

بررسی تاثیر عصاره تام شیرخشت بر زردی نوزادان (اثر بر میزان بیلی‌روبین خون)

محمد آزادبخت^{۱*}، نرجس پیشوا^۲، سلیمان محمدی سامانی^۳، فرشته علی‌نژاد^۴

۱- دانشیار، گروه فارماکوجنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- فوق تخصص نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- دانشیار، گروه فارماسوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۴- دکتر داروساز

* آدرس مکاتبه: ساری، کیلومتر ۱۷ جاده دریا، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

صندوق پستی: ۸۶۱ - ۴۸۱۷۵، تلفن: ۶-۳۳۴۳۰۸۳ (۰۱۵۲)، نمابر: ۳۳۴۳۰۸۲ (۰۱۵۲)

پست الکترونیک: Azadbakhtm@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۳/۹/۳

چکیده

مقدمه: زردی یکی از علایم شایع در دوران نوزادی می‌باشد. به طوری که نزدیک به ۶۰ درصد از بچه‌های رسیده و ۸۰ درصد از بچه‌های نارس به آن مبتلا می‌شوند. اهمیت زردی نوزادان به خاطر عوارض خطرناک افزایش بیلی‌روبین بر روی مغز و بروز کرن‌ایکتروس است. از روش‌های درمانی زردی، روش نور درمانی و تعویض خون است که تعویض خون به عنوان راه آخر جهت کاهش شدید بیلی‌روبین مورد استفاده قرار می‌گیرد. کاهش بیلی‌روبین توسط نور درمانی کاملاً ثابت شده است. در طب سنتی رایج، برای کاهش میزان زردی نوزادان از شیر خشت استفاده می‌شود.

هدف: در این تحقیق فرمولاسیون شیر خشت به شکل دارویی قطره خوراکی، انجام شده که مهمترین جزء موثر آن عصاره مان شیر خشت بوده و پس از کنترل‌های کمی و کیفی و میکروبی، بر روی ماده اولیه و فرآورده تولید شده، مطالعه بالینی برای تاثیر فرمولاسیون تهیه شده بر هیپر بیلی‌روبینی نوزادی انجام شده است.

روش تحقیق: به دلیل اینکه این فرآورده از ماده اولیه طبیعی تهیه شده، برای شناسایی و جلوگیری از آلودگی‌های میکروبی احتمالی همراه ماده اولیه، تعداد میکرواورگانیزم‌های مجاز موجود در آن شمارش شده است. پایداری فرآورده با اندازه‌گیری ماده موثر در زمان‌های مختلف تعیین گردید. قطره خوراکی شیرخشت به دو گروه ۱۰۰ نفری از نوزادان با هیپر بیلی‌روبینی، بدون بیماری زمینه‌ای دیگر تجویز شد. به یک گروه، ۵ قطره ۳ بار در روز از قطره شیرخشت همراه با نور درمانی، و به گروه کنترل همان دوز از قطره پلاسبو (که هیچ اثری در کاهش بیلی‌روبین نداشت) همراه با نور درمانی تجویز شد.

یافته‌ها: روند کاهش بیلی‌روبین که در اثر مصرف قطره شیرخشت و نور ایجاد شده در مقایسه با گروه کنترل، تا ۳ روز اول خیلی سریع می‌باشد و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه برقرار است ($P = 0/00001$) بعد از ۲/۵ روز از شروع درمان توسط قطره شیرخشت و نور، ۸۸ درصد نوزادان و در گروه کنترل فقط ۲۱ درصد نوزادان درمان شدند. قطره شیرخشت در دو جنس مختلف و گروه‌های سنی مختلف (زیر یک ماه) و گروه‌های وزنی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت و روند کاهش بیلی‌روبین در نوزادان مشابه بوده است.

نتیجه‌گیری: با توجه به تاثیر خوب شیرخشت، با مطالعات تکمیلی همچون تعیین مکانیسم اثر، می‌توان از فرآورده‌های استاندارد آن در درمان زردی نوزادان استفاده نمود.

کل‌واژگان: شیر خشت، زردی نوزادان، هیپر بیلی‌روبینی



مقدمه

رازی در کتاب الحاوی درباره شیرخشت می نویسد که طعم آن شیرین و در آخر تلخ است و به عنوان ملین، مسهل صفرا و مقوی جگر و معده و احشا بوده و آن را بهترین مسهل برای بیماران تب دار می دانسته است [۱۲]. ابن سینا در کتاب قانون خواص شیرخشت را چنین بیان می کند که از نظر مزاج معتدل بوده و باعث اسهال و دارای سایر اثرات ترنجبین است ولی از ترنجبین قوی تر است [۱۳].

