

بررسی اثر عصاره بذر گیاه دارویی خارمریم (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) بر سیروز

کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن

حسن فلاح حسینی^{۱*}، سید مؤید علویان^۲، طیبه تولیت^۳، امیرحسین جمشیدی^۴، رامین حشمت^۵،

حسنعلی نقدی بادی^۶، موسی خانی^۷

- ۱- استادیار پژوهش، گروه پژوهشی فارماکولوژی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
 - ۲- دانشیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج) و مرکز هپاتیت تهران
 - ۳- استادیار، گروه داروسازی صنعتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - ۴- دستیار تخصصی فارماکونوزی و عضو هیات علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
 - ۵- دستیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - ۶- مربی پژوهش، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، دانشجوی دکتری رشته زراعت دانشگاه تربیت مدرس، تهران
 - ۷- مربی پژوهش، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
- *آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر غربی، پلاک ۹۷، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، صندوق پستی: ۱۴۴۶ - ۱۳۱۴۵، تلفن: ۶۴۶۲۱۷۹ (۰۲۱)، نمابر: ۶۴۶۵۵۵۴ (۰۲۱)

پست الکترونیک: huseini_fallah@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۳/۱۰/۲۰

چکیده

مقدمه: سیروز مرحله نهایی ضایعات کبدی با علل مختلفی از جمله ویروس‌ها می‌باشد که بعضاً چندین سال بدون بروز هیچ‌گونه علامتی در بیمار فعال می‌باشند. در حال حاضر روش‌های درمانی مورد استفاده در بیماری‌های مزمن کبدی قطعی نیستند و دلایلی مانند گران بودن درمان‌های رایج، موثر نبودن در همه بیماران، احتمال عود بیماری بعد از قطع دارو، عوارض جانبی بعضاً شدید که منجر به قطع دارو می‌شود موجب شده است که استفاده از گیاهان دارویی توسط پزشکان و بیماران مورد توجه قرار بگیرد.

هدف: عصاره بذر گیاه دارویی خارمریم که به سیلی‌مارین معروف است حاوی ترکیبات فلاونوئیدی با خواص محافظ کبدی است که در طب سنتی به طور گسترده‌ای در درمان اختلالات کبدی تجویز می‌شود. در این طرح هدف بررسی تاثیر عصاره بذر این گیاه دارویی در پیشگیری از پیشرفت سیروز کبدی در مقایسه با دارونما بود.

روش تحقیق: در این کارآزمایی بالینی تاثیر داروی گیاهی سیلی‌مارین در مقایسه با دارونما روی ۶۰ بیمار مبتلا به سیروز کبدی ناشی از هپاتیت B مزمن که با روش‌های درمانی رایج درمان می‌شدند در طی مدت ۱۲ ماه بررسی شد. بیماران دو گروه قبل و پس از ۱۲ ماه تجویز دارو و دارونما از نظر میزان بهبودی علائم بالینی و شاخص‌های سرولوژیکی از قبیل آسیت، معیار *child-pugh*، میزان بیلی‌روبین، زمان پرترومبین، تعداد پلاکت‌ها و گلبول سفید خون بررسی و با یکدیگر مقایسه گردیدند.

یافته‌ها: نتایج طرح حاکی از آن بود که بیمارانی که به مدت ۱۲ ماه داروی گیاهی سیلی‌مارین مصرف نمودند به طور معنی‌داری از وضعیت معیار *pugh child* بهتر و کاهش آسیت بیشتری نسبت به زمان شروع و همچنین نسبت به گروه دارونما برخوردار بوده و همچنین کاهش معنی‌داری در میزان دو آنزیم کبدی آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز داشتند. ولی در مارک‌های سرولوژی از قبیل میزان بیلی‌روبین، زمان پرترومبین، تعداد پلاکت‌ها و گلبول سفید خون در زمان شروع و بعد از ۱۲ ماه درمان و نسبت به گروه دارونما تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در گروه بیماران دارونما هیچ‌کدام از شاخص‌ها و مارک‌های سرولوژی و بالینی بیماران بعد از ۱۲ ماه در مقایسه با قبل از شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتیجه کلی آنکه در این تحقیق تجویز داروی گیاهی سیلی‌مارین به بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن به مدت ۱۲ ماه موجب بهبودی علائم سیروز کبدی شد. تجویز طولانی مدت این داروی گیاهی به تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به سیروز کبدی جهت بررسی تاثیر آن بر مرگ و میر این نوع بیماران پیشنهاد می‌شود.

