



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک
دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی داخلی

عنوان :

بررسی اثر قرص انار بر کبد چرب غیر الکلی

استاد راهنما :

دکتر علی فانی (متخصص بیماری های داخلی، دانشیار دانشگاه)

استاد مشاور:

دکتر بهمن صادقی (متخصص پزشکی اجتماعی، استادیار دانشگاه)

نگارش و پژوهش :

دکتر مهدی احمدیان (دستیار بیماری های داخلی)

سال تحصیلی ۹۲-۹۳

تأثیر قرص انار بر روی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

زمینه: بیماری کبد چرب غیرالکلی شایع ترین بیماری کبدی در دنیا می باشد. یکی از مکانیسم های ایجاد این بیماری اکسیداتیو استرس می باشد. در حال حاضر هیچ درمان موثری برای این بیماری وجود ندارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر قرص انار بر روی کبد چرب غیرالکلی می باشد.

روشها و مواد: تعداد ۵۰ بیمار که طبق معیارهای بیوشیمیایی و سونوگرافیک مبتلا به

بیماری کبد چرب غیرالکلی بودند و واجد شرایط ورود به مطالعه بودند انتخاب و به مدت ۶ هفته تحت درمان با قرص انار روزانه قرار گرفتند و معیارهای وزن، فشار خون، دور کمر، AST، ALT، hs CRP و سونوگرافی کبد قبل از مطالعه و در انتهای مطالعه اندازه گیری و نتایج جمع آوری و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج: ۲۱ نفر (۴۲٪) از افراد مورد مطالعه مرد و ۲۹ نفر (۵۸٪) زن بودند، میانگین سنی افراد

مورد مطالعه

بود میانگین وزن بیماران قبل و بعد از مطالعه به ترتیب $۱۳/۸ \pm ۸۵/۰۶$ و

$۸۳/۸ \pm ۱۳/۸$ بود که این اختلاف وزنی معنی دار بود. ($P = ۰/۰۰۱$) میانگین

BMI بیماران قبل و بعد از مطالعه به ترتیب $۳۳/۲۳ \pm ۳/۸۲۳$ و $۲۹/۴۶ \pm ۳/۵۹$

kg/m^2 ($p=0/001$) بود میانگین دور کمر بیماران قبل و بعد از مطالعه به ترتیب $۹۷/۱۵ \pm ۴/۵$ و

$۴/۲۹ \pm ۹۵/۸۵$ سانتی متر بود. ($P=۰/۰۰۱$) میانگین فشار خون سیستولی بیماران قبل و بعد از

مطالعه به ترتیب $۱۲۱/۳۸ \pm ۹/۵۴$ و $۱۱۹/۲۵ \pm ۷/۰۳$ میلی متر جیوه و فشار خون دیاستولی بیماران

قبل و بعد از مطالعه به ترتیب $75/40 \pm 5/476$ و $73/88 \pm 5/369$ بود ($P > 0/05$). میانگین ALT بیماران قبل و بعد از مطالعه به ترتیب $22/82 \pm 58/47$ و $42/58 \pm 20/96$ بود. ($P = 0/001$). میانگین AST بیماران قبل و بعد از مطالعه به ترتیب $26/28 \pm 65/71$ و $46/66 \pm 21/53$ بود ($P = 0/001$) میانگین hs CRP بیماران قبل و بعد از مطالعه $14/05 \pm 6/641$ و $7/92 \pm 5/293$ بود ($P = 0/001$). میانگین درجه (Grade) سونوگرافیک بیماران قبل و بعد از مطالعه به تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: قرص انار یک داروی بی خطر می باشد که می تواند بعنوان یک داروی

کمکی در کنار درمان های دیگر کبد چرب غیرالکلی مفید باشد.

