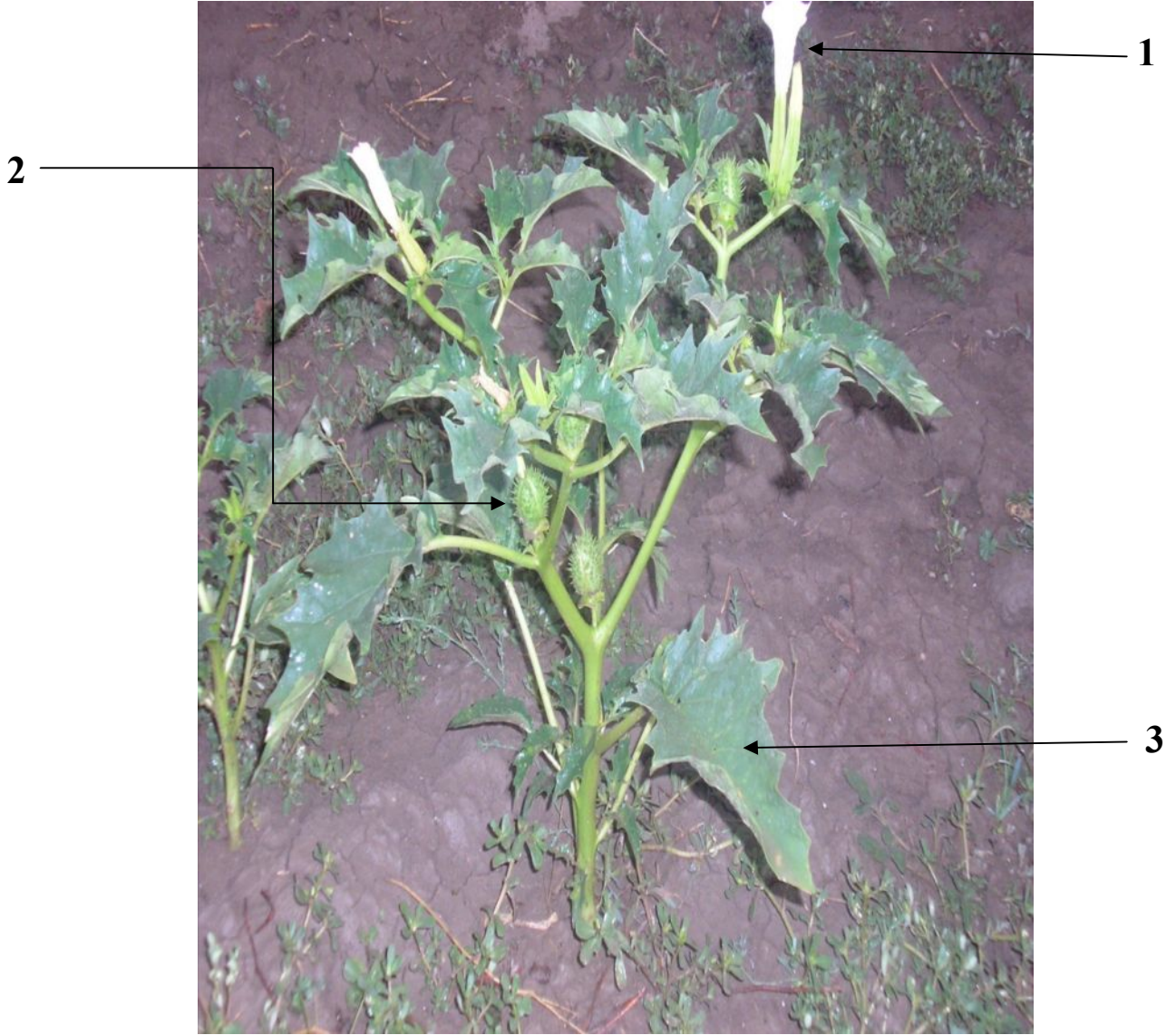
تقدر الجرعة السامة لدى الشخص البالغ ب 4مغ/كغ، أما بالنسبة للطفل فتقدر بـ 0.1مغ/كغ. بالنسبة للبالغ الجرعة القاتلة من السكوبولامين أكبر من 2-4 مغ، و من الضروري الإشارة الى أن التأثيرات تستطيع أن تتغير بطريقة جد مهمة من شخص لآخر (Henri et al ., 2003) .

الجزء الثاني التطبيقي

III المواد و الطرق

1. III المادة النباتية

تم جني نبات *Datura stramonium* في بداية شهر سبتمبر، المرحلة الموافقة لإزهار و إثمار النبتة بالقرب من الحقول في منطقة قلال الواقعة على بعد 17 كلم جنوب مدينة سطيف (الشكل 7)



الشكل 7: نبات *Datura stramonium* خلال مرحلة الإزهار و الإثمار.
1: الأزهار; 2: الثمار; 3: الأوراق

بعد جني الثمار الناضجة للنبية أخذت منها البذور التي تمت تنقيتها من كل الشوائب ومن البذور الغير الناضجة، جففت في المخبر في درجة حرارية مثلى بين 20 °C إلى 25 °C بعيدا عن أشعة الشمس و الضوء لمدة عشرة أيام بعد التجفيف ، تم تخزينها في وعاء محكم الإغلاق إلى حين استعمالها (الشكل8).



الشكل 8: ثمار و بذور نبات *Datura stramonium*

2.III التحليل الفيتوكيميائي لنبته *Datura stramonium*

1.2.III إستخلاص القلويدات

في دراستنا لسمية *Datura stramonium* ، إخترنا البذور وقت النضج لاحتوائها على أعلى كمية من القلويدات من جهة، ومن جهة أخرى لأنها تستخدم من طرف مدمني المخدرات وكذلك سبب تسمم بعض الحيوانات الأليفة لتلوث علفها بالنبته و خاصة بذورها

(Dessailly et al ., 1988; Gaillard et al ., 2001; Guitart et al., 2010).

تم استخلاص القلويدات الكلية باستعمال طريقة سائل-سائل ، و المعتمدة على الفرق في ذوبانية القلويدات في المحاليل المائية أو المحاليل العضوية حسب pH الوسط حامضي أو قاعدي و ذلك حسب Bruneton سنة 1999.

تم طحن 100غ من البذور الناضجة والمجففة بواسطة مطحنة كهربائية .
تم نزع الليبيدات من هذا المسحوق و ذلك بإضافة 250مل من *ether de pétrole* و بتحريكه ميكانيكيا في درجة حرارة المخبر لمدة ثلاث ساعات.

يرشح المزيج بعد ذلك ثم يضاف إلى الثقاله (marc) 40 مل من ammoniac (NH₄OH) (0,5N) لمدة 8 ساعات. الوسط القاعدي يسمح للقلويدات بالتحول الكامل من شكلها الملحي إلى العضوي .
يوضع المسحوق بعد ذلك في خرطوشة (cartouche) من cellulose و التي توضع بدورها في جهاز Soxhlet ، الذي يعتلي بالون يحتوي على 250مل من Dichlorométhane (CH₂Cl₂).

تستخلص القلويدات في المرحلة الأولى بالتسخين بارتداد 250 مل من dichlorométhane لمدة 3 الى 4 ساعات (5 دورات على الأقل ضرورية لاستخلاص القلويدات الكلية).

عند انتهاء هذه العملية، يمرر المستخلص الخام إلى التنقية عن طريق الاستخلاص ثلاث مرات متتالية بواسطة 150مل من المحلول الحمضي (H₂SO₄) acide sulfurique (0.5N).

تسترجع الأجزاء الثلاثة في حوجلة ترسيب (ampoule à décantation) ثم نضيف لها قطرات من ammoniac (0,5N) حتى يصبح pH الوسط 9 (وسط قاعدي).

يستنزف المحلول من القلويدات وذلك باستخلاصها ثلاث مرات بواسطة 150مل من chloroforme مع تحريك الحوجلة في كل مرة ببطيء لتفادي تكوين مستحلبات.

تجمع الأجزاء الثلاثة و يتم نزع الماء منها بواسطة ترشيحها على ورق مدعم ب Sulfate de sodium anhydre .

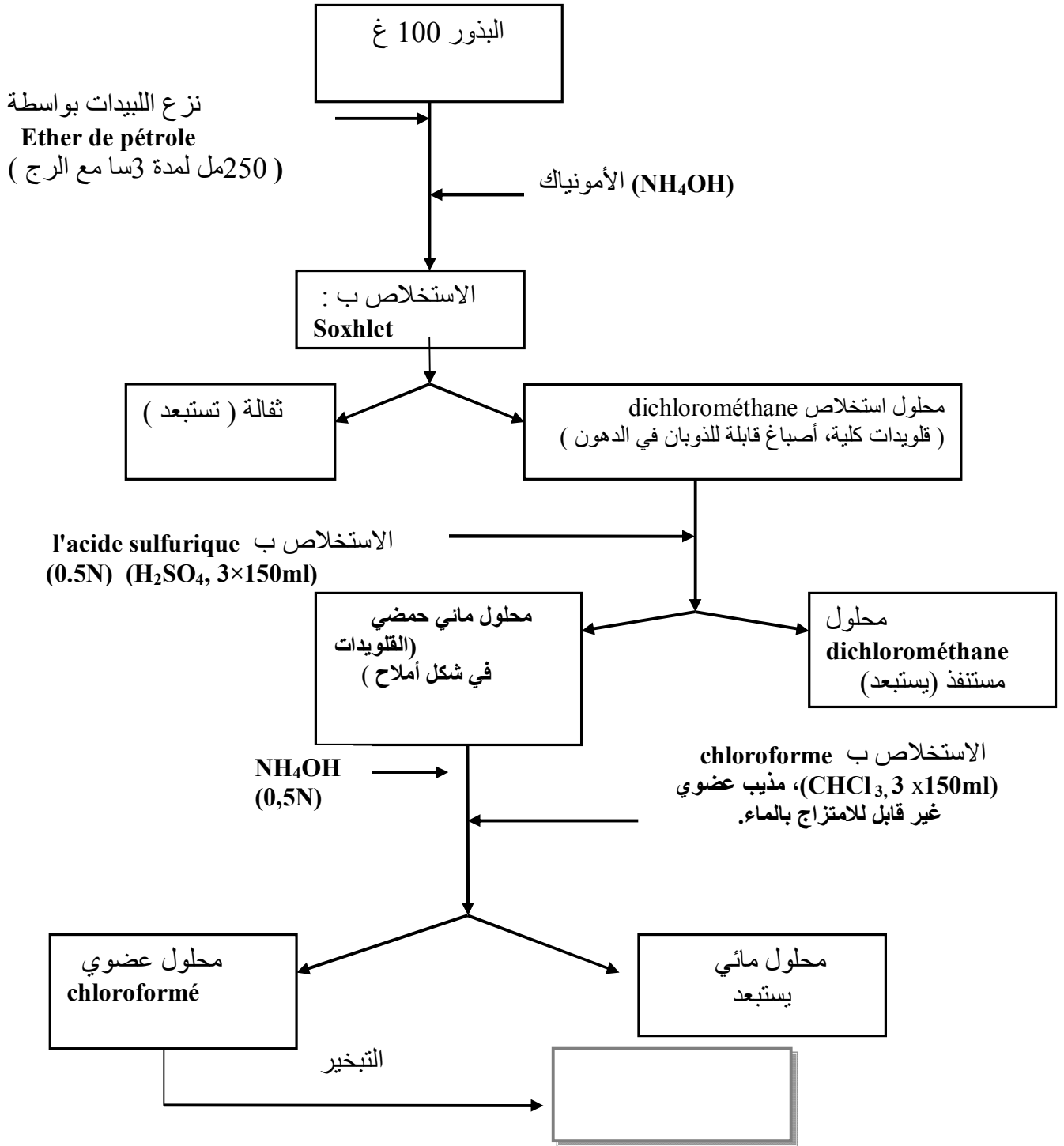
يجمع المستخلص في بيشر bécher موزون من قبل ثم يبخر على صفيحة التسخين (chauffante plaque) يوزن بعد التبخير و الفرق بين الوزنين يمثل وزن القلويدات الكلية (الشكل 9).

2.2.III التحليل النوعي و الكمي لقلويدات الأغلبية (Alcaloïdes majoritaires)

قبل الشروع في العمل التجريبي على الحيوانات ، تم استعمال كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة كتقنية بسيطة للتأكد من وجود القلويدات في المستخلص أو على الأقل القلويدات المتواجدة بكثرة (القلويدات الأغلبية) و المتمثلة في atropine و scopolamine .
كما استعملنا الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء لفصل و تحديد و قياس كمية scopolamine و atropine المتواجدة في مستخلص القلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium*.

1.2.2.III كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة (C.C.M)

لهذا الغرض تم استعمال صفائح هلام السيليس الجاهزة للإستعمال (gel plates Alugram sel G/UV254 20x20) و المتحصل عليها من Germany, Nagel-Macherey .
تمت إذابة قلويدات بذور النبتة والشواهد المستعملة (scopolamine و sulfate d'atropine) hydrochloride و المتواجدة بشكل مسحوق أبيض و المتحصل عليها من الشركة التجارية – USA «
» FLUKA في méthanol .
نضع 10 µl من كل من المستخلص و الشواهد على الصفيحة ، المنشطة مسبقا في درجة حرارة 110°م لمدة 3 الى 5 دقائق، على بعد 1سم من الحافة السفلية للصفيحة .
تجفف كل بقعة بواسطة مجفف الشعر، ثم توضع الصفيحة في غرفة الهجرة المشبعة بالطور المتحرك المتكون من (Ammoniaque/chloroforme/méthanol) (V/V/V) (1.5: 20: 78.5) .
عند وصول المحلول على بعد 4 سم من الحافة العلوية للصفيحة (هجرة لمسافة 15 سم لمدة حوالي 45 دقيقة)، يتم استرجاع الكروماتوغرام، يجفف ثم يرش بالكاشف Dragendorff حتى ظهور بقع ملونة
وفقا لطريقة Kurt مع بعض التعديلات (Kurt، 1971).



الشكل 9 : استخلاص القلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium* L. (Bruneton , 1999).

2.2.2.III التحليل النوعي و الكمي بواسطة كروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC

سلسلة HPLC المستعملة للمراقبة التحليلية مزودة بكاشف UV أو barrettes de diodes ، وهي تتكون من مضخة من نوع PerKin Elmer-USA بتدفق ثابت ، حنفية للحقن مزودة بحلقة تسمح بمرور 20ميكرو لتر من المحلول المحقون و عمود من السليس C18 من نوع PerKin Elmer-USA (قد الجزيئات 5ميكرومتر، الطول 125مم ، القطر الداخلي 4 مم) . العمود مزود بقبل عمود و كاشف و قلنسوة ثنائية المسكن (barrette diode) و دامج (intégrateur).
الطور المتحرك هو عبارة عن مزيج من 85% من tampon phosphate و 15% من acétonitrile بعد ترشيحه في غشاء قطر مسامه 0.45ميكرومتر ونزع الغاز منه يستعمل بتدفق 1مل/ثا .
طول الموجة المستعملة للكشف ابتداء من 210 نانومتر حسب طريقة Kirchhoff (2004) مع بعض التغيرات .

3.III المادة الحيوانية

أعمالنا كانت على جردان ذكور و أخرى إناث من جنس Albino wistar ، تم جلبها من حظيرة الحيوانات لمعهد Pasteur بالجزائر العاصمة .
وضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية شفافة طولها 55 سم و عرضها 33 سم و ارتفاعها 19 سم، و يبلغ وزنها ما بين 200 و 250 غ زودت الحيوانات بماء الحنفية و العلف المكعب النموذجي (Croquettes, Ets ONAB El Kseur, Béjaia) *ad libitum* ويغير الفرش مرة إلى مرتين في الأسبوع.
قبل الشروع في الأعمال التجريبية تركت الحيوانات لتتأقلم مع مناخ حظيرة الحيوانات لجامعة سطيف.

4.III تحديد السمية الحادة لدى الجرذان

تسمح تجارب السمية الحادة بتقدير التأثيرات السمية التي تظهر في أوقات قصيرة بعد إدخال المادة (في هذه الحالة القلويدات الكلية لبذور *Datura stramonium*) ، سواء بجرعة واحدة أو بجرعات متكررة في زمن أقصاه 24 سا .

*التأثيرات الأساسية المراد البحث عنها هي :

- إنخفاض إستهلاك الغذاء و / أو الماء.
- تغيرات أوزان الجسم.
- الأعراض السريرية (التغيرات الملاحظة بالعين المجردة).
- حالات الوفيات.

III.4.1 تحديد DL₅₀ عند الجرذان

تمت إذابة مستخلص بذور النبتة في قطرات من *éthanol* وخفف بالماء الفيزيولوجي ثم حقن بجرعات مختلفة تحت الصفاق.

تم تجريب الجرعات 50 مغ/كغ و 100 مغ/كغ و 200 مغ/كغ و 300 مغ/كغ على أربع مجموعات تحتوي كل مجموعة جرذين فقط (جرعات تجريبية بهدف البحث عن الجرعة القاتلة).

لتحديد DL₅₀ تم استخدام 30 جرذ ذكور و 30 جرذ إناث ، تم وزنها و التفريق بينها عن طريق تعليمها بمحلول حامض البيكريك 1% في أماكن مختلفة من الجسم بعد أن قسمت بالتساوي الى مجموعات تحتوي كل مجموعة على 10 جرذان:

- الجرذان الذكور قسمت إلى مجموعة شاهدة و مجموعتين معالجتين بالجرعتين 300 مغ /كغ و 500مغ /كغ.
- الجرذان الإناث قسمت إلى مجموعة شاهدة و مجموعتين معالجتين بالجرعتين 250 مغ /كغ و 450 مغ /كغ.

حرمت هذه المجموعات من الأكل 24 ساعة قبل التجربة ووزنت أثناءها، ثم حقنت مرة واحدة بالمستخلص تحت الصفاق أما المجموعتان الشاهدتان فحقنتا بالماء الفيزيولوجي مع قطرات من *éthanol* بنفس الحجم.

*الملاحظات السريرية

بعد حقن مستخلص البذور لوحظت الحيوانات كلا على حدى كل ساعة خلال اليوم الأول ثم كل يوم لمدة 14 يوم، و تم تسجيل الأعراض السريرية و سلوك الحيوانات خلال كل مدة التجربة. تم تقدير

DL₅₀ بالطريقة الحسابية ل Behrens (1988) (Staneva-stoitcheva):

$$DL_{50} = A + (50 - a) D / b - a$$

A : الجرعة المسببة لموت a % من الجرذان، أين $a > 50\%$

B : الجرعة المسببة لموت b % من الجرذان، أين $b < 50\%$.

D : تمثل الفرق بين جرعتين متتاليتين

عند الجرذان الذكور:

A = 300 مغ/كغ، وهي الجرعة المسببة لموت 20% من الجرذان (2 من 10 جرذان)

B = 500 مغ/كغ، وهي الجرعة المسببة لموت 60% من الجرذان (6 من 10 جرذان)

عند الجرذان الإناث :

A = 250 مغ/كغ، وهي الجرعة المسببة لموت 30% من الجرذان (3 من 10 جرذان)

B = 450 مغ/كغ، وهي الجرعة المسببة لموت 70% من الجرذان (7 من 10 جرذان)

5.III السمية الحادة لدى الجرذان

لدراسة السمية الحادة لقلويدات بذور نبات *Datura stramonium* تم استعمال 30 جرذ ذكر موزعة

على 3 مجموعات تحتوي كل مجموعة على 10 جرذان :

- المجموعة الشاهدة متوسط وزنها 239.8 غ.
 - مجموعة الجرذان الأولى المعالجة مرة واحدة ب 100 مغ /كغ بالقلويدات الكلوية لبذور *Datura stramonium* و التي معدل وزنها 210.1 غ تقتل بعد 5 أيام من الحقن.
 - مجموعة الجرذان الثانية المعالجة مرة واحدة ب 100 مغ /كغ بالقلويدات الكلوية لبذور *Datura stramonium* معدل وزنها 208.1 غ تقتل بعد 24 سا من الحقن.
- أما بالنسبة للإناث فقد تم استعمال ثلاثة مجموعات تحتوي كل مجموعة على 10 جرذان:
- المجموعة الشاهدة متوسط وزنها 210.2 غ
 - مجموعة الجرذان الأولى المعالجة مرة واحدة ب 100 مغ /كغ بالقلويدات الكلوية لبذور *Datura stramonium* و التي معدل وزنها 215.4 غ تقتل بعد 5 أيام من الحقن.
 - مجموعة الجرذان الثانية المعالجة مرة واحدة ب 100 مغ /كغ بالقلويدات الكلوية لبذور *Datura stramonium* معدل وزنها 213.3 غ تقتل بعد 24 سا من الحقن.

حقنت المجموعات بالجرعة 100مغ/كغ ($DL_{50} \approx 4 \times 1$)، التي تعد جرعة كبيرة لكنها غير مميتة بهدف معرفة الأعضاء المستهدفة (Antov et al., 1991).

حقنت المجموعتان الشاهدتان بالماء الفيزيولوجي مع بضع قطرات من *éthanol* بنفس الحجم لوحظت الحيوانات وتم تسجيل بشكل منهجي كل الملاحظات في الساعة 1، 2، 3، 4، 5، و 6، وبعد ذلك يوميا بعد معالجتها بمادة الاختبار.

وشملت الملاحظات البصرية التغيرات في الجلد والشعر والعينين والأغشية المخاطية والجهاز التنفسي والدورة الدموية والجهاز العصبي اللاإرادي والمركزي، و ضحي بالمجموعة الأولى (من كل جنس) بعد 24 ساعة من المعالجة والمجموعة الثانية بعد 5 أيام والتي تمثل الحد الأقصى للسمية الحادة للكبد (Szymanowicz and Danel, 2005).

تتراوح مدة الاستشفاء والانتعاش عند الإنسان بعد التسمم الحاد بواسطة نبتة *Datura stramonium* ما بين 1 إلى 5 أيام (Bouzidi et al., 2000).

6.III السمية شبه الحادة

لدراسة السمية شبه الحادة للنبتة، تم استخدام 20 جرذ ذكر و 20 جرذ أنثى. الجرذان الذكور موزعة كالتالي:

المجموعة الشاهدة مكونة من 10 جرذان ومعدل وزنها 310 غ،

المجموعة المعالجة مكونة من 10 جرذان و معدل وزنها 250 غ.

أما بالنسبة للإناث فقسمت هي الأخرى بالتساوي إلى مجموعتين تحتوي كل منهما على 10 جرذان، معدل وزن المجموعة الأولى 180 غ و تمثل المجموعة الشاهدة و معدل وزن المجموعة الثانية 230 غ وهي المجموعة المعالجة .

تمت معالجة الجرذان بالقلويدات التجارية *sulfate d'atropine* و *bromide de scopolamine* (هي عبارة عن مسحوق أبيض متحصل عليها من الشركة التجارية USA - FLUKA) تحت الصفاق بشكل محلول مذاب في الماء الفيزيولوجي و بجرعات 5.2مغ/كغ *sulfate atropine* و 2.6مغ/كغ *bromide de scopolamine*، بمعدل 6 معالجات في الأسبوع لمدة شهر.

7.III السمية المزمنة

لدراسة السمية المزمنة لنبات *Datura stramonium* تم استعمال 30 جرذا ذكرا و 30 جرذا أنثى موزعة كالتالي:

• المجموعتان الشاهدتان مكونتان من 10 جرذان معدل وزنهما 276.9 غ بالنسبة للذكور و209 غ بالنسبة للإناث.

• المجموعتان المعالجتان مكونتان من 20 جرذ، متوسط وزنهما 220.2 غ بالنسبة للذكور و168 غ بالنسبة للإناث .

تمت معالجة الجرذان بالفلويديات التجارية sulfate d'atropine و bromide de scopolamine (هي عبارة عن مسحوق أبيض متحصل عليها من الشركة التجارية USA - FLUKA) تحت الصفاق، بشكل محلول مذاب في الماء الفيزيولوجي وبجرعات 4.2 مغ/كغ sulfate atropine و1.6 مغ/كغ bromide de scopolamine ، بمعدل 6 معالجات في الأسبوع لمدة 4 أشهر.

- تزود الحيوانات بالعلف المكعب و الماء بالشكل الكافي (*ad libitum*) و تخضع إبتداء من يوم الحقن للمراقبة و يتم تدوين الأعراض و سلوك الحيوانات خلال كل زمن المعالجة.

