

بررسی اثر سیلی مارین در درمان استئاتوهپاتیت غیر الکلی

ترنگ تقوایی^۱
عادلہ بہار^۲
وحید حسینی^۱
ایرج ملکی^۱
میلاذ کسرائیی^۳

چکیده

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی می‌باشد، که ۳۰ درصد از مردم کشور ما و ۳۰-۵ درصد از مناطق آسیا - اقیانوسیه و ۴۰-۲۰ درصد از جمعیت غرب درگیر می‌باشند. با توجه به شیوع بالای بیماری کبد چرب غیر الکلی و عوارض آن و عدم وجود اطلاعات کافی و مقطعی در رابطه با درمان‌های قطعی آن، این مطالعه با هدف بررسی اثر سیلی مارین بر پیشگیری از پیشرفت روند استئاتوهپاتیت غیر الکلی / کبد چرب غیر الکلی (NAFLD/NASH) انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسو کور است. نحوه انتخاب نمونه‌ها تصادفی ساده و جامعه مورد مطالعه، بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی مراجعه کننده به کلینیک‌های گوارش شهر ساری بود. افراد به‌طور تصادفی با استفاده از جدول تصادفی به دو گروه مورد (گروه A) و شاهد (گروه B) تقسیم شدند به گروه مورد قرص سیلی مارین ۱۴۰ میلی گرم دو بار در روز و به گروه شاهد قرص پلاسبو با شکل و بسته‌بندی کاملاً مشابه، دو بار در روز به مدت ۶ ماه، تجویز گردید. داده‌ها از طریق آزمون Paired T Test، Independent T Test و آزمون کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در انتهای مطالعه، اختلاف میزان کاهش آنزیم‌های کبدی در دریافت کنندگان سیلی مارین نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود همچنین وضعیت سونوگرافی در گروه تحت درمان با سیلی مارین نسبت به گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بهبود یافته بود. همچنین هیچ‌گونه عارضه جانبی با مصرف سیلی مارین در طول مطالعه مشاهده نشد.
استنتاج: با توجه به بهبود واضح آنزیم‌های کبدی در گروه مورد، لذا سیلی مارین در درمان کبد چرب غیر الکلی می‌تواند به‌عنوان دارویی مؤثر مد نظر قرار گیرد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: LRCT138805172308ANL

واژه‌های کلیدی: سیلی مارین، بیماری کبد چرب غیر الکلی، استئاتوهپاتیت غیر الکلی

مقدمه

دنیاست. تعداد افراد مبتلا به سرعت در حال افزایش است، به طوری که بیماری می‌تواند اختلال اپیدمی تلقی

کبد چرب غیر الکلی^۱ (NAFLD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی در امریکا و احتمالاً در

1 Non-Alcoholic fatty liver disease

E-mail: dector_bahar2000@yahoo.com

مؤلف مسئول: عادلہ بہار - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۶/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۹/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۱/۲۳

مطالعات انجام شده، سیلی بین، ماده اصلی فعال در سیلی مارین، سطوح آنزیم‌های کبدی را در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی کاهش داده و از سوی دیگر می‌تواند فیروز کبدی را در ۳۰ درصد از موش‌های دارای کیسه صفرا مسدود شده بهبود بخشد. این ماده دارای اثرات تنظیم‌کنندگی در سطح سلولی و متابولیکی است. بعضی از مطالعات انسانی نشان دادند که Silybin قادر به کاهش مقاومت به انسولین، استئاتوز کبدی و شاخص‌های پلاسمایی فیروز کبدی است. تنها موارد نادری از عوارض جانبی به صورت اختلالات مختصر گوارشی (مثل تهوع، استفراغ، اسهال) و بروز مواردی از آلرژی پوستی در صورت وجود سابقه حساسیت به گیاهان خانواده کیوی دیده شده است (۱۱، ۱۳-۱۵). در بعضی از مطالعات انجام شده در این زمینه اثرات مفید سیلی مارین برای کبد چرب غیر الکلی نشان داده شد ولی در این مطالعات نکاتی چون بررسی عوارض جانبی سیلی مارین، دو سویه کور بودن، توجه به مصرف داروهای موثر بر تغییرات تست کبد و بررسی بیماران از نظر هموکروماتوز جهت عدم ورود به مطالعه، همسان سازی نمونه‌ها از نظر جنس و سن مورد توجه قرار نگرفته بود (۱۸-۱۶). با توجه به شیوع بالای کبد چرب غیر الکلی و عوارض آن و عدم وجود اطلاعات کافی و مقطعی در رابطه با درمان‌های قطعی این بیماری، بر آن شدیم تا مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر سیلی مارین بر پیشگیری از پیشرفت روند استئاتوهپاتیت غیر الکلی / کبد چرب غیر الکلی (NAFLD/NASH) در بیماران فوق مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور می‌باشد که در سال ۸۹-۱۳۸۸ پس از دریافت موافقت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران و کد ثبت IRCT: ۱۳۸۸۰۵۱۷۲۳۰۸ N1 انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه، بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی مراجعه

