

بررسی برخی اثرات توکسیک احتمالی ترنجبین در موش سوری

حمیدرضا کازرانی* (Ph.D)، مجید جمشیدیان مجاور (Stud)، امیررضا یوسفی نسب (Stud)

دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده دام پزشکی، گروه علوم پایه

چکیده

سابقه و هدف: شیرابه ترنجبین در اثر فعالیت حشره‌ای به نام زنجبرک بر روی گیاه خارشتر به وجود می‌آید. این دارو از زمان‌های دور در طب سنتی کاربرد داشته و تحقیقات جدید نیز برخی ویژگی‌های درمانی آن را مورد بررسی و تأیید قرار داده است. در این پژوهش برخی اثرات توکسیک احتمالی ترنجبین در موش مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: برای این منظور، در آزمایش اول، دوزهای مختلف ترنجبین (۰/۶-۴/۸ g/kg) روزانه به ۴ گروه ۶ تایی موش سوری (۲۵/۶ ± ۰/۴۰g) خورانده شد. گروه شاهد (n=۶) نیز حجم مشابهی (۱۰ml/kg) از سرم فیزیولوژی دریافت نمود. در آزمایش دوم، گروه‌های مختلف (۲۵/۶ ± ۰/۴۵g، n=۶)، مقادیر مشابهی از ترنجبین و یا دارونما را از طریق تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند. در هر دو آزمایش، میزان اضافه وزن و علائم ظاهری موش‌ها طی ده روز دوره آزمایش مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین از موش‌های آزمایش دوم در پایان دوره جهت سنجش مقادیر سرمی اوره، کراتینین، بیلی‌روبین تام، فسفاتاز قلیایی (ALP) و آلانین آمینو ترانس‌فراز (ALT)، خون‌گیری شد. یافته‌ها: هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری در اضافه وزن و یا پارامترهای سرمی مورد مطالعه بین گروه‌های دریافت کننده ترنجبین و گروه شاهد مشاهده نگردید. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ترنجبین در زمان و دوزهای به کار رفته، اثرات توکسیک قابل ردیابی در پارامترهای مورد مطالعه در موش به جای نگذارد.

واژه‌های کلیدی: ترنجبین، اوره، کراتینین، فسفاتاز قلیایی، بیلی‌روبین، آلانین آمینو ترانس‌فراز

مقدمه

ترنجبین در حقیقت، مان یا شیرابه‌ای است که در اثر فعالیت حشره‌ای به نام زنجبرک با نام علمی Poophilus Nebulous از خانواده Cercopidae بر روی سرشاخه‌های جوان گیاه خارشتر (Alhagi Pseudoalhagi) تولید می‌شود [۱]. گونه خارشتر مولد مان ترنجبین (Alhagi Persarum) بومی کشور ایران می‌باشد. ترنجبین به صورت گلوله‌های ریز به رنگ سفید یا زرد و یا کمی متمایل به قهوه‌ای مشاهده می‌شود و به خاطر وجود ترکیبات قندی، طعم شیرین دارد. علاوه بر ساکارز، مطالعات قبلی قندی به نام مالزیتوز (Melezitose) را نیز در آن گزارش کرده‌اند، با این حال

مطالعات بعدی منکر وجود قند اخیر در ترنجبین می‌باشند. این دارو به‌طور سنتی به عنوان ملین، پایین‌آورنده تب، خلط‌آور و همچنین جهت پیش‌گیری یا درمان زردی نوزادان به کار می‌رفته است [۲،۴،۳]. با این حال مطالعات علمی اندکی بر روی این دارو صورت گرفته است. اثر بازدارندگی احتمالی آن بر زردی نوزاد انسان مورد بررسی قرار گرفته است [۵]. اگرچه در این مطالعه ترنجبین ۳۰٪ فاقد اثر پیش‌گیری کننده بر روی بروز یرقان نوزادی بوده است، در پژوهش دیگری بر روی موش‌های مبتلا به هیپر بیلی‌روبینمی، تأثیر درمانی مان فوق گزارش شده است [۶]. با این حال بر اساس منابع موجود مطالعه‌ای در رابطه با اثرات توکسیک احتمالی ترنجبین در

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۵۱۱-۸۷۶۳۸۵۱، نمابر: ۰۵۱۱-۸۷۶۳۸۵۲، E-mail: kazrani@yahoo.co.uk

دسترس نمی‌باشد. از آن‌جا که تغییر مقادیر برخی فاکتورهای سرمی (به‌ویژه شاخص‌های ضایعات کبد و کلیه) از نشانه‌های عوارض توکسیک رایج داروها می‌باشند، پژوهش حاضر بر آن بود که گامی هر چند کوچک در این راستا بردارد.

