

اثر عصاره های آبی و آبی الکلی پوسته، دانه و عصاره آبی الکلی پولپ هندوانه ابوجهل (Citrullus colocynthis) بر فاکتورهای لیپیدی و آنزیم های کبدی موش صحرایی نر تغذیه شده با فروکتوز

اکرم آهنگریور (PhD)^{۱*}، علی اکبر عروجن (MSc)^۲

۱- مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز

۲- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز

دریافت: ۹۰/۸/۲۳، اصلاح: ۹۰/۱۱/۱۹، پذیرش: ۹۱/۲/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: گیاهان دارویی از دیرباز در طب سنتی جهت درمان بسیاری از بیماری ها استفاده می شوند. با توجه به اثر فروکتوز بر فاکتورهای لیپیدی خون و اثر سمیت کبدی و تاثیر هندوانه ابوجهل بر کاهش میزان چربی خون و برخی آنزیم های کبدی این مطالعه به منظور بررسی اثر عصاره قسمت های مختلف این گیاه بر میزان چربی و آنزیم های کبدی موش های صحرایی نر دریافت کننده فروکتوز در آب آشامیدنی انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی از ۶۳ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. پس از دریافت فروکتوز ۱۰٪ در آب آشامیدنی به مدت ۸ هفته، حیوانات به ۷ گروه کنترل، فروکتوز ۱۰٪ و عصاره های آبی و آبی الکلی پوست، دانه و عصاره آبی الکلی پولپ تقسیم شدند. عصاره ها با غلظت ۲۰۰ mg/kg به صورت گاواژ در دو هفته پایانی به حیوانات داده شد. ۱۲ ساعت بعد از آخرین گاواژ خون گیری مستقیم از قلب حیوانات پس از بیهوشی سبک توسط اتر انجام گرفت. پس از سانتریفوژ خون حیوان، سطح سرمی آن جدا و فاکتورهای لیپیدی و آنزیم های کبدی توسط کیت های تجاری و با کمک دستگاه اتوآنالیزر اندازه گیری و مقایسه گردید.

یافته ها: نسبت LDL به HDL در گروه عصاره آبی پوست (۲/۴۶±۱/۰۸) در مقایسه با گروه های فروکتوز (۰/۹۸±۰/۱۵) و کنترل (۰/۹۸±۰/۱) افزایش یافت (p<۰/۰۱). آسپاراتات آمینوترانسفراز در گروه های عصاره آبی دانه و آبی پوست در مقایسه با گروه های کنترل و فروکتوز بترتیب کاهش و افزایش (p<۰/۰۵)، پیدا کرد. آلانین ترانسفراز در گروه عصاره آبی پوست نسبت به گروه های کنترل و فروکتوز افزایش یافت (p<۰/۰۱) همچنین آلکالین فسفاتاز در گروه عصاره آبی پوست افزایش (p<۰/۰۵) و در گروه عصاره آبی دانه کاهشی معنی دار نسبت به موش های کنترل (p<۰/۰۱) و فروکتوز (p<۰/۰۵) از خود نشان داد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که پوست هندوانه ابوجهل اثر منفی بر پروفایل لیپیدی و آنزیم های کبدی داشته و اثر سمیت کبدی را بیشتر از خود نشان می دهد، اما دانه هندوانه ابوجهل اثر کاهنده بر فاکتورهای لیپیدی و آنزیم های کبدی دارد.

واژه های کلیدی: هندوانه ابوجهل، فروکتوز، لیپید، آنزیم کبدی.

مقدمه

هایپرلیپیدمی، افزایش در میزان چربی های سرم از جمله کلسترول تام، LDL و TG بوده که طی آن می تواند منجر به افزایش پیشرفت در ایجاد آترواسکلروز گردد و در نهایت به انفارکتوس میوکارد منتهی شود (۱). طی آسیب کبدی افزایش در سطح آنزیم های کبدی از جمله Alanine Aminotransferase (ALT)

فاکتورهای لیپیدی مورد اندازه گیری در خون شامل مواردی مانند High density Lipoprotein (HDL)، Low-density Lipoprotein (LDL)، Very Low-density Lipoprotein (VLDL)، کلسترول و تری گلیسرید (Triglycerid, TG) می باشند.