شود. کبد چرب غیر الکلی تظاهر کبدی سندرم متابولیک است (۱) و یکی از شایع‌ترین دلایل افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماران بدون تظاهر بالینی است (۲). کبد چرب غیر الکلی بیماری نسبتاً پیشرونده و مزمن کبدی است و فرم پیشرفته آن استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) است که یکی از علل اصلی سیروز کریپتوزینیک (تا ۲۰ درصد) محسوب می‌شود (۲، ۳). در مطالعات مختلف ۳۰ درصد مردم کشورمان (۴)، ۴۰-۲۰ درصد از کشورهای صنعتی و ۳۰-۵ درصد از جمعیت آسیا-اقیانوسیه درگیر این بیماری می‌باشند. بیشترین سن درگیری ۴۰ تا ۶۰ سال است (۵). با این وجود کبد چرب غیر الکلی یکی از شایع‌ترین دلایل بیماری‌های کبدی در سنین قبل از بلوغ و دوره بلوغ می‌باشد (۸-۶). این بیماری مزمن کبدی به طور اولیه با چاقی، بیماری‌های متابولیک مثل مقاومت به انسولین یا دیابت شیرین، دیس لیپیدی، افزایش فشار خون و چاقی تنه‌ای در ارتباط است، هر چند که کبد چرب غیر الکلی می‌تواند به عنوان عارضه‌ای از بیماری‌های دیگر مثل هپاتیت مزمن c (HCV) نیز باشد. کبد چرب غیر الکلی در نهایت می‌تواند به سیروز (HCC) منتهی شود. مکانیسم پیشرفت آسیب کبدی در این بیماری آسیب‌های ناشی از ارتشاح چربی، استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون چربی، آپوپتوز و التهاب نکروزان می‌باشد (۹، ۱۰).

درمان کبد چرب غیر الکلی بر پایه اصلاح ریسک فاکتورهایی مثل چاقی، دیابت، چربی خون بالا و بهبود مقاومت به انسولین می‌باشد. درمانی که جهت بیماران فوق انتخاب می‌شود به میزان اثر بخشی، سلامت و هزینه آن بستگی دارد (۱۱). در حال حاضر درمان استاندارد شامل کاهش تدریجی وزن (حداقل ۱۰ درصد) خصوصاً تصحیح چاقی تنه‌ای توسط تغییر شیوه زندگی از طریق افزایش فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی است (۱، ۱۲). از داروهای مورد استفاده در این بیماری می‌توان ویتامین E، متفورمین، لسیتین، بتاکاروتن، ارزودی اکسی کولیک اسید (UDCA)، بتائین و سلنیوم را نام برد. در

