

بررسی اثر داروهای گیاهی بر هیپر بیلی روبینمی نوزادی: مطالعه *in vitro*

دکتر سید حسام الدین نبوی زاده*، متخصص کودکان دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر مژگان صفری، متخصص کودکان دانشگاه علوم پزشکی یاسوج

فرهاد خوشنویسان، کارشناس ارشد فیزیولوژی، مربی، دانشگاه آزاد اراک

خلاصه

هدف: درمان با داروهای گیاهی از روشهای شایع در طب سنتی و طب مکمل می باشد و زردی نوزادی یا هیپر بیلی روبینمی با شیوع فراوان، از دیرباز با روشهای مختلف غذایی و گیاهی درمان شده و لازم است کارآیی این داروها که به طور وسیع کاربرد دارند به وسیله روشهای علمی مورد بررسی و مذاقه قرار گیرد. هدف از این مطالعه بررسی کارآیی داروهای گیاهی شایع مورد استفاده در درمان زردی نوزادی به صورت آزمایشگاهی یا *in vitro* می باشد.

روش مطالعه: ۰/۵ میلی لیتر از عصاره پنج گیاه شاه تره، کاسنی، شیر خشت، عناب، ترنجبین که به وسیله تقطیر هیدروالکلی تهیه شده به یک میلی لیتر از سرم نوزادان با هیپر بیلی روبینمی اضافه شد و میزان بیلی روبین اندازه گیری شده با گروه شاهد مقایسه گردید.

یافته ها: در این بررسی مشخص شد که تنها عصاره گیاه کاسنی می تواند به طور معنی داری ($p < 0.05$) باعث پایین آورده شدن بیلی روبین غیر مستقیم سرم گردد.

نتیجه گیری: داروهای گیاهی از طرق مختلف از جمله تحریک کارکرد کبد و کاهش گردش روده ای کبدی باعث کاهش بیلی روبین می گردند ولی گیاه کاسنی به طور مستقیم این عمل را انجام می دهد. بررسی های بیشتر می تواند ماده مؤثره اصلی گیاه کاسنی بر روی هیپر بیلی روبینمی را تعیین نماید.

*مسئول مقاله، آدرس:

شیراز، بیمارستان نمازی، دفتر گروه
کودکان

E-mail:
drhesamnavabi@yahoo.com

واژه های کلیدی: هیپر بیلی روبینمی، کاسنی، ترنجبین، شاه تره، عناب، شیر خشت

بیلی روبین ردوکتاز در سیستم رتیگولاندوتلیال ایجاد می شود.

بالا رفتن بیلی روبین غیر مستقیم در نوزاد خطر کرنیکتروس را افزایش می دهد که یک سندرم نورولوژیک به علت رسوب بیلی روبین های غیر کونژوگه در سلول های مغز می باشد.

درمان شایع در هیپر بیلی روبینمی افزایش یافته، استفاده از فتوتراپی می باشد که عوارض عدیده ای از جمله آسیب به شبکیه چشم و ناحیه رتینال و همچنین ایجاد دهیدراتاسیون، اسهال و سندرم بچه برنزه دارد. لذا همواره ارائه راه حلی در جهت کاهش زمان فتوتراپی یا

مقدمه

بروز زردی یا هیپر بیلی روبینمی مشکل شایعی در نوزادان است که در ۶۰٪ نوزادان ترم و ۸۰٪ نوزادان نارس در هفته اول عمر مشاهده می شود به طوری که از هر سه نوزاد دو نفر در روزهای اول پس از تولد دچار زردی بالینی می گردند.