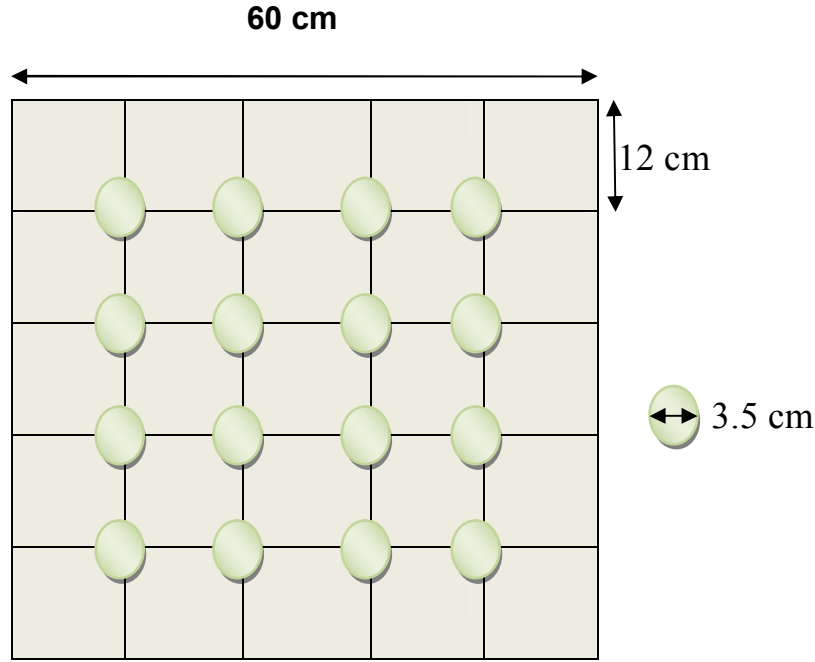
- يتم أخذ وزن الحيوانات عند بداية المعالجة و قبل القتل بالنسبة للسمية الحادة و كل أسبوع و قبل القتل بالنسبة للسمية شبه الحادة و المزمنة.

في نهاية كل فترة تجريبية حادة وشبه حادة ومزمنة و قبل قتل الحيوانات، نقوم بدراسة سلوكها باستعمال حقل مكشوف يحتوي على ثقب (Planche à trous) ،الذي يعتمد على صفيحة من الخشب ، يبلغ طول ضلعها 60سم ، مقسمة الى 25مربع متساوية و تحتوي زواياها على ثقب قطرها 3.5سم، و مرتفعة على سطح الأرض بنصف متر على الأقل.

يوضع الحيوان في وسط الصفيحة ،و يتم تسجيل عدد المربعات و الثقب التي تم استكشافها من طرف الجرذ لمدة ثلاث دقائق (شكل 10) (Khinkova, 1985).

هذا الإختبار ملائم لدراسة و تقييم نشاط الحركة و التوجه، حيث يسمح بدراسة:

- النشاطية الحركية و ذلك من خلال دراسة عدد المربعات المقطوعة من طرف الجرذ.
- الفعل التوجيهي، وذلك من خلال دراسة عدد الثقب المكتشفة من طرف الجرذ.
- الإنفعال، وذلك من خلال عدد عمليات الغسل التي يقوم بها الجرذ (Khinkova, 1985) .



الشكل 10 : الحقل المكشوف (Planche à trous) (Khinkova، 1985).

8.III دراسة بعض العوامل الدموية و البيوكيماوية

يتم نزع الدم بواسطة أنبوب شعري للهيماوكريت من الوريد المداري للعين *veine orbitale* لجرذان مخدرة ب *Uréthane* بجرعة 760 مغ/كغ محقونة تحت الصفاق، و يوضع في أنابيب تحتوي على *EDTA* و أخرى تحتوي على *héparine* .

تخضع الأنابيب الحاوية على مادة *héparine* إلى عملية طرد مركزي بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 5 دقائق ثم تتم معايرة في المصل النشطة الانزيمية ل :

• *(GOT)* Glutamic-oxaloacetic transaminase و *(GPT)* Glutamic-Pyruvic

Transaminase باستعمال طقم تجاري (*commercial Kits –SGM Rome-Italy*).

• *(ALP)* Alkaline phosphatase باستعمال طقم تجاري

. (*commercial Kits–Cypress Diagnostic Langdrop–Belgium*)

بواسطة جهاز *Technicon RA-1000-USA*.

تمت معايرة العوامل الدموية والمتمثلة في : *RBC , WBC , PLT , HGB , HCT , MCV , MPV , RDW*

MCH , MCHC في الدم الموجود في الأنابيب الحاوية على *EDTA* ، بواسطة جهاز *MEDONIC*

(*USA– Beckman Coulter*)

في نهاية كل فترة تجريبية و بعد جمع الدم، تقتل الحيوانات ثم تشرح و يتم فحص عام و دقيق للأعضاء

(الكلى، الطحال، الكبد، الخصيتان، الرئتان ، القلب ،المخ) بالعين المجردة إن كانت مصابة أم لا، التي تنزع بعد ذلك و يتم تجريدها من الشحوم الزائدة ثم تجفف بورق الترشيح و توزن.

يتم حساب الكتلة النسبية لأعضاء الجرذان المعالجة و الشاهدة .

تحفظ أجزاء من الكبد والمخ في محلول Bouin 10 % أو محلول Bouin، لإجراء مقاطع نسيجية فيها.

9.III دراسة نسيجية للأعضاء

*المقاطع النسيجية

يتم إجراء مقاطع نسيجية لأجزاء من الكبد والمخ المحفوظة في محلول Bouin أو Bouin 10% لمدة 24 ساعة على الأقل ، ثم توضع في Unicassettes وتمرر على الخطوات التالية :

- 7 أحواض من éthanol المطلق.

• في الأحواض 1 و 2 و 3 لمدة ساعتين.

• في الأحواض 4 و 5 و 6 و 7 لمدة ساعة واحدة.

- 3 أحواض من Xylène

• الحوض 1 لمدة ساعة .

• الحوضين 2 و 3 لمدة ساعة ونصف.

- حوضين من Paraffine

• ساعتان في كل حوض.

- تغلف العينات ب paraffine على شكل قوالب ، ثم تقطع الى عينات صغيرة سمكها 5 ميكرون بواسطة الميكروتوم .

- تمدد العينات على شرائح بها الجيلاتين 0.3% ، و لغرض تلوينها تمرر العينات على :

• 3 أحواض من xylène، مدة كل حوض 10 دقائق

• 4 أحواض من éthanol المطلق لمدة دقيقة في كل حوض، ثم تغسل بالماء ،ثم توضع في:

- حوض واحد به صبغة **Hemalin (Héματοxyline de Mayer)** لمدة 10 دقائق.

- حوض واحد به ماء لمدة 5 دقائق.

- حوض به صبغة éosine (1%) لمدة 10 دقائق، ثم تغسل بالماء.
 - 4 أحواض من الكحول لمدة 30 ثانية في كل حوض.
 - 3 أحواض xylène لمدة 3 دقائق في كل حوض.
- بعد انهاء عملية التلوين تثبت الساترة على الشريحة بواسطة Eukitt ، ثم تتم الملاحظة تحت المجهر الضوئي.

10.III معالجة كريات الدم الحمراء لجرذان بيضاء ذكور بواسطة القلويدات الكلية لبذور نبتة *Datura stramonium* في المخبر (in vitro)

تم إجراء هذه العملية حسب تقنية Chwalek (2004) مع بعض التعديلات ، حيث تم جمع الدم انطلاقاً من الوريد المداري (حجاج العين) (veine orbitale) لعين جرذان بيضاء إناث في أنبوب يحتوي على héparine.

بعد اخضاع هذا الأنبوب لعملية طرد مركزي بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 5 دقائق ، يتخلص من الجزء الطافي و يغسل الراسب ثلاث مرات (آخر عملية طرد مركزي تكون لمدة 10 دقائق) بواسطة محلول منظم PBS (125mM NaCl , 10mM phosphate de sodium , pH 7) (Barreira et al ., 2008) .

الراسب الخلوي المتحصل عليه يخفف بمحلول PBS للحصول على هيماتوكريت 2 % . تتم إذابة القلويدات المستخلصة من البذور في 80 ميكرو لتر من éthanol و يخفف في المحلول المنظم PBS للحصول على تركيز 7.4 مغ/مل (المحلول الأم) .

انطلاقاً من هذا المحلول الأم يتم تحضير سلسلة من أنابيب الإختبار بتركيز مختلفة بالتخفيف بواسطة المحلول المنظم PBS (سلم التراكيز للمستخلص محصور بين 0.2 و 7.4 مغ/مل) .

التحليل يتم في صفائح صغيرة تحتوي 96 بئر، حيث نضع في كل بئر 180 ميكرو لتر من المعلق الخلوي ثم نضيف في 6 بئر 100 ميكرو لتر من المحلول المنظم PBS (الشاهد) ، أما في البئر الأخرى فنضع 100 ميكرو لتر من مستخلص القلويدات الكلية للبذور بالتركيز المحصورة بين 0.2 الى 7.4 مغ/مل . نترك الصفيحة لمدة 5 دقائق في درجة حرارية مثلى .

لحساب عدد الخلايا المتبقية يتم تقدير الإمتصاصية في 630 نانومتر باستعمال قارئ خاص بالصفائح (lecteur de plaques Elisa) .

11.III دراسة المقاومة الأسموزية لكريات الدم الحمراء (in vivo)

- معالجة كريات الدم الحمراء لجرذان ذكور بواسطة القلويدات التجارية

(sulfate d'atropine , bromide de scopolamine)

لدراسة المقاومة الأسموزية لكريات الدم الحمراء تمت معالجة 6 جرذان ذكور يوميا تحت الصفاق و لمدة شهر بمعدل 6 جرعات في الأسبوع ب 10.19 مغ/كغ sulfate atropine و 4.61 مغ/كغ bromide de scopolamine في حين استعملت 4جرذان كمجموعة شاهدة . بعد نزع الدم من الوريد المداري لعين الجرذان الذكور يتم تحضير معلق كريات الدم الحمراء بنفس الطريقة المشروحة سابقا .

انطلاقا من المحلول الأم للمحلول المنظم PBS المحضر مسبقا ، يتم تحضير سلسلة من أنابيب الإختبار بتركيزات مختلفة بالتخفيف بواسطة منظم فوسفات .

يتم وضع 20 ميكرو لتر من المعلق الخلوي المحضر سابقا في كل بئر الحاوي على 260 ميكرو لتر من PBS أين تركيز NaCl محصور بين 7.3125 غ/ل و 0 غ/ل . تترك الصفيحة لمدة 5 دقائق في درجة حرارية مثلى ، ثم يتم تحديد عدد الخلايا المتبقية بقياس الإمتصاصية عند 630 نانومتر باستعمال قارئ خاص بالصفائح (Lecteur de plaques ELISA) .

12.III الدراسة الاحصائية

- قدمت النتائج المتحصل عليها على شكل متوسط \pm الخطأ المعياري ، حيث عولجت إحصائيا باختبار Fisher-Student للمقارنة بين متوسطين لمجموعتين مختلفتين (حالة السمية المزمنة و شبه الحادة) .

- لدراسة النتائج المتحصل عليها في حالة السمية الحادة و للمقارنة بين تغييرين لمجموعتين مختلفتين في عامل واحد ، تم اعتماد طريقة احصائية one-way Anova suivi de Turkey's test .

- تحديد EC_{50} (Test d'hémolyse) تم بواسطة برنامج Graph Pad Prism .

IV النتائج و المناقشة

1.IV النتائج

التحليل الكمي و النوعي للقلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium*

سمح إستخلاص القلويدات التروبانية الكلية انطلاقا من البذور بواسطة الطريقة سائل - سائل بالحصول على مستخلص بلون أصمر مصفر بأكبر حصيللة قدرت ب 0.02 ± 0.089 غ لكل 100 غ بذور (w/w). بين التحليل النوعي للقلويدات الكلية بكروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة باستخدام هلام السليس وجود بقعتين. البقعة الأولى قريبة من مكان وضع العينة لمستخلص القلويدات توافق atropine و البقعة الثانية الأبعد مقارنة بالبقعة الأولى موافقة ل scopolamine ، و ذلك مقارنة بالشواهد hydrochloride scopolamine و sulfate d'atropine (الشكل 11)

نتائج التحليل بكروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء (HPLC)

أظهرت كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء تواجد القلويدتين المفصولين بكروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة و ذلك بالحصول على معولين أساسيين، معول scopolamine بزمن احتباس 8.97 دقيقة و معول atropine بزمن احتباس 15.96 دقيقة (الشكل 12) . و يمكن زمن الإحتباس من تحديد طيف امتصاص كلا من الأتروبين و السكوبولامين والمتمثل في 256 نانومتر (الشكل 13).
سمح التحليل النوعي و الكمي باستخدام كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء بالتعرف على قلويدي الأتروبين و السكوبولامين، و يمكن من تقدير كمياتهما ، حيث قدرت كمية الأتروبين ب 4 مغ لكل 100 غ بذور و كمية السكوبولامين ب 2 مغ لكل 100 غ بذور حيث تمثل كمية atropine الثلثين في حين تمثل كمية scopolamine الثلث . و هو ما يتوافق ما تحصل عليه Arouko et al. سنة 2003.

تحديد DL₅₀ لدى الجرذان

ملاحظة الأعراض السريرية و سلوك الحيوانات

منذ بداية المعالجة وابتداء من الجرعة 200 مغ /كغ سجلنا لدى الحيوانات بطاقة سريرية تميزت بأعراض حادة :

- زيادة ضربات القلب وصعوبة في التنفس.

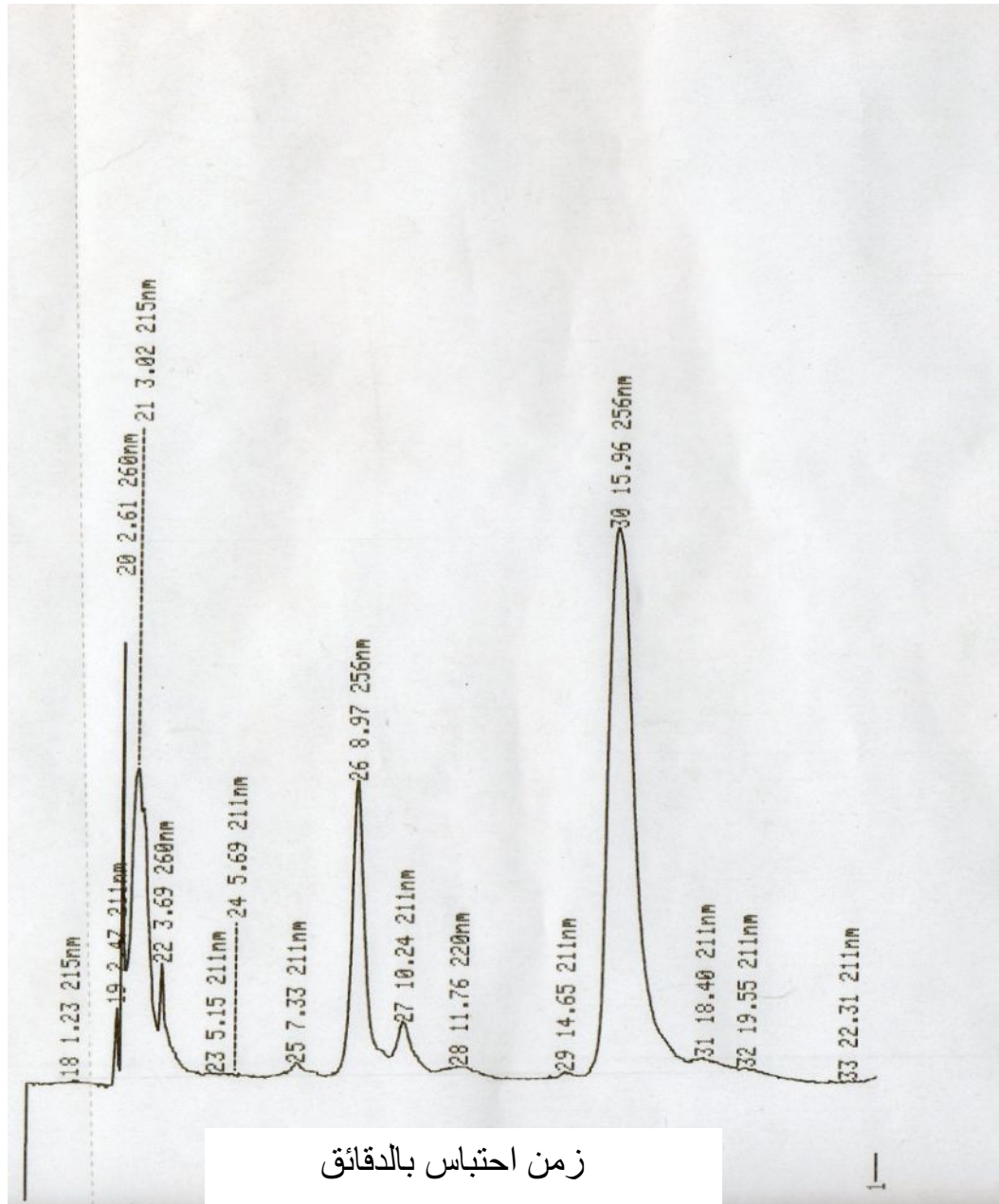
- نقص و صعوبة في حركة الحيوانات و شيئاً فشيئاً تتمدد الحيوانات على بطنها مع أرجل خلفية مفتوحة و مزرقة .



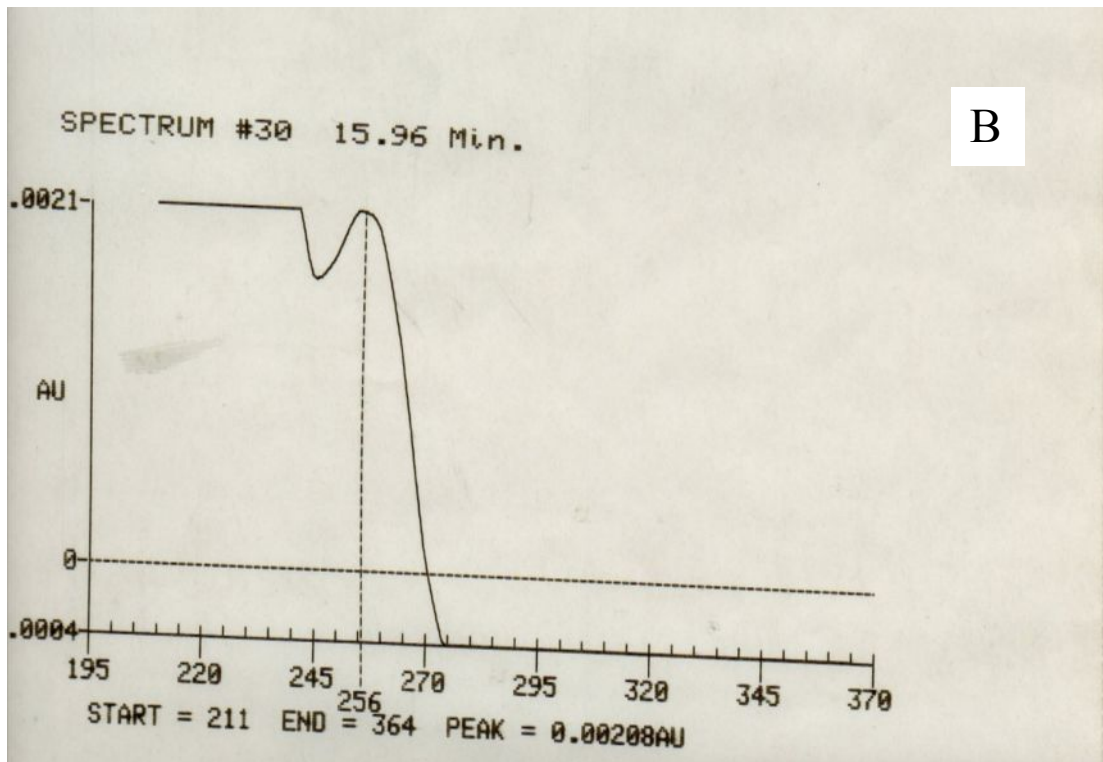
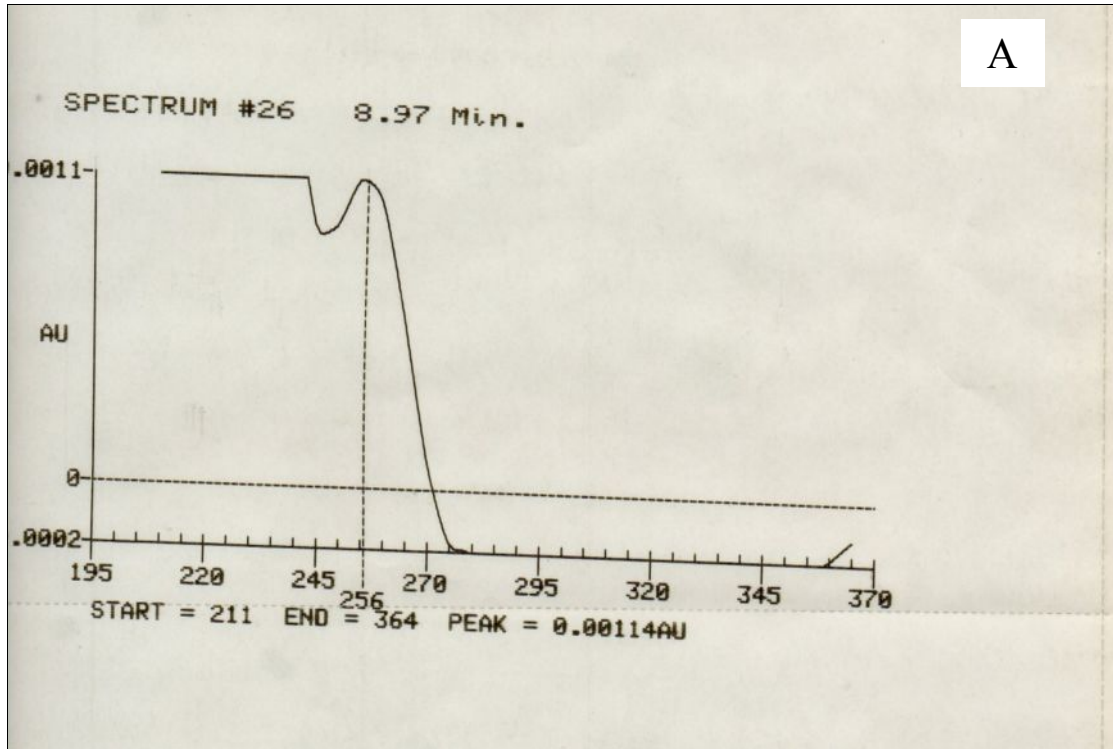
الشكل 11: فصل القلويدات التروبانية (atropine , scopolamine) لمستخلص بذور نبات

Datura stramonium بكروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة.

الطور المتحرك : méthanol/chloroforme/ammoniaque / 78.5/20/1.5 (v/v/v) .الكاشف .Dragendorff



الشكل 12: كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء HPLC للقلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium*. العمود C18 ، الطور المتحرك 85% Tampon phosphate ، 15% acetonitrile . التدفق 1 ml / min ، الضغط 140 bar ، درجة الحرارة 35°C ، طول الموجة من 211 الى 364 نانومتر



الشكل 13: أطياف إمتصاص الفلويديات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium*.
A، السكوبولامين ; B، الأتروبين.