رژیم‌های درمانی مشابهی شامل برنامه‌های تغذیه‌ای، ورزشی بودند. بیماران هر سه هفته جهت کنترل مصرف صحیح دارو و ارزیابی عوارض احتمالی (علایم گوارشی، پوستی ...) ویزیت می‌شدند. از همه بیماران خصوصیات دموگرافیک مثل قد، وزن، اندازه گیری و BMI محاسبه و ثبت گردید و مقدار ۵ cc خون (پس از ناشتایی ۱۲ ساعته) جهت اندازه‌گیری قند-لیپید (TG-AST) و Chol-LDL-HDL و آنزیم‌های کبدی (AST-ALT) گرفته شد. کلیه آزمایشات در یک آزمایشگاه انجام شدند آزمایشات Chol⁸, TIBC⁹, Alb⁹, Fe¹⁰, AST¹, ALT², TG³, FBS⁴, HDL⁵, LDL⁷, total با کیت بیوسیستم اسپانیا و دستگاه هیتاچی ۹۱۷ آلمان انجام شد. ANA¹¹ با روش ایمونو فلورسنت (IFA) و کیت HEP II آلمانی انجام شد. AMA¹² با روش ایمونو فلورسنت (IFA) و کیت HEP II آلمانی انجام شد. ASMA¹³ با روش ایمونو فلورسنت (IFA) و کیت HEP II آلمانی انجام شد. PT با کیت stago انگلیسی و دستگاه کوآگولومتر stago انگلیسی، برای رد بیماری اتوایمیون انجام شد. بیماران هر ماه توسط کارورز همکار طرح جهت ارزیابی مصرف صحیح دارو و بررسی بروز عوارض دارو ویزیت می‌شدند و در نهایت پس از ۶ ماه از نظر وزن، BMI، FBS، TG، تست‌های کبدی (ALT و AST)، سونوگرافی کبد و ارزیابی پاسخ به درمان (هدف از پاسخ به درمان نرمال شدن آنزیم‌های کبدی بود) بررسی مجدد شدند (سونوگرافی در هر دو نوبت توسط یک دستگاه (اولتراسونیکس sonix- ساخت کانادا) و رادیولوژیستی که اطلاعی از نوع درمان نداشت، انجام گردید). کبد چرب در سونوگرافی به سه دسته شدید (افزایش قابل توجه اکوژنیسیته کبد همراه نفوذ ضعیف اشعه به ناحیه خلفی لوب راست کبد و عدم مشاهده یا مشاهده نامطلوب دیافراگم و عروق داخل کبدی)، متوسط (افزایش متوسط اکوژنیسیته کبد به صورت منتشر به همراه نقص مختصر در مشاهده دیافراگم و عروق داخل کبدی) و خفیف (افزایش مختصر

کننده به کلینیک‌های گوارش شهر ساری بودند. تعداد بیماران بر اساس مطالعات قبلی ۴۱ نفر تعیین شد (۱۶). از ۴۱ بیمار وارد شده به مطالعه، ۲۱ بیمار سیلی مارین (گروه مورد) و ۲۰ بیمار دیگر پلاسبو (گروه شاهد) دریافت کردند. معیارهای ورود به مطالعه، افراد بالای ۲۰ سال مبتلا به کبد چرب غیر الکلی با آنزیم کبدی افزایش یافته که نسبت $\frac{ALT}{AST} < 1$ بود و در سونوگرافی کبد چرب تأیید شده داشتند. شرایط خروج از مطالعه، ابتلا به هپاتیت ویروسی و یا اتوایمیون، دیابت، بارداری و شیردهی، مصرف داروهای موثر بر تست‌های کبدی طی ۲ ماه اخیر (استاتین‌ها، گلیتازون‌ها، کلرپرومازین، Vit E، OCP استروئیدهای آنابولیک، تیونامیدها، ...)، هموکروماتوز، سیروز، مصرف الکل، بیماری‌های عفونی بود. همچنین دو گروه از نظر وزن و آنزیم‌های کبدی در ابتدای مطالعه همسان شده بودند.

