

## ارزیابی اثربخشی Livercare (ترکیب گیاهان خارمریم، قاصدک، زرشک، زردچوبه و کنگر فرنگی) در پیش‌گیری از سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی

محمدرضا یزدانی<sup>۱</sup>، منصور بنی نعمتی<sup>۲</sup>، فرزین خورش<sup>۳</sup>، بهروز عطایی<sup>۴</sup>، رسول سلطانی<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** مسمومیت کبدی، از عوارض جدی داروهای ضد سل می‌باشد که تا کنون روش ایده‌آل و واحدی برای پیش‌گیری از آن ارائه نشده است. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی تأثیر قرص Livercare (ترکیب گیاهان خارمریم، قاصدک، زرشک، زردچوبه و کنگر فرنگی) در پیش‌گیری از سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل انجام شد.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده، ۴۴ بیمار مبتلا به سل ریوی در دو گروه ۲۲ نفره توزیع شدند. در گروه اول، گروه مداخله قرص Livercare ساخت شرکت HealthAid، دو بار در روز همزمان با شروع داروهای ضد سل به مدت ۲ هفته تجویز شد و در گروه شاهد، تنها درمان استاندارد ضد سل به همراه دارونما تجویز شد و بروز مسمومیت کبدی در دو گروه تعیین و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** بررسی سطح آنزیم‌های کبدی در طی دو هفته از شروع درمان ضد سل نشان داد که ۷ نفر (۱۵/۹ درصد) از این بیماران دچار مسمومیت کبدی شدند که ۶ نفر (۲۷/۳ درصد) از گروه شاهد و ۱ نفر (۴/۵ درصد) از گروه مداخله بودند و بروز مسمومیت کبدی در گروه مداخله به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P = ۰/۰۳۹$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد، مصرف همزمان داروی گیاهی Livercare بتواند سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد.

**واژگان کلیدی:** داروهای ضد سل؛ سمیت کبدی؛ پیش‌گیری؛ Liver care

**ارجاع:** یزدانی محمدرضا، بنی نعمتی منصور، خورش فرزین، عطایی بهروز، سلطانی رسول. ارزیابی اثربخشی Livercare (ترکیب گیاهان خارمریم، قاصدک، زرشک، زردچوبه و کنگر فرنگی) در پیش‌گیری از سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۹۷): ۸۱۰-۸۰۴.

### مقدمه

سمیت کبدی به عنوان یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی داروهای خط اول ضد سل شامل ایزونیازید، ریفامپین و پیرازینامید، در برخی از موارد باعث اختلال در روند درمان و در موارد شدیدتر حتی منجر به قطع تجویز این داروها می‌شود (۱). بنابراین، یافتن راه حلی برای پیش‌گیری از این عارضه، منجر به بهبود روند درمان سل خواهد شد. هر چند، در حال حاضر، داروی تأیید شده‌ای برای این مورد، وجود

ندارد. مکانیسم اصلی و مشترک برای هر سه دارو، ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species یا ROS)، افزایش پراکسیداسیون لیپیدها، افزایش تولید نیتریک اکساید و کاهش سطح گلوکوتایون داخل سلولی می‌باشد (۲-۴). مکانیسم دیگر، القای افزایش آنزیم‌های کبدی در سیستم هیدرولاز می‌باشد (۵). داروهای محافظ کبد، به صورت مکرر در برخی از کشورها به عنوان بخشی از درمان سل تجویز می‌شود که از جمله آن‌ها،

- ۱- استادیار، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۲- دستیار، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۳- استاد، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۴- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۵- دانشیار، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: soltani@pharm.mui.ac.ir

## روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده با گروه شاهد بود که با کد IRCT20171230038142N16 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران و کد IR.MUI.REC.1398.309 توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت.

بیماران، از بین افراد مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۹، انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت از دامنه‌ی سنی ۶۵-۲۰ سال، ابتلا به سل فعال ریوی یا خارج ریوی، شروع به مصرف داروهای خط اول ضد سل (ایزونیازید، ریفامپین و پیرازینامید)، طبیعی بودن سطح آنزیم‌های کبدی شامل Aspartate transaminase (AST)، Alkaline phosphatase (ALP) و Alanine transaminase (ALT) و رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند.

