

بررسی اثر گرد میوه حنظل بر قند خون موش صحرایی دیابتی شده

زهرا آقا نوری^۱، مهدی نورالدینی^۲، محمود سلامی^{۳*}

خلاصه

سابقه و هدف: دیابت به عنوان یک مشکل سلامتی در دنیا مطرح است و علی رغم وجود داروهای صنعتی مختلفی برای درمان آن، این بیماری هنوز یک معضل سلامتی عمومی به شمار می رود. هندوانه ابوجهل یا حنظل در طب سنتی به عنوان داروی درمان کننده دیابت مطرح بوده است. با این حال شواهد تحقیقاتی در این زمینه نادر است و هدف از این مطالعه بررسی اثر سوسپانسیون گرد میوه حنظل بر قند خون موش های صحرایی دیابتی می باشد.

مواد و روش ها: آزمایشات به روش تجربی روی ۱۵ سر موش صحرایی نر ۲۵۰-۲۰۰ گرمی در دو گروه شاهد و آزمایش انجام شد. با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین حیوانات دیابتی شدند. حیوانات گروه مورد ۳۰mg/kg دارو را به شکل سوسپانسیون گرد میوه حنظل در ۰/۲ سی سی آب مقطر و گروه شاهد ۰/۲ سی سی آب مقطر را از طریق گاواژ داخل دهان دریافت کردند. قند خون حیوانات در پایان دهه-های اول، دوم و چهارم پس از تجویز و نیز ۱۰ روز پس از قطع تجویز اندازه گیری گردید. از آزمون های آنالیز واریانس و مجذور کای برای تجزیه و تحلیل یافته ها استفاده شده است.

نتایج: نتایج حاصل از این تحقیق بیانگر کاهش معنی داری در قند خون گروه مورد نسبت به گروه شاهد به خصوص در دهمین روز آزمایش است ($P < 0/05$) همچنین با گذشت زمان تعداد موش های دیابتی در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بطور قابل توجهی کمتر شد ($P < 0/018$). به علاوه مرگ و میر ناشی از دیابتی شدن در گروه شاهد در مقایسه با گروه آزمایش افزایش یافت ($P < 0/05$). نتیجه گیری: سوسپانسیون گرد میوه حنظل اثر متوسطی روی کاهش میزان قند خون دارد. تعداد کمتر حیوانات دیابتی و درصد پایین تر مرگ و میر در موش های گروه مورد می تواند نشان دهنده اثر درمانی حنظل باشد.

واژگان کلیدی: گرد میوه حنظل، قند خون، دیابت، موش صحرایی

۱- پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- دانشیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نویسنده مسوول: محمود سلامی

آدرس: گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

پست الکترونیک: salami-m@kaums.ac.ir

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۷۸۰۱۰

دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۷۸۰۱۱

تاریخ دریافت: ۸۶/۲/۲۹

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۷/۱۰/۵

مقدمه:

به آن در کشور وجود دارد. پیش بینی می شود تا سال ۲۰۲۵ با ۳۰۰ میلیون دیابتی در جهان روبرو شویم [۳]. شناسایی دیابت در جمعیت جوان روز به روز بیشتر می شود [۴]. دیابت نوع ۲ بیش از ۳ درصد بالغین را در جمعیت های مختلف گرفتار می کند و با افزایش سن شیوع دیابت افزایش می یابد به طوری که در سنین بالای ۶۵ سال به ۱۰٪ می رسد [۵]. دیابت با عوارض طولانی مدت شامل رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی همراه است [۲]. همچنین خطر بیماری های قلبی - عروقی در بیماران دیابتی ۲-۵ برابر افراد غیردیابتی می باشد [۶] که خود علت مرگ ۷۰ درصد مبتلایان به