کل واژگان: سیروز کبدی، کارآزمایی بالینی، سیلی‌مارین، خارمریم

در این پروژه تحقیقاتی اثر داروی گیاهی سیلی مارین روی بیماران مبتلا به بیماری سیروز کبدی ناشی از هپاتیت مزمن B که با روش‌های درمانی رایج درمان می‌شدند در مقایسه با دارونما انجام شد.

مواد و روش‌ها

مواد

قرص ۱۴۵ میلی گرمی سیلی مارین و قرص دارونما به صورت هم‌شکل در پژوهشکده گیاهان دارویی و دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران ساخته شد.

انتخاب نمونه

تعداد ۶۰ نفر بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن از هر دو جنس

میان ۵۰۰ بیمار مبتلا به بیماری کبدی که به مرکز هپاتیت تهران مراجعه کردند بر اساس معیارهای تشخیصی، مبتلا به سیروز شناخته شده طی یک دوره ۶ ماهه انتخاب و وارد مطالعه شدند. بیوپسی کبد در راس معیارهای تشخیصی دال بر سیروز قرار داشت. تشخیص سیروز بر اساس پاتولوژی و یا مجموعه علائم بالینی، آزمایشگاهی، سونوگرافی شکم و آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش داده می‌شد و بیماران دارای معیارهای تشخیصی سیروز وارد مطالعه شدند.

بررسی بالینی

بیماران جهت کارآزمایی بالینی به طور تصادفی در دو گروه سیلی مارین و دارونما تقسیم شدند. در گروه سیلی مارین از روش درمانی رایج به اضافه قرص سیلی مارین به صورت سه بار در روز هر بار یک قرص همراه با غذا تجویز شد. در گروه دارونما بیماران تحت درمان رایج هپاتیت مزمن مشابه با گروه آزمایش به اضافه قرص دارونما با الگوی مصرف کاملاً مشابه بیماران گروه سیلی مارین قرار گرفتند. بیماران هر دو ماه یک بار جهت بررسی میزان تحمل درمان، عوارض احتمالی، تعداد قرص‌های مصرفی و میزان پذیرش درمان ویزیت می‌شدند. بیماران هر دو گروه قبل از شروع درمان و سپس بعد

سیروز کبدی در واقع مرحله پایانی و غیر قابل برگشت تعدادی از بیماری‌های مزمن کبدی است که اکثراً بدون هیچ‌گونه علامت مشهودی در بیمار فعال و سپس با گسترش پروسه فیروز کبدی موجب نارسایی شدید عملکرد کبدی و در صورت عدم پیشگیری منجر به مرگ بیمار می‌شود. در بیماری‌های مزمن کبدی مبتلایان علایمی را مانند درد در اطراف کبد، تهوع، بی‌اشتهایی، خستگی، زردی پوست و ادرار پررنگ مشاهده می‌کنند. به هر حال نوع و پیشرفت بیماری را می‌توان با آزمایش خون و بیوپسی کبد تشخیص داد [۱،۲].

پیش‌آگهی و درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی که نهایتاً منجر به سیروز می‌شوند متفاوت است و در مرحله پیشرفته آن، پیوند کبد مدنظر قرار می‌گیرد که دارای شرایط سخت و هزینه‌های بسیار زیادی است [۲]. در حال حاضر روش‌های درمانی مورد استفاده در بیماری‌های مزمن کبدی قطعی نیست. در مورد هپاتیت مزمن C همه بیماران به درمان رایج با اینترفرون پاسخ نمی‌دهند و در مورد هپاتیت مزمن B فقط تعدادی از بیماران به درمان‌های رایج با اینترفرون پاسخ داده‌اند [۳]. در بسیاری از بیماران، وجود عوارضی مانند کم‌خونی، بیماری‌های خونریزی دهنده و کاهش گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها منجر به عدم توانایی استفاده از اینترفرون گشته است [۱،۴]. همه این عوامل از یک طرف و عوارض ناشی از استفاده دراز مدت از داروها و مقرون به صرفه نبودن آنها برای بسیاری از بیماران از طرف دیگر، موجب گشته است تا تمایل به استفاده از گیاهان دارویی مدنظر قرار بگیرد [۴].

