



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

مذكرة التخرج للحصول على شهادة الماستر

ميدان: علوم الطبيعة والحياة

الفرع: علوم البيولوجيا

التخصص: علم السموم

عنوان البحث

التقييم المخبري لخطر زيادة أو خفض التأثير العلاجي لدواء المضاد التخثر-Lovenox-
بعد تداخلها المتزامن مع بعض الأغذية والنباتات في طور الديناميكية الصيدلانية

بتاريخ: 09 جوان 2024

من اعداد الطلبة: سالم أفنان

بيشاوي أماني

أعضاء اللجنة:

أستاذة بروفيسورة: جامعة الأخوة منتوري قسنطينة 1

رئيسة اللجنة: أمداح سعاد

أستاذة محاضرة قسم-أ-: جامعة الأخوة منتوري قسنطينة 1

مشرفة: قارة علي وهيبة

أستاذة محاضرة قسم -أ-: جامعة باتنة 2

ممتحنة: دكدوك نادية

السنة الجامعية: 2023 - 2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

شُكْرٌ وَتَقْدِيرٌ

الحمدُ لله الذي أنشأ وبرأ، وخلق الماء والثرى، وأبدع كلَّ شيءٍ وذرا، {الرَّحْمَنُ عَلَى الْعَرْشِ اسْتَوَى} * لَهُ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ وَمَا بَيْنَهُمَا وَمَا تَحْتَ الثَّرَى؛ والصَّلَاةُ وَالسَّلَامُ عَلَى مَنْ بَكَى عَلَى أُمَّتِهِ الْمَبْعُوثِ فِي أُمَّ الْفَرَى - صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ - الْحَبِيبِ الْمُصْطَفَى، نَحْمَدُ لِلَّهِ - عَزَّ وَجَلَّ - الَّذِي أَلْهَمَنَا الصَّبْرَ وَالثَّبَاتَ وَأَمَدَنَا بِالْقُوَّةِ وَالْعَزْمَ عَلَى مُوَاصَلَةِ مَشُورَانَا الدِّرَاسِيِّ وَتَوْفِيقَهُ لَنَا فِي إِنْجَازِ هَذَا الْعَمَلِ.

كُلُّ الشُّكْرِ وَالتَّقْدِيرِ عَلَى مَجْهُودَاتِكَ الْعَظِيمَةِ الَّتِي تَمَّ بَدْلُهَا مِنْ أَجْلِ إِخْرَاجِ بَحْثِ التَّخْرِجِ بِهَذَا الشَّكْلِ الْمَتَّالِقِ؛ فَلَمْ نَجِدْ كَلِمَاتٍ تُعَبِّرُ عَنِ مَدَى سَعَادَتِنَا بِوَقُوفِكَ بِجِوَارِنَا وَلَا نَنْسَى مَدَى إِهْتِمَامِكَ لَنَا، كُلُّ الْإِحْتِرَامِ وَالْإِمْتِنَانِ لِلسُّتَاذَةِ الْمَشْرِفَةِ قَارَةَ عَلِيٍّ وَهَيْبَةَ.

كَمَا نُوَدُّ أَنْ نَتَّوَجَّهُ بِخَالصِ الشُّكْرِ وَالتَّقْدِيرِ لِأَعْضَاءِ اللَّجْنَةِ الْمُوقَّرَةِ، وَنُحْصِ بِالشُّكْرِ الْأُسْتَاذَةَ أَمْدَاحِ سَعَادِ الْبَارِزَةِ الَّتِي تُعَدُّ رَكِيزَةً أَسَاسِيَةً فِي قِسْمِ عِلْمِ السُّمُومِ؛ وَدَوْرَهَا الْمُخَوَّرِيَّ وَإِسْهَامَاتِهَا الْبَارِزَةَ جَعَلَتْهَا جُزْءًا لَا يَنْجَزُّ مِنْ نَجَاحِ وَتَقَدُّمِ الْقِسْمِ؛ نَفْتَخِرُ بِوُجُودِهَا بَيْنَنَا وَنَعْبِرُ عَنْ عَمِيقِ إِمْتِنَانِنَا لِكُلِّ مَا قَدَّمْتَهُ وَمَا تُقَدِّمُهُ مِنْ دَعْمٍ وَإِرْشَادٍ. كَذَلِكَ كُلُّ إِحْتِرَامٍ وَشُكْرِ إِلَى الْأُسْتَاذَةِ دَكْدُوكِ نَادِيَةِ عَلَى قَبُولِهَا مُنَاقَشَةَ هَذِهِ الْمَذْكُورَةِ إِنَّ مُوَافَقَتَهَا الْكَرِيمَةَ وَإِسْهَامَاتِهَا الْقِيَمِ يَعْكَسَانِ مَدَى التَّزَامُّهَا وَدَعْمِهَا الْمُسْتَمِرِّ لِلْبَحْثِ الْأَكَادِيمِيِّ وَاللُّطَّالِبِ. نَحْنُ مُمْنَتُونَ لِقَوِّتِهَا وَجُهُودِهَا فِي مُرَاجَعَةِ هَذَا الْعَمَلِ وَتَقْدِيمِ مُلَاحَظَاتِهَا الْهَادِفَةَ.

لَا يَفُوتُنَا أَنْ نَتَّقَدِّمَ بِجَزِيلِ الشُّكْرِ وَالْعُرْفَانِ لِرَبِّيسِ قِسْمِ بِيُولُوجِيَا الْحَيَوَانَ الْأُسْتَاذِ مَدَاسِيِ إِبْرَاهِيمِ، عَلَى دَعْمِهِ الْكَبِيرِ وَتَسْهِيلِهِ لِجَمِيعِ الْإِجْرَاءَاتِ وَالْأَوْرَاقِ اللَّازِمَةِ لِإِتْمَامِ هَذَا الْبَحْثِ.

الإهداء

لم تكن الرحلة قصيرة ولا الطريق محفوفا بالتسهيلات، لكنني فعلتها فالحمد لله الذي يسّر لي البدايات وبلغني النهايات و الحمد لله على تمام الرحلة ومعانقة الحلم الذي طال انتظاره، اهدي هذا النجاح لنفسي الطموحة أولاً، ثم إلى كل من سعى معي لإتمام مسيرتي الجامعية

إلى من دعمني بلا حدود وعلمني أن النجاح لا يأتي إلا بالصبر والإصرار، إلى الكتف الذي استند عليه في تعبي وحزني، داعمي الأول في مسيرتي، سندي وقوتي بعد الله، فخري واعتزازي، والدي الغالي المولد

إلى من دعمتني بلا حدود واعطتني بلا مقابل، إلى قوتي لحظات ضعفي، إلى الكتف الذي لن يخونني، ملاكي الطاهر، ممتنة لأن الله اصطفاك لي من البشر أمّا يا خير الأم والسند، والدتي الحبيبة سميرة

إلى من قيل فيهم "سَنَشُدُّ عَضُدَكَ بِأَخِيكَ"، إلى ضلعي الثابت الذي لا يميل وأمان أيامي، إلى إخواني أكرم وأسامة

إلى رفيقة دربي، ضماد روحي ودواء جروحي، ملاذي الآمن، أختي الوحيدة هاجر

إلى الرجل الذي أخرج أجمل ما بداخلي وراهن على نجاحي، واقفا خلفي كظلي، رفيق دربي وسندي، زوجي العزيز أكرم

إلى الذين أمدوني دائماً بالقوة، رزقي من الله، تفاعلي وضحكتي، صديقات العمر، وبالأخص صديقة الروح أسماء

لا حرمني الله منكم ولا حرّمكم مني، أهديكم هذا الانجاز وثمرة نجاحي الذي لطالما تمنيته راجية من المولى أن ينفعني بما علمني ولا ينسني ويرده اليّ عند حاجتي إليه .

الخريجة: بيشاوي امانى



الإهداء

أرى أنني قد إقتربت من نهاية رحلتي الدراسية بعد سنوات من التعب والجهد في سبيل العلم، حملت تلك السنوات في طياتها أمانني الليلي وأحلاماً عظيمة. اليوم، أقف على عتبة التخرج، حيث أجنبي ثمار تعبني وأرفع قبعتي - بكل فخر - . الحمد لله، لقد وفقني الله على إتمام هذا النجاح وتحقيق حلمي. فאלلهم لك الحمد قبل أن ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا.

إلى من جعل الله الجنة تحت قدميها، أمي يا حبا أهواه، يا قلبا إعشق دينياه. أنت الإخلاص ومعناه، فأنت عطاء من ربي، فبماذا أحيا لولاه؟ حيث الشعر يدنو بخوف ثم ينصرف، ما قلت والله يا أمي بقافية إلا وكان مقامها فوق ما أصف. حين كانت الأيام تهدمني؛ كانت أمي على مصلها تبنيني وإنما أنت إلا قمر أنار لي كل عتمة لو كان بيدي أن أكون لك شيئا لكنت لك قلبا لا يتوقف نبضه

أمي..... شكرا

إلى الذي تاهت الكلمات في وصف بحرهِ ويعجز اللسان عن ذكرهِ. ها أنا اليوم اعترف بأن من صعبا أن تكون أباً. شكرا على كل كلمات قلنتها وكل حرف نفوها به. إلى من علمني كثير عن الحياة خوفا من غدر الزمان.

توأم روعي أخي ورفيقي في كل خطوة، إلى من وجدت في دعمه ومساندته القوة لتحقيق أحلامي، كل حب وتقدير لك

مصدر إلهامي وسعادتي، إلى من جعلتني أو من أن الحب الحقيقي لا يعرف حدودا أختي؛ أستمد طاقتي منك يا أحب الناس إلى قلبي

🍉 أه فلسطين يا إسم التراب ويا إسم السماء ستنتصرين 🍉



الخريجة:

سالم افنان

الفهرس

الإهداءات

التشكرات

قائمة الجداول

قائمة الأشكال

قائمة المختصرات

المقدمة 1

الفصل الأول. الدراسة المرجعية

I. هيموستازيا الدم 3

1.I. تعريف 3

I. 2. مراحل الهيموستازيا 3

1.2.I. الهيموستازيا الأولية 3

2.2.I. الهيموستازيا الثانوية -التخثر البلازمي- 5

3.2.I. تحلل الفيبرين 7

3.I. إختلالات تخثر الدم 8

1.3.I. الأمراض الناتجة عن فرط تخثر الدم 8

2.3.I. الأمراض الناتجة عن نقصان تخثر الدم 9

II. مضادات التخثر 9

1.II. تعريف 9

2.II. تصنيف مضادات التخثر 9

1.2.II. مضادات التخثر عن طريق الحقن 9

2.2.II. مضادات التخثر الفموية 10

3.2.II. مضادات التخثر المثبطة لتراكم الصفائح الدموية 12

14III.التداخلات الدوائية
14III.1.تعريف
14III.2.آليات التداخلات الدوائية
14III.1.2.التداخلات الدوائية في طور حركية الدواء
17III.3.تداخلات مضادات التخثر مع الاغذية والنباتات
17III.1.3. التداخل على مستوى الحركية الدوائية
17III.2.3. التداخل على مستوى الديناميكية الدوائية
18IV. دراسة مرجعية للنباتات
18IV.1.البابونج (<i>Matricaria recutita L</i>)
18IV.1.1. الوصف النباتي
19IV.2.1. التصنيف النباتي للبابونج
20IV.3.1. التركيب الكيميائي للبابونج
20IV.2. نبات الزنجبيل
20IV.1.2. الوصف النباتي
21IV.2.2. التصنيف النباتي للزنجبيل
22IV.3.2. المكونات الكيميائية
22IV.3. نبات الثوم
22IV.1.3. الوصف النباتي
23IV.2.3. التصنيف النباتي
24IV.3.3. المكونات الكيميائية
24IV.4. نبات البروكلي - <i>Brassica oleracea L</i>
24IV.1.4. الوصف النباتي للبروكلي
25IV.2.4. التصنيف النباتي
26IV.3.4. المكونات الكيميائية للبروكلي

الفصل الثاني. مواد وطرق العمل

27.....	I. المواد
27.....	I. 1. المواد البيولوجية
27.....	I. 1.1. المواد النباتية
27.....	I. 2.1. عينة الدم
28.....	I. 3. المواد الكيميائية و الكواشف
28.....	I. 4. الأجهزة المستخدمة
29.....	II. طريقة العمل
29.....	II. 1. تحضير المستخلص المائي
31.....	II. 2. الفحص الفيتو كيميائي للمستخلصات النباتية
32.....	II. 3. تقييم تأثير التداخل الديناميكي للمستخلصات على النشاط المضاد لتخثر دواء Lovenox في المختبر
32.....	II. 1.3. تحضير مجموعة عينات البلازما منزوعة الصفائح الدموية
32.....	II. 2.3. تقييم تأثير التداخل الديناميكي على مستوى المسار الخارجي إختبار زمن Prothrombine
33.....	II. 3.3. تقييم تأثير التداخل الديناميكي على مستوى المسار الداخلي إختبار زمن Céphaline Kaolin -

النتائج والمناقشة

35.....	I. نتائج الفحص الفيتو كيميائي للمستخلصات النباتية
40.....	II. نتائج تقييم تأثير التداخل الديناميكي للمستخلصات على النشاط المضاد للتخثر لدواء Lovenox
40.....	II. 1. تقييم تأثير التداخل الديناميكي للمستخلصات مع دواء Lovenox على مستوى المسار الخارجي للتخثر
43.....	II. 2. تقييم تأثير التداخل الديناميكي للمستخلصات مع دواء Lovenox على مستوى المسار الداخلي للتخثر - TCK
46.....	II. 3. تحديد نوع التداخل الديناميكي الصيدلاني بين المستخلصات النباتية والدواء المضاد للتخثر Lovenox
50.....	الخلاصة
52.....	قائمة المراجع
62.....	الملخص باللغة الفرنسية
63.....	الملخص باللغة الإنجليزية
64.....	الملخص باللغة العربية

قائمة الجداول

- الجدول 01 . مراحل الهيموستازيا 3
- الجدول 02 . عوامل التخثر البلامية 5
- الجدول 03 . الية و نوع التداخل بين بعض النباتات الطبية و مضادات التخثر 18
- الجدول 04 . تصنيف النباتي لنبات البابونج 19
- الجدول 05 . التركيبة الكيميائية لنبات البابونج 20
- الجدول 06 . التصنيف النباتي لزنجبيل 22
- الجدول 07 . التركيبة الكيميائية لنبات الزنجبيل 22
- الجدول 08 . التصنيف النباتي الثوم 23
- الجدول 09 . التركيبة الكيميائية لنبات الثوم 24
- الجدول 10 . التصنيف النباتي لبروكلي 25
- الجدول 11 . التركيبة الكيميائية البروكلي 26
- الجدول 12 . المواد الكيميائية والكواشف المستخدمة في الجزء العملي 28
- الجدول 13 . اختبارات الكشف عن مستقبلات الأيض الثانوي 31
- الجدول 14 . خطوات العمل لتقييم التداخل الديناميكي بين المستخلصات و دواء Lovenox على المسار الخارجي بإستعمال زمن TP 33
- الجدول 15 . خطوات العمل لتقييم التداخل الديناميكي بين المستخلصات و دواء Lovenox على المسار الداخلي بإستعمال زمن TCK 34
- الجدول 16 . نتائج الفحص الفيتوكيميائية النباتي للمستخلص المائي لنبات الثوم 35
- الجدول 17 . نتائج الفحص الفيتوكيميائية النباتي للمستخلص المائي لنبات لبروكلي 36
- الجدول 18 . نتائج الفحص الفيتوكيميائية النباتي للمستخلص المائي لنبات الزنجبيل 37
- الجدول 19 . نتائج الفحص الفيتوكيميائية النباتي للمستخلص المائي لنبات البابونج 38
- الجدول 20 . نوع التداخل الديناميكي للمستخلصات مع دواء Lovenox على مستوى المسار الخارجي للتخثر TP 46
- الجدول 21 . نوع التداخل الديناميكي للمستخلصات مع دواء Lovenox على مستوى المسار الداخلي للتخثر TCK 47

قائمة الأشكال

- الشكل 01 . مخطط يوضح التصاق الصفائح الدموية بجدار الوعاء الدموي 4
- الشكل 02 . شكل تخطيطي يوضح مختلف مراحل الهيموستازيا الأولية 5
- الشكل 03 . شلال تفاعلات المسار الداخلي و الخارجي للتخثر البلازمي 7
- الشكل 04 . مخطط يوضح تصنيف مضادات التخثر 9
- الشكل 05 . دورة فيتامين ج و آلية عمل AVK 11
- الشكل 06 . آلية عمل مضادات التخثر عن طريق الحقن و مضادات التخثر الفموية 12
- الشكل 07 . آلية عمل مضادات التخثر المثبطة للصفائح الدموية 13
- الشكل 08 . شكل تخطيطي يوضح التداخل بين الدواء و مادة فعالة بألية التأزر 16
- الشكل 09 . شكل تخطيطي يوضح التداخل بين الدواء و مادة فعالة بألية التضاد - Antagonisme - 17
- الشكل 10 . صورة لنبات البابونج 19
- الشكل 11 . صورة لجذر نبات الزنجبيل 21
- الشكل 12 . صورة نبات الثوم 23
- الشكل 13 . صورة لنبات البروكلي 25
- الشكل 14 . خطوات تحضير المستخلصات المائية 30
- الشكل 15 . نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر الناتج عن التداخل الديناميكي لكل من المستخلصات المائية للخضر (الثوم و البروكلي) مع دواء LOVENOX للمسار الخارجي باختبار TP 41
- الشكل 16 . نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر الناتج عن التداخل الديناميكي لكل من المستخلصات المائية للنباتات (البابونج و الزنجبيل) مع دواء LOVENOX للمسار الخارجي باختبار TP 42
- الشكل 17 . نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر الناتج عن التداخل الديناميكي لكل من المستخلصات المائية للخضر (الثوم و البروكلي) مع دواء LOVENOX للمسار الداخلي باختبار TCK 44
- الشكل 18 . نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر الناتج عن التداخل الديناميكي لكل من المستخلصات المائية للنباتات (البابونج و الزنجبيل) مع دواء للمسار الداخلي باختبار TCK 45

قائمة المختصرات

- **ADP** : Adénosine-Diphosphate
- **AA** : Acide arachidonique
- **ASP** : Astragalus polysaccharides
- **AT** : Antithrombine
- **ATIII** : Antithrombine III
- **AVK** : Anti vitamine K
- **COX** : Cyclo-oxygénase
- **CytP450** : cytochrome P450
- **FIB** : Fibrinogène
- **FT** : Facteur tissulaire
- **FVW** : Facteur de von Willebrand
- **GP** : Glycoprotéine
- **HBPM** : L'héparine de bas poids moléculaire
- **HNF** : L'héparine non fractionné
- **KHPM** : Kininogène de haut PM
- **MI** : Millième de litre
- **Nm** : Nanomètre
- **PK** : Prèkallicroïne
- **TCA** : Temps de céphaline activé
- **TP** : Temps de prothrombine
- **TCK** : Temps de Céphaline Kaolin
- **TQ** : Temps de Quick
- **TXA2** : Thromboxane A2
- **UI** : Unité Internationa
- **Xa** : Facteur X actif

المقدمة

تحدث الجلطات الدموية نتيجة للتشيط غير طبيعي لعملية التخثر داخل الأوعية الدموية؛ وذلك بسبب اختلال في نظام التوازن الداخلي للدم الذي يؤدي إلى فشل الأنظمة المثبطة للتجلط مع زيادة عوامل التخثر التي تسهل تكوين كتل صلبة داخل الأوعية، مما يهدد بالإصابة بأمراض عديدة من بينها مرض الخثار (Thrombose)؛ الذي يحدث إما على مستوى الوريد و يعرف بتجلط الدم الوريدي أو على مستوى الشرايين فيعرف بتجلط الدم الشرياني. يمكن لمرض الخثار أن يسبب أعراض خفيفة مثل الألم البسيط أو أعراض شديدة كالكسكتات الدماغية والنوبات القلبية والخثرة الرئوية.

(Alhenc-Gelas, 2007)

تعمل العديد من الأدوية المضادة لتخثر الدم كدواء الوارفارين، الهيبارين ومضادات التخثر الفموية الجديدة دورًا حيويًا من خلال منع تكون الجلطات الخطيرة وعلاجها. تجدر الإشارة إلى أن الفعالية العلاجية لهذه الأدوية قد لا تكون دائمًا كما هو متوقع مما يؤدي إلى فشل العلاج؛ حيث يمكن أن يكون التأثير مفرطًا؛ مما يسبب مشاكل ناتجة عن زيادة سيولة الدم، أو قد يثبط مفعوله أو يكون غير كافي مما يقلل من فعالية الدواء ويؤدي بذلك إلى تجلط الدم و يحدث هذا بسبب تناول هذه الأدوية بالتزامن أو بتتالي سريع مع أدوية أخرى أو ما يعرف بالتداخل الدوائي-الدوائي أو مع مواد غذائية، مكملات الغذائية بما فيها النباتات الطبية وهذا ما يعرف بالتداخل الغذائي-الدوائي. (Scala-bertola, 2009)

تجدر الإشارة إلى أن التداخل يمكن أن يحدث على مستويين إما:

- تداخلات متعلقة بالحرانك الدوائية في الجسم Pharmacocinétique-Interaction d'ordre؛ بحيث يمكن للدواء أن يتأثر بفعل بعض المواد الفعالة في أحد أطوار حركية الدواء في الجسم وذلك إما على مستوى امتصاص الدواء، توزيعه، استقلابه أو طرحه؛
- تداخلات على مستوى الديناميكية الدوائية في المواقع المستهدفة للدواء أو منطقة عمل الدواء Pharmacodynamique-Interaction d'ordre. والتي تشكل الجزء الأكبر من التداخلات التي تواجه الأطباء والصيدالدة؛ حيث يمكن لبعض المواد الفعالة عندما تعطى في نفس الوقت أو بتتالي سريع مع الدواء أن تحدث على مستوى الموقع الفعال تأثيرًا تآزريًا (Synergie) فيزيد احدهما من تأثير الآخر أو يضاعفه (potentialisation) أو يعطيا تأثيرًا تضاديا (Antagonisme) فيعكس احدهما تأثير الآخر لذلك فإن فهم آليات حدوثها يؤدي لتجنبها أو تقليل حدوثها.