در بسیاری از مناطق ایران از جمله در استان فارس از شیرخشت به صورت سنتی در درمان زردی نوزادان استفاده می شود لذا در این تحقیق این موضوع به صورت علمی مورد بررسی قرار گرفته است. بدین منظور از شیرخشت از یک گونه گیاهی شناخته شده، فرمولاسیونی به صورت قطره خوراکی با میزان مصرف مشخص و استاندارد شده با ماده اصلی موجود در شیرخشت تهیه شد و پس از انجام کنترل های کمی، کیفی و میکروبی، دوزاژ دارو براساس میزان مصرف سنتی مردم محاسبه گردید و مطالعه بالینی جهت بررسی اثر آن بر روی زردی نوزادان انجام شد.

مواد و روش ها

مواد

شیرخشت (قائن خراسان)، متیل پارابن (مرک آلمان)، اتانل (پارسیان ایران)، سدیم پریدات اسید، سولفوریک، بی کربنات سدیم، ارسنیک تری اکسید، یدید پتاسیم، ید، سود، اسید کلریدریک، نشاسته، سدیم کربنات، سدیم کلرید، فنل فتالین، برومو کروزول سبز، پروپانول نرمال، اتیل استات، نیترات نقره، مانیتول، استن و آمونیاک (همه از مرک آلمان)، محیط کشت ها شامل مایع سوی بین کازیین دایجست، سوی بین کازیین دایجست آگار و ستریمایید آگار (Himedia هند)، برلیانت گرین آگار (Oxoid انگلیس)، وگل جانسون، سلنیت سیستین مایع، ائوزین، متیلن بلو آگار و لاکتوز بورات (مرک آلمان) و میکروباها شامل:

E. coli (Atcc No. 8739), *salmonella tphi* (Atcc No. 7814), *Pseudomonas aeruginosa* (Atcc No. 9027), *Staphylococcus aureus* (Atcc No. 6538), *Candida albicans* (Atcc No. 10231)

زردی نوزادان یکی از مسایل شایع دوران نوزادی می باشد. به طوری که نزدیک به ۶۰ درصد از بچه های رسیده و ۸۰ درصد از بچه های نارس به آن مبتلا می شوند. اهمیت زردی نوزادان نه به واسطه شیوع آن بلکه عوارض خطرناک ناشی از افزایش بیلی روبین در مغز است که منجر به صدمات شدید و غیرقابل برگشت مغزی و حتی مرگ می شود [۱،۲].

با توجه به صدمات وارده به نوزادان، درمان سریع و به موقع برای کاهش میزان بیلی روبین ضروری است. دو روش متداول در درمان زردی نوزادان که تاثیر آنها توسط تحقیقات متعدد مشخص گشته، نوردرمانی^۱ و تعویض خون است. تعویض خون به عنوان راه آخر جهت کاهش شدید ناگهانی بیلی روبین مورد استفاده قرار می گیرد. شروع نوردرمانی می تواند نیاز به تعویض خون را کاهش دهد. در بچه های کمتر از ۲۰۰۰ گرم نوردرمانی می تواند بین ۱/۶ تا ۲ میلی گرم در دسی لیتر در ۲۴ ساعت افت بیلی روبین ایجاد کند [۳،۴،۵،۶].

در طب سنتی ایران از شیرخشت برای کاهش زردی نوزادان استفاده می شود. شیرخشت ماده ای سفید رنگ کمی مایل به زرد و شیرین بوده که به پورگاتیو مانا (Purgative manna) معروف است. این ماده از گیاهان جنس *Cotoneaster SPP* از خانواده Rosaceae گرفته می شود. در این تحقیق از شیرخشت حاصل از گیاه *Cotoneaster discolor pojark* استفاده شده است [۷].

در مطالعه کوکوبان و همکاران از شیرخشت حاصل از گونه *Cotoneaster acutifolius* پنبج دی بنزوفوران جداسازی شده است [۸].

در مطالعه پالم و همکاران از برگ گونه *C. Simonsii* دو مشتق فلاون و ایزوفلاون و همچنین آربوتین و کلروژنیک اسید جداسازی شده است [۹]. وجود ترکیباتی همچون مشتقات ویتکسین، روتین و کورستین در برگ *C. thymafolia* ثابت شده است [۱۰]. مهم ترین ترکیبات شیرخشت از دسته کربوهیدرات ها از جمله مانیتول، فروکتوز، گلوکز و ساکارز می باشند [۱۱].

^۱ Phototherapy



دستگاه‌ها

روتاری (Heidolph WB 2000)، انکوباتور (شیمی فن ایران)، اسپکتروفتومتر (Pharmacia LKB Biochrom انگلیس)، (میکروسکوپ Zeiss آلمان)، ترازو با حساسیت ۰/۰۰۱ گرم (ADAM انگلیس)

جمع‌آوری و شناسایی شیر خشت

شیرخشت در اوایل شهریور و در صبح بسیار زود توسط اهالی محلی در قائن خراسان توسط کاردک‌های مخصوص جمع‌آوری شد. نمونه هرباریوم از نمونه گیاه تهیه گردید تا جهت شناسایی استفاده شود.