در این میان، عصاره گیاه دارویی سیلی مارین که دارای خواص محافظ کبدی است و در طول سالیان متمادی به روش سنتی در درمان اختلالات و بیماری‌های کبدی و گوارشی مصرف می‌شود مورد توجه می‌باشد [۵،۶]. این داروی گیاهی که حاوی فلاونوئیدهای متعدد است کبد را در برابر انواع مسمومیت‌ها از جمله قارچ آمانیتا، الکل، استامینوفن و مواد شیمیایی گالاکتوزآمین و تتراکلریدکربن محافظت می‌نماید [۷،۸،۹].

داروی سیلی‌مارین را مصرف نموده و در طول مطالعه هیچ‌گونه عوارض غیرعادی که بتوان به داروی سیلی‌مارین و دارونما ربط داد در آنها مشاهده نشد.

تعداد بیماران در هر گروه ۳۰ نفر (۸ نفر زن در گروه دارونما و ۱۲ نفر زن در گروه سیلی‌مارین) و میانگین سن در گروه

گروه ۵۱/۱۰ سال و در گروه سیلی‌مارین ۴۶/۱۵ سال بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

در این مطالعه داده‌های به دست آمده قبل از شروع مطالعه و ۱۲ ماه بعد از تجویز داروی سیلی‌مارین و دارونما در هر گروه به طور مجزا و همچنین با یکدیگر مقایسه شدند و نتایج حاصل در جداول شماره ۱ الی ۳ خلاصه شده است.

۶ و ۱۲ ماه از نظر وضعیت و نیز میزان بهبودی علائم بالینی و شاخص‌های سرولوژیکی، بررسی و مقایسه شدند. شاخص‌ها و مارکرهای سرولوژیکی و علائم بالینی از قبیل میزان آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلبومین، بیلی‌روبین، زمان پروترومبین، تعداد پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید خون و همچنین وضعیت معیار **child-pugh** و شدت آسیت مورد مقایسه قرار گرفتند.

معیار child-pugh: این معیار شامل پنج نشانگر از جمله اختلالات مغزی^۱، شدت آسیت^۲، میزان غلظت آلبومین و بیلی‌روبین و مدت زمان انعقاد خون است. به هر کدام از این پارامترها امتیاز ۱ الی ۳ بستگی به شدت و میزان آنها داده می‌شود که مجموع این امتیازها بین ۵ الی ۱۵ است. امتیاز ۵ الی ۶ سطح **A**، ۷ الی ۹ سطح **B** و بزرگتر از ۹ سطح **C** نام گذاری می‌شود [۱۴].

آنالیز داده‌ها

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط کامپیوتر از نرم‌افزار **SPSS** استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی با توجه به توزیع آنها از آزمون‌های پارامتریک نظیر **t-test** و یا غیر پارامتریک و برای متغیرهای کیفی در بین گروه‌ها از معیار **chi-square** استفاده گردید. برای بررسی اختلافات سطح معنی‌داری برابر $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

در گروه بیمارانی که داروی سیلی‌مارین تجویز شد دو نفر از بیماران یکی بعد از یک هفته و دیگری بعد از یک ماه فوت نمود و یک نفر از همکاری صرف‌نظر نمود که از دور مطالعه خارج شدند. در گروه بیمارانی که دارونما تجویز شد دو نفر یکی به علت فوت و دیگری به علت عدم همکاری از مطالعه خارج شدند. بیماران در هر دو گروه به طور مرتب دارونما و

¹ encephalopathy

² Ascites

آسیت به تجمع مایعات در شکم اطلاق می‌گردد که از خروج بخش مایع خون از جدار عروق ناشی می‌شود و بسته به شدت آن به صورت شدید، متوسط، خفیف و بدون آسیت امتیازبندی می‌شود.

