

تأثیر دو فراورده گیاهی سنبل الطیب و گل گاوزبان بر آزمون‌های عملکرد کبد و کلیه در موش صحرایی

دکتر محمدجواد زاهدی^۱، دکتر محمودرضا حیدری^۲، دکتر مهدی مهاجری^۳

خلاصه

امروزه اکثر داروهای گیاهی بدون انجام آزمایش‌های استاندارد سم‌شناسی وارد بازار می‌شوند و تصور عموم بر این است که داروهای گیاهی فاقد سمیت می‌باشند. ولی گزارش‌هایی درخصوص سمیت بعضی از این داروها نیز به چشم می‌خورد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات کبدی و کلیوی دو گیاه گل گاوزبان و سنبل الطیب است که در طب سنتی مصرف می‌شوند. به این منظور عصاره پرکوله این گیاهان با دوزهای ۲۰۰ و ۱۰۰ mg/kg به صورت خوراکی به گروه‌های ۵ تایی موش صحرایی (Rat)، به مدت ۷ روز خوراندند و سپس در روز هشتم خون حیوانات گرفته شده و مطالعات بیوشیمیایی بر روی سرم آنها انجام گرفت و نتایج با گروه شاهد مقایسه گردید. نتایج حاصل از آزمایش نشانگر آن است که تغییرات آنزیم‌های AST و ALT و آلکالین فسفاتاز (Alk P) در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد. آنزیم Alk P متعاقب تجویز دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg از عصاره هر دو گیاه دارویی نسبت به گروه شاهد افزایش قابل ملاحظه (۰/۰۱ < P) داشت. آنزیم ALT متعاقب تجویز دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg گیاه سنبل الطیب کاهش معنی‌داری را نشان داد ولی آنزیم AST در دوز ۱۰۰ mg/kg گیاه فوق افزایش معنی‌دار داشت (۰/۰۱ < P). آنزیم ALT با دوز ۱۰۰ mg/kg گیاه گل گاوزبان نسبت به گروه شاهد کاهش داشت ولی با دوز ۲۰۰ mg/kg افزایش قابل ملاحظه داشت (۰/۰۱ < P) در حالی که آنزیم AST با دوز ۱۰۰ mg/kg گیاه فوق بدون تغییر بود و با دوز ۱۰۰ mg/kg افزایش معنی‌داری داشت (۰/۰۱ < P). آزمون‌های مربوط به عملکرد کلیه شامل BUN و کراتینین هیچ‌گونه افزایشی را متعاقب تجویز خوراکی دو عصاره با دوزهای ۱۰۰ mg/kg نشان ندادند. در این تحقیق مشخص شد که عصاره گل گاوزبان نسبت به عصاره گیاه سنبل الطیب اثرات توکسیک کبدی بیشتری دارد و به ویژه این اثر در دوزهای بالا قابل مشاهده است.

واژه‌های کلیدی: گیاهان دارویی، گل گاوزبان، سنبل الطیب، تست‌های عملکرد کبد و کلیه

۱- استادیار گروه داخلی، ۲- دانشیار سم‌شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی ۳-
دستیار رشته داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان
تاریخ دریافت مقاله: ۸۱/۷/۱ تاریخ دریافت اصلاحات: ۸۲/۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۸۲/۵/۱۵

مقدمه

درصد زیادی از مردم فکر می کنند که داروهای گیاهی سمیت چندانی برای انسان ندارند و می توان به راحتی آنها را مصرف کرد، ولی واقعیت این است که این تصور اشتباه و خطرناک بوده و می بایست اکثر آزمایش های سم شناسی که برای داروهای شیمیایی بکار می رود برای داروهای گیاهی نیز انجام شود. بسیاری از خواص ذکر شده برای گیاهان دارای مرجع و مدرک معتبر نیستند و صرفاً جنبه تئوریک و تاریخی دارند لذا هوشیاری و دقت پزشکان و داروسازان برای جمع آوری و ثبت گزارش های سمیت و عوارض ناخواسته گیاهان دارویی یکی از راه های است که می تواند به شناسایی بیشتر عوارض ناشی از آنها کمک کند (۱). گل گاوزبان و گیاه سنبل الطیب دو داروی گیاهی هستند که به میزان زیاد توسط مردم مصرف می شوند.