شناسایی و تعیین مقدار ماده اصلی در شیر خشت

جهت شناسایی مواد شیر خشت، از کروماتوگرافی کاغذی و استانداردهای مانیتول، گلوکز و فروکتوز استفاده شد. فاز متحرک شامل پروپانول نرمال - اتیل استات - آب (۷-۱-۲) بود. پس از نیم ساعت انجام کروماتوگرافی و خشک کردن به ترتیب از معرف‌های محلول نیترات نقره اشباع، محلول ۰/۵ درصد سود الکلی و نهایتاً محلول دو مولار آمونیاک برای کروماتوگرام استفاده شد.

تهیه عصاره از شیرخشت و ساخت قطره خوراکی

به ۴۰۰ گرم شیرخشت، ۴۰۰ میلی‌لیتر آب اضافه شد و پس از حل شدن شیرخشت در آب، محلول صاف شده و توسط دستگاه روتاری تغلیظ گردید. جهت ساخت قطره خوراکی، عصاره خشک شده در وزن برابر آن در آب حاوی ۰/۱۸ گرم درصد متیل پارابن و ۰/۰۲ گرم درصد پروپیل پارابن به عنوان مواد محافظ حل شد.

جهت تعیین مقدار ماده اصلی در شیرخشت، با توجه به نتیجه کروماتوگرافی میزان مانیتول در قطره خوراکی به روش فارماکوپه بریتانیا اندازه‌گیری شد [۱۴]. جهت دقت در کار، تعیین مقدار ۳ بار تکرار گشت.

کنترل قطره خوراکی تهیه شده

جهت کنترل میکروبی قطره خوراکی تهیه شده از آزمایش‌های محدودیت میکروبی به روش USP استفاده شد.

همچنین موثر بودن مواد محافظ ضد میکروبی نیز به روش USP مورد بررسی قرار گرفت [۱۵]. برای تعیین پایداری و تاریخ انقضای فرآورده از روش ادواری استفاده شد. بدین صورت که فرآورده ساخته شده در دمای اتاق قرار داده شد و در زمان‌های هفته اول، هفته دوم، هفته سوم، هفته چهارم، ماه دوم، ماه چهارم، ماه ششم و ماه هشتم از فرآورده نمونه‌برداری شد و هر بار ۳ مرتبه تعیین مقدار گردید. آنگاه پس از رسم منحنی، با وارد کردن عدد ۹۰ درصد به معادله خط، تاریخ انقضای فرآورده تخمین زده شد.

مطالعه بالینی

مطالعه بالینی بر روی ۲۰۰ نوزاد انجام شد. به ۱۰۰ نوزاد گروه مورد (Case) قطره خوراکی شیرخشت و نور درمانی داده شد و به ۱۰۰ نوزاد دیگر نور درمانی و قطره دارونما تجویز گردید (گروه شاهد). مطالعه بالینی روی نوزادان رسیده و بدون هیچ بیماری زمینه‌ای انجام شد. خصوصیات نوزادان از قبیل نام و نام‌خانوادگی، جنس، سن، وزن، گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز (G-6PD)، میزان بیلی‌روبین مستقیم، هموگلوبین گروه خونی مادر و گروه خونی نوزاد، کومبس تست مستقیم، تاریخ مراجعه و میزان بیلی‌روبین صبح و عصر یادداشت شد.

نوزادان که از مطالعه حذف شدند عبارت بودند از: نوزادانی که برای کاهش سطح بیلی‌روبین سرم آنها از روش تعویض خونی استفاده شده بود، نوزادانی که بیماری‌هایی از قبیل کم خونی همولیتیک ارثی و عفونت و غیره داشتند، نوزادانی که زردی آنها ناشی از ناسازگاری گروه خونی بود، نوزادانی که مادر ایشان به آنها داروهای گیاهی داده بودند، نوزادانی که میزان بیلی‌روبین مستقیم آنها بیشتر از ۲ بود و همچنین چنانچه بیش از ۱۲ ساعت از بستری شدن و درمان با نور نوزاد می‌گذشت و وی دارو دریافت نمی‌کرد از گروه بیماران حذف می‌شد.

مشخصات نوردرمانی: طول موج نور استفاده شده ۴۶۰ - ۴۲۰ نانومتر، طول عمر لامپ‌ها ۲۰۰۰ ساعت، فاصله نور از نوزاد ۳۰ - ۲۵ سانتی‌متر و نوردرمانی در کات انجام



شد. از هر ۱۰۰ گرم شیرخشت، ۸۸/۳ گرم عصاره به دست آمد. در هر میلی لیتر از قطره خوراکی تولید شده، ۶۱۰/۴۷ میلی گرم ماده موثر براساس مانیتول وجود داشت. قطره خوراکی تهیه شده به هیچ یک از ۴ باکتری غیرمجاز استفیلوکوک طلائی، پseudomonas آئروژینوزا، اشرشیا کلی و سالمونلاتیفی و همچنین قارچ کانیدیا آلیکنس آلوده نبوده است.