روش اجرای طرح بدین شکل بود که پس از انتخاب بیماران واجد شرایط، افراد به طور تصادفی با استفاده از جدول تصادفی به دو گروه مورد A و شاهد B تقسیم شدند و در هر گروه جهت همسان سازی سنی بیماران به دو دسته بالای ۴۰ سال و زیر ۴۰ سال و بر اساس یافته‌های سونوگرافی نیز به دو دسته با درجه شدید و خفیف تا متوسط تقسیم شدند. جهت از بین رفتن تورش ۰/۰۳ سونوگرافی بیماران توسط یک پزشک و یک دستگاه انجام شده بود برای همسان سازی نمایه توده بدنی (Body Mass Index: BMI) در هر دو گروه مورد و شاهد بیماران به دسته‌های با BMI زیر ۳۰ و بالای ۳۰ دسته‌بندی شدند. براساس نتایج حاصله در مطالعات گذشته (۱۶) به گروه مورد قرص سیلی مارین ۱۴۰ میلی گرم دو بار در روز و به گروه شاهد قرص پلاسبو با شکل و بسته بندی کاملاً مشابه دو بار در روز به مدت ۶ ماه توسط فردی که blind (بی اطلاع) نسبت به نوع دارو است، تجویز گردید. دارو و پلاسبو توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه و کدگذاری شدند. گروه شاهد و مورد هر دو تحت

از شروع درمان در گروه مورد، $14/62 \pm 82/57$ و در گروه شاهد $11/11 \pm 78/8$ بود ($p=0/36$). به عبارتی در ابتدای مطالعه قبل از شروع درمان دو گروه از نظر وزن اولیه همسان سازی گردیده بودند. در پایان مطالعه میانگین وزن بیماران گروه مورد، $14/7 \pm 78/59$ و گروه شاهد، $8/93 \pm 77/43$ بود ($p=0/79$) لذا بین وزن پایان درمان در دو گروه تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد. بر اساس شدت بیماری در سونوگرافی به عمل آمده قبل از شروع درمان در گروه مورد، ۱۸ نفر (۸۶ درصد) با درجه خفیف تا متوسط و ۳ نفر (۱۴ درصد) با درجه شدید بوده اند و در گروه شاهد ۱۷ نفر (۸۵ درصد) با درجه خفیف تا متوسط و ۳ نفر (۱۵ درصد) با درجه شدید بوده اند ($p=0/98$).

سونوگرافی پس از ۶ ماه درمان، در گروه مورد (تحت درمان با سیلی مارین) ۱۰ نفر (۵۹ درصد) با درجه خفیف تا متوسط، ۱ مورد (۶ درصد) با درجه شدید و ۶ مورد (۳۵ درصد) فاقد نشانه های کبد چرب را نشان داد در حالی که در گروه شاهد (تحت درمان با قرص پلاسبو)، ۱۰ مورد (۷۲ درصد) دارای درجه خفیف تا متوسط و ۴ مورد (۲۸ درصد) دارای درجه شدید بوده اند ($p=0/03$). مقایسه نتایج سونوگرافی قبل از درمان نسبت به انتهای دوره ۶ ماهه در گروه مورد، در ۱۲ نفر (۷۰ درصد) گرید سونوگرافی پایانی نسبت به فرم اولیه کاهش یافته، ۴ نفر (۲۳ درصد) گرید سونوگرافی اولیه آنها نسبت به پایانی تغییری نیافته و تنها ۱ نفر (۶ درصد) شدت یافته سونوگرافیک افزایش یافته بود ($p=0/03$). اما در گروه شاهد ۳ نفر (۲۱ درصد) گرید سونوگرافی پایانی آنها نسبت به اولیه کاهش یافته، ۴ نفر (۲۸ درصد) افزایش یافته و ۷ نفر (۵۰ درصد) نیز گرید سونوگرافی اولیه آنها نسبت به گرید پایانی تغییری نیافته بود ($p=0/7$). با توجه به همسان سازی بین ALT و AST در گروه مورد و شاهد قبل از شروع درمان تفاوت آماری معنی داری بین گروه ها یافت نشد ($p=0/06$ برای ALT و $p=0/55$ برای AST). پس از

اکوژیستیته کبد به صورت منتشر با نمای طبیعی از دیافراگم و حدود عروق داخل کبدی). تقسیم بندی شدند (۱۹،۲۰).