مواد و روش‌ها

جهت اندازه‌گیری پارامترهای سرمی موش‌های مورد آزمایش، کیت‌های آزمایشگاهی از شرکت درمان کاو اصفهان خریداری شدند. هم‌چنین جهت خوراندن و یا تزریق به موش‌های گروه آمون ترنجبین تجاری مرغوب و عاری از خار و خاشاک خریداری گردید. دوز اولیه (n) بر اساس تخمینی از میانگین دوز به کار رفته در نوزاد انسان [۵] به میزان ۰/۶ گرم ترنجبین به ازای هر کیلوگرم وزن، تعیین گردید. دوزهای بعدی (۲n، ۴n و ۸n) به ترتیب ۲، ۴ و ۸ برابر دوز اولیه در نظر گرفته شد. ابتدا غلظت مورد نیاز جهت بالاترین دوز (۸n) تهیه گردید. برای این منظور، ۴۸ گرم ترنجبین در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر به مدت ۵ دقیقه جوشانده شد. جهت جدا سازی مواد غیرقابل حل و برخی ناخالصی‌های احتمالی، محلول حاصله سانتریفیوژ شده و سپس محلول شفاف حاصله توسط کاغذ صافی فیلتر گردید. جهت تهیه سایر غلظت‌های مورد نیاز، محلول فوق توسط سرم فیزیولوژی به صورت سری رقیق گردید. داروی مورد نیاز جهت مصرف هر روز در داخل لوله‌های پلی‌پروپیلن درب‌دار ۱۵ میلی‌لیتری مجزا قرار گرفت. جهت کنترل آلودگی احتمالی میکروبی، کلیه لوله‌ها به مدت ۱/۵ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و سپس تا زمان آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. دارونما (سرم فیزیولوژی) جهت گروه شاهد نیز تمامی مراحل فوق را طی نمود.

دوزهای مختلف ترنجبین و یا دارونما در حجم ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه توسط لوله معدی و یا به صورت تزریق داخل‌صفاقی به موش‌های مورد آزمایش تجویز گردید. ده روز پس از شروع درمان، کلیه

موش‌ها توسط داروی تیوپنتال سدیم بی‌هوش شدند، محوطه شکمی باز شد و حدود ۰/۷۵ میلی‌لیتر خون از ورید اجوف خلفی اخذ گردید. سرم خون توسط سانتریفیوژ جدا و به منظور بررسی مقادیر اوره، کراتینین، بیلی‌روبین تام و فعالیت آنزیم‌های فسفاتاز قلیایی و ALT در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. جهت بررسی تأثیر احتمالی دارو بر میزان افزایش وزن موش‌ها، کلیه موش‌ها بلافاصله قبل از شروع درمان و در روز دهم وزن شدند.

گروه‌های آزمایشی. پژوهش حاضر طی دو مرحله اثرات توکسیک احتمالی ترنجبین در موش را بررسی نمود. در آزمایش اول موش‌های سوری مورد آزمایش با وزن متوسط ($\pm$ خطای معیار) $25/6 \pm 0/40$ گرم به صورت تصادفی در ۵ گروه مختلف آزمایشی توزیع شدند. گروه‌های ۴-۱ توسط سوند معدی روزانه دوزهای مختلف ترنجبین شامل ۰/۶، ۱/۲، ۲/۴ و ۴/۸ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند. گروه ۵ حجم مشابهی (۱۰ ml/kg) از سرم فیزیولوژی دریافت نمود و به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. شایان ذکر است یکی از موش‌های گروه ترنجبین ۰/۶ g/kg، در اثر پنومونی استنشاقی ناشی از ورود محتویات به ریه‌ها تلف شد و در نتیجه عملاً حذف گردید. در آزمایش دوم نیز موش‌ها ($25/6 \pm 0/45$ گرم)، به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۶تایی تقسیم شدند. گروه‌های آزمایشی به ترتیب ۰/۶، ۱/۲، ۲/۴ و ۴/۸ گرم ترنجبین به‌ازای هر کیلوگرم وزن به صورت تزریق داخل‌صفاقی دریافت نمودند. گروه شاهد حجم مشابهی از دارونما (سرم فیزیولوژی) دریافت نمود.

