المجلة العراقية للعلوم البيطرية المجلد ١ العدد ١،٢ ١٩٨٨

دراسة السمية المزمنة الفمية للمستخلص المائي لبذور نبات الحرمل Peganum harmala L.

لؤي جميل رشان١ ؛ اكرم جرجيس ٢ ، قاسم سعيد ابراهيم٢ ، محيسن حسن عداي ١ ، حافظ ابراهيم محمود٣ ، ماهر طه طاقة ٤ ، خيرى عبدالله داؤد٣ عبد اللطيف ذنون حسين ٥ ، مقداد توفيق ايوب٦

قسم علوم الحياة كلية التربية ١ ، فرع الامراض ، كلية الطب٢، فرع الامراض . كلية الطب البيطري٣ ، فرع الصحة العامة ، كلية الطب٤ ، قسم علوم الحياة كلية العلوم ٥ ، قسم الكيمياء - كلية العلوم٦ جامعة الموصل - الموصل - العراق.

الخلاصة

تمت دراسة السمية المزمنة الفمية للمستخلص المائي لبذور نبات الحرمل Peganum harmala L. في الجرذان البيضاء من كلا الجنسين بجرعتي ١٠٠,٣٧ ملغم ولمدة ٥٢ أسبوعا . لم يكن للمستخلص بكلتا الجرعتين اي تأثير على اوزان الحيوانات خلال الثمانية اشهر الاولى من التجربة ، لكن جرعة ١٠٠ ملغم /كغم احدثت فروقا ملحوظة في الوزن بعد عشرة اشهر من اعطاء المستخلص للذكور ، وبعد اثني عشر شهرا للاناث مقارنة مع حيوانات السيطرة .

ان الفحوصات التي اجريت على نشاط انزيم الفوسفاتيز القاعدي وانزيمات SGOT و SGPT و CPK ، فضلا عن نسبة السكر والبروتين الكلي والتوصيل الكهربائي للبروتينات في المصل ، كانت طبيعية كما لم تلاحظ تأثيرات للمستخلص على انتاج خلايا الدم من نخاع العظم . اما فحوصات المظهر العيني والنسيجي للاعضاء المدروسة فلم تظهر هي الاخرى تغيرات مرضية باستثناء ملاحظة التنكس الاستسقائي في بعض الحيوانات المعالجة بالمستخلص.

المقدمة

على الرغم مما شهده القرن العشرين من تطور

متزايد للتكنولوجيا الحديثة المتعلقة بالبحث عن مواد فعالة جديدة ، الا ان الدراسات التي اجريت على النباتات الطبية لا تزال مقتصرة على قسم منها علما ان الدول العربية تمتلك ثروة طبيعية هائلة من الاعشاب الطبية التي استخدمها العرب منذ قديم الزمان ومنها نبات الحرمل . ولقد لوحظ وجود اهتمام متزايد في بلدان عديدة من العالم تتعلق بشكل عام بالنباتات الطبية . (الشوربجي وصنادقي ١٩٨٦).

وعلى الرغم من الاهمية الطبية للحرمل Peganum harmala (عائلة Zygophyllaceae:) ، والذي ورد ذكره في العديد من كتب التراث وعرف له العديد من الاستعمالات منها استخدامه كطارد للديدان ومفتح ومدر للبول وملين للجلد واستخدامه كعلاج لضعف الذاكرة والتهاب القصبات ..... الخ (ابن البيطار ، بلا تاريخ والرازي ، ١٩٧٧) الا ان الدراسات الحديثة التي اجريت عليه كانت محدودة . ونظرا لكثرة استخداماته الشعبية في العديد من الدول العربية على نطاق واسع في يومنا هذا ، ولعدم وجود دراسة سابقة متكاملة على سمية النبات الخام ، وامتداد الدراسات التي اجريناها سابقا على سمية الحرمل الحادة (1988 , Adaay et al.) وكذلك تاثيراته الاولية على صورة الدم (نتائج غير منشورة) ، فلقد اجريت هذه الدراسة لمعرفة سمية المستخلص المائي لبذور الحرمل على بعض الانزيمات ونخاع العظم وبعض الاعضاء للجرذان البيضاء عند معاملتها به لفترة طويلة من الزمن.