رنگ زرد پوست، به علت تجمع رنگدانه های بیلی روبین غیر کونژوگه محلول در چربی می باشد که از تجزیه هموگلوبین به وسیله عمل آنزیمهای هم اکسیژناز و

مواد و روشها

این مطالعه به صورت تجربی در بیمارستان امام سجاد یاسوج بر روی سرم نوزادان دچار هیپربیلیروبینمی صورت گرفت. یک نمونه به میزان ۲۰ میلی لیتر از خون نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی در ابتدای تعویض خون گرفته شد و بعد از جدا کردن سرم ۰/۵ میلی لیتر از عصاره گیاهان شاتره، کاسنی، شیرخشت، عناب، ترنجبین (که به وسیله تقطیر هیدروالکلی تهیه شده بود) بطور جداگانه به ۱ میلی لیتر از سرم اضافه شد و بعد از حدود سه ساعت آزمایش بیلیروبین به طریقه نوری و بلانک صورت گرفت. نتیجه آزمایشات با یک سرم شاهد که به آن ۰/۵ میلی لیتر آب مقطر اضافه شده بود مقایسه گردید. از آزمون آماری T-Test برای آنالیز اطلاعات استفاده شد.

یافته‌ها

بیست و یک نمونه سرم مورد بررسی قرار گرفت و هر یک از آنها با ۵ عصاره مورد نظر و آب مقطر به عنوان گروه شاهد ترکیب شده بیلیروبین اندازه گرفته شد. متوسط میزان بیلیروبین اندازه گیری شده با هر عصاره با متوسط گروه شاهد مقایسه گردید. چنانچه در جدول ۱ مشاهده می شود میزان بیلیروبین total فقط در مورد عصاره کاسنی کاهش معنی داری داشت. این آزمون در مورد بیلیروبین کانژوگه یا مستقیم هم صورت گرفت و نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱- مقایسه بیلیروبین تام بعد از اضافه کردن عصاره‌ها با گروه شاهد

عصاره	متوسط ۲۱ نمونه	p-value
شاتره	۱۲/۳۹	۰/۳۲۸
کاسنی	۱۱/۱۱	۰/۰۲۱
ترنجبین	۱۲/۳۸	۰/۲۶۷
شیر خشت	۱۳/۳	۰/۷۵۸
عناب	۱۲/۳۲	۰/۱۷۶
آب مقطر	۱۳/۰۸	-

اگر چه کاسنی از گروه شاهد میزان کمتری را نشان داد ولی از نظر آماری تفاوت معنی داری بین هیچ کدام از گروه‌ها دیده نشد. آزمون در مورد بیلیروبین غیر

جانشینی جهت این مسئله مورد نظر بوده است. در برخی کشورها بر روی پروتوپورفیرین به عنوان جانشینی جهت فتوتراپی مطالعه زیادی انجام شده است. این ماده با مهار تبدیل آنزیم هم اکسیژناز مانع تبدیل بیلیوریدین به بیلیروبین می شود که البته اثر آن را بیشتر از فتوتراپی نمی دانند [۱].

درمان با داروهای گیاهی از دیرباز رواج داشته و گیاهان به عنوان منبع غنی مواد مؤثره، در درمان بیماری‌های مختلف کاربرد داشته‌اند. در طب جدید نیز گیاهان دارویی جزء مهمی از طب مکمل (آلترناتیو) بوده و بر طبق آمارها مصرف داروهای گیاهی در آمریکا از سال ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۷ پنج برابر افزایش یافته است [۲]. از جمله گیاهان دارویی شایع که توسط خانواده های ایرانی و طب قدیم در درمان هیپربیلیروبینمی بکار رفته می توان به انواع زیر اشاره کرد:

۱. شاتره: با نام علمی *Fumaria parviflora*

۲. عناب: با نام علمی *zizyphus jujuba*

۳. کاسنی: با نام علمی *Cichorium intybus*

۴. ترنجبین: با نام علمی *(Alhagi pseudoalhagi)*

۵. شیرخشت: (purgative manna) [۳:۶۴].