تم إثبات أن العديد من الخضر و النباتات المستعملة في طب الأعشاب لها تأثير على بعض الأدوية المضادة للتخثر، وهذا راجع لاحتواء اغلبها على مواد فعالة - مستقبلات ايض ثانوي - مؤثرة كالأدوية؛ مما يجعلها قادرة على التفاعل والتداخل مع الأدوية المضادة للتخثر إذا تم استخدامها في نفس الوقت أو بتتالي سريع و لهذا يجب الأخذ باستشارات الطبيب أو الصيدلاني قبل الاستعمال المتزامن لمضادات التخثر مع اية أدوية جديدة سواء تلك التي تعطى أو لا تعطى بموجب وصفة طبية و المكملات الغذائية بما فيها الأعشاب طبية أو حتى بعض الأغذية وهذا لتحقيق العلاج الأمثل، وفي هذا

الصدد فان الهدف من إجراء الدراسة الحالية هو التقييم المختبري (*in vitro*) للتداخل الديناميكي لكل من النبتتين الطبيتين الزنجبيل و البابونج ونوعين من الخضر (البروكلي و الثوم) مع الدواء المضاد لتخثر الدم

(Bourdet ,2021).(Lovenox)

تم تقسيم المذكرة إلى ثلاث فصول:

1. الفصل النظري والذي قسم إلى أربعة أجزاء؛ يشتمل الجزء الأول على تذكير بالمكتسبات القبلية حول الهييموستازيا و مراحلها، مع التركيز على الأمراض الناتجة عن اختلالات تخثر الدم، و اشرنا في الجزء الثاني إلى الأدوية المضادة للتخثر مع تصنيفها و ذكر انواعها و تحديد الية عملها ، وحرصنا بعدها في الجزء الثالث على التعريف بأنواع التداخلات بين الأدوية ومختلف المواد الفعالة في كل من طور الحركية الدوائية و الديناميكية الدوائية وفي الجزء الأخير من الفصل النظري تم التعريف و التصنيف و ذكر المكونات الكيميائية لكل نبتة من النباتات و الأعشاب الطبية المختارة،

2. فصل مواد وطرق العمل؛ تطرقنا فيه إلى مختلف المواد والطرق المتبعة بحيث أدرجنا فيه:

- كيفية تحضير المستخلصات المائية النباتية لكل من البابونج، الزنجبيل، الثوم والبروكلي.
- الدراسة الكيميائية النباتية التي تهدف إلى التقصي حول مختلف مستقبلات الايض الثانوي المكونة لكل مستخلص.
- دراسة تأثير تداخل المستخلصات المائية للبابونج، الزنجبيل، الثوم والبروكلي على نشاط الدواء المضاد للتخثر –Lovenox- من خلال فحص زمن تخثر الدم للمسار الخارجي أو ما يعرف بزمن البروثرومبين (TP- Temps de Prothrombine) وكذلك زمن تخثر الدم للمسار الداخلي والذي يعرف ب

(Temps de Céphaline Kaolin –TCK-)

3. فصل النتائج والمناقشة قمنا فيه بالتعليق على مختلف النتائج المحصل عليها ومناقشتها.

و في الختام تم تلخيص مختلف المعارف المكتسبة من هذا العمل.

الفصل الأول. الدراسة المرجعية

I. هيموستازيا الدم

1.I. تعريف

هيموستازيا الدم أو الارقاء هي عملية فسيولوجية معقدة تشمل جميع الآليات البيوكيميائية والخلوية اللازمة للمحافظة على الدم في صورته السائلة داخل الأوعية الدموية و تطوي بذلك على عملية تخثر الدم. تشكل الهيموستازيا نظاما متوازنا، ويمكن لأي خلل في أي جزء من هذا النظام أن يؤدي إلى نزف مفرط بسبب إصابة طفيفة في احد الأوعية من جهة أو تخثر مفرط بتشكيل جلطة في احد الأوعية الدموية الصغيرة لأعضاء مهمة من الجسم كالدماع و القلب مشكلة بذلك سكتات دماغية أو نوبات قلبية من جهة أخرى. (Harif, 2007; Horellou, 2012)

I. 2. مراحل الهيموستازيا

تتم الهيموستازيا أو تخثر الدم بتدخل العامل الخلوي و المتمثل في الصفائح الدموية وعدة بروتينات في البلازما أو ما يعرف بعوامل التخثر. تحدث الهيموستازيا على عدة مراحل متداخلة مع بعضها البعض والتي يمكن تقسيمها إلى ثلاث مراحل كما هو موضح في الجدول أسفله:

الجدول 01. مراحل الهيموستازيا (Penche, 2015; Revel, 2004)

مراحل الهيموستازيا	الهيموستازيا الأولية	الهيموستازيا الثانوية أو التخثر البلازمي	تحلل الفيبرين
المدة الزمنية	3 الى 5 دقائق	5 الى 10 دقائق	48 الى 72 ساعة
مكونات الدم المتدخلة	الصفائح الدموية	عوامل التخثر	البلازمين
دورها	تقليل / توقيف النزيف	تعزيز الخثر الصفائح الدموية	تحليل الفيبرين لاستعادة نفاذية الأوعية .

I. 2.1. الهيموستازيا الأولية

تضم مجموعة من الآليات المتشابهة لكن يمكن نظريا تقسيمها إلى طورين:

I. 1.1.2.1. الطور الوعائي

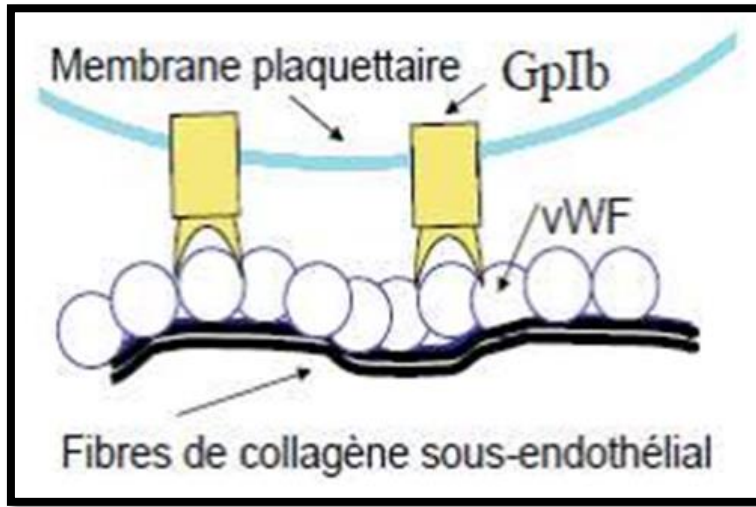
هو رد فعل أولي بعد تمزق الوعاء الدموي ؛ مما يؤدي إلى إنقباض الأوعية بسبب مرونة جدار الأوعية الدموية وبالتالي خفض تدفق الدم . وفي نفس الوقت تتدخل الصفائح الدموية بإفراز جزيئات مضيقة للأوعية:

(Troy, 1988; Brungs, 2014). Noradrénaline، Adrénaline، Sérotonine

I. 2.1.2.2. الطور الصفائحي

يمر هذا الطور بثلاث مراحل تكون أساسا على مستوى الصفائح الدموية:

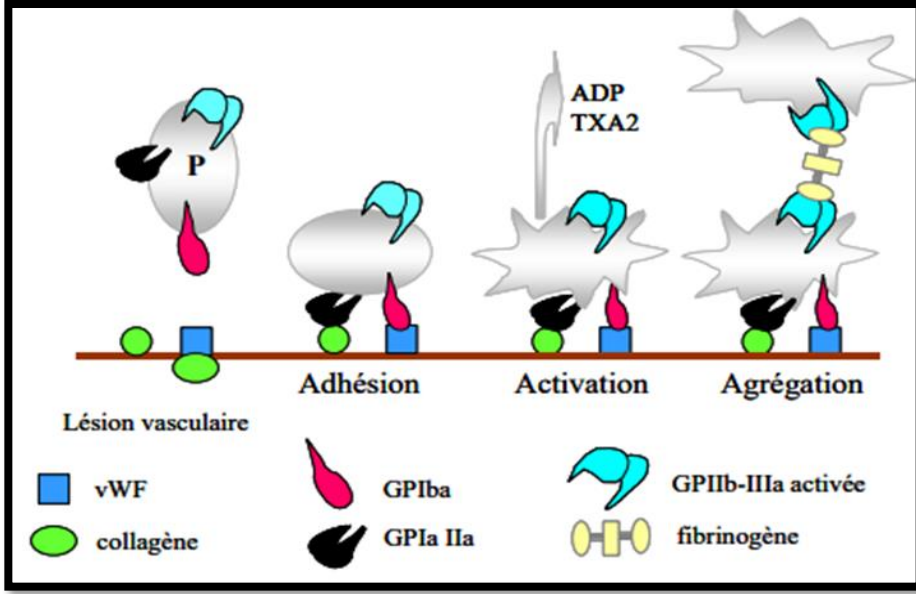
- **التصاق:** تنتشر الصفائح الدموية على طول جدار الأوعية الدموية عن طريق إلتصاقها بالطبقة تحت الطلائية، التي تحتوي على الكولاجين و الفيبرينوجين التي تم الكشف عنها إثر تمزق الطبقة الطلائية (شكل 1)، يحدث إلتصاق عبر العامل Willebrandt-بروتين سكري متعدد مصنع في الانسجة الداخلية المكونة للأوعية الدموية وكذلك في الصفائح الدموية- بالكولاجين ذلك عبر مستقبلات غشائية GPIb للصفائح الدموية. (Marlu, 2013; Guillot, 2008)



الشكل 01. مخطط يوضح التصاق الصفائح الدموية بجدار الوعاء الدموي (Gibout, 2014)

- **التنشيط:** يتميز تنشيط الصفائح في تغيير شكلها لتتبعث منها أرجل كاذبة مما يزيد من سطح تفاعلها؛ وهذا ما يسمح بدمج الحبيبات داخل السيتوبلازم مع نظام قناة المفتوحة؛ و التي تحرر محتوياتها المحفزة لتكتل الصفائح في البلازما (sérotonine، fibrinogène، l'ADP) بالإضافة إلى ذلك وبعد تنشيط الصفائح الدموية يتم إستقلاب الفوسفوليبيدات الغشائية بإنزيم cyclooxygénase لتكوين Thromboxane A2 (TXA2) الذي بدوره يعتبر من أقوى عوامل التكتل للصفائح الدموية كما أن له دور في انقباض الأوعية الدموية. (Mann, 1991; Yassin, 2012)

- **التكتل:** تتكتل الصفائح الدموية وتلتصق مع بعضها البعض بواسطة ارتباط fibrinogène مع بروتين سكري GPIIb/IIIa من سطح الصفائح الدموية (الشكل 2) وتشكل بذلك ما يشبه السداة التي تعمل على إغلاق جدار الوعاء الدموي المتضرر وإيقاف نزيف الدم. (Revel, 2004; Brungs, 2014)



الشكل 02. شكل تخطيطي يوضح مختلف مراحل الهيموستازيا الأولية (Boehlen, 2005)

2.2.I. الهيموستازيا الثانوية -التخثر البلازمي-

في هذه المرحلة تتفاعل عوامل التخثر (بروتينات الدم) المتواجدة في البلازما مع بعضها البعض في صورة شلال الهدف الأخير منه إستقلاب البروتين البلازمي Fibrinogène بإنزيم Thrombine الى خيوط من الفيبرين التي تقوي السداة التي كونتها الصفائح الدموية في المرحلة السابقة (Hamdi, 2012).

يوضح الجدول أسفله مختلف عوامل التخثر المتدخلة في هذه المرحلة

الجدول 02. عوامل التخثر البلازمية (Merck, 2024; Balédent, 2001)

الوظيفة	المصدر	العوامل	الرقم
مصدر الفيبرين	الكبد	Fibrinogène	I
تحويل الفيبرينوجين الى الفيبرين	الكبد	Prothrombine	II
ينشط العامل VII	النسيج الوعائي	Thromboplastine	III
ينشط العامل VII يتحد مع العامل X ليكون البروثرومبين المنشط	الكبد	Proaccélérine	V
ينشط العامل X	الكبد	Proconvertine	VII
ينشط العامل X	الكبد	Antihémophilique A	VIII

يشكل معقد مع VIIIa لتنشيط العامل X معتمد على فيتامين K	الكبد	Christmas/ antihémophilique B	IX
يتحد مع العامل V ليكون البروثرومبين المنشط	الكبد	Stuart-Prower	X
ينشط العامل IX	الكبد	Rosenthal	XI
ينشط العامل XI يساعد على إذابة الجلطة	الكبد والصفائح	Hageman	XII
تكوين شبكة ليفية وتثبيت الجلطة	الكبد والبلازما والصفائح	stabilisant la fibrine	XIII

تتم الهيموستازيا الثانوية أو التخثر البلازمي على ثلاث مراحل كما يوضحه الشكل أسفله:

1.2.2.1. تشكيل إنزيم Prothrombinase

يتشكل إنزيم Prothrombinase من خلال مسارين أساسيين أحدهما داخلي والآخر خارجي.

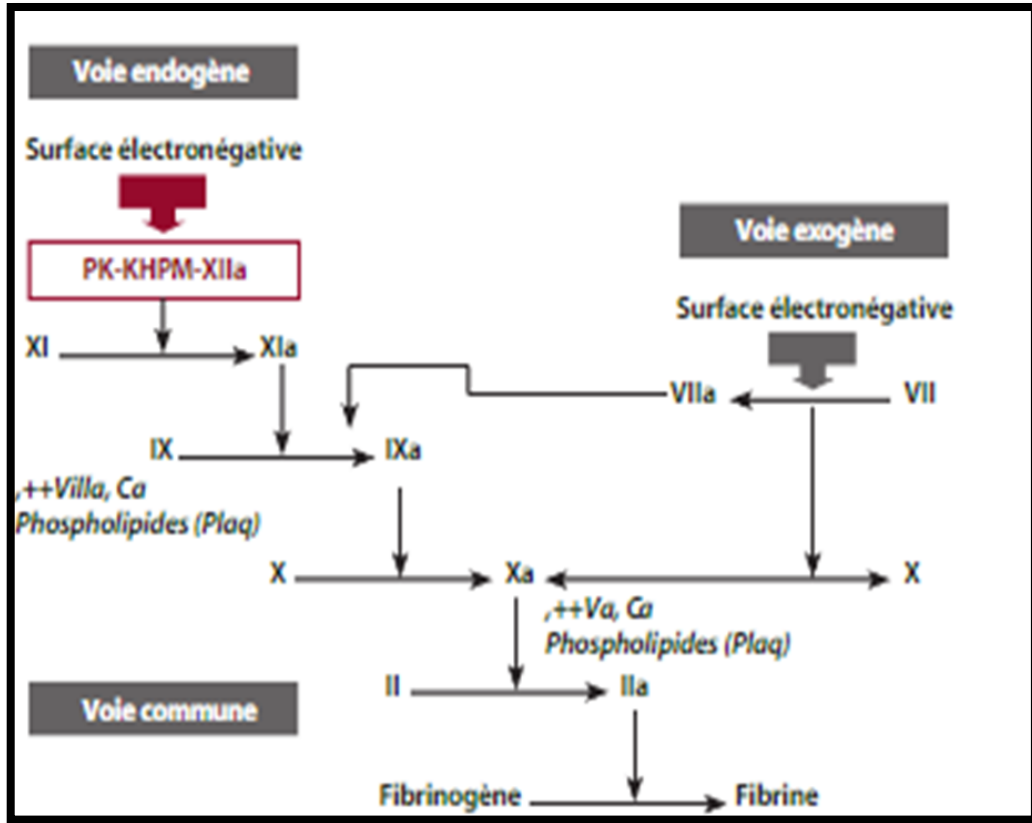
• المسار الخارجي

يسمى أيضا مسار العامل النسيجي، سمي هذا المسار بالخارجي لان شلال التفاعلات ينطلق من عامل بروتيني لا يوجد في البلازما بل يوجد على سطح أنسجة الخلايا التالفة المحيطة بالأوعية الدموية لدى سمي بالعامل النسيجي (Facteur Tissue -FT-) أو Thromboplastine (Boutgourine, 2019). عند حدوث تمزق الوعاء الدموي تنطلق مرحلة البدء بمغادرة العامل VII للدورة الدموية؛ ليلتقي بالعامل النسيجي؛ و يرتبط معه لتشكيل معقد FT-VII. يعمل هذا المعقد على بداية شلال من التفاعلات التي تهدف الى تشكيل العامل Xa النشط. يقوم هذا الأخير بدوره بعد إرتباطه بالعامل V في وجود الكالسيوم بتكوين إنزيم Prothrombinase (Hamdi, 2012; Revel, 2004).

• المسار الداخلي

المسار الداخلي أكثر تعقيداً من المسار الخارجي؛ يحتوي على جميع البروتينات الموجودة في البلازما. حيث ينتشط العامل XII بمجرد إرتباطه مع البطانة السفلية؛ فيعمل على تنشيط العامل XI الذي بدوره ينشط العامل IX ليرتبط هذا الأخير بالعامل VIII في وجود الكالسيوم و الفوسفوليبيد، ليعطينا في النهاية معقد إنزيمي الذي ينشط العامل X، العامل المنشط Xa يرتبط بالعامل V في وجود الكالسيوم و الفوسفوليبيد، ليعطينا في النهاية إنزيم ال Prothrombinase

(Troy, 1988; Gibout, 2014)



الشكل 03. شلال تفاعلات المسار الداخلي والخارجي للتخثر البلازمي (Harif, 2007)

2.2.2.1. I تشكيل Thrombine

يعمل إنزيم Prothrombinase المتشكل من خلال المسار الداخلي والخارجي على إستقلاب Prothrombine إلى Thrombine (Bossokpi, 2003).

3.2.2. I تشكيل الفيبرين

يقوم الثرومبين في وجود الكالسيوم بتحويل الفيبرينوجين إلى وحدات (Monomères) الفيبرين عن طريق تحرير جزيئين من الببتيدات الصغيرة A و B (Boehlen, 2005).

ترتبط وحدات الفيبرين مع بعضها البعض بروابط هيدروجينية غير تكافؤية، ليتدخل الثرومبين مرة أخرى لينشط العامل XIII إلى XIIIa الذي يعمل على تكوين خيوط الفيبرين المستقرة عن طريق تحويل الروابط الهيدروجينية الضعيفة إلى روابط تكافؤية قوية؛ لتشكل بذلك خيوط الفيبرين المستقرة وتتكون الجلطة الحمراء Thrombus rouge التي تمنع النزيف وتساعد على الشفاء. (Yassin, 2012; Harif, 2007).

3.2.2. I تحلل الفيبرين

هو آخر مرحلة للهِموستازيا يتم من خلالها انحلال الجلطة الفيبرينية بعد شفاء البطانة الوعائية وإصلاحها. تهدف هذه العملية إلى إستعادة نفاذية الأوعية الدموية، وتتحكم فيها مجموعة متنوعة من المنشطات والمثبطات التي تساهم في تنظيمها بشكل دقيق للغاية. تعتمد عملية انحلال الفيبرين على بروتين البلازمينوجين (Plasminogène) الذي ينتجه الكبد ويتواجد بشكل

غير نشط في البلازما، يتم تنشيطه بواسطة المنشطات ويتحول إلى إنزيم البلازميين النشط الذي يعمل على هدم الفيبرين والفيبرينوجين. (Decourcelle, 2009; Guillin, 2010)

3.I. إختلالات تخثر الدم

إضطرابات تجلط الدم هي حالات تشمل زيادة تخثر الدم (فرط التخثر) أو نقصان تخثر الدم (نقص التخثر). يمكن أن تسبب حالات فرط التخثر العديد من الأمراض كإسداد الأوعية الدموية؛ مما يؤدي إلى حدوث مشاكل صحية مثل الجلطات الدموية في الأوردة العميقة أو الشرايين و السكتات الدماغية في حين أن النقصان في تخثر الدم قد يتسبب في حالات النزيف المفرط كمرض الهيموفيليا. (Blanchette, 2017)

1.3.I. الأمراض الناتجة عن فرط تخثر الدم

يُعدّ تجلط الدم ظاهرة خطيرة تحدث نتيجة خلل في نظام تخثر الدم، حيث تتكون كتلة صلبة من الدم تُعرف باسم الجلطة أو الخثرة (Thrombus) داخل الأوعية الدموية. هذه الظاهرة تُعيق تدفق الدم بشكل طبيعي، مما يُهدد بحدوث مضاعفات صحية خطيرة. يمكننا تمييز نوعين من تخثر الدم على حسب نوع الوعاء الدموي، فإذا تشكلت الجلطة في الأوردة تسبب تجلط الدم الوريدي، وإذا تشكلت في الشرايين تسبب تجلط الدم الشرياني. (Aurélie, 2022)

1.1.3.I. الجلطة الوريدية

هي حالة تحدث عندما يتشكل جلطة دموية داخل أحد الأوعية الوريدية في الجسم، يمكن أن تحدث هذه الحالة بسبب عوامل متعددة مثل تلف في جدار الوريد، أو تجلط الدم نتيجة لتغيرات في تركيبته الكيميائية كظفرة العامل الخامس والتي تعتبر طفرة جينية تحدث في جين العامل الخامس للتخثر (العامل الوراثي الأكثر شيوعاً لفرط التخثر). حيث يصبح هذا العامل مقاوماً للتحلل البروتيني، ونتيجة لذلك، يظل نشطاً (Va) لفترة أطول مما يزيد من إنتاج الثرومبين وبالتالي زيادة خطر تكون الجلطات الدموية. (Oskerijian, 2018)

تعتبر الأوردة في الساقين الموقع الأكثر شيوعاً لحدوث الجلطات الوريدية، والتي قد تتسبب في ألم حاد وانتفاخ وتغير في لون البشرة. تتسبب الجلطات التي تنتقل من الدورة الدموية إلى الرئة في انسداد رئوي يؤدي إلى عدة أعراض مثل ألم حاد في الصدر، وضيق في التنفس، ودوار، وربما سعال مصحوب بإفرازات دموية ويعتبر حالة طارئة تتطلب رعاية طبية فورية.

2.1.3.I. الجلطة الشريانية

تحدث عندما تتشكل جلطة دموية داخل إحدى الشرايين في الجسم نتيجة لإصابة في طبقة الشريان الداخلية. تمنع الجلطة تدفق الدم بشكل كافٍ إلى الأنسجة التي تُغذى بها الشريان، مما يؤدي إلى تدهور صحة هذه الأنسجة وقد يسبب أضراراً خطيرة. (Oskerijian, 2018)

يمكن للجلطة أن تتشكل في أي مكان في الجسم، ولكن تكون الشرايين التي تغذي القلب والدماغ هي الأكثر تعرضاً لخطر حدوث الجلطات الشريانية. قد تتسبب الجلطة الشريانية في ألم شديد في المنطقة المتأثرة، واحمرار في البشرة، وبرودة، وتتميل، وتقليل في الحركة، وقد تؤدي إلى حدوث حالات خطيرة مثل الذبحة الصدرية في القلب أو السكتة الدماغية. (Harif, 2007)

2.3.I. الأمراض الناتجة عن نقصان تخثر الدم

إن مرض الهيموفيليا من الأمراض الشائعة لنقصان تخثر الدم، وهو عبارة عن اضطراب وراثي يتسبب في انخفاض مستويات عوامل التخثر في الدم، مما يؤدي إلى صعوبة في تجلط الدم والنزيف المفرط. يعاني مرضى الهيموفيليا من نقص في أحد العوامل البروتينية المهمة لتخثر الدم، وهما عامل التخثر الثامن (factor VIII) في حالة الهيموفيليا A وعامل التخثر التاسع (factor IX) في حالة الهيموفيليا B.