- سجلت حالات الوفاة إبتداءا من الدقيقة 50 وحتى 24 ساعة وبعد 72 ساعة من الحقن تسترجع الحيوانات المتبقية على قيد الحياة سلوكها العادي مقارنة بالحيوانات الشاهدة .
عند الجرذان الذكور، قتلت الجرعة 300 مغ/كغ جرذين من 10 جرذان أي بنسبة 20%، أما الجرعة 500 مغ/كغ فأدت إلى وفاة 6 جرذان من 10 جرذان أي بنسبة 60% .
أما عند الجرذان الإناث فقتلت الجرعة 250 مغ/كغ 3 جرذان من 10 جرذان أي بنسبة 30%، وأدت الجرعة 450 مغ/كغ إلى وفاة 7 جرذان من 10 جرذان أي بنسبة 70% .
و على هذا الأساس وباستعمال معادلة Bahrens حددت DL₅₀ :

عند الجرذان ذكور DL₅₀ = 450 مغ/كغ

عند الجرذان الإناث DL₅₀ = 350 مغ/كغ

تأثير القلويدات الكلوية لبذور *Datura stramonium* على كريات الدم الحمراء لجرذان

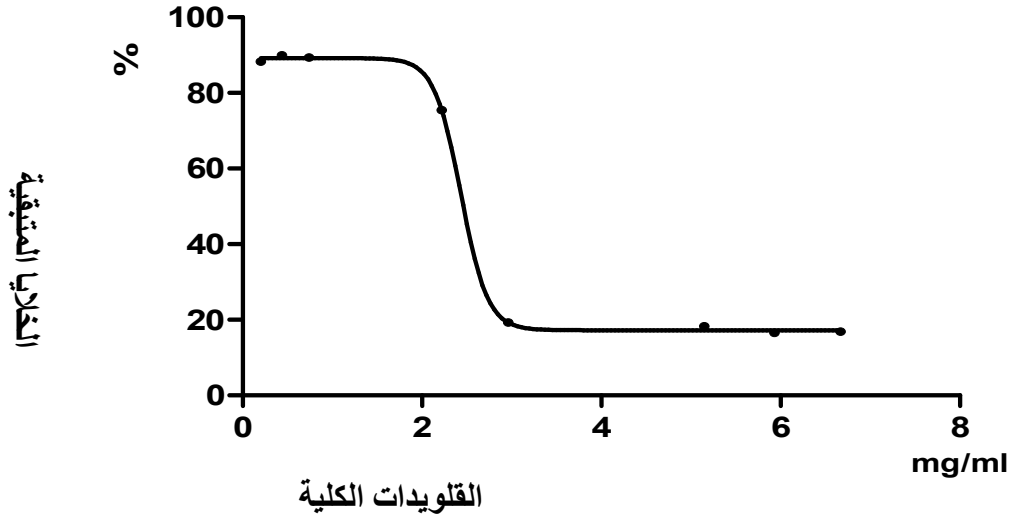
ذكور (in vitro)

عند حضن كريات الدم الحمراء لجرذان بيضاء ذكور في أنابيب تحتوي تراكيز مختلفة من مستخلص القلويدات الكلوية تبين زيادة تحلل الكريات بزيادة تركيز المستخلص ، وذلك من خلال تمثيل النتائج المتحصل عليها بمنحنى يبين نسبة كريات الدم الحمراء المتبقية بدلالة التركيز الكلي للقلويدات ، و الذي تبين من خلاله أيضا أن تركيز المستخلص الذي يسبب تحلل 50 % من الكريات الدموية هو 2.375 مغ/مل (الشكل 14)

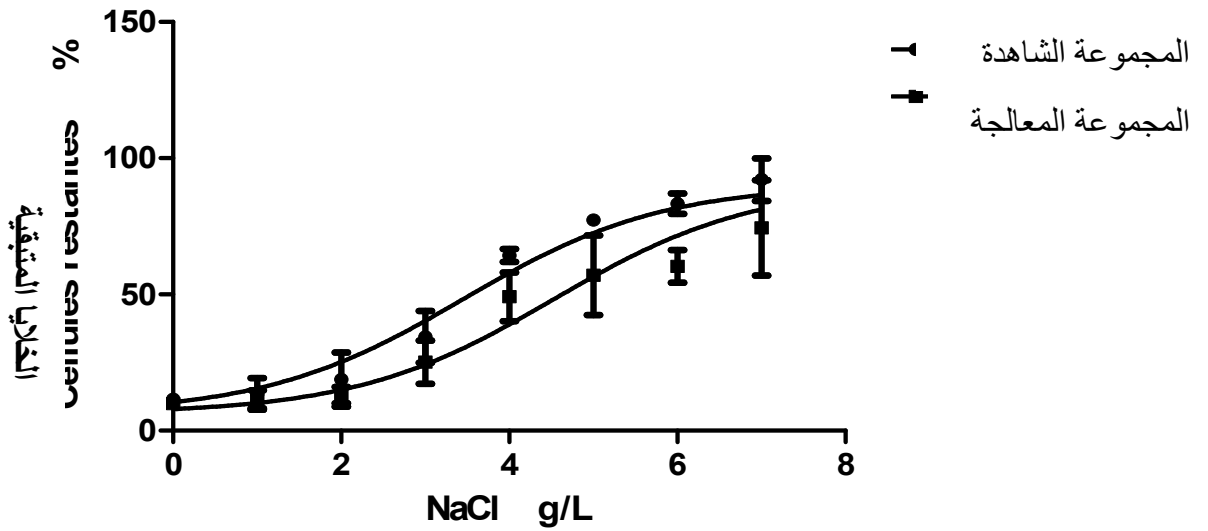
تأثير القلويدات التجارية (Atropine ,scopolamine) على كريات الدم الحمراء لجرذان

ذكور (in vivo)

لدراسة هشاشة كريات الدم الحمراء لجرذان ذكور معالجة بالقلويدات الإصطناعية (10.19 مغ/كغ atropine و 4.61 مغ/كغ scopolamine) وجرذان شاهدة و باستعمال تراكيز مختلفة من NaCl لوحظ أن كريات الدم الحمراء للمجموعة الشاهدة أكثر مقاومة من كريات الدم الحمراء للمجموعة المعالجة ، كما أبدى التحليل الإحصائي وجود فرق معنوي بين المجموعتين. تم عرض النتائج المتحصل عليها في منحنى يبين نسبة الخلايا المتبقية بدلالة تركيز NaCl (الشكل 15)



الشكل 14 : نسبة الكريات الدموية الحمراء المتبقية لدم جردان ذكور بعد المعالجة بالقلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium*. النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري



الشكل 15: نسبة الكريات الدموية الحمراء المتبقية لجرذان ذكور معالجة في ظروف السمية شبه الحادة لمدة شهر وأخرى شاهدة. النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري

السمية الحادة

لم تبدي الجرذان الذكور والإناث المعالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100 مغ/كغ بالقلويدات الكلوية أي أعراض سريرية مميزة مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

تبين من خلال دراسة سلوك الحيوانات باستعمال الحقل المكشوف انخفاضا معنويا في عدد المربعات المسارة بنسبة 44.55% لدى الجرذان الإناث وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة، في حين لم تشهد العوامل الأخرى أي تغيير معنوي (الجدول 7).

أما لدى الجرذان الذكور فلم نسجل أي تغيير معنوي في العوامل المدروسة ، وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 8).

بعد قتل الحيوانات وتشريحها والملاحظة بالعين المجردة لمختلف الأعضاء لوحظ شكل و حجم عادي لكل الأعضاء مقارنة بحيوانات المجموعة الشاهدة.

شهدت كل مجموعات الجرذان المعالجة بمستخلص القلويدات الكلوية لنبات *Datura stramonium* بجرعة 100 مغ/كغ و الشاهدة ذكورا و إناثا زيادة في كتلتها، غير أن الفرق المعنوي لوحظ في الوزن الزائد لدى الجرذان المعالجة مقارنة بالجرذان الشاهدة. غير أن الوزن الزائد عند الإناث أقل منه عند الذكور (الجدول 10،9).

الجدول 7: التأثير السمي الحاد للقلويدات الكلوية لبذور نبات *Datura stramonium* على سلوك جرذان إناث معالجة بجرعة 100مغ/كغ.

المجموعات ♀	المربعات	الثقوب	عمليات الغسل
المجموعة المقتولة بعد يوم واحد ♀	21.67 ± 49.9	6.95 ± 15.2	2.1 ± 3
المجموعة المقتولة بعد 5 أيام ♀	*14.96 ± 30.66	4.73 ± 6.22	1.83 ± 2.88
المجموعة الشاهدة ♀	17.35 ± 55.1	6.09 ± 10.6	1.95 ± 3.6

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (P > 0.05).

الجدول 8: التأثير السمي الحاد للقلويدات الكلوية لبذور نبات *Datura stramonium* على سلوك جرذان ذكور معالجة بجرعة 100مغ/كغ.

المجموعات ♂	المربعات	الثقوب	عمليات الغسل
المجموعة المقتولة بعد يوم واحد ♂	16.43 ± 56.88	5.89 ± 10.5	2.05 ± 2
المجموعة المقتولة بعد 5 أيام ♂	9.01 ± 33.1	3.8 ± 9.3	1.7 ± 2.7
المجموعة الشاهدة ♂	19.93 ± 44.9	6.3 ± 13.1	1.93 ± 3.2

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (0.05 > P)

الجدول 9: تأثير مستخلص القلويدات الكلوية لبذور نبات *Datura stramonium* على الكتلة المطلقة لجرذان ذكور معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ

المجموعات	اليوم الأول	اليوم الخامس	الفرق
المجموعة المقتولة بعد يوم واحد	*37 ± 208.2		
المجموعة المقتولة بعد 5 أيام	*10.81 ± 210.1	8.43 ± 235.2	*2.83 ± 25.1
المجموعة الشاهدة ♂	22.58 ± 239.8	15.39 ± 254.15	10.97 ± 14.7

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (0.05 > P).

الجدول 10: تأثير مستخلص القلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium* على الكتلة المطلقة لجرذان إناث معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ

المجموعات ♀	اليوم الأول	اليوم الخامس	الفرق
المجموعة ♀ المقتولة بعد يوم 18.31 ± 213.3 واحد			
المجموعة ♀ المقتولة بعد 5 أيام 9.68 ± 215.4	10.88 ± 218.22	3.95 ± 4.6 *	
المجموعة ♀ الشاهدة 20.43 ± 210.2	19.11 ± 222.7	6.55 ± 12.50	

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (P > 0.05)

أما فيما يتعلق بالكتلة النسبية للأعضاء، فقد سجلنا لدى الجرذان الذكور انخفاضا معنويا في الكتلة النسبية للمخ عند الجرذان المقتولة بعد يوم واحد من الحقن بنسبة 14.61% مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 11).

أما بالنسبة للجرذان الأنثى، فقد أبدت الكبد انخفاضا معنويا في كتلتها النسبية خلال اليوم الأول قدر هذا الانخفاض بنسبة 10.52%، وانخفضت الكتلة النسبية للرتتين معنويا بنسبة 23.95% خلال اليوم الخامس مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 12).

أما فيما يتعلق بالعوامل الدموية فقد سجلنا لدى الجرذان الذكور ارتفاعا معنويا في عدد كريات الدم الحمراء في اليوم الأول و الخامس، قدر هذا الارتفاع ب 8.04% و 8.17% على الترتيب، و ارتفاعا معنويا في نسبة الهيماتوكريت بنسبة 63.45% خلال اليوم الأول و 11.48% خلال اليوم الخامس، و الهيموغلوبين بنسبة 8.46% خلال اليوم الأول والخامس و MPV خلال اليوم الأول بنسبة 9.39%، و ذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 13).

كما سجلت الجرذان الإناث انخفاضا معنويا في عدد كريات الدم الحمراء خلال اليوم الأول و اليوم الخامس قدر هذا الانخفاض ب 19.62% و 12.22% على الترتيب مقارنة بالمجموعة الشاهدة، وانخفضت نسبة الهيماتوكريت بنسبة 20.79% و 11.82%، في حين ارتفع الهيموغلوبين بنسبة 15.67% و 7.87% خلال اليومين الأول والخامس على الترتيب. كما انخفض RDW بنسبة 8.72% وارتفع MPV بنسبة 9.46% وهذا مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 14).

الجدول 11: الكتلة النسبية لأعضاء جردان ذكور بيضاء معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية لبذور *Datura stramonium*

المجموعات	الكبد	الطحال	الخصيتان	الكليتان	المخ	الرئتان	القلب
المجموعة المقتولة بعد يوم واحد	0.035 ± 0.0042	0.0038 ± 0.00034	0.0073 ± 0.0022	0.0069 ± 0.00086	*0.0076 ± 0.00063	0.0093 ± 0.0041	0.0038 ± 0.00036
المجموعة المقتولة بعد 5 أيام	0.039 ± 0.0037	0.0056 ± 0.0016	0.010 ± 0.0020	0.0074 ± 0.0013	0.0088 ± 0.0010	0.0081 ± 0.0013	0.0039 ± 0.00057
المجموعة الشاهدة	0.039 ± 0.0024	0.0045 ± 0.00071	0.0087 ± 0.002	0.0070 ± 0.00076	0.0089 ± 0.0011	0.0081 ± 0.0022	0.0037 ± 0.00047

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD) ، الفرق المعنوي * (P > 0.05).

الجدول 12: الكتلة النسبية لأعضاء جردان بيضاء أنثى معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة

100مغ/كغ بالقلويدات الكلية لبذور *Datura stramonium*

المجموعات	الكبد	الطحال	الكليتين	المخ	الرئتان	القلب
المجموعة المقتولة بعد يوم واحد	*0.034 ± 0.0023	0.0044 ± 0.00059	0.0073 ± 0.001	0.0085 ± 0.00053	0.0076 ± 0.0014	0.0039 ± 0.00029
المجموعة المقتولة بعد 5 أيام	0.039 ± 0.0028	0.0047 ± 0.00076	0.0070 ± 0.00058	0.0080 ± 0.00064	*0.0073 ± 0.0015	0.0039 ± 0.00033
المجموعة الشاهدة	0.038 ± 0.0045	0.0046 ± 0.00076	0.0073 ± 0.001	0.0085 ± 0.00097	0.0096 ± 0.0024	0.0039 ± 0.00029

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (P > 0.05)

الجدول 13: العوامل الدموية لجرذان بيضاء ذكور معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ

بالقلويدات الكلية المستخلصة من بذور نبات *Datura stramonium*

MCH C	MCH	HGB غ/ل	WBC 10 ³ /mm ³	MPV	PLT 10 ³ /mm ³	HCT %	RDW	MCV	RBC 10 ⁶ /mm ³	المجموعات
34.99 ± 0.28	18.07 ± 0.66	*14.1 ± 0.63	10.51 ± 1.42	*7.22 ± 0.14	487.88 ± 85.59	*67.44 ± 29.2	14.76 ± 1.14	52.09 ± 0.98	*8.46 ± 0.56	المجموعة المقتولة بعد يوم واحد
33.4 ± 0.65	18.26 ± 0.5	*14.1 ± 0.44	10 ± 2.4	6.81 ± 0.23	433 ± 73.29	*46 ± 2.51	16.13 ± 0.95	53.77 ± 2.69	*8.47 ± 0.66	المجموعة المقتولة بعد 5 أيام
33.19 ± 0.17	17.94 ± 0.69	13 ± 0.8	8.56 ± 2.69	6.6 ± 0.31	431 ± 73.92	41.26 ± 2.3	16.11 ± 1.86	52.75 ± 3.23	7.83 ± 0.56	المجموعة الشاهدة

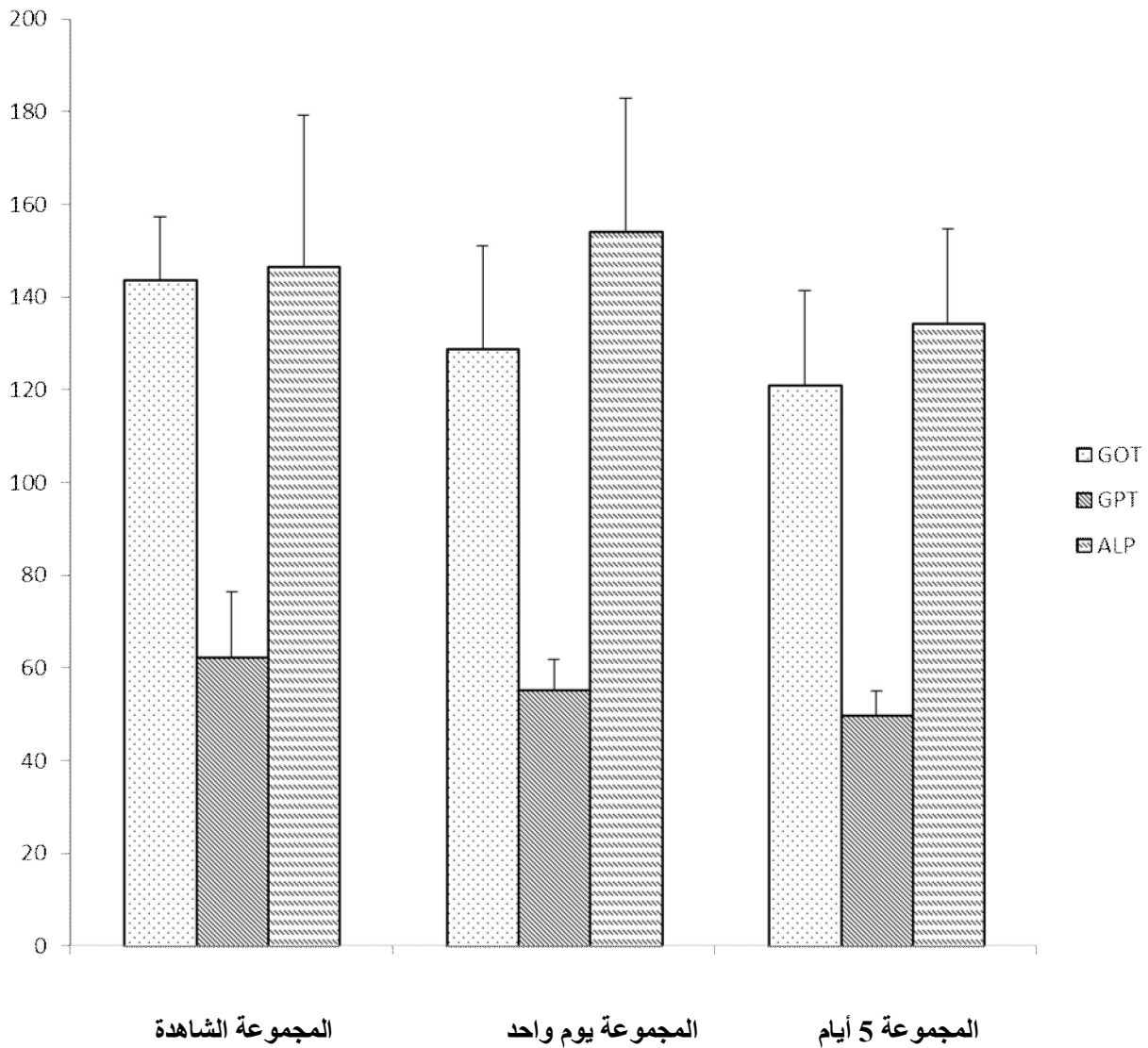
النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (P > 0.05)

الجدول 14: العوامل الدموية لجرذان بيضاء إناث معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية المستخلصة من بذور نبات *Datura stramonium*

MCH C	MCH	HGB غ/ل	WBC 10 ³ /mm ³	MP V	PLT 10 ³ /mm ³	HCT %	RDW	MCV	RBC 10 ⁶ /mm ³	المجموعات
31,68 ± 0,53	16,49 ± 0,44	*12,1 ± 0,57	10,02 ± 1,6	*6,6 ± 0,25	411,78 ± 37,67	*34,62 ± 1,70	*12,03 ± 0,85	53,15 ± 1,90	*6,51 ± 0,30	المجموعة المقتولة بعد يوم واحد
31,1 ± 0,32	16,7 ± 0,83	*13,22 ± 1	9,53 ± 2,46	7,28 ± 0,27	536,87 ± 136,62	*38,54 ± 3,95	14,00 ± 0,99	54,17 ± 1,76	*7,11 ± 0,72	المجموعة المقتولة بعد 5 أيام
31,41 ± 0,66	16,56 ± 1,33	14,35 ± 0,43	10,37 ± 1,04	7,29 ± 0,17	464,12 ± 51,39	43,71 ± 2,06	13,18 ± 1,06	54,06 ± 2,06	8,10 ± 0,43	المجموعة الشاهدة

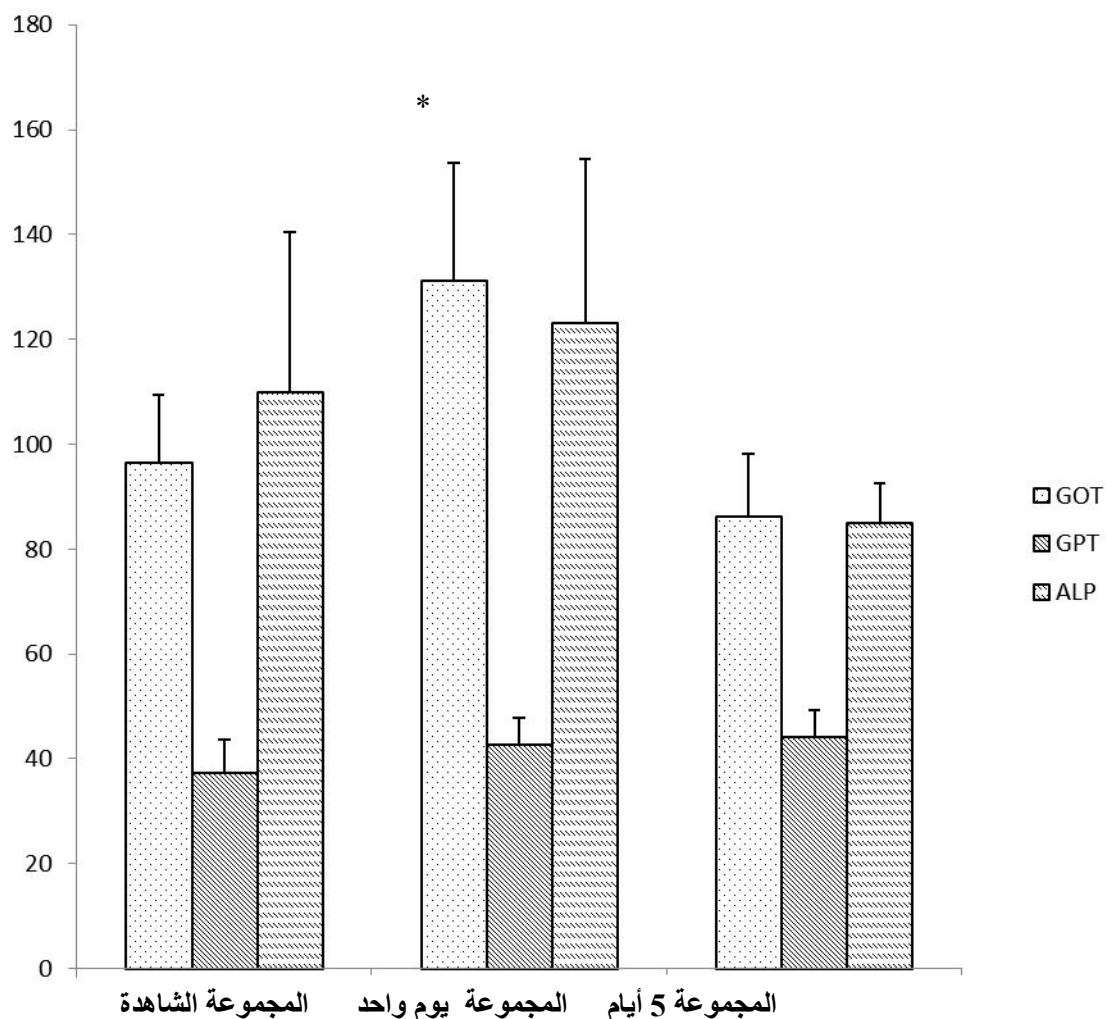
النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD) ، الفرق المعنوي * (P > 0.05)

تبين معايرة نشاطية TGO و TGP و ALP لدى الجرذان الذكور المعالجة في ظروف السمية الحادة عدم حدوث أي تغير معنوي في نشاطية هذه الأخيرة وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الشكل 16)



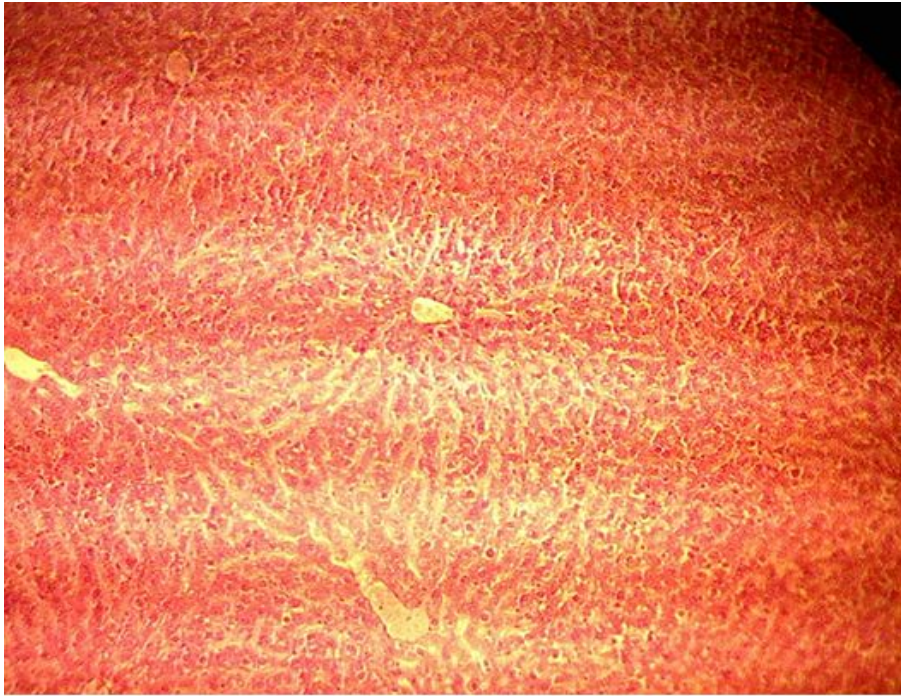
الشكل 16: العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان ذكور شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium*. النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري (SD).

أما الجرذان الإناث فقد عرفت ارتفاعاً معنوياً في نشاطية TGO خلال اليوم الأول ، قدر هذا الإرتفاع ب 38.02 %، فيما لم تعرف نشاطية TGP و ALP أي تغيير معنوي، وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة . أم خلال اليوم الخامس فلاحظنا عودة نشاطية الإنزيمات الى قيمها العادية (الشكل 17).