در ایران مطالعات محدودی در زمینه تاثیر داروهای گیاهی در درمان هیپربیلیروبینمی صورت گرفته که از جمله می توان به مطالعه اثربخشی شیر خشت در شیراز و کردستان اشاره کرده در هر دو این موارد نتیجه مثبت بوده است [۷:۸]. همه این مطالعات به صورت *in vivo* بوده، بنابراین فاکتورهایی مانند نارس بودن یا نبودن، وزن، وجود یا عدم وجود تأخیر رشد داخل رحمی (Intra Uterin Growth Retardiation)، و توانایی متفاوت کبد و کلیه‌ها، استفاده از نورهای مختلف با شدت و طول عمر مختلف لامپ‌ها، طرز مراقبت از نوزاد مانند چرخاندن متفاوت در برابر نور در فتوتراپی، مصرف شیر خشت و شیر مادر و غیره در نتیجه آزمایش دخالت دارد. این مطالعه برای حذف فاکتورهای شخصی و یا محیطی بر روی کاهش بیلیروبین و ارزیابی تاثیر مستقیم گیاهان دارویی بر پایین آوردن آن طراحی و اجرا گردید.

بررسی گردید و نتیجه حاصله این بود که عصاره شاتره می تواند نقش مؤثری در کاهش گلوکز، کلسترول، کراتینین و فعالیت آنزیمهای کبدی داشته باشد. از این رو مصرف این گیاه در بیماران دیابتی توسط محققین این طرح توصیه گردید [۱۰]. همچنین از اثر مفید این دارو در باز توانی بیماران پیر با بیماری هپاتیت مزمن در بعضی مطالعات یاد می شود [۱۱].

در مورد گیاه کاسنی مطالعات محققین هندی نشان داده است که ریشه کاسنی در درمان التهاب لثه دندان مؤثر می باشد [۱۲]. همچنین دیده شده است که دادن عصاره آبی کاسنی به بیماران موجب کاهش میزان هیستامین خون می گردد [۱۳]. در مطالعه دیگری که در کشور ترکیه صورت گرفت گزارش شده که کاسنی دارای اثر محافظتی بر زخم معده ناشی از الکل دارد [۱۴].

در مطالعه انجام شده در ژاپن دیده شده که عصاره عناب می تواند موجب کاهش زخم ناشی از استرس، هیستامین و رزپین در دستگاه گوارش گردد [۱۵]. در مطالعات انجام شده بر روی گیاه شیرخشت در شیراز و سنجندج، این دارو به صورت خوراکی به نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی داده شد و در هر مورد محققین اثر مثبت و کاهنده بیلی روبین را گزارش کردند [۷، ۸].

داروهای گیاهی از دیرباز در درمان هیپر بیلی روبینمی نقش داشته اند و برای این کار مکانیسم های متفاوتی در نظر گرفته شده است. داشتن اثر ملین و افزایش دفعات مدفوع یا باندشدن به بیلی روبین در روده، یکی از راه های کاهش جریان روده ای کبدی و در نهایت دفع روده ای بیلی روبین می باشد. عناب، شیرخشت و ترنجبین با داشتن اثر ملین احتمالاً این عمل را انجام می دهند [۳]. بنابراین گرچه این داروها چنانچه در مطالعه های انجام شده در شیراز و سنجندج نشان داده شد مؤثر بوده اند ولی در مطالعه ما که خارج از بدن انجام گرفته اثر نداشته است و این می تواند ناشی از ملین بودن یا باند شدن آنها به بیلی روبین در روده باشد.

در مورد شاتره مطالعات نشان می دهد که این دارو دارای اثر حفاظتی بر کبد و افزایش آنزیم های کبدی می باشد [۹، ۱۰] که این عملکرد می تواند احتمالاً عامل مؤثر بودن شاتره در درمان هیپر بیلی روبینمی باشد. اگر چه در مطالعه ما به علت اینکه عصاره شاتره به بدن تزریق نگردید (*in vivo*) از اثرات شاتره بر روی کبد و

مستقیم که تفاضل بیلی روبین کل از مستقیم است هم انجام شد و نتیجه در جدول ۳ نشان داده شده است. چنانچه دیده می شود تفاوت فقط در مورد عصاره کاسنی معنی دار می باشد.