دیابت یک بیماری مزمن هتروژنیک است که با اختلال در ترشح انسولین ناشی از اختلال عملکرد سلول بتا در پانکراس و افزایش مقاومت به انسولین مشخص می شود [۱]. این بیماری به عنوان یک مشکل عمده سلامتی در دنیا مطرح است و سالانه ۸۰۰/۰۰۰ مورد جدید به آن اضافه می شود [۲]. به طور کلی ۱-۳ درصد جمعیت دنیا مبتلا به دیابت هستند و بر اساس برآورد مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در حال حاضر حدود هشت میلیون بیمار مبتلا به دیابت و در معرض ابتلا

تجویز دارو

حیوانات دارو را به شکل سوسپانسیون گرد میوه حنظل در آب و از طریق گاواژ داخل دهان دریافت کردند. گروه آزمایش، روزانه 30 mg/kg دارو در 0.2 CC آب مقطر و گروه شاهد، روزانه 0.2 CC آب مقطر دریافت می‌کردند. طول زمان آزمایشات ۴۰ روز بود که طی این مدت حیوانات هر روز دارو و یا آب مقطر دریافت می‌کردند.

اندازه گیری قند خون

قند خون حیوانات در پایان دهه های اول، دوم و چهارم پس از تجویز و نیز در پایان اولین دهه پس از قطع تیمار محاسبه می‌گردید. برای اندازه گیری قند خون حیوانات، خون از ورید دمی و در مواردی از قلب گرفته می‌شد. قند خون حیوانات بوسیله دستگاه اندازه گیری گلوکز (one touch Basic Plus ساخت کانادا) سنجش می‌گردید و ۱۲ ساعت قبل از انجام آزمایش حیوانات ناشتا بودند.

تجزیه و تحلیل نتایج

قند خون حیوانات در هر گروه به روش ANOVA مورد آنالیز قرار گرفت. نتایج بصورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ گزارش شده و $p < 0.05$ معنی دار تلقی گردیده است. همچنین از آزمون مجذور کای برای مقایسه درصد تعداد موشهای صحرایی دیابتی و نیز مرگ و میر حیوانات در دو گروه استفاده شده است.

نتایج

تغییرات قند خون در گروه موشهای صحرایی دیابتی یافته های این مطالعه بیانگر آن است که تجویز خوراکی سوسپانسیون گرد میوه حنظل به میزان روزانه 30 mg/kg می‌تواند کاهش متوسطی در میزان قند خون قند خون موش های صحرایی دیابتی ایجاد کند. آزمون ANOVA بیانگر اختلاف کلی بین دو گروه است ($F_{9,48}=3.702$; $P=0.0014$). آزمون توکی حاکی از آن است که این اختلاف بین دو گروه در دهمین روز پس از تجویز داروی گیاهی معنی دار است. بدین ترتیب که میزان قند خون موشهای صحرایی در گروه آزمایش کاهش قابل توجهی نسبت به گروه شاهد نشان می‌دهد ($P < 0.05$). میزان قند خون حیوانات در دو گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده و تغییرات آن نیز در شکل ۱ به نمایش درآمده است.

تعداد موشهای دیابتی در مراحل مختلف آزمایش

از آنجا که حیوانات تحت آزمایش از طریق تجویز استرپتوزوتوسین که نتیجه آن تخریب سلولهای بتای پانکراس، کاهش تولید انسولین و نهایتاً افزایش میزان گلوکز پلاسما است،