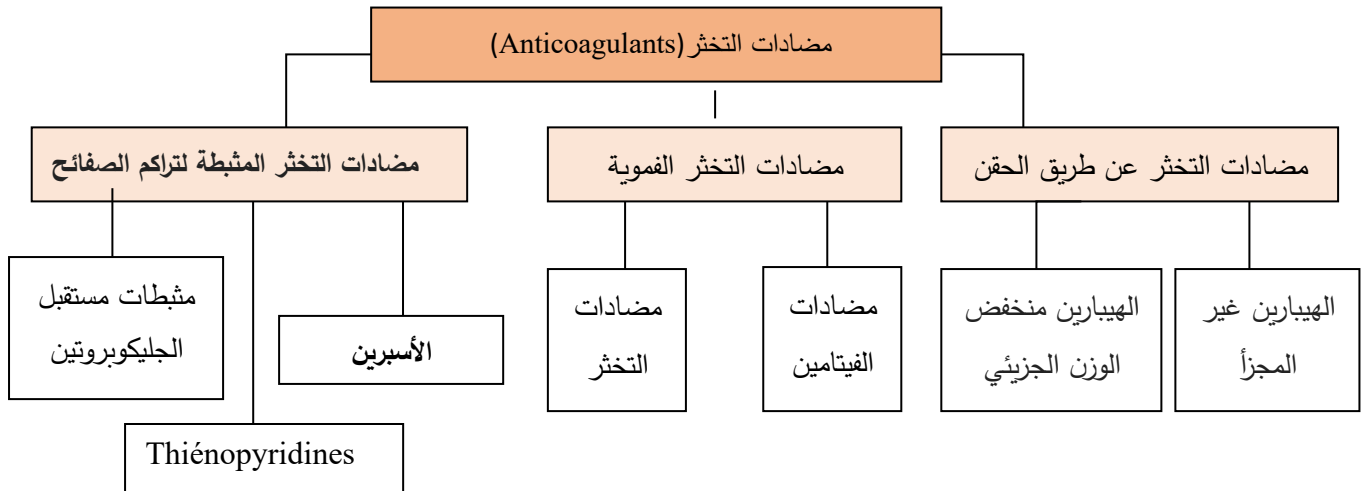
تتضمن أعراض مرض الهيموفيليا النزف الداخلي أو الخارجي بشكل متكرر، والتورم، والكدمات السهلة، والنزيف من الأنف، والنزيف اللثوي، والدم في البول أو البراز، وآلام المفاصل. (Lara, 2009; Harif, 2007)

II. مضادات التخثر

1.II. تعريف

مضادات التخثر والتي تعرف كذلك باسم مسيلات، مميعات أو مخففات الدم هي مواد كيميائية التي تؤثر في عملية تخثر الدم بحيث تعمل على إبطائها لمنع تكوين الجلطات داخل الأوعية الدموية في الوقت الذي لا ينبغي فيه حدوث ذلك. تقوم هذه الأدوية بتثبيط عدة مراحل من عملية التخثر، هناك عدة أنواع من مضادات التخثر تختلف في طريقة عملها، حيث تشمل بعضها مثبطات للعوامل الخاصة بتخثر الدم مثل عامل Xa أو الثرومبين، بينما تعمل أنواع أخرى على تثبيط تشكيل الجلطات الدموية بطرق مختلفة. (Scala-bertola, 2009)

2.II. تصنيف مضادات التخثر



الشكل 4. مخطط يوضح تصنيف مضادات التخثر

1.2.II. مضادات التخثر عن طريق الحقن

1. 1.2.II. الهيبارين

يتكون الهيبارين من وحدة أساسية ثنائية السكاريد (حمض اليورونيك-ن-أسيتيل الجلوكوز أمين) وخماسي السكاريد (موقع الارتباط لمضاد الثرومبين). يستخدم في حالات الطوارئ بشكل رئيسي بفضل مفعوله السريع.

(Sombret, 2016; Decourcelle, 2009)

يوجد نوعان من الهيبارين؛

- الهيبارين الغير مجزأ (HNF- (Héparine non fractionné
- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM- (Héparine de bas poids moléculaire

• **الهيبارين غير المجزأ (HNF):** عبارة عن سلسلة عديد السكاريد عالية الوزن الجزيئي، يتم إستخراجه من الغشاء المخاطي المعوي للأبقار، و يكون له تأثير غير مباشر على عوامل التخثر، حيث يرتبط و يحفز مضاد الثرومبين (Antithrombine). الذي بدوره يعمل على تثبيط عامل الثرومبين (Thrombine) و العامل X. يتطلب هذا النوع من الهيبارين مراقبة يومية للدم. (Sombret, 2016; Tekam, 2021)

• **الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM):** مشتق من الهيبارين الغير مجزأ عن طريق إزالة البلمرة للسلاسل الأطول إلى سلاسل اقصر بفعل الإنزيمات. تلك السلاسل القصيرة تجعل الهيبارين يدوم تأثيره العلاجي لفترة أطول مقارنة بالهيبارين الغير مجزأ. (Beauverd, 2011). يكون تأثير HBPM مباشر على عوامل التخثر كدواء لوفينوكس (Lovenox)؛ حيث يقوم بتثبيط العامل Xa و الثرومبين. يتم أخذه ذاتيا في المنزل وتجدر الإشارة إلى أن المرضى الذين يأخذون هذا النوع من الدواء لا يكونون بحاجة لفحص دوري لمتابعة المستوى المناسب لتميع الدم كما هو الحال مع جميع أدوية الهيبارين. (Sombret, 2016; Brungs, 2014)

2. 1.2.II. فونداپارنكس (Fondaparinux)

هو جلوكوبرانوزيد صناعي يمنع نشاط بعض مواد التخثر في الدم ، ويستخدم مع الوارفارين لمنع تجلط الاوردة العميقة او الانسداد الرئوي.

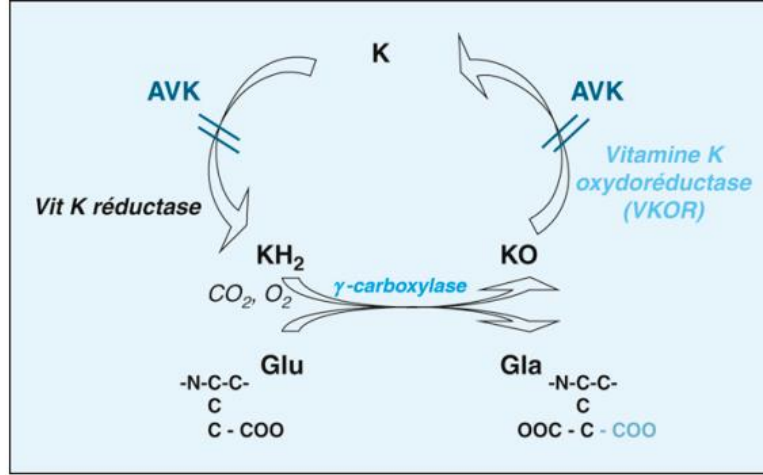
2.2.II. مضادات التخثر الفموية

1.2.2.II. مثبطات الفيتامين ج (Anti- vitamines K)

مثبطات الفيتامين ج هي عبارة عن مجموعة من الأدوية التي تستخدم للتحكم في تخثر الدم. تعمل هذه الأدوية عن طريق تثبيط عملية تكوين عوامل التخثر التي تعتمد على فيتامين K في الكبد. والتي تشمل العوامل II ، VII ، IX ، و X. يتم امتصاص AVK بشكل شبه كامل من خلال الجهاز الهضمي. حيث يكون حوالي 90-97% في صورة مرتبط بالألبومين المتواجدة في البلازما.

تعتمد النشاط المضاد للتخثر على الجزء الحر، الذي يتم استقلابه في الكبد حيث يمارس تأثيره المثبط على إنزيمات الأكسدة و الإرجاع للفيتامين ج. عند انخفاض تركيز الجزء الحر، يمكن أن يتحرر جزء من الدواء المرتبط بالألبومين، وبالتالي يصبح هذا الجزء نشطاً، مما يساهم في الحفاظ على تأثير مضاد للتخثر لفترة طويلة.

يعمل الـ AVK على تثبيط إنزيمات الأكسدة والإرجاع للفيتامين ج؛ وهذا ما يؤدي إلى خفض نشاطه في الجسم، تختلف آلية عمل مضادات الفيتامين ج باختلاف تركيبها الكيميائي، الذي يعتمد وقت ومدة عمل لهذه الجزيئات على سرعة امتصاصها، ودرجة ارتباطها بالألبومين البلازمي، وتفاعلها مع مستقبلات الكبد، وسرعة تحللها. يمكن التمييز بين AVK ذات نصف عمر قصير (Acénocoumarol) أو طويل (Fluindione, Warfarine) (Kervarrec, 2018)

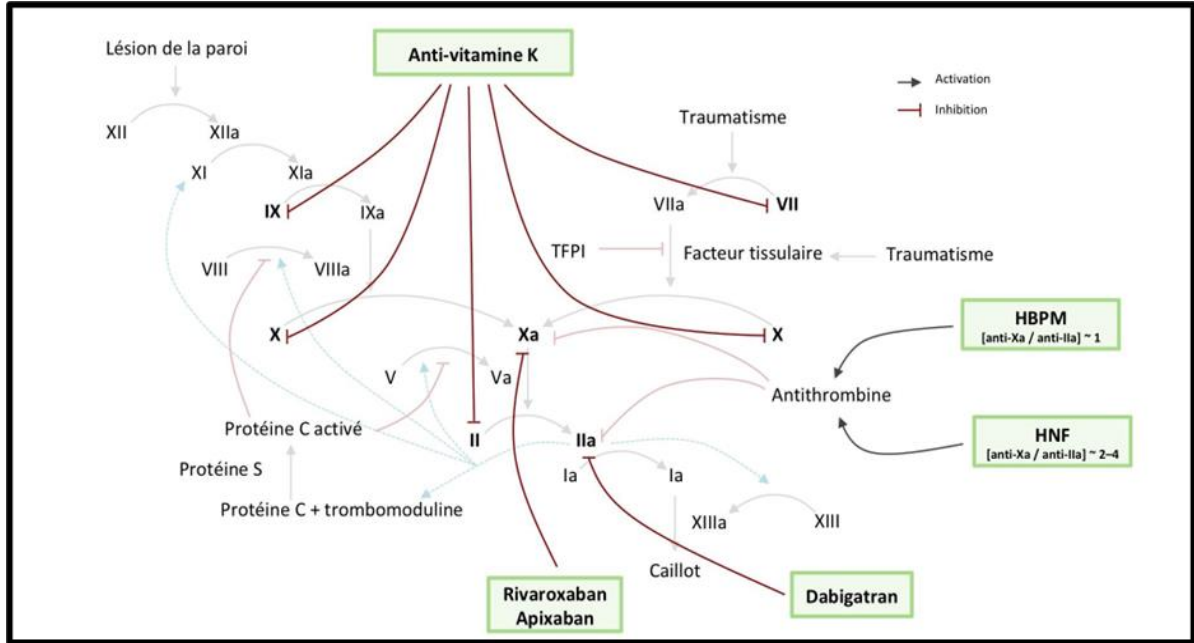


الشكل 5. دورة فيتامين ج وآلية عمل AVK (Kervarrec, 2018)

2.2.2.II. مضادات التخثر المباشرة عن طريق الفم

مضادات التخثر الفموية المباشرة هي فئة من الأدوية التي تعمل على إعاقة عملية تخثر الدم في نقاط مختلفة من "شلال التخثر"، تقوم هذه الأدوية بتثبيط عوامل تخثر محددة (Xa و IIa) بشكل مباشر، مما يمنع تكوين الجلطات الدموية. تتضمن مضادات التخثر الفموية نوعين رئيسيين (Sombret, 2016):

- **المنشطات المباشرة للعامل IIa** : كدواء Dabigatran وهو عبارة عن دواء أولي غير نشط يُعطى عن طريق الفم ويُستخدم للحد من خطر السكتة الدماغية، يتم استقلابه بواسطة إنزيمات Estérase في البلازما والكبد لكي يصبح في صورة نشطة . وهذا الأخير يعمل عكس نشاط الثرومبين؛ حيث يمنع تحويل الفيبرينوجين إلى الفيبرين وبالتالي يمنع تكوين الجلطات (Kervarrec, 2018).
- **المنشطات المباشرة للعامل Xa** : كدواء Rivaroxaban وهو كذلك عبارة عن دواء أولي غير نشط يتم إستقلابه في الكبد بواسطة إنزيم Cyp3A4 ليصبح في صورة نشطة، حيث يمارس تأثيراته المضادة للتخثر بشكل مباشر وانتقائي عن طريق تثبيط العامل Xa، و يكون ذلك على مستويين؛ إما على مستوى البلازما حيث يكون في صورته الحرة؛ أو على سطح الصفائح الدموية مرتبط بالبروثرومبيناز، مما يقلل قدرة الجسم على إنتاج الثرومبين. (Brungs, 2014)



الشكل 6. آلية عمل مضادات التخثر عن طريق الحقن ومضادات التخثر الفموية (Vincent, 2013)

3.2.II. مضادات التخثر المثبطة لتراكم الصفائح الدموية

تستخدم مضادات التخثر المثبطة لتراكم الصفائح الدموية غالباً في حالة وجود جلطة في الشرايين وهي تلعب دوراً حيوياً في الوقاية والعلاج من الأمراض القلبية الوعائية مثل النوبات القلبية والسكتات الدماغية، وذلك من خلال تثبيط قدرة الصفائح الدموية على الالتصاق ببعضها البعض وتكوين كتل صلبة. هناك ثلاثة أنواع رئيسية من الأدوية المضادة للصفائح الدموية (Magalie, 2021; Pons, 2021)

1.3.2.II. الأسبرين

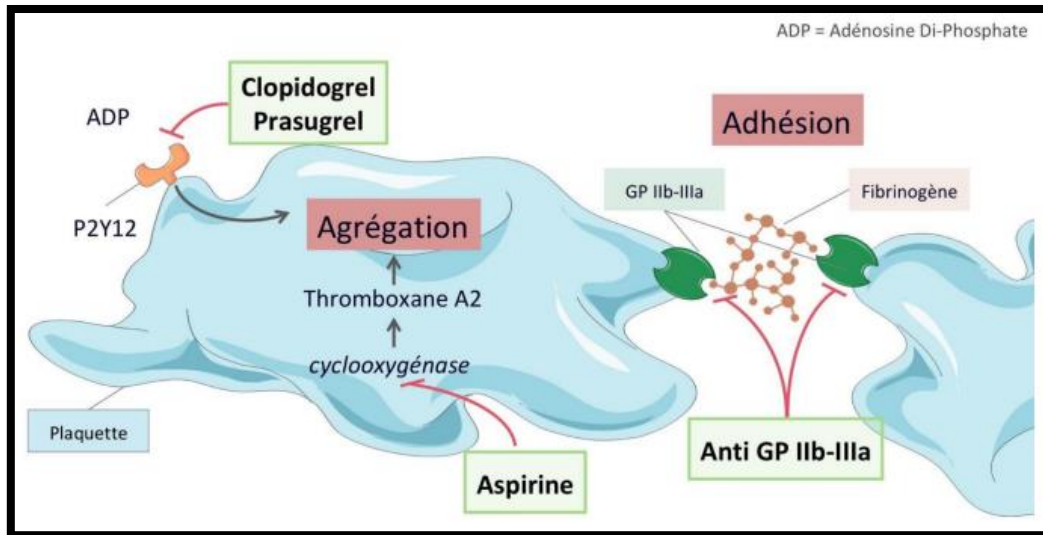
يعمل الأسبرين على تثبيط إنزيم cyclooxygénase بتفاعل غير عكسي. نتيجة لذلك، يتم منع إنتاج ثرومبوكسان-A2 (Thromboxane) داخل الصفائح الدموية طوال فترة حياتها، والتي تتراوح من سبعة إلى عشرة أيام. (Magalie, 2021)

2.3.2.II. Thiényridines

هو دواء مثبط لمسار تفعيل الصفائح الدموية المعتمد على الأدينوسين ثنائي الفوسفات (ADP-Adénosine di Phosphate)، حيث يعمل عن طريق تثبيط مستقبل P2Y12. (Drouet, 2012) و هو دواء أولي يجب أن يُستقبل ليصبح في صورة نشطة؛ لكي يرتبط مع مستقبلات الصفائح الدموية، مما يؤدي إلى تعطيل وظيفتها (Pons, 2021).

3.3.2.II. مثبطات مستقبل الجليكوبروتين للصفائح الدموية المرتبط بالفبرينوجين (GPIIb/IIIa)

تستهدف هذه المثبطات مستقبلات GPIIb/IIIa الموجود على سطح الصفائح الدموية. حيث تؤثر على المرحلة الأخيرة من عملية الالتصاق وتكتل الصفائح الدموية، وذلك من خلال منع تشكيل الجسور الفبرينوجينية بينها. (Pons, 2021)



الشكل 07. آلية عمل مضادات التخثر المثبطة للصفائح الدموية (Magalie, 2021)

III.التداخلات الدوائية

1.III.تعريف

التداخل الدوائي هو حالة تحدث عندما تؤثر مادة فعالة ما (غالباً ما تكون دواء آخر) على فعالية دواء معين عند تناولهما بالتزامن أو بتتالي سريع؛ هذا الفعل من الممكن أن يكون متآزر (زيادة تأثير الدواء) أو يكون مضاد (يقلل تأثير الدواء) أو تأثير جديد لا يمكن أن يسببه أي من الدواءين بمفرده.

عادةً ما يرتبط مفهوم التداخل الدوائي بتداخل دواء مع دواء آخر، ولكن يمكن أيضاً أن يحدث التداخل مع مواد غذائية، مكملات الغذائية بما فيها النباتات الطبية وهذا ما يعرف بالتداخل الغذائي-الدوائي. من المهم دراسة التداخلات الدوائية في المجال الطبي لتفادي التأثيرات الجانبية من بينها فشل العلاج أو تأثيرات غير مرغوب فيها. (Bourdet, 2021)

2.III.آليات التداخلات الدوائية

1.2.III.التداخلات الدوائية في طور حركية الدواء

حركية الدواء (Pharmacocinétique) هي دراسة مصير المادة الفعالة للدواء داخل الجسم من امتصاص، توزيع استقلاب وطرح، حيث يمكن حدوث التداخلات مع الدواء في إحدى هذه المراحل (Talbert, 2009)

1.1.2.III.التداخلات الدوائية في مرحلة الامتصاص

الإمتصاص هو إنتقال الدواء من موضع استعماله إلى الدورة الدموية وعلى اعتبار أن أغلبية الأدوية تؤخذ عن طريق الفم فإن الإمتصاص هو إنتقال الدواء من تجويف الجهاز الهضمي عبر الأغشية البيولوجية إلى الدم. يمكن أن تؤثر بعض المواد الفعالة على امتصاص الدواء مما يؤدي إلى التأثير على سرعة الامتصاص أو كمية الدواء الممتصة، في كلا الحالتين ينخفض تركيز الدواء في البلازما و بالتالي يُضعف مفعوله أو يلغيه تمامًا. و يتم تداخل المواد الفعالة مع الدواء في مرحلة الامتصاص (Bourguignon, 2009) بالتأثير على:

- درجة حموضة المعدة و الأمعاء: حيث يمكن لبعض الأدوية المضادة للحموضة أن تعيق امتصاص العديد من الأدوية مثل مضادات الفيتامين (Anti vitamine K) Tétracycline.... (Talbert, 2009)
- معدل إفراغ محتويات المعدة: حيث يمكن أن لبعض المواد الفعالة أن تؤثر على معدل إفراغ المعدة للدواء، فبعضها يؤدي إلى تسريع إفراغ المعدة و البعض الآخر يؤدي إلى إنقاص معدل إفراغ المعدة، مثال على ذلك الاتروبين Atropine الذي يقلل من امتصاص دواء الباراسيتامول Paracétamol بسبب إنقاصه لمعدل إفراغ المعدة. (Buxeraud, 2015)
- الامتصاص المعوي من خلال بعض الأدوية الموضعية للمعدة والأمعاء مثل دواء Diosmectite الذي يعمل على تكوين طبقة على جدار المعدة و الأمعاء، مما يمنع الأدوية الأخرى من الاتصال بجدار الأمعاء و إمتصاصها. (Bourdet, 2021)

III.2.1.2 . التداخلات الدوائية في مرحلة التوزيع

يتواجد الدواء في البلازما في شكلين: شكل حر نشط و شكل مرتبط غير نشط يتم توزيعه في الدم عن طريق إرتباطه ببروتينات بلازمية كالألبومين و البروتينات الدهنية، ليعتبر خزان الدواء في البلازما، يمكن أن تتداخل بعض المواد الفعالة مع الادوية على مستوى البروتينات البلازمية و ذلك من خلال تنافسها على موقع الارتباط بالبروتينات البلازمية من خلال إزاحة الرابطة البروتينية مع الدواء لتحل مكانه ؛ مما يؤدي إلى خطر التسمم الناتج عن الجرعة الزائدة للدواء في البلازما. (Bourguignon, 2009) على سبيل المثال يمكن لدواء الأسيرين إزاحة مضادات التخثر عن البروتينات البلازمية مما يؤدي إلى زيادة خطر ميوعة الدم.

III.3.1.2 . التداخلات الدوائية في مرحلة الاستقلاب (الميتابوليزم)

الاستقلاب هو التحول الحيوي للدواء بفعل العديد من الإنزيمات مثل Cyp450 المتواجدة أساسا على مستوى الكبد ، و قد لوحظ العديد من التداخلات بين الأدوية و بعض المواد الفعالة على مستوى هذه المرحلة و ذلك من خلال آليتين (Bourguignon, 2009) :

- تحفيز تخليق الإنزيمات الكبدية : مما يؤدي إلى زيادة استقلاب الدواء وتسريع طرحه و بالتالي نقصان تركيزه في البلازما و منه انخفاض تأثيره العلاجي (Talbert, 2009)، وهنا يلزم زيادة الجرعة الدوائية للدواء حتى يعطي مفعوله أو تجنب الإستهلاك المتزامن لهذه المواد مع الدواء على سبيل المثال : يحفز المضاد الحيوي Rifampicine استقلاب موانع الحمل الفموية و دواء مرض القلب Digitoxine.
- تثبيط تخليق الإنزيمات الكبدية : تعمل بعض المواد الفعالة على تثبيط استقلاب بعض الأدوية مما يؤدي إلى زيادة تركيز الدواء في البلازما ونقصان طرحه، وبالتالي يزيد تأثير الأدوية وقد تؤدي في النهاية إلى حدوث تأثيرات سامة مرتبطة بالجرعة الزائدة من الدواء و النصيحة هنا هي تجنب الإستهلاك المتزامن للأدوية مع هذه المواد على سبيل المثال: يمنع المضاد الحيوي Macrolide استقلاب دواء مرض الربو Théophylline و دواء مرض القلب Digoxine. (Perucca, 2017).