المواد وطرق العمل :-

جمع العينات : جمعت بذور نبات الحرمل من اطراف منطقة بيجي - محافظة صلاح الدين خلال شهري تموز وآب من عام ١٩٨٤. وقد استخدمت نفس الطريقة السابقة لتحضير المستخلص المائي (ايوب وجماعته ١٩٨٨) واستخدم الماء كمذيب للمستخلص الجاف لاعطاء التراكيز المطلوبة عند اجراء التجارب.

الحيوانات والمعالجة : استعملت الجرذان البيضاء المولدة في مختبراتنا في هذه الدراسة ، وتم عزل الذكور عن الاناث في عمر الفطام ، وقسمت بصورة عشوائية الى ثلاثة مجاميع (مجموعة سيطرة

م١ ومجموعتي معالجة م٢ و م٣) . تتكون كل مجموعة من ٦٠ حيوانا ، وقد اسكنت كل ست حيوانات في قفص . وعلى ضوء الفعاليات البايولوجية المهمة للمستخلص المائي التي حصلنا عليها (نتائج غير منشورة) ، فقد استخدمت جرعتين من المستخلص المائي وهما ٣٧ ، ١٠٠ ملغم / كغم . تم اعطاء الجرع مع ماء الشرب ولمدة ٥٢ اسبوعا وكما ورد سابقا .

عينات الدم : سحبت عينات الدم بطريقة (Heart puncture) بعد ان تم تخدير الحيوان . واجريت عملية السحب على مدى ستة فترات تمثل كل فترة شهرين من التجربة وبمعدل سبعة نماذج / مجموعة ، وكانت كمية الدم المسحوبة ٣-٥سم٣ وضعت في انابيب هيبارين. شملت الفحوصات قياس نشاط انزيم الفوسفاتيز القاعدي alkaline phosphatase وانزيم (SGPT) serum glutamic pyrucic transaminase وانزيم (SGOT) serum glutamic oxaloacetine transaminase وانزيم (CPK) creatine phosphokinase . واستخدمت اطقم جاهزة (kits) لدراسة هذه الانزيمات من شركة بوهرينكر الالمانية ، كذلك شملت الفحوصات قياس نسبة السكر Sugar والبروتين الكلي Protein والتوصيل الكهربائي للبروتينات في المصل serum protein electrophoresis اجريت جميع هذه الفحوصات حسب طرق (Varely، 1980).

عينات نخاع العظم : ازيل عظم الفخذ من كل حيوان للمجاميع الثلاثة من الحيوانات للفترات المختلفة من التجربة ، وتم دراسة تأثير المستخلص على انتاج خلايا الدم من قبل نخاع العظم وباتباع طريقة Till and MacCulloch، 1961 .

نماذج الاعضاء : اخذت عينات من الاعضاء المختلفة للمجاميع الثلاثة من الحيوانات للفترات المختلفة من التجربة وهذه الاعضاء هي:

الدماغ والقلب والرئتين والكبد والمعدة والامعاء الدقيقة والغليظة والكلى والخصى والرحم ، وتم تثبيتها في محلول ١٠ ٪ من الفورمالين المتعادل . حفرت رقاقات بسمك ٨ مايكرون وصبغت بصبغة الهيماتوكسلين - ايوسين . فحصت الشرائح المصبوغة باستخدام المجهر الضوئي.

النتائج

من خلال مقارنة اوزان الحيوانات (جدول ١) الموضحة في شكل (٢) الاناث وشكل (٣) الذكور ، اتضح عدم وجود فروقات معنوية بين المجاميع الثلاثة طيلة الثمانية اشهر الاولى للمعالجة بالمستخلص ، بينما ظهرت فروقات معنوية بعد مرور عشرة اشهر واثني عشر شهرا بين مجموعة السيطرة والمجموعة المعالجة بـ ١٠٠ ملغم / كغم من المستخلص بالنسبة للذكور وبعد مرور اثني عشر شهرا بالنسبة للاناث ، كما دلت نتائج التحليلات الاحصائية باستخدام تحليل التباين الاحصائي (, 1971