تعیین پارامترهای سرمی. مقادیر اوره، کراتینین و بیلی‌روبین تام و هم‌چنین فعالیت آنزیم‌های فسفاتاز قلیایی و ALT سرم توسط دستگاه اوتو آنالایزر (Tagra 3000، Italy) و با استفاده از کیت‌های تجاری موجود اندازه‌گیری گردید.

آنالیز آماری. در کلیه موارد داده‌ها بر اساس میانگین $\pm$ خطای معیار بیان شده‌اند. مقایسه پارامترهای سرمی و میزان

تا $49/9 \pm 2/6$ mg/dl متغیر بود، ولی تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱-الف).

میزان کراتینین سرم خون در گروه شاهد $0/515 \pm 0/038$ mg/dl بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با گروه‌های آزمون نداشت (نمودار ۱-ب).

میزان فسفاتاز قلیایی سرم خون موش‌های گروه شاهد 440 ± 123 UI/L بود. اگرچه در مقایسه با گروه شاهد، میانگین مقادیر اندازه‌گیری شده فسفاتاز قلیایی در گروه ۲n مقداری کاهش و در گروه ۴n تا حدودی افزایش نشان می‌داد (نمودار ۱-ج)، با این حال تفاوت‌های مشاهده شده بین گروه‌های مختلف آزمایشی و گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار نبود. بیش‌ترین فعالیت سرمی آنزیم ALT در گروه ۸n $41/8 \pm 6/3$ UI/L و کم‌ترین آن در گروه ۴n $21/6 \pm 2/0$ UI/L (نمودار ۱-د)، با این حال گروه‌های مختلف آزمایشی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشتند. بیلی‌روبین سرم خون در گروه شاهد $0/307 \pm 0/012$ dl بود و از نظر آماری با مقادیر گروه‌های آزمون تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۱-ه).

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به مصرف وسیع ترنجبین در انسان و به‌ویژه در نوزادان، اطلاع از عوارض توکسیک احتمالی دارو ضروری می‌نماید. از طرفی با توجه به اثرات درمانی مختلف که در طب سنتی به آن‌ها اشاره شده، لازم است مطالعات مرتبط براساس متدولوژی علمی صورت پذیرد، به‌گونه‌ای که بتوان از این دارو جهت برخی مصارف درمانی در انسان و دام بهره برد. در این رابطه اطلاع از اثرات توکسیک احتمالی جهت تعیین دوز درمانی ضروری به نظر می‌رسد. در این پژوهش برخی اثرات توکسیک احتمالی ترنجبین بررسی و هم‌چنین تأثیر دوزهای مختلف ترنجبین بر وزن موش‌ها مطالعه شد. در این رابطه هیچ‌یک از دوزهای مورد مطالعه، چه در تجویز توسط لوله معدی و چه در روش تزریق داخل‌صفاقی، تأثیر معنی‌داری بر وزن موش‌ها نداشت.

افزایش وزن بین گروه‌های مختلف توسط آزمون آنالیز واریانس و آزمون تکمیلی دانت و با استفاده از نرم‌افزار آماری GraphPad Prism (version 4.00 for Windows, GraphPad Software, USA) صورت پذیرفت. در کلیه موارد تفاوت آماری با $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی شده است.

نتایج

موش‌ها در هر دو آزمایش (تجویز معدی و تزریقی) از نظر علائم ظاهری و میزان اضافه وزن و در روش تزریقی از نظر برخی پارامترهای سرمی مورد مطالعه قرار گرفتند. روش خوراکی. موش‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف ترنجبین در مقایسه با گروه شاهد هیچ‌گونه علائم ظاهری خاصی نشان ندادند. با این حال موش‌های دریافت‌کننده ترنجبین، به‌خصوص در دوزهای بالا (۴n و ۸n) درجات مختلفی از شل شدن مدفوع، وجود موکوس در مدفوع و یا حتی اسهال نشان دادند. البته هیچ‌گونه ارزیابی کمی در این رابطه صورت نگرفت. میزان اضافه وزن در طی ۱۰ روز دوره آزمایش در گروه شاهد $4/1 \pm 2/0$ گرم بود و تفاوت معنی‌داری با میزان اضافه وزن در گروه‌های دریافت‌کننده ترنجبین نداشت.