III.4.1.2 . التداخلات الدوائية في مرحلة الطرح

يتم طرح الدواء بشكل رئيسي على مستوى الكلى، حيث يمكن لبعض المواد الفعالة ان تؤثر على آلية طرح الأدوية إما بزيادة نسبة طرحها أو إعاقتها كما يحدث مع عديد من الأدوية من بينها : مضاد الالتهاب Probenecide الذي يمنع طرح دواء Pénicilline، مما يزيد من تركيزه في الدم ويطيل من مفعوله ليسبب أثارا جانبية خاصة في الكلى.

(Buxeraud, 2015; Perucca, 2017)

2.2.III. التداخلات الدوائية في طور الديناميكية الدوائية

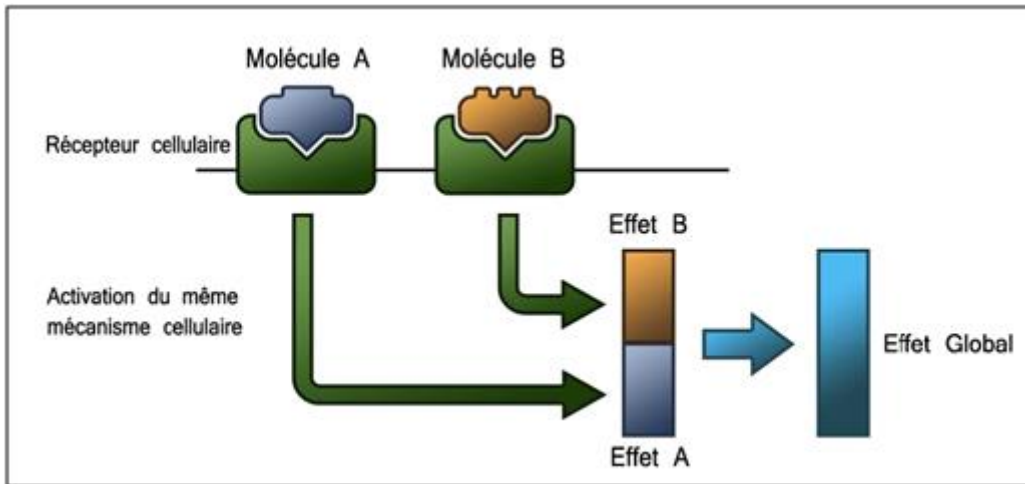
تُعرف الديناميكية الدوائية (Pharmacodynamique) بأنها دراسة تهتم بتأثير الدواء على العضوية أو بآلية عمل الدواء على الموقع الفعال. تشكل التداخلات المتعلقة بالديناميكية الدوائية الجزء الأكبر من التداخلات التي تواجه الباحثين، لذلك فإن فهم آليات حدوثها يؤدي لتجنبها أو التقليل منها. على هذا المستوى فيمكن لبعض المواد الفعالة عندما تعطى بالتزامن أو بتتالي سريع مع الدواء أن يعطيا تأثيرا تآزريا-Synergie- فيزيد احدهما من تأثير الآخر أو يضاعفه؛ كما يمكن أن يعطيا تأثيرا تضاديا - Antagonisme - فيعكس احدهما تأثير الآخر أو يلغيه.

(Perucca, 2017)

III. 1.2.2. تزايد تأثيرات الدواء

ظاهرة تحدث عندما يتفاعل دواء مع مادة فعالة أو أكثر معًا لإنتاج تأثير أقوى من تأثير الدواء بمفرده. يتجلى زيادة التأثير في ثلاث صور مختلفة:

- **تأثير تآزري المقوي - Synergie potentialisatrice** :- يكون تأثير الجمع بينهما أكبر من المجموع الجبري لكلاهما. مثال ذلك: الجمع بين الايثانول وأدوية Barbiturates يؤدي إلى تثبيط الجملة العصبية بشدة.
- **تأثير تآزري جزئي - Synergie partielle** - يكون تأثير الجمع بينهما اقل من المجموع الجبري لكلاهما
- **تأثير تآزري تام أو إضافي Synergie complète ou additive**: يكون هنا تأثير الجمع بينهما يساوي المجموع الجبري لكلاهما. مثال ذلك: تأثير الهيستامين والاسيتيل كولين في تقلص الأمعاء. (Talbert, 2009)



الشكل 08 . شكل تخطيطي يوضح التداخل بين الدواء ومادة فعالة بآلية التآزر

III. 2.2.2. تناقص تأثيرات الدواء Antagonisme

يحدث التضاد عندما تنشط أو تنقص مادة فعالة التأثير العلاجي للدواء بحيث يعمل كلاهما على نفس المستقبل لكن احدهما يكون له تأثير منبه للمستقبل Agoniste والآخر مثبط لعمل المستقبل Antagoniste قد يكون التأثير على المستقبل

تنافسي -competitive- كما في الاتروبين -Atropine- مع الاستيل كولين -Acétylcholine- أو غير تنافسي - Non Competitive- كما في المبيدات الحشرية Organophosphate مع الاستيل كولين. (Bourdet, 2021; Talbert, 2009)



الشكل 09. شكل تخطيطي يوضح التداخل بين الدواء ومادة فعالة بالية التضاد -Antagonisme-

3.III. تداخلات مضادات التخثر مع الاغذية والنباتات

يمكن أن تؤثر بعض النباتات الطبية و الأغذية على فعالية الأدوية المضادة للتخثر عند تناولهما بالتزامن أو بتتالي سريع سواء في مراحل الديناميكية الدوائية أو الحركية الدوائية، مما قد يؤدي إلى زيادة أو نقصان فعالية الدواء.

1.3.III. التداخل على مستوى الحركية الدوائية

تؤثر المواد الفعالة الموجودة في بعض النباتات الطبية و الخضر على فعالية مضادات التخثر وذلك بالتأثير على تراكيزها في الدم، من خلال تحفيز أو تثبيط إستقلابها ؛ في الحالة الطبيعية يتم استقلاب مضادات فيتامين K بواسطة السيتوكروم P450، يمكن لبعض النباتات كالنعناع و الشاي التي لها تأثير تثبيطي على إنزيم CYP 2C9 تثبيط استقلاب هذه الأدوية؛ هذا ما يؤدي إلى زيادة تركيزها في البلازما وبالتالي زيادة نشاطها المضاد للتخثر. (Talbert, 2009)

على العكس من ذلك، قد تقلل محفزات الإنزيمات مثل نبتة سانتجون (*Hypericum perforatum*) من فعالية العلاج بمضادات التخثر الفموية، مما يزيد من خطر تجلط الدم لدى المريض. (Anne, 2021)

2.3.III. التداخل على مستوى الديناميكية الدوائية

هناك بعض النباتات لها تأثير على مضادات التخثر المثبطة لتكتل الصفائح الدموية و ذلك وفق آليات معقدة تختلف على حسب النبات و مكونات، من أمثلتها نبات الزنجبيل والثوم والفلفل الحار والصفصاف وفول الصوى تعمل كلها على تثبيط عامل تنشيط الصفائح الدموية .

كما يمكن لبعض النباتات أن تحلل الفيبرين مثل الأناناس و البصل، و بعضها له خاصية تثبيط الثرومبين كالكرم و عرق السوس، و تعمل أخرى كاليقطين كمضاد للعامل الثاني عشر للتخثر.

تعتبر النباتات التي تحتوي على فيتامين ج كنبات الملفوف و البقدونس والسبانخ مسؤولة عن التأثير المضاد لـ AVK مما يؤدي إلى انخفاض فعالية هذه الأخيرة . (Perucca, 2017)

يوضح الجدول أسفله أنواع و آليات التداخل بين بعض النباتات الطبية و مضادات التخثر

الجدول 3. آلية و نوع التداخل بين بعض النباتات الطبية و مضادات التخثر

المرجع	نوع التداخل	آلية التداخل	النباتات الطبية أو خضراوات
(Levine, 2003)	الحركية الدوائية	إنخفاض تركيز الوارفارين في الدم	الثوم
(Neu, 2011)	الحركية الدوائية	تثبيط تراكم الصفائح الدموية عن طريق تثبيط إنزيم Thromboxane synthase	الزنجبيل
(Lachapelle, 2010)	الديناميكية الدوائية	يزيد من فعالية الوارفارين ومنه زيادة خطر النزيف	البروكلي
(Moussally, 2009)	الديناميكية الدوائية	يؤثر على تراكم الصفائح الدموية ومنه زيادة خطر النزيف	البابونج
(Gohil, 2008)	الديناميكية الدوائية	تحفيز تأثير الوارفارين مما يزيد من خطر النزيف.	البصل
(Neu, 2011)	الحركية الدوائية	تحفز انزيمات CYP3A4 و CYP2C19 التي تعمل على إستقلاب الوارفارين	نبته سانت جون (<i>Hypericum Perforatum</i>)
(Bourdet, 2021)	الحركية الدوائية	تحفز إستقلاب الوارفارين بإنزيم CYP450 3A4	الجنسنج (<i>Panax quinquefolius</i>)
(Gohil, 2008)	الحركية الدوائية	تثبيط الإنزيمات CYP450 3A4 ومنه تقليل إستقلاب الوارفارين .	عشبة القنفذية <i>Echinacea</i>

IV. دراسة مرجعية للنباتات

1.IV. البابونج (*Matricaria recutita L*)

1.1.IV. الوصف النباتي

البابونج هو نبات عشبي سنوي صغير ينتمي إلى عائلة *Asteraceae* والتي تعني باليونانية -النجم -نسبة إلى شكل الزهرة. يتميز بخصائص علاجية ورائحة عطرية مميزة.

يتراوح ارتفاعه بين 10 و 30 سم له جذور ليفية وساق متفرعة مجوفة ذات لون أخضر، يحمل أوراق متناوبة مقسمة الى وريقات قصيرة جدا؛ تتجمع أزهاره في رؤوس مدورة يبلغ قطرها 2 الى 2.5 سم. و تكون مركبة من نوعين من الأزهار ؛ زهور شعاعية و زهور أنبوية صفراء في الوسط (Gardiner, 2007)

يعود أصله إلى أوروبا الشرقية والشرق الأوسط، وهو الآن منتشر على نطاق واسع في جميع أنحاء أوروبا. وينمو أيضًا في الهند وأمريكا الشمالية وأستراليا وكرواتيا وكذلك في شمال وشرق أفريقيا. ويزرع على نطاق واسع، وخاصة في الأرجنتين ومصر وبلغاريا والمجر . (Tóth, 2011)

وله عدة أسماء :

اسمه بالفرنسية -Camomille allemande- ،-œil du soleil- بالانجليزية- German chamomile - ، و بالقبائلي -Wazdouze- (Messaoudene, 2017)



الشكل 10. صورة لنبات البابونج (Gardiner, 2007)

2.1.IV. التصنيف النباتي للبابونج

يوضح الجدول أسفله التصنيف النباتي للبابونج:

الجدول 04. التصنيف النباتي لنبات البابونج (Matricaria recutita L)(Quezel, 1962)

<i>Plantea</i>	المملكة -Règne-
<i>Angiospermes</i>	تحت الشعبة- sous-embanchement-
<i>Dicotyledoneae</i>	الصف -Classe-
<i>Asteridae</i>	تحت الصف - sous-classe-

<i>Asterales</i>	--Ordre الرتبة
<i>Asteraceae</i>	-Famille- العائلة
<i>Matricaria</i>	-Genre- الجنس
<i>Matricaria recutita L</i>	-Espèce- النوع

IV. 3.1. التركيبة الكيميائية للبابونج

يلخص الجدول أسفله التركيبة الكيميائية لنبات البابونج

الجدول 5. التركيبة الكيميائية لنبات البابونج. (Tóth, 2011)

نوعه	المركب الكيميائي
Nobiline, 3-épinobiline ومشتقاته تساهم في المذاق المر	Lactones sesquiterpéniques (% 0.6)
Apigénol-7-O-glucoside, Aapigénol-7-O-aposide, Glucoside du lutéol	الكومارين (0.1%)
Chamazulène, a-bisabolol, farnésines	الزيوت العطرية (% 1.5-0.4)
Cymène, Camphène	Monoterpènes
الكافيين، الميثيل أكريليك، الأحماض دهني	الأحماض
Apigénine, cosntoside, luteolol, quercetol, Héteroside de chrysoeriol, Héteroside de rutine, Héteroside d'hyperoside	الفلافونويدات
angélates d'isobutyle, iso-butyrate d'isoamyle, tiglates, méthylacrylates, crotonoates, butyrates de l'isobutanol, du 3- méthylbutan-1-ol, du 2-mérhylbutan-1-ol.	Esters (%85)
المعادن ، الكالسيوم، البوتاسيوم ، الكبريت ، كحول (l'anthémole) و كومارين	مركبات أخرى

IV. 2. نبات الزنجبيل

IV. 1.2. الوصف النباتي

هو نبات عطري استوائي معمر يبلغ ارتفاعه 90 سم، ينمو في المناطق الرطبة و المشمسة، ينتمي إلى العائلة الزنجبيلية او الزنجبارية *Zingiberaceae*، يطلق عليه بالإنجليزية Ginger وأما باليوناني فيطلق عليه Ziggiberis، ليظهر المصطلح اللاتيني Zingiber لاحقاً. (Jean, 2002)

يعتبر من أهم النباتات الطبية الشعبية التقليدية التي استخدمت لأكثر من 2000 سنة لعلاج العديد من الأمراض؛ كنزلات البرد و أمراض الجهاز الهضمي حيث يتميز بطعمه الحار الذي يخلص الجسم من السموم ، كما يستخدم على نطاق واسع للطهي في صورة توابل في جميع أنحاء العالم. (Butin, 2017).

يوجد في عدة أنواع : الزنجبيل البلدي ، الشامبي ، العجمي ، الفارسي ، بالإضافة إلى الزنجبيل الهندي الذي يسمى بالكفوف و هو النوع الأكثر استعمالا و شيوعا حيث انتشر بسرعة بفضل التجارة ؛ موطنه الأصلي جنوب شرق آسيا ، ليتم تصديره في القرن السادس عشر إلى جزر الانتيل باسبانيا ليدخل إلى جمايكا و جزر الكاريبي ، فانتشر بعدها في جميع أنحاء جنوب شرق آسيا وصولا إلى غرب إفريقيا و منطقة البحر الكاريبي . و تعتبر حاليا الهند الشرقية و الفلبين و الصين و سريلانكا و المكسيك و باكستان و اليابان و غرب افريقيا من أكثر الدول التي ينتشر بها ، إضافة إلى جاميكا التي بها أفضل أنواع الزنجبيل ، و يسوق بصورتين اما كنبات يشبه حبات البطاطا أو مسحوق الزنجبيل . (Yudthavorasit & al, 2014).



الشكل 11. صورة لجذر نبات الزنجبيل (Gigon, 2012)

يتكون نبات الزنجبيل من جزئين:

- **الجزء الجذري:** يتكون من جذامير أفقية متفرعة ذات لون بني فاتح ، كلما تقدم العمر أصبحت ليفية أكثر ، ذات رائحة عطرية قوية و مذاق حار و لاذع . تعتبر الجذور الجزء النشط في النبات و تشبه درنات البطاطا تكون غير منتظمة و تحتوي على نسب عالية من الزيوت العطرية ، جلدها الطازج ذو لون بني مصفر أما اللب فيميل من الأبيض إلى الأصفر الشاحب. (Gigon, 2012)
- **الجزء الهوائي:** يتكون من سيقان تكون طويلة عقيمة مهمتها التقاط الكلوروفيل، و قصيرة تحمل الأزهار، أوراق طويلة و دائمة الاخضرار ، و أزهار صفراء مخططة بالأرجواني تشبه زهور الأوركيد ، بالإضافة إلى الثمار التي تحتوي على البذور. (Braga, 2006)

IV. 2.2. التصنيف النباتي للزنجبيل

يوضح الجدول أسفله التصنيف النباتي للزنجبيل:

الجدول 6. التصنيف النباتي للزنجبيل - Zingiber officinale- (Gigon, 2012)

Plantae	المملكة النباتية
Trachèobionta- النباتات الوعائية-	تحت المملكة
Angiospermes أو Magnoliophyta - النباتات الزهرية-	الشعبة
Liliopsida ou Monocotylèdones	الصف
Zingibèridées الزنجبيليات	تحت الصف
Zingiberales او Scitaminales الزنجبيليات	الرتبة
Zingibèracès	العائلة
Zingibèroides	تحت العائلة
Zingiber	الجنس
Zingiber officinale	النوع

3.2.IV. المكونات الكيميائية

يتكون نبات الزنجبيل من تركيبة كيميائية متنوعة كما يوضحه الجدول (7)

الجدول 07. التركيبة الكيميائية لنبات الزنجبيل (Allais, 2009; Meghezzi, 2018)

نوعه	المركب الكيميائي
/	النشاء
B2, B6, B9,C	الفيتامينات
كالسيوم ، مغنيزيوم ، حديد ، فوسفور	المعادن
الزيوت العطرية (زنجبيريون ، الكركمين ، السترال ، لينالول) ، الفلافونويدات (كيرستين ، مورين) ، الاحماض الفينولية (حمض الفيروليك ، حمض الغال ، حمض الفانيليك).	مستقلبات الأيض الثانوية

3.IV. نبات الثوم

1.3.IV. الوصف النباتي

الثوم هو نبات عطري معروف منذ القدم ؛ اسمه العلمي *Allium sativum* ، يعتبر من اهم الخضار في الوقت الحالي يستعمل للطهي يتميز بذوقه الحار ، و يستخدم كمضاد للأكسدة في الزيوت مما يحافظ عليها لفترة طويلة ؛ يستخدم ايضا في صنع العديد ممن المستحضرات الدوائية و العلاجية (Topsante, 2018)، حيث يتم استخدامه كعلاج ضد العديد من الحالات الشائعة كنزلات البرد و الأنفلونزا و لمعالجة ديدان الأمعاء؛ و له امكانية عالية في خفض نسب الكولسترول و ضغط الدم و التقليل من

خطر الإصابة بأمراض القلب، كما يعتبر الثوم كمبيد حيوي يستخدم في العديد من تطبيقات الصحة النباتية ، لما له من تأثير على الفطريات و النيماتودا و الحشرات.

أصله من آسيا الوسطى (كازاخستان, غرب الصين)، إنتشر تدريجيا في الشرق الأقصى و في شبه الجزيرة العربية و مصر و حوض البحر المتوسط ؛ حيث كان ينقله التجار على طول الوسط لتتم زراعته حاليا في معظم البلدان. (Khan, 2022)



الشكل 12. نبات الثوم *Allium sativum* L (Topsante, 2018)

IV. 2.3. التصنيف النباتي

يوضح الجدول أسفله التصنيف النباتي لثوم:

الجدول 8. التصنيف النباتي لثوم (*Allium sativum* L). (Ghesquiere, 2016)

<i>Plantae</i>	المملكة - Règne
<i>Tracheobionta (Végétaux vasculaires)</i>	تحت المملكة - Sous-Règne
<i>Magnoliophyta (Spermaphytes)</i>	الشعبة - Embranchement
<i>Magnoliophytina (Angiospermes)</i>	تحت الشعبة - Sous Embranchement
<i>Liliopsida (Monocotylédones)</i>	الصنف - Classe
<i>Liliidae</i>	تحت الصنف - Sous Classe
<i>Asparagales</i>	الرتبة - Ordre
<i>Liliaceae</i>	العائلة - Famille
<i>Allium</i>	الجنس - Genre
<i>Allium sativum</i> L.	النوع - Espèce

3.3.IV. المكونات الكيميائية

يوضح الجدول 9 التركيبة الكيميائية لنبات الثوم

الجدول 9. التركيبة الكيميائية لنبات الثوم – *Allium sativum L* - (Moriguchi, 1997; Sendl, 1995)

المركب الكيميائي	نسبته و نوعه
الماء	بنسبة 60 من الى 65%
الاحماض الامنية	6- %سيسيتين ، ميثونين-
الدهون	كمية قليلة ، حمض اللينوليك
المعادن	كالسيوم فوسفور، زنك، مغنيزيوم، حديد، يود، كبريت، بوتاسيوم، صوديوم ، نحاس و منغنيز .
الفيتامينات	Vit C , Vit E , Vit K, Vit B (B1,B2,B5,B6,B9) , Vit A
المركبات الكبريتية	يحتوي على ما لا يقل عن 33 مادة من المركبات الكبريتية، كمادة الأئين، الأجوين، الأليسيلين ، ثلاثي السلفيد ، و العديد من الزيوت الاساسية.