جدول شماره ۱- مقایسه میانگین میزان آسیت در گروه‌های ۳۰ نفری بیماران در شروع و بعد از ۱۲ ماه مصرف داروی گیاهی سیلی‌مارین و دارونما

گروه‌های آزمایشی	آسیت در شروع و بعد از ۱۲ ماه							
	بدون آسیت		آسیت خفیف		آسیت متوسط		آسیت شدید	
	شروع	بعد از ۱۲ ماه	شروع	بعد از ۱۲ ماه	شروع	بعد از ۱۲ ماه	شروع	بعد از ۱۲ ماه
دارونما	۱۰ (۳۳/۳ درصد)	۸ (۲۶/۷ درصد)	۸ (۴۳/۳ درصد)	۸ (۲۶/۷ درصد)	۷ (۲۳/۳ درصد)	۷ (۲۳/۳ درصد)	۵ (۱۶/۷ درصد)	۷ (۲۳/۳ درصد)
سیلی‌مارین	۸ (۲۶/۷ درصد)	۱۰ (۳۳/۳ درصد)	۱۱ (۳۶/۶ درصد)	۱۰ (۳۳/۳ درصد)	۵ (۱۶/۷ درصد)	۷ (۲۳/۳ درصد)	۶ (۲۰/۰ درصد)	۳ (۱۰/۱ درصد)

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین میزان معیار Child-pugh در گروه‌های ۳۰ نفری بیماران در شروع و بعد از ۱۲ ماه مصرف داروی گیاهی سیلی‌مارین و دارونما

گروه‌های آزمایشی	child-pugh score در شروع و بعد از ۱۲ ماه					
	"A"		"B"		"C"	
	شروع	بعد از ۱۲ ماه	شروع	بعد از ۱۲ ماه	شروع	بعد از ۱۲ ماه
دارونما	۹ (۳۰/۰ درصد)	۷ (۲۳/۳ درصد)	۱۲ (۴۰/۰ درصد)	۶ (۲۶/۷ درصد)	۱۱ (۳۶/۶ درصد)	۱۱ (۳۶/۶ درصد)
سیلی‌مارین	۷ (۲۳/۳ درصد)	۱۳ (۴۳/۳ درصد)	۸ (۲۶/۷ درصد)	۱۰ (۳۳/۳ درصد)	۸ (۲۶/۷ درصد)	۸ (۲۶/۷ درصد)

جدول شماره ۳- مقایسه میانگین میزان مارکرهاي سرولوژیکی در گروه‌های ۳۰ نفری بیماران در شروع و بعد از ۱۲ ماه مصرف داروی گیاهی سیلی‌مارین و دارونما

مارکرهاي سرولوژیکی	Mean ±SD		Mean ±SD	
	سیلی‌مارین در شروع	سیلی‌مارین بعد از ۱۲ ماه	دارونما در شروع	دارونما بعد از ۱۲ ماه
آلانین آمینوترانسفراز (U/L)	۵۷/۲*	۸۹/۲	۹۲/۸	۷۲/۰
آسپاراتات آمینوترانسفراز (U/L)	۳۸/۵*	۸۱/۰	۷۲/۳	۵۱/۱
بیلی‌روبین (mg/dl)	۲/۳	۲/۲	۲/۴	۳/۴
آلبومین (g/dl)	۳/۱	۳/۲	۳/۵	۳/۴
زمان پروترومبین (s)	۱۱۲/۱	۱۱۲/۰	۱۵/۳	۱۱۲/۴
پلاکت (mm ³) × ۱۰۰۰	۱۱۹/۹	۱۲۱/۱	۱۳۳/۱	۱۳۲/۷
گلبول سفید (mm ³)	۱۲۰۵۰/۰	۵۵۰۵/۱	۵۲۹۱/۱	۵۵۰۸/۹

• میزان تغییرات با $p < 0/05$ معنی‌دار بود

از معیار **child - pugh** بودند. بعد از مصرف داروی سیلی‌مارین به مدت ۱۲ ماه از این تعداد بیمار ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) دارای امتیاز **A**، ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) دارای امتیاز **B** و ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) دارای امتیاز **C** بودند. بررسی آماری نشان داد که میزان تغییرات و بهبود معیار **child - pugh** بعد از ۱۲ ماه در مقایسه با قبل از شروع مطالعه و همچنین در مقایسه با دارونما معنی‌دار ($p=0/001$) بوده است.

ALT (آلانین آمینوترانسفراز سرم): در گروه بیمارانی که سیلی‌مارین مصرف کرده بودند میانگین میزان **ALT** سرم بعد از ۱۲ ماه در مقایسه با قبل از شروع مطالعه و همچنین در مقایسه با دارونما به طور معنی‌داری ($p=0/014$) کاهش یافت، ولی در گروه دارونما تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

AST (آسپارات آمینوترانسفراز سرم): در گروه بیمارانی که سیلی‌مارین مصرف کرده بودند میانگین میزان **AST** سرم بعد از ۱۲ ماه در مقایسه با قبل از شروع مطالعه و همچنین در مقایسه با دارونما به طور معنی‌داری ($p=0/007$) کاهش یافت، ولی در گروه دارونما تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در گروه سیلی‌مارین و دارونما میانگین میزان بیلی‌روبین، آلومین، زمان پروترومبین، شمارش پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید خون در پایان مطالعه در مقایسه با زمان شروع مطالعه و در مقایسه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند.