لازم به ذکر است که سیلی مارین، داروی گیاهی است که از گیاه *Silybum Marianum* به دست می آید و عوارض دارویی آن، موارد نادری از علائم گوارشی (تهوع، استفراغ و اسهال) و آلرژی پوستی می باشد (۲۱). از آنجایی که در حال حاضر درمان استاندارد بیماری کبد چرب بر اساس تغییر رژیم تغذیه ای، کاهش وزن و آموزش بیماران می باشد، لذا استفاده از داروی سیلی مارین در گروه مورد اختلالی در روند درمانی گروه شاهد ایجاد نمی کند. قبل از آغاز مطالعه به بیماران اطمینان داده شد که کلیه اطلاعات محرمانه مانده و در مورد اهداف و چگونگی پژوهش اطلاعات لازم داده شد و از بیماران پس از توضیح طرح رضایت نامه کتبی اخذ شد. داده های به دست آمده مورد نظر در نهایت از طریق آزمون Independent T-Test برای مقایسه نتایج کمی بین دو گروه و از آزمون Paired T-Test جهت بررسی نتایج قبل و پس از مطالعه در بیماران مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. همچنین جهت مقایسه کیفی از آزمون کای دو استفاده شد و $p < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

از ۴۱ بیمار وارد شده به مطالعه، ۲۱ بیمار سیلی مارین (گروه مورد) و ۲۰ بیمار پلاسبو (گروه شاهد) دریافت کردند. تنها ۱۷ نفر از بیماران گروه مورد و ۱۴ نفر از افراد گروه شاهد طول درمان ۶ ماهه را تکمیل کردند، در نتیجه ۳۱ بیمار (۷۵/۶ درصد) ۶ ماه کامل تحت درمان بودند. از بین ۲۱ بیمار مورد مطالعه در گروه مورد، ۱۴ نفر (۶۶/۶ درصد) مذکر و ۷ نفر (۳۳/۳ درصد) مؤنث بودند در حالی که در گروه شاهد ۱۳ نفر (۶۵ درصد) مذکر و ۷ نفر (۳۵ درصد) مؤنث بوده اند. میانگین سنی بیماران در گروه مورد، $42/9 \pm 11/42$ و در گروه شاهد $40/35 \pm 12/51$ بود. میانگین وزن پیش

بحث

این بررسی نشان داد که مصرف سیلی مارین خوراکی در ایجاد پاسخ بالینی مثبت و درمان استئاتوهایپاتیت غیر الکلی مؤثر است. به عبارتی در ۱۷ بیمار تحت درمان با سیلی مارین (گروه مورد) ۶ بیمار (۳۵ درصد) از بیماران درمان کامل شدند در حالی که در گروه شاهد در هیچ یک از بیماران بهبودی مشاهده نشد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات مشابه انجام شده توسط Saller R در سال ۲۰۰۱ (۱۵)، Carmela Loguerico در سال ۲۰۰۷ (۱۸)، A. Di Sario در سال ۲۰۰۵ (۱۷) و محمدیان در سال ۲۰۰۸ (۱۶) مطابقت دارد. به این معنی که اثربخشی داروی سیلی مارین را در درمان کبد چرب غیر الکلی نشان داده است.

در مطالعه محمدیان که روی ۵۰ بیمار مبتلا به NAFLD با آنزیم‌های کبدی افزایش یافته که در سونوگرافی اکوژنیسته افزایش یافته داشتند انجام شد بیماران برای دو ماه روزانه ۱۴۰ میلی گرم سیلی مارین دریافت کردند. میانگین وزن قبل و بعد از مطالعه در افراد مورد بررسی اختلاف آماری معنی داری نداشت. اما کاهش میزان ALT, AST بر خلاف گروه کنترل در گروه مورد معنی دار بود ($p < 0/001$) (۱۶).

تکمیل دوره درمان در گروه تحت درمان با داروی سیلی مارین (گروه مورد) در سطوح آنزیم‌های کبدی کاهش قابل ملاحظه‌ای نسبت به ابتدای درمان مشاهده گردید ($p = 0/000$ برای ALT و $p = 0/001$ برای AST). در حالی که در گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری بین سطوح آنزیم‌های کبدی بیماران، قبل از شروع درمان و در انتهای دوره ۶ ماهه درمان، مشاهده نشد ($p = 0/14$ برای ALT و $p = 0/44$ برای AST). همان‌گونه که در جدول شماره ۱ آمده است. AST ابتدای درمان در دو گروه A و B تفاوت معنی داری نداشت ($p = 0/55$). اما بین AST پایان درمان در دو گروه A و B تفاوت معنی داری وجود دارد ($p = 0/01$). همچنین بین ALT ابتدای درمان در دو گروه A و B تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p = 0/06$) اما این تفاوت در پایان مطالعه بین دو گروه معنی دار بود ($p = 0/002$). بر طبق جدول شماره ۲، بین AST ابتدا و پایان درمان در گروه A تفاوت معنی داری وجود داشت ($p = 0/001$) به طوری که AST پایان درمان نسبت به AST ابتدای درمان کاهش یافت. اما بین AST ابتدا و پایان درمان در گروه B تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p = 0/44$) در حالی که ALT ابتدا و انتهای درمان در گروه A تفاوت معنی دار داشت ($p = 0/000$).