گاوزبان اروپایی با نام علمی *Borago officinalis* و گاوزبان ایرانی (*Echium amoenum*) در مناطق وسیعی از جهان شامل اروپا، کشورهای حوزه مدیترانه و بخش های زیادی از ایران به ویژه در نواحی شمالی کشور مانند گیلان، منجیل و رودبار می رویند (۳). این گیاه دارای ساقه راست یا خمیده و برگ های ساده باریک و رگبرگ منحصر به فرد می باشد. گل های این گیاه پس از جمع آوری و خشک شدن به عنوان گیاه دارویی به بازار عرضه می شود. این داروی گیاهی به ویژه در رفع و درمان سرماخوردگی و عوارض آن از جمله برونشیت، ذات الریه و تسکین سرفه به کار می رود. همچنین این گیاه در درمان مشکلات کلیوی و ادم اندام ها به عنوان

دیورتیک به کار می رود (۳). طی تحقیقی اثر ضد تشنجی این گیاه نیز بررسی شده است (۲).

گیاه سنبل الطیب که نام علمی آن *Valeriana officinalis* و از خانواده گاوزبان *Valerianaceae* است (۱۴، ۱۱، ۱۰، ۳). به صورت بوته یا درختچه ای است که ارتفاع آن به یک یا دو متر می رسد و در بسیاری از نواحی اروپا، آسیا و ایران می روید (۱۵، ۵، ۳). کشت گیاه در اواخر بهمن ماه صورت می گیرد و در پاییز جمع آوری شده و در درجه حرارت زیر ۴۰ درجه سانتی گراد خشک می شود (۹). ترکیبات شیمیایی این گیاه متنوع است. این گیاه دارای ترکیبات Iridoid بوده که ناپایدار بوده و به محصولات دیگر مانند پلیمرها تجزیه می شوند. ترکیبات دیگر آن شامل استرایز و والریانیک اسید، بورنیل استات، والریانیک اسید پایدار و غیر فرار هستند. هر دو دسته ترکیبات پایدار و ناپایدار گیاه در ایجاد اثرات آرام بخش و خواب آور آن نقش دارند (۱۸). از این گیاه برای مداوای فشارهای عصبی، خستگی، کار فکری بیش از حد (۵)، بی خوابی مزمن و به عنوان آرام بخش استفاده می گردد (۱۵). این گیاه در درمان کرامپ های عضلانی، سندرم روده تحریک پذیر، نفخ (۱۵)، سردردهای عصبی و اضطراب نیز به کار گرفته می شود. همچنین عصاره آتانولی والرین خواص ضد شوره سر دارد (۱۳). ضمناً اثرات کاهش فشارخون در حیوانات (۱۰) و پیشگیری از نکرروز سلول های کبدی (۳) نیز جز خواص این دارو ذکر شده است (۱). اثر ضد تشنجی این گیاه نیز بررسی شده است.

به لحاظ استفاده زیاد مردم از این دو گیاه و با توجه به تصور عمومی مبنی بر بی عارضه بودن داروهای گیاهی، در این تحقیق اثرات کبدی و کلیوی آنها مورد مطالعه

تأثیر دو فراورده گیاهی سنبل‌الطیب و گل‌گاوزبان بر آزمون‌های عملکردی... زاهدی و همکاران

قرار گرفت تا نتایج آن شروعی برای تحقیقات بعدی باشد.