بحث

در این طرح داروی گیاهی سیلی‌مارین که دارای ترکیبات فلاونوئیدی با خواص محافظ کبدی می‌باشد جهت کنترل پیشرفت بیماری سیروز کبدی در مقایسه با دارونما به مدت ۱۲ ماه به بیماران سیروز کبدی ناشی از هپاتیت مزمن **B** تجویز شد. در بیمارانی که داروی گیاهی سیلی‌مارین مصرف کرده بودند غلظت دو آنزیم کبدی **Alt** و **Ast** به طور معنی‌داری کاهش یافت و همچنین شدت آسیب و وضعیت معیار **child-pugh** در این بیماران به طور معنی‌داری بهبود یافت. با توجه به تاثیر مثبت داروی گیاهی سیلی‌مارین در بهبودی وضعیت بیماران مبتلا به سیروز کبدی شناخت رابطه

آسیت: نتایج نشان داد که از تعداد ۳۰ نفر بیمار در گروه دارونما در شروع آزمایش ۱۰ نفر (۳۳/۳ درصد) بدون آسیت، ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) خفیف، ۷ نفر (۲۳/۳ درصد) متوسط و ۵ نفر (۱۶/۷ درصد) آسیت شدید داشتند که بعد از ۱۲ ماه تجویز دارونما از تعداد ۳۰ نفر بیمار ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) بدون آسیت، ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) خفیف، ۷ نفر (۲۳/۳ درصد) متوسط و ۷ نفر (۲۳/۳ درصد) آسیت شدید داشتند. بررسی آماری نشان داد که میزان تغییرات آسیت بعد از ۱۲ ماه در گروه دارونما در مقایسه با قبل از شروع آزمایش معنی‌دار نبوده است.

در گروه سیلی‌مارین از تعداد ۳۰ بیمار قبل از شروع آزمایش ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) بدون آسیت، ۱۱ نفر (۳۶/۶ درصد) خفیف، ۵ نفر (۱۶/۷ درصد) متوسط و ۶ نفر (۲۰/۰ درصد) آسیت شدید داشتند که بعد از ۱۲ ماه تجویز سیلی‌مارین ۱۰ نفر (۳۳/۳ درصد) بدون آسیت، ۱۰ نفر (۳۳/۳ درصد) خفیف، ۷ نفر (۲۳/۳ درصد) متوسط و ۳ نفر (۱۰/۱ درصد) از آنها آسیت شدید داشتند. بررسی آماری نشان داد که میزان آسیت بعد از ۱۲ ماه در مقایسه با قبل از شروع مطالعه و همچنین در مقایسه با دارونما به طور معنی‌داری ($p=0/032$) کاهش یافته است.

معیار child - pugh: از تعداد ۳۰ بیمار در گروه دارونما قبل از شروع آزمایش ۹ نفر (۳۰/۰ درصد) دارای امتیاز **A**، ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) دارای امتیاز **B** و ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) دارای امتیاز **C** از آزمون **child - pugh** بودند.

بعد از ۱۲ ماه مصرف دارونما از این تعداد بیمار ۷ نفر (۲۳/۳ درصد) دارای امتیاز **A**، ۱۲ نفر (۴۰/۰ درصد) دارای امتیاز **B** و ۱۱ نفر (۳۶/۶ درصد) دارای امتیاز **C** از معیار **child - pugh** بودند. بررسی آماری نشان داد که میزان تغییرات معیار **child - pugh** بعد از ۱۲ ماه تجویز دارونما در مقایسه با قبل از شروع آزمایش معنی‌دار نبوده است.