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره N.D- ۸۷۰۴ دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز می باشد.

* مسئول مقاله:

آدرس: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۶۱۱-۳۳۳۲۰۳۶

e-mail: ahang1002002@yahoo.com

اثر عصاره های آبی و آبی الکلی پوسته، دانه و عصاره آبی الکلی پولپ هندوانه؛ اکرم آهنگرپور و همکاران

مواد و روشها

آماده سازی حیوانات: در این مطالعه تجربی از ۶۳ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم که طبق قوانین و اصول مراقبت از حیوانات در مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه جندی شاپور اهواز مورد پرورش قرار گرفتند، استفاده شد. این حیوانات در ابتدا تغییر وزنی معنی داری نداشتند همچنین حیوانات در دمای حدود ۲۵ درجه سانتیگراد، تحت یک دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت مناسب نگهداری شدند. تغذیه حیوانات از غذای فشرده مخصوص موش تهیه شده از شرکت خوراک دام پارس و از آب آشامیدنی لوله شهری بود. حیوانات به ۷ گروه ۹ تایی تقسیم شدند. ۲ گروه اول شامل گروه های کنترل که (در خوردن و آشامیدن آزاد بودند) و فروکتوز (۱۰ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر آب آشامیدنی موش ها) و ۵ گروه دیگر شامل دریافت کننده های عصاره آبی پوست و دانه و عصاره آبی الکلی پوست، دانه و پولپ هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* با غلظت ۲۰۰mg/kg (۱۵) به صورت گاواژ بودند.

عصاره گیری: هندوانه ابوجهل خشک شده از عطاری های معتبر اهواز خریداری و توسط متخصص گیاه شناسی تایید گردید. جهت تهیه عصاره آبی ۵۰ گرم از پودر پوست و دانه هندوانه ابوجهل را در ۲۰۰ میلی لیتر آب مقطر (۱۷) ریخته و ضمن بهم زدن مخلوط در طی مدت زمان ۱۵ دقیقه به روش دم کردن با حرارت ملایم مطابق با مصرف سنتی گیاه عصاره گیری انجام شد (۱۸). پس از طی این مدت زمان، مخلوط ایجاد شده را از کاغذ صافی (واتمن شماره ۱) و قیف بوختر عبور داده، سپس محلول با دور ۳۵۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ گردید. پس از آن در دمای آزمایشگاه تبخیر حلال عصاره انجام شد (بازده: ۱۵/۶۵٪) و در نهایت پودر حاصله در درمای ۴ درجه سانتیگراد در یخچال نگهداری شد (۱۸). به منظور تهیه عصاره آبی الکلی پس از پودر نمودن پولپ، پوست و دانه هندوانه ابوجهل، ۵۰ گرم از پودر هر کدام در ۲۰۰ میلی لیتر متانول ۷۰٪ به مدت ۷۲ ساعت مخلوط گردید. پس از عبور از صافی در مدت زمان ۲۰ دقیقه با دور ۳۵۰۰ سانتریفوژ شد. در نهایت محلول رویی پس از خشک شدن به پودر تبدیل شده (بازده: ۲۲/۳۲٪) و تا زمان مصرف در دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری شد (۱۹).