همچنین، مصرف داروهای خط اول ضد سل در کلیه‌ی بیماران طی ۸ هفته‌ی اخیر، مصرف داروهای هپاتوتوکسیک شناخته شده (همچون والپروات سدیم، متوترکسات و سولفونامیدها)، مصرف مداوم استامینوفن، گلوکو کورتیکوئیدهای سیستمیک، مکمل‌های حاوی خار مریم، قاصدک، زرشک، زردچوبه یا کنگر فرنگی در ۴ هفته‌ی گذشته، مصرف الکل، ابتلا به کبد چرب درجات دو و سه، مصرف داروهای آنتی‌اکسیدان (همچون ویتامین‌های C و E)، ابتلا به بیماری مزمن کبدی (نظیر هپاتیت B و C) یا کلیوی (بر اساس شرح حال) و زنان باردار و شیرده وارد مطالعه نشدند.

قطع مصرف داروها به هر دلیلی به جز سمیت کبدی، انصراف بیمار از ادامه‌ی شرکت در مطالعه و عدم مصرف قرص مورد مطالعه به مدت حداقل ۳ روز متوالی به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

بیمارانی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، با روش تخصیص تصادفی با استفاده از نرم‌افزار تخصیص تصادفی (Random allocation software)، در دو گروه مورد (دریافت کننده‌ی داروی Livercare) و شاهد (دریافت کننده‌ی دارونما) توزیع شدند.

قبل از مداخله، اهداف و نحوه‌ی انجام کارآزمایی بالینی برای بیماران به طور کامل توضیح داده شد و از تمامی آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه اخذ گردید. برای افراد گروه دارو، قرص Livercare (شرکت HealthAid، انگلستان) که حاوی پودر دانه‌ی خارمریم (۵۰۰ میلی‌گرم)، پودر ریشه‌ی قاصدک (۲۰۰ میلی‌گرم)، پودر ریشه‌ی زرشک (۲۰۰ میلی‌گرم)، پودر زردچوبه (۲۰۰ میلی‌گرم) و پودر کنگر فرنگی (۲۰۰ میلی‌گرم) می‌باشد، دو بار در روز هم‌زمان با شروع

ترکیبات گیاهی هستند که در اغلب آن‌ها، عصاره‌ی خارمریم (سیلیمارین) وجود دارد (۶). سیلیمارین (Silymarin)، ماده‌ی مؤثره‌ی موجود در دانه‌های گیاه خار مریم (Milk thistle) با نام علمی *Sylibum marianum*، از سال‌ها قبل به عنوان یک درمان طبیعی برای بیماری‌های کبدی و صفراوی استفاده می‌شود. سیلیمارین، حفاظت کبدی خوبی در برابر بیماری‌ها و سموم مختلف مثل سیروز کبدی ایجاد می‌کند (۷).

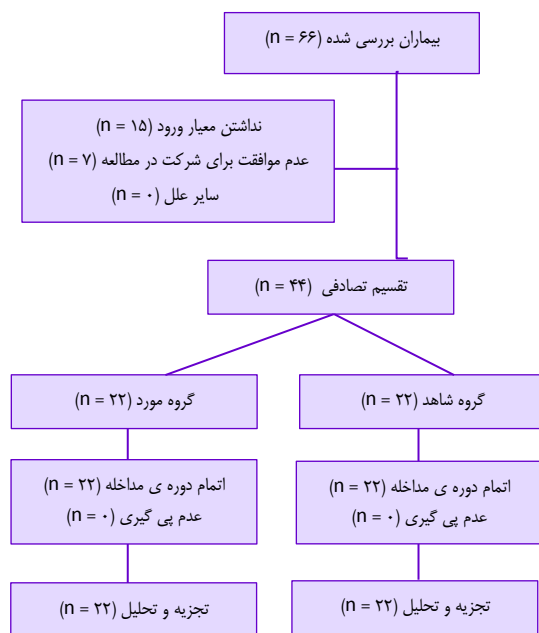
از جمله گیاهان دیگر که دارای شواهد اثرات محافظت کبدی هستند، می‌توان زردچوبه، کنگر فرنگی، قاصدک و زرشک را نام برد. زردچوبه با نام علمی *Curcuma longa*، عضوی از خانواده‌ی Zingiberaceae است که به صورت گسترده در طب سنتی چین و هند به عنوان دارو در درمان زردی و سایر اختلالات کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸). کورکومین، ماده‌ی مؤثره‌ی زردچوبه است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی بسیار خوبی دارد و از پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری می‌کند (۹).