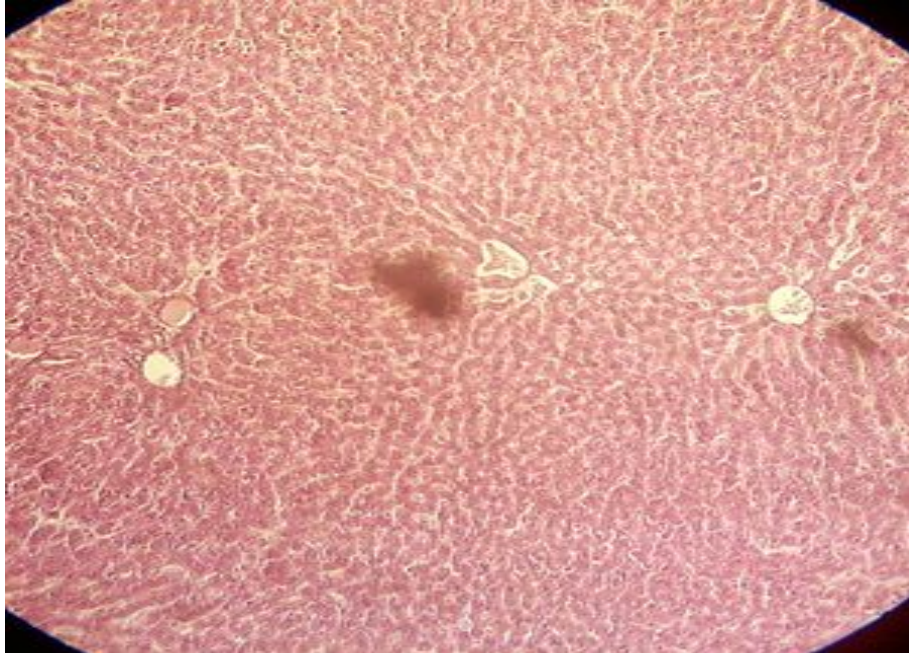


الشكل 17: العوامل المصلية GOT, TGP, ALP لجرذان إناث شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية الحادة بجرعة 100مغ/كغ بالقلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium*. النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري (SD).

لم يتبين من خلال دراسة المقاطع النسيجية التي أجريت في كبد و مخ الجرذان الذكور والإناث المعالجة في ظروف السمية الحادة حدوث أي تغيير وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الشكل 18، 19).

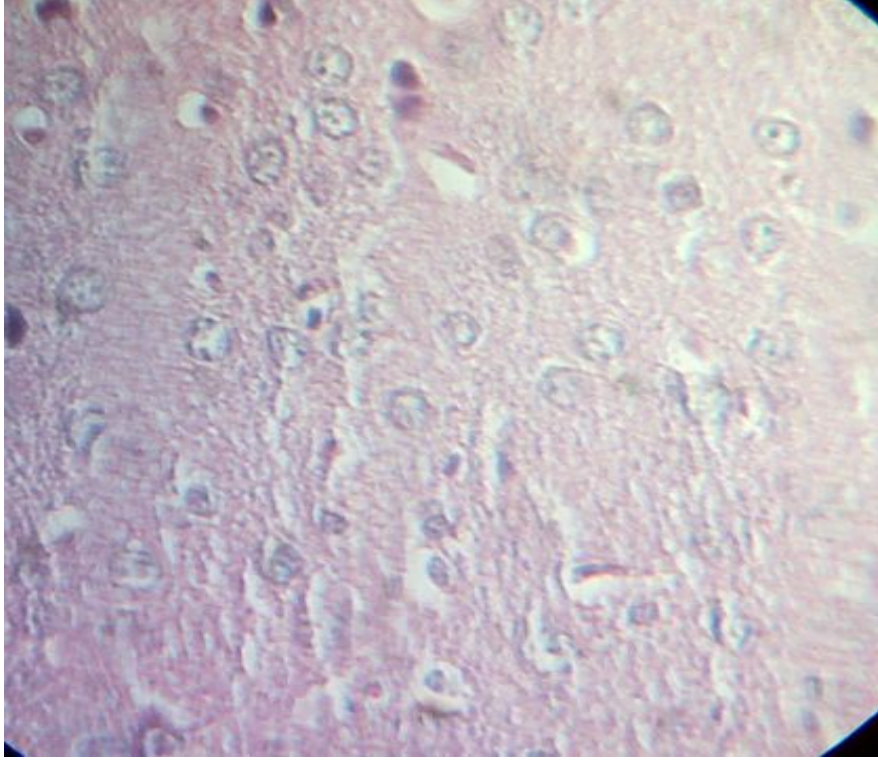


(أ)

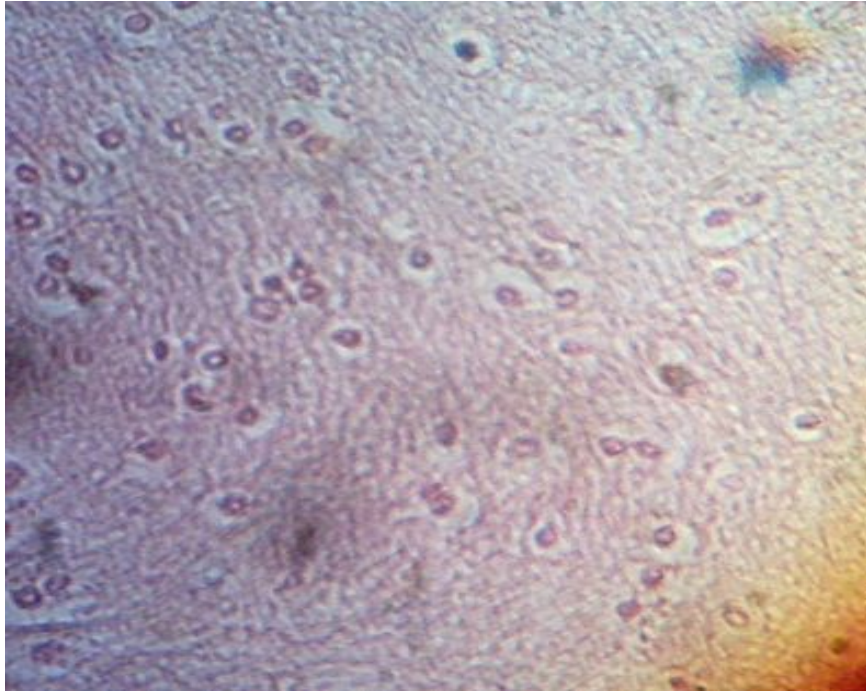


(ب)

الشكل 18 : مقاطع نسيجية لكبد جرذان إناث معالجة (أ) و أخرى شاهدة (ب) معالجة في ظروف السمية الحادة بالقلويدات الكلية بجرعة 100 مغ/كغ. أنسجة عادية. التلوين باستعمال Eosine .100 X . hématoxyline



(ب)



(أ)

الشكل 19: مقاطع نسيجية لمخ جرذان إناث معالجة (أ) و أخرى شاهدة (ب) في ظروف السمية الحادة بالقلويدات الكلية بجرعة 100 مغ/كغ. أنسجة عادية. التلوين باستعمال Eosine hématoxyline X.400

السمية شبه الحادة

لم تبين من خلال دراسة سلوك الجرذان الذكور والإناث المعالجة في ظروف السمية شبه الحادة باستعمال الحقل المكشوف أي فروقات معنوية مقارنة بالمجموعة الشاهدة، باستثناء عدد الثقوب المستكشفة التي شهدت ارتفاعاً معنوياً لدى الجرذان الذكور المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 15، 16).

الجدول 15: التأثير السمي شبه الحاد للقلويدات على سلوك جرذان ذكور معالجة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.

المجموعات ♂	المربعات	الثقوب	عمليات الغسل
المجموعة المعالجة لمدة شهر ♂	12.04 ± 36.08	*7.37±20.16	2.7±3.75
المجموعة الشاهدة ♂	10.06±27.8	5.37±11.8	2.1±2.6

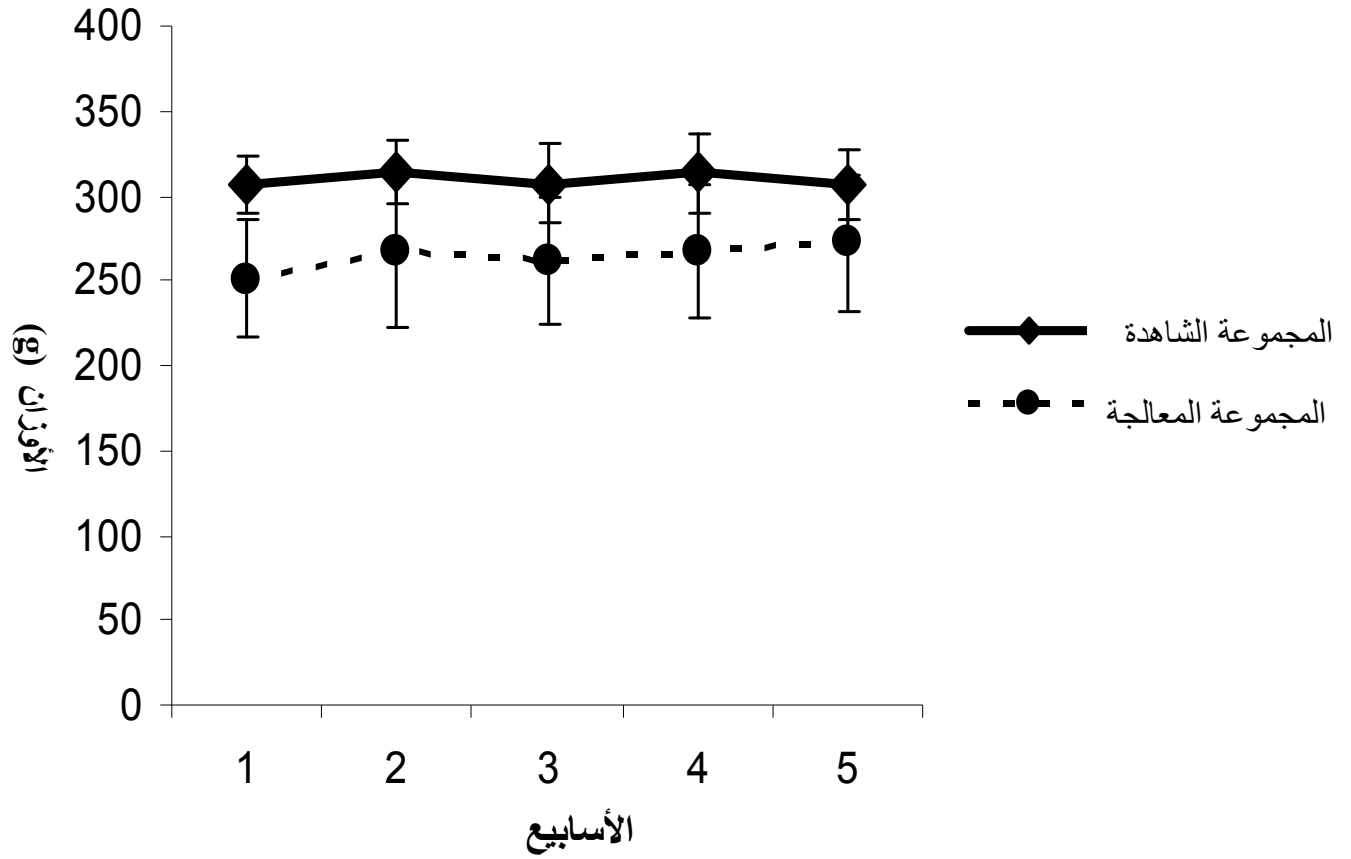
النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (0.05 > P)

الجدول 16: التأثير السمي شبه الحاد للقلويدات على سلوك جرذان إناث معالجة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine.

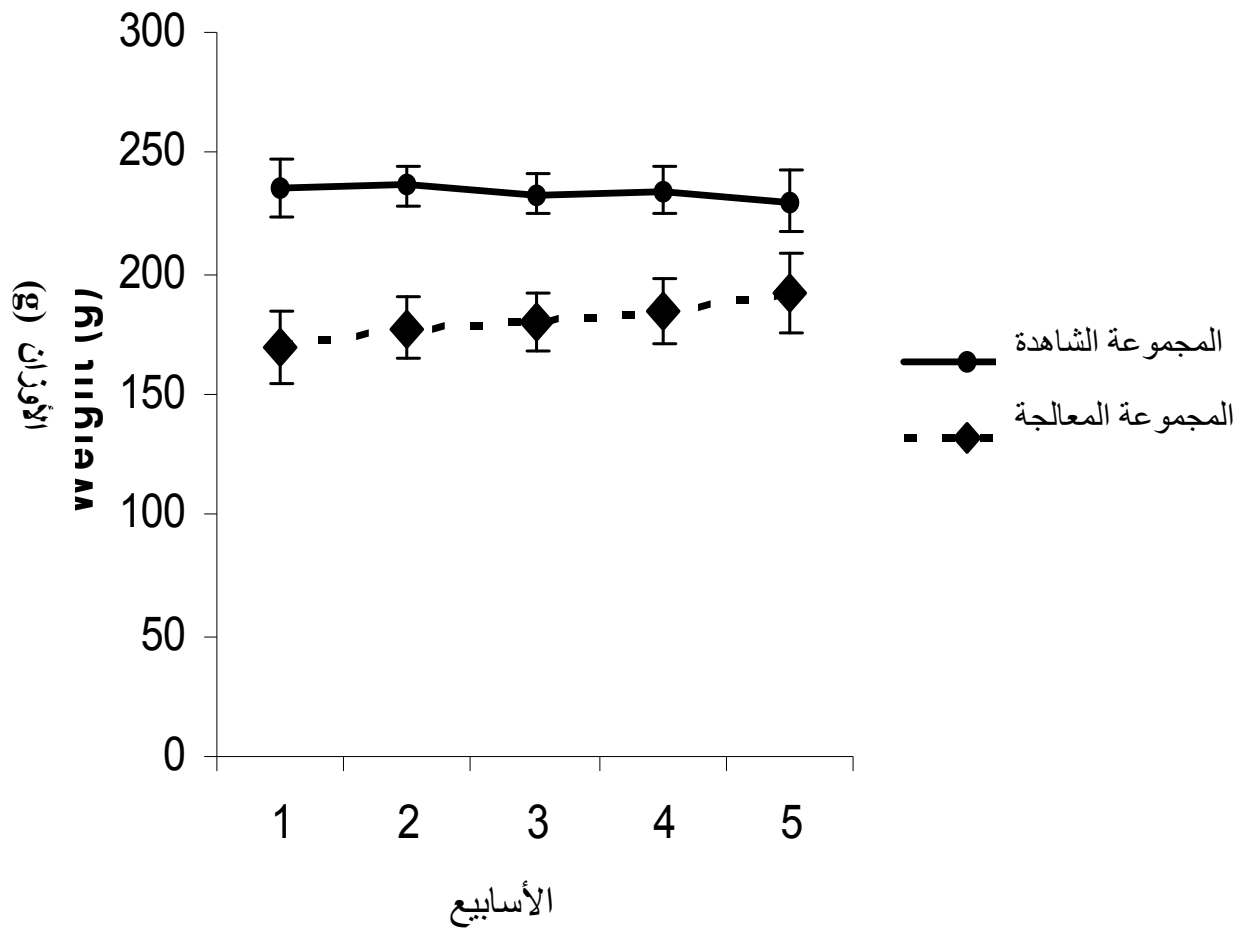
المجموعات ♀	المربعات	الثقوب	عمليات الغسل
المجموعة المعالجة لمدة شهر ♀	15.75±35.58	6.33 ± 12.16	2.02 ± 2.5
المجموعة الشاهدة ♀	11.25 ± 39.3	5.98 ± 9.5	1.63±2.7

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (0.05 > P)

لم تبدي النتيجة النهائية للكتلة المطلقة (الوزن) للجرذان الذكور و الإناث المعالجة في ظروف السمية شبه الحادة بالقلويدات التجارية (bromide scopolamine , sulfate d'atropine) أي انخفاض معنوي و ذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة ، حيث شهدت الجرذان نمواً طبيعياً (الشكل 20; 21) .



الشكل 20: تأثير القلويدات التروبانية الصناعية (atropine , scopolamine) على الكتلة المطلقة لجرذان ذكور معالجة في ظروف السمية شبه الحادة (4 أسابيع بجرعة 5.2مغ/كغ أتروبين و 2.6مغ/كغ سكوبولامين . النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * ($P > 0.05$)



الشكل 21 : تأثير القلويدات التروبانية الصناعية (atropine , scopolamine) على الكتلة المطلقة لجرذان إناث معالجة في ظروف السمية شبه الحادة (شهر) بالقلويدات الصناعية بجرعة 5.2مغ/كغ أتروبين و 2.6مغ/كغ سكوبولامين. النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * ($P > 0.05$).

لم تبدي الكتلة النسبية لأعضاء الجرذان الذكور المعالجة في ظروف السمية شبه الحادة أي تغيير معنوي وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 17).

كما لم تشهد الجرذان الإناث وفي نفس الظروف من السمية أي تغيير معنوي في الكتلة النسبية للأعضاء وهذا مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 18)

الجدول 17 : الكتلة النسبية لأعضاء جردان بيضاء ذكور معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2مغ/كغ atropine و2.6مغ/كغ scopolamine.

المجموعات	الكبد	الخصيتان	الطحال	الكليتان	المخ	الرئتان	القلب
المجموعة المعالجة لمدة شهر	0.035 ± 0.0042	0.011 ± 0.001	0.0026 ± 0.0003	0.0065 ± 0.0006	0.012 ± 0.0018	0.010 ± 0.002	0.003 ± 0.00035
المجموعة الشاهدة	0.033 ± 0.0041	0.01 ± 0.001	0.0035 ± 0.0022	0.0067 ± 0.0009	0.011 ± 0.0016	0.0077 ± 0.0012	0.003 ± 0.00035

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (P > 0.05).

الجدول 18 : الكتلة النسبية لأعضاء جردان إناث بيضاء معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2مغ/كغ atropine و2.6مغ/كغ scopolamine.

المجموعات	الكبد	الطحال	الكليتان	المخ	الرئتان	القلب
المجموعة المعالجة لمدة شهر	0.041 ± 0.0031	0.0040 ± 0.00035	0.0066 ± 0.00056	0.0079 ± 0.00068	0.0071 ± 0.00064	0.0035 ± 0.00036
المجموعة الشاهدة	0.042 ± 0.0046	0.0048 ± 0.00057	0.0070 ± 0.00087	0.0083 ± 0.00038	0.0075 ± 0.00075	0.0033 ± 0.00038

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (P > 0.05).

بينت دراسة العوامل الدموية لدى الجرذان الذكور انخفاضا معنويا في عدد كريات الدم الحمراء بنسبة 9.04% و الهيماتوكريت بنسبة 10.23% و الهيموغلوبين بنسبة 6.65% و الصفائح الدموية 2.67% أما العوامل الدموية الأخرى فلم تشهد أي فروقات معنوية وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 19).

أما الجرذان الإناث فلم نسجل أي فروقات معنوية لدى المجموعة المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهدة باستثناء الكريات الدموية البيضاء التي انخفضت بشكل معنوي بقيمة 25.61% مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 20)

بينت دراسة العوامل البيوكيماوية المصلية لدى الجرذان الذكور ارتفاعا معنويا في نشاطية TGO و TGP و ALP قدر هذا الارتفاع على التوالي ب 52.36% و 65.53% و 78.69% و ذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الشكل 22)

أما دراسة العوامل البيوكيماوية المصلية لدى الجرذان الإناث و في نفس الظروف من السمية فلم نسجل خلالها أي فروقات معنوية بين المجموعة المعالجة و المجموعة الشاهد (الشكل 23).

الجدول 19: العوامل الدموية لجرذان بيضاء ذكور معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و2.6 مغ/كغ scopolamine.

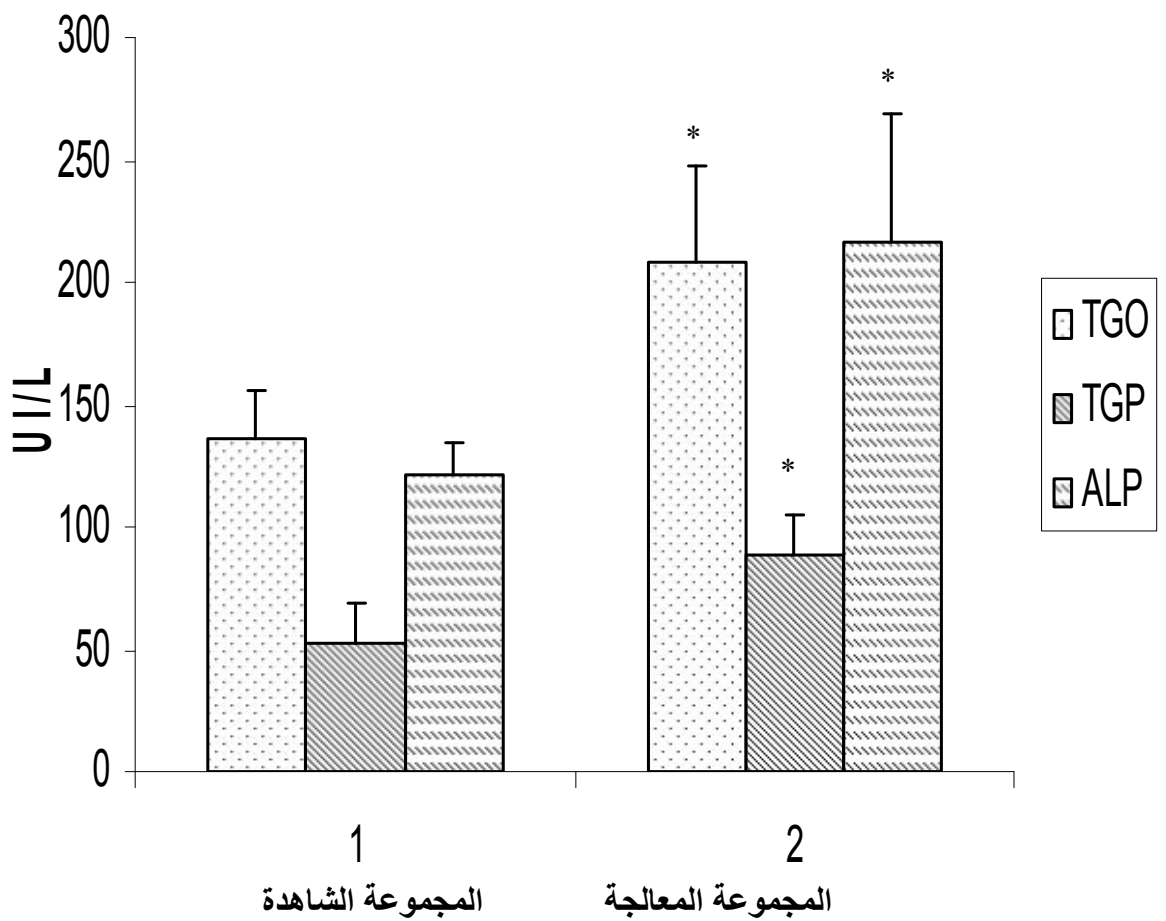
MCHC	MCH	HGB غ/ل	WBC 10 ³ /mm ³	MPV	PLT 10 ³ /mm ³	HCT %	RDW	MCV	RBC 10 ⁶ /mm ³	المجموعات
33.36	17.40	*14.72	11.92	7.02	*448.4	*42.34	14.76	53.73	*8.15	المجموعة
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	المعالجة
0.65	0.65	0.40	2.48	0.30	102.29	2.90	1.14	2.80	0.38	
33.67	17.41	15.77	12.57	7.05	460.75	47.17	16.01	52.58	8.96	المجموعة
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	الشاهدة
1.97	0.59	0.62	2.74	0.37	129.81	2.17	1.15	1.95	0.52	

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (P > 0.05)

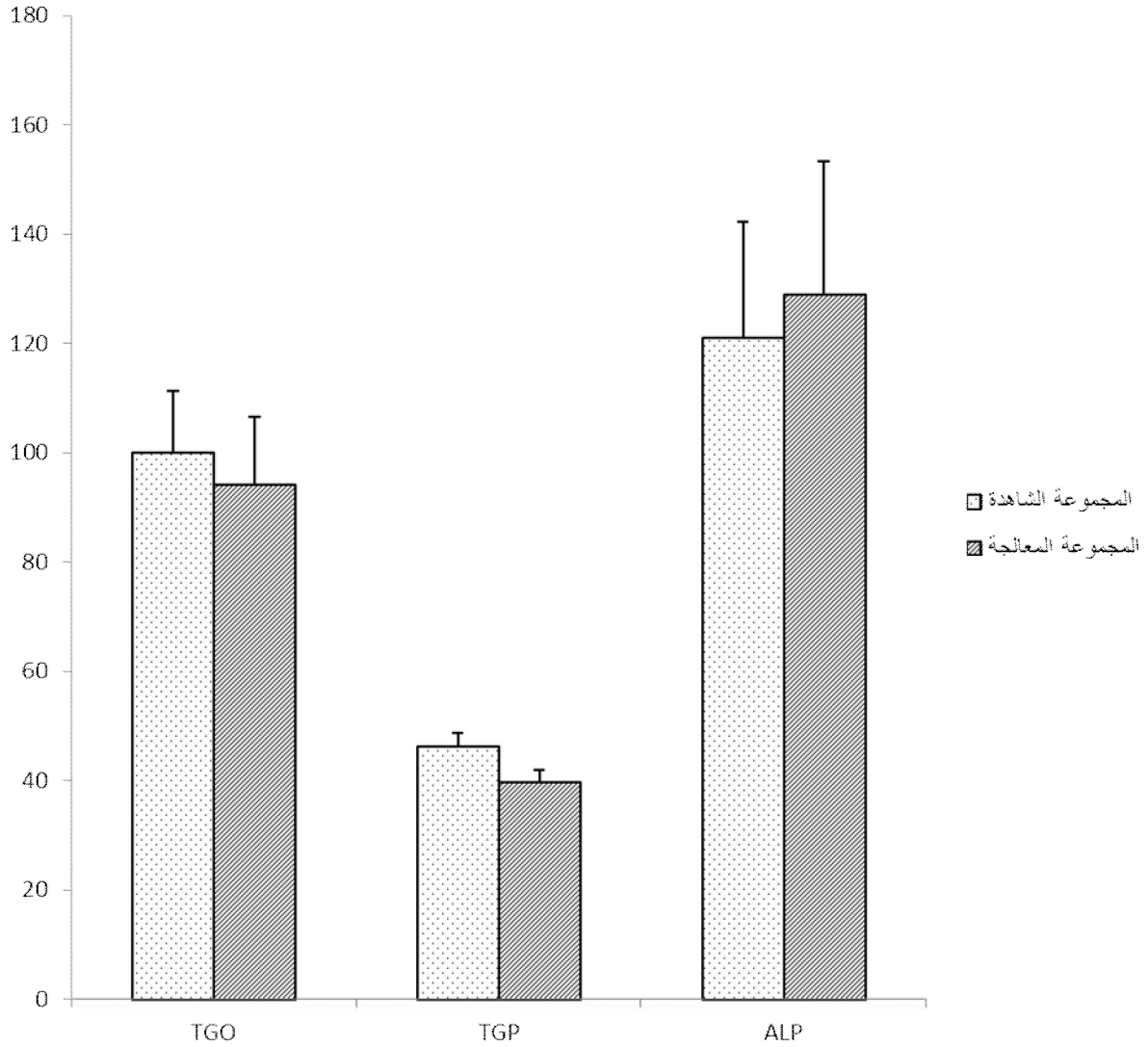
الجدول 20: العوامل الدموية لجرذان بيضاء إناث معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2مغ/كغ atropine و2.6مغ/كغ scopolamine.