کلید واژه ها: کبد چرب غیر الکلی ، اکسیداتیو استرس ، قرص انار

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول : مقدمه

- ۱-۱- بیان مسئله ۱
- ۲-۱- اهداف ۵
- ۱-۲-۱- هدف اصلی ۵
- ۲-۲-۱- اهداف ویژه ۵
- ۳-۲-۱- اهداف کاربردی ۵
- ۳-۱- سئوالات و فرضیات ۶
- ۴-۱- تعریف واژه‌ها ۶

فصل دوم : بررسی متون

- ۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده ۸

فصل سوم : مواد و روش کار

- ۱-۳- نوع مطالعه ۱۳
- ۲-۳- روش نمونه گویی ۱۳
- ۳-۳- جامعه آماری ۱۳
- ۴-۳- ابزار جمع آوری اطلاعات ۱۳
- ۵-۳- نحوه تجزیه و تحلیلی اطلاعات ۱۳

۳-۶- نحوه محاسبه حجم نمونه و تعداد ۱۴

۳-۷- روش اجرا ۱۴

۳-۸- خطاهای تصادفی و سیستماتیک و روش حل آنها ۱۶

۳-۹- ملاحظات اخلاقی ۱۶

۳-۱۰- جدول متغی‌ها ۱۷

فصل چهارم : یافته‌ها

۴-۱- نتایج ۱۹

فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۵-۱- بحث و نتیجه گیری ۳۳

۵-۲- تحلیل نتایج فرضیات اصلی ۳۳

۵-۳- نتیجه گیری کلی ۳۸

۵-۴- پیشنهادها ۳۸

۵-۵- منابع ۴۰

۵-۶- پیوست‌ها ۴۳

A decorative graphic consisting of a vertical brown bar on the right side of the page and a horizontal brown bar crossing it near the top. Both bars have a textured, wood-grain-like appearance.

فصل اول

مقدمه

کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) **Nonalcoholic fatty liver disease** به تجمع تری گلیسیرید در سیتوپلاسم سلولی کبدی به میزان بیش از ۱۰-۵٪ وزن کبد در غیاب مصرف الکل گفته میشود که این بیماری در نتیجه عوامل متعددی شامل مقاومت به انسولین، چاقی شکمی دیس لیپیدمی، دیابت، فشار خون و یکسری عوامل اضافی می باشد. NAFLD شایعترین بیماری کبدی میباشد و شیوع آن بین ۳۰-۲۰٪ جمعیت عمومی است. کبد چرب غیر الکلی بعنوان تظاهر هپاتیک سندرم متابولیک در نظر گرفته میشود. کبد چرب غیر الکلی شامل طیف وسیع بیماری از یک استئاتوز ساده تا هپاتو استئاتوز کبدی (NASH) و سیروز میباشد ۲۰٪ کسانی که دارای NASH هستند در طول عمر خود دچار سیروز خواهند شد و NAFLD سومین علت پیوند کبد در دنیا میباشد. بنابراین تشخیص و درمان NASH و درمان عوامل خطر زمینه ای از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است (۱) در تشخیص NAFLD نیازمند تائید مطالعات تائید استئاتوز کبدی بر اساس مطالعات تصویر برداری و یا بیوپسی کبدی می باشد. هنوز مطالعات تائید شده ای وجود ندارد که نشان دهد جهت تشخیص کبد چرب در مسائل بالینی نیاز به بیوپسی کبدی باشد بنابراین مارکرهای غیر تهاجمی جهت تشخیص NAFLD شامل علائم بالینی، تستهای آزمایشگاهی، مطالعات تصویر برداری و تلفیقی از قضاوتهای بالینی و تستهای خونی می باشد (۲) اکثر مبتلایان به NAFLD بدون علامت هستند و این بیماری طی آزمایشات روتین جهت چکاب یا تصویر برداری بمنظور دیگر مثلاً سنگ کیسه صفرا کشف میگردد اما یکسری علائم بالینی وجود دارند که غیر اختصاصی بوده و شامل بزرگی کبد، خستگی و ضعف و بیحالی، ناراحتی شکمی، درد مبهم RUQ، تهوع و دیگر علائم گوارشی می باشد، اگر چه پاتوژنز NAFLD هنوز به خوبی شناخته نشده است اما در مورد پاتوژنوز این بیماری دوفرضیه بیان شده است فرضیه اول که به علت مقاومت به انسولین باعث تجمع TG در کبد و نهایتاً استئاتوز کبدی می