از تعداد ۳۰ بیمار در گروه سیلی‌مارین قبل از شروع آزمایش ۷ نفر (۲۳/۳ درصد) دارای امتیاز **A**، ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) دارای امتیاز **B** و ۱۰ نفر (۳۳/۳ درصد) دارای امتیاز **C**

می‌کند [۱۶]. سیلی مارین با تحریک پروتئین‌سازی، موجب بازسازی سلول‌های کبدی می‌شود [۱۷]. به علاوه کبد مرکز اصلی جهت متابولیسم لیپوپروتئین‌ها می‌باشد و در نتیجه در بیماری کبدی اختلالاتی مانند اکسیداسیون اسید چرب اشباع نشده توسط رادیکال آزاد، تجزیه فسفولیپید و تغییر در ساخت و آزاد سازی لیپوپروتئین‌ها مشاهده می‌شود. ادعا شده است که این اختلالات در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها عامل اصلی اکثر مشکلات سلولی و متابولیسمی بدن ناشی از بیماری کبدی می‌باشد که ممکن است توسط سیلی مارین مهار شود [۹، ۱۸]. لانگ و همکارانش ادعا می‌کنند که تقویت سیستم ایمنی

بین بیماری سیروز کبدی و مکانیسم اثر داروی گیاهی سیلی مارین ضروری به نظر می‌رسد.

در اکثر بیماری‌های مزمن کبدی حتی اگر عامل بیماری نیز برطرف شده باشد، اختلالات ایجاد شده از قبیل التهاب، نکروز، فیروز سلول‌های کبدی و دیگر اختلالات متابولیسمی منجر به افزایش فشار خون (گردش خون پورت)، آسیت و افزایش لیپید پر اکسیداسیون شده که می‌توانند منجر به پیشرفت ضایعات کبدی و در نهایت سیروز کبدی شوند. در نتیجه در بیماری‌های مزمن کبدی عموماً هدف بهبودی علائم و عوارض ناشی از اختلالات کبدی و جلوگیری از تشدید بیماری (درمان نگهدارنده) می‌باشد.

اثر محافظت کبدی سیلی مارین در تحقیقات انسانی و حیوانی متعددی گزارش شده است. آسیب کبدی توسط موادی مانند تتراکلرید کربن، گالاکتوزآمین و الکل ایجاد می‌شود، سیلی مارین کبد را در برابر این مواد محافظت می‌کند [۷، ۸، ۹]. در مطالعات بالینی مصرف سیلی مارین در درمان بیماری‌های کبدی از جمله: هپاتیت ویروسی و سمی مزمن، کبد چرب (به دلیل مواد شیمیایی و الکل) و التهاب مجرای صفرا، اثرات شفافبخش نشان داده است [۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴]. یکی از مهمترین اثر محافظت کبدی سیلی مارین در مهار مسمومیت شدید توسط قارچ‌های سمی *Amanita phalloides* می‌باشد. آمانیتین و فالودین دو پپتید موجود در قارچ سمی از قوی ترین مواد نابودکننده سلول‌های کبد می‌باشند. سیلی مارین اثر محافظ کبدی ۱۰۰ درصد در برابر این مواد سمی از خود نشان می‌دهد [۱۵].

با توجه به آنکه مکانیسم اثر سیلی مارین در بدن به طور کامل شناخته نشده، گزارش شده است که سیلی مارین احتمالاً به طرق مختلف اثرات خود را روی سلول‌های کبد و متابولیسم بدن اعمال می‌کنند. سیلی مارین به گیرنده غشای سلول‌های کبد که مسؤل جذب مواد سمی می‌باشند متصل و با تغییر در ترکیبات فسفولیپید گیرنده غشا، از جذب مواد سمی توسط سلول پیشگیری می‌کند. سیلی مارین به علت آنکه یک آنتی‌اکسیدان قوی است (چند برابر خاصیت آنتی‌اکسیدان ویتامین E) با مهار لیپید پراکسیداسیون مخصوصاً در سلول‌های کبد از اختلالات متابولیسمی این سلول‌ها پیشگیری

سلولی کبد میتواند آسیب وارده به سلول‌های کبدی را مهار و از پیشرفت سیروز کبدی پیشگیری نماید [۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴]. در حقیقت سیلی‌مارین بدون توجه به عوامل ایجاد کننده سیروز، سلول‌های کبد را در برابر هر گونه آسیب نابودکننده حاد یا مزمن محافظت می‌کند [۱۴].

نتیجه کلی آنکه در این تحقیق تجویز داروی گیاهی سیلی‌مارین به بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن به مدت ۱۲ ماه موجب بهبودی علائم سیروز کبدی شد و این اثر احتمالاً به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، تثبیت غشای سلول کبدی، ضدالتهابی و تقویت سیستم ایمنی بدن توسط ترکیبات موجود در این داروی گیاهی بوده است.