روش کار

ابتدا نمونه‌های گیاهی سنبل‌الطیب و گل‌گاوزبان از مراکز معتبر فراهم شد و پس از شناسایی و نام‌گذاری توسط گیاه‌شناس دانشکده کشاورزی کرمان با استفاده از روش پرکولاسیون عصاره‌گیری به عمل آمد. در این روش ابتدا گل‌های گیاه گل‌گاوزبان و برگ و سرشاخه‌های گلدار گیاه سنبل‌الطیب به صورت پودر در آمده و سپس حلال مورد نظر که در این مطالعه متانول ۸۰٪ ساخت کارخانه Merck بود به آن اضافه شده و بعد در ظرفی به نام پرکولاتور ریخته و عمل عصاره‌گیری به مدت ۷۲ ساعت انجام شد (۴) سپس این عصاره به موش صحرایی خورانده شد. موش‌های صحرایی همگی از جنس نر، بکر، جوان با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم بوده و از انستیتو پاستور تهران تهیه شده بودند. موش‌ها در بخش نگهداری حیوانات آزمایشگاهی که از نظر روشنایی، آب آشامیدنی، رطوبت، غذا و کفپوش قفس‌ها مطابق روش‌های استاندارد معتبر بود نگهداری می‌شدند (۶). موش‌ها در گروه‌های اصلی و شاهد ۵ تایی قرار داده شدند. گروه شاهد شامل حیواناتی بود که صرفاً نرمال سالیین دریافت کردند تا مقادیر طبیعی فاکتورهای مورد بررسی جهت مقایسه‌های بعدی وجود داشته باشد و عوامل مداخله‌گر در تغییر هر یک از فاکتورها حذف شود. دوزهای تجربی از عصاره‌های گیاهی که در مطالعات قبلی دارای اثر فارماکولوژیک بودند یعنی، ۱۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم، (۱) و دو برابر دوز درمانی در این مطالعه مورد

ارزیابی قرار گرفت. برای تهیه محلول خوراکی جهت تجویز با دوزهای ۱۰۰ یا ۲۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم (mg/kg) مقدار ۱۰۰ یا ۲۰۰ میلی‌گرم از عصاره خشک شده را به صورت جداگانه در ۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی حل نموده و از این محلول‌ها به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازای ۲۰۰ گرم وزن به حیوانات خورانده شد (۱۲،۱۶). گروه‌های مورد آزمایش شامل دو گروه ۵ تایی بودند که به آنها عصاره متانولی گیاه سنبل‌الطیب با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg خورانده شد. دو گروه ۵ تایی که به آنها عصاره متانولی گیاه گل‌گاوزبان با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg خورانده شد و جهت تهیه محلول و یا سوسپانسیون خوراکی از عصاره خشک شده گیاهان از سرم فیزیولوژی استفاده گردید و برای اینکه دارو با دوز دقیق و در زمان معین به حیوان تجویز شود اقدام به لوله‌گذاری معده حیوان با واسطه feeding tube و گاوآژ معده گردید (۶). هر کدام از گروه‌های تحت آزمایش به مدت ۲ ساعت ناشتا نگه داشته شدند. سپس حیوان وزن شد و از محلول‌های تهیه شده به تناسب وزن به وی خورانده شد. تجویز دوره‌های مختلف عصاره هفت روز ادامه یافت (۱۲،۱۶). در روز هشتم خون‌گیری از قلب (cardiac puncture) تحت بی‌هوشی انجام می‌شد. جهت بی‌هوشی حیوان از دسیکاتور شیشه‌ای ۲ لیتری محتوی پنبه آغشته به اتر استفاده شد که حدود ۳-۲ دقیقه پس از مجاورت حیوان با این محیط بی‌هوشی حاصل می‌شد و سپس خون‌گیری از قلب صورت می‌گرفت (۱۲،۱۶). در مرحله بعد خون گرفته شده تحت آزمایش‌های بیوشیمیایی برای اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی ALT، AST، ALP و آزمون‌های کلیوی نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین بر اساس روش‌های استاندارد قرار می‌گرفت (۷،۸،۱۹).

جهت آنالیز آماری در هر سری از آزمایش‌ها، اثر یک دوز عصاره گیاهی بر روی آنزیم‌های کبدی و کلیوی به صورت میانگین و انحراف معیار در ۵ موش صحرایی ثبت شد. محاسبات آماری با استفاده از آزمون t-test انجام گرفت و اختلاف با $P < 0/01$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

تجویز خوراکی عصاره دو گیاه سنبل‌الطیب و گل‌گاوزبان با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg باعث افزایش قابل ملاحظه آنزیم AlkP شد ($P < 0/01$) (جدول ۱ و ۲). تغییرات ترانس آمینازهای کبدی پس از تجویز عصاره گیاه سنبل‌الطیب به صورت کاهش معنی‌دار آنزیم ALT در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg نسبت به گروه شاهد بود ($P < 0/05$) ولی آنزیم AST در دوز ۱۰۰ mg/kg افزایش معنی‌دار نسبت به گروه شاهد داشت که این اثر با دوز