با قرار دادن ۹۰ درصد $M =$ معادله مربوط به نمودار، وضعیت پایداری قطره خوراکی تهیه شده، تاریخ انقضا یا مدت زمانی که طول می کشد تا مقدار ماده موثر به ۹۰ درصد مقدار اولیه برسد ۵۸ هفته یا تقریباً یک سال و دو ماه بوده است.

فراوانی تعداد جنس، سن و وزن نوزادان در جدول شماره ۱ ارایه شده است.

مقایسه میانگین بیلی روبین گروه درمان شده با قطره خوراکی شیرخشت + نور و نوردرمانی در جدول شماره ۲ ارایه شده است.

شده است و دو گروه از لحاظ مشخصات نوردرمانی با یکدیگر برابر بوده اند.

نحوه تجویز قطره خوراکی: قطره خوراکی و دارونما به روش دوسویه ناآگاهانه به همراه نور درمانی توسط مادران روزی ۳ بار و هر بار ۵ قطره به نوزادان تجویز شد. میزان سطح بیلی روبین سرم نوزادان روزی دوبار اندازه گیری و ثبت شد.

نحوه سنجش میزان بیلی روبین سرم: میزان بیلی روبین سرم نوزادان توسط آزمایشگاه بیمارستان نمازی شیراز از طریق اسپکتروفتومتری (واکنش وان دن برگ)^۱ که حساسیتی معادل ± 0.2 میلی گرم در تعیین بیلی روبین داشت اندازه گیری شد [۱۶].

از روش های آماری t -test برای مقایسه میانگین بیلی روبین دو گروه و نیز آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و نرم افزار EPI₆ و SPSS جهت بررسی بالینی استفاده شده است.

نتایج

نام علمی گیاه *Cotonaster discolor pojark* از خانواده Rosaceae و ماده اصلی شیرخشت (مانیتول) ($R_f = 0.49$) تعیین

جدول شماره ۱- مقایسه فراوانی جنس، سن و وزن در نوزادان تحت درمان قطره خوراکی شیرخشت + نور درمانی با قطره خوراکی دارونما + نور

دارونما + نور درمانی		شیرخشت + نوردرمانی		فراوانی
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	موارد
۴۷ درصد	۴۷	۴۷ درصد	۴۷	دختر
۵۳ درصد	۵۳	۵۳ درصد	۵۳	پسر
۲۴ درصد	۲۴	۳۶ درصد	۳۶	سن (کمتر از ۴ روز)
۵۷ درصد	۵۷	۵۲ درصد	۵۲	سن (بین ۴ - ۸ روز)
۱۹ درصد	۱۹	۱۲ درصد	۱۲	سن (بیشتر از ۸ روز)
۱۵ درصد	۱۵	۱۸ درصد	۱۸	وزن (کمتر از ۲۵۰۰g)
۸۵ درصد	۸۵	۸۲ درصد	۸۲	وزن (بیشتر از ۲۵۰۰g)
۱۵ درصد	۱۵	۵۶ درصد	۱۸	G ₆ PD
۷۶ درصد	۴۸	۴۴ درصد	۴۰	هموگلوبین (کمتر از ۱۷)
۲۱ درصد	۱۳	۴۴ درصد	۳۲	هموگلوبین (بیشتر از ۱۷)

¹. vanden bergh



جدول شماره ۲- مقایسه میانگین بیلی‌روبین گروه درمان شده با قطره خوراکی شیرخشت به همراه نور با نوردرمانی

روز	نوبت خون‌گیری	درمان با قطره بیلی‌ناستر و نور			نوردرمانی		
		تعداد	میانگین	انحراف	تعداد	میانگین	انحراف
۱	X ₁	۱۰۰	۱۶/۹	±۲/۴	۱۰۰	۱۷/۳	±۲/۵
	X ₂	۱۰۰	۱۴/۵	±۲/۷	۱۰۰	۱۶/۹	±۲/۴
۲	X ₃	۹۷	۱۲/۸	±۲/۶	۱۰۰	۱۵/۹	±۲/۴
	X ₄	۵۷	۱۲/۲	±۲/۳	۱۰۰	۱۵/۰	±۲/۵
۳	X ₅	۲۹	۱۱/۹	±۲/۰	۹۶	۱۴/۲	±۲/۵
	X ₆	۱۲	۱۲/۱	±۲/۴	۷۹	۱۳/۹	±۲/۵
۴	X ₇	۴	۱۲/۱	±۲/۸	۶۵	۱۳/۶	±۲/۳
	X ₈	۳	۱۲/۳	±۳/۲	۵۴	۱۲/۹	±۲/۲
۵	X ₉	۲	۱۱/۷	±۲/۳	۳۱	۱۲/۹	±۲/۱
	X ₁₀	۱	۱۲/۵		۲۵	۱۲/۶	±۲/۱
۶	X ₁₁				۱۴	۱۲/۴	±۱/۹
	X ₁₂				۸	۱۳/۱	±۲/۵
۷	X ₁₃				۷	۱۳/۴	±۲/۷
	X ₁₄				۵	۱۴/۰	±۳/۳
۸	X ₁₅				۱	۱۲/۵	۰/۰
	X ₁₆				۱	۱۱/۷	۰/۰