جدول ۲- مقایسه بیلی روبین مستقیم بعد از اضافه کردن عصاره با گروه شاهد

عصاره	متوسط ۲۱ نمونه	p. value
شاتره	۲/۵	۰/۰۱
کاسنی	۲/۱	۰/۲۲
ترنجبین	۲/۴	۰/۵۱
شیر خشت	۲/۴	۰/۲۴
عناب	۲/۴	۰/۱۲
آب مقطر	۲/۳	-

جدول ۳- مقایسه بیلی روبین غیر مستقیم بعد از اضافه کردن عصاره با گروه شاهد

عصاره	متوسط ۲۱ نمونه	p. value
شاتره	۹/۸	۰/۱۸
کاسنی	۸/۹	۰/۰۳
ترنجبین	۱۰/۰	۰/۱۷
شیر خشت	۱۰/۹	۰/۹۱
عناب	۹/۹	۰/۱۰
آب مقطر	۱۰/۸	-

بحث

تحقیقات متعددی بر روی داروهای گیاهی صورت گرفته است. در مطالعه ای که بر روی موش های آزمایشگاهی انجام شده معلوم گردید که عصاره شاتره دارای اثر محافظتی بر روی کبد موش ها در مقابل مسمومیت با استامینوفن می باشد [۹]. در این مطالعه دیده شد که تجویز ۱g/kg پاراستامول باعث مرگ ۱۰۰٪ موش ها می گردد در گروه مورد که عصاره شاتره داده شده این میزان مرگ تا ۵۰٪ کاهش پیدا کرد. همچنین در مطالعه دیگری که در ایران صورت گرفت اثر گیاهان دارویی شاتره، دانه گشنیز و روناس بر روی برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون موش صحرایی دیابتی

در عصاره‌ها از آنها جدا شود در این صورت شاید بعضی از عصاره‌هایی که در این تحقیق مؤثر نبودند ممکن است تأثیر خود را نشان دهند.

در مورد گیاه کاسنی باید به روش‌های مختلف از قبیل کروماتوگرافی اجزای آن جدا شده و به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گیرند. سایر عصاره‌های دارویی را هم می‌توان به همین روش مورد ارزیابی قرار داد.

سپاسگزاری

از کلیه کسانی که در مراحل مختلف این پروژه با مجری طرح همکاری داشته‌اند از جمله بخش فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و پرسنل آزمایشگاه دکتر بازیاری قدردانی می‌گردد.

تحریک فعالیت آن نمی‌توانیم شاهدهی داشته باشیم و در این مورد اظهار نظری نمائیم. در این مطالعه تنها گیاه کاسنی در پایین آوردن بیلی‌روبین تام و یا به عبارتی نوع غیر مستقیم مؤثر بود.

نتیجه‌گیری

اگر چه همه داروهای مورد بررسی احتمالاً می‌توانند از راه‌های مختلف مانند ملین بودن، تحریک کبد و باند شدن به بیلی‌روبین در روده در پایین آوردن بیلی‌روبین مؤثر باشند ولی تنها عصاره گیاه کاسنی است که در محیط خارج از بدن و بدون تأثیر عوامل داخلی می‌تواند در پایین آوردن بیلی‌روبین نقش داشته باشد.

پیشنهادات

با توجه به احتمال تأثیرگذاری منفی رنگ عصاره باید در تحقیقات بعدی ترتیبی داده شود که رنگدانه‌های مخلوط

Archive of SID

The effect of herbal drugs on neonatal jaundice

SH Nabavizadeh* MD, Pediatrician, Shiraz University of Medical Sciences

M Safari MD, Pediatrician, Yasoj University of Medical Sciences

F Khoshnevisan, MSc of Physiology, Arak Azad University

* Correspondence author,
Address: Department of
Pediatrics, Namazi
Hospital, Shiraz, IR Iran.
E-mail:
drhesamnabavi@yahoo.com

Abstract

Background: Using herbal drugs is the common way for treatment of diseases in traditional and alternative medicine. These drugs have important role and strong cultural background among people in treatment of hyper-bilirubinemia. It is necessary to evaluate the effect of herbal drugs by scientific methods. The goal of this study is to investigate the *in vitro* effect of common herbal drugs used traditionally in management of neonatal hyperbilirubinemia.