جدول (١) معدل اوزان الحيوانات خلال فترة التجربة

المجموعة	م٢		م٣		م١	
الجنس	ذكر M	انثى F	ذكر M	انثى F	ذكر M	انثى F
الجرعة	٣٧ ملغم/كغم		١٠٠ملغم/كغم		—	
١٩٨٤/ ٧/٢٠	٧٣,٣	٤,٩	٧٣,٣	٦٦,٦	٧٦,٠	٧١,٠
١٩٨٤/ ٩/٢٠	٢٦١,٠	١٨١,٠	٢٦٠,٣	١٨٢,٤	٢٧٦,١	١٨٦,٣
١٩٨٤/١١/٢٠	٣٩٣,٧	٢٣١,٣	٣٤٧,٩	٢٢٥,٦	٣٤٤,٦	٢٢٧,٠
١٩٨٥/ ١/٢٤	٤١١,٠	٢٣١,٦	٣٧٥,٠	٢٢١,٥	٣٩٢,٠	٢٣٠,٠
١٩٨٥/ ٣/١٦	٤١٥,٧	٢٤٠,٧	٤١٤,٤	٢٢٣,٥	٤١١,٦	٢٣٨,٢
١٩٨٥/ ٥/١٩	٣٩١,٦	٣٤٥,٠	٣٧١,٩	٢١٥,٨	٤١٣,٨	٢٣٧,٥
١٩٨٥/ ٧/١٦	٣٥٥,٠	٢٣٥,٠	٢٨٣,٠	١٨٣,٠	٣٧٤,٠	٢٢٤,٠

(Armitage) على وجود فرق معنوي عالي جدا بين الجنسين وفي جميع المجاميع (P<0.001) ***.

لم يلاحظ وجود اي اعراف سمية تذكر على الجرذان طيلة فترة التجربة ، كما لم تحدث وفيات في المجاميع الثلاثة لغاية الشهر العاشر ، في حين توفي خلال الشهر الحادي عشر والثاني عشر خمس حيوانات على فترات متفاوتة من المجموعة المعاملة بـ ١٠٠ ملغم / كغم ، وثلاثة حيوانات من المجموعة المعاملة بـ ٣١٫٦ ملغم / كغم وثلاث حيوانات من مجموعة السيطرة .

اما ما يخص نتائج فحوصات الكيمياء الحياتية لعينات الدم ، فقد موضحة في الجدول (٢) بعد مرور شهرين من التجربة وجدول (٣) عند انتهاء التجربة . وقد اقتصرت الفحوصات وللفترات الاخرى من التجربة على انزيمي SGOT و SGPT (جدول ٤) ، لقلة كميات الدم المستحصل عليها من الحيوانات خلال تلك الفترات ، وقد ظهرت جميع القيم طبيعية في المجاميع الثلاثة .

يوضح الجدول (٥) نتائج الفحوصات التي اجريت على انتاج خلايا الدم من نخاع العظم وتشير هي الاخرى الى كونها طبيعية ، حيث لم تظهر فروقات ملحوظة بين المجاميع المعاملة بالمستخلص وحيوانات السيطرة .

عند اجراء الفحوصات التشريحية على الحيوانات ، لم تسجل اية فروقات في المظهر العياني بين حيوانات ، السيطرة وحيوانات التجربة . كما ان الفحص النسيجي للاعضاء قيد الدراسة ، لم يظهر اية تغيرات نسيجية مرضية باستثناء ملاحظة التنكس الاستسقائي hydropic degeneration في بعض حيوانات التجربة .

المناقشة

تشير نتائج الدراسة الحالية الى وجود فروقات معنوية عالية في الاوزان بين الجنسين ظهرت من خلال تحليل التباين الاحصائي ، وتبدو هذه الفروقات طبيعية . لان الزيادة في وزن الذكور على العموم اكثر من الزيادة في وزن الاناث ،بينما يمكن اعزاء الفروقات المعنوية التي ظهرت خلال الاشهر الاخيرة من التجربة الى عدة من العوامل من ضمنها ارتفاع درجة الحرارة في بيت الحيوانات نتيجة لانقطاع القوة الكهربائية المتكررة وخصوصا خلال شهري حزيران وتموز (الاشكال ١ و ٢) ، او قد يكون

جدول (٢) نتائج فحوصات الكيمياء الحياتية للدم بعد مرور شهرين من التجربة

المجموعة	SGPT	SGOT	CPK	انزيم	البروتين	نسبة السكر	التحريل
	المعدل = S.D.	المعدل = S.D.	المعدل = S.D.	المعدل = الفوسفاتيز القاعدي S.D.	المعدل = الكلي S.D.	المعدل =	الكهربائي
م١	٢,٤٨±٢١,٠	٦,٤±٤١,٦	٣,٦٣±٢٠,٠	٣,٣٨±٦٣,٣	٦,٦±٧٤,٧	٠,٩٨±٢,٤	N
م٢	٣,٤٣±٧,١	٢,٧٤±٢٢,٣	٢,٨٨±٢,٧	٤٦,٤±٤٤,٠	٦,٢±٦,٦	٠,٧٠±٣,١١	N
م٣	٥,٣٤±٢٣,٣	٢,٢٢±٢,٩	٦٤,٣±٧٦,٣	٦,٤٤±٤٦,٦	٦,٤٦±٧,٧	٠,٧٠±٦٥,٩	N