شرقی برای درمان یرقان نوزادان از «بین - زی - هوانگ» استفاده می‌شود که شامل افسنتین، روبارب، گاردنیا و ریشه عرقچین می‌باشد. در یک مطالعه کارایی فراورده این چهار گیاه با فنوباریتال مقایسه شده است. این فراورده باعث القای آنزیم متابولیزه کننده داروها و بیلی‌روبین در موش‌های صحرایی^۱ می‌شده است [۱۹]. در طب سنتی ایران از شیرخشت جهت درمان زردی نوزادان استفاده شده است.

در نمودار شماره ۲ روند کاهش بیلی‌روبین در دو گروه با یکدیگر مقایسه شده است. میانگین بیلی‌روبین در بدو ورود به بیمارستان در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری ندارد (p> ۰/۰۵). این بدین معنی است که هر دو گروه از نظر میزان اولیه بیلی‌روبین مشابه بوده‌اند و هرگونه تغییر در روز کاهش

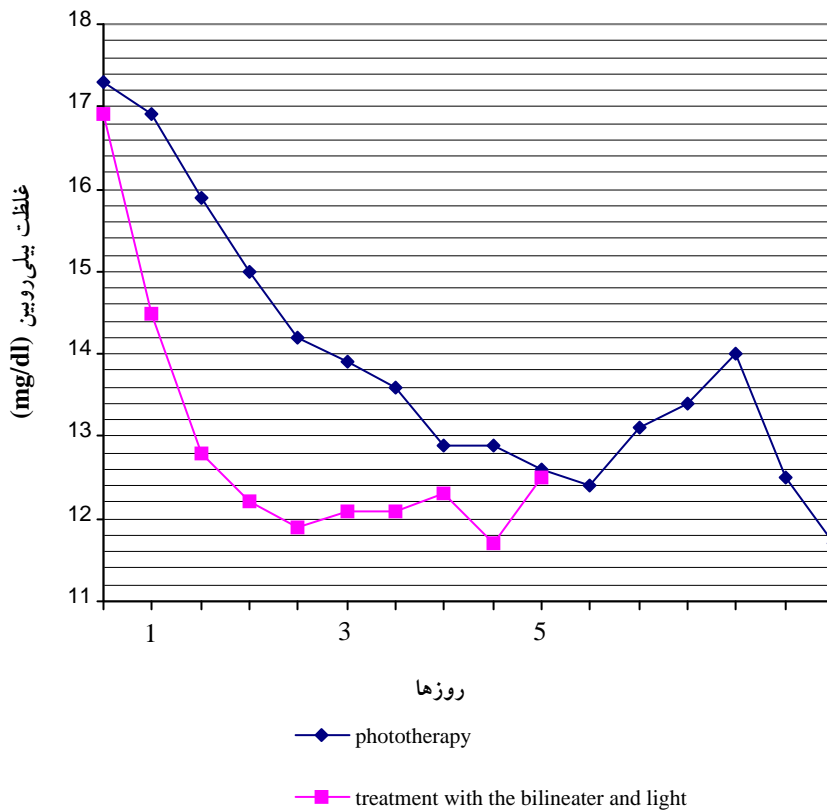
نمودار شماره ۱، نحوه کاهش بیلی‌روبین در گروه درمان شده با قطره خوراکی شیرخشت + نور (گروه Case) در مقایسه با گروه درمان شده با دارونما + نور، نمودار شماره ۲ مقایسه تعداد نوزادانی که قبل از هر نوبت خون‌گیری بین گروه درمان شده با قطره خوراکی شیرخشت + نور (گروه Case) و دارونما + نور (گروه کنترل) مرخص شده‌اند و نمودار شماره ۳ توزیع فراوانی بهبودی در دو گروه و نمودار شماره ۴ مقایسه اثر شیرخشت + نور با دارونما + نور در بین نوزادان دارای کمبود G6PD را نشان می‌دهند.