دیابت است [۷]. با اینکه داروهای صنعتی کنونی سبب کاهش قند خون با درصدهای مختلف می‌شود هنوز دیابت یک معضل سلامتی عمومی است که منجر به کاهش کیفیت زندگی، مرگ و میر و هزینه های اقتصادی قابل توجه می‌گردد. براساس مطالعه ای که در سال ۱۳۷۷ در اصفهان انجام شده هزینه های سرانه غیرمستقیم هر فرد دیابتی غیروابسته به انسولین بالای ۴۰ سال، $18/6$ برابر هزینه های سرانه مستقیم می‌باشد [۸]. هر گونه مداخله بهداشتی - درمانی که بتواند شروع تظاهرات دیابت را به تأخیر بیندازد یا پیشرفت عوارض آن را کند نماید، سهم به سزایی در تخفیف آلام بیماران، بهبود کیفیت زندگی آنها و کاهش هزینه های تحمیلی خواهد داشت [۸]. هندوانه ابوجهل یا حنظل از خانواده Cucurbitaceae و از راسته کدو Cucurbitales بوده و نام علمی آن *Citrullus Colocynthis* می‌باشد. این گیاه که بسیار تلخ و لعاب دار است در طب سنتی بعنوان داروی (شفابخش) دیابت مطرح می‌باشد [۹]. حنظل در اواخر تابستان بدست آمده و پس از خشک کردن مورد استفاده قرار می‌گیرد. در یک مطالعه درون تنی اثرات حاد هایپوگلیسمیک و آنتی هایپرگلیسمیک عصاره های مختلف ریشه حنظل را در خرگوش های نرمال و دیابتیک نشان داده شده است [۱۰]. در مطالعه دیگری اثر عصاره های مختلف میوه حنظل بر ترشح انسولین از پانکراس جدا شده از موش صحرایی و جزایر بتای جدا شده از موش صحرایی بررسی شده است. بر این اساس عصاره میوه سبب تحریک فوری و پایدار ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس موش صحرایی می‌شود [۱۱]. هدف از این مطالعه بررسی اثرات مزمن عصاره آبی دانه حنظل روی قند خون موش صحرایی دیابتی بوده است.

مواد و روش ها

حیوانات

آزمایشها به روش تجربی روی ۱۵ موش صحرایی نر ۲۵۰-۲۰۰ گرمی از نژاد ویستار انجام شد. برای دیابتی شدن، هر حیوان یک دوز استرپتوزوتوسین (معادل 30 mg/kg) به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت می‌کرد. پس از یک هفته قند خون حیوانات اندازه گیری شد و قند خون بیشتر از 150 mg/kg شاخص دیابتی شدن حیوان بود. حیوانات دیابتی به طور تصادفی در دو گروه، یک گروه شاهد ($n=7$) و یک گروه مورد ($n=8$) تقسیم بندی شدند. لازم به ذکر است که تعداد اولیه حیوانات که وارد آزمایشات گردیدند بیشتر بود اما بدلیل مرگ و میر ناشی از اثرات دیابت کنترل نشده (بخصوص در اولین هفته پس از دیابتی شدن) از تعداد واقعی حیوانات کاسته شد.

کاهش یافته است. ۱۰ روز پس از قطع داروی گیاهی تعداد حیوانات دیابتی در گروه مورد مجدداً رو به فزونی گذارده است اما این تعداد در گروه شاهد حفظ شده است.

میزان مرگ و میر (مورتالیته) در موش‌های دیابتی

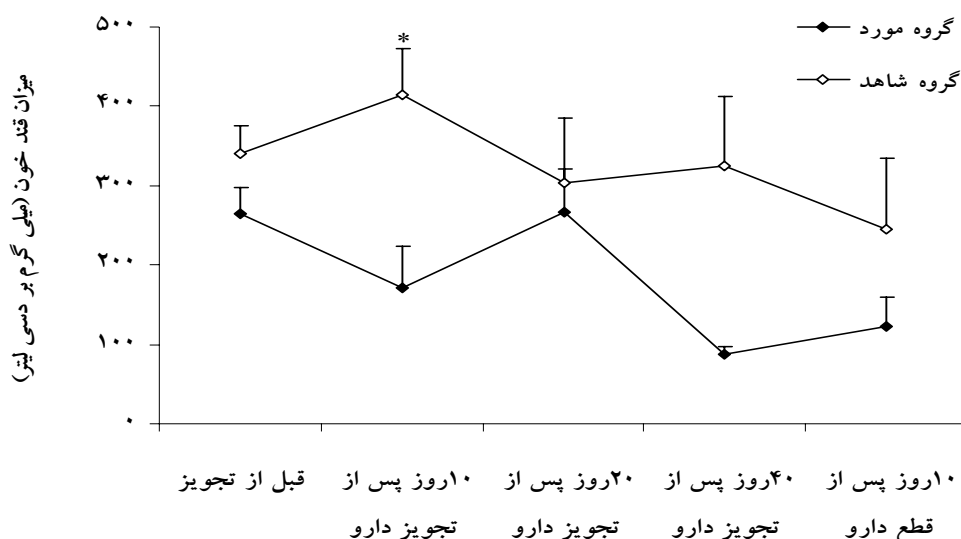
با بررسی میزان مرگ و میر در بین موش‌های دیابتی در دو گروه تحت آزمایش مشخص می‌شود که، ۱۰ روز پس از شروع آزمایش، هیچیک از حیوانات در گروه مورد که درمان با گیاه حنظل را دریافت می‌کردند دچار مرگ و میر نشدند در حالی که ۳۶٪ موشها در گروه شاهد مردند ($P < 0/05$). همان گونه که در شکل ۳ نشان داده شده است هر چند میزان مرگ و میر حیوانات در هر دو گروه با ادامه آزمایش افزایش یافت اما این نسبت در گروه شاهد به طور قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با گروه مورد بالاتر است.