بررسی های آزمایشگاهی: جهت ایجاد اثر القای فروکتوزی بر روی فاکتورهای لیپیدی و آنزیم های کبدی، به مدت ۸ هفته میزان فروکتوز ۱۰٪ تهیه شده از شرکت سیگما در آب آشامیدنی آنها قرار داده شد (۲۰ و ۲۱). پس از گذشت ۶ هفته در دو هفته پایانی به موش های صحرایی موجود در گروه های مختلف عصاره های هندوانه ابوجهل به صورت روزانه با غلظت ۲۰۰ mg/kg گاواژ گردید (۵). ۱۲ ساعت پس از پایان گاواژ نمودن (۲۰) خونگیری از قلب حیوانات طی یک بیهوشی خفیف با اثر انجام پذیرفت و پس از آن کلیه نمونه ها با دور ۳۵۰۰ طی ۲۰ دقیقه سانتریفوژ شدند. در انتها سرم ها جداسازی شده و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سپس با استفاده از سرم های بدست آمده از خون موش های صحرایی مورد آزمایش فاکتورهای لیپیدی از جمله TG، کلسترول، LDL، HDL، VLDL و LDL/HDL و آنزیم های کبدی ALT، AST و ALP (Alkaline Phosphatase) با استفاده از کیت های تجاری پارس آزمون و با دستگاه اتوآنالیزر مورد ارزیابی قرار گرفت. داده ها با استفاده از آزمون آماری ANOVA یکطرفه مقایسه گردیدند. از آزمون تعقیبی LSD - جهت بدست آوردن اختلاف بین گروه ها استفاده شد و $p < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

ALT و (Aspartate Aminotransferase, AST) ایجاد شده و این افزایش می تواند نشان دهنده سمیت کبدی باشد (۲). فروکتوز در مدل های انسانی و حیوانی باعث آسیب شدید به سلامتی می گردد (۳). در مطالعات آزمایشگاهی بر روی موش صحرایی مشخص شد که فروکتوز منجر به افزایش فشارخون و کاهش برون ده قلب می شود. همچنین مصرف بالای آن در انسان ها به dyslipidemia و افزایش چربی های کبدی می انجامد. طی استفاده مزمن فروکتوز در موش های سوری در یک بررسی، آسیب کبدی بوجود آمد (۴).

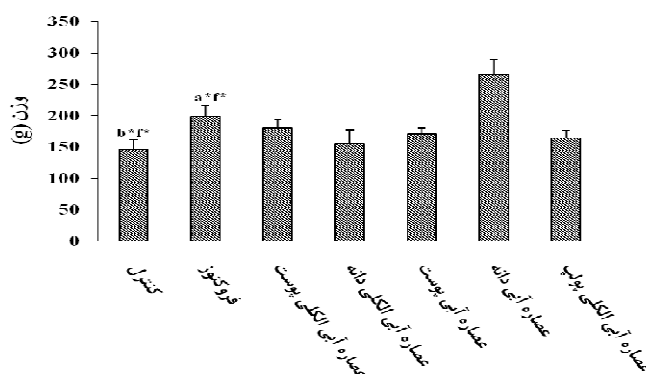
هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* گیاهی با گل های بزرگ، تک جنس، منفرد و به رنگ زرد می باشد. میوه این گیاه تقریباً کروی و به قطر ۳۰ تا ۱۲۰ میلی متر، صاف، سبز و با خطوط طولی سفید یا دارای لکه های زرد است که بعدها در هنگام رسیدن زرد رنگ و از نوعی بافت اسفنجی تلخ مملو از دانه های متعدد صاف و قهوه ای می گردد که در حاشیه فشرده هستند. نام های دیگر هندوانه ابوجهل (حنظل، علقم، سیب تلخ) بوده و از تیره کدوها cucurbitaceae می باشد؛ همچنین رشد این میوه در نواحی لرستان، اهواز، کازرون، کرمان، خراسان، کویر لوت و یزد در تپه های ماسه ای پراکندگی دارد. از مواد تشکیل دهنده هندوانه ابوجهل می توان به ترکیبات مهمی از جمله ساپونین ها (saponins) (۵)، کولوسیتین (colocynthin)، آلکالوئیدها (alkaloids)، گلیکوزیدها (glycosides) سیترویلین (citrulline) یاد نمود (۶). از جمله خواص درمانی سنتی میوه گیاه بر طرف نمودن یبوست، استفاده در موارد ضعف اعمال روده، فلج ناحیه امعاء و احشاء، آب آوردن انساج و بیماری های کبدی و جدیداً دیابت و... می باشد (۶). هندوانه ابوجهل باعث بهبود و کاهش فاکتورهای لیپیدی در بیماران هایپرلیپیدمی می گردد (۷).