بحث

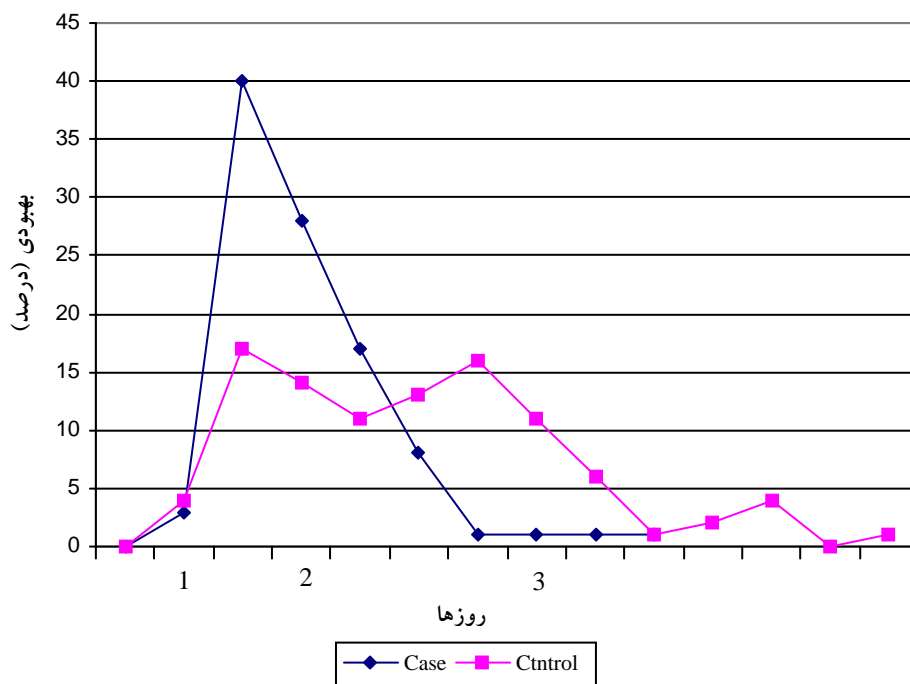
در چین برای زردی نوزادان عمدتاً از گیاه افسنتین شرقی استفاده می‌شود. گیاهان دارویی دیگر مورد استفاده روبارب، شیرین‌بیان و ریشه عرقچین می‌باشند [۱۷، ۱۸]. در آسیای

¹ Rat



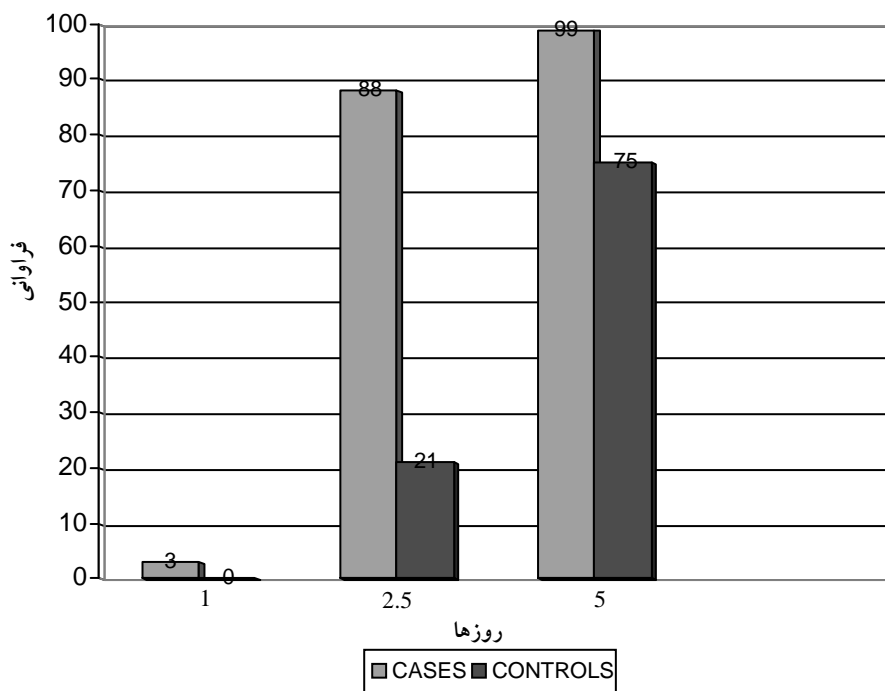


نمودار شماره ۱- نحوه کاهش بیلی‌روبین در گروه درمان شده با قطره خوراکی شیرخشت + نور در مقایسه با دارونما + نور