۲۰۰ mg/kg مشاهده نگردید (جدول ۱). تغییرات آنزیم‌های ALT و AST پس از تجویز عصاره گل‌گاوزبان نشان داد که آنزیم ALT با دوز ۱۰۰ mg/kg کاهش معنی‌دار و با دوز ۲۰۰ mg/kg افزایش معنی‌دار را نسبت به گروه شاهد نشان می‌دهد ($P < 0/01$) (جدول ۲). اندازه‌گیری AST نشان‌دهنده عدم تغییر قابل ملاحظه آنزیم با دوز ۱۰۰ mg/kg می‌باشد در صورتی که با دوز ۲۰۰ mg/kg افزایش معنی‌دار آنزیم نسبت به گروه شاهد ایجاد شده است ($P < 0/01$) (جدول ۲). این تغییرات در مجموع نشان دهنده افزایش قابل ملاحظه هر دو آنزیم با عصاره این داروی گیاهی می‌باشد. آزمون‌های عملکرد کلیوی شامل اندازه‌گیری نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین در روز هشتم هیچ اختلاف معنی‌داری را در دریافت کنندگان عصاره گل‌گاوزبان و سنبل‌الطیب با دوزهای ۱۰۰ mg/kg نشان نداد (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱: اثر عصاره متانولی گیاه سنبل‌الطیب بر روی فاکتورهای کبدی - کلیوی موش صحرایی

AlkP U/l	ALT U/l	AST U/l	BUN Mg/dl	Cr Mg/dl	فاکتور دوز
میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
۲۹۰ \pm ۲۱	۱۳۰ \pm ۷	۸۸ \pm ۲۵	۴۴ \pm ۴	۱ \pm ۰/۲	نرمال سالیین (گروه شاهد)
۳۸۷/۴ \pm ۳۸**	۱۰۹/۴ \pm ۱۱*	۸۲۶ \pm ۷۰**	۴۴/۲ \pm ۷	۱/۱۴ \pm ۰/۴	۱۰۰Mg/kg
۴۴۸/۲ \pm ۴۵**	۶۳/۸ \pm ۹*	۱۰۸/۸ \pm ۹	۳۹ \pm ۶	۱/۲۶ \pm ۰/۳	۲۰۰Mg/kg

در هر گروه ۵ حیوان مورد استفاده قرار گرفته است

* $P < 0/05$ نسبت به گروه شاهد

** $P < 0/01$ نسبت به گروه شاهد

جدول ۲: اثر عصاره متانولی گیاه گل‌گاوزبان بر روی فاکتورهای کبدی - کلیوی موش صحرایی

AlkP U/l	ALT U/l	AST U/l	BUN Mg/dl	Cr Mg/dl	فاکتور دوز
میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	نرمال سالیین (گروه شاهد)
۲۹۰ ± ۲۱	۱۳۰ ± ۷	۱۸۸ ± ۲۵	۴۴ ± ۴	۱ ± ۰/۲	
۳۵۷/۲ ± ۲۶**	۶۴ ± ۵*	۱۵۹/۴ ± ۹	۳۵/۴ ± ۳	۱/۱۲ ± ۰/۳	۱۰۰ Mg/kg
۴۸۸/۴ ± ۲۳**	۲۰۶/۶ ± ۱۵**	۴۱۵ ± ۱۵**	۴۵/۸ ± ۵	۱/۲ ± ۰/۴	۲۰۰ Mg/kg

در هر گروه ۵ حیوان مورد استفاده قرار گرفته است

* P < ۰/۰۵ نسبت به گروه شاهد

** P < ۰/۰۱ نسبت به گروه شاهد

بحث و نتیجه‌گیری

داروهای گیاهی به صورت شایع توسط بسیاری از مردم در درمان بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند. اشکال دارویی گوناگون از داروهای گیاهی مانند افشیره، عصاره، پودر، گرانول و قرص به بازار دارویی راه یافته است. با توجه به بررسی‌های انجام شده به نظر می‌رسد که مطالعات سم‌شناسی در این زمینه انجام نشده لذا عرضه این فراورده‌های گیاهی با وسعت زیاد نیاز به بازنگری و مطالعه آنها از نظر سم‌شناسی دارد. در این مطالعه دو فراورده گیاهی سنبل‌الطیب و گل‌گاوزبان که مصرف بیشتری توسط مردم دارند (۳،۵) از نظر اثرات سمی بر آزمون‌های کبدی و کلیوی موش صحرایی آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفتند تا بتوان در مورد اثرات سمی احتمالی آنها با مدارک علمی و آزمایشگاهی اظهار نظر نمود.