N = طبيعي

جدول (٣) نتائج فحوصات الكيمياء الحياتية للدم بعد مرور اثنتي عشر شهرا من التجربة

المجموعة	SGPT	SGOT	انزيم	البروتين	نسبة الكلوكوز	التحريل
	المعدل ± S.D.	المعدل ± S.D.	الفوسفاتيز القاعدي المعدل± S.D.	الكلي المعدل± S.D.	المعدل ± S.D.	الكهربائي للبروتينات
م١	١,٦٢±٧,٧	٢,١٦±٢٧,٠	٦,٨٨±٦٠,٦	٠,٢٩±٦,٩	٣,٤٠±٧٠,٦	N
م٢	١,٧٧±٢٣,٩	٣,٢٢±٢٧,٩	٤,٦٤±٤٦,٣	٠,١٦±٦,٧	٢,٨١±٦٩,٣	N
م٣	٢,٦٧±٢٥,١	٣,٦٨±٢٦,٧	٣,٩٩±٦٢,٣	٠,٢٢±٦,٨	٣,٩١±٦٦,٦	N

N = طبيعي

جدول (١) نتائج فحوصات انزيمي SGPT و SGOT بعد مرور ستة وثمانية وعشرة اشهر من التجربـــــة .

المجموعة	الفترة الزمنية	انزيم SGOT المعدل (= SD)	انزيم SGPT المعدل (= SD)
م٢	الشهر السادس	١,٥٠ ± ٣٢,٨	١,٢ ± ٣٠,٥
م٣	= =	٢,٩٢ ± ٣١,٠	٢,٥٢ ± ٣١,٥
م١	= =	٢,٠٧ ± ٣١,٥	٢,٥٢ ± ٢٩,٨
م٢	الشهر الثامن	٢,٥٨ ± ٣١,٣	٢,٠٧ ± ٣١,٥
م٣	= =	٢,١٧ ± ٣١,٨	٢,٧٨ ± ٣٢,٨
م١	= =	١,٧٢ ± ٢٩,٣	٢,٨١ ± ٣١,٣
م٢	الشهر العاشر	١,٥ ± ٣٠,٣	٢,١٢ ± ٢٩,٣
م٣	= =	٢,٠٥ ± ٣٠,٧	١,٥٧ ± ٢٨,٩
م١	= =	٠,٩ ± ٣٠,١	١,٥٣ ± ٢٩,٠

جدول (٥) نتائج فحص خلايا نخاع العظم بطريقة CFU-S

المجموعة	الفترة الزمنية (شهر)	CFU-S لكل ١٠^٥ انبوبتين بدون سايتوصار (± Se)	خلية CFU-S لكل ١٠^٥ انبوبتين مع السايتوصار (± Se)	النسبة المئوية في طور (S) (± Se)
	٢	١١٤ ± ١,٥٣	٨٩ ± ٠,٥٩	٢١ ± ١,١
	٤	١٣٨ ± ٢,٧٧	١٠٣ ± ٠,٩٤	٢٥ ± ١,٦
	٦	١٢٨ ± ٤,٥	٩٦ ± ٠,٨٣	٢٥ ± ٢,٧
٢م	٨	١٢٣ ± ٤,١	١١٥ ± ١,٠٢	١٩ ± ٢,١
	١٠	١١٥ ± ٣,٨	٨٧ ± ٠,٤٣	٢٥ ± ٢,٧
	١٢	١٣٥ ± ٣,٣	١٠٢ ± ١,٥	٢١ ± ١,٦
	٢	١٢٣ ± ٣,٦	١٠١ ± ٠,٤٣	١٧ ± ١,٢
	٤	١٤٤ ± ١,٩	١٠٨ ± ٠,٩١	٢٥ ± ١,١
	٦	١١٩ ± ٢,٥	٨٨ ± ٠,٨٢	٢٦ ± ١,٥
٣م	٨	١١٩ ± ٣,١	٩٩ ± ٠,٣٤	٢٢ ± ١,٠
	١٠	١٣١ ± ٣,٨	١٠٧ ± ٠,٤٤	١٨ ± ٢,٣
	١٢	١٣٥ ± ٣,١	١٠٦ ± ١,١	٢١ ± ١,٨
	٢	١٢٣ ± ٣,٣	٩٤ ± ٠,٥	٢٣ ± ٠,٢
	٤	١١٥ ± ٥,٧	٩١ ± ٠,٢٩	٢٠ ± ٣,٩
	٦	١٢٥ ± ٥,٩	١١٢ ± ٠,٥١	٢٢ ± ٣,١
٤م	٨	١٣٧ ± ٦,١	١٠٩ ± ٠,٤٣	٢٠ ± ٣,٥
	١٠	١٢٤ ± ٣,٧	١١٣ ± ٠,٦٧	٢١ ± ٠,٠
	١٢	١٣٩ ± ٣,٣	١٠٩ ± ١,٠	٢٢ ± ١,٦