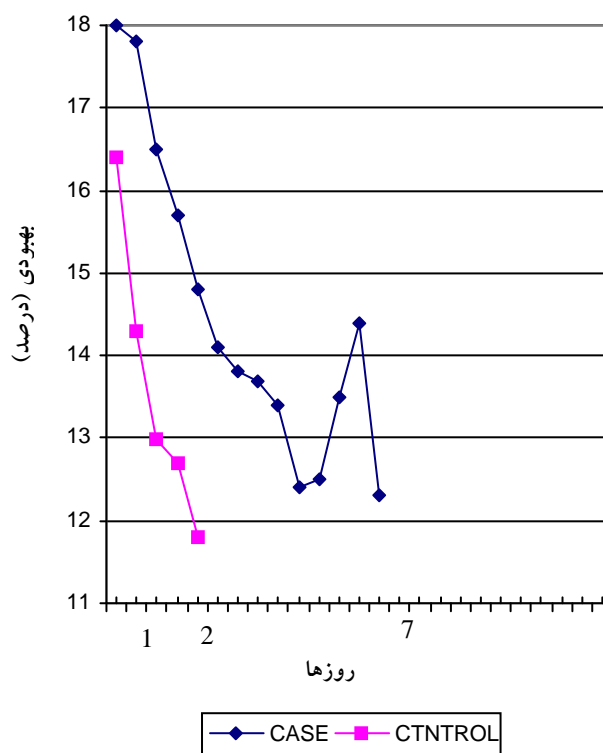


نمودار شماره ۲- مقایسه تعداد نوزادانی که قبل از هر نوبت خون‌گیری مرخص شده‌اند (بین گروه درمان شده با قطره خوراکی شیرخشت + نور = Case و دارونما + نور = Control)





نمودار شماره ۳- توزیع فراوانی بهبودی در دو گروه درمان شده با قطره خوراکی شیرخشت + نور (Case) و دارونما + نور (Control)



نمودار شماره ۴- مقایسه اثر قطره خوراکی شیرخشت + نور (Case) با دارونما + نور (Control) در نوزادان دچار کمبود G₆PD



تعداد ۳ نفر از آنها مجبور به تعویض خون شده و ۴ مورد دیگر مجبور به استفاده از فنوباربیتال یا شیرخشت شدند. اما در گروه تحت درمان با شیرخشت + نور، هیچ موردی که نشان‌دهنده عدم کارایی شیرخشت باشد و منجر به تعویض خون یا تجویز داروی دیگری برای کاهش بیلی‌روبین شود مشاهده نشد.

با مصرف شیرخشت عوارض جانبی خاصی مشاهده نشد و فقط در تعداد اندکی از نوزادان بی‌حالی ناشی از دست دادن آب وجود داشت که یا مربوط به عوارض نور درمانی بوده است یا ناشی از اسهال اسمتیک شیرخشت (حاوی مانیتول) که به مادران توصیه می‌شد بیشتر به نوزادان خود شیر بدهند [۲۰].

از آنجایی که در کتب کلاسیک نوزادان ذکر شده است که تغذیه مکرر با شیر مادر به اندازه تجویز موادی از قبیل آگار و داروی گیاهی در کاهش زردی نوزادان مؤثر است و عوارض کمتری دارد. لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعه دیگری بین دو گروه شیر مادر + نوردرمانی با نوردرمانی + شیرخشت مقایسه‌ای صورت گیرد.

همچنین با توجه به نتایج این تحقیق، پیشنهاد می‌شود با حمایت مسئولین، دارویی استاندارد از شیرخشت (با ویژگی‌های ذکر شده در این تحقیق) تهیه شده و جهت درمان نوزادان عرضه گردد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و پرسنل محترم بخش نوزادان بیمارستان نمازی در حمایت از این کار تحقیقاتی تشکر و قدردانی می‌گردد.

بیلی‌روبین نسبت به گروه کنترل ناشی از اثر دارو است. این روند کاهش تا سه روز اول خیلی سریع می‌باشد و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه برقرار است ($p = 0/000001$). بعد از سه روز با توجه به فراوانی تعداد بیماران که کمتر از ۵ درصد افراد را تشکیل می‌دهند روند کاهش بیلی‌روبین کند شده است و این کاهش تدریجی بیلی‌روبین به علت کاهش سطح سرمی بیلی‌روبین می‌باشد زیرا هر چه میزان بیلی‌روبین بدن نوزاد بالاتر باشد تحت تاثیر بیشتر نور و قطره خوراکی قرار خواهد گرفت.

با توجه به نمودار شماره ۳ تقریباً همه نوزادان درمان شده با قطره شیرخشت + نور تا روز چهارم مرخص شده‌اند و ادامه پیدا کردن روند کاهش بیلی‌روبین در این گروه مربوط به تعداد اندک (۵ نفر) از نوزادان می‌شود. شروع مرخص شدن نوزادان در این گروه قبل از ۱/۵ روز یعنی قبل از خون‌گیری سوم می‌باشد. در حالی که در گروه کنترل، آغاز مرخص شدن نوزادان از ۲/۵ روز بستری شدن می‌باشد.