جدول شماره ۱: مقایسه AST و ALT ابتدا و انتهای درمان بین دو گروه مورد و شاهد

سطح معنی داری	گروه (شاهد)		گروه (مورد)		متغیرها
	میانگین و انحراف معیار	تعداد (درصد)	میانگین و انحراف معیار	تعداد (درصد)	
0/55	62/20 ± 27/85	20	56/76 ± 30/50	21	ابتدای درمان
0/01	49/07 ± 34/88	14	31/29 ± 8/92	17	انتهای درمان
0/06	88/55 ± 23/58	20	69/90 ± 27/06	21	ابتدای درمان
0/002	76/14 ± 39/77	14	41/47 ± 13/49	17	انتهای درمان

جدول شماره ۲: مقایسه AST و ALT ابتدا و انتهای درمان در هر گروه

سطح معنی داری	تعداد (درصد)		آنزیم	
	میانگین انحراف معیار	تعداد (درصد)	گروه مورد	گروه شاهد
0/001	56 ± 31/11	17	ابتدای درمان	گروه مورد
			31/29 ± 8/92	17
0/44	51/57 ± 17/29	14	ابتدای درمان	گروه شاهد
			49/07 ± 24/88	14
0/000	69/24 ± 28/86	17	ابتدای درمان	گروه مورد
			41/47 ± 13/49	17
0/14	84/43 ± 34/98	14	ابتدای درمان	گروه شاهد
			76/14 ± 37/29	14

استاتوز کبدی و مارکرهای پلاسمایی فیروز کبدی است. تنها موارد نادری از عوارض جانبی و بروز مواردی از آلرژی پوستی دیده شده است. در مطالعات مشابه که با داروی سیلی مارین انجام گرفت، در موارد نادری عوارض جانبی به صورت مشکلات گوارشی و راش‌های حساسیتی پوستی از این دارو گزارش شده است (۲۱، ۲۲). در این مطالعه، ما با مصرف داروی سیلی مارین هیچ گونه عارضه جانبی در هیچ یک از بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی مورد مطالعه در طول دوره ۶ ماهه درمان مشاهده نشد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نتایج تحقیق همانند سایر مطالعات نشان داد که سیلی مارین خوراکی سبب کاهش التهاب کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) می‌شود. لذا سیلی مارین می‌تواند در درمان کبد چرب غیر الکلی به‌عنوان دارویی مؤثر مد نظر قرار گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از زحمات بخش سونوگرافی کلینیک طبوبی جهت همکاری در انجام سونوگرافی بیماران و نیز از جناب آقای دکتر علاء عضو هیئت علمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، جهت تهیه دارو و دارونما و همچنین از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران، جهت تأمین هزینه طرح تقدیر و تشکر نمایند.

References

1. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, and McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2007; 18(3), 184-195.
2. Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marlicz W, Mieżyńska-Kurtycz J, Milkiewicz P. [Non-alcoholic fatty liver disease-new view]. *Pol Merkur Lekarski*. 2008 Jun; 24(144): 568-71
3. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Current pharmacological

در مطالعه حاضر نیز اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین وزن و BMI اندازه‌گیری شده قبل و بعد از درمان در دو گروه بیماران بررسی شده، مشاهده نشد که با نتایج مطالعه انجام شده توسط محمدیان در سال ۲۰۰۸ همسو بوده است (۱۶).