گردد و در فرضیه دوم التهاب ، سیتوکین های پیش التهابی و اکسیداتیو استرس باعث آسیب سلولهای کبدی می گردد. (۳) هیچ بیومارکری به تنهایی جهت تشخیص NAFLD کافی نیست اگر چه افزایش خفیف آنزیمهای کبدی AST و ALT در اکثر بیماران وجود دارد اما ممکن است آنزیمهای کبدی در ۷۸٪ بیماران نرمال باشد . GGT (گاماگلوتامیل ترانسفراز) در سرم بیماران ممکن است افزایش یافته باشد و گزارش شده است که در ارتباط با فیروزومورتالیتی میباشد. بیومارکرهای جدید نیز گزارش شده است که جهت تشخیص NAFLD استفاده می گردد که اینها به ۴ دسته تقسیم می گردند: بیومارکرهای مربوط به التهاب فیروز ، اکسیداتیو استرس و همچنین مرگ سلولهای کبدی . (۱)

یک التهاب مزمن و خفیف در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک وجود دارد که این در ارتباط با آسیب سلولهای کبدی و ایجاد NAFLD میباشد. مارکرهای التهابی بعنوان یک ابزار تشخیصی جهت NAFLD در نظر گرفته شده است NAFLD در ارتباط با افزایش $TNF\alpha$ ، کاهش Adiponectin ، افزایش hs CRP

high sensivity C-Reactive protein (hsCRP) میباشد که اینها در ارتباط با فیروز می باشند (۱) Oxidative-stress نیز یکی از مکانیسم های کلیدی در آسیب کبدی و پیشرفت NAFLD می باشد. امروزه بسیاری از مارکرهای اکسیداتیو استرس شامل محصولات پراکسیداسیون لیپیدی و فعالیت گلو تایتون پراکسیداز بعنوان مارکرهای اکسیداتیو استرس در NAFLD در نظر گرفته شده است (۱) در حال حاضر درمان موثری برای کبد چرب غیر الکلی وجود ندارد ، درمانهای معمول شامل کاهش وزن ، فعالیت فیزیکی که باعث افزایش حساسیت به انسولین می گردد. و درمانهای دارویی در جهت درمان ریسک فاکتورهای زمینه ای می باشد. حساس کننده های انسولین hepatoprotectives ، داروهای کاهنده لیپید بلوک کننده های گیرنده آنژیوتانسین و آنتی اکسیدانها نیز استفاده شده است . (۴)

اطلاعات منتشر شده بر روی تاثیر درمان با آنتی اکسیدانها مانند vit C و Betaine / vit E

توصیه شده است اما این مطالعات محدود می باشد (۴)

میوه انار (pomegrante) که از درخت انار بدست می آید که براساس تنوع میوه دارای مقادیر

فراوانی از ellagic acid و gallic acid, catechins, antho cyanin, ellagic tanisis, tannis

میباشد که در مطالعات اخیر نشان داده است که انار بعلت داشتن ترکیبات فوق دارای خاصیت آنتی

آترژونیستی اکسیدانی و ضدالتهابی بوده و باعث افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی می شود و باعث کاهش

لیپیدهای پلاسما و پراکسیداسیون لیپیدی می گردد و همچنین باعث کاهش برداشت LPL اکسیدشده

توسط ماکروفاژها شده ، ضخامت لایه مدیای اینتیمارا کاهش داده باعث افزایش فعالیت بیولوژیکی نیتریک

اکسید شده ، باعث کاهش التهاب و کاهش فعالیت تبدیل کننده آنژیوتانسین و کاهش فشار خون می

گردد (۶)

با توجه به اینکه بیماری کبد چرب غیر الکلی شایع ترین بیماری کبدی در دنیا بوده است و حدود

۳۰-۲۰٪ جمعیت عمومی مبتلا به این بیماری میباشند. و اگر بیماری فوق و ریسک فاکتورهای مربوطه

درمان نشوند ۲۰٪ موارد به سیروز تبدیل می گردد و این بیماری سومین علت پیوند کبد در دنیا می باشد و از

طرف دیگر درمان موثری جهت این بیماری وجود ندارد بر آن شدید تا تاثیر داروی قرص انار را بر روی این

بیماری ارزیابی کرده تا در صورت نتایج مثبت از این دارو در درمان بیماری فوق استفاده گردد.