برگ کنگر فرنگی (Artichok) با نام علمی *Cynara scolymus*، حاوی سینارین (Cynarin) و سایر ترکیبات فلاونوئیدی و پلی‌فنولی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی است و از کبد محافظت می‌کند (۱۰). ترکیبات پلی‌فنولی مسئول مهار رادیکال‌های آزاد هستند. همچنین، مونو و دی‌کافیل کینیک اسید موجود در برگ کنگر فرنگی، موجب افزایش ترشح صفرا و افزایش غلظت اسیدهای صفراوی می‌شود (۱۱). ریشه و برگ‌های قاصدک (Dandelion) با نام علمی *Taraxacum officinale* از خانواده‌ی Asteraceae حاوی ترکیباتی نظیر Taraxecin و Taraxecerin با خصوصیات درمانی می‌باشد. عصاره‌ی حاصل از ریشه‌ی این گیاه، باعث افزایش جریان صفرا می‌شود. ریشه‌ی Dandelion منبع غنی از ویتامین‌ها و مواد معدنی نظیر آهن، پتاسیم و روی می‌باشد و دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی است و از کبد محافظت می‌کند (۱۲).

زرشک (Barberry) با نام علمی *Berberis vulgaris* از خانواده‌ی Berberidaceae است. ریشه‌ی این گیاه، حاوی آلکالوئیدهای ایزوکلینولین مانند Berberine، Berbamine و Palmatine است که در این بین، Berberine در درمان بسیاری از بیماری‌ها کاربرد دارد. همچنین، Berberine از کم شدن فعالیت کبدی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی به میزان زیادی جلوگیری می‌کند (۱۳).

با توجه به این که هر یک از این مواد با خواص منحصر به فرد خود قادر به کاهش سمیت کبدی می‌باشند، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر بالینی ترکیب این گیاهان در پیشگیری از سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل انجام شد.

هفته‌ی دوم، در گروه مورد (دریافت کننده‌ی Livercare) به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد (دریافت کننده‌ی دارونما) بود. همچنین، تغییرات سطح این آنزیم در گروه شاهد تفاوت معنی‌دار داشت ( $P < 0/001$ )؛ در حالی که این تغییرات در گروه مورد معنی‌دار نبود ( $P = 0/200$ ). روند تغییرات سطح ALT در دو گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری داشت ( $P = 0/019$ ).



شکل ۱. فلوجارت مطالعه

در مورد سایر متغیرها (AST, ALP, Bil, Total و Direct Bil)، مقادیر میانگین در پایان هفته‌های اول و دوم مداخله و نیز روند تغییرات در طول مطالعه، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در عین حال، علائم بالینی هپاتیت در هیچ یک از بیماران دیده نشد. روند تغییرات عوامل مورد بررسی، در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در دو گروه

متغیر	گروه	
	مورد	شاهد
P		
	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
سن (سال)	$49/57 \pm 16/64$	$54/60 \pm 13/66$
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
جنس		
مرد	۱۰ (۴۵/۵)	۱۳ (۵۹/۱)
زن	۱۲ (۵۴/۵)	۹ (۴۰/۹)

داروهای ضد سل به مدت ۲ هفته تجویز شد. افراد گروه شاهد تنها درمان استاندارد ضد سل را دریافت نمودند.

قبل از شروع تجویز داروهای ضد سل و داروی مطالعه، مقدار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی از هر بیمار در حالت ناشتا جهت اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی (AST, ALT و ALP) و بیلی‌روبین (مستقیم و تام) اخذ گردید. در طول مطالعه، بیمار به صورت هفتگی توسط پزشک طرح ویزیت شد و علاوه بر بررسی بیمار از لحاظ علائم سمیت کبدی، سطح سرمی شاخص‌های پیش گفته در هر ویزیت اندازه‌گیری و ثبت شد. سمیت کبدی، به صورت افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی ALT یا AST به میزان بیش از ۵ برابر بیشینه‌ی مقدار طبیعی یا بدون علامت بالینی یا افزایش بیش از ۳ برابر بیشینه‌ی مقدار طبیعی همراه علائم بالینی (همچون تهوع، استفراغ، کاهش اشتها، درد قسمت فوقانی راست شکم و یرقان) تعریف شد.