پس از شش ماه، بیماران تحت درمان با سیلی مارین (گروه A) کاهش معنی‌داری را در شدت استاتوز کبدی براساس نتایج سونوگرافی (به صورت کاهش گرید سونوگرافی کبد بعد از ارزیابی ۶ ماهه) نشان دادند. این تأثیر در گروه B (تحت درمان با پلاسبو) دیده نشد که مشابه مطالعه انجام شده توسط Carmela Loguerico در سال ۲۰۰۷ بوده است (۱۸).

در مطالعه Carmela Loguerico که در سال ۲۰۰۷ بر ۸۵ بیمار بر پایه وجود کبد چرب در سونوگرافی جهت اثر بخشی ترکیب دارویی silybin-vitamin E-phospholipids انجام شد. بیماران به دو دسته ۵۹ نفره با NAFLD و ۲۶ نفر مبتلا به هپاتیت C و NAFLD تقسیم شدند. بیماران، روزانه ۴ قرص (هر قرص حاوی ۹۴ میلی گرم سیلی مارین) برای ۶ ماه مصرف کردند. که پس از درمان گروه اول کاهش پایدار و معنی‌داری را در شدت استاتوز کبدی در سونوگرافی نشان دادند ($p < 0.001$) ولی این اثر در گروه شاهد دیده نشد. همچنین کاهش آنزیم‌های کبدی که به صورت پانچا ادامه داشت تنها در مبتلایان به NAFLD، مشاهده شد (۱۸). ماده اصلی فعال در سیلی مارین، سیلی بین می‌باشد که قادر به کاهش مقاومت انسولین،

- treatment of nonalcoholic fatty liver. *Curr Med Chem*. 2006; 13(24):2889-900.
4. <http://www.iransalamat.com/2012/5/3>
 5. Ludwig, J, Viggiano, TR, McGill, DB, Ott, BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434.
 6. Nonomura, A, Mizukami, Y, Unoura, M, et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; Non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992; 27:521
 7. Lee, RG. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20:594
 8. Bacon, BR, Faravash, MJ, Janney, CG, Neuschwander-Tetri, BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103.
 9. Papandreou, D, Rousso, I, Mavromichalis, I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007; 26:409.
 10. Patton, HM, Sirlin, C, Behling, C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:413.
 11. Trappoliere M, Tuccillo C, Federico A, Dieleva A, Niosi M, D'Alessio C, Capasso R, Coppola F, D'Auria M, Loguercio C. The treatment of NAFLD. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2005; 9: 299-304.
 12. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* . 2006; 43(2 Suppl 1): S99-S112.
 13. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-8.
 14. Vajro P, Mandato C, Fransese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:48-55.
 15. Saller R, Meier R, Brignoli R. the use of Silymarin in the treatment of liver disease. *Drugs*. 2001; 61(14):2035-63
 16. mohammadian AA, Ziaee A, Rafiei R. The Efficacy of Silymarin in Decreasing Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Hepatitis Monthly* 2008; 8(3): 191-195.
 17. Di Sario A, Bendia E, Taffetani S, Candelaresi C, Ridolfi F, Benedetti A. Realsil, A new silybin-phosphatidylcholine complex, reduces dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in the rat. Department of gastroenterology, University of Ancona, Italy. *Dig Liver Dis*. 2005 Nov;37(11):869-76. Epub 2005 Oct 5.
 18. Carmela Loguercio, Alessandro Federico, Marco Trappoliere, Concetta Tuccillo, Ilario de Sio, Agnese Di Leva, Marco Niosi, Mauro Valeriano D'Auria, Rita Capasso, Camillo Del Vecchio Blanco, Real Sud Group. The Effect of a Silybin-Vitamin E-Phospholipid Complex on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* (2007) 52: 2387-2395.
 19. Sleisenger and Fordtran's Nonalcoholic fatty liver disease .In: gastrointestinal and liver disease . Sleisenger and Fordtran's . 9th edit . Saunders Elsevier. Canada.2010.P 1408-1409.
 20. Letteron, P, Sutton, A, Mansouri, A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology* 2003; 38:133.

21. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol. 2006 Mar; 40 Suppl 1:S5-10.
22. Amarapurkar, DN, Hashimoto, E, Lesmana, LA, et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences?. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:788.