با توجه به نمودار شماره ۴ که درصد بهبودی نوزادان در دو گروه را نشان می‌دهد، در ۲۴ ساعت اول ۳ درصد نوزادان با قطره خوراکی شیرخشت + نور درمان شدند در حالی که با دارونما + نور هیچ نوزادی درمان نشده است. تا ۲/۵ روز، ۸۸ درصد نوزادان با قطره شیرخشت + نور درمان شده‌اند در حالی که با دارونما + نور فقط ۲۱ درصد درمان شده‌اند ($p > 0/01$) که تفاوت معنی‌دار است (ضریب توزیع بهبود $Z = 8/9$ نشان دهنده تفاوت نسبت به این دو گروه است). تا روز پنجم ۹۹ درصد بیماران با قطره شیرخشت + نور درمان شده‌اند در حالی که گروه کنترل ۷۵ درصد درمان شده‌اند ($p < 0/05$) که تفاوت معنی‌دار است (ضریب توزیع بهبود $Z = 4/7$ نشان دهنده تفاوت نسبت بین این دو گروه است).

نکته قابل توجه اینکه در گروه کنترل ۷ مورد از نوزادان به دارونما + نور جواب نداده و بعد از چند روز استفاده از نور،

منابع

1. Cashore WY. kernicterus and bilirubin encephalopathy, semin. *Liver Dis.* 1988; 8: 163 – 167.

2. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical feature of bilirubin encephalopathy, clinic in perinatology. *neonatal jaundice* 1990; 17 (2): 371 – 380.



3. Verloove – vanhorich SP, VanderBor M, VanderAa TM. g Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental out come at 2 years of age, Results of a national collaborative survey. *pediatrics* 1989; 83: 915-920.
4. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AA. *Nelson textbook of pediatrics*. 15th. W.B. Saunders Company. USA. 1996, 493 – 499.
5. Lightner DA, Mc Donagh AF. Molecular mechanisms of phototherapy for neonatal jaundice. *Acc. chem. Res.* 1984; 17: 417 – 424.
6. Caglayan S, Candemir H, Aksit S, kansoy S. superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatments of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1993; 92 (1): 86 – 89.
7. خاتم‌ساز محبوبه. فلور ایران تیره گل‌سرخ (*Rosaceae*) انتشارات مؤسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع. ۱۳۷۱، صفحات ۲۳۱ – ۲۲۹.
8. Kokubun T, Jeffrey B, Herborne: Dibenzofuran phytoalexins from the sawood of cotoneaster acutifolius and five related species. *Phytochemistry* 1995; 38 (1): 57 – 60.
9. Palme E, Rita A, Moreli T. Flavonols and isoflavones from cotoneaster simonsii. *Phytochemistry* 1996; 42 (3): 903 – 905.
10. Palme E, Rita A. Flavoroid glycosids from cotoneaster thymaefolia. *phytochemistry* 1994; 35 (5): 1381 – 1382.
۱۱. میرحیدر، حسین. معارف گیاهی، کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماری‌ها. انتشارات فرهنگ اسلامی. ۱۳۷۱، جلد ۶، صفحات ۱۲۹ – ۱۲۵.
۱۲. رازی زکریا. الحاوی. نشر شرکت داروسازی الحاوی. ۱۳۶۹، صفحات ۲۹۸ – ۲۹۷.
۱۳. ابوعلی سینا شیخ‌الرئیس، ترجمه شرف‌کندی ع، قانون در طب. انتشارات سروش. ۱۳۷۰، صفحه ۳۱۴.
14. *British pharmacopoeia*, international ed. u.k. 1993, p. 994.
15. *United States Pharmacopoeia (USP XIII)* United States pharmacopoeial convention inc. 1995; 1681 – 1686.
16. Weisiger PA. *Cecil textbook of medicine*. 20th ed. W.B. Saunders Company. USA. 1997, vol 1, p 759.
17. Yeung CJ, Leung CS, Chen JZ. An old traditional herbal remedy for neonatal Jaundice with a newly identified risk. *J. podiatry. Child. Helth.* 1993; 29 (4): 292 – 24.
18. Ho NK. Traditional Chinese medicine and treatment of neonatal jaundice. *Singapore Med. J.* 1996; 37 (6): 645 – 651.
19. Yin J, Wemberg RP, Miller M. Induction of hepatic bilirubin and drug metabolizing enzymes by individual herbs present in the traditional Chinese Medicine. *Yin zhi huang. Dev. Pharmacol. Ther.* 1993; 20 (3 – 4): 186 – 194.
20. Ennever JF. Blue light, green light , white light, more light; treatment of neonatal jaundice. *clinics in perinatology* 1990; 17 (2): 497 – 482.