MCHC	MCH	HGB غ/ل	WBC $10^3/\text{mm}^3$	MPV	PLT $10^3/\text{mm}^3$	HCT %	RDW	MCV	RBC $10^6/\text{mm}^3$	المجموعات
34.41 ± 0.37	19.21 ± 0.55	14.3 ± 0.67	*10.66 ± 1.81	6.61 ± 0.21	475.27 ± 51.97	41.56 ± 2.70	12,49 ± 0,88	53.05 ± 11.01	7.49 ± 0.56	المجموعة المعالجة لمدة شهر
34.48 ± 0.84	18.53 ± 0.33	14.56 ± 0.66	14.33 ± 1.60	6.50 ± 0.26	473.66 ± 80.70	42.4 ± 1.77	13,27 ± 1,27	53.97 ± 2.04	7.89 ± 0.49	المجموعة الشاهدة

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD) ، الفرق المعنوي * ($P > 0.05$)



الشكل 22: العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان ذكور شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine. النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري (SD).



الشكل 23 : العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان إناث شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine . النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري (SD).

تبين من خلال دراسة المقاطع النسيجية التي أجريت في كبد الجرذان الذكور حدوث بؤر لنخرو تمدد واحتقان دموي في الوريد الفصيبي المركزي ، مع محافظة الكبد على بنيتها الفصيبيية ، في حين لم تبدي المقاطع النسيجية التي أجريت في كبد الجرذان الإناث و في مخ الجرذان الذكور و الإناث المعالجة في نفس الظروف من السمية حدوث أي تغيير معتبر وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الشكل 24، 25).

السمية المزمنة

تبين من خلال دراسة سلوك الجرذان الذكور المعالجة في ظروف السمية المزمنة وباستعمال الحقل المكشوف ارتفاعا معنويا في عدد المربعات المسارة بنسبة 68.68 %، وعدد الثقوب المستكشفة بنسبة 78.94 %، و ذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 21).

الجدول 21: التأثير السمي المزمن للقلويدات التجارية على سلوك جرذان ذكور معالجة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.

المجموعات ♂	المربعات	الثقوب	عمليات الغسل
المجموعة المعالجة لمدة 4 أشهر ♂	*13.78±46.81	*6.02 ± 17.68	1.55±2.18
المجموعة الشاهدة ♂	6.11 ± 27.75	2.08±9.88	0.92±1.11

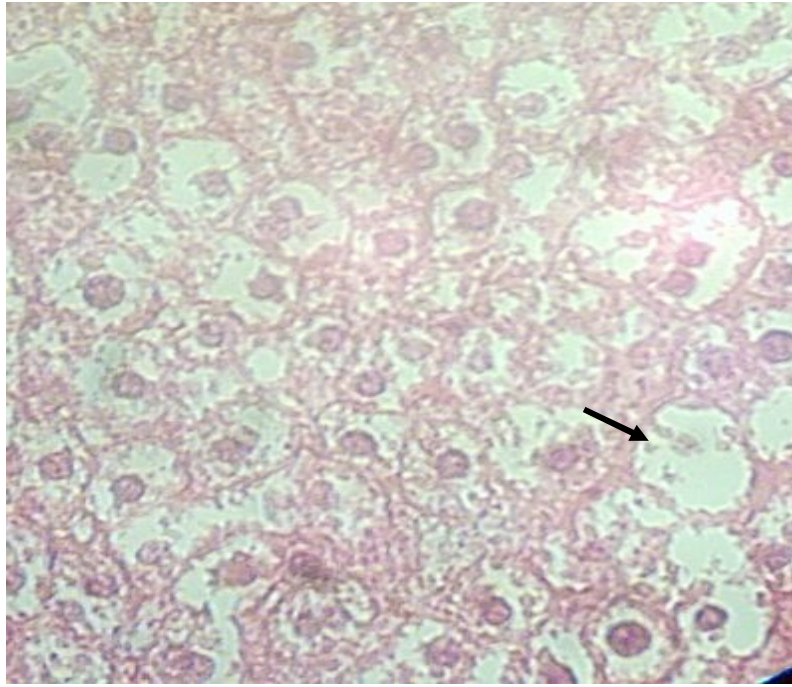
النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (0.05 > P)

أما دراسة سلوك الجرذان الإناث و في نفس الظروف من السمية و باستعمال الحقل المكشوف، فلم يبدي أي فروقات معنوية في العوامل المدروسة، وذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 22)

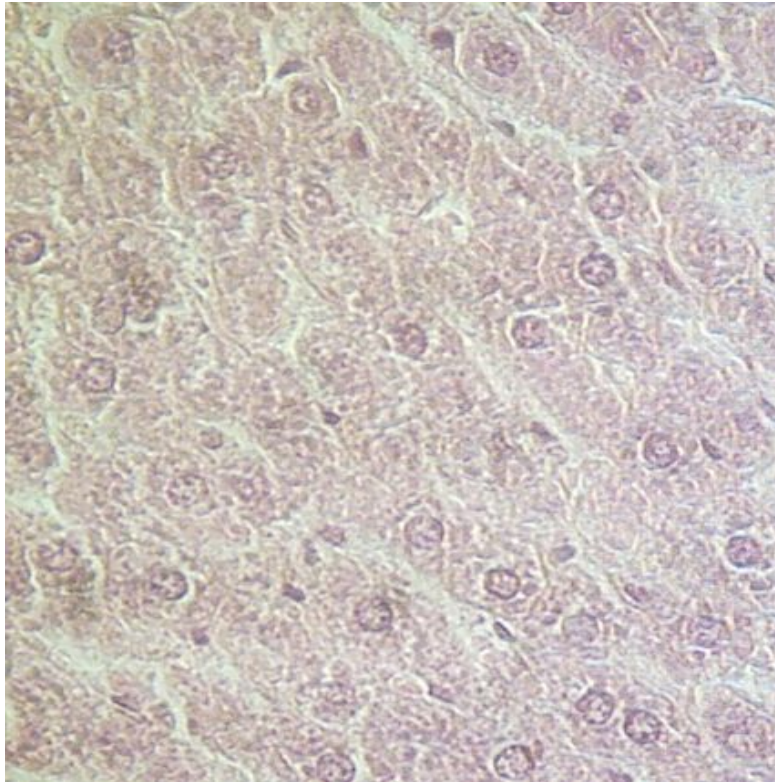
الجدول 22: التأثير السمي المزمن للقلويدات التجارية على سلوك جرذان إناث معالجة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.

المجموعات ♀	المربعات	الثقوب	عمليات الغسل
المجموعة المعالجة لمدة 4 أشهر ♀	21.43±32.27	4.91±8.81	1.90±2.27
المجموعة الشاهدة ♀	11.46±35.7	3.27±6.4	1.72±3.1

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD)، الفرق المعنوي * (0.05 > P)

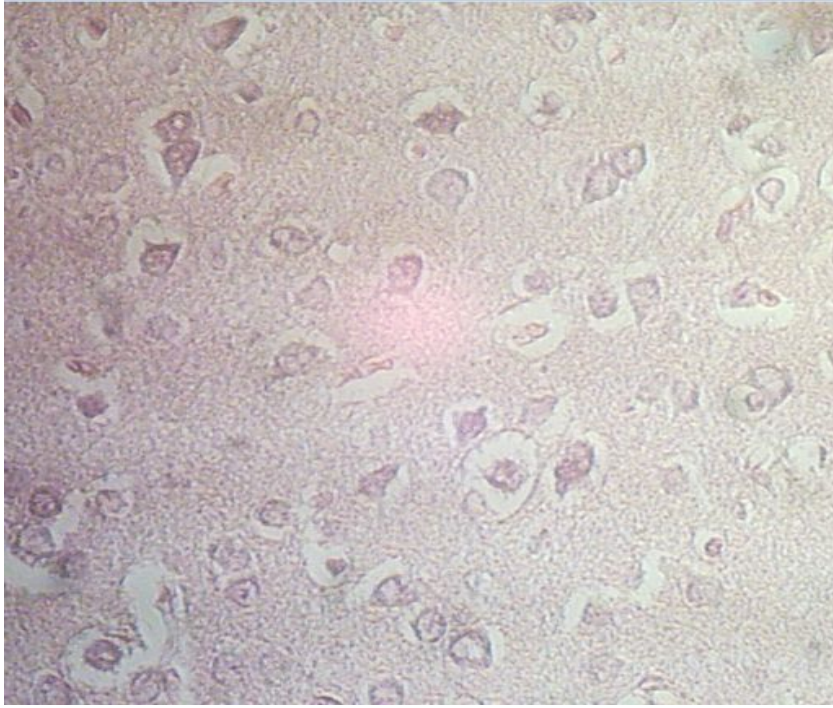


(أ)

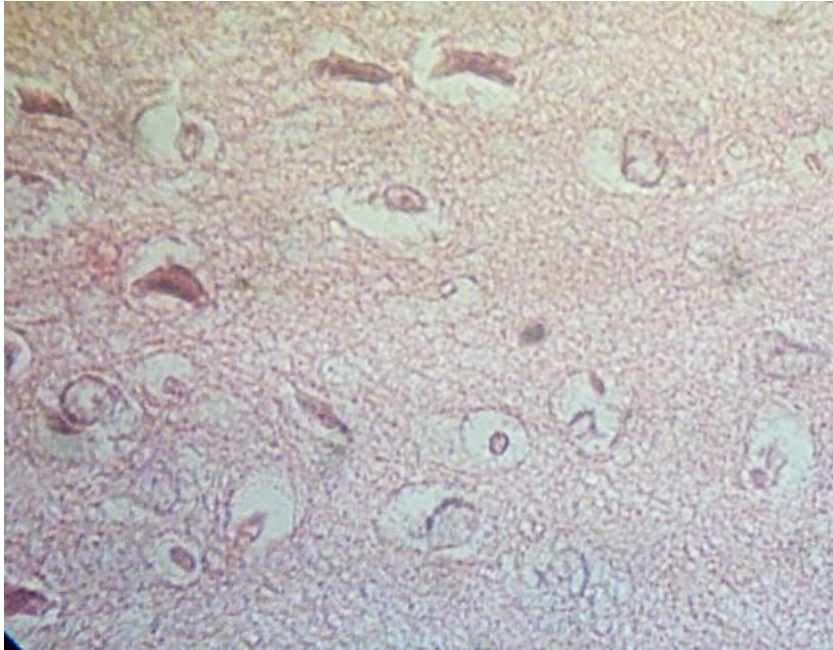


(ب)

الشكل 24 : مقاطع نسيجية لكبد جرذان ذكور معالجة (أ)، وجود بؤر لنخر، و أخرى شاهدة (ب) بنسيج عادي ، معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine. التلوين باستعمال Eosine hématoxyline . 400 X .



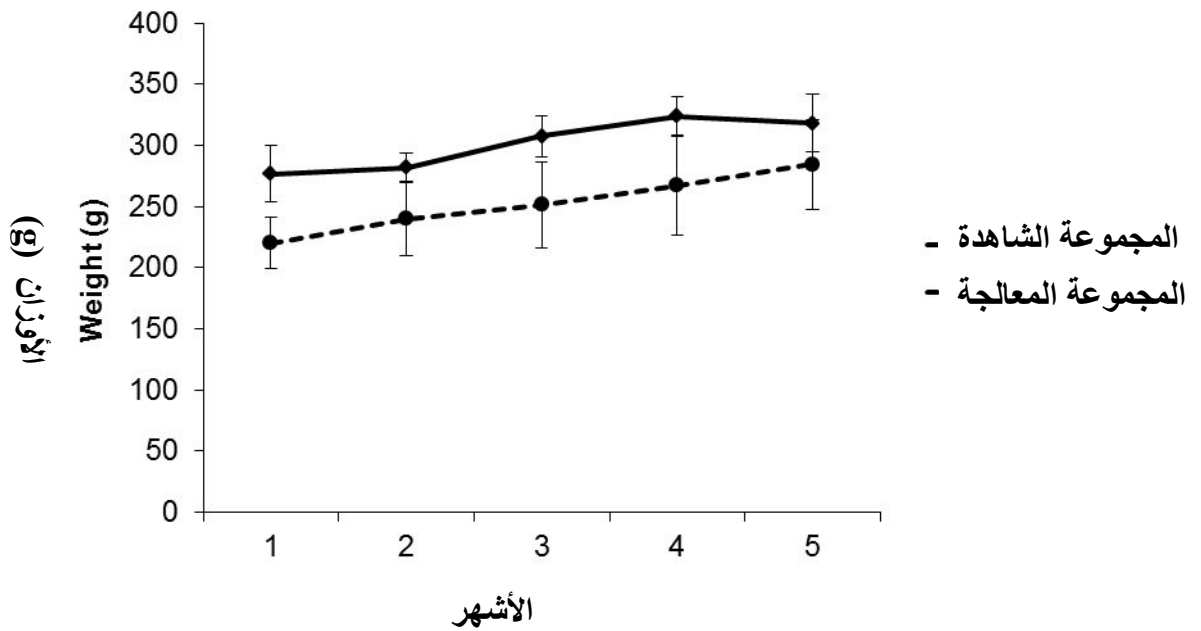
(أ)



(ب)

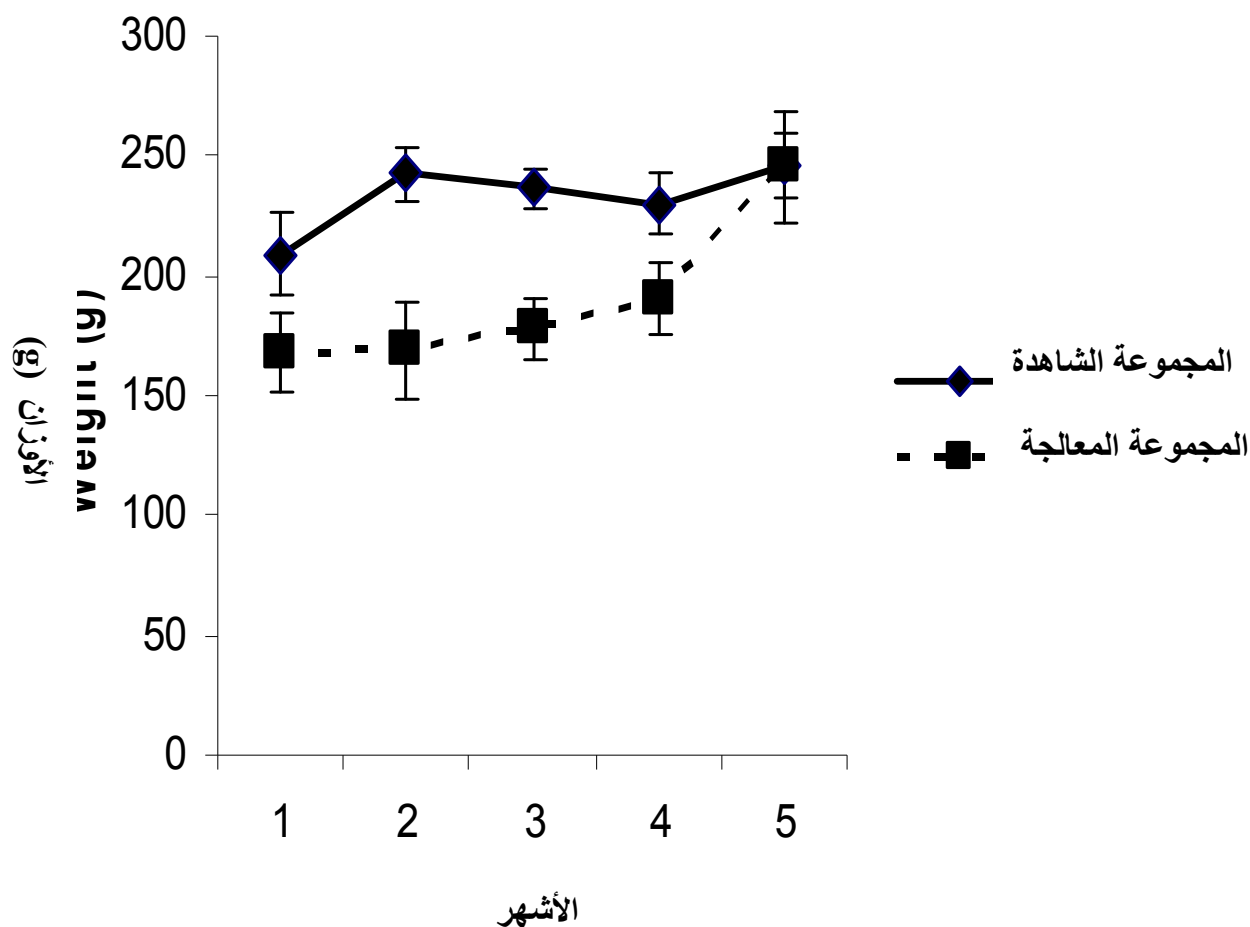
الشكل 25: مقاطع نسيجية لمخ جردان إناث معالجة (أ) و أخرى شاهدة (ب) وأخرى معالجة في ظروف السمية شبه الحادة بجرعة 5.2 مغ/كغ atropine و 2.6 مغ/كغ scopolamine. أنسجة عادية. التلوين باستعمال Eosine hématoxyline . 400 X .

بينت الدراسة التجريبية التي أجريت على جرذان ذكور معالجة في ظروف السمية المزمنة بتسجيل فروقات معنوية في الكتلة المطلقة ، إلا أن تغيرات الأوزان التي عرفتها المجموعة الشاهدة و المجموعة المعالجة أخذت نفس المنحى . كما لم نسجل أي فرق معنوي في الوزن المكتسب لدى الجرذان المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهدة (المجموعة الشاهدة 8.16 ± 41.00 ; المجموعة المعالجة 20.71 ± 43.81) (شكل 26).



الشكل 26: تأثير القلويدات التروبانية الصناعية (atropine , scopolamine) على الكتلة المطلقة لجرذان ذكور معالجة في ظروف السمية المزمنة (4 أشهر) بجرعة 4.2مغ/كغ أتروبين و 1.6مغ/كغ سكوبولامين. النتائج : المعدل \pm SD .

سمحت الدراسة التجريبية على جرذان إناث معالجة في ظروف السمية المزمنة بتسجيل فروقات في الكتلة المطلقة , كما أن تغيرات الأوزان التي عرفتها المجموعة الشاهدة و المجموعة المعالجة لم تأخذ نفس المنحى ، حيث سجلنا فرق معنوي في الوزن المكتسب لدى الجرذان المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهدة (المجموعة الشاهدة 4.83 ± 36.00 ; المجموعة المعالجة 24.51 ± 69.18) (شكل 27).



الشكل 27 : تأثير القلويدات التروبانية الصناعية (atropine , scopolamine) على الكتلة المطلقة لجرذان إناث معالجة في ظروف السمية المزمنة (4 أشهر) بجرعة 4.2مغ/كغ أتروبين و1.6مغ/كغ سكوبولامين. النتائج : المعدل \pm SD .

سمحت الدراسة التجريبية على جردان ذكور معالجة في ظروف السمية المزمنة بتسجيل انخفاضا معنويا في الكتلة النسبية للكبد بنسبة 8.82 % , في حين لم تسجل الأعضاء الأخرى أي تغير في كتلتها النسبية و هذا مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 23)

الجدول 23 : الكتلة النسبية لأعضاء جردان ذكور بيضاء معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.

الكتلة النسبية	الكبد	الخصيتين	الطحال	الكليتان	المخ	الرئتان	القلب
المجموعة المعالجة لمدة 4 أشهر	0.031* ± 0.0037	0.0091 ± 0.0027	0.0034 ± 0.00066	0.0067 ± 0.0011	0.0067 ± 0.00091	0.0074 ± 0.0011	0.0034 ± 0.00062
المجموعة الشاهدة	0.034 ± 0.0031	0.0090 ± 0.003	0.0030 ± 0.00055	0.0072 ± 0.00052	0.0061 ± 0.0007	0.0064 ± 0.00035	0.0034 ± 0.00084

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (S.D) ، الفرق المعنوي * (P > 0.05)

أما الجرذان الإناث في نفس الظروف من السمية فقد سجلنا لديها انخفاضا معنويا في الكتلة النسبية للكليتين قدر هذا الانخفاض ب 24.59 % و انخفاضا في الكتلة النسبية للرنيتين، في حين لم تشهد العوامل الأخرى أي تغيير معنوي، و ذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 24)

الجدول 24: الكتلة النسبية لأعضاء جردان اناث بيضاء معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.

المجموعات	الكبد	الطحال	الكليتان	المخ	الرنتان	القلب
المجموعة المعالجة لمدة 4 أشهر	0.035	0.0036	*0.0061	0.0074	0.0083	0.0031
	±	±	±	±	±	±
المجموعة الشاهدة	0.036	0.0036	0.0076	0.0078	0.0096	0.0037
	±	±	±	±	±	±
	0.0048	0.00056	0.00066	0.00095	0.0032	0.0003
	0.0049	0.00061	0.00061	0.00067	0.0045	0.00039

النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (S.D) ، الفرق المعنوي * (P > 0.05)

سمحت دراسة العوامل الدموية لدى الجرذان الذكور بتسجيل انخفاض معنوي في عدد كريات الدم الحمراء بنسبة 16.24 % و الهيموغلوبين بنسبة 13,90% و الهيماتوكريت بنسبة 17.28 % و كريات الدم البيضاء بنسبة 34.78 % و ارتفاع معنوي في MCH بنسبة 2.22 % (الجدول 25).

أما لدى الجرذان الإناث فلم نسجل أي تغيير معنوي في العوامل الدموية لدى المجموعة المعالجة ، و ذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الجدول 26) .

الجدول 25: العوامل الدموية لجرذان بيضاء ذكور معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و1.6 مغ/كغ scopolamine.