در نهایت، مقادیر میانگین آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین، در پایان هفته‌های اول و دوم مداخله و نیز تعداد موارد سمیت کبدی در طول مطالعه، بین دو گروه مقایسه شد.

داده‌های به دست آمده، در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با آزمون‌های Independent-Samples t-test (جهت مقایسه‌ی متغیرهای کمی بین دو گروه) و Repeated measures ANOVA (جهت مقایسه‌ی روند تغییرات سطح آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین در هر گروه و بین دو گروه) تجزیه و تحلیل شد. جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد.

### یافته‌ها

در طول مطالعه، ۶۶ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند که از این تعداد، ۴۴ بیمار، دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند که به طور مساوی در دو گروه قرار گرفتند. در مدت مطالعه، هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد (شکل ۱). بنابراین، ۲۲ بیمار در هر گروه (۱۳ مرد و ۹ زن در گروه دارو و ۱۰ مرد و ۱۲ زن در گروه شاهد) ( $P = 0/365$ )، مطالعه را به اتمام رساندند. میانگین سنی افراد گروه مورد و شاهد، به ترتیب  $49/57 \pm 16/64$  و  $54/60 \pm 13/66$  بود ( $P = 0/298$ ) (جدول ۱).

بررسی اولیه‌ی داده‌های مطالعه نشان داد تمامی متغیرهای مورد مطالعه از توزیع طبیعی برخوردار بودند. جدول ۲، مقایسه‌ی مقادیر میانگین متغیرهای مورد ارزیابی بین دو گروه را نشان می‌دهد. چنانکه مشاهده می‌شود، مقادیر پایه (قبل از مداخله)، در مورد همه‌ی عوامل، فاقد تفاوت معنی‌دار بود. میانگین سطح سرمی ALT در پایان هفته‌ی اول مداخله بین دو گروه اختلاف معنی‌داری پیدا نکرد، اما در پایان

جدول ۲. میانگین سطح متغیرهای کبدی در دو گروه در زمان‌های مورد ارزیابی

متغیر	زمان	گروه		مقدار *P
		شاهد (دارونما)	مورد (Livercare)	
ALT	قبل از مداخله	۳۴/۷۳ ± ۸/۲۸	۳۸/۴۱ ± ۷/۸۹	۰/۹۷۰
	یک هفته بعد از مداخله	۴۱/۳۲ ± ۵/۶۷	۵۹/۵۹ ± ۱۷/۶۴	۰/۷۲۰
	دو هفته بعد از مداخله	۶۹/۸۲ ± ۹/۲۴	۳۷/۶۸ ± ۶/۱۱	۰/۰۱۹
	مقدار *P	< ۰/۰۰۱	۰/۲۰۰	***۰/۷۵۰
AST	قبل از مداخله	۳۸/۰۰ ± ۶/۳۱	۳۴/۰۹ ± ۴/۶۸	۰/۳۳۵
	یک هفته بعد از مداخله	۳۶/۵۵ ± ۳/۳۴	۴۳/۰۹ ± ۶/۳۳	۰/۸۹۷
	دو هفته بعد از مداخله	۴۳/۴۵ ± ۴/۵۴	۳۴/۱۸ ± ۳/۱۱	۰/۱۶۹
	مقدار *P	۰/۴۵۰	۰/۱۲۰	***۰/۶۸۰
ALP	قبل از مداخله	۲۴۰/۳۷ ± ۲۰/۹	۲۸۲/۰۲ ± ۳۳/۴۸	۰/۴۳۹
	یک هفته بعد از مداخله	۲۵۰/۵۵ ± ۲۲/۳۳	۳۱۵/۸۲ ± ۳۹/۵۳	۰/۱۰۳
	دو هفته بعد از مداخله	۲۷۷/۸۲ ± ۳۰/۱۷	۲۸۲/۲۷ ± ۲۸/۳۷	۰/۷۶
	مقدار *P	۰/۲۰۱	۰/۵۹۹	***۰/۲۷۸
بیلی‌روبین توتال	قبل از مداخله	۰/۷۸۶ ± ۰/۵۷۰	۰/۷۸۲ ± ۰/۳۲۵	۰/۳۳۷
	یک هفته بعد از مداخله	۰/۸۰۹ ± ۰/۴۱۹	۰/۷۲۳ ± ۰/۲۶۵	۰/۵۴۱
	دو هفته بعد از مداخله	۰/۸۳۶ ± ۰/۳۷۵	۰/۷۶۸ ± ۰/۲۲۵	۰/۷۹۲
	مقدار *P	۰/۷۷۷	۰/۴۸۴	***۰/۶۶۳
بیلی‌روبین مستقیم	قبل از مداخله	۰/۲۵۲ ± ۰/۱۲۵	۰/۲۸۶ ± ۰/۱۳۲	۰/۱۱۷
	یک هفته بعد از مداخله	۰/۳۱۸ ± ۰/۲۴۶	۰/۲۷۷ ± ۰/۱۷۴	۰/۶۰۹
	دو هفته بعد از مداخله	۰/۳۲۳ ± ۰/۲۴۹	۰/۲۸۲ ± ۰/۰۹۶	۰/۶۹۱
	مقدار *P	۰/۲۵۱	۰/۹۴۷	***۰/۹۸۵