۱-۲:اهداف

۱-۲-۱ - هدف اصلی:

بررسی اثر قرص انار بر روی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی مراجعه کننده به درمانگاه

گوارش و کبد بیمارستان امیرالمومنین شهر اراک

۱-۲-۲ اهداف ویژه طرح:

۱. تعیین میزان AST قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۲. تعیین میزان hsCRP قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۳. تعیین میزان ALT قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۴. تعیین میزان وزن BMI و دور کمر قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۵. تعیین میزان فشار خون بیماران قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۶. تعیین میزان قند خون ناشتای بیماران قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۷. تعیین میزان تری گلیسیرید قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۸. تعیین میزان کلسترول قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۹. تعیین میزان LDL قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۱۰. تعیین میزان HDL قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها
۱۱. تعیین میزان درجه کبد چرب بر اساس سونوگرافی قبل و بعد از مصرف قرص انار و مقایسه آنها

۱ ۴ ۳ - اهداف کاربردی:

کمک به تقویت سیستم آنتی اکسیدانی جهت مقابله با اثرات سوء رادیکالهای آزاد و ارائه

پیشنهاداتی جهت ارتقاء سلامت بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

۱-۳: سوالات و فرضیات پژوهش:

۱. میزان AST قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۲. میزان hCRP قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۳. میزان ALT قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۴. میزان ALkp قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۵. میزان BMI قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۶. میزان فشار خون قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۷. میزان قند خون ناشتا قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۸. میزان تری گلیسیرید قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۹. میزان کلسترول قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۱۰. میزان LDL قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است
۱۱. میزان درجه کبد چرب قبل و بعد از مصرف قرص انار چگونه است

١-٤: تعاريف واژهها :

NAFLD: non alcoholic fatty liver disease

NASH: non alcoholic stea to hepatitis

فصل دوم

بررسی متون

۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده

Asghari-G-۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در طی یک مطالعه با عنوان تاثیر دانه انار به روی سطح TNF α در بیماران با دیس لیپیدمی . ۵۱ بیمار با کلسترول بالاتر ۲۰۰mg/dl و TG بالاتر از ۱۵۰ به صورت راندوم به گروه ۲۵ نفری انتخاب و درمان با دانه انار ۴۰۰mg و ۲۶ نفر نیز پلاسبو قرار گرفتند سطح TNF α بصورت پایه و پس از ۴ هفته درمان اندازه گیری شد و به این نتیجه کلی رسیدند که استفاده از دانه انار در بیماران لیپیدمی تاثیر روی TNF α سرمی ندارد. (7)


۲-michael-A و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در طی یک مطالعه با عنوان عصاره انار باعث مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و باعث کاهش فشار خون می گردد دریافتند که عصاره انار بعلت توانایی در مهار فعالیت آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین باعث کاهش فشار خون می گردد و همچنین بعلت تاثیر بر روی پراکسیداسیون لیپیدی باعث کاهش حوادث قلبی عروقی می گردد (8)

۳- de Nioris F و همکارانش در سال ۲۰۰۷ در طی یک مطالعه با عنوان تاثیر عصاره میوه انار در مقایسه با دوز منظم آب انار و دانه انار بر روی نیتریک اکسید و عملکرد شریانی در موشهای چاق ZUKER به این نتیجه رسیدند که مصرف عصاره انار یا آب میوه آن بصورت قابل توجهی باعث کاهش مارکهای التهابی عروقی کاهش lhrom bospandin و سیتوکین TGF B₁ می گردد و به این نتیجه کلی رسیدند که عصاره انار تاثیر قابل توجهی در سندرم متابولیک دارد (9)



فصل سوم

مواد و روش کار



۳-۱- نوع مطالعه

مطالعه مداخله‌ای (interventional) نیمه تجربی و یا کارآزمایی بالینی (clinical

trial)

۳-۲- روش نمونه‌گیری

غیر احتمالی آسان

۳-۳- جامعه آماری

بیماران مبتلا به NAFLD مراجعه‌کننده به کلینیک گوارش دانشگاه علوم پزشکی اراک

۳-۴- ابزار جمع‌آوری اطلاعات

پرسشنامه بالینی

آزمایشات بیوشیمیایی

سونوگرافی

۳-۵- نحوه تجزیه و تحلیل اطلاعات

نمونه‌گیری به روش احتمالی (تصادفی ساده) و تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار

SPSS و استفاده از آزمون‌های آماری توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و تحلیلی Paired t

test استفاده می‌شود.