Methods: in this study 0.5 cc of 5 common herbal drugs (Cichorium intybus, Fumaria parviflora, Zizyphus jujuba, Alhagi pseudoalhagi and Purgative manna) which are obtained by hydrochloric instillation were added to 1 ml of serum of jaundiced neonates and then the level of bilirubin determined by Diazo blank method.

Findings: This study revealed that only Cichorium intybus extract decreases the level of bilirubin significantly ($p < 0.05$).

Conclusion: Other herbal drugs may decrease bilirubin level with other mechanisms, for example by cathartic effect or activating of liver enzymes, but this study revealed that Cichorium intybus is the only drug that has direct decreasing effect on bilirubin. For further investigation, we recommend to separate the effective substance of Cichorium intybus and determine its effectiveness *in vivo*.

Key Words: Hyperbilirubinemia, Cichorium intybus, Fumaria parviflora, Zizyphus jujube, Alhagi pseudoalhagi, Purgative manna

REFERENCES

1. Kligman RM. Anemia in the newborn infant. In: Behrman, Kliegman, Jenson. Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp: 599-608.
2. De Smet PA. Herbal remedies. N Engl J M. 2002;347(25):2046- 56.
3. زرگری ع. گیاهان دارویی. چاپ پنجم. جلد اول. تهران. انتشارات دانشگاه تهران. سال ۱۳، صفحات ۱۷۰ و ۶۰۲.
4. زرگری ع. گیاهان دارویی. چاپ پنجم. جلد دوم. تهران. انتشارات دانشگاه تهران. سال ۱۳، صفحه ۳۰.
5. زرگری ع. گیاهان دارویی. چاپ پنجم. جلد سوم. تهران. انتشارات دانشگاه تهران. سال ۱۳، صفحات ۲۱۲ تا ۲۲۱.
6. فلوک هانس. ترجمه توکلی صابری مر. صداقت مر. گیاهان دارویی. چاپ پنجم. روزبهان، تهران. ۱۳۷۹. صفحه ۱۹۳.
7. فیاض مقدم ک. بررسی تاثیر درمانی شیرخشت در زردی نوزادان در بیمارستان حضرت رسول. مجله دانشگاه علوم پزشکی کردستان. ۱۳۷۷؛ صفحه ۴۲ تا ۴۵.
8. شکیبا م. بررسی اثر شیر خشت بر زردی نوزادان. پایان نامه. دانشگاه علوم پزشکی شیراز. ۱۳۷۱
9. Gilani AH, Janba KH, Akhtar MS. Paracetamol induced hepatotoxicity. Gen Pahrmaocol 1996; 27(6):979-83.

۱۰. جلودار غ، نظیفی حبیب‌آبادی س. بررسی اثر شاتره، دانه گشنیز و روناس بر روی پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون موش صحرایی دیابتی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان. ۱۳۷۷؛ شماره ۱۶(۱۵): صفحه ۵۵ تا ۶۱.

11. Hanyk P. The use of preparathion of plant origin in treating and rehabilitating elderly patients with chronic hepatitis. *Gastroenterol* 1999; 78:168-70.
12. Patel VK. Effect of herbal medicine inflammatory response. *India Therap.* 1983; 3:405-14.
13. Peti TP. Inhibitory effect of mast-cell mediated type allergic reactions by cichorium intybus. *Pharmacol Res* 1999; 40(1):61-5.
14. Curhuz I, Ustun O, Yesilada E, et al. *In vivo* gasteroprotective effect of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesion. *J Enteropharmacol* 2002; 83(3):241-4.
15. Shita S, Mishima Y. Pharmacological studies of water extract of the zizyphus seed containing drug. *Kyushin Pharmaceutical, Tokyo, Japan.* 1999; 212-05.

Archive of SID