ALT: Alanine transaminase

ALP: Alkaline phosphatase

AST: Aspartate aminotransferase

\* سطح معنی‌داری اختلاف بین دو گروه در هر مقطع زمانی بر حسب آزمون t

\*\* سطح معنی‌داری روند تغییرات درون گروهی بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA

\*\*\* سطح معنی‌داری روند تغییرات بین گروهی بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

ناشی از مصرف این داروها در مطالعه‌ی حاضر در مجموع ۱۵/۹ درصد و در گروه شاهد، ۲۷/۳ درصد به دست آمد. طبق مطالعات انجام گرفته، سمیت کبدی ناشی از این داروها در کشور حدود ۲۸/۰-۲۷/۷ درصد برآورد شده است (۵)؛ در حالی که درصد بروز این عارضه در مصرف کنندگان Livercare به ۴/۷ درصد رسید.

هر چند که مخلوط گیاهان دارویی خارمریم، قاصدک، زرشک، زردچوبه و کنگر فرنگی که در قالب قرص Livercare ارائه شده است، تا کنون جهت پیش‌گیری از سمیت کبدی مورد مطالعه قرار نگرفته است، اما تأثیر مصرف تک تک این گیاهان دارویی بر سلامت کبد در برخی مطالعات انسانی و حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است. در یک مطالعه‌ی حیوانی که توسط Eminzade و همکاران انجام گرفت، استفاده از سیلیمارین در کنار داروهای ضد سل، باعث کاهش آنزیم‌های کبدی به میزان قابل توجه و کاهش تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی شد (۱۴).

بررسی سطح آنزیم‌های کبدی در طی دو هفته از شروع درمان ضد سل نشان داد ۷ نفر (۱۵/۹ درصد) از بیماران پیش‌گفته دچار مسمومیت کبدی شدند که ۶ نفر (۲۷/۳ درصد) از گروه شاهد و ۱ نفر (۴/۵ درصد) از گروه مداخله بودند و بروز مسمومیت کبدی در گروه تحت درمان با Livercare به طور معنی‌داری کمتر بود (P = ۰/۰۳۹).

## بحث

مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی تأثیر قرص Livercare (که ترکیبی از گیاهان خارمریم، قاصدک، زرشک، زردچوبه و کنگر فرنگی می‌باشد) در پیش‌گیری از سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل به انجام رسید.