MCHC	MCH	HGB غ/ل	WBC $10^3/\text{mm}^3$	MPV	PLT $10^3/\text{mm}^3$	HCT%	RDW %	MCV	RBC $10^6/\text{mm}^3$	المجموعات
34.3 ± 0.68	*17.03 ± 0.76	*13.62 ± 0.38	*6.6 ± 2.92	6.76 ± 0.262	593.18 ± 144.56	* 38.63 ± 3.27	14.22 ± 0.89	50.24 ± 1.65	*7.89 ± 0.52	المجموعة المعالجة لمدة 4 أشهر
33.65 ± 0.49	16.66 ± 0.55	15.82 ± 0.58	10.12 ± 1.87	6.86 ± 0.16	676.77 ± 89.62	46.7 ± 12.42	15,13 ± 0,45	49.54 ± 1.74	9.42 ± 0.45	المجموعة الشاهدة

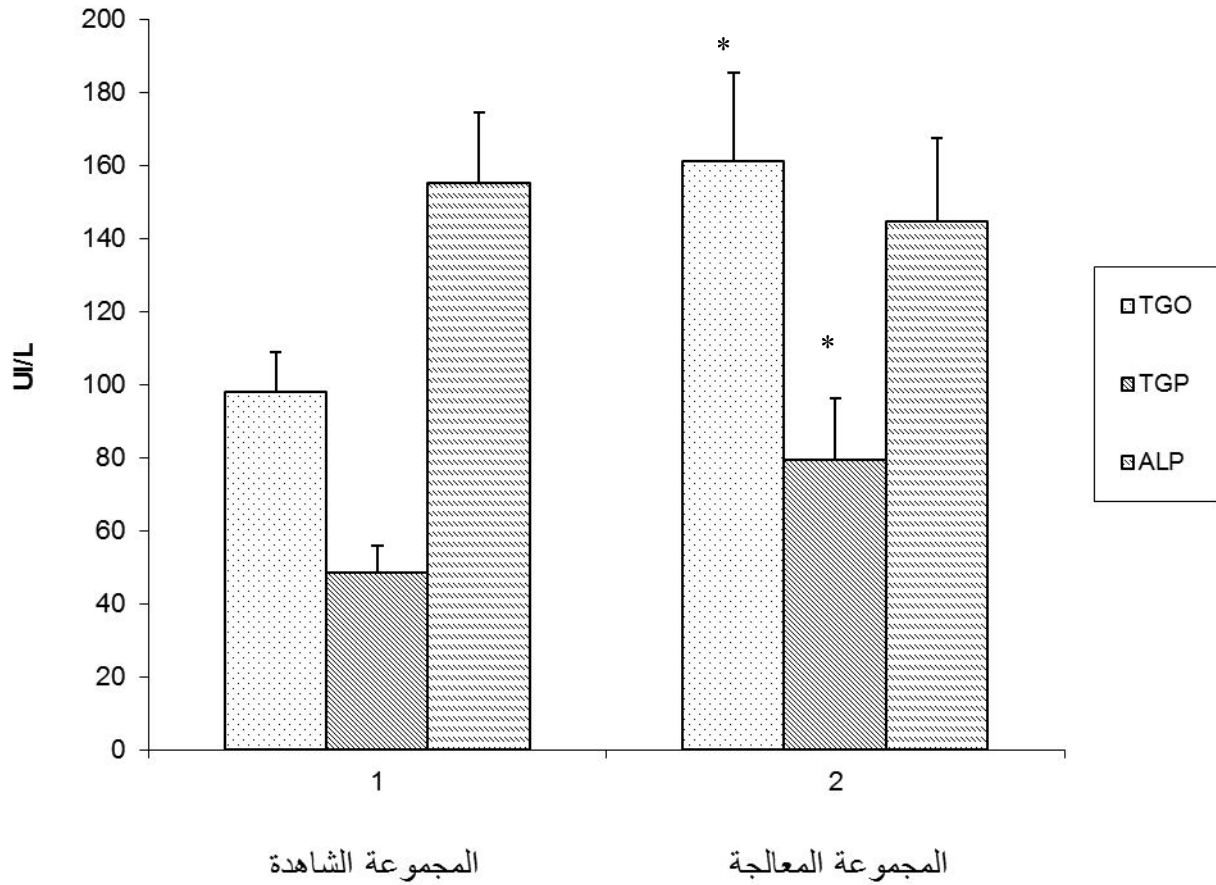
النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD) ، الفرق المعنوي * (P > 0.05)

الجدول 26: العوامل الدموية لجرذان بيضاء إناث معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine.

<i>MCHC</i>	<i>MC</i> <i>H</i>	<i>HGB</i> غ/ل	<i>WBC</i> $10^3/\text{mm}^3$	<i>MPV</i>	<i>PLT</i> $10^3/\text{mm}^3$	<i>HCT</i> %	<i>RDW</i>	<i>MCV</i>	<i>RBC</i> $10^6/\text{mm}^3$	المجموعات
34.29 ± 0.45	18.31 ± 0.60	14.62 ± 0.95	11.15 ± 0.89	6.77 ± 0.26	502 ± 69.34	43.87 ± 3.12	13.13 ± 0.42	53.43 ± 1.50	8.11 ± 0.86	المجموعة المعالجة لمدة 4 أشهر
34.8 ± 0.71	17.94 ± 0.71	14.16 ± 0.49	10.23 ± 1.59	6.71 ± 0.092	512.25 ± 49.63	40.48 ± 1.31	12.94 ± 1.27	51.21 ± 1.68	7.91 ± 0.34	المجموعة الشاهدة

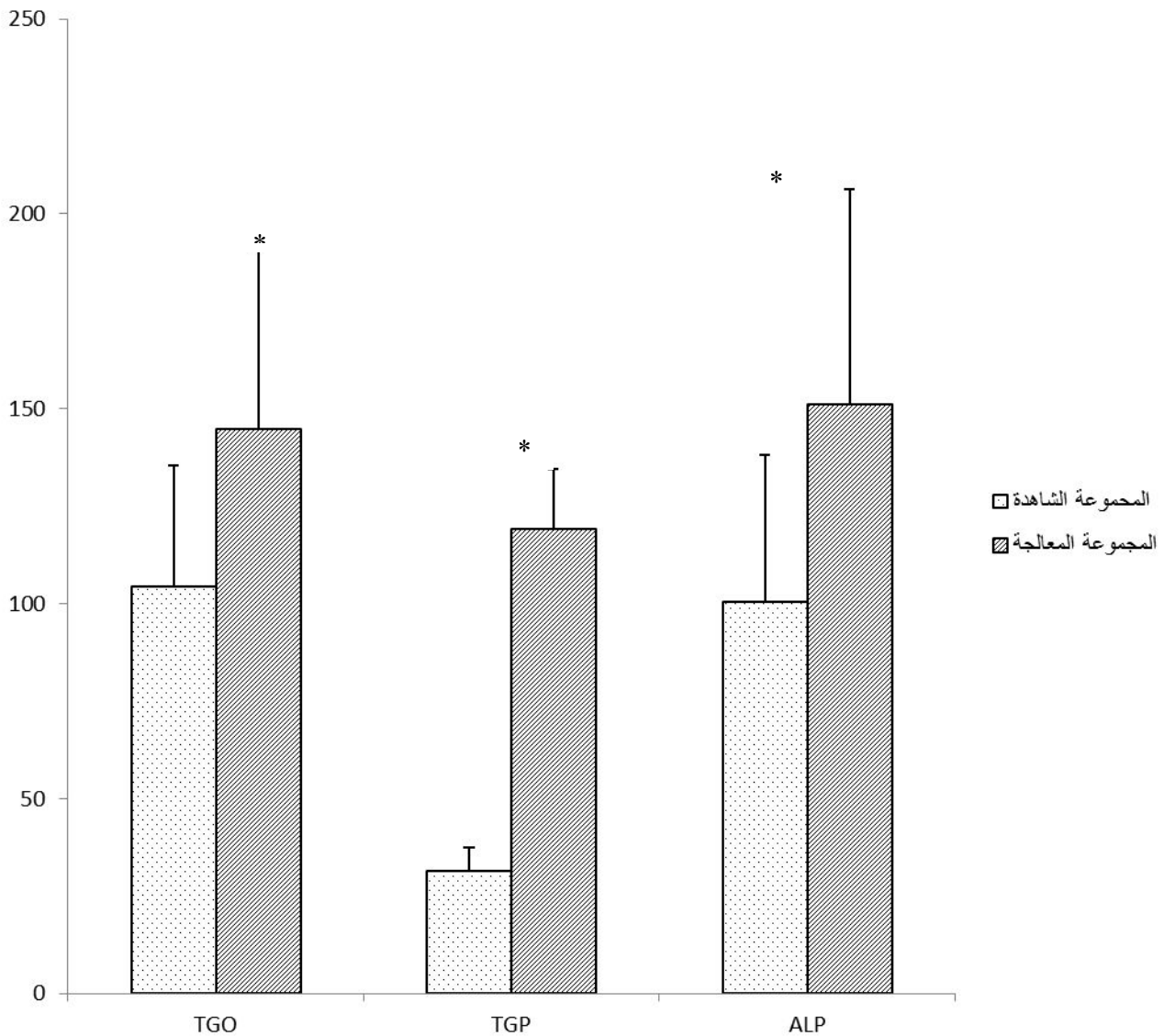
النتائج ممثلة بالمعدل ± الخطأ المعياري (SD) ، الفرق المعنوي * ($P > 0.05$)

بينت معايرة النشاطية الإنزيمية لدى الجرذان الذكور المعالجة ارتفاعا معنويا في نشاطية TGO و TGP بنسبة 64.28% و 63.62% على الترتيب ، في حين لم نسجل أي تغير في نشاطية ALP (الشكل 28).



الشكل 28: العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان ذكور شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية المزمدة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine. النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري (SD).

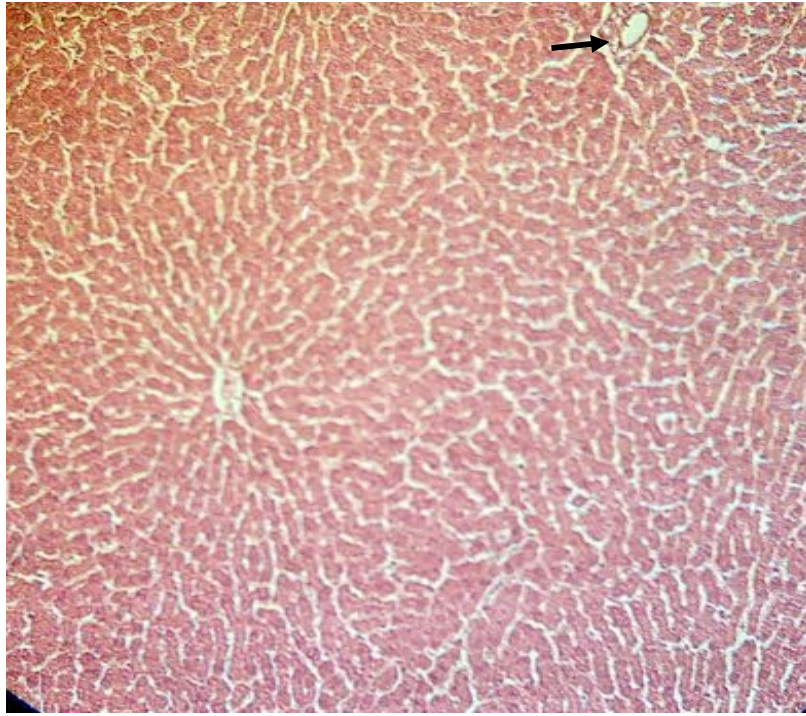
أما لدى الإناث فقد سجلنا ارتفاعا معنويا في نشاطية كلا من TGO , TGP , و ALP بالنسب 39.03 % و 80.14 % و 50.17 % على الترتيب , وهذا مقارنة بالمجموعة الشاهدة (الشكل 29).



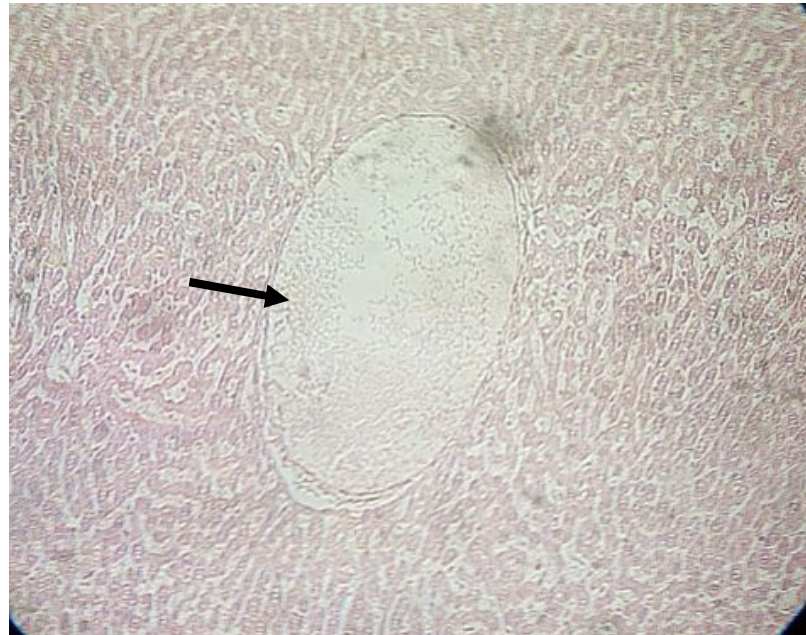
الشكل 29: العوامل المصلية TGO, TGP, ALP لجرذان إناث شاهدة وأخرى معالجة في ظروف السمية المزمنة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine. النتائج ممثلة بالمعدل \pm الخطأ المعياري (SD).

من خلال ملاحظة المقاطع النسيجية المجراة في كبد الجرذان المعالجة في ظروف السمية المزمنة مقارنة بكبد جرذان المجموعة الشاهدة، تبين محافظة كبد الجرذان المعالجة على شكل خلاياها و بنيتها الفصيوية ، مع حدوث تمدد في الوريد المركزي للفصييص (veine centrolobulaire), ولوحظت بؤر لنخرو حركة في خلايا Kupffer سواءا بالنسبة للجرذان الذكور أو الاناث المعالجة (الشكل 30).

أما المقاطع النسيجية المجراة في مخ هذه الجرذان فلم يلاحظ أي تغيير في بنيتها، باستثناء حدوث بعض الأديمات (الشكل 31).

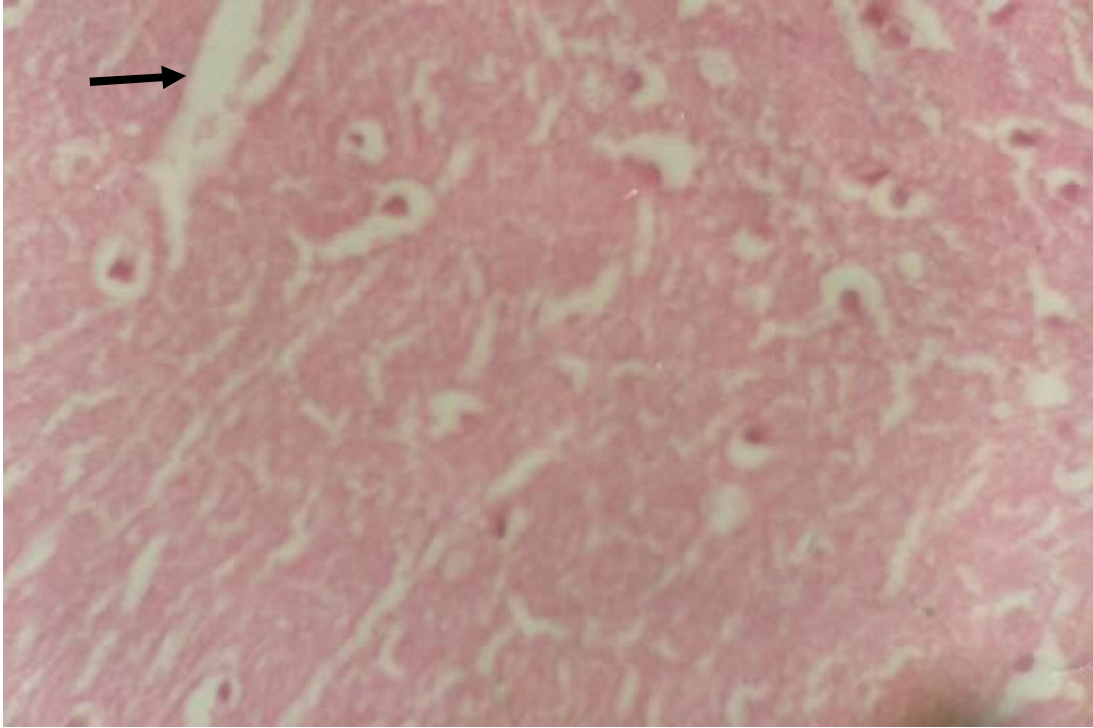


(ب)

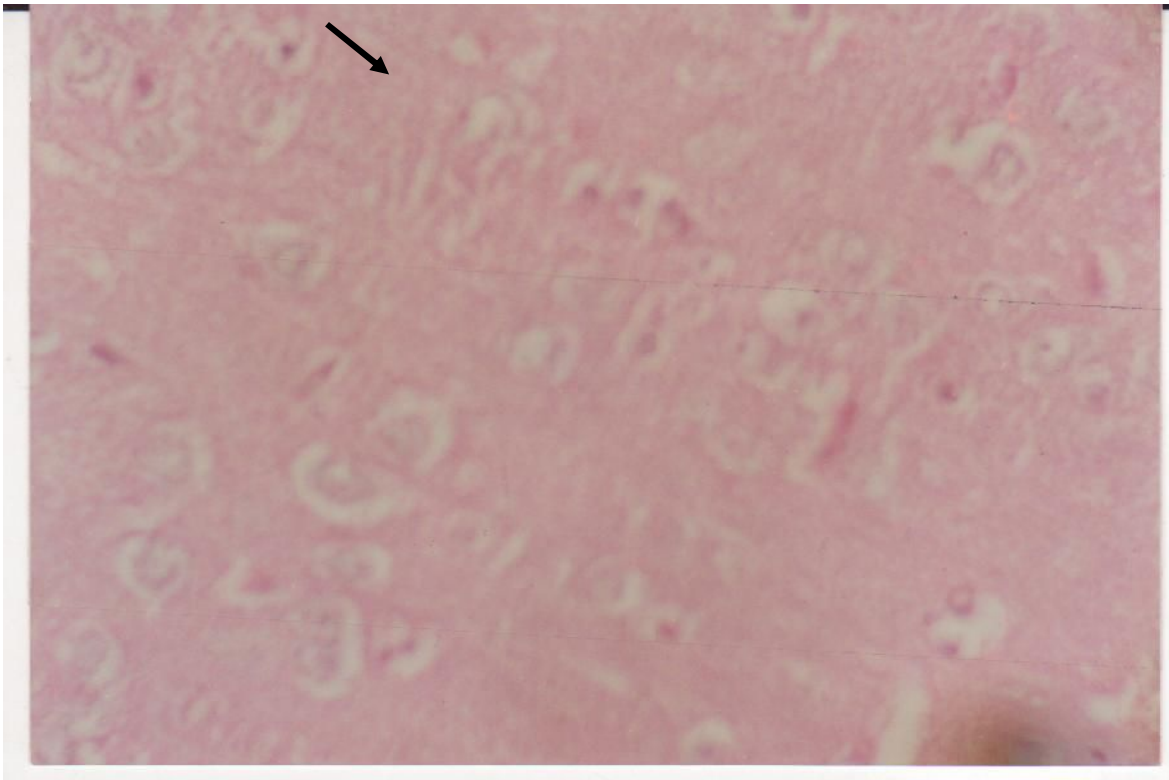


(أ)

الشكل 30 : مقاطع نسيجية لكبد جرذان ذكور معالجة (أ) حدوث تمدد و احتقان دموي في الوريد المركزي الفصيبي، و أخرى شاهدة (ب) معالجة في ظروف السمية المزمنة بالقلويدات الصناعية بجرعة 4.2مغ/كغ أتروبين و1.6 مغ/كغ سكوبولامين. التلوين باستعمال Eosine hématoxyline 100 X .



(أ)



(ب)

الشكل 31: مقاطع نسيجية لمخ جردان ذكور معالجة (أ) تشكل أديمات ، و أخرى شاهدة (ب) في ظروف السمية المزمنة بالقلويدات الصناعية بجرعة 4.2مغ/كغ أتروبين و 1.6 مغ/كغ سكوبولامين.

التلوين باستعمال Eosine hématoxyline . 400 X

2. IV المناقشة

تم التعرف على نبات *Datura stramonium* حسب المعطيات الوصفية لBruneton (1999) و Evans (2002). تستعمل نبتة *Datura stramonium* في العادات و التقاليد الطبية، لمعالجة الربو (EL Bazaoui et al., 2009; Prétorius and Marx, 2006) و كمحفز للجهاز العصبي المركزي وعلاج الإصابات الجلدية والأسنان (Gidado et al., 2007). كما ورد في عدة منشورات أنها تستعمل كمخدر (Aroukou et al., 2003; Chan, 2002; Birnes et al., 2002).

أصبحت الأنترنت مصدرا للتعرف على النبتة و استعمالاتها كمخدر وهي تشكل خطرا على الصحة العمومية، لأنها تسمح بالحصول على بذور النبتة من الباعة، والذي من الممكن أن يروج من استعمالها كمخدر (Vearrier and Greenberg, 2010). كما سجلت عدة حالات تسمم بهذه النبتة عند الأطفال (Bouzidi et al., 2000; Al-Shaikh and Sablay, 2005; Bouziri et al., 2011).

تعرف نبتة *Datura stramonium* باحتوائها على قلويدات تروبانية عالية السمية و التي من بينها الأتروبين و السكوبولامين ذات التأثير الفرماكولوجي العالي (Dugan et al., 1989; Desachy et al., 1997).

من السهل فصل القلويدات التروبانية و الكشف عنها باستعمال كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة من السهل فصل القلويدات التروبانية و الكشف عنها باستعمال كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة (Steenkamp et al., 2004; Bruneton, 1999; Papadoyannis et al., 1995)، إلا أن HPLC تعد من أهم التقنيات المستعملة في دراسة و تحليل القلويدات.

مكن استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة من فصل و التعرف على القلويدين، الأتروبين و السكوبولامين، الأكثر تواجدا في مستخلص القلويدات الكلية. كما سمحت HPLC بتقدير تركيز هذين القلويدين الأساسيين،

حيث تبين أن الأتروبين أكثر تركيزا من السكوبولامين، في حين لم نتمكن من التعرف على القلويدات الأخرى (شبه قلويدات) الموجودة بتراكيز منخفضة (El Bazaoui et al., 2009).

النتائج التجريبية المتحصل عليها و المتمثلة في فصل القلويدين، الأتروبين و السكوبولامين، وتقدير كمياتهما يتوافق و معطيات المراجع (Friedman, 2004; Miraldi et al., 2001).

تميزت البطاقة السريرية للجرذان الذكور و الإناث المعالجة بالمستخلص الكلي لبذور نبات *Datura stramonium* بزيادة ضربات القلب و هذا راجع لارتباط الأتروبين بالمستقبلات الميسكارينية M2 مما يؤدي الى قمع *tonus vagal* (Kenneth and Kelly, 2001)، صعوبة في التنفس و تهيج قوي و تشنج نتيجة إصابة الجهاز العصبي المركزي (توقف انتاج الأستيل كولين في مشابك الجهاز العصبي

المركزي) (Gouille *et al.*, 2004). في الحالة العامة تموت الحيوانات نتيجة توقف التنفس و الذي يكون مرفوقا بتشنج ، أما الحيوانات التي تبقى على قيد الحياة فإنها تعود إلى حالتها الطبيعية ، و هذا قد يرجع الى قدرتها الكبيرة على استقلاب القلويدات و طرحها (Hardman *et al.*, 1998).
الأعراض السريرية التي لوحظت عند الجرذان المعالجة بالقلويدات الكلية المستخلصة من بذور النبتة و المتمثلة في زيادة ضربات القلب وصعوبة في التنفس و التهيج ، هي نفسها التي لوحظت في تسممات حادة عند الإنسان (Bouziri *et al.*, 2011 ; Vearrier et Greenberg, 2010 ; Desachy,1997)

دراسة السمية الحادة للقلويدات الكلية المستخلصة من بذور النبتة لدى الجرذان الذكور و الإناث بهدف تحديد DL_{50} و باستعمال طريقة Bahrens سمح بتحديد قيمها و التي قدرت ب 450مغ/كغ عند الجرذان الذكور و 350مغ/كغ عند الجرذان الإناث.

من خلال القيم التجريبية ل DL_{50} (450 مغ/كغ و 350مغ/كغ) للجرذان الذكور و الإناث، يتبين أن الجرذان الإناث أكثر حساسية للقلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium*، و تعود هذه الحساسية إلى الاختلاف في الجنس و بالتالي الاختلاف في التركيبة الفيزيولوجية

من خلال نتائج DL_{50} المتحصل عليها (500 مغ/كغ < DL_{50} < 50 مغ/كغ) لمستخلص القلويدات الكلية لبذور النبتة فإنها تصنف ضمن المواد شديدة السمية ، حسب تصنيف المواد الكيماوية من قبل Frank (1992) و Pascoe (1983) و متوسطة السمية حسب Loomis و Hayes (1996).

يمكن تحديد سمية مادة ما من خلال المراقبة اليومية بالعين المجردة و قياس كمية الماء و الأكل المستهلكة،

قياس وزن الجسم و الأعضاء و دراسة لعوامل الدم و دراسة كيماوية للبول و دراسة بيوكيماوية التي تعكس وظيفة الأعضاء و دراسة باثولوجية (Steven et Gallo , 1989 ; Maruo *et al.* , 2003) .