4. IV. نبات البروكلي - *Brassica oleracea L*

1.4. IV. الوصف النباتي للبروكلي

البروكلي هو نبات عشبي سنوي ، ينمو في فصل الشتاء، ويتميز بدورة حياة قصيرة تستمر عدة أشهر فقط خلال السنة نفسها. يبلغ ارتفاعه ما بين 60 و90 سم، ويشكل ساقاً خضراءً سميكاً ومتفرعة، مع أوراق سفلية متينة بشكل قشرة وأوراق علوية مستديرة الشكل. و يحمل باقات خضراء قابلة للأكل مليئة براعم الزهور التي إذا لم يتم حصادها؛ تنتج إلى زهور صفراء ذات أربعة أزهار وتنتج فواكه القرون. يتكون رأس البروكلي (السنبله) من براعمه وسيقانه العلوية. (Thili, 2020)

موطنه الأصلي مناطق البحر الأبيض المتوسط وآسيا الصغرى، وتم إدخاله في أمريكا وإنجلترا في القرن السابع عشر وإلى الصين في نهاية القرن التاسع عشر. زراعته حالياً موزعة بشكل جيد في جميع أنحاء العالم ، حيث ينتج إقليم الصين القاري (حوالي 10.64 مليون طن) واحتل المرتبة الأولى في إنتاج البروكلي العالمي عام

2019، تليها الهند (حوالي 9.08 مليون طن) والولايات المتحدة (حوالي 1.25 مليون طن). أما في الجزائر، يعتبر زراعة البروكلي من الثقافات الهامة حيث يزرع في مناطق مختلفة من البلاد مثل: تلمسان، البليدة، وسطيف، وتيارت، وغيره (Zang, 2015)



الشكل 13. صورة لنبات البروكلي (*Brassica oleracea L*) (Zang, 2015)

IV. 2.4. التصنيف النباتي

ينتمي البروكلي إلى عائلة البذور الصليبية (*Brassicaceae*) وهو قريب من الكرنب، الملفوف، القرنبيط والكرنب الأخضر. يكون تصنيفه كما هو موضح في الجدول اسفله:

الجدول 10. التصنيف النباتي لبروكلي (*Brassica oleracea L*) (Tlili, 2020)

<i>Plantae</i>	المملكة - Règne
<i>Viridae Plantae</i>	تحت الشعبة - Sous-embanchement
<i>Equisetopsida C</i>	الصف - Classe
<i>Magnoliidae</i>	تحت الصف - Sous-classe
<i>Brassicales</i>	الرتبة - Ordre
<i>Brassicaceae</i>	العائلة - Famille
<i>Brassica L</i>	الجنس - Genre
<i>Brassica oleracea L</i>	النوع - Espèce

IV 3.4. المكونات الكيميائية للبروكلي

نبات البروكلي غني بالفيتامينات والعديد من المعادن يلخص الجدول 11 التركيبة الكيميائية للبروكلي

الجدول 11. التركيبة الكيميائية لكل 100 غرام من البروكلي (Zang, 2015)

نوعه و نسبته	المركب الكيميائي
6.64 غ	الكربوهيدرات
101.6 ملغ	فيتامينات
0.780 ملغ	فيلوكوينون (فيتامين ك)
89.2 ملغ	الفا توكوفيرول (فيتامين هـ)
63.0 ملغ	حمض الاسكوربيك (فيتامين ج)
	حمض الفوليك
0.0110 غ	الأحماض الدهنية
0.00380 غ	الدهون الأحادية
	الدهون غير المشبع
0.730 ملغ	المعادن
21.0 ملغ	الحديد
33.0 ملغ	المغنيسيوم
316 ملغ	الصوديوم
0.410 ملغ	البوتاسيوم
	الزنك
2.82 غ	الألياف

الفصل الثاني. مواد وطرق العمل

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم خطر زيادة أو خفض التأثير العلاجي للأدوية المضادة للتخثر بعد تداخلها ديناميكيا مع بعض النباتات الطبية أو بعض الأغذية باختبارات مخبرية *-in vitro-*

ركزنا في هذه الدراسة على تأثير تداخل كل من النبتتين الطبيتين (البابونج والزنجبيل) ونوعين من الخضر (الثوم والبروكلي) على نشاط الدواء المضاد للتخثر *-Lovenox-* من خلال فحص زمن تخثر الدم للمسار الخارجي أو ما يعرف بزمن البروثرومبين (*-TP- Temps de Prothrombine*) وكذلك فحص زمن تخثر الدم للمسار الداخلي والذي يعرف ب(*-TCK- Temps de Céphaline Kaolin*)

تم انجاز الجزء العملي المذكور في كل من مخبر البيولوجيا والبيئة لجامعة الإخوة منتوري - قسنطينة ومخبر التحاليل الدموية لمستشفى الأمراض العقلية - موسى شعبان- وادي العثمانية ولاية ميله و أيضا في الصندوق الوطني للتأمينات الاجتماعية للعمال الاجراء - وكالة قسنطينة -

I . المواد

I.1. المواد البيولوجية

I.1.1. المواد النباتية

النباتات الطبية المستعملة في هذه الدراسة والمتمثلة في كل من البابونج والزنجبيل تم اقتناءهما من عند العطار في حين أن كل من الثوم والبروكلي تم شراءهما من سوق الخضار، بعد تنقية العينات وتنظيفها من الشوائب تم قطعها إلى قطع صغيرة لا يتعدى حجمها 2 سم.

I.1.2. عينة الدم

من اجل تقييم خطر زيادة أو خفض التأثير العلاجي للأدوية المضادة للتخثر، تم جمع 10 عينات من الدم من عشرة أشخاص أصحاء وذلك بهدف تحضير مجموعة من عينات البلازما (الحصيلة البلازمية) منزوعة الصفائح الدموية.

I.2. الأدوية

تم استخدام دواء "Lovenox" المضاد للتخثر بتركيز 2000 وحدة دولية.

3.I. المواد الكيميائية و الكواشف

المواد الكيميائية والكواشف المستخدمة في الجزء العملي للمذكرة اغلبها لشركة Sigma-aldrich وهي ممثلة في الجدول أسفله:

جدول 12.المواد الكيميائية والكواشف المستخدمة في الجزء العملي

الصيغة الكيميائية	المواد الكيميائية والكواشف
ALC ₃ L ₃	كلوريد الالمنيوم
FeCL ₃	كلوريد الحديد الثلاثي
HCL	حمض الهيدروكلوريك
/	Réactif de Wagner
Ki	يوديد البوتاسيوم
I ₂	اليوديد
C ₂ H ₃ NaO ₂	Acétate de Sodium
CHCl ₃	Chloroforme
H ₂ SO ₄	Acide Sulfurique
CH ₃ COOH	Acide Acétique
C ₂ H ₅ OH	Alcool obsolu
CuSO ₄ .5H ₂ O	Réactif de Fehling
H ₂ SO ₄	حمض الكبريتيك
NH ₄ OH	هيدروكسيد الامونيوم
Na ₂ CO ₃	Carbonate de Sodium
/	Folin Ciuecalteu
C ₅ H ₁₁ NO ₂	Réactifd'analyse (Valline)
C ₂ H ₆ OS	DiméthyleSulfoxide (DMSO)
CaCL ₃	كربونات الكالسيوم
/	Thromboplastine كاشف
/	Céphaline kaolin كاشف

4.I. الأجهزة المستخدمة

الأجهزة المستخدمة في الجزء العملي المذكورة في الجدول أسفله :

العلامة التجارية	التجهيزات
PRCISTERM	حمام مائي
VWR-W3-	خلاط كهربائي
FA2004B	ميزان دقيق
STUART	صفائح التسخين

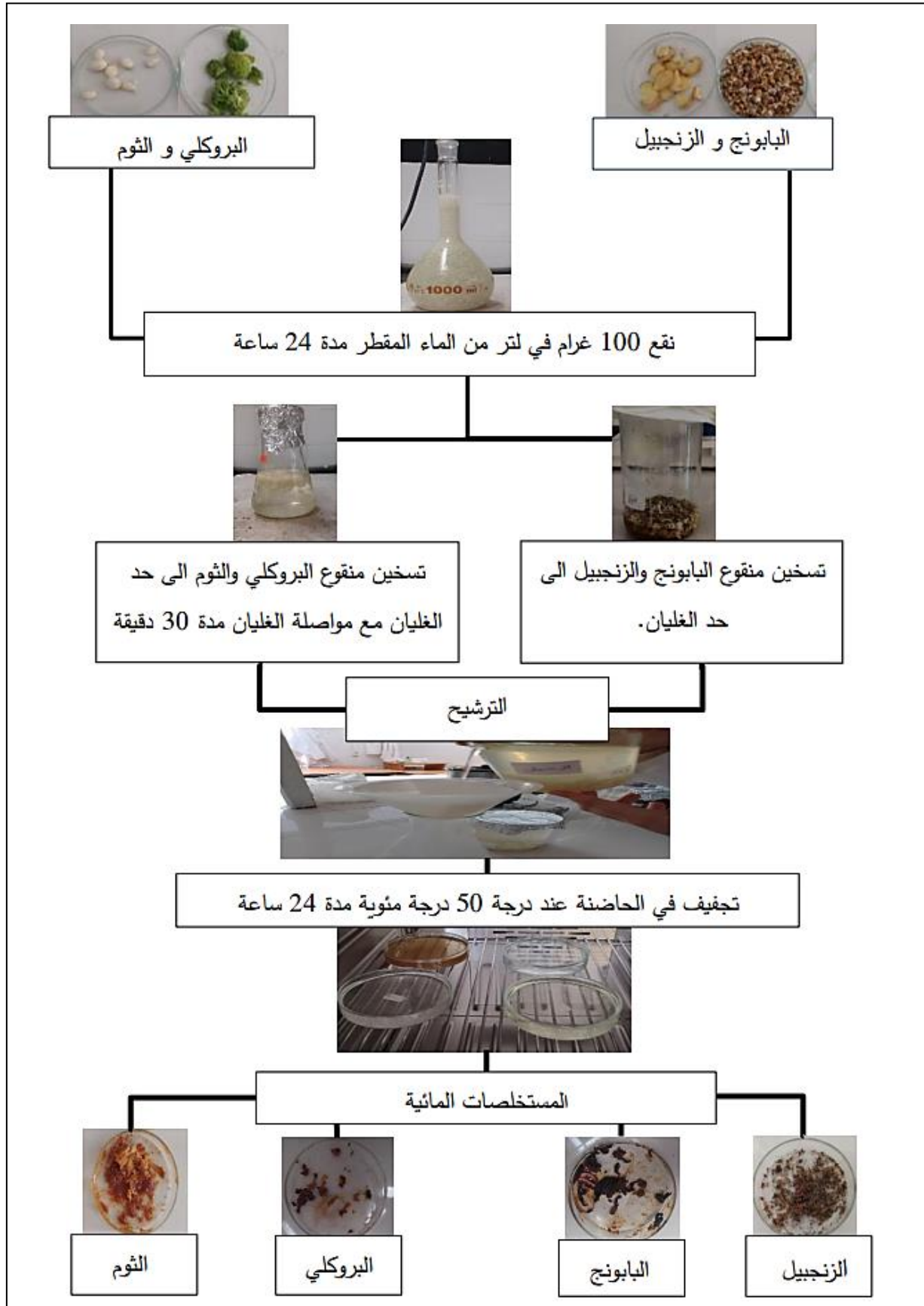
MEMMERT	حاضنة
DM0412	جهاز الطرد المركزي
MINDRAY	جهاز قياس تخثر الدم
STUART	جهاز الخلط المغناطيسي

II. طريقة العمل

1.II. تحضير المستخلص المائي

قطعت العينات النباتية إلى جزيئات صغيرة لا يتعدى حجمها 2 سم، ثم تم نقع كل 100 غرام في 1 لتر من الماء المقطر لمدة 24 ساعة مع تغطيتها جيدا. (Bohoui, 2018)

بعد مرور 24 ساعة على التنقيع، قمنا بتسخين منقوع البروكلي و الثوم إلى حد الغليان و وصلنا الغليان لمدة 30 دقيقة في حين تم توقيف تسخين كل من منقوع البابونج والزنجبيل مباشرة عند الغليان. تركت العينات لتبرد لمدة 30 دقيقة مع تغطيتها جيدا، بعد الترشيح تم تجفيف العينات باستعمال الحاضنة في درجة حرارة 50°C لمدة 48 ساعة. تم حفظ المستخلصات في زجاجات معقمة مغلقة في وسط بعيد عن الحرارة و الرطوبة إلى حين استخدامها . (Bohoui, 2018) (الشكل 14).



الشكل 14. خطوات تحضير المستخلصات المائية . (Bohoui, 2018)

2.II. الفحص الفيتو كيميائي للمستخلصات النباتية

الفحص الفيتو كيميائي هو طريقة نوعية تستخدم للتقصي والكشف على مختلف مستقلبات الايض الثانوي للمستخلصات النباتية, يبين الجدول أسفله مختلف الاختبارات الفيتو كيميائية المستعملة .

الجدول 13. اختبارات الكشف عن مستقلبات الايض الثانوي

المرجع	النتائج المتوقعة	طريقة العمل	مستقلبات الايض الثانوي
(Edeoga, 2005)	ظهور اللون الأصفر	5 مل من مستخلص + قطرات من $AlCl_3(1)\%$	الفلافونويدات
(Calmettes, 2021)	ظهور اللون الأزرق المسود أو الأخضر الداكن	2 مل من مستخلص + قطرات من $(3 FeCl_3)\%$	متعدد الفينولات
(Benmahdi, 2001)	وجود تعكر أو راسب	قليل من مستخلص + 5 مل من 2N HCl يسخن الخليط في حمام مائي اضافة كاشف wagner (2غرام من $KI + 1.27$ من I_2 مذاب في 100 مل ماء مقطر)	القلويدات
(Karumi, 2004)	ظهور اللون الأزرق مسود و وجود ترسبات بعد دقائق	2 مل من المستخلص + 2 او 3 قطرات من $FeCl_3$ بتركيز 2%	Tanins totaux
(Edeoga, 2005)	ظهور اللون الأزرق الداكن	5 مل من مستخلص + 2 غرام اسيتات الصوديوم و قطرات من $FeCl_3$	Tanins galliques
(Calmettes, 2021)	تشكل رغوة ثابتة بعد 15 دقيقة يؤكد وجود المواد Saponoside	الاختبار 1 : نخلط 5 مل من مستخلص مع 10مل من الماء المقطر جيدا لمدة دقيقتين الاختبار 2 : نخلط 5 مل من المستخلص مع 2 مل من الكلوروفورم و 3 مل من حمض الكبريتيك المركز	الصابونين
(Edeoga, 2005)	يتكون طورين: الأول يكون بني محمر اللون و الثاني ازرق مخضر	1 مل من مستخلص + 5 مل من حمض الاسيتيك الذي يحتوي على القليل من $FeCl_3 + 5$ مل من	المركبات المرجعة

		حمض الكبريتيك يحتوي على القليل من $FeCl_3$	
(Karumi, 2004)	ظهور اللون احمر	5 مل من مستخلص + قطرات من HCl	الانتوسيان
(Karumi, 2004)	ظهور اللون الأزرق	2 مل من مستخلص + قطرات من HCl	Irridoïdes
(Karumi, 2004)	تشكل ترسبات	1 مل من + 5 مل من الكحول لمدة 10 دقائق	Mucilages
(Edeoga, 2005)	تشكل راسب أحمر اجوري	5 مل من مستخلص + 5 مل كاشف فهلينج؛ يسخن الخليط في حمام مائي لمدة 3 دقائق	السكريات المرجعة
(Edeoga, 2005)	ظهور اللون الأخضر مزرق	10 مل من المستخلص + 3 مل من HCl و 3 مل H_2SO_4	الكاروتينويد
(Calmettes, 2021)	ظهور إشعاع	5 مل من المستخلص + 0.5 مل من (10% NH_4OH) بعد الخلط يفحص الخليط تحت الأشعة فوق بنفسجية عند طول موجة 366 nm	الكومارين

II 3. تقييم تأثير التداخل الديناميكي للمستخلصات على النشاط المضاد لتخثر دواء Lovenox في المختبر

تم تقييم تأثير التداخل الديناميكي لكل من المستخلص المائي للبابونج، الزنجبيل، الثوم والبروكلي على النشاط المضاد لتخثر دواء Lovenox من خلال فحص زمن تخثر الدم للمسار الخارجي أو ما يعرف بزمن البروثرومبين (Temps de Prothrombine –TP- وكذلك فحص زمن تخثر الدم للمسار الداخلي والذي يعرف ب Temps de Céphaline) (Temps de Kaolin –TCK-)

II 1.3.3. تحضير مجموعة عينات البلازما منزوعة الصفائح الدموية

تم جمع 10 عينات من عشرة أشخاص متطوعين بالغين وأصحاء، في أنابيب اختبار تحتوي على مضاد التخثر سترات الصوديوم بتركيز 3,2%. تم وضع عينات الدم المتحصل عليها في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق بهدف الحصول على الحصيصة البلازمية (pool plasmatique) الخالية من الصفائح الدموية.

II 2.3. تقييم تأثير التداخل الديناميكي على مستوى المسار الخارجي إختبار زمن Prothrombine

تم تحديد و تقييم التداخل الديناميكي بإستعمال إختبار زمن البروثرومبين، و هو إختبار يقيم نشاط العوامل II ، VII ، V ، X في وجود الثرومبوبلاستين النسيجي و الكالسيوم المتعلقة بالمسار الخارجي و المسار المشترك بالإضافة إلى الفيبرينوجين .

يلخص الجدول الموالي مختلف الخطوات المتبعة لتقصي التداخل بين المستخلصات المائية ودواء Lovenox جدول 14. خطوات العمل لتقييم التداخل الديناميكي بين المستخلصات المائية ودواء Lovenox على المسار الخارجي

باستعمال زمن Prothrombine

العينات	طريقة العمل
الخصيلة البلازمية	حضان 100µل من البلازما عند درجة حرارة 37 ° مئوية لمدة 15 دقيقة
NaCl (0.9%) الشاهد السلبي	حضان 10µل من NaCl (0.9%) مع 90 µل من الخصيلة البلازمية عند درجة حرارة 37 ° مئوية لمدة 15 دقيقة
دواء Lovenox الشاهد الإيجابي	حضان 10µل من Lovenox مع 90 µل من الخصيلة البلازمية عند درجة حرارة 37 ° مئوية لمدة 15 دقيقة
المستخلص المائي	حضان 10µل من المستخلص المائي المحضر في NaCl (0.9%) مع 90 µل من الخصيلة البلازمية عند درجة حرارة 37 ° مئوية لمدة 15 دقيقة
الخليط (مستخلص مائي ودواء Lovenox)	حضان 5µل من المستخلص المائي المحضر في NaCl (0.9%) و من دواء Lovenox مع 90 µل من الخصيلة البلازمية عند درجة حرارة 37 ° مئوية لمدة 15 دقيقة

تم حساب الزمن المستغرق لظهور الخثرة باستعمال جهاز قياس تخثر الدم
تخفيف التخثر لكل عينة بإضافة 200µل من Thromboplastine المحضون مسبقا عند درجة 15 دقيقة 37 ° مئوية لمدة 15 دقيقة

II 3.3. تقييم تأثير التداخل الديناميكي على مستوى المسار الداخلي - اختبار زمن Céphaline Kaolin

تم تقييم التداخل الديناميكي على مستوى المسار الداخلي باستخدام زمن Céphaline Kaolin , و هو اختبار يقيم نشاط العوامل II, V, VIII, IX, X, XIII المتعلقة بالمسار الداخلي و المسار المشترك باستثناء عوامل الصفائح الدموية يمثل الجدول الموالي مختلف الخطوات المتبعة لتقصي التداخل بين المستخلصات المائية ودواء Lovenox على المسار الداخلي

جدول 15. خطوات العمل لتقييم التداخل الديناميكي بين المستخلصات المائية ودواء Lovenox على المسار الداخلي

باستعمال زمن Céphaline Kaolin

طريقة العمل	العينات
<ul style="list-style-type: none"> ▪ إضافة 100 µl كاشف من Céphaline Kaolin بعد الرج جيدا ثم إعادة الحضن عند 37° لمدة 3 دقائق؛ ▪ تحفيز التخثر بإضافة 100 ميكرو من محلول بتركيز 0,025 CaCl₂ مول/ل؛ ▪ حساب الزمن المستغرق لظهور الخثرة باستعمال جهاز قياس تخثر الدم. 	<p>الحصيلة البلازمية</p> <p>حضن 100µl من البلازما عند درجة حرارة ° 37 مئوية لمدة 15دقيقة</p>
	<p>NaCl (0.9%)</p> <p>الشاهد السلبي</p> <p>حضن 10µ من NaCl (0.9%) مع 90 µ من الحصيلة البلازمية عند درجة حرارة ° 37 مئوية لمدة 15دقيقة</p>
	<p>دواء Lovenox</p> <p>الشاهد الايجابي</p> <p>حضن 10µ من Lovenox مع 90 µ من الحصيلة البلازمية عند درجة حرارة ° 37 مئوية لمدة 15دقيقة</p>
	<p>المستخلص المائي</p> <p>حضن 10µ من المستخلص المائي المحضر في NaCl (0.9%) مع 90 µ من الحصيلة البلازمية عند درجة حرارة ° 37 مئوية لمدة 15 دقيقة</p>
	<p>الخليط مستخلص مائي + دواء Lovenox</p> <p>حضن 5µ من المستخلص المائي المحضر في NaCl (0.9%) مع 90 µ من Lovenox مع 90 µ من الحصيلة البلازمية عند درجة حرارة ° 37 مئوية لمدة 15 دقيقة</p>

النتائج والمناقشة

I. نتائج الفحص الفيتو كيميائي للمستخلصات النباتية

الهدف من الفحص الفيتو كيميائي للمستخلصات المائية بطريقة الغليان لكل من نبات الثوم ، البروكلي ، الزنجبيل و البابونج ، هو الكشف عن مستقبلات الأيض الثانوية التي تحتويها ، بهدف فهم أفضل للخصائص الطبية والأنشطة البيولوجية والاستخدامات المحتملة لهذه النباتات ، و النتائج المتحصل عليها موضحة في الجداول رقم 16 ، 17 ، 18 ، و الجدول 19

الجدول 16 نتائج الفحص الفيتو كيميائي النباتي للمستخلص المائي لنبات الثوم

النتيجة	المستقلب الثانوي	النبات
+	الفلافونويدات -Les flavanoïdes-	الثوم
+	متعدد الفينولات-Les polyphénols-	
+	القلويدات-Les alcaloïdes-	
-	Les tannis totaux	
-	Les tannis gallique	
+	Les saponosides	
+	المركبات المرجعة -Les composés réducteurs-	
+	Les anthocyanes	
-	Les irridoides	
-	Les mucilages	
-	السكريات المرجعة -Les sucres réducteurs-	
-	Les caroténoïdes	
+	Les coumarines	

ملاحظة: (+) : اختبار ايجابي ضعيف ؛ (+++) : اختبار ايجابي قوي ؛ (-) : اختبار سلبي

كشفت نتائج الفحص الفيتوكيميائي الذي أجري على المستخلص المائي للثوم عن وجود كل: من القلويدات-alcaloïdes- ، الفلافونويدات -Flavonoïdes- ، متعدد الفينول -Polyphénols- ، الأنثوسيان -Anthocyanes- ، المركبات المرجعة، الكومارين -Coumarines- بالإضافة إلى وجود كمية كبيرة من الصابونوزيدات-saponosides-، و هذا ما أكدته نتائج دراسة سابقة أجراها Lanzotti . (Lanzotti, 2006)

من ناحية أخرى، بينت النتائج أن مستخلص الثوم لا يحتوي على السكريات المرجعة، Iridoides، Mucilage، caroténoïdes، tannis .

يعتبر هذا التنوع في مستقلبات الايض الثانوي لنبات الثوم دليل على فوائده الصحية الكثيرة.