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز Livercare باعث کاهش سطح آنزیم ALT در هفته‌ی دوم درمان شده و موارد بروز مسمومیت کبدی ناشی از مصرف داروهای ضد سل، با تجویز این فرآورده کاهش پیدا می‌کند؛ به طوری که موارد بروز مسمومیت کبدی

زرشک را به تنهایی و در ترکیب با هم در برابر سمیت کبدی حاصل از CCl<sub>4</sub> بررسی نمودند. پس از سه روز، در گروه تیمار شده با مخلوط عصاره‌ها، کاهش قابل توجهی در سطح آنزیم‌های کبدی در مقایسه با گروه شاهد دیده شد. همچنین، ذخایر گلوکوتایون و کاتالاز در این گروه حفظ شد. تغییرات در سطح آنزیم‌های آمینوترانسفراز در گروه‌هایی که هر کدام دریافت کننده‌ی عصاره‌ی یک نوع گیاه بودند، چندان چشم‌گیر نبود (۲۲). از این رو، با توجه به یافته‌های پیش‌گفته، به نظر می‌رسد استفاده از این ترکیب گیاهی، بتواند در کاهش مسمومیت کبدی ناشی از مصرف داروهای ضد سل مؤثر باشد که مکانیسم احتمالی آن، در مجموع اثرات آنتی‌اکسیدانی حاصل از این ترکیبات می‌باشد. در عین حال، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه از جمله کمی حجم نمونه و کوتاه بودن دوره‌ی پی‌گیری، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد. با دقت در نتایج ارائه شده در جدول ۱، می‌توان فهمید که در مورد سایر شاخص‌ها (به جز ALT) نیز به طور کلی، مقادیر کمتر از گروه شاهد می‌باشد؛ هر چند که تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نیست. بنابراین، افزایش حجم نمونه و مدت مطالعه، ممکن است منجر به نتایج بارزتر در مورد اثرات مثبت این ترکیب شود.

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، تعدادی از بیماران دچار عوارض ناشی از مصرف این فراورده شدند که عوارض پیش‌گفته شامل مواردی از تهوع، استفراغ و درد شکمی بود، اما در مجموع، بروز این عوارض در دو گروه درمان و شاهد، اختلاف معنی‌داری نداشت. از عوارض کلی و نادر این گیاهان، می‌توان به اختلال گوارشی (تهوع، اسهال، سوء هاضمه و ...) و واکنش‌های آلرژیک (کهیر، اگزما و خارش) اشاره کرد (۲۳-۲۴).

### نتیجه‌گیری

ترکیب گیاهان خارمریم، قاصدک، زرشک، زردچوبه و کنگر فرنگی، قادر به کاهش سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل می‌باشد. هر چند، مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی بیشتر و مدت طولانی‌تر، جهت تأیید این اثر، ضروری است.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی بیماری‌های عفونی و گرمسیری است که با شماره‌ی ۳۹۷۶۳۰ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و اجرا شد. از این رو، از زحمات این معاونت تقدیر و تشکر می‌گردد.

همچنین، Sheikuduman و همکاران در مطالعه‌ی حیوانی دیگری نشان دادند که در Rat‌های تیمار شده با سیلیمارین، فعالیت آمینوترانسفرازها، آلکالین فسفاتاز و مقدار بیلی‌روبین به میزان قابل توجهی در مقایسه با گروهی که سیلیمارین دریافت نکردند، کاهش یافت (۱۵). Shaker و همکاران، طی مطالعه‌ی روی Rat ۳۰ نر که عملکرد کبدشان تحت تأثیر Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) مختل شده و به دنبال آن ذخایر گلوکوتایون (Glutathione یا GSH) کاهش و سطح آنزیم‌های ALT، AST، ALP افزایش یافته بود، انجام دادند که طی آن، پس از تجویز عصاره‌ی گیاه خارمریم به این Rat‌ها، سطح آنزیم‌های پیش‌گفته کاهش یافت (۱۶).

در ارتباط با اثرات زردچوبه، در مطالعه‌ی حیوانی انجام شده توسط Kumar، اثرات حفاظت کبدی این گیاه در برابر آسیب کبدی ناشی از پاراستامول در Rat‌ها نشان داده شد (۸). در مطالعه‌ی حیوانی دیگر، EL-Ansary و همکاران نشان دادند که آسیب کبدی ناشی از شست‌وزوما مانسونی در موش‌های تیمار شده با عصاره‌ی زردچوبه به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد (۱۷).