يعد الكبد مركزا لاستقلاب و نزع سمية المواد الكيماوية المدخلة الى الجسم ، لذلك فهو عرضة للضرر الناتج عن المواد الكيماوية المختلفة (Udem *et al.* , 2009). و من العلامات الواضحة لتضرر الكبد

تسرب الإنزيمات الخلوية في البلازما ، فعندما يتضرر الغشاء الخلوي فإن العديد من الإنزيمات المتواجدة بصورة طبيعية في سيتوبلازما الخلية تحرر في مجرى الدم، و يعد تقدير TGO و TGP مؤشرا لتحديد سعة و نوع الضرر الذي ألحق بالخلايا الكبدية (Udem *et al.* , 2009 ; Kumar *et al.* , 2004). أما ارتفاع ALP فيدل على إعاقة صفراوية (Udem *et al.* , 2009 ; Kaneko *et al.*, 1997) .

و على هذا الأساس فإن الجرذان الذكور المعالجة بجرعة 100 مغ/كغ لم تعرف أي تغير في نشاطية هذه الإنزيمات خلال اليوم الأول والخامس من الحقن، في حين شهدت مجموعة الجرذان الإناث المعالجة في

نفس الظروف و بنفس الجرعة إرتفاعا معنويا في نشاطية TGO وارتفاعا في نشاطية TGP خلال اليوم الأول من الحقن لتعود الى القيم العادية بعد اليوم الخامس، وهذا ما قد يفسر بسرعة استقلاب و اطراح القلويدات و مستقبلاتها(Hardman et al., 1998).

كما لم يبين الفحص الميكروسكوبي للمقاطع النسيجية المجراة في كبد المجموعة المعالجة أي تغير في النسيج الكبدي و هذا مقارنة بالمجموعة الشاهدة ، مما قد يفسر بالقدرة الكبيرة للجرذ على الطرح السريع للقلويدات .

بينت دراسة العوامل الدموية للجرذان الذكور ارتفاعا معنويا في عدد كريات الدم الحمراء و الهيماتوكريت والهيموغلوبين خلال اليوم الأول و الخامس عند الجرذان الذكور، وهذا ما يمكن أن يفسر بالحاجة إلى الأوكسجين لإصلاح الأضرار الناجمة عن سمية القلويدات الكلية لبذور نبات *Datura stramonium* وانخفاض معنوي عند الجرذان الإناث في نفس الظروف التجريبية. يمكن أن يكون هذا التغير في العوامل الدموية ناتج عن فقدان كريات الدم الحمراء للماء حسب ما ورد عن [Dugan et al. \(1989\)](#). تبين النتائج التي تحصلنا عليها أن القلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium* قادرة على إحداث تغيرات في الكريات الدموية الحمراء.

هناك العديد من العوامل الكيميائية و الفيزيائية و لو بمستويات ضعيفة، تؤثر على السلوك والجهاز العصبي ، إلا أن تقدير الخطر الحقيقي و المحتمل لهذه المواد صعب لتعقد الجهاز العصبي (Khinkova, 1985). تنقل الحيوانات في الوسط الذي تعيش فيه أو حوله هو إجابة ذات أهمية كبيرة، و التي يمكن أن تتأثر بسهولة بالتغيرات التي من الممكن أن تحدث في الوسط بما في ذلك تعرضها إلى المواد السامة المؤثرة على الجهاز العصبي، لذلك يستعمل التنقل التلقائي للقوارض كثيرا في علم السموم (Reiter, 1978). يتكون نشاط التنقل من عدة أفعال، مثل التنقل عموديا و أفقيا و الشم و الإغتنال (Khinkova, 1985).

من خلال دراسة سلوك الحيوانات المعالجة في ظروف السمية الحادة، تبين تغير في عدد المربعات المسارة و الثقوب المستكشفة و عدد عمليات الغسل، حيث سجلنا خلال اليوم الخامس انخفاضا معنويا في عدد المربعات المسارة عند الجرذان الإناث و انخفاضا عند الذكور، في حين انخفضت العوامل الأخرى (عدد عمليات الغسل و الثقوب المستكشفة).

كما لم يبين الفحص الميكروسكوبي للمقاطع النسيجية المجراة في مخ المجموعة المعالجة أي تغير في النسيج المخي و هذا مقارنة بالمجموعة الشاهدة ، مما قد يفسر بالقدرة الكبيرة للجرذ على الطرح السريع للقلويدات .

بينت هذه الدراسة أن الجرذان الإناث هي نوعا ما أكثر حساسية من الجرذان الذكور للقلويدات الكلوية ليدور نبات *Datura stramonium*.

في حالة السمية شبه الحادة و لدى الجرذان المعالجة بالقلويدات الصناعية بالجرعتين 5.2 مغ/كغ sulfate d'atropine و 2.6 مغ/كغ bromide de scopolamine تحت الصفاق، تستعمل التغيرات في وزن الجسم كمؤشر للتأثير السلبي للأدوية و المواد السامة (El Hilaly et al., 2004). لم نسجل أي تغير معنوي في الوزن المكتسب للجرذان المعالجة و ذلك مقارنة بالجرذان الشاهدة ، هذه الملاحظات فيما يتعلق بوزن الجسم تتوافق مع المعطيات الحديثة ل (Gidado et al., 2007) و Crawford و Friedman (1990)، و الذين لم يلاحظوا أي تغير في وزن الجرذان المعالجة بمستخلص البذور.

باستثناء ارتفاع معنوي في الكتلة النسبية للرتتين لدى الجرذان الذكور، فإن الأعضاء الأخرى لم تعرف أي تغير معنوي سواء بالنسبة للجرذان الذكور أو الإناث المعالجة و ذلك مقارنة بالمجموعة الشاهدة. لم تشهد العوامل المصلية TGO و TGP و ALP أي تغير معنوي لدى الجرذان الإناث المعالجة في حين كان التغير واضحا عند الجرذان الذكور وتضمن ارتفاعا في TGO و TGP و ALP المصلية . ارتفاع TGO و TGP تعكس ضرر الأنسجة التي تسربت من خلاياها الإنزيمات إلى الدم. يتواجد TGO بكميات عالية في القلب و الكبد في حين TGP أكثر نشاطا في الكبد. يتواجد ALP في معظم الأنسجة بما فيها العظام و الكبد والكليتين و يكون ارتفاعه إما نتيجة إصابة نشاط الخلايا العظمية ، إضعاف الخلايا الكبدية أو انسداد في المرارة (Maruo et al., 2003 ; Udem et al., 2009).

تم التحقق من هذه النتائج البيوكيماوية بإجراء مقاطع نسيجية على مستوى الكبد، و التي تبين من خلالها حدوث بؤر لنخر (foyers de nécroses) مع محافظة الكبد على بنيتها الفصيوية، لدى الجرذان الذكور المعالجة في ظروف السمية و هذا ما يتوافق مع ما تحصل عليه Adekomi et al. سنة 2011 في دراسة أجراها على جرذان أخذت لدخان أوراق نبات *Datura stramonium*، في حين لم يتحصل (1997) Piva et al. في دراسة أجراها على خنازير تناولت القلويدات الصناعية ممزوجة بعلف الحيوانات لمدة 16 و 46 يوم على أي تغيرات في النسيج الكبدي . كما لوحظت في هذه المقاطع النسيجية تمدد و احتقان دموي في الوريد الفصيوي المركزي، و هو ما يتوافق مع النتائج التي تحصل عليها Binev et al (2006) . عند أحصنة تناولوا علفا ممزوجا بالنبتة لمدة 7 أيام، كما سجل تشوه في نمو كبد الأحصنة. إن هذه النتائج البيوكيماوية و المقاطع النسيجية تدل على معاناة الخلايا الكبدية للجرذان الذكور المعالجة بالقلويدات التروبانية (atropine ,scopolamine).

أما عند الجرذان الإناث المعالجة فلم نلاحظ أي تغيرات معتبرة في النسيج الكبدي مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

بينت النتائج المتحصل عليها نتيجة دراسة سمية القلويدات الصناعية (sulfate d'atropine, bromide de scopolamine) في ظروف السمية شبه الحادة تغيرات في العوامل الدموية عند الجرذان الذكور، حيث سجلنا انخفاضا في عدد كريات الدم الحمراء و في تركيز الهيموغلوبين و الهيماتوكريت بعد تعرضها للقلويدات لمدة أربع أسابيع، وقد اقترح أن إصابة العوامل الدموية راجع إلى خروج الماء (déshydratation) من الخلايا الدموية، و هذا مطابق لما يعرف عن الأتروبين في إحداث العطش و جفاف الفم (Dugan et al., 1989). بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تكون هناك علاقة بين كريات الدم الحمراء وتضرر الخلايا الكبدية.

من خلال دراسة سلوك الحيوانات المعالجة في ظروف السمية شبه الحادة، تبين تغير في عدد المربعات المسارة و الثقوب المستكشفة لدى الجرذان الذكور والإناث مقارنة بالمجموعة الشاهدة، حيث سجلنا ارتفاعا معنويا في عدد الثقوب المستكشفة عند الجرذان الذكور وارتفاع في عدد المربعات المسارة. وهذا قد يفسر بانخفاض القدرات المعرفية للجرذان نتيجة ارتباط الأتروبين بالمستقبلات الميسكارينية M1 في المخ (Dangoumau, 2006).

من خلال دراسة المقاطع النسيجية التي أجريت في مخ الجرذان الذكور والإناث المعالجة بدى أنه ليس هناك تغيرات في أنسجة المخ، وذلك مقارنة بالجرذان الشاهدة، حيث لم نلاحظ حدوث أديمات أو نكرزة أو إحتقان دموي كما لم نلاحظ أي تغيرات في نسيج المخ. من خلال الدراسة السمية المزمنة لمدة 120 يوم للقلويدات الصناعية على جرذان ذكور و إناث معالجة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine نموا عاديًا مقارنة بالمجموعة الشاهدة. (أتروبين وسكوبولامين).

أبدت دراسة السمية المزمنة لمدة 120 يوم للقلويدات الصناعية على جرذان ذكور و إناث معالجة بجرعة 4.2 مغ/كغ atropine و 1.6 مغ/كغ scopolamine نموا عاديًا مقارنة بالمجموعة الشاهدة. لم نسجل انخفاضا معنويا في الوزن المكتسب للجرذان الذكور المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهدة، في حين سجلنا فرقا معنويا في الوزن المكتسب للجرذان الإناث المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهدة. كما سجلنا انخفاضا معنيا في الكتلة النسبية للكبد لدى الجرذان الذكور و انخفاضا معنويا في الكتلة النسبية للكليتين عند الجرذان الإناث و هذا ما لا يتطابق مع ما تحصل عليه (Dugan et al., 1989) والذي كانت دراسته على جرذان تناولت العلف المكعب النموذجي ممزوج ببذور نبات *Datura stramonium* بتركيز 5% حيث تحصل في نهايتها على زيادة في الكتلة النسبية للكبد وانخفاض في وزن الجرذان المعالجة.

يمكن أن ترجع سمية بذور *Datura stramonium* إلى القلويدات و مكونات أخرى متواجدة بها.

تبيين من خلال التجارب المزمنة ارتفاع في مستوى TGO و TGP عند الجرذان الذكور و الإناث ، وهذا ما يدل على الضرر الذي ألحق بالعضو (El Hilaly *et al.*, 2004). لم يتم البحث في آلية الضرر لصعوبة دراسة العوامل التوكسيكوديناميكية.

يمكن أن تكون هناك علاقة بين كريات الدم الحمراء و الهيموغلوبين و الهيماتوكريت وارتفاع نشاط Transaminase و خاصة TGP. فانخفاض عدد كريات الدم الحمراء عند الجرذان الذكور يمكن أن يسند الى الارتفاع في TGP. هذا الأخير الذي يعد مؤشرا لتضرر الكبد. وإن كان كذلك فإن هذا سيؤدي إلى توقف بناء البروتينات المصلية في الكبد، مما يجعل نقي العظم ليس له كمية كافية من البروتينات لبناء كريات الدم الحمراء. كما يمكن أن يكون هذا التغيير في العوامل الدموية راجع إلى خروج الماء من كريات الدم الحمراء حسب ما ورد عن Dugan *et al.* (1989).

تم التحقق من هذه النتائج البيوكيماوية بإجراء مقاطع نسيجية على مستوى الكبد ، و التي تبين من خلالها حدوث بؤر لنخر (foyers nécroses) لدى الجرذان المعالجة في ظروف السمية المزمنة و هذه النتائج لا تتوافق مع ما تحصل عليه . Dugan *et al.* (1989) ، و . Piva *et al.* (1997) عند خنازير، تناولوا علف ملوث بالقلويدات الصناعية لمدة 76 يوم. وهذا الاختلاف في النتائج يمكن أن يعود الى الاختلاف في كمية القلويدات وطريقة دخولها الى أجسام الحيوانات .

كما لوحظت في هذه المقاطع النسيجية تمدد و احتقان دموي في الوريد الفصيبي المركزي ، و هو ما يتوافق مع النتائج التي تحصل عليها . Binev *et al.* (2006) ، كما سجلنا حركة لخلايا Kuppfer . إن هذه النتائج البيوكيماوية و المقاطع النسيجية تدل على معاناة الخلايا الكبدية للجرذان المعالجة بالقلويدات التروبانية (atropine ,scopolamine).

من خلال دراسة سلوك الحيوانات المعالجة في ظروف السمية المزمنة باستعمال الحقل المكشوف ، تبين تغيير في عدد المربعات المسارة و الثقوب المستكشفة لدى الجرذان الذكور و الإناث مقارنة بالمجموعة الشاهدة، حيث سجلنا ارتفاعا معنويا في عدد الثقوب المستكشفة و المربعات المسارة عند الجرذان الذكور. وهذا قد يفسر بانخفاض القدرات المعرفية للجرذان نتيجة ارتباط الأتروبين بالمستقبلات الميسكارينية M1 في المخ (Dangoumau , 2006)، كما عرفت الجرذان الإناث تغييرات طفيفة غير معنوية في سلوكها مقارنة بالمجموعة الشاهدة. و يبدووا من خلال هذه النتائج أن القلويدات لها تأثير على ذاكرة الجرذان الذكور أكثر منه على ذاكرة الإناث.

من خلال دراسة المقاطع النسيجية التي أجريت في مخ الجرذان الذكور و الإناث المعالجة بدى أنه ليس هناك تغييرات في أنسجة المخ، وذلك مقارنة بالجرذان الشاهدة، حيث لم نلاحظ حدوث سوى أديمات ، في حين لم نلاحظ حدوث نكرزة أو إحتقان دموي.

تعد كريات الدم الحمراء الخلايا الأكثر تواجدا في الجسم، يقدر قطرها ب 8 ميكرومتر و تظهر بشكل قرص ثنائي التفرع، غير منواة، تعيش مدة 120 يوم (Murray, 2003). وهي أكثر خلايا الجسم ديناميكية، تحتوي على أكثر من 400 جزيئة هيموغلوبين، أي ما يعادل 95% من وزنها الجاف، للقيام بوظيفة نقل الأوكسجين (Martin, 1983)، وإن أي ظروف مرضية أو فيزيولوجية تؤثر على كريات الدم الحمراء تنعكس سلبا على وظيفتها، وهذا ما قد يضر الجسم كله (Agbor et al., 2005).

تسمح تركيبة الغشاء البلازمي لكريات الدم الحمراء بالنفاذية الانتقائية للمواد والمعلومات (Lehninger, 1989).

يحدد قياس قدرة خلايا الدم الحمراء لتحمل الضغط الأسموزي مؤشر الضغط الأسموزي ، وهو عبارة عن اختبار يستعمل للتحقق من استقرار بنية الغشاء واستقرار وظيفته (Krogmeiger et al., 1993) . يرتبط تركيب غشاء كريات الدم الحمراء من أحماض دهنية وفوسفوليبيدات وكوليستيرول ارتباطا وثيقا باستقراره واستقرار وظيفته، وحاليا يعتبر Aldrich et al. (2006) أنه حتى شكل وقد وعدد أنوية خلايا الدم الحمراء، هي عوامل فيزيولوجية أخرى يمكن أن تؤثر بشكل معنوي على نفاذية الغشاء واستقراره. بعض المركبات تؤثر بشكل معتبر على سلامة غشاء كريات الدم الحمراء و ذلك بالتماس المباشر مع الجزيئات المكونة للغشاء البلازمي (Champe et al., 2005). في حين مركبات أخرى تؤثر على بعض إنزيمات الأوكسدة و الإرجاع لكريات الدم الحمراء، مما قد يعرض سلامة غشائها إلى الضرر (Glutathionréductase, glutathion peroxydase, glucose-6-phosphate déshydrogénase) (Berker et al., 1995; Mayes, 1983).

يمكن أن يفسر تحلل كريات الدم الحمراء في المخبر (in vitro) بالتأثير المباشر لمستخلص القلويدات الكلية للنباتة على الجزيئات البيولوجية التي تكون البنية الفسيفسائية للغشاء البلازمي، حيث وجد أن الجرعة المحللة ل 50% من كريات الدم الحمراء للجرذان الذكور منخفضة (= 2.375 EC₅₀مغ/مل).

تبين من خلال دراسة الدم أثناء السمية شبه الحادة و المزمنة، عند الجرذان الذكور انخفاضا في عدد كريات الدم الحمراء والهيموغلوبين و الهيماتوكريت و قد تم التأكد من ذلك من خلال اختبار هشاشة كريات الدم الحمراء لجرذان ذكور معالجة بالقلويدات وأخرى شاهدة، حيث وجد أن هناك انخفاضا معنويا في المقاومة الأسموزية لكريات الدم الحمراء للجرذان المعالجة مقارنة بكريات الدم الحمراء للمجموعة الشاهدة.

الخلاصة

1- عوامل التسمم الحاد بقلويدات *Datura stramonium* (DL_{50} عند الجرذان الذكور و الإناث)
(تصنف القلويدات ضمن مجموعة المواد الخطيرة جدا .

2- السمية الحادة لقلويدات *Datura stramonium* باستعمال الجرعة 100مغ/كغ، تميزت :

• ارتفاع معنوي في كريات الدم الحمراء و الهيموغلوبين و الهيماتوكريت عند الجرذان الذكور، وانخفاض معنوي عند الجرذان الإناث.

• العوامل البيوكيماوية (TGO , TGP, ALP) و الأنسجة الكبدية لم تشهد تغيرات معنوية.

• تغير في سلوك الحيوانات الإناث، مع عدم ملاحظة تغيرات في البنية النسيجية للمخ.

من خلال دراسة السمية الحادة للقلويدات الكلية لنبات *Datura stramonium* ، تبين أن الجرذان الإناث أكثر حساسية من الجرذان الذكور.

3- السمية شبه الحادة باستعمال القلويدات الصناعية تميز ب:

• انخفاض معنوي في كريات الدم الحمراء و الهيموغلوبين و الهيماتوكريت عند الجرذان الذكور.

• تغيرات معنوية في العوامل البيوكيماوية (TGO , TGP, ALP) و الأنسجة الكبدية عند الجرذان الذكور.

• تغير في سلوك الجرذان الذكور، مع عدم ملاحظة تغيرات في البنية النسيجية للمخ.

من خلال دراسة السمية شبه الحادة للقلويدات الصناعية، تبين أن الجرذان الذكور أكثر حساسية من الجرذان الإناث.

4- السمية المزمنة باستعمال القلويدات الصناعية تميز ب:

• انخفاض معنوي في كريات الدم الحمراء و الهيموغلوبين و الهيماتوكريت عند الجرذان الذكور.

• تغيرات معنوية في العوامل البيوكيماوية (TGO , TGP, ALP) و الأنسجة الكبدية عند الجرذان الذكور و الإناث.

• تغير في سلوك الجرذان الذكور، مع تغيرات في البنية النسيجية للمخ.

من خلال دراسة السمية المزمنة للقلويدات الصناعية، تبين أن الجرذان الذكور أكثر حساسية من الجرذان الإناث.

خلاصة عامة

بيّنت مجموع المعطيات المرجعية و التجريبية أن نبتة *Datura stramonium* هي نبتة سامة. من خلال دراسة السمية الحادة للقلويدات الكلوية للنبتة على الجرذان تبين غياب حالات الوفيات، و هذا يفسر قدرة الجرذان على الإستقلاب الجيد (الطرح السريع) لقلويدات نبتة *Datura stramonium*. تبين من خلال دراسة السمية شبه الحادة للقلويدات الصناعية (Sulfate d'atropine و bromide de scopolamine)، أن لهذه الأخيرة تأثير سمي على كبد الجرذان الذكور، و غيابه على الجرذان الإناث، و هو ما يتوافق مع الدراسات التي أجراها *Gidado et al.* سنة 2007. يتضح من خلال هذه النتائج أن هناك اختلاف في حساسية الجنس عند الجرذان. دراسة السمية المزمنة لمدة 120 يوم للقلويدات الصناعية، بيّنت أن لهذه الأخيرة فعل تسممي على كبد و مخ الجرذان الذكور و الإناث. إن التغيرات الملاحظة في سلوك الحيوانات المعالجة خلال دراسة السمية الحادة و شبه الحادة و المزمنة، تدعو إلى دراسة معمقة للعوامل البيوكيماوية و النسيجية للمخ. بصفة عامة إن غياب حالات الوفيات و أعراض التسمم السريرية الثقيلة تبين ضعف حساسية الجرذان لقلويدات نبتة *Datura stramonium*، لذلك فإن البحث عن حيوان نموذجي آخر أكثر حساسية لهذه القلويدات من الجرذ أمر ضروري لاستقراء (extrapoler) نتائج التجارب على الإنسان.

المراجع

أحمد عيسى. 1981 . معجم أسماء النباتات. الرائد العربي. بيروت.
بسام بدوي الحلاق و ربي عوني السعيد.2008. علم الدواء الحديث. الطبعة الأولى، مكتبة المجتمع العربي للنشر و التوزيع. عمان.

References bibliographiques

Adekomi, D.A., Musa, A.A., Tijani, A.A., Adeniyi, T.D., Usman, B. 2011. Exposure to smoke extract of *Datura stramonium* leaf : Some of its effects on the heart, liver, lungs, kidneys and testes of males Sprague Dawley rats. *Journal of pharmacognosy and phytotherapy*, 3: 67-75.

Agbor, G.A., Oben, J.E., Ngogang, J.Y. 2005. Haematinic activity of *Hibiscus cannabinus*. *African Journal of Biotechnology*, 4:833-837.

Aldrich, K. J., Saunders, D.K., Sievert, L. M., Sievert, G. 2006. Comparison of erythrocyte osmotic fragility among amphibians, reptiles, birds and mammals. *Transactions of Kansas Academy of Science*, 109: 149-158.

Al-Shaikh, A.M. and Sablay, Z.M. 2005. Hallucinogenic plant poisoning in children. *Saudi medical journal*, 26: 118-121.

Antov, G., Zaikov, C., Bouzidi, A., Mitova, S., Michaelova, A., Halkova, J. and Choumkov, N.1991. Biochemical and histological changes after acute oral poisoning with the acetanilide herbicide acetochlor. *Journal de toxicologie clinique et expérimentale*, 11: 349-356.

Aroukou, H., Matray, M.D., Bragança, C., Mpaka, J.P., Chinello, L., Castaing, F., Bartou, C. and Poisot, D. 2003. Voluntary poisoning by ingestion of *Datura stramonium*. Another cause of hospitalization in youth seeking strong sensations. *Annales de médecine interne*, 154: 1S46-1S50.

Baba-Aissa , F .,1990 . Les plantes médicinales en Algérie. Bouchène et Ad .Diwan, Alger .

Barreira , J.C., **Ferreira**, I.C., **Oliveira**, M.B., **Pereira**, J.A. 2008. Antioxidant activity and bioactive compounds of ten Portuguese regional and commercial almond cultivars. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 2230–2235.

Beasley, V. 1999. Toxicant that affect the Autonomic Nervous System (and in some cases, Voluntary Nerves as well. ED. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York.

Ben Ghezala, H., Kouraichi, N., Brahmi, N., El Ghord, H., Thabet, H. et Amamou, M. 2011. Intoxication aiguë par les plantes. *Journal européen des urgences*, 21: 266.