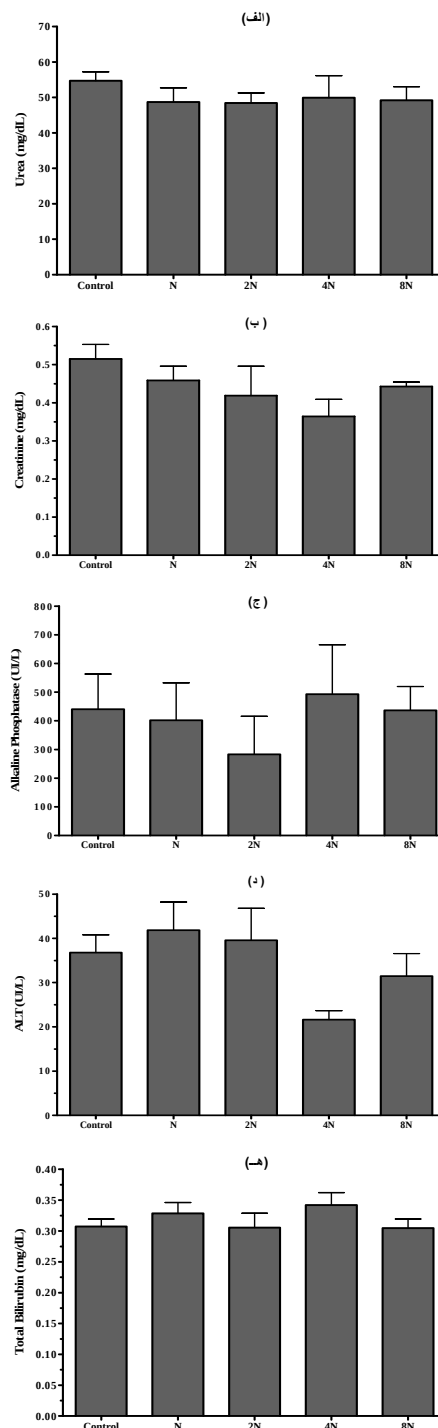
روش تزریقی. موش‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف ترنجبین به روش تزریق داخل‌صفاقی، هیچ‌گونه علائم ظاهری متفاوتی در مقایسه با موش‌های گروه شاهد نشان ندادند. هیچ‌گونه علائم گوارشی نظیر شل بودن مدفوع، وجود موکوس یا اسهال نیز در این موش‌ها مشاهده نشد. با این حال موش‌هایی که دوزهای بالای ترنجبین را دریافت می‌نمودند (۴n و ۸n)، در اواخر دوره آزمایش (حدود روز ۱۰-۸) تا حدودی ژولیده به نظر می‌رسیدند. میزان اضافه وزن طی ۱۰ روز دوره آزمایش در گروه شاهد $3/3 \pm 1/6$ گرم بود، که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با سایر گروه‌های آزمایشی نداشت.

میزان اوره سرم خون در گروه شاهد $54/7 \pm 2/5$ mg/dl بود. میانگین اوره خون در گروه‌های آزمون بین $48/4 \pm 2/9$

اگر چه تمامی بافت‌ها و اندام‌های بدن می‌توانند تحت تأثیر اثرات سوء داروها و سموم قرار گیرند، در این میان کبد و کلیه از اهمیت بیش‌تری برخوردارند [۸، ۱۰، ۱۲، ۱۵]. بیش از ۶۰۰ داروی شیمیایی و گیاهی مختلف شناسایی شده که می‌توانند به کبد آسیب وارد نمایند [۱۱]. از مهم‌ترین شاخص‌های آزمایشگاهی در تشخیص ضایعات و آسیب‌های کبدی میزان فعالیت سرمی آنزیم‌های ALT و ALP می‌باشد [۹]. در این پژوهش تزریق مقادیر بالای ترنجبین به مدت به‌نسبت طولانی تأثیر معنی‌داری بر غلظت آنزیم‌های فوق در سرم موش‌های مورد مطالعه نداشت. بنابراین به نظر می‌رسد داروی فوق فاقد اثرات هپاتوتوکسیک باشد. به علاوه ممکن است دارویی فاقد اثرات هپاتوتوکسیک و یا نفروتوکسیک باشد، ولی موجب تغییر برخی پارامترهای سرمی مربوطه گردد. داروی ترنجبین در دوزهای به‌کار رفته تداخلی در میزان پارامترهای سرمی مورد مطالعه ایجاد نکرد.