در ارتباط با تأثیر کنگر فرنگی، حیدریان و رفیعیان کویایی طی مطالعه‌ی روی Rat ۳۲ با آسیب کبدی ناشی از سرب، نشان دادند در Rat‌های تیمار شده با عصاره‌ی هیدروآلتولی کنگر فرنگی، به میزان قابل توجهی سطح آنزیم‌های کبدی و MDA (مالون‌دی‌آلدئید) کاهش می‌یابد (۱۸). فلاح‌حسینی و همکاران، در یک مطالعه‌ی حیوانی، به اثرات محافظ کبدی عصاره‌ی حاصل از برگ کنگر فرنگی در مقابل آسیب کبدی ناشی از CCl<sub>4</sub> پی‌بردند (۱۰).

در خصوص تأثیر گیاه قاصدک، در مطالعه‌ی حیوانی انجام شده توسط Ahmad و همکاران، اثرات محافظ کبدی قاصدک در مقابل سمیت کبدی CCl<sub>4</sub> مشخص شده است (۱۹). همچنین، You و همکاران، در مطالعه‌ی اثرات حفاظت کبدی عصاره‌ی آبی ریشه‌ی قاصدک در مقابل آسیب کبدی ناشی از الکل در موش را به اثبات رساندند. ترکیبات موجود در این گیاه، از طریق بالا بردن فعالیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها، باعث کاهش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی و فعالیت لاکتات دهیدروژناز می‌شود (۲۰).

در مورد اثرات زرشک، در مطالعه‌ی حیوانی انجام شده توسط Hermenean و همکاران، اثرات حفاظتی زرشک در مقابل آسیب کبدی ناشی از CCl<sub>4</sub> نشان داده شد؛ چنان که سطح آمینوترانسفرازها و مالون‌دی‌آلدئید در موش‌های تیمار شده با عصاره‌ی ریشه‌ی این گیاه کاهش یافت و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان طبیعی باقی ماند (۲۱). فلاح‌حسینی و همکاران، در یک مطالعه، اثر حفاظت کبدی عصاره‌ی گیاهان کنگر فرنگی، قاصدک و

## References

- Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(2): 192-202.
- Possuelo LG, Castelan JA, de Brito TC, Ribeiro AW, Cafrune PI, Picon PD, et al. Association of slow N-acetyltransferase 2 profile and anti-TB drug-induced hepatotoxicity in patients from Southern Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(7): 673-81.
- Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Rasoolinejad M, Rezaie L, Etmnani M. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. *DARU J Pharm Sci* 2015; 17(3): 163-7.
- Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(10): 1235-8.
- Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(7): 916-9.
- Liu Q, Garner P, Wang Y, Huang B, Smith H. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: Systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health* 2008; 8: 365.
- Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(2): 139-43.
- Kumar A. A review on hepatoprotective herbal drugs. *Int J Res Pharm Chem* 2012; 2(1): 96-102.
- Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern Med Rev* 2009; 14(3): 226-46.
- Fallah Huseini H, Mahmpudabady A, Ziai S, Mehrasma M, Alavian S, Kianbakht S, et al. The effects of taraxacum officinale L. and berberis vulgaris L. root extracts on carbon tetrachloride induced liver toxicity in rats. *J Med Plants* 2010; 9(6): 45-52.
- Speroni E, Cervellati R, Govoni P, Guizzard S, Renzulli C, Guerra MC. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *J Ethnopharmacol* 2003; 86(2-3): 203-11.
- Fallah Huseini H, Zareei Mahmoudabady A, Ziai S, Mehrasma M, Alavian S, Mehdizadeh M, et al. The effects of *Cynara scolymus* L. Leaf and *Cichorium intybus* L. root extracts on carbon tetrachloride induced liver toxicity in rats. *J Med Plants* 2011; 10(37): 33-40.
- Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytother Res* 2008; 22(8): 999-1012.
- Eminzade S, Uraz F, Izzettin FV. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. *Nutr Metab (Lond)* 2008; 5: 18.
- Sheikuduman MS, Chetty C, Ramkanth DS, Rajan VST, Kumar K, Karunakaran G. Hepatoprotective Herbs- A Review. *Int J Res Pharm Sci* 2010; 1(1): 1-5.
- Shaker E, Mahmoud H, Mnaa S. Silymarin, the antioxidant component and *Silybum marianum* extracts prevent liver damage. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(3): 803-6.
- El-Ansary AK, Ahmed SA, Aly SA. Antischistosomal and liver protective effects of *Curcuma longa* extract in *Schistosoma mansoni* infected mice. *Indian J Exp Biol* 2007; 45(9): 791-801.
- Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. Protective effect of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat. *Pharm Biol* 2013; 51(9): 1104-9.
- Ahmad D, Gulfracz M, Ahmad MS, Nazir H, Gul H, Asif S. Protective action of *Taraxacum officinale* on CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity in rats. *Afr J Pharm Pharmacol* 2014; 8(30): 775-80.
- You Y, Yoo S, Yoon HG, Park J, Lee YH, Kim S, et al. In vitro and in vivo hepatoprotective effects of the aqueous extract from *Taraxacum officinale* (dandelion) root against alcohol-induced oxidative stress. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(6): 1632-7.
- Hermenean A, Popescu C, Ardelean A, Stan M, Hadaruga N, Mihali CV, et al. Hepatoprotective effects of *Berberis vulgaris* L. extract/beta cyclodextrin on carbon tetrachloride-induced acute toxicity in mice. *Int J Mol Sci* 2012; 13(7): 9014-34.
- Fallah Huseini H, Zareei Mahmoudabady A, Naghdi Badi H, Alavian S, Mohammadi Savadroodbari R, Mehdizadeh M. The protective effect of medicinal herbs extracts including *Cynara scolymus* L., *Cichorium intybus* L. *Taraxacum officinale* L. and *Berberis vulgaris* L. in single and in combination form in CCl<sub>4</sub> induced rat liver toxicity. *J Med Plants* 2012; 11(41): 78-85.
- Mulrow C, Lawrence V, Jacobs B, Dennehy C, Sapp J, Ramirez G, et al. Milk thistle: Effects on liver disease and cirrhosis and clinical adverse effects. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2000; (21): 1-3.
- Zhang J, Kang MJ, Kim MJ, Kim ME, Song JH, Lee YM, et al. Pancreatic lipase inhibitory activity of *taraxacum officinale* in vitro and in vivo. *Nutr Res Pract* 2008; 2(4): 200-3.