بطور آزمایشگاهی به دیابت مبتلا شده بودند تصمیم گرفتیم تا تعداد موش‌های صحرایی دیابتی در مراحل مختلف آزمایش را نیز مد نظر قرار دهیم. همان گونه که در شکل ۲ نشان داده شده است بلافاصله پس از تجویز استرپتوزوتوسین تمام حیوانات وارد شده در تحقیق، دیابت (با قند خون ۱۵۰ میلی گرم در هر دسی لیتر خون که معیار این مطالعه بوده است) داشته‌اند. ۱۰ روز پس از شروع مطالعه این تعداد در گروه مورد به نصف تقلیل یافته است در صورتی که هنوز ۱۰٪ موش‌ها در گروه آزمایش دیابتی بوده‌اند ($P < 0/018$). در گروه مورد این تعداد در طول آزمایش کاهش نشان داده است به طوری که در پایان ۴۰ روز از آزمایش و دریافت سوسپانسیون حنظل هیچیک از حیوانات دیابتی نبوده‌اند که اختلاف قابل توجهی را با گروه شاهد نشان می‌دهد. در گروه شاهد نیز با گذشت زمان تعداد حیوانات دیابتی با آهنگ کمتری

جدول ۱- میزان گلوکز خون (Mg/dl) حیوانات در دو گروه شاهد و مورد در زمانهای مختلف پس از تجویز دارو (گرد میوه حنظل) و نیز ۱۰ روز پس از قطع دارو (داده‌ها بصورت $Mean \pm SEM$ گزارش شده‌اند).

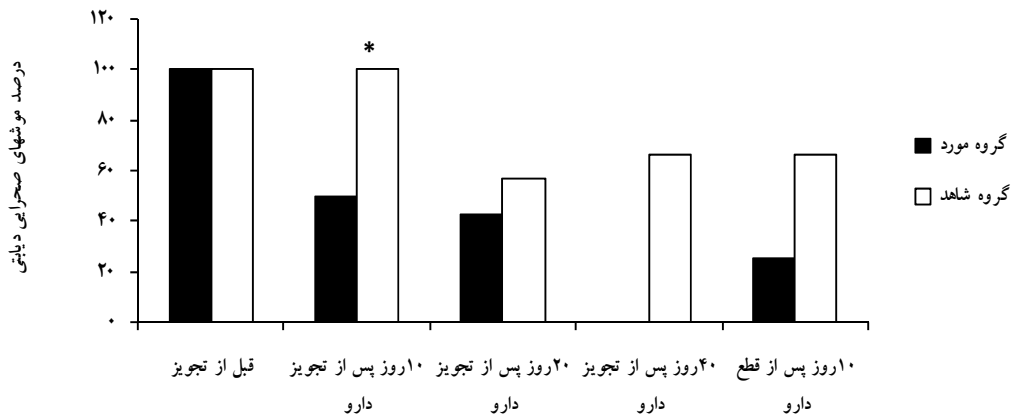
گروه‌های تحت آزمایش	قبل از تجویز دارو	۱۰ روز پس از تجویز دارو	۲۰ روز پس از تجویز دارو	۴۰ روز پس از تجویز دارو	۱۰ روز پس از قطع دارو
گروه شاهد	$340/54 \pm 33/98$	$414/85 \pm 57/53$	$303/85 \pm 82/14$	$324 \pm 87/88$	$245 \pm 89/50$
گروه مورد	$264/25 \pm 34/21$	$172/12 \pm 57/52^*$	$266/42 \pm 55/24$	$86/66 \pm 11/40$	$121/75 \pm 38/32$