جدول (٥) نتائج فحص خلايا نخاع العظم بطريقة CFU-S

للمستخلص دور في ظهور هذه الفروقات وخصوصا في المجموعة المعاملة بالجرعة ١٠٠ ملغم / كغم .

وكما اوضحنا في دراستنا السابقة بخصوص عدم وجود اختلاف معنوي في فحوصات الدم في جميع المجاميع مقارنة مع مجموعة حيوانات السيطرة ،و وللتأكد من عدم وجود تأثير للمستخلص على الدم ، اجريت دراسة منفصلة ونوعية حول تأثير المستخلص على نخاع العظم طيلة فترة التجربة . وقد دلت نتائج التحليلات الاحصائية على عدم وجود تاثير للمستخلص على انتاج خلايا الدم من نخاع العظم في جميع المجاميع . وهذا ما اكدته الدراسة التي اجريناها على انتاج خلايا الدم من نخاع العظم . وباستخدام تراكيز اعلى من التراكيز قيد الدراسة الحالية ، حيث دلت نتائج هذه الدراسة ان للمستخلص تأثير معنوي على انتاج خلايا الدم من نخاع العظم في الجرعة ٢٥ ملغم / كغم ، في حين لم يظهر اي تأثير على انتاج خلايا الدم وفي الجرعتين ١٢ و ١٨٥ ملغم / كغم (Adaay et. al., 1988)

ان نتائج قياس نشاط انزيم الفوسفاتيز القاعدي وانزيمات ال (SGPT و GPK و SGOT) ونسبة السكر والبروتين الكلي في الدم والتوصيل الكهربائي للبروتينات في المصل كانت جميعها طبيعية من خلال التحليلات الاحصائية لجميع الفحوصات وفي جميع المجاميع . وتكمن اهمية هذه الدراسة في ان مثل هذه الفحوصات اساسية وتشير الى ان وظائف كل من الكبد والكلية والقلب والعضلات والامعاء والكلوبين المناعي كانت طبيعية . وقد كان في النية اجراء فحوصات اخرى ليس على الدم فحسب وانما لتشمل الادرار ايضا ، بيد ان قلة الكمية المستحصل عليها من هذه النماذج قد حالت دون ذلك .

ورد تأكيد اخر للنتائج اعلاه من خلال فحص المظهر العياني والنسيجي للاعضاء التي تمت دراستها ، حيث لم تظهر اية تغيرات نسيجية مرضية في المجاميع م٢ و م٣ مقارنة مع مجموعة السيطرة م١ ، باستثناء ظهور التنكس الاستسقائي في بعض حيوانات التجربة ، وهذا التغيير لم يكن تغيرا خاصا وثابتا في كل الحالات وعلية لايمكن التكهن باعزائه الى المستخلص المائي وانما قد يكون نتيجة لعوامل اخرى غير خاصة .