تضعیف شده بیماران سیروز کبدی توسط سیلی‌مارین ممکن است عامل محافظت کبدی مشاهده شده توسط این دارو باشد [۱۹]. گزارش شده است که سیلی‌مارین باعث افزایش گلوکوتایون کبدی به میزان ۳۵ درصد در فرد عادی می‌شود [۲۰]. این اثر در سلول‌های معده و روده هم مشاهده شده است. گلوکوتایون مسئول سم‌زدایی طیف وسیعی از داروها، مواد و هورمون‌ها می‌باشد در نتیجه این افزایش گلوکوتایون کبدی منجر به افزایش توانایی کبد در سم‌زدایی می‌شود.

با توجه به نتایج این تحقیق و یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی در مورد سیلی‌مارین میتوان ادعا نمود که، سیلی‌مارین به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌لیپید پراکسیداز، آنتی‌فیبروتیک، ضدالتهاب، تنظیم ایمنی بدن، اثر بازسازی

منابع

1. علویان سید مؤید، سالی شهناز. مروری بر هپاتیت C و نحوه برخورد با آن. *مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران*. ۱۳۷۹، دوره ۱۸، شماره ۱.
2. علویان سید مؤید، ملک‌زاده رضا. گزارش مرکز تحقیقات گوارش و کبد تهران. انتشارات مرکز تحقیقات گوارش و کبد. ۱۳۷۱.
3. Hoofnagle JH and Di Bisceglie AM. Treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med*. 1997; 33 (12): 347-512.
4. Patrick LND. Hepatitis C: Epidemiology and review of complementary/alternative medicine treatments. *Alter. Med. Rev*. 1999; 4 (4): 220-238.
5. فلاح حسینی حسن، علویان سید مؤید. پیشگیری و درمان هپاتیت C با داروهای مکمل و گیاهی. *فصلنامه گیاهان دارویی*. ۱۳۸۱، شماره ۴، صفحه ۱۲-۱.
6. Castelman M. A possible remedy for liver disease. *J. Mother. Jones*. 1999; 10-14.
7. Mourelle M, Muriel p, Favori L, franco T. Prevention of CCl₄ -induced liver cirrhosis by silymarin. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 1989; 3: 183-91.
8. Clot p, Tabone N, Arico S, Albano E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut*. 1994; 35: 1637-43.
9. Halim A-B and El-Ahmady O. Biochemical effect of antioxidants on lipids and liver function in experimentally- induced liver damage. *Ann. Clin. Biochem*. 1997; 34: 656-663
10. Schuppan D, Lang T, Gerling G, Lang-peschlow E. Krumbiegel G, Reicken Eo. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis induced by duct obliteration with ethibloc Z. *Gastroenterol*. 1994; 32: 45-6.
11. Flora K and Hahn M. Milk thistle (*Silybum*

marianum) for the therapy of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (2): 139-43.

12. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern. Med. Rev.* 1998; 12: 410-21.

13. Ferenci p, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* 1989; 9: 105-11.

14. Cabrera C. Milk Thistle: A clinician's report. *Medical Herbalism.* 1994; 6: 11-5.

15. Vogel G, Tuchweber B, Trost W, Mengs U. Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in Beagles. *Toxicol. Appl. pharmacol.* 1984; 73: 355-62.

16. Vogle G. Studies on pharmacodynamics, site and mechanism of action of silymarin the antihepatotoxic principale from *Silybum marianum* (L.) Gaert. *Arzneim.*

Forsch. 1975; 25: 179-185.

17. Schonfeld J.V, Weisbrod B, Muller MK. Silibinin, a plant extract with antioxidant and membrane stabilizing properties, protects exocrine pancreas from cyclosporin toxicity. *CMLS.* 1997; 53: 917-920.

18. McIntyre N. Plasma lipids and lipoproteins in liver diseases. *Gut.* 1987; 19: 526-530.

19. Lang I, Nekam K, Deak G, Ger-gely P, Csomos G. Immunomodulatory and hepatoprotective effects of *in vivo* treatment with free radical scavengers. *Ital. J. Gastroenterol.* 1990; 22: 283-287.

20. Campos R and Garrido A. Silybin dihemisuccinate protects against glutathioine depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Plant Meidca.* 1998; 55: 417-9.