* $P < 0/05$

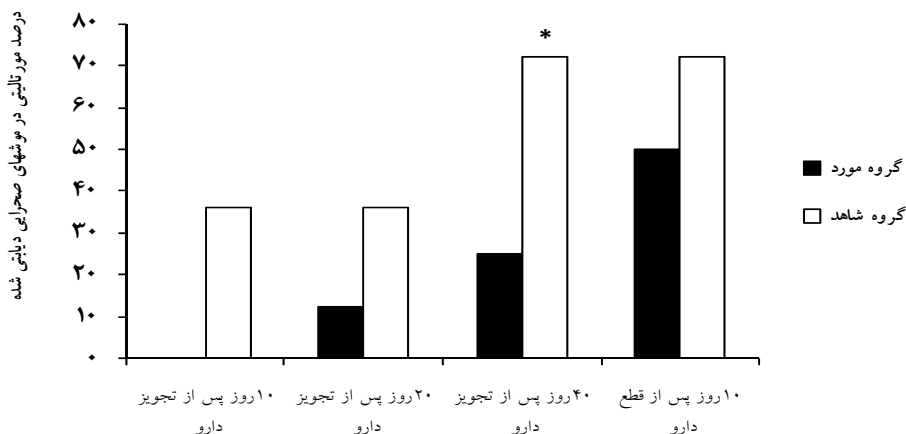


شکل ۱- میزان قند خون موشهای صحرایی گروههای مورد و شاهد قبل ۱۰، ۲۰، ۴۰ روز پس از تجویز سوسپانسیون گرد میوه حنظل و نیز ۱۰ روز پس از قطع دارو.

* $P < 0/05$



شکل ۲- نسبت موش‌های صحرایی دیابتی در مراحل مختلف آزمایش در گروه‌های مورد و شاهد قبل، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ روز پس از تجویز سوسپانسیون گرد میوه حنظل و نیز ۱۰ روز پس از قطع از تجویز. به علت اینکه در هر دو گروه فقط موش‌های دیابتی وارد آزمایش شده اند این نسبت در مرحله قبل از تجویز در هر دو گروه ۱۰۰٪ در نظر گرفته شده است. تعداد حیوانات دیابتی در گروه دریافت کننده داروی گیاهی در طول آزمایش به وضوح کاهش یافته است. ($P < 0.018$ *)



شکل ۳- درصد مرگ و میر در موش‌های صحرایی دیابتی در مراحل مختلف آزمایش در گروه‌های مورد و شاهد قبل، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ روز پس از تجویز سوسپانسیون گرد میوه حنظل و نیز ۱۰ روز پس از قطع از تجویز. به میزان کمتر مرگ و میر در گروه مورد نسبت به گروه شاهد توجه کنید. ($P < 0.05$ *)

حنظل به ترتیب سبب کاهش معنی دار قند خون موش‌های صحرایی نرمال و دیابتی شده است [۱۲]. همچنین اثر میوه هندوانه ابوجهل بر کاهش قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی و گزارش شده است که تجویز ۱۰۰ میلی‌گرم سوسپانسیون گرد این میوه به مقدار سه بار در روز موجب کاهش میزان قندخون در بیماران دیابتی نوع ۲ شده است [۹]. در مورد مکانیسم اثر حنظل روی کاهش قند خون ثابت شده است که عصاره پوست میوه حنظل پس از ۲۰ دقیقه مجاورت با سلول‌های بتای پانکراس سبب