ومن خلال مراجعتنا للادبيات للفترة ١٩٢٧ - ١٩٨٧ ، لم يلاحظ وجود دراسة مماثلة على المستخلص المائي ، الا ان هناك دراسات اخرى اقتصرت على دراسة سمية اشباه القويدات الداخلة في تكوين المستخلص المائي مثل الهارمين والهارمالين والهارمالول (Rommelspacher, 985 Rommelspacher and Susilio; 1981, Rommelspacher) وعليه لا يمكن مقارنة نتائج تلك الدراسات بالنتائج التي حصلنا عليها من ناحية ومن ناحية اخرى ،وعلى الرغم من كون النتائج الحالية نتائج اولية الا انها مهمة ويجب تعزيزها بمزيد من الدراسات المتعلقة بسمية المستخلص على جنس اخر من الحيوانات كالكلاب او القرود) ، وكذلك ينبغي دراسة القابلية التطفيرية للمستخلص باستخدام نظام امين . علما بانه تجري في مختبراتنا حاليا دراسة تتضمن دراسة تاثير المستخلص على الاجنة في جنسين من الحيوانات فضلا عن دراسة تاثير المستخلص على حساسية الجلد وفحص العين.

ABSTRACT

The oral chronicity of the aqueous extract of Peganium harmala sesds has been studied for 52 wseeks in albino rats of both sexes , using two dose levels , (37 and 100 mg /kg. body wieght)No effect was noted in the weights of rats in both doses during the first eight months . However , significant effect was observed in the weights of males and females after 10 and 12 months of treatment with the extract (100 mg/kg) respectively in comparison with the control animals .

All the biochamical tests including the activity of alkaline phosphatase , SGOT ,SGPT,CPK , blood sugar , total protein electrophoresis were unaffected . No effect on the Proliferation of bone marrow was depicted in the treated animals . No gross and histopathological changes were found in the organs examined , with the exception to hydropic degeneration in only few animals treated with the extact .

المصادر

ابن البيطار ، عبدالله بن احمد (بلاتاريخ) الجامع لمفردات الادوية والاغذية . طبعة بولاق ،مصر ، اوفست مكتبة المثنى ، بغداد .

ايوب ، مقداد توفيق ، رشان ، لؤي جميل ، عداي ، محيسن حسن ، الخزرجي ، عبد اللطيف ذنون ورشان ، فريد جميل (١٩٨٨) : دراسة وتشخيص بعض مكونات المستخلص المائي لنبات الحرمل براءة اختراع عراقية رقم ٢٠٣٤ .

الشورجي ، مصطفى احمد وصناديقي ، نايف (١٩٨٦). بعض النباتات الطبية الهامة في المناطق الجافة وشبه الجافة بالوطن العربي واهمية جمع وحفظ وتقييم المصادر الوراثية لها . مؤتمر النباتات الطبية في الوطن العربي وافاق تطويرها (بغداد) ٢٤-٢٧ تشرين الثاني .

عداى ، محيسن حسن ، رشان ، لؤي جميل ،الخزرجي ، عبد اللطيف ذنون ، بشير فارس يونس : ابراهيم ، قاسم سعيد ، طاقة ، ماهر طه ، رشان ، فريد جميل (١٩٨٨):دراسة السمية تحت الحادة الفمية للمستخلص المائي لبذور نبات الحرمل في الجرذان. مقبولة للنشر في المجلة العراقية للعلوم .

Adaay , M.H.Rashan,L.J.and Dawood,K.A.1988 The effect of aqueous extact of Peganum harmala on hemopoietic stem cell proliferation in rats J.Education and sciences (in Press).

AL-Razi,M.Z.,Kitabul Haw Fit-tibb 1977. (An Encyclopaedia of Medicine). Osmania oriental Puplication Bureau. Osmania University , Hyderabed, India .2nd ed.

Armitage,P.1971.Statistical Methods in Medical Research . Blackwell Scientific Puplications. Oxford and London .PP(189-226)

Hussein,A.L.T., Adaay ,M.H.Rashan ,L.J. and Ayoub,M.T 1988 ,Determination of the LD_{50} of the aqueoue extract of peganum harmala L.seeds . J Education and science (in Press) .

Rommelspacher ,H.1981 The B-Carbolines (Harmanes) A new Class of endogenous compounds:Their relevance for the pathogenesis and treatment of psychiatric and neurological disease Pharmacopsychiat 14:117-125

Rommelspacher ,H.and Susilo ,R.1985. Tetrahydro isoquinolines and B-carbolines .Putative natural substances in plants and mammals. Progress in Drug Reserch . 29:415-459.

Till,J.E.and MoCulloch,E.A.1961. A measrment of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Radiat.Res. 14:213-224.

Varley ,H.,Gowenlock,A.H.Bell,M. 1980. Practical Clinical Biochemistry , 5th edition , William Heinemann Medical Books Ltd., London PP(387-763).