## The Effects of Livercare Tablet [Combination of Milk Thistle, Dandelion, Barberry, Tumeric (Curcumin), and Artichoke] in Prevention of Anti-Tuberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity: A Randomized Controlled Clinical Trial

Mohammadreza Yazdani<sup>1</sup>, Mansour Baninemati<sup>2</sup>, Farzin Khorvash<sup>3</sup>, Behrouz Ataei<sup>4</sup>, Rasool Soltani<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Hepatotoxicity is a serious complication of anti-tuberculosis drugs, and so far, no ideal preventive measure has been suggested for it. The aim of this study was determining the effects of Livercare tablet [combination of milk thistle, dandelion, barberry, turmeric (curcumin), and artichoke] in the prevention of hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis drugs.

**Methods:** In a randomized controlled clinical trial study, 44 patients with pulmonary tuberculosis were divided into two groups of 22 patients. In the first group (intervention group), Livercare tablets made by HealthAid Company were prescribed twice a day for 2 weeks at the same time with the start of anti-tuberculosis drugs. In the second group (control group), only standard anti-tuberculosis treatment was prescribed. The incidence of hepatotoxicity was determined and compared between the two groups.

**Findings:** Examination of liver enzyme levels during two weeks from the start of anti-tuberculosis treatment showed that 7 patients (15.9%) had hepatotoxicity, of which 6 (27.3%) were in the control group and 1 (4.5%) in the intervention group. The incidence of hepatotoxicity was significantly lower in the intervention group ( $P = 0.039$ ).

**Conclusion:** Concomitant use of the herbal drug Livecare seems to reduce the hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs significantly.

**Keywords:** Anti-tuberculosis drug; Hepatotoxicity; Prevention; Livercare

**Citation:** Yazdani M, Baninemati M, Khorvash F, Ataei B, Rasool Soltani R. **The Effects of Livercare Tablet [Combination of Milk Thistle, Dandelion, Barberry, Tumeric (Curcumin), and Artichoke] in Prevention of Anti-Tuberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity: A Randomized Controlled Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2021; 38(597): 804-810.

1- Assistant Professor, Department of Infectious and Tropical Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Infectious and Tropical Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Nosocomial Infections Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Rasool Soltani, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: soltani@pharm.mui.ac.ir