همچنین این میوه اثر ضد درد و کاهنده التهاب را دارد (۸). عصاره هندوانه ابوجهل اثر ضد باکتریایی و کاندیدیایی داشته که بر علیه بسیاری از باکتری های بیماری زا می تواند این اثر را از خود نشان دهد (۹). عوارض جانبی هندوانه ابوجهل در مطالعات انسانی و حیوانی گزارش شده است، تجویز غلظت بالای ۴۰۰mg/kg منجر به اختلالات کبدی و بیش از همه گوارشی شامل اسهال و دل پیچه دردناک می شود (۱۰-۱۳). تغذیه با فروکتوز ۶۰٪ به مدت دو هفته افزایش قابل توجهی در تری گلیسرید، کلسترول و اسیدهای چرب آزاد پلاسما می کند و در تمام بدن حالت مقاومت به انسولین پدید می آورد. القای مقاومت به انسولین با افزایش قابل توجه تولید apoB و TG و VLDL در کبد موجود زنده همراه می باشد (۱۴).

با توجه به مصرف فروکتوز ۶۰٪ و اثر افزایشی آن در لیپیدهای خون و آسیب های شدید کبدی در مدل های حیوانی (۱۵ و ۴) در این بررسی جهت بهتر عمل نمودن کبد و اثر هندوانه ابوجهل بر آنزیم های کبدی و فاکتورهای لیپیدی از فروکتوز ۱۰٪ که دارای سمیت کمتر و تاثیر کمتری در ایجاد سندرم متابولیک نسبت به فروکتوز ۶۰٪ می باشد، استفاده شد (۱۶). همچنین با توجه به تاثیر هندوانه ابوجهل در غلظت های پایین تر از غلظت سمی آن بر کاهش لیپیدهای خون و اثر ضد سمیت کبدی ساپونین های (۲) موجود در هندوانه ابوجهل، بر آن شدیم تا عصاره های پولپ، پوست و دانه این گیاه را بر روی موش های صحرایی نر دریافت کننده فروکتوز مورد مطالعه قرار دهیم. تا مشخص گردد کدام بخش از گیاه منجر به تشدید آسیب کبدی و هایپرلیپیدمی ناشی از مصرف فروکتوز گشته و کدام بخش اثر ضد سمیت کبدی و کاهنده چربی های خون را دارا می باشد.

یافته ها

اثر فروکتوز و عصاره های بخش های مختلف هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* بر وزن موش های صحرایی نر: وزن موش های صحرایی گروه کنترل از $146/85 \pm 14/71$ به $198/66 \pm 17/89$ در گروه دریافت کننده فروکتوز ۱۰٪ در آب آشامیدنی تغییر یافت و این افزایش وزن نسبت به گروه کنترل معنی دار بود ($p < 0/05$). از بین عصاره های گاواژ شده در گروه های مختلف، گروه دریافت کننده عصاره آبی دانه افزایش وزن ($265/5 \pm 24/5$) محسوس و معنی داری را نسبت به گروه کنترل ($p < 0/01$) و فروکتوز ۱۰٪ ($p < 0/05$) از خود نشان داد (نمودار ۱).