با توجه به بررسی‌های انجام شده در این مطالعه مشخص شد که عصاره گیاهی سنبل‌الطیب و گل‌گاوزبان که توسط اطبا و مردم تجویز و مصرف می‌شود دارای اثرات متفاوت بر روی کبد و کلیه موش صحرایی می‌باشد.

بررسی آنزیم Alk P نشان داد که هر دو گیاه با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg سبب افزایش قابل ملاحظه این آنزیم شده اند و این می‌تواند نشانگر سمیت عصاره این گیاهان بر روی اپی‌تلیوم مجاری صفراوی و ایجاد کلستاز باشد (۱۷) و لذا ممکن است مصرف این دو گیاه در افراد مبتلا به بیماری‌های مجاری صفراوی سبب تشدید بیماری زمینه‌ای گردد. اثر گیاه سنبل‌الطیب بر روی ALT با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg موجب کاهش آنزیم نسبت به گروه شاهد شد و این نشانگر عدم سمیت دوز فوق بر کبد موش صحرایی است. از آنجا که آنزیم ALT نشانگر اختصاصی‌تری برای آسیب کبدی است (۱۷)، می‌توان نتیجه گرفت که عصاره این گیاه با دوزهای مذکور فاقد اثرات سمی بر روی پارانشیم و سلول‌های کبدی است. اثر عصاره گیاه سنبل‌الطیب بر روی آنزیم AST با دوز ۱۰۰ mg/kg به صورت افزایش آنزیم بود در حالی که این اثر با دوز ۲۰۰ mg/kg مشاهده نگردید. احتمالاً یک سری مواد در عصاره سنبل‌الطیب وجود دارند که خاصیت پایین آورندگی AST را دارد که در دوز بالاتر خود را نشان داده و با اثر افزایش دهنده AST در

نسبت به گل گاوزبان خیلی کمتر است لذا با اطمینان بیشتری می توانند از گیاه سنبل الطیب استفاده کنند ولی در مصرف گل گاوزبان باید احتیاط لازم به عمل آید.

در بررسی منابع، مطالعه مشابهی در مورد بررسی اثرات عصاره های این گیاهان بر تست های عملکرد کبد و کلیوی یافت نشد که یافته های این تحقیق با آن مقایسه شود. امید است این گونه تحقیقات مقدمه ای برای بررسی های بیشتر مواد گیاهی از نظر سم شناسی بر روی سایر ارگان های بدن فراهم سازد. در مطالعات بعدی لازم است که عصاره های متفاوت این گیاهان با دوز متفاوت همراه با تأثیرات هیستوپاتولوژی آنها نیز مورد بررسی قرار گیرد تا بتوان با قاطعیت بیشتری در مورد اثرات این گیاهان بر کبد و کلیه اظهار نظر کرد و در نهایت با طراحی مطالعات بالینی بر روی داوطلبین انسانی یافته های ارزشمندتری بدست آورد.

سپاسگزاری

از آقای دکتر محمدحسینی ریاست محترم اداره نظارت بر مواد غذایی و آزمایشگاه کنترل غذا، دانشگاه علوم پزشکی کرمان که در انجام این تحقیق همکاری نموده اند صمیمانه تشکر می شود.

دوز پایین مقابله می کنند. بررسی این موضوع نیازمند مطالعات بیشتری در این زمینه است. از آنجا که آنزیم AST، شاخص خیلی اختصاصی برای آسیب کبدی نیست (۱۷) ارتباط ضعیف تری با سمیت گیاه بر روی بافت کبدی می تواند داشته باشد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که گیاه سنبل الطیب آسیب پارانشیمی کبدی قابل ملاحظه ای به صورت افزایش آنزیم های AST,ALT ایجاد نمی کند.