الجدول 17 . نتائج الفحص الفيتو كيميائي للمستخلص المائي لنبات البروكلي

النتيجة	المستقلب الثانوي	النبات
+	الفلافونويدات -Les flavonoïdes-	البروكلي
+	متعدد الفينولات -Les polyphénols-	
+	القلويدات -Les alcaloïdes-	
-	Les tannis totaux	
-	Les tannis gallique	
-	Les saponosides	
+	المركبات المرجعة -Les composés réducteurs-	
+	Les anthocyanes	
-	Les irridoides	
-	Les mucilages	
-	السكريات المرجعة -Les sucres réducteurs-	
-	Les caroténoïdes	
+	Les coumarines	

ملاحظة: (+) : اختبار ايجابي ضعيف ؛ (+++) : اختبار ايجابي قوي ؛ (-) : اختبار سلبي

أظهرت نتائج الفحص الفيتوكيميائي للمستخلص المائي لنبات البروكلي وجود كل من الفلافونويدات-flavonoïdes-، القلويدات -alcaloïdes- ، متعدد الفينولات-polyphénols-، الأنثوسيان -anthocyanes-، الكومارين--coumarines- و المركبات المرجعة .حيث ذكر Angel Abella في بحثه سابقا إحتواء نبات البروكلي على كل من متعدد الفينول و القلويدات .(AngelAbella, 2019 ; Kumar, 2019).

في حين أظهرت النتائج أن المستخلص المائي لنبات البروكلي لا يحتوي على كل من: السكريات المرجعة.Les saponines، Les tanins و les irridoides، Les mucilages، Les caroténoïdes .

الجدول. 18 نتائج الفحص الفيتوكيميائي للمستخلص المائي لنبات الزنجبيل

النبات	المستقلب الثانوي	النتيجة
الزنجبيل	الفلافونويدات- Les flavonoïdes-	+
	متعدد الفينولات- Les polyphénols-	+
	القلويدات- Les alcaloïdes-	-
	Les tannis totaux	-
	Les tannis gallique	-
	Les saponosides	+
	المركبات المرجعة- Les composés réducteurs-	-
	Les anthocyanes	-
	Les irridoides	-
	Les mucilages	-
	السكريات المرجعة- Les sucres réducteurs-	-
	Les caroténoïdes	-
	Les coumarines	+++

ملاحظة: (+) : اختبار ايجابي ضعيف ؛ (+++) : اختبار ايجابي قوي ؛ (-) : اختبار سلبي .

تكشف نتائج التحليل الفيتوكيميائي للمستخلص المائي للزنجبيل عن وجود كل من الفلافونويدات، الصابونين و متعدد الفينول، كما يتميز بوجود كمية معتبرة من الكومارين. في المقابل، كانت نتائج تحليل كل من الانثوسيان، المركبات المرجعة، القلويدات، Les tannis و Les caroténoïdes سلبية.

هناك عدة دراسات، بما في ذلك تلك التي أجراها الباحث Valero حددت أيضا وجود الصابونين والفلافونويد و متعدد الفينولات في الزنجبيل (valero, 2016) وخاصة الكومارين و التي اكدها كذلك الباحث Hinneburg في دراسته . (Hinneburg, 2006)

الجدول 19 . نتائج الفحص الفيتوكيميائي للمستخلص المائي لنبات البابونج

النتيجة	المستقلب الثانوي	النبات
+	-Les flavonoïdes- الفلافونويدات	البابونج
+	-Les polyphénols- متعدد الفينولات	
-	-Les alcaloïdes- القلويدات	
+	Les tannis totaux	
+	Les tannis gallique	
+	Les saponosides	
-	-Les composés réducteurs- المركبات المرجعة	
-	Les anthocyanes	
-	Les irridoides	
+	Les mucilages	
+	-Les sucres réducteurs- السكريات المرجعة	
-	Les caroténoïdes	
++	Les coumarines	

ملاحظة : (+) : إختبار ايجابي ضعيف ؛ (++) : إختبار إيجابي قوي ؛ (-) : إختبار سلبي .

كشفت نتائج الفحص الفيتو كيميائي للمستخلص المائي لنبات البابونج عن وجود كل من الفلافونويدات- Flavonoïdes -، متعدد الفينول -Polyphénols-، Les tannis ، les saponosides-، السكريات المرجعة و الكومارين ، في حين كانت نتيجة التحليل لكل من القلويدات ، المركبات المرجعة، lesirridoides و lesirridoides سلبية.

و هذا ما أكدته دراسات سابقة للباحث Sharifi وجود كل هاته المستقلبات الثانوية لنبات البابونج عززت من استعمالاته البيولوجية و الصيدلانية في استعماله كمضاد لتخثر الدم ، مضاد للالتهابات ، مضاد للأكسدة وحتى مضاد للبكتيريا وغيرها... (Sharifi-Rad et al, 2018)

أظهرت نتائج الفحص الفيتو كيميائي للنباتات المدروسة في الدراسة الحالية عدم وجود إختلاف كبير في مستقلبات الايض الثانوي مع ما هو موجود في دراسات سابقة ، ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن الإختلاف البسيط في النتائج المتحصل عليها مقارنة بنتائج الأبحاث السابقة إلى عدة عوامل من بينها:

- الموقع الجغرافي
- البيئة التي ينمو فيها النبات (الفصل، نوع التربة...)

- طريقة الاستخلاص المستعملة
 - جزء النبات المدروس (أوراق، سيقان، أزهار، كل اجزاء النبتة ...)
- وغيرها من العوامل التي يمكن أن تؤثر على تركيبة النبات من مستقلبات الأيض الثانوية.

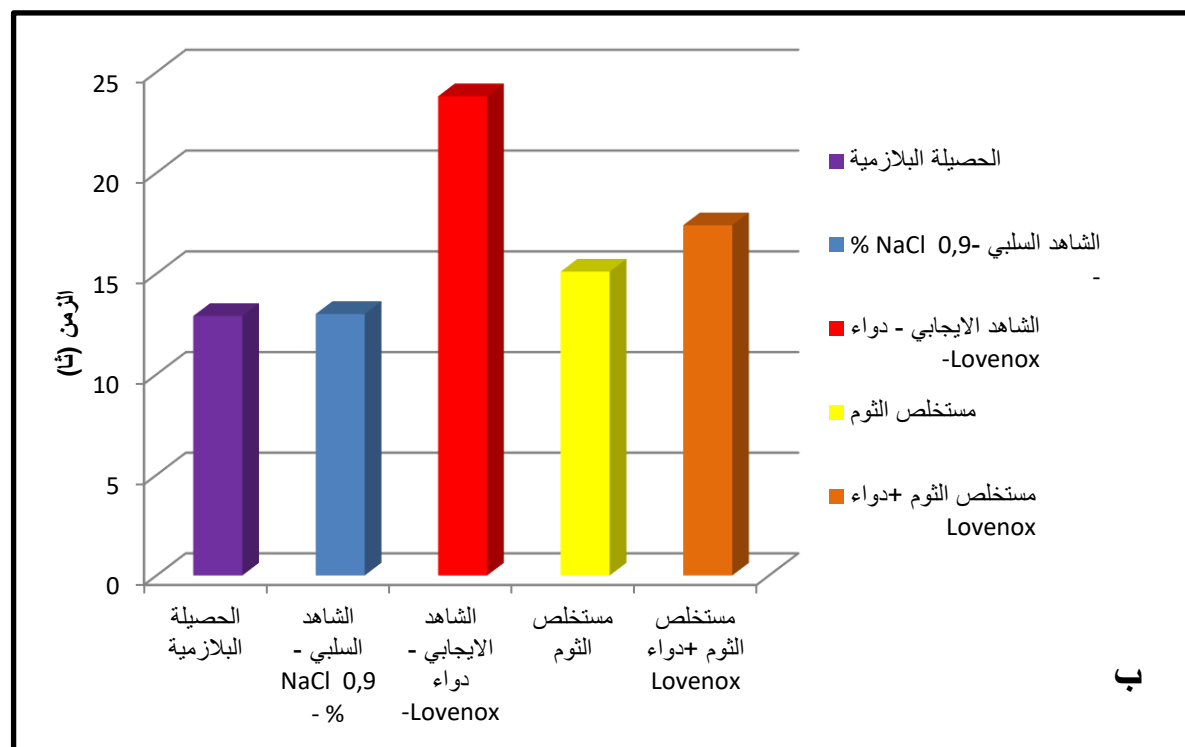
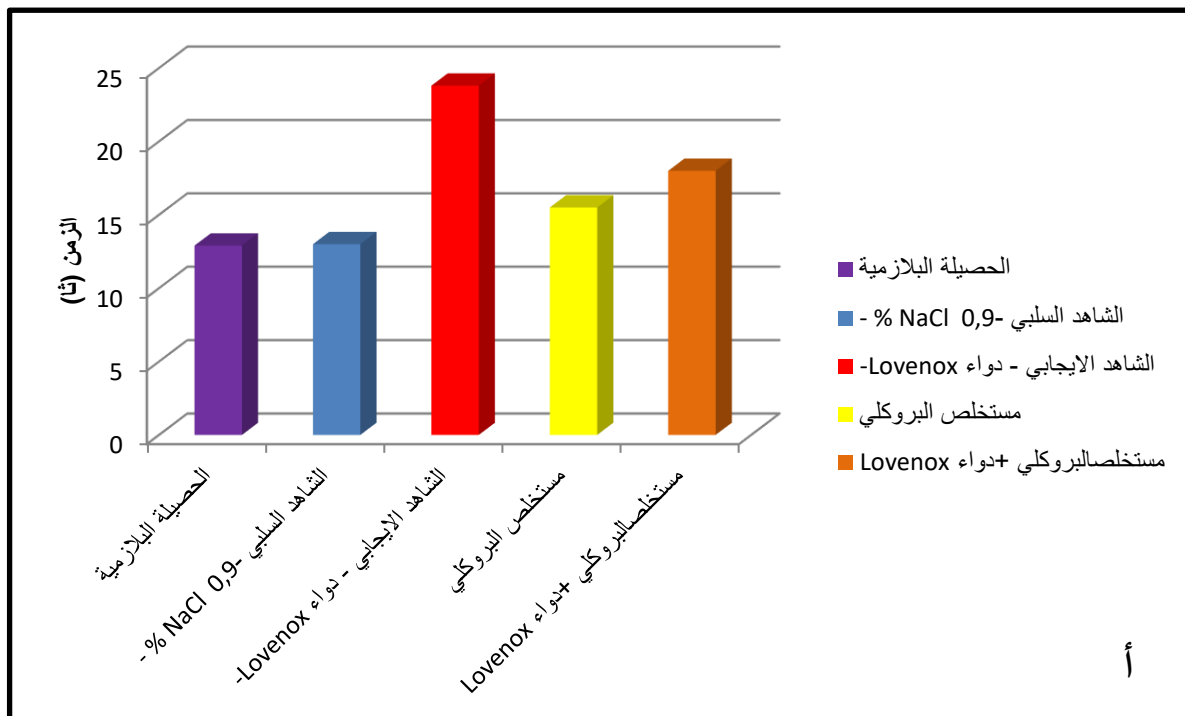
(Malik, 2012 ; Sujana, 2013 ; Akhtar, 2015)

II. نتائج تقييم تأثير التداخل الديناميكي للمستخلصات على النشاط المضاد للتخثر لدواء -Lovenox-

تم تقييم خطر زيادة أو خفض التأثير العلاجي للدواء المضاد للتخثر Lovenox بعد تداخله ديناميكيا مع المستخلص المائي لنوعين من النباتات الطبية: *Matricaria recutita L*، *Zingiber officinale* ونوعين من الخضار: الثوم *Allium sativum* و البروكلي - *Brassica oleracea* وذلك باستعمال نوعين من الاختبارات المخبرية *in vitro* - والمتمثلة في فحص زمن تخثر الدم للمسار الخارجي -TP- وفحص زمن تخثر الدم للمسار الداخلي -TCK-

II. 1. تقييم تأثير التداخل الديناميكي للمستخلصات مع دواء Lovenox على مستوى المسار الخارجي للتخثر

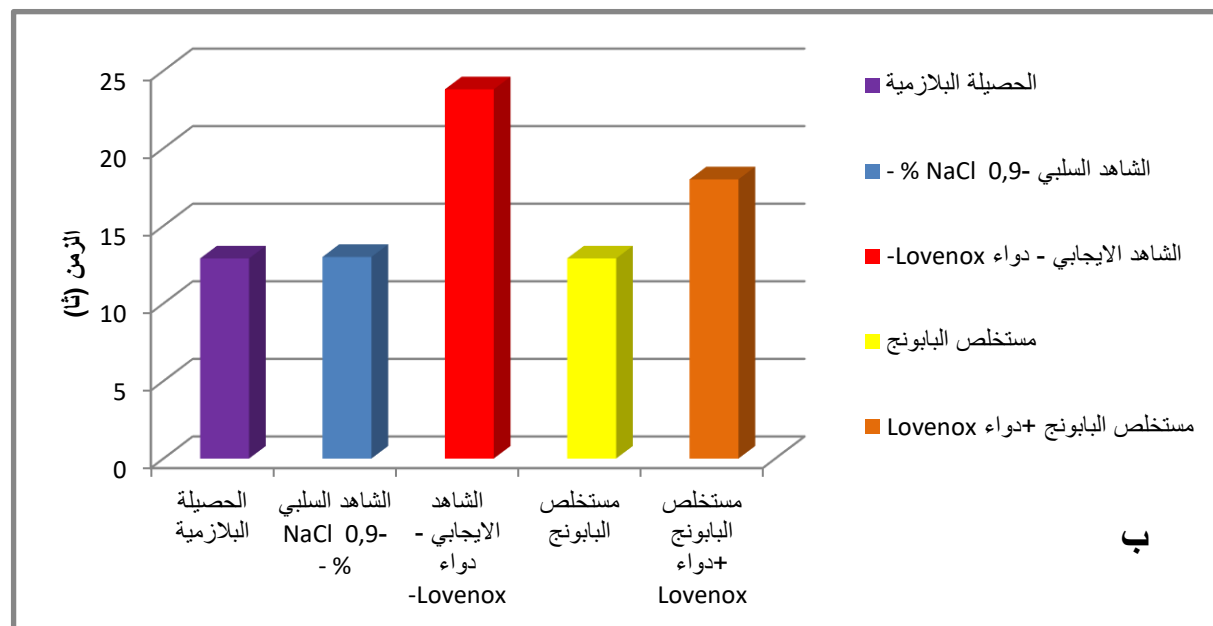
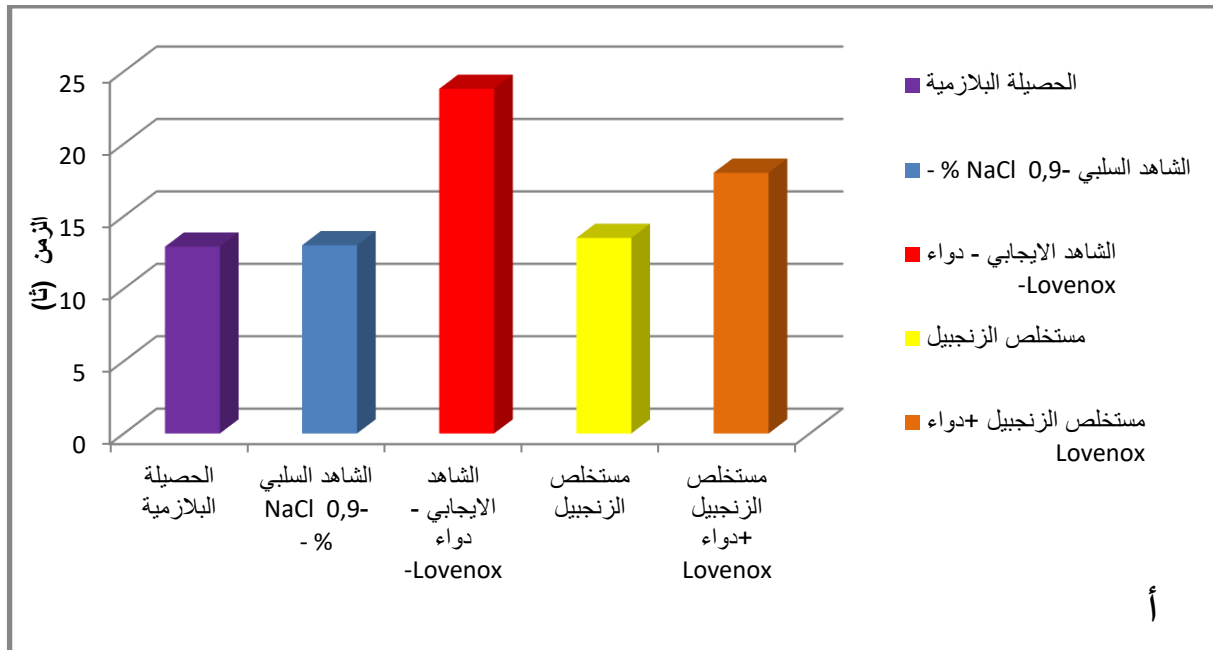
تم تحديد و تقييم التداخل الديناميكي الصيدلاني بين المستخلصات المائية للنباتات و الدواء المضاد للتخثر Lovenox للمسار الخارجي للتخثر باستعمال اختبار زمن البروثرومبين TP النتائج المحصل عليها موضحة في الأشكال 15، 16،



الشكل 15. نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر الناتج عن التداخل الديناميكي لكل من المستخلصات المائية للخضر

(لبروكلي -أ- والثوم -ب-) مع دواء Lovenox - للمسار الخارجي للتخثر باختبار TP

تظهر نتائج دراسة زمن التخثر للمسار الخارجي أن الاستعمال المتزامن للمستخلص المائي المحضر بطريقة الغليان لكل من الثوم والبروكلي بتركيز 100 مغ /مل مع دواء -Lovenox- أعطى زمن تخثر أطول 17 ثا و 18 ثا على الترتيب من ذلك المتحصل عليه للحصيلة البلازمية والذي قدر ب 13 ثا. كما بينت النتائج كذلك أن كل من مستخلص الثوم و البروكلي قادر على إطالة زمن التخثر على مستوى المسار الخارجي حيث قدر ب 15 ثا و 16 ثا على الترتيب مقارنة بزمن التخثر للحصيلة البلازمية والذي قدر ب 13 ثا مما يدل على النشاط المضاد للتخثر لهذه المستخلصات فيما يتعلق بالمسار الخارجي.



الشكل 16. نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر الناتج عن التداخل الديناميكي لكل من المستخلصات المائية للنباتات الطبية (الزنجبيل -أ- و البابونج -ب-) مع دواء -Lovenox- للمسار الخارجي للتخثر باختبار -TP-

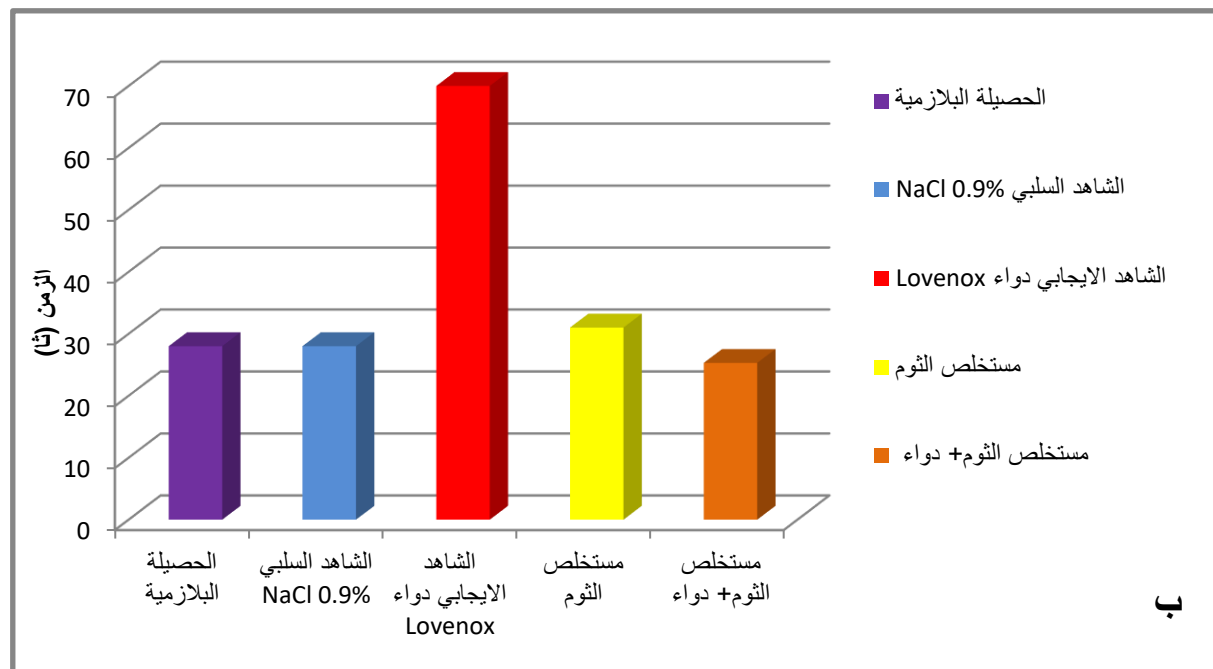
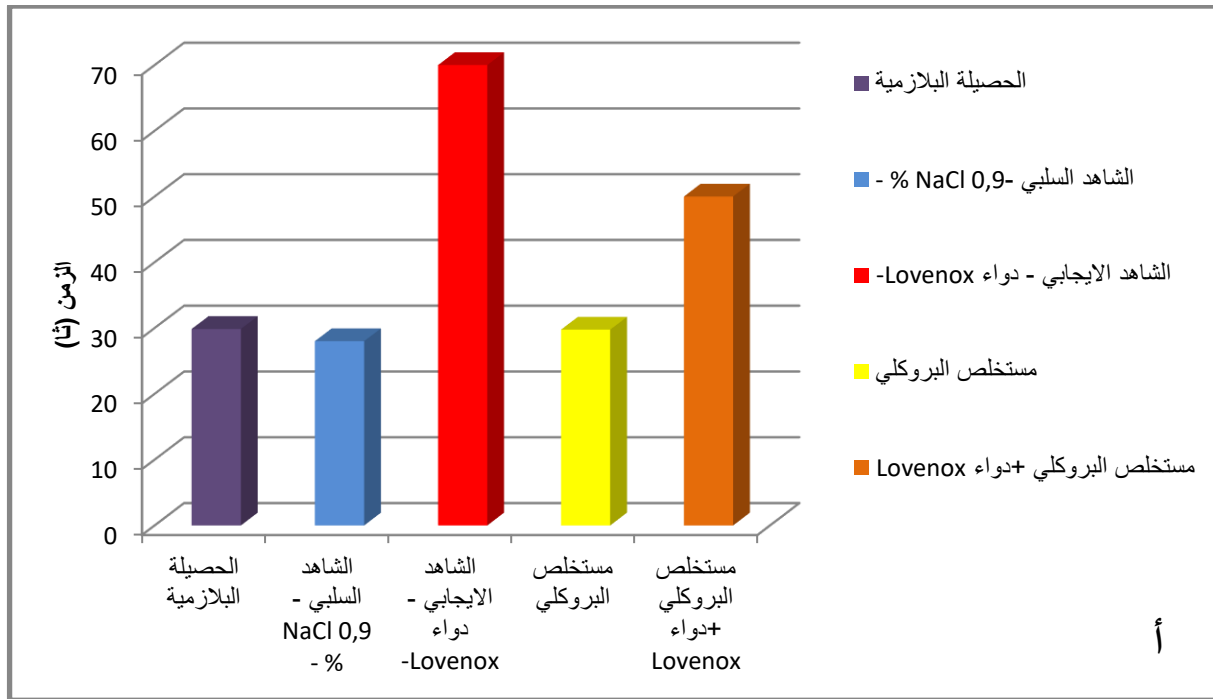
تظهر نتائج الدراسة أن الاستعمال المتزامن للمستخلص المائي للبابونج والزنجبيل (الشكل 16) بتركيز 100 مغ /مل مع دواء -Lovenox- أعطى زمن تخثر للمسار الخارجي (18 ثا لكل منهما)، أطول من ذلك المتحصل عليه مع الحصىلة البلازمية والذي قدر ب 13 ثا.