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز سوسپانسیون گرد میوه حنظل با دوز ۳۰ mg/kg می‌تواند سبب کاهش قند خون موش‌های صحرایی شود و این اثر بخشی دارو به خصوص در دهمین روز پس از شروع آزمایش برجسته تر است. یافته‌های ما با گزارشات محققین دیگر که اثر هیپوگلیسمیک این داروی گیاهی را نشان داده اند همخوانی دارد. طی مطالعه ای نشان داده شد که دوزهای ۱۰۰۰mg/kg و ۱۵۰۰ mg/kg عصاره آبی-الکلی میوه

کاهش دهد. به خصوص توجه به افزایش صد در صدی در میزان مرگ و میر حیوانات در گروه مورد پس از قطع تجویز حنظل حائز اهمیت است. این موضوع می تواند نشان دهنده اثر کاهندگی حنظل روی مرگ و میر ناشی از اثرات دیابت باشد. با توجه به گستره عملکرد این هورمون در حوزه متابولیسم قندها، چربی ها و پروتئین ها نمی توان اثرات مثبت این داروی گیاهی در کاهش مرگ و میر را صرفا به اثرات هیپوگلیسمیک آن نسبت داد. علاوه بر طب سنتی گزارشات متعددی هم در مقالات علمی [۱۶، ۱۵، ۱۴] موجود است مبنی بر اینکه این گیاه در زمره گیاهان داروئی سمی بوده و می تواند اثرات زیان بخشی بر روی برخی بافت ها داشته باشد. از این رو مطالعه در فواید درمانی این گیاه نباید به دور از دقت در جنبه های پاتولوژیک آن صورت پذیرد.

نتیجه گیری

با توجه به نقش موثر بخش های مختلف گیاه حنظل در پایین آوردن قند خون که در این مطالعه و سایر کارهای تحقیقاتی گزارش شده می توان چنین نتیجه گرفت که سمیت حنظل به تنهایی نمی تواند عاملی باشد که ما را از اثرات درمانی قابل ملاحظه آن غافل کند. بنابراین لازم است در خصوص دوز مورد استفاده و اثرات توکسیک این داروی گیاهی مطالعات بیشتری انجام شود. به علاوه لازم است تا اثرات درمانی غیر هیپوگلیسمیک این داروی گیاهی مورد بررسی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

در پایان از اعضای محترم گروه فیزیولوژی - فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و دانشجویان عزیزی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند تشکر می کنیم. همچنین از آقای دکتر مصطفوی و همکارانشان در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که با حمایت های بی دریغ ما را در انجام این تحقیق همراهی کردند صمیمانه قدردانی می نمایم.

تحریک معنی دار فوری و پایدار ترشح انسولین از سلول های بتا می گردد [۱۰]. زارعی و همکارانش نیز ثابت کردند که پوست و میوه هندوانه ابوجهل موجب کاهش قند خون در موش های صحرایی دیابتی می گردد [۱۳]. پایین بودن گلوکز پلاسما با ادامه تجویز گرد میوه حنظل می تواند بیان گر اثربخشی این دارو در طول آزمایش و نیاز به ادامه تجویز آن باشد. با این حال پایین ماندن میزان قند خون ۱۰ روز پس از قطع تجویز نشان می دهد که اثر هیپوگلیسمیک این ترکیب حداقل طی این مدت حفظ شده است. موضوع دیگری که در روند آزمایش قابل تشخیص است تعداد موشهای دیابتی است. تعداد حیوانات با قند خون بالای ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد در مراحل مختلف آزمایش بطور قابل ملاحظه ای کمتر است. حداکثر این اختلاف در پایان دوره ۴۰ روزه تجویز حنظل مشاهده می شود. در این زمان هیچیک از حیوانات در گروه مورد دیابتی نیستند. در حالی که ۶۶٪ موشهای صحرایی در گروه شاهد قند خون در حد دیابتی دارند. این در حالی است که طی این مراحل الزاما اختلاف معنی داری بین میزان قند خون حیوانات مشاهده نمی شود. علت را می توان آن دانست که این داروی گیاهی منجر به کاهش گلوکز پلاسما به زیر معیار این مطالعه برای دیابتی بودن شده است صرف نظر از اینکه این میزان کاهش در حیوانات مختلف چه مقدار بوده است. نکته قابل توجه این است که پس از قطع تجویز گیاه حنظل تعداد موش های دیابتی در گروه مورد رو به فزونی گذارده است و این یافته می تواند مبین اثر درمانی این گیاه داروئی در موارد افزایش قند خون باشد. به موازات اختلاف در تعداد موشهای صحرایی دیابتی، میزان مرگ و میر در مراحل مختلف آزمایش در دو گروه نیز قابل توجه است. نتایج این مطالعه نشان می دهد که میزان مرگ و میر حیوانات دیابتی در گروه شاهد به طور برجسته ای بیش از گروه مورد است تا جایی که در پایان دوره ۴۰ روزه آزمایشات میزان مرگ و میر در گروه شاهد تقریبا سه برابر گروه مورد است. این اختلاف فاحش بین دو گروه بیانگر آن است که گیاه مورد استفاده در این تحقیق توانسته است مرگ و میر ناشی اثرات عدم عملکرد انسولین در بدن را