از آن‌جا که اکثر داروها و سموم و یا متابولیت‌های آن‌ها از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند، غلظت آن‌ها در بافت کلیه بیش‌تر از سایر نقاط بدن بوده و امکان دارد به بافت کلیه آسیب وارد کنند. افزایش میزان کراتینین و اوره خون از مهم‌ترین نشانه‌های آزمایشگاهی بیماری‌های کلیوی به‌شمار می‌رود [۱۰، ۱۳، ۱۴]. در این پژوهش میزان شاخص‌های سرمی در موش‌هایی که به مدت ۱۰ روز تحت درمان با ترنجبین قرار گرفته بودند، تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت. بنابراین به نظر می‌رسد این دارو در دوزهای تجویز شده فاقد اثرات نفروتوکسیک باشد.

میزان بیلی‌روبین سرم تحت تأثیر شرایط مختلفی می‌تواند افزایش یابد، که از آن جمله به بیماری‌های کبدی می‌توان اشاره نمود. از آن‌جا که یکی از مهم‌ترین کاربردهای ترنجبین در طب سنتی پیش‌گیری و درمان یرقان نوزادان می‌باشد، در این پژوهش تأثیر داروی مذکور بر بیلی‌روبین تام سرم مورد مطالعه قرار گرفت. در مطالعه پنج‌گانه و همکاران، ترنجبین فاقد اثرات پیش‌گیرانه بر بروز یرقان در نوزادان سالم گزارش شده است. در این پژوهش ۵ تن از نوزادانی که با فواصل ۶



نمودار ۱. میزان پارامترهای مختلف سرمی شامل اوره (الف)، کراتینین (ب)، فسفاتاز قلیایی (ج)، آلانین آمینوترانسفراز (د) و بیلی‌روبین تام (ه)، در موش‌های دریافت‌کننده ترنجبین در مقایسه با گروه شاهد. گروه‌های مختلف آزمون (n=۶) روزانه دوزهای مختلف ترنجبین شامل ۰/۶ (n)، ۱/۲ (۲n)، ۲/۴ (۴n) و ۴/۸ (۸n) گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن را به صورت تزریق داخل‌صفاقی و به مدت ۱۰ روز دریافت نمودند. داده‌ها براساس میانگین $\pm$ خطای معیار بیان شده‌اند. آزمون آنالیز واریانس تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف آزمایشی در مقایسه با گروه شاهد نشان نداد.

ساعت به میزان ۱۰ میلی‌لیتر ترنجبین ۳۰٪-۱۰٪ دریافت کرده بودند، به یرقان پاتولوژیک مبتلا شدند، در حالی که هیچ‌کدام از نوزادان در گروه شاهد به یرقان مبتلا نشدند [۵]. در مطالعه دیگر، به نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن ترنجبین ۳۰٪ با فواصل زمانی ۱۲ ساعت خورانده شد. ۴۸ ساعت پس از شروع درمان، بیلی‌روبین مستقیم سرم در نوزادان فوق به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود، ولی تفاوتی در میزان بیلی‌روبین تام سرم مشاهده نشد [۱۵]. به علاوه تأثیر احتمالی عصاره هیدروالکلی ترنجبین در شرایط *In vitro* بر روی سرم نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی بررسی شد و نتیجه مثبتی حاکی از کاهش بیلی‌روبین تام سرم در بر نداشت [۱۶]. این در حالی است که در مطالعه دیگری که توسط بندگی صورت گرفته، ترنجبین موجب کاهش بیلی‌روبین سرم موش‌های مبتلا به یرقان شده است [۶]. در مطالعه اخیر، بیلی‌روبین سرم در موش‌هایی که ۶ دوز ۱۰۰ میکرولیتری از محلول ترنجبین ۳۰٪ به فواصل ۲ ساعت دریافت کرده بودند، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت، در حالی که غلظت‌های پایین‌تر (۱۰٪ و ۲۰٪) ترنجبین فاقد اثر بود. با این وجود، در پژوهش مذکور تأثیر احتمالی ترنجبین بر بیلی‌روبین موش‌های طبیعی لحاظ نشده است. در پژوهش حاضر ترنجبین تأثیر معنی‌داری بر میزان بیلی‌روبین سرم موش‌های مورد مطالعه نداشت. با این حال اثبات اثربخشی این دارو در درمان یرقان به مطالعات بیش‌تری نیازمند است.