- Berker**, K, Gui, M., Schirmer, R.H. 1995. Inhibition of human glutathione reductase by S-nitroglutathione . *European Journal of Biochemistry*, 234: 472-478.
- Berny**, P., Caloni, F., Croubels, S., Sachana, M., Vandenbroucke, V., Davanzo, F. and Guitart, R. 2010. Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *The Veterinary Journal*, 183: 255-259.
- Bertholdy** , Thomas . 2005. Etude de l'atropie chez les équidés. Etudes comparatives de son traitement chez l'homme et chez le cheval. Thèse Doctorat vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de Lyon, Université Claude Bernard - Lyon 1.
- Bezinger** , L ., Pinkas , B. M ., Torck , M ., 1990 . Plantes médicinales des régions tempérées. 4^{ème} éd. Maloine S.A. Paris.
- Binev**, R., Valchev, I. and Niklov, J. 2006. Hematological studies on Jimson weed (*Datura stramonium*) intoxication in horses. *Trakia Journal of Science*, 4:43-48.
- Birmes**, P., Chounet, V., Mazerolles, M., Cathala, B., Schmitt, L. and Lauque, D. 2002. Self-poisoning with *Datura stramonium*: 3 case report. *Presse médicale*, 30: 69-72.
- Beloud**, A. 1998. Etymologie des noms des plantes du Bassin méditerranéen. OPU, ALGER.
- Berkov**, S., Zayed, R. and Doncheva, T. 2006. Alkaloid patterns in some varieties of *Datura stramonium*. *Fitoterapia*, 77: 179-182.
- Bonnier**, G. 1990. La grande flore en couleurs. Belin, Paris.
- Botha**, C.J. and Penrith, M.L. 2009. Potential plant poisonings in dogs and cats in southern Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*, 80: 63-74.
- Boulos**, L. 1983. Medicinal plants of North-Africa. Library of Congress Cataloging Publication, Algonac, Michigan.
- Bouzidi**, A., Mahdeb, N., Allouche, L. and Houcher, B. 2002. Etudes épidémiologiques sur les plantes toxiques dans les régions de Sétif et Bordj Bou Arreridj. Algérie. *Bulletin d'information Toxicologique*. 18: 5-10.
- Bouziri**, A., Hamdi, A., Borgi, A., Belhadj, S., Fitouri, Z., Menif, K., Benjaballah, N. 2011. *Datura stramonium* L. poisoning in a geophagous child: a case report. *International Journal of Emergency Medicine*, 4: 31-35.
- Boyd**, C.E., Dering, J.P. 1996. Medicinal and hallucinogenic plants identified in the sediments and pictographs of the Lower Pecos Texas Archaic. *Antiquity* , 70: 256-275
- Bruneton**, J. 1999. Pharmacognosie, phytochimie , plantes médicinales. 3^{ème} édition, Lavoisier, Paris.
- Burns**, M.J., Linden, C.H., Graudins, A., Brown, M.R., Fletcher, E.K. 1999. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, 35: 374-381.

Carpano , S ., Spegazzini , E ., Nayera , M ., 1990 . Parametro para la caracterización micrografica de solanaceas empleadas en infusion O funatorios psicoactivos . *Acta farmaceutica bonaerense*, 9: 101-109 .

Champe, P.C., Harvey, R.A., Ferrier, D.R. 2005. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. Jaypee Brother Medical Publishers, New Delhi

Chan, K. 2002. Jimson Weed Poisoning—A Case Report. *The Permanente journal*, 6: 28-30.

Charpin, D., J Orehek, J., Velardocchio, J.M. 1979. Bronchodilator effects of antiasthmatic cigarette smoke (*Datura stramonium*). *Thorax*, 34: 259–261

Cheeke, P. R., Shull, L. R. 1985. Natural toxicants in feeds and poisonous plants. AVI Publishing Company, Westport, Connecticut, USA.

Chollet S, Papet Y, Mura P. and Brunet B. 2010. Détermination des teneurs en atropine et scopolamine de différentes espèces sauvages et ornementales du genre *Datura*. *Annales De Toxicologie Analytique*, 22: 173-179.

Chwalek, M. 2004, Hémisynthèse de saponosides à hédragenine. Etude de l'influence de la chaîne osidique sur l'activité hémolytique. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Reims Champagne-Ardennes. France.

Cohen, Y. 1990. Pharmacologie. 3^{ème} éd. Masson, Paris.

Cohen, S., Berny, C., Meyran, S., Mialon, A., Manchon, M. 2003. Intoxication volontaire par une tisane de feuilles de *Datura*. *Annales De Toxicologie Analytique*, 15: 287-291.

Conklin , M.E. 1976. Genetic and biochemical Aspect of the development of *Datura* , Monographic in development Biology. Karger, New York.

Cooper, M.R., Johnson, A.W., 1984. Poisonous plants in Britain and their effects on animal and man. Her Majesty's stationery Office, London.

Couplan, F. et Styner, E. 2000. Guide des plantes sauvages comestibles et toxiques. Delachaux & Niestle, Suisse.

Crawford, L., Fredman, M. 1990. The effects of low levels of dietary toxic weed seeds (jimson weed, *Datura stramonium* and sicklepod, *Cassia obtusifolia*) on the relative size of rat liver and levels and function of cytochrome P-450. *Toxicology Letters*, 54: 175-181.

Dangoumau, J . 2006 . Pharmacologie Générale. Edition 2006, Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2.

Dardenne , P. 1958. Les intoxications. J.B. Bailliere et fils, Paris.

- Davore P. b.** 2004. Anticholinergic herbal poisoning: A case report. *Acta Clinica Croatia*, 43 : 289-292.
- Debuigne , G.** 1984. Larousse des plantes qui guérissent – Librairie Larousse. Paris.
- Graham, L.P.** 2003. Chimie pharmaceutique. 2^{ème} Ed , De Boeck, Bruxelles.
- Desachy, A., Frois, B., Vignon, P., Roustan, J. and Gay,R.** 1997. Uncommon poisoning by *Datura stramonium*; two case reports. *Réanimation et Urgences*, 6: 51-53.
- Dewitt, M.S., Swain, R., Gibson, J.R.** 1997. The dangers of Jimson weed and its abuse by teenagers in the Kanawha valley of west Virginia. *The West Virginia medical Journal*, 93: 182-185.
- Dietmar, A.** 1996. Quelle est donc cette fleur. Nathan, Paris.
- Diker, D., Markovitz, D., Rothman, M. Sendovski, U.** 2006. Coma as presenting sign of *Datura stramonium* seed tea poisoning. *European journal of internal Medicine*, 18: 336-338.
- Djibo, A. and Bouzou, S.B.** 2000. Acute intoxication with "sobi-lobi" (*Datura*). Four cases in Niger. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 4: 294-297.
- Djilani, A. et Legseir, B.** 2004. Extraction of atropine by ultrasounds in different solvent systems. *Fitoterapia*, 76: 148-152.
- Dugan, G.M., Gumbmann. M.R. and Friedman, M.** 1989. Toxicological evaluation of Jimson Weed (*Datura stramonium*) seed. *Food and Chemical Toxicology*, 27: 501-510.
- Duke, G.A.** 1985. CRC hand book of medicinal herbs. CRC Press, Boca Raton, Floride.
- El Dirdiri ,N ., Wasfi , I.A ., Adam ,S.E., Edors , G.T .,** 1981 . Toxicity of *Datura stramonium* L . to sheep and goats . *Veterinary & Human Toxicology*. 23: 241-246.
- El Bazaoui, A., Stambouli, H., Bellimam, MA., et Soulaymani, A.** 2009. Détermination des alcaloïdes tropaniques des graines du *Datura stramonium* L. par CPG/SM et CL/SM. *Annales de toxicologie analytique*, 21: 183-188.
- El Hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B** (2004). Acute and chronic toxicological studies of *Ajuga Ivan* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 91: 43-50.
- Ergin, U. , Günay S. , Anne A. , Berna K. , Gülten Ö. , Ercan O. , Sevda P.** 2004 . Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 287-296.
- Evans, W.C.** 2002. Pharmacognosy. 15th Edition, Saunders, London.
- Fabre, R. et Truhaut.** 1965. Précis de toxicologie. Tome II, Société d'édition d'enseignement supérieur, Paris.

Fan D. 2005. Effects of glyphosate, chlorsulfuron, and methyl jasmonate on growth and alkaloid biosynthesis of jimsonweed (*Datura stramonium* L.). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 82: 16-26.

Feeghaty, D.A. 1982. Atropine poisoning: Jimsonweed. *Journal emergency medical*, 8:139-141.

Fereshte, E ., Morteza Y., Tafakori , V. 2005. Antimicrobial activity of *Datura innoxia* and *Datura stramonium*. *Fitoterapia*, 76: 118-20.

Forrester, M.B. 2006. Jimsonweed (*Datura stramonium*) exposures in Texas, 1998-2004. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 69: 1757-1762.

Francis, P.D ., Clarke , C.F ., 1999 . Angel trumpet lily poisoning in five adolescents: Clinical finding and management. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 35: 93-95.

Francisco, J ., Ayalas , J.A., Kiger ,J.A. 1987 . Modern genetics. 2^{sd} ed . Zemisdar , Sofia.

Francis, P.D., Clarke, C.F., 1999. Angel trumpet lily poisoning in five adolescents : Clinical finding and management . *Journal of Paediatrics and Child Health*, 35: 93-95.

Francisco, J ., Ayalas , J.A., Kiger ,J.A. 1987 . Modern genetics. 2^{sd} ed . Zemisdar , Sofia.

Frank, C. LU. 1992. Toxicologie, Données générales, procédures d'évaluations, Organes cibles, évaluation du risques. Masson, Paris.

Friedman, M. 2004. Analysis of biologically active compounds in potatoes (*Solanum tuberosum*),tomatoes (*Lycopersicon esculentum*), and jimsonweed (*Datura stramonium*) seeds. *Journal of Chromatography*, 1054: 143 – 155.

Friedman, M. and Levin, C.E. 1989. Composition of Jimson Weed (*Datura stramonium*) Seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 37:998-1005.

Froberg, F., Danyal, I., Furbee, B. 2007. *Plants Poisoning. Emergency Medicine Clinics of North America*, 25: 375-433.

Ganong, W.F. 2005. Physiologie médicale. Masson, Paris.

Garcia, S.M., Weaver, K., Moskowitz G.B., Darley J.M. 2002. Crowded Minds: The Implicit Byster Effect. *Journal of Personality and Social Psychology*. 83: 843-853.

Gaillard, Y., Cheze, M., Pépin, G. 2001. Intoxications humaines par les végétaux supérieurs : revue de la littérature. *Annales de biologie clinique*, 59 :764-765.

Gaule, J.Pi., Pepin G ., Lacroix , C . 2004. Botanique, chimie et toxicologie des solanacées : belladone , datura , jusquiame , mandragore . *Annales de toxicologie analytique*, 16: 22-35.

Genovais, L .1973 . Mutations biochimiques chez les végétaux supérieurs. Masson, Paris.

- Gerber, R., Naudé, T.W. And De Kock, S.S.** 2006. Confirmed *Datura* poisoning in a horse most probably due to *Datura ferox* in contaminated tefhay. *Journal of the South African Veterinary Association*, 77: 86-9.
- Gidado, A., Zainab, A.A., Hadiza, M.U., Serah, D.P., Anas, H.Y. and Milala, M.A.** 2007. Toxicity studies of ethanol extract of leaves of *Datura stramonium* in rats. *African Journal of Biotechnology*, 6: 1012-1015.
- Goldfrank, LR.** 1994. Goldfrank's toxicologic emergencies. 5th ed. Appleton and Lange. Norwalk, Connecticut.
- Goodwin, T.W., Mercer, E.I.** 1983. Introduction to plant biochemistry. 2^{sd} Ed. Pergamon press, Oxford.
- Gowdy, JM.** 1972. Stramonium intoxication: review of symptomatology in 212 cases. *Journal of the American Medical Association*, 221 :585–587.
- Grynkiewicz, G., and Gadzikowska, M.** 2008. Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. *Pharmacological Reports*, 60: 439-463.
- Guignard, J.L., Cosson, L. et Henry, M.** 1985. Abrégé de phytochimie. 5^{ème} Ed. Masson, Paris.
- Guinochet, M. & Vilmorin, R.** 1973. Flore de France. CNRS, Paris.
- Guitart, R., Croubels, S., Caloni, F., Sachana, M., Davanzo, F., Vandembroucke, V. and Berny, P.** 2010. Animal poisoning in Europe. Part 1: Farm livestock and poultry. *The Veterinary Journal*, 183: 249-254.
- Hammer, K., Romeike, A., Tittel, C.** 1983. Vorarbeiten zur monographischen Darstellung von Wildpflanzensortimenten: *Datura L. Kulturpflanze*, 31: 13–75.
- Hansen, P., Clert, B.** 2002. Anisocoria in the dog provoked by toxic contact with an ornamental plant: *Datura stramonium*. *Veterinary ophthalmology*, 4: 277-279.
- Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G.** 1998. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9^{ème} éd. McGraw-Hill, London.
- Hartman, T., Witte, L., Oprah, F., Toppel, G.,** 1986. Reinvestigation of the alkaloid composition of atropa belladonna plant , root cultures and cell suspension cultures. *Planta Medica* , 52: 390-395.
- Hayman, J.** 1985. *Datura* poisoning – The angel's trumpet. *Pathology*, 17: 465-466.
- Henri, A., Marie-Dominique M., Coralie B., Jean-Pierre M., Laure C., Françoise C., Christine BARTOU., Daniel P.** 2003. L'intoxication volontaire par l'ingestion de *Datura stramonium*. *Annales de Médecine Interne*, 154, Hors-Serie I,1546-1550.

- Heywood**, H . 1996. Les plantes à la fleur : 306 familles de la flore mondiale. Nathan, Paris.
- Jastak**, J.T. 1985. Physostigmine : An antidote for excessive central nervous system depression or paradoxical rage reactions resulting from intravenous diazepam. *Anesthesia progress*, 32: 87-92.
- Kaneko**, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. 1997. Clinical biochemistry of domestic animals. 5th ed. Academic Press, San Diego.
- Karlin**, A. 2002. Emerging structure of the Nicotinic Acetylcholine receptors. *Nature Reviews Neuroscience*, 3: 102-114.
- Keeler**, R.F. 1981. Absence of arthrogryposis in newborn Hampshire pigs from sows ingesting toxic levels of jimsonweed during gestation. *Veterinary and human toxicology*, 23: 413-415.
- Kenneth**, J. B. and Kelly, D. R. 2001. Muscarinic receptor agonists and antagonists. *Molécules*, 6:142-193.
- Khinkova**, L.1985. Système nerveux – méthodes physiologiques. IN : Kalayanova, F. Toxicologie hygiénique. Medicina i fiskoultoura, Sofia.
- Khosravani**, N., Ekstrom, J., Birkhed, D. 2007. Intraoral stimulation of salivary secretion with the cholinesterase inhibitor physostigmine as mouth spray: A pilot study in the healthy volunteers. *Archives of oral Biology*, 52: 1097-1101.
- Kirchhoff**, C., Bitar, Y., Ebel, S. and Holzgrabe, U.2004. Analysis of atropine, its degradation products and related substances of natural origin by means of reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 1046: 115-120.
- Klein-Schwartz** W, Odera GM (1984). Jimsonweed Intoxication in Adolescents and Young Adults. *American Journal Disease Child*, 138: 737-739.
- Krogmeier**, D.E., Mao, I.L., Bergen, W.G. 1993. Genetic and non-genetic effects on erythrocyte osmotic fragility in lactating Holstein cow and its association with yield traits. *Journal Of Dairy Science*, 76: 1994-2000.
- Kumar**, G., Sharmila B.G., Vanitha P., Sundararajan, M. and Rajasekara, P. M. 2004. Hepatoprotective activity of *Trianthema portulacastru* rats against paracetamol and thioacetamide intoxication in albino. *Journal of Ethnopharmacology*, 92: 37-40.
- Kurt**, R. 1971. Chromatographie sur couches minces, 2sd ed. Gauthiers Villars. Paris.
- Kurzbaum** A, Simsolo C, Kvasha L, Blum A .2001. Toxic delirium due to *Datura stramonium*. *Israel Medical Association Journal*, 3: 538-539.
- Lăszlő**, K ., Hajnalka H ., Imre L ., Éva S .2005 . Simultaneous analysis of hyoscyamine in solanaceous hairy roots by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1091: 32-39.

- Lapostolle**, F., Flesch, F. 2006. Particularités des nouvelles drogues. *Reanimation*, 15: 412-417.
- Lehninger**, A.L. 1989. Principes de Biochimie. 2nd Ed., Flammarion Medecine-Sciences, Paris.
- Litzinger**, W.J. 1981. Ceramic evidence for prehistoric *Datura* use in North America. *Journal of Ethnopharmacology*, 4: 133-134.
- Loomis**, T.A., and Hayes ,A.W.1996. Loomis's Essentials of Toxicology, 4th Edition, Academic Press, California.
- Marc**, B., Martis , A., Moreau , C., Arlie , G., Kintz , P. and Leclerc , J. 2007. Intoxications aiguës à *Datura stramonium* aux urgences. *La Presse Médicale*, 36: 1399-1403.
- Murray**, R.K. 2003. Red and White blood cells. In: Harper's Illustrated Biochemistry. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.N. 26th Ed., Lange Medical Publications, California.
- Martin**, D.W. 1983. Structure and function of a protein haemoglobin. In: Harper's Review of Biochemistry. Martin DW, Mayes PA, Rodwell VN. 19th Ed., Lange medical Publications, California.
- Maruo**, V.M., Bernardi, M.M., Spinosa, H.S. 2003. Toxicological evaluations of long-terme consumption of *Solanum lycocarpum* St. Hill fruits in male and female adults rats. *Phytomedicine*, 10: 48-52.
- Mayes**, P.A., 1983. Metabolism of Carbohydrates. In: Harper's Review of Biochemistry. Martin, D.W., Mayer, P.A., Rodwell, V.N. 19th Ed., Lange Medical Publications, California.
- McKenna**, T. 1992. Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge. Bantam Books, New York.
- Melentyeva** G. and Antonova, L. 1988. Pharmaceutical chemistry. Mir, Moscou.
- Messaili**, B.1995. Botanique : systématique des spermaphytes. OPU, Alger.
- Miraldi**, E., Masti, A., Ferri, S. and Barni C.I. 2001. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Fitoterapia*, 72: 644-648.
- Monteriol** A, Kenane N, Delort G, Asencio Y, Palmier B (2007).Intentional *Datura stramonium* intoxication: an unknown etiology of mydriasis. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 26: 810-813.
- Moos**, D.D. 2007. Central anticholinergic syndrome : case report. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 22: 309-321.
- Naudé** , T.W., Gerber , R., Smith , R.J., Botha ,C.J., 2005. *Datura* contamination of hay as the suspected cause of an extensive outbreak of impaction colic in horses. *Journal of the South African Veterinary Association*, 76: 107-112.

- Néal**, M. 2003. Pharmacologie médicale. 3ème Ed. De Boeck, Paris.
- Nelson**, P.D., Mercer, H.D., Essig, H.W. and Minyard, J.P. 1982. Jimson weed seed toxicity in cattle. *Veterinary and Human Toxicology*, 24: 321-325.
- Nickalls**, R.W.D. and Nickalls, E.A. 1988. The first use of physostigmine in the treatment of atroping poisoning. *Anaesthesia*, 43: 776-779.
- Nurhan** Er ., Asiye N ., Pinar Y. C ., Baris A.k. 2005 . Scopolamine-induced convulsions in fasted mice after food intake : Effects of glucose intake , antimuscarinic activity and anticonvulsant drugs . *Neuropharmacology* , 49: 293-299 .
- Oliver-Bever**, B. 1982. Medicinal plants in tropical west Africa II. Plants acting on the nervous system. *Journal of Ethnopharmacology*, 7: 1-93.
- Oseni**, O.A., Olarinoye, C.O., Amoo, I.A. 2011. Studies on chemical compositions and functional properties of thorn apple (*Datura stramonium* L) Solanaceae. *African Journal of Food Science*, 5: 40-44.
- Osvalth**, P., Nagy, A., Fekete, S., Tenyi, T., Trixler, M., Raider, . 2000. A case of Datura poisoning general problems differential diagnosis. *Orvosi Hetilap*, 14: 133-136.
- Roblot** , F ., Montaz , L ., Decloustae , M., Gabariau , E., Chavagnat , J.J., Morichaud ,G., Pourrat , O ., Scipi , M ., Patt , D.1994 . Intoxication par le *Datura stramonium* : Le diagnostic et clinique, le traitement et symptomatique. *Revue de médecine interne*. 16 : 187-190 .
- Palamerev**, E., et Petrov, S. 1989. Atlas de botanique. Narodna Prosveta, Sofia.
- Papadoyannis** , I.N. 1995. Determination of Datura alkaloids by using chromatographic techniques: A Review. *Natural Toxins*, 3: 310-316.
- Pérez**, LM., Fariols, C., Puente, V., Planas, J., Ruiz, I. 2011. The use of subcutaneous scopolamine as a palliative treatment in Parkinson's disease. *Palliative Medicine* 25: 92-93.
- Parfitt**, K. 1999. Martindale: The complete drug reference, 32nd ed. *The Pharmaceutical Press*, London.
- Paris**, M., Hurabielle, M. 1980. Matière Médicale Pharmacognosie. *Masson*, Paris.
- Pascoe**, D. 1983. Toxicology. *Edward Arnold limited*, London.
- Piva** , G ., Morlacchini , M., Pietri , A., Fusari ,A., Piva ,A . 1997. Toxicity of dietary Scopolamine and hyosyamine in pigs . *Livestock production Science*, 51: 29-39.
- Pretorius**, E., Max, J. 2006. Datura stramonium in asthma treatment and possible effect on prenatal development . *Environmental Toxicology and Pharmacology* , 21: 331-337.
- Rates**, S.M.K. 2001. Plants as source of drugs. *Toxicon*, 39: 603-613.

Reiter, L.W. 1978. Use of activity measures in behavioural toxicology. *Environmental Health Perspectives*, 26 : 9-20.

Richard, D. et Senon, JL. 1999. Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances. Ed. *Larousse*, Paris.

Robins, R., Parr, A.J., Payne, J., Walton, N.J., Rhodes, M.J.C. 1990. Factors regulating tropane-alkaloid production in a transformed root culture of a *Datura stramonium*. *Planta*, 181: 414-422.

Rodgers, G.C., Von Kanel, R.L. 1993 . Conservative treatment of Jimsonweed ingestion. *Veterinary and human toxicology*, 35: 32-33.

Salah, A.T. and Awad, H.M.1984. Datura intoxication in Riyadh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 78:1134-135.

Salen, P., Shih, R., Sierzenski, P., Reed, J. 2003. Effect of physostigmine and gastric lavage in a *Datura stramonium*-induced anticholinergic poisoning epidemic. *American Journal of Emergency Medicine*, 21 : 316-317.

Schorderet, M. 1992. Pharmacologie des principes fondamentaux aux applications thérapeutiques. 2^{ème} édition. *Slatkine*, Genève.

Schenoyo, R. 1994. Pitfalls in the treatment of Jimsonweed intoxication. *American Journal of psychiatry*, 151:1396-1397.

Schultes, R.E. and Hofmann, A. 1992 . Plants of the Gods: their sacred, healing, and hallucinogenic powers. *VT: Healing Arts Press*, Rochester.

Sever, M., Ceken, M. 2007. Anticholinergic intoxication due to *Datura stramonium* : Three Pediatric cases . *Acil tip aralik* , 5: 28- 30.

Siegel, R.K. 1989. Intoxication: Life in Pursuit of Artificial Paradise. *EP. Dutton*, New York.

Spina, S.P. and Taddei, A. 2007. Teenagers with Jimson Weed (*Datura stramonium*) poisoning. *Canadian Journal Emergency medical*, 9: 467 -469.

Staneva-stoitcheva, D. 1988. Guide pour les exercices pratiques en pharmacologie et toxicologie. *Medicina i fiskoultoura*, Sofia.

Steenkamp, P.A., Harding, N.M., Van Heerden, F.R. and Van Wyk, B.E. 2004. Fatal Datura poisoning: identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography/photodiode array/mass spectrometry. *Journal Forensic Science International*, 145: 31–39.

Stevens, K.R. and Gallo, M.A. 1989. Practical considerations in the conduct of chronic toxicity studies: In A.W. Hayes (Editor), Principles and Methods of Toxicology. *Raven Press*, New York.

Steven, N., and Neil, P. 2005. Jimson Weed in five Adolescents. *Wisconsin Medical Journal*, 104: 70-72.

Szymanowicz, A., and Danel, V. 2005. Toxicological biomarkers in acute intoxications. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 20: 144-160.

Udem, S.C., Obidoa, O. and Asuzu, I.U. 2009. Acute and chronic toxicity studies of *Erythrina senegalensis* DC stem bark extract in mice. *Comparative Clinical Pathology*, 19: 275-282.

Vale N.B. 2002. Is there still a place for pharmacobotany in modern Anesthesiology ? . *Revista Brasileira de Anestesiologi*, 52: 468-380.

Van der Meijden, R. 1990. Heukel's Flora van Nederland. *Wolters-Noordhoff*, Groningen, Hollande.

Vearrier, D. and Greenberg,M.I. 2010. Anticholinergic delirium following *Datura stramonium* ingestion: Implications for the Internet age. *Journal of Emergencies Trauma Shock*, 3: 303.

Verzar-Petri, G ., Kiet ,D.H., Szoke ,E. 1978 . The alkaloid production in *Datura innoxia* culture. *Acta Botanica Academiae Scientiarum Hungaricae* , 24: 351-361.

Viallard, M.L., Tanguy, C. 2003. Traité d'anesthésie pour infirmiers et infirmières anesthésistes. *Heures de France*, Paris.

Viard, M. 1991. Plantes extraordinaires du monde entier. Ed. Milan, Toulouse .

Wei-Wei Z., Ming-Ke S ., Yong-Yao C., Hao W., Liang Z., Yin-Yao N., Li-Min Y., Yang L., Hong-Zhuan C. 2008 . Differential neuropsychopharmacological influences of naturally occurring tropane alkaloids anisodamine versus scopolamine. *Neuroscience Letters*, 443: 241-245.