گیاه گل گاوزبان آنزیم های AST, ALT با دوز ۱۰۰mg/kg هیچگونه افزایشی در ایجاد نکرد و این نشانگر عدم سمیت کبدی با دوز فوق می باشد ولی متعاقب تجویز ۲۰۰ mg/kg از عصاره گل گاوزبان هر دو آنزیم AST,ALT افزایش قابل ملاحظه ای پیدا کردند که بیانگر آسیب سلول های کبدی با این دوز می باشد. با توجه به عدم افزایش BUN و کراتینین با دوزهای متفاوت این دارو ها نسبت به گروه شاهد مشخص می شود که عصاره این گیاهان با دوزهای ذکر شده اثر توکسیک بر روی کلیه موش صحرائی ندارند.

در مجموع می توان نتیجه گرفت که مصرف این دو گیاه دارویی در بیماران با بیماری کلستاتیک کبدی می بایست با احتیاط صورت پذیرد و افرادی که بطور مکرر و یا دائم از این مواد مصرف می کنند باید از نظر عوارض توکسیک کبدی آزمایش شوند. در بیماران با آسیب پارانشیمی کبد عوارض سمی گیاه سنبل الطیب

منابع

۱. حیدری، محمودرضا و رازبان، فرشید: بررسی اثر عصاره متانولی سنبل الطیب بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان (زیر چاپ).
۲. حسینی، ابوالفضل: بررسی اثر عصاره متانولی گل گاوزبان بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری. پایان نامه دانشکده داروسازی، دانشگاه کرمان، شماره ۳۸۱، سال ۱۳۸۲.
۳. زرگری، علی: گیاهان دارویی. چاپ ششم، تهران، انتشارات دانشگاه تهران ۱۳۷۵، جلد سوم، صص ۵۲۳-۵۱۰ و ۷۶۳-۷۵۲.

۴. صمصام شریعت، هادی: عصاره‌گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روش‌های شناسایی و ارزشیابی آنها. اصفهان، انتشارات مانی اصفهان، ۱۳۷۱، صص ۶-۷ و ۲۰-۱۲.
۵. صمصام شریعت، هادی و معطر، فریبرز: گیاهان دارویی و داروی طبیعی، مفردات پزشکی. جلد سوم، تهران، انتشارات روزبهان، ۱۳۶۵، صص ۴۳۸.
۶. کریمیان، سید مرتضی: دانستی‌های ضروری در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی. انتشارات یاد، ۱۳۷۷، صص ۷۹-۷۱، ۶۹-۶۱ و ۱۰-۸.
۷. محمدی‌ها، حسن: بیوشیمی بالینی. انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۰، صص ۲۵۸-۲۵۷.
۸. نوروزی، شهرام و خلج، وحید: مباحثی از بیوشیمی بالینی. انتشارات پژوه، ۱۳۶۹، صص ۷۹-۲۲.

9. Bremness L: Herbs. London, Dorling Kindersle, 1994; P 224.
10. British Herbal Pharmacopeia. 3rd ed., London, British Herbal Medicine Association, 1989; P226.
11. British Pharmacopeia Addendum (1997) London. LLMSOL, 1993; P2035.
12. Chang IL Moo. Toxicological of medicinal plants used for herbal drugs (2). *Korean Journal of Pharmacognosy* 1982; 13: 14-20.
13. Duke JA. CRC Hand Book of Medicinal Herbs, Florida, CRC press, 1989; P 503 .
14. Evans WC. Trease and Evans, Pharmacognosy. London, 14th ed., W.B. Saunders, 1996; PP 323-325.
15. Haas, L.F. Neurological Stamp. Valeriana Officinalis (garden Heliotrope). *J Neurolo Neurosarg Psychiatry* 1996; 60(3): P 225.
16. Kalantari H. Toxicological study on traditional Korean herbal drugs (5). *Korean Journal of Toxicology* 1986; 2: 79-87.
17. oAtes J.A: Principles of drug therapy. In: Fauci A.S, Braunwald E, Isselbacher KJ. *et al* (eds.), Harrison 's Principles of Internal Medicine, 14th ed., Mc Graw Hill, 1998; PP 1663-1667.
18. Wagner H and Bladt S. Plant drug analysis. Berlin, Springer, 1996; P 341.
19. Wallace Hayes A. Principles and Methods of Toxicology, New York, Raven Press, 1994; PP 871-891.