۳-۶- نحوه محاسبه حجم نمونه و تعداد

با توجه به رفرانس شماره و طبق محاسبات آماری انجام شده و با توجه به مقدار خطای نوع اول ۵ درصد و خطای نوع دوم ۲۰ درصد و فرمول مقایسه میانگین ها در دو گروه بر اساس نرم افزار epi 6 در میابیم تعداد ۵۰ نمونه مورد نیاز است.

۳-۷- روش اجرا

در این مطالعه که به صورت **Before & After** انجام می‌گردد تعداد ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به **NAFLD** که توسط معاینه بالینی، تست های کبدی ، سونوگرافی ، شرح حال و **ALT** و **AST** بالا تشخیص کبد چرب غیر الکلی داده شده انتخاب می گردند. معیارهای ورود شامل نداشتن دیابت، عدم مصرف الکل، هپاتیت های ویروسی، بیماری های عفونی، سیروز، عدم مصرف داروهای هپاتوتوکسیک بارداری هیپوتانسیون میباشد. افرادی که مشکلات ذکر شده را داشته باشند از مطالعه خارج می گردند. ابتدا و قبل از شروع مطالعه به بیماران به مدت سه ماه رژیم غذایی و دستورات ورزشی داده می شود سپس قبل از شروع درمان از تمام بیماران میزان **hcrp**، **ALT-AST** -چک می گردد و همچنین **BMI** بیماران نیز محاسبه می گردد، سپس بیماران تحت درمان با قرص انار که هر قرص حاوی ۲۲۵ میلی گرم عصاره خشک پوست میوه انار و محتوی حداقل ۹۰ میلی گرم **ellagic acid** می باشد دارای عوارض شناخته شده ای نمیباشد و موارد منع مصرف خاصی ندارد و داروی به شکل

قرصهای گرد روکشدار قرمز رنگ در ظروف پلاستیکی ۶۰ عددی می باشد و ساخت شرکت داروسازی امین اصفهان می باشد روزانه یک عدد بمدت ۶ هفته قرار میگیرند پس از انتهای هفته ششم آزمایشات انجام شده در ابتدای مطالعه

مجدداً اندازه گیری شده و نتایج جمع آوری و توسط نرم افزار SPSS آنالیز شده و نتایج استخراج و تجزیه و تحلیل آماری انجام شد و نتایج کلی اعلام می گردد.

۳-۸- خطاهای تصادفی و سیستماتیک و روش حل آنها

۱. خطای مشاهده کننده که با ارزیابی مجدد متخصص داخلی کاهش می یابد.
۲. خطای گزارش دهنده که با ارزیابی مجدد متخصص داخلی کاهش می یابد. (Information bias)
۳. تورش تدافعی (Defensive) والدین ممکن است به دلیل عدم رضایت از برچسب زدن بیماری از ارائه اطلاعات کافی و یا شرکت در مطالعه پرهیز کنند. در این حال سعی می شود با ارائه آگاهی های لازم در زمان جمع آوری اطلاعات این مشکل به نحو مناسبی کنترل گردد.
۴. با توجه به پرسش نامه توسط ۱ نفر تا آنجا که ممکن است از خطاهای سیستماتیک و تصادفی پرهیز می شود.

۳-۹- ملاحظات اخلاقی

پس از هماهنگی با کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک و کسب اجازه از رئیس بخش داخلی انجام طرح صورت گرفت. از آنجا که این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است رضایتنامه کتبی جهت انجام طرح الزامی بود.

h	g/dl	*				*			*	پ	روتین فعال التهایی با حساسیت بالا	hsCRP
												داروی قرص انار
									*			فشارخون
س	ال											سن
ن	دارد				*							جنس
ج	nit/dl	*				*			*	آ	مینوترانسفرا ز کبدی	AST
ج	nit/dl	*				*			*	آ	مینوترانسفرا ز کبدی	ALT
ج	nit/dl	*				*			*	آ	لکالین فسفاتاز	ALK-P
h	g/dl	*				*			*	م	یزان قند خون ناشتا	FBS
ک	g/m2	*				*			*	م	یزان توده بدن	BMI