پژوهش حاضر تأثیر دوزهای مختلف ترنجبین به دو روش تجویز توسط لوله معدی و تزریق داخل‌صفافی به مدت ۱۰ روز را بر روی موش بررسی نمود. هیچ‌کدام از روش‌های تجویز دارو تأثیری بر وزن موش‌ها نداشت. تزریق دوزهای مختلف ترنجبین تأثیری بر شاخص‌های آسیب کبدی (ALT و ALP)، شاخص‌های عوارض کلیوی (کراتینین و اوره) و بیلی‌روبین سرم نداشت. بنابراین به نظر می‌رسد داروی فوق

به‌خصوص در دوزهای پایین‌تر فاقد عوارض توکسیک، به‌ویژه عوارض هپاتوتوکسیک و نفروتوکسیک باشد، لذا بالقوه می‌تواند به‌عنوان دارویی کم‌خطر جهت مطالعات بیش‌تر معرفی شود. البته لازم است اثرات احتمالی داروی فوق در تجویزهای بسیار طولانی نیز بررسی گردد.

منابع

- [۱] عسکرزاده محمدعلی، کاشکی محمدتقی، حاجیان‌شهری محمد، پاریاب اصغر. بررسی منابع تولید‌کننده ترنجبین و نحوه تولید آن در خراسان. مشهد: همایش ملی توسعه پایدار گیاهان دارویی، ۱۳۸۴.
- [۲] آیینی‌چی یعقوب (مؤلف)، مفردات پزشکی و گیاهان دارویی ایران. چاپ دوم. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۰، صفحه ۹۸.
- [۳] توکلی‌صابری محمدرضا، صداقت محمدرضا. در ترجمه: گیاهان دارویی. فلک هانس (مؤلف). چاپ اول. تهران: انتشارات روزبهان، ۱۳۶۶، صفحه ۱۸۱.
- [۴] زرگری علی (مؤلف). گیاهان دارویی. جلد دوم، چاپ پنجم. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۰، صفحات ۳۱-۳۰.
- [5] Panjvani Z, Kharrazi-Sabet H, Tawakkuli S, Ramazani MR, Sarraf MT. Is taranjin a prophylactic agent for neonatal jaundice? Med J Islam Repub Iran, 1995; 9(1):27-32.
- [۶] بندگی احمدرضا. بررسی اثرات ترنجبین بر بیلی‌روبین خون در موش‌های مبتلا به هیپربیلیروبینمی تجربی. کومش، ۱۳۸۱، سال ۳، شماره ۴-۳: صفحات ۱۶۶-۱۶۱.
- [7] Chitturi S, Farrell GC. Drug-Induced Liver Disease. Curr Treat Options Gastroenterol, 2000; 3(6):457-62.
- [8] Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, Brocheriou I, Karie S, Deray G. Drug-induced glomerulopathies. Expert Opin Drug Saf, 2006; 5(1):95-106.
- [9] Lewis JH. Drug-induced liver disease. Curr Opin Gastroenterol, 2002; 18(3):307-13.
- [10] Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. Expert Opin Drug Saf, 2005; 4(4):689-706.
- [11] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med, 2003; 349(5):474-85.
- [12] Cowell RL, (Editor). Veterinary clinical pathology secrets. 1st ed. Missouri: Elsevier Mosbey, 2004. p.140-4.
- [13] Meyer DJ, Harvey JW, (Editors). Veterinary laboratory medicine. 3rd ed. Missouri: W.B. Saunders Company, 2004. p.225-30.
- [14] Singh NP, Ganguli A, Prakash A. Drug-induced kidney diseases. J Assoc Physicians India, 2003; 51:970-9.
- [۱۵] طرهانی فریا، مؤمن‌نسب مرضیه، دلفان بهرام، زنده کار آذر، زمان مهیار. اثر ترنجبین خوراکی بر کاهش زردی فیزیولوژیک نوزادان. فصل‌نامه دانشگاه علوم پزشکی لرستان، ۱۳۸۳، سال ۶، شماره ۲۲: صفحات ۵۸-۵۵.
- [۱۶] نبوی‌زاده حسام‌الدین، صفری مؤگان، خوشنویسان فرهاد. بررسی اثر داروهای گیاهی بر هیپربیلیروبینمی نوزادی: مطالعه *in vitro*. مجله بیماری‌های کودکان ایران، ۱۳۸۴، سال ۱۵، شماره ۲: صفحات ۱۳۸-۱۳۳.