References:

- [1] Baliga BS, Fonseca VA. Recent, advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Phys* 1997;55:817-24.
- [2] Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N England J Med* 2002;347:1342-9.
- [3] <http://www.salamatnews.com/ViewNews>.
- [4] Sinha R, Fish G, Tegue B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescence with marked obesity. *N England J Med* 2002;346:802-10.

- [5] Warren JH, Rich SS, Klolewski As. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. In Jolslin,s Diabetes mellitus. **Kahn CR, Weir GC, Eds. Philadelphia, Lea & Febiger** 1995: 25:201-15.
- [6] Kannel WB. McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. **JAMA** 1979;241:2035-8.
- [7] Panzram G. Mortality and Survival in type 2 (non – insulin – depended) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1987;30:123-31.
- [8] Amini M, Khadivi R, Haghighi S. Costs of type 2 diabetes in Isfahan, Iran in 1998. **Iranian Journal of Endocrinology** 2002;14:97-104.
- [9] Fallah Hosseini H, Heshmat R, Larijani B, Fakhr Zadeh H, Jafari Azar Z, Darvish Zadeh F, et al. The clinical investigation of *Citrullus Colocynthis* (L.) Schrad. fruit in treatment of type II diabetic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Medicinal Plants** 2006;5:31-5.
- [10] Nmila R, Gross R, Rchid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, etal. Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. **Planta Med** 2000; 66:418-23.
- [11] Abdel-Hassan IA. Abdel-Barry JA. Tariq Mohammeda S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. **J Ethnopharmacol** 2000;71:325-30.
- [12] Nikbakht MR, Gheitasi I. Evaluation of the effect of hydroalcoholic extract of *Citrullus colocynthis* in normoglycemic and streptozocine (STZ) induced diabetic male rats. **Armaghane Danesh** 2006;42:703-10.
- [13] Zaree AB, Fallahhossini F, Sharifabady R, Norooz zadeh A, Emani H, Ghoshooni H. The Effect of *Citrullus Colocynthis* extract on preventing/ reducing streptozotocin- induced diabetes in rat. **Kowsar Medical Journal** 2007;1:13-20.
- [14] AL-Qarawi AA, Adam SE. Effect of combination of *Capsicum frutescens* and *Citrullus colocynthis* on growth, haematological and pathophysiological parameters of rats. **Phytother Res.** 2003;17:92-5.
- [15] Barth A, Muller D, Durriling K. In vitro investigation of a standardized dried extract of *Citrullus colocynthis* liver toxicity in adult rats. **Exp Toxicol Pathol** 2002;54:223-30.
- [16] Diwan FH, Abdel-Hassan IA, Mohammed ST. Effect of saponin on mortality and histopathological changes in mice. **East Mediterr Health J** 2000;6:345-51.