وضحت النتائج كذلك أن مستخلص البابونج (الشكل 16 ب) أعطى زمن تخثر للمسار الخارجي قدر ب 13 ثا وهي نتيجة مطابقة لزمن التخثر للحصىلة البلازمية (13 ثا) والتي كانت محصورة في المجال الطبيعي لزمن التخثر بالنسبة لهذا المسار (12 إلى 13 ثانية)، في حين أدى مستخلص الزنجبيل (الشكل 16 أ) إلى زيادة في زمن التخثر حيث قدر ب 14 ثا مقارنة بزمن التخثر للحصىلة البلازمية والذي قدر ب 13 ثا مما يدل على النشاط المضاد للتخثر لهذا المستخلص .

تجدر الإشارة إلى أن كل المستخلصات حافظت على الفعل المضاد للتخثر لدواء - Lovenox - في المسار الخارجي ويتجلى ذلك بوضوح انه عند الاستعمال المتزامن لهذه المستخلصات مع الدواء أعطت زمن تخثر أطول من ذلك المتحصل عليه مع الحصىلة البلازمية (الشكل 15 و16).

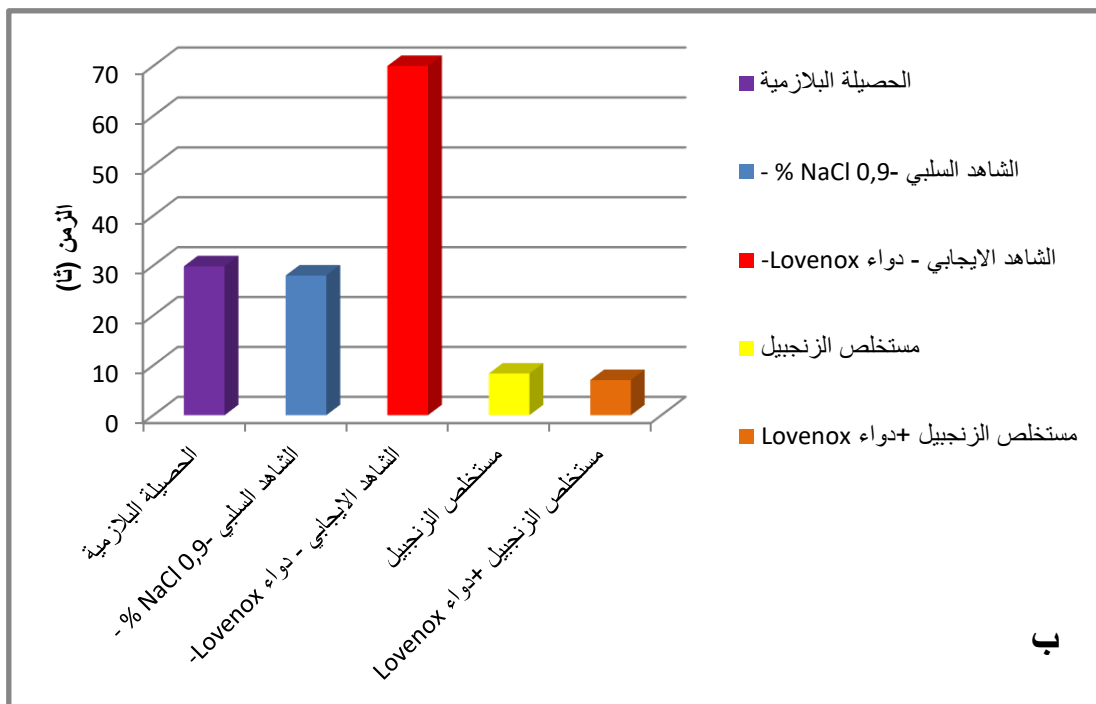
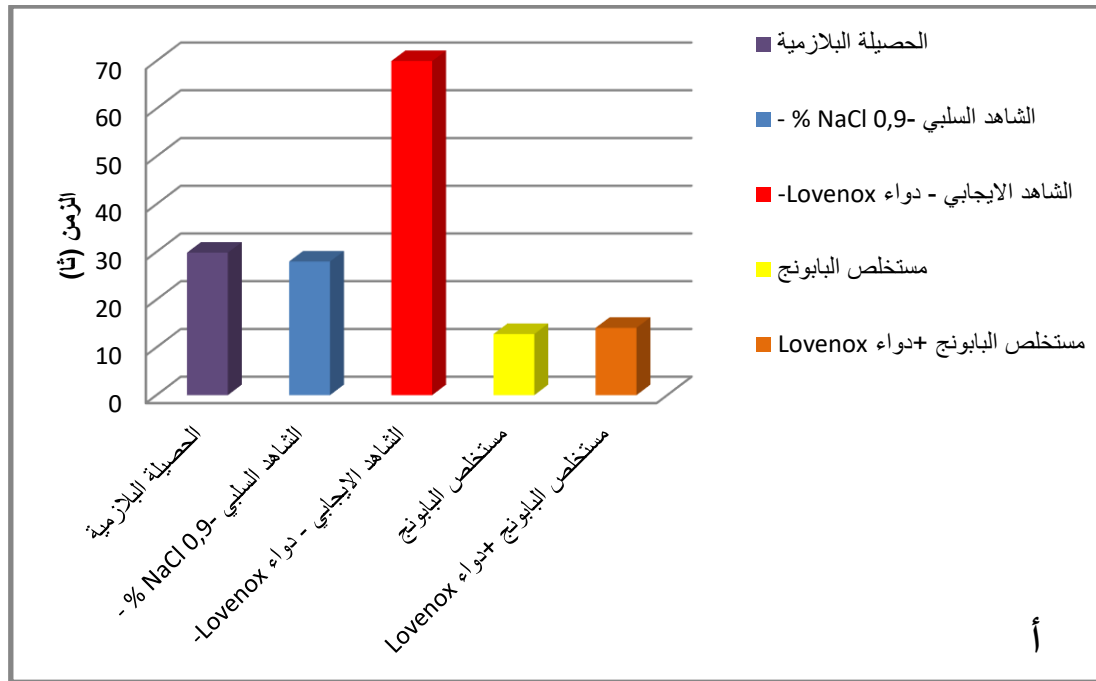
2.II. تقييم تأثير التداخل الديناميكي للمستخلصات مع دواء Lovenox على مستوى المسار الداخلي للتخثر -TCK

تم تحديد و تقييم التداخل الديناميكي الصيدلاني بين المستخلصات المائية للنباتات و دواء - Lovenox - على مستوى المسار الداخلي للتخثر باستعمال اختبار زمن TCK النتائج المحصل عليها موضحة في الأشكال 17 و18.



الشكل 17 . نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر الناتج عن التداخل الديناميكي لكل من المستخلصات المائية للخضر

(البروكلي -أ- والثوم -ب-) مع دواء - Lovenox - للمسار الداخلي للتخثر باختبار TCK



الشكل 18 . نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر الناتج عن التداخل الديناميكي لكل من المستخلصات المائية للنباتات الطبية

(البابونج -أ- و الزنجبيل - ب-) مع دواء - Lovenox - للمسار الداخلي للتخثر باختبار TCK

أظهرت نتائج زمن التخثر للمسار الداخلي (TCK) أن الاستعمال المتزامن للمستخلصات المائية للثوم ، البابونج والزنجبيل بتركيز 100 مغ /مل مع دواء - Lovenox - أدى إلى نقصان في زمن التخثر (25 ثا ، 14 ثا و 7 ثا) على الترتيب هذا مقارنة مع زمن التخثر للحصىلة البلازمية (30 ثا) (وهو زمن تخثر محصور في المجال الطبيعي لزمن التخثر في هذا المسار والذي يتراوح بين 28 و 38 ثا)، في حين أدى الاستعمال المتزامن للمستخلص

المائي للبروكلي مع دواء -Lovenox- إلى إطالة زمن التخثر حيث قدر ب (50 ثا) اكبر من ذلك المتحصل عليه بالنسبة للحصيلة البلازمية (30 ثا).

3.II. تحديد نوع التداخل الديناميكي الصيدلاني بين المستخلصات النباتية والدواء المضاد للتخثر Lovenox

تم تحديد نوع التداخل الديناميكي بين المستخلصات النباتية والدواء المضاد للتخثر Lovenox على مستوى المسار الداخلي والخارجي للتخثر من خلال تطبيق مفاهيم آليات التداخل الديناميكي الصيدلاني بحيث يمكن للمستخلصات أن تعطي تأثيرا تآزريا-Synergie- مع الدواء فيزيد احدهما من تأثير الآخر أو يضاعفه كما يمكن أن تعطي تأثيرا تضاديا - Antagonisme - فيعكس احدهما تأثير الآخر أو يلغيه. يوضح الجدول 20 و21 نوع التداخل للمسارين الداخلي والخارجي (Talbert et al, 2009).

الجدول 20. نوع التداخل الديناميكي للمستخلصات مع دواء -Lovenox- على مستوى المسار الخارجي للتخثر - TP -

-اختبار زمن البروترومبين للمسار الخارجي - TP -						نوع التداخل
المستخلصات المائية لنباتات	الحصيلة البلازمية	الشاهد السلبي NaCl 0.9%	الشاهد الايجابي Lovenox دواء	مستخلص + Lovenox دواء	مستخلص	
الثوم	13	13	24	17	15	-تأثير تآزري جزئي Synergie partielle
البروكلي	13	13	24	18	16	-تأثير تآزري جزئي Synergie partielle
البابونج	13	13	24	18	13	-تأثير تآزري جزئي Synergie partielle
الزنجبيل	13	13	24	18	14	-تأثير تآزري جزئي Synergie partielle
التأثير التآزري الجزئي - Synergie partielle - : يكون تأثير الجمع بين المادة الفعالة والدواء اقل من المجموع الجبري لكلاهما						

تظهر النتائج الموضحة في الجدول 20 والذي يبين أن زمن التخثر من خلال المسار الخارجي - TP - بعد الاستعمال المتزامن للمستخلصات الثوم، البروكلي، البابونج و الزنجبيل مع دواء Lovenox (17، 18، 18 و 18 ثا على الترتيب) كان اقل من المجموع الجبري لأزمنة التخثر لكل من المستخلصات والدواء كل على حدى (39، 37، 40 و 38 ثا على الترتيب) من جهة بينما كان أطول من زمن التخثر للحصيلة البلازمية (13 ثا) من جهة أخرى مما يدل على أن التداخل كان تآزري جزئي (Talbert et al, 2009).

الجدول 21. نوع التداخل الديناميكي للمستخلصات مع دواء Lovenox على مستوى المسار الداخلي للتخثر -TCK-

المستخلصات المائية لنباتات	اختبار زمن السيفالين كاولين للمسار الداخلي-TCK- بالثانية (ثا)					نوع التداخل
	الحصيلة البلازمية	الشاهد السليبي NaCl 0.9%	الشاهد الايجابي Lovenox دواء	مستخلص	مستخلص + Lovenox دواء	
الثوم	30	28	70	31	25	تضاد- Antagonisme-
البروكلي	30	28	70	30	50	-تأثير تآزري جزئي Synergie partielle
البابونج	30	28	70	13	14	تضاد- Antagonisme-
الزنجبيل	30	28	70	08	07	تضاد- Antagonisme-
<ul style="list-style-type: none"> • تأثير بالتآزر الجزئي - Synergie partielle -: يكون تأثير الجمع بين المادة الفعالة والدواء اقل من المجموع الجبري لكلاهما. • تأثير بالتضاد -Antagonisme-: تعمل المادة الفعالة على إلغاء مفعول الدواء. 						

تظهر النتائج الموضحة في الجدول 21 والذي يبين أن زمن التخثر من خلال المسار الداخلي - TCK - عند الاستعمال المتزامن لمستخلص البروكلي مع دواء Lovenox (50 ثا) كان اقل من المجموع الجبري لزمن التخثر عند استعمال مستخلص البروكلي والدواء كل على حدى (70 + 30 = 100 ثا) من جهة بينما كان أطول من زمن التخثر للحصيلة البلازمية (30 ثا) من جهة أخرى مما يدل على أن التداخل كان تآزري جزئي (Talbert et al, 2009) في حين أدى الاستعمال المتزامن لكل من مستخلصات الثوم، البابونج والزنجبيل مع دواء Lovenox إلى الإنقاص من زمن التخثر حيث قدر ب (25، 14 و 7 ثا) على الترتيب مقارنة بزمن تخثر البلازما في وجود دواء Lovenox (70 ثا) وكذا زمن تخثر للحصيلة البلازمية (30ثا) مما يدل على أن هذه المستخلصات تداخلت ديناميكيا بالتضاد مع الدواء (Talbert et al, 2009) .

يمكن للنباتات أن تتداخل بعدة طرق مع الأدوية المضادة للتخثر . بالنسبة لبعضها يبقى المصدر الوحيد للمعلومات الخاصة بالتداخل عبارة عن ملاحظات سريرية منعزلة غير دقيقة وغير كافية. من خلال عدة دراسات سابقة فان النباتات محط الدراسة الحالية تستطيع تغيير التأثير العلاجي لمضادات التخثر، وتجدر الإشارة إلى أن تداخل هذه النباتات مع مضادات التخثر المضادة للقيتامين ك وخاصة دواء الوارفارين كانت الأكثر دراسة سواء كان التداخل في طور الحركية الدوائية أو الديناميكية الدوائية (Neu, 2011) .

لا توجد دراسات سابقة حول آلية التداخل الديناميكي لكل من نبات الثوم ، البروكلي، البابونج والزنجبيل مع الدواء المضاد للتخثر Lovenox.

يعمل دواء Lovenox والذي يعتبر من مضادات التخثر الهيبارينية منخفضة الوزن الجزيئي مباشرة على عوامل التخثر؛ حيث يقوم بتنشيط العامل Xa و الثرومبين، ولهذا تم اختياره في هذه الدراسة لتقييم التداخل الديناميكي له مع النباتات باستعمال اختبار المسار الداخلي - TCK - والخارجي - TP- للتخثر بحيث أن كلا الاختبارين يعملان على تقييم النشاط المضاد للتخثر من خلال شلال عوامل التخثر البلازمية (Renné et al, 2006 ; Pawlaczyk et al, 2011). بالنسبة لنبات الثوم بينت الدراسات السابقة أن هذا النبات بإمكانه أن يتداخل حركيا مع دواء الوارفارين بحيث يعمل على الإنقاص من تركيز هذا الأخير في البلازما (Levine, 2003). ومن خلال دراستنا الحالية تبين أن هذا النبات كذلك بإمكانه أن يتداخل ديناميكيا بالتضاد مع دواء Lovenox - في المسار الداخلي للتخثر والذي يشمل جميع أنواع عوامل التخثر الموجودة في البلازما.

فيما يتعلق بنبات البروكلي بين الباحث Lachapelle (2010) أن هذا النبات يمكن أن يتداخل ديناميكيا مع دواء الوارفارين ويؤدي إلى الزيادة من فعاليته ومنه زيادة خطر النزيف. وفي دراستنا الحالية تبين أن التداخل مع Lovenox - كان تآزريا جزئيا.

في دراسة للباحث Heck (2000) Heck (Heck et al, 2000) تجلى أن نبات البابونج يمكن أن يزيد من خطر سيلان الدم نتيجة تأزره المقوي مع دواء الوارفارين. وهذا نتيجة احتواء هذا النبات على الكومارينات وهي من مستقبلات الايض الثانوي المعروفة بنشاطها المضاد للتخثر، في حين تبين ان هذا النبات آزر جزئيا دواء Lovenox - على مستوى المسار الخارجي. أظهرت دراسة للباحث NEU (2011) NEU انه يمكن لنوعين من مستقبلات الايض الثانوي للزنجبيل والمتمثلة في Gingérol, Gingerdione ان تثبط تراكم الصفائح الدموية عن طريق تنشيط إنزيم - Thromboxane synthase - وتجلي من خلال دراستنا أن الزنجبيل يمكن أن يتداخل ديناميكيا بالتضاد مع دواء Lovenox - في المسار الداخلي للتخثر و الذي يشمل جميع أنواع عوامل التخثر الموجودة في البلازما.

نتيجة لكل هذه التداخلات من المستحسن أن يتجنب المرضى الخاضعين للعلاج بمضادات التخثر استهلاك كل من نبات الثوم، البروكلي، البابونج والزنجبيل وهذا لتفادي الأخطار الناتجة عن فشل العلاج.

الخلاصة

الخلاصة

تتميز غالبية النباتات بامتلاكها عدة خصائص دوائية، إلا أن عدم معرفة تأثيراتها على العلاجات المترامنة يمكن أن يكون سبباً في حدوث تفاعلات جانبية خطيرة، خاصة مع الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق مثل مضادات التخثر. بهدف مواجهة التغيرات التي يحدثها الإستعمال المترامن لبعض النباتات مع مضادات التخثر سواء بالزيادة أو النقصان؛ قمنا بدراسة تأثير المستخلصات المائية المحضرة بخاصية الغليان لكل من نبات البروكلي، البابونج، الزنجبيل والثوم على الفعالية العلاجية لمضادات التخثر من خلال تحديد نوع التداخل الديناميكي الدوائي. قمنا بإجراء التقصي الفيتوكيميائي من أجل معرفة أنواع مستقبلات الايض الثانوية التي يمكن أن يكون لها تأثير على التداخل الديناميكي مع دواء Lovenox المضاد لتخثر الدم.

حيث أظهرت النتائج المتحصل عليها انه: في المسار الخارجي (زمن البروثرومبين-TP-) ؛ تأزرت كل النباتات جزئياً عند تداخلها مع دواء Lovenox، وفي المسار الداخلي (-TCK - Temps de Céphaline kaolin) ، تأزر المستخلص المائي لنبات البروكلي جزئياً مع دواء Lovenox (Synergie partielle) ، في حين أدت باقي المستخلصات المائية لنبات الثوم، البابونج والزنجبيل الى إلغاء مفعول دواء Lovenox (Antagonisme) .

هذا العمل لا يزال أولياً و سطحياً، لذلك، يتطلب المزيد من الدراسات المعمقة من خلال:

- ✓ تحديد الصيغة الكيميائية لمستقبلات الأيض الثانوي لهذه النباتات وذلك بإستعمال مختلف طرق الفصل الكيميائية كالكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) والرنين النووي المغناطيسي (RMN) .
- ✓ دراسة الآلية الجزئية التي تتداخل بها مستقبلات الأيض الثانوي لهذه النباتات مع دواء Lovenox.
- ✓ دراسة تداخل مستخلصات هذه النباتات مع دواء Lovenox في طور حركية الدوائية وذلك عند فتران التجارب (*in vivo*).

المراجع

قائمة المراجع



Alhenc-Gelas, Aiach M. (2007). Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. Biologiste des Hôpitaux, Professeur d'hématologie Service d'hématologie biologique A, France. 1-18 p.

Allais, Daovy.(2009). Phytothérapie : le gingembre. Actualités pharmaceutiques. Thèse Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie, Limoges (87). 55-58 p.

Angel Abellán, Moreno et al.(2019). Sorting out the Value of Cruciferous Sprouts as Sources of Bioactive Compounds for Nutrition and Health. <https://doi.org/10.3390/nu11020429>.

Aurélie.(2022). thrombose : symptômes. Covid, urgence, qu'est-ce que c'est ? Dans : Le journal des femmes sante.



Balédent.(2001). Physiologie de l'hémostase. Centre Hospitalier de Saint-Denis, 93205, France. <https://devsante.org/articles/physiologie-de-l-hemostase>.

Beauverd.(2011). Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux. 2014-2017 p.

Benmahdi.(2001). Identification des Principes actifs des extraits des plantes médicinales. 10-11 p.

Blanchette, Brandão L , Breakey V,et al.(2017). SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. https://books.google.dz/books?id=EQ3zDQAAQBAJ&pg=PR71&hl=fr&source=gbs_selected_pages&cad=1#v=onepage&q&f=false.

Boehlen.(2005). HEMOSTASE 2005-2006. Service d'Angiologie et Hémostase Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève. http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf.

Bohoui, Florence N, N'guessan J.(2018). Etude comparative de trois méthodes d'extraction des flavonoïdes totaux à partir des feuilles de plantes médicinales Azadirachtaindica et Psidium. Research Gate dans le journal de la société d'ouest Africainede Chimie. 51-58 p.

Bossokpi, Igor Passi Lysette.(2003).Etude des activités biologiques de fagara zanthoxyloides Lam (Rutaceae).thèse Docteur en Pharmacie Université de Bamako.

Bouamoud N.(2011). Cours d'hématologie - S4 Laboratoire de Physiologie Animale Faculté des Sciences –Raba.

Bourdet, Anne.(2021). Interactions plantes-médicaments dans les traitements des pathologies chroniques. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie. file:///C:/Users/user/Downloads/intre%20gin.pdf.

Bourguignon, Laurent.(2009).Modélisation pharmacocinétique pharmacodynamique et techniques de simulation appliquée à l'évaluation de stratégies thérapeutiques en infectiologie.Thèse de doctorat. Université Claude Bernard Lyon.<https://theses.hal.science/tel-00860853>.

Boutgourine, Mina.(2019). Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine.Université cadiayyad <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses /annee-htm/FT/2019/these15-19.pdf>.

Braga,Moreschi S, Moreschi M.(2006). Effects of supercritical fluid extraction on Curcuma longa L.and Zingiber officinale R. starches.Carbohydrate polymers. 341-346 p.

Brungs.(2014). Anticoagulants Oraux Directs : Impacts Des Résultats Du Bilan D'hémostase De Routine Dans Le Dialogue Clinico-Biologique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Limoges. file:///C:/Users/user/Downloads/M201431 34%20(1)pdf.

Butin, Anne.(2017). Le gingembre : de son utilisation ancestrale à un avenir prometteur. Sciences pharmaceutiques. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932085>.

Buxeraud J.(2015). Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.12.008>.

e

Calmettes, Bernard.(2021). Les Démarches D'investigation : La Référence Et Le Possible, Le Mirage Et La Nécessité.1-12 p.

D

Decourcelle, Plaziat.(2009). Les anticoagulants: mise au point en 2009. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1. [https://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_PLAZIAT_DECOURCELLE_AMANDINE\(2\).pdf](https://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_PLAZIAT_DECOURCELLE_AMANDINE(2).pdf).

Drouet, L.(2012). Antiagrégants plaquettaires:Comment faire son choix? Rappel physiopathologique du mode d'action des antiagrégants plaquettaires 113 p.

E

Edeoga, Okwu,Mbaebie.(2005). Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. 686-688 p.

G

Gardiner, Paula.(2007). Complementary, Holistic, and Integrative Medicine: Chamomile. Downloaded from <http://pedsinreview.aappublications.org/> at Virginia Commonwealth Uni on March 16, 2015. 16-18 p.

Ghesquiere, Céline.(2016). Les bienfaits de l'ail dans les maladies cardiovasculaires.These Pour Le Diplome D'etat De Docteur En Pharmacie. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01443858>.

Gibout, Mickaël.(2014). La coagulation et ses enjeux : état des lieux sur les traitements actuels et sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques. <https://dumasccsd.cnrs.fr/dumas-01018091>.

Gibout, Mickaël.(2014). La Coagulation Et Ses Enjeux : État Des Lieux Sur Les Traitements Actuels Et Surl'accompagnement À L'officine Rendu Possiblepar Les Entretiens Pharmaceutiques. file:///C:/Users/user/Downloads/Telegram%20Desktop/Pharmacie_2014_Gibout.pdf.

Gigon F.(2012). Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phytothérapie clinique*, 10(2).87-91 p. <http://dx.doi:10.1007/s10298-012-0695-4>.

Gohil, Jagruti A, Kashmira J.(2008). Warfarin-herb interactions: a review and study based on assessment of clinical case reports in literature. 86-96 p.

Guan, vivienne, Katherine Kent,et al.(2016). A systematic review of food composition tools used for determining dietary. 1-27 p.

Guillin, Annie BEZEAUD et Marie-Claude.(2010). Physiologie et exploration de l'Hémostase. UFR de Medecine Paris 7 - Denis Diderot, P2 - Hématologie . <https://docplayer.fr/7848869-Physiologie-et-exploration-de-l-hemostase.html>.

Guillot, Nicolas.(2008). Plaquettes Sanguines Et Megacaryocytes Humains : Impact De Differentes Concentrations D'acide Docosahexaenoïque Sur Leur Et Leur Activation Etat Redox. <https://theses.hal.science/tel-00345898>.

7

Hamdi.(2012). Exploration de la coagulation par le TP et le TCK. (Etude comparative entre la méthode manuelle et sur automate). *Institut national de formation supérieure*.4.7.9.11 p.

Harif, Mhamed.(2007). *Hémostase de la physiologie à la pathologie. Faculté de Médecine et de Pharmacie Casablanca; Maroc.*
<https://www.researchgate.net/publication/282074149>.11,12,14,15,17, 18,38,39 p.

Heck M, Dewitt A, Lukes.(2000). Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*.57(13). 1221-7 p.

Hinneburg, Damien Dorman, Raimo Hiltunen.(2006). Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices.122-130 p.

Horellou, Flaujac C,Gouin Thibault.(2012). Hémostase : physiologie et principaux test d'exploration.EMC-Traité de médecine AKOD, 7(2) ,1-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939\(12\)49382-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939(12)49382-6).

8

Jacques, buxeraud.(2016). Les interactions médicamenteuses de nature pharmacodynamique sont caractérisées par des additions d'effets notamment sédatifs, hypotenseurs, hypokaliémisants ou des antagonismes pharmacologiques. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.12.009>.

Jean, Bruneton.(2002). *Phytothérapie : Les données de l'évaluation*. Paris : Ed. médicales internationales.242-243p.

9

Kaguelidou, Florentia.(2017). Pharmacodynamie: Interactions médicament-récepteur Relation concentration-effet, effet-dose. 1-18 p.

Karumi, Onyeyili A, Ogugbuaja.(2004). Identification of active principles of *M.balsamina* (Balsam Apple) leaf extract. 179-182 p.

Kervarrec, Chloé.(2018). Les patients sous traitements anticoagulants connaissent-ils leur traitement ? Comparaison des antivitamines K versus anticoagulants oraux directs. file:///C:/Users/user/ Downloads/Telegram%20Desktop/Kervarrec%20Chlo%C3%A9.pdf.

Khan, Gamal Osman Elhassan, Habibullah Khalilullah, et al.(2022). A Dig Deep to Scout the Pharmacological and Clinical Facet of Garlic (*Allium sativum*).1-19 p.

Kuliczowski W, Karolko B, Pilecki W, Witkiewicz W, Gancarz R et al.(2011). Anticoagulant and anti-platelet activity of polyphenolic polysaccharide Preparation isolated From The Medicinal Plant *Erigeron Canadensis* L. *Thrombosis Research*.328-340 p

Kumar, Nidhi Goel.(2019). Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications.1-10 p.



Lachapelle, Jean-Mathieu.(2010). Réévaluation des besoins en azote, phosphore et potassium des cultures de brocoli, de chou et de chou-fleur en sols minéraux au Québec.

Lanzotti, Virginia.(2006). The analysis of onion and garlic. Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agroalimentari, Ambientale Microbiologiche, Università del Molise. Via F.De Sanctis,I-86100 Campobasso, Italy 4-24 p.

Lara, oyesiku, et Els Hann, et al.(2009). Hémophilie-الهيموفيليا-. file:///C:/Users/user/Downloads/%D8%A7%D9%84%D9%87%D9%8A%D9%85%D9%88%D9%81%D9%8A%D9%84%D9%8A%D8%A7.pdf .

Levine, Nicole C. Brazier and Mitchell .(2003). Drug–Herb Interaction Among Commonly Used Conventional Medicines: A Compendium for Health Care Professionals.<http://dx.doi.org/10.1097/00045391-200305000-00003>.



Magalie, Bignon.(2021). Audit de pratique concernant le renouvellement des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire chez le patient de plus de 75 ans. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine.

Mann, Lawson et K. G.(1991). Cooperative activation of human factor IX by the human extrinsic pathway of blood coagulation.17-18 p.

Marguerie, Gérard.(1986). Le fibrinogène facteur multifonctionnel de l'hémostase. Département de recherche fondamentale, laboratoire d'hématologie, unité Inserm 217, C.E.N.G.-85 X, 38041 Grenoble Cedex.260-266 p.

Marlu.(2013). Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie : variant du facteur Xa dépourvu du domaine Gla. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Biotechnologie, Instrumentation, Signal et Imagerie pour la Biologie, la Médecine et l'Environnement. Université de Grenoble.18 p.

Meghezzi, Dali et al.(2018). Analyse qualitative et quantitative du contenu poly-phénolique et de l'activité antioxydante et antimicrobienne in vitro de Zingebre Officinale.06-25 p.

Merck.(2024). Composants des réactions de la coagulation sanguine.
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/composants-desr%C3%A9actions-de-la-coagulation-sanguine>

Messaoudene, Djaoui Lydia .(2017). Exploitation de la filière des quatre (4) plantes médicinales (Fenugrec, Camomille, Eucalyptus, Thym) à des fins thérapeutiques.

Moriguchi, Hiromichi Matsuuraz et al.(1997). a phytoalexin produced by garlic, and its analogues as novel exogenous substances with neurotrophic activity. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)00687-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)00687-5).

Moussally, Krystel.(2009). L'utilisation des plantes médicinales en grossesse: Prévalence, déterminants et risque de prématurité. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures . en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences Pharmaceutiques .option médicaments et santé des populations.

n

Neu Christian.(2011). Les Interactions Entre Les Antithrombotiques Et Les Plantes Médicinales. Sciences pharmaceutiques. These docteur en pharmacie. Université Henri Poincare - Nancy hal-01731807.

O

Oskerijian, Krikor.(2018). La thrombose et l'anticoagulation. Livret destiné à la clientèle ayant un traitement anticoagulant.
file:///C:/Users/user/Downloads/depliant_F-2792_la-thrombose.pdf.

P

Penche, Lizza.(2015). Peut on prédire le risque hémorragique par biais d'un interrogatoire médical ? Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université Toulouse III-Paul Sabatier 15-21,25,27,30 p.
<http://thesesante.ups-tlse.fr/924/1/2015TOU33057.pdf>.

Perucca, Patrick.(2017). Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01613518>.

Pons, Thomas.(2021). Evaluation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé en ambulatoire : overuse, misuse et underuse. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine.
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas03507474>

Q

Quezel P,Santa S.(1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Paris .

R

Renné T, Nieswandt B, Gailani D .et al.(2006). The intrinsic pathway of coagulation is essential for thrombus stability in mice. Blood Cells, Molecules, and Diseases .p. 148-151.

Revel.(2004). Physiologie de l'hémostase The Normal Haemostatic Process. Service d'hématologie, Hôpital d'Instruction des Armées Percy,101 avenue Henri-Barbusse,92141 Clamart,France.
<https://doi.org/10.1016/j.emcden.2003.05.001>.

Richard, Vincent ET.(2018). Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire .Collège National de Pharmacologie Médicale. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-agregation-plaquettaire>.

S

Scala-bertola, Julien.(2009). Développement de formes orales d'héparine et de formes à libération prolongée de warfarine : une réponse à l'amélioration de la prévention de la thrombose. https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748315v1/file/SCD_T_2009_0091_SCALA-BERTOLA.pdf.

Sendl.(1995). Allium sativum and Allium ursinum: Part 1 Chemistry, analysis, history, botany Phytomedicine. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80011-5](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80011-5).

Sombret, Hélène.(2016). Prise en charge du traitement anticoagulant chez le sujet. Thèse Pour Le Diplôme D'état de docteur en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. 10,11,13,20 p. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas01725425/document>.

T

Talbert, Willoquet, Gervais.(2009). Le guide Pharmacologie clinique. Wolters Kluwer.

Tekam, Pamela.(2021). Complications liées à l'utilisation des anticoagulants dans le service de médecine interne du CHU Point G. <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4859/21M233.pdf>.

Tlili, Riadh, Ilahy et Imen.(2020). Pre- and post-harvest factors affect glucosinolate content in broccoli. 1-38 P. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00147>

Tóth, Dezső, Csupor ET Noémi.(2011). Assessment report on Chamaemelum nobile (L.) All. 1-19 p.

Troy, Gregory C. et.(1988). An Overview of Hemostasis. Veterinary Clinician of North America: Small Animal Practice, 18(1), 5-20. [https://doi.org/10.1016/S01955616\(88\)50003-7](https://doi.org/10.1016/S01955616(88)50003-7).

V

Valero-Galván, Margarita, Reyna-González.(2019). Seed Characteristics and Nutritional Composition of Pine Nut from Five Populations of *P. cembroides* from the States of Hidalgo and Chihuahua. 1-17 p.

Vigne, Caroline.(2014). Utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : état des lieux et perspectives au travers d'une étude de 12 cas. https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2014/2014LIL2_E022.pdf.

Vincent, Richard.(2013). Inhibition direct des facteurs de la coagulation (AOD) .du Collège National de Pharmacologie Médicale.
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/anticoagulantspar-voie-orale-inhibition-directe-des-facteurs-de-la-coagulation-aods>.

4

Yassin, Nizamaldin, Semaan Abi Najm. (2012). Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie : physiologie de l'hémostase.119-126 p.

Yudthavorasit, Soparat et al, Kanet Wongravee .(2014). Characteristic fingerprint based on gingerol derivative analysis for discrimination of ginger (*Zingiberofficinale*) according to geographical origin using HPLC-DAD combined with chemometrics.<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.02.086>.

3

Zang, Fengshun.(2015).Evaluation of Drying Behavior of Broccoli (*Brassica oleracea L.*) in Hot air and Microwave Drying Systems.Montreal,Canada.thesis submitted to McGill University In partial fulfillment of the requirements for the degree of.

المخلص

Evaluation *-in vitro* – des risques de potentialisation ou de diminution du traitement anticoagulant après leur interaction d'ordre pharmacodynamique avec certaines plantes ou certains aliments

Résumé

Cette étude vise à évaluer le risque d'augmentation ou de diminution de l'effet thérapeutique du médicament anticoagulant Lovenox après interaction d'ordre pharmacodynamique avec l'extrait aqueux de deux types de plantes médicinales: camomille (*Matricaria recutita L.*), gingembre (*Zingiber officinale*) et deux types de légumes: ail (*Allium sativum*) et brocoli (*Brassica -oleracea*) à l'aide de deux types de tests de laboratoire-*in vitro*-représentés par la vérification du temps de coagulation sanguine de la voie externe-TP – et de temps de coagulation sanguine de la voie interne -TCK- Pour ce faire, nous avons préparé les extraits aqueux des plantes par décoction, puis tous les extraits ont été soumis à une étude phytochimique utilisant des tests de détection de divers métabolites secondaires, et enfin nous avons déterminé le type d'interaction entre chacun des extraits aqueux avec le médicament anticoagulant - Lovenox - il s'agit de déterminer le type d'interaction pharmacodynamique sur l'effet thérapeutique de ce médicament.

Les tests de détection phytochimique ont révélé la présence de flavonoïdes, de coumarines et de polyphénols dans les extraits aqueux de toutes les plantes étudiées, tandis que les extraits aqueux ne contenaient ni caroténoïdes ni irridoides. En revanche, les saponines étaient présentes dans tous les extraits sauf dans celui du *Brassica -oleracea*, et les alcaloïdes étaient absents dans l'extrait de *Zingiber officinale*.

Les résultats de l'interaction pharmacodynamique entre le médicament - Lovenox - et les extraits aqueux étudiés suivant la voie interne de la coagulation et selon le test de TCK, montre que l'extrait d'ail, de camomille et de gingembre ont chacun annulé l'effet de l'anticoagulant avec un temps de coagulation de 25s, 14s et 7s (tous étaient inférieurs au temps de coagulation du pool plasmatique, qui est de 30s), respectivement, par rapport au temps de coagulation plasmatique lors de l'utilisation du médicament seul, estimé à 70s qui montre que le type d'interaction dans ce cas était un - antagonisme - alors que l'extrait de brocoli a conduit à une interaction de type synergie partielle avec Lovenox (temps de coagulation de 50 secondes).

D'autre part, la voie externe de coagulation utilisant le test - TP - a montré que tous les extraits aqueux des plantes utilisées présentaient une synergie partielle de leur activité anticoagulante lorsqu'ils étaient utilisés simultanément avec le médicament - Lovenox – avec un temps de coagulation de 17s, 18s, 18s et 18s pour l'ail, brocoli, camomille et gingembre respectivement (ils étaient tous plus longs que le temps de coagulation du pool plasmatique, qui est de 13s) plus élevé par rapport au temps de coagulation plasmatique lors de l'utilisation du médicament seul, ce qui est estimé à 24 secondes.

De ces résultats, il a été démontré que le traitement de la coagulation sanguine avec des anticoagulants peut être inefficace lors de la prise simultanée ou en succession rapide de ces médicaments avec certaines plantes médicinales ou certains légumes.

Mots-clés : Activité Anticoagulante, Effet Synergique, Interaction Médicamenteuses, *Matricaria recutita*, *Zingiber officinale*, *Allium sativum*, *Brassica -oleracea*.

Laboratoires de recherche : Laboratoire Pédagogique (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Evaluation *-in vitro* - of the risks of potentiation or reduction of anticoagulant treatment after their pharmacodynamic interaction with certain plants or certain foods.

Abstract

This study aims to evaluate the risk of an increase or a decrease in the therapeutic effect of the anti-coagulant Lovenox after the pharmacodynamic interaction with the aqueous extract of two types of medicinal plants which are *Matricaria Racutita L* and *Zingiber Officinale* and two types of vegetables : garlic : (*Allium Sativum*) and broccoli (*Brassica Oleracea*). This is done using two types of laboratory tests-*in vitro* - that are the test of the extrinsic pathway of coagulation -TP - and the test of the intrinsic pathway of coagulation TCK ,to achieve this we have prepared the aqueous extracts of the medicinal plants by the boiling method after that all extracts were subjected to a phytochemical study using tests detecting various secondary metabolite and finally we have determined the type of the interaction between the aqueous extracts and the anticoagulant Lovenox and this is in order to determine the type of the pharmacodynamic interaction on the therapeutic effect of this medicine.

Phytochemical screening tests revealed the presence of flavonoids, coumarins and polyphenols in all aqueous extracts studied while not all the aqueous extracts contained of carotnoids, irridoides

While Saponins are present in all aqueous extracts but are absent in broccoli, as is the case with alcaloids absent in Ginger.

The results of the pharmacodynamic interaction between the drug - Lovenox - and the studied aqueous extracts following the internal path of coagulation and according to the TCK test, each of the garlic, chamomile and ginger extracts canceled the effect of the anticoagulant drug with a clotting time of 25s, 14s and 7 s(all were less than the clotting time of the plasma yield, which was 30s), respectively, compared to the plasma clotting time when using the drug alone, which was estimated at 70s, which shows that the interaction in this case was an antagonist or - antagonism - while the broccoli extract led to a partial synergistic interference - Synergie partielle-with Lovenox (clotting time 50s).

On the other hand, the external path of coagulation using the - TP test - showed that all the aqueous extracts of the plants used showed a partial synergy in their anticoagulant activity when used simultaneously with the drug - Lovenox – with a clotting time of 17s, 18s, 18s and 18s for each of garlic, broccoli, chamomile and ginger (they all had the longest clotting time for the plasma yield, which was 13s) higher in comparison with the plasma clotting time when using the drug alone, which was estimated at 24 seconds .

So based on these results we can confirm that the treatment of blood thrombosis with the anticoagulants can be ineffective when taking them with some medicinal plants or some vegetables simultaneously or successively.

Keywords : Anticoagulant activity, Antagonist effect, Synergistic effect, Drug interactions, Medicinal plants

Research laboratories : Pedagogical laboratory (U Constantine 1 Frères Mentouri).

التقييم المخبري لخطر زيادة أو خفض التأثير العلاجي لمضادات التخثر بعد تداخلها المتزامن مع بعض الأغذية والنباتات في طور
الديناميكية الصيدلانية

مذكرة التخرج لنيل شهادة الماستر
التخصص: علم السموم

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم خطر زيادة أو خفض التأثير العلاجي للدواء المضاد للتخثر Lovenox بعد تداخله ديناميكيا مع المستخلص المائي لنوعين من النباتات الطبية: البابونج *Matricaria recutita L*، الزنجبيل *Zingiber officinale*، ونوعين من الخضار: الثوم *Allium sativum* و البروكلي *Brassica oleracea* وذلك باستعمال نوعين من الاختبارات المخبرية -*in vitro*- والمتمثلة في فحص زمن تخثر الدم للمسار الخارجي -TP- وفحص زمن تخثر الدم للمسار الداخلي -TCK-، لتحقيق هذا قمنا بتحضير المستخلصات المائية للنباتات بطريقة الغليان وبعدها تم إخضاع كل المستخلصات إلى دراسة فيتو كيميائية باستعمال اختبارات الكشف على مختلف مستقبلات الأيض الثانوي وفي الأخير قمنا بتحديد نوع التداخل بين كل من المستخلصات المائية مع الدواء المضاد للتخثر -Lovenox- وهذ التحديد نوع التداخل الديناميكي الصيدلاني على التأثير العلاجي الخاص بهذا الدواء .

كشفت اختبارات التقصي الفيتوكيميائي عن وجود كل من الفلافونويدات و الكومارين ومتعدد الفينول في كل من المستخلصات المائية لكل النباتات المدروسة في حين لم تحتوي كل مستخلصات المائية على الكاروتينويد و *Irridoides*؛ بينما يكون الصابونين موجود في كل المستخلصات ويغيب في البروكلي؛ كما هو الحال مع القلويدات التي تغيب في الزنجبيل.

بينت نتائج التداخل الديناميكي الصيدلاني بين دواء -Lovenox- والمستخلصات المائية المدروسة بإتباع المسار الداخلي للتخثر وحسب اختبار TCK أن كل من مستخلص الثوم، البابونج والزنجبيل قد ألغى مفعول الدواء المضاد للتخثر بزمن تخثر قدر ب 25 ثا، 14 ثا و 7 ثا (كانت كلها أقل من زمن التخثر للحصيلة البلازمية التي قدرة ب30 ثا) على الترتيب مقارنة بزمن تخثر البلازما عند استعمال الدواء بمفرده والذي قدر ب 70 ثا مما يبين أن نوع التداخل في هذه الحالة كان عبارة عن تضاد أو -Antagonisme- في حين أدى مستخلص البروكلي إلى تداخل تآزري جزئي - Synergie partielle - مع Lovenox (زمن تخثر 50 ثا).

من ناحية أخرى، اظهر المسار الخارجي للتخثر و باستعمال إختبار -TP- أن كل المستخلصات المائية للنباتات المستعملة أظهرت تآزرا جزئيا في نشاطها المضاد للتخثر عند استعمالها المتزامن مع دواء -Lovenox- وذلك بزمن تخثر قدر ب 17 ثا، 18 ثا، 18 ثا و 18 ثا لكل من الثوم البروكلي البابونج والزنجبيل (كانت كلها أطول زمن التخثر للحصيلة البلازمية التي قدرة ب13 ثا) اعلى الترتيب مقارنة بزمن تخثر البلازما عند استعمال الدواء بمفرده والذي قدر ب 24 ثانية .

من خلال هذه النتائج تبين أن علاج التخثر الزائد للدم بمضادات التخثر يمكن أن يكون غير فعال عند تناول المتزامن أو بتتالي سريع لهذه الأدوية مع بعض النباتات الطبية أو بعض الخضار .

الكلمات المفتاحية: نشاط مضاد للتخثر، تأثير المضاد، تأثير التآزري، التداخلات الدوائية، *Allium sativum*، *Zingiber officinale*، *Matricaria recutita*، *Brassica oleracea*

المخبر البيداغوجي لجامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

أعضاء اللجنة :

- | | |
|--------------------------|--|
| رئيسة اللجنة: أمداح سعاد | أستاذة بروفييسورة: جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1 |
| مشرفة: قارة علي وهيبة | أستاذة محاضرة قسم -أ-: جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1 |
| ممتحنة: دكدوك نادية | أستاذة محاضرة قسم -ب-: جامعة باتنة 2 |