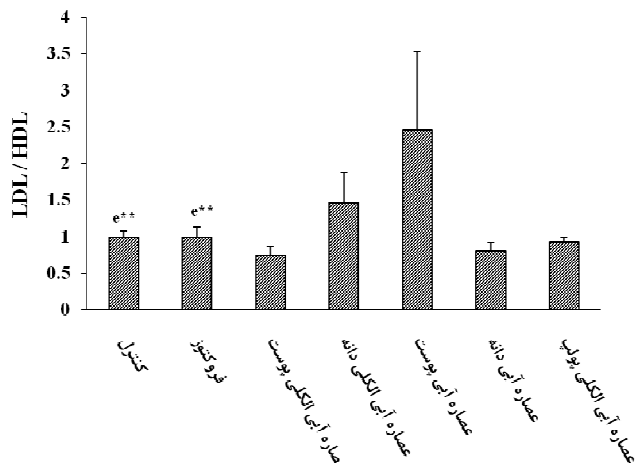


نمودار ۱. اثر عصاره های آبی پوست، دانه و آبی الکلی پوست، دانه و پولپ هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* بر وزن موش صحرایی نر

حیوانات تحت درمان با عصاره های بخش های مختلف هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* (۲۰۰ mg/kg) قرار گرفتند. هر نقطه $\text{Mean} \pm \text{SE}$ در ۹ سر موش صحرایی می باشد. $p < 0/05$ ، $p < 0/01$ ، $p < 0/001$ = اختلاف گروه کنترل با سایر گروه ها، b = اختلاف گروه فروکتوز با سایر گروه ها، f = اختلاف گروه عصاره آبی دانه با سایر گروه ها

اثر عصاره آبی پوست و دانه هندوانه ابوجهل بر فاکتورهای لیپیدی موش های صحرایی نر: در گروه عصاره آبی دانه تمایل به کاهش در تمامی فاکتورهای لیپیدی در مقایسه با گروه کنترل و فروکتوز ۱۰٪ مشاهده گردید اما این کاهش معنی دار نبود. در موش های صحرایی گروه عصاره آبی پوست نسبت

LDL/HDL ($2/46 \pm 1/08$) در مقایسه با گروه فروکتوز ۱۰٪ ($0/98 \pm 0/15$) و کنترل ($0/98 \pm 0/1$) به طور معنی داری ($p < 0/01$) افزایش یافت. فاکتورهای لیپیدی LDL و VLDL در گروه های عصاره آبی پوست و دانه در مقایسه با گروه کنترل و فروکتوز ۱۰٪ تمایل به کاهش از خود نشان داد اما این کاهش محسوس نبود (نمودار ۲).



نمودار ۲. اثر عصاره های آبی پوست، دانه و آبی الکلی پوست، دانه و پولپ هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* بر نسبت LDL/HDL موش صحرایی نر

حیوانات تحت درمان با عصاره های بخش های مختلف هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* (۲۰۰ mg/kg) قرار گرفتند. هر نقطه $\text{Mean} \pm \text{SE}$ در ۹ سر موش صحرایی می باشد. $p < 0/01$ ، $p < 0/001$ = اختلاف گروه عصاره آبی پوست با سایر گروه ها.

اثر عصاره آبی الکلی پولپ، پوست و دانه هندوانه ابوجهل بر فاکتورهای لیپیدی موش های صحرایی نر: در میان تمامی عصاره های آبی الکلی، گروه دریافت کننده عصاره آبی الکلی دانه تمایل به کاهش در کلیه فاکتورهای لیپیدی مورد بررسی نسبت به گروه فروکتوز ۱۰٪ و کنترل را داشت که این کاهش چندان محسوس و مشخص نبود. عصاره آبی الکلی پولپ میزان HDL ($64/6 \pm 7/65$) را در مقایسه با گروه فروکتوز ۱۰٪ ($38/8 \pm 6/71$) و کنترل ($40/14 \pm 8/34$) به طور معنی داری افزایش ($p < 0/05$) داد (جدول ۱).

جدول ۱. اثر عصاره های آبی پوست، دانه و آبی الکلی پوست، دانه و پولپ هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* بر فاکتورهای لیپیدی (mg/dl) موش صحرایی نر

گروه ها	کلسترول	TG	LDL	HDL	VLDL
کنترل	$96/57 \pm 20/61$	$88 \pm 17/98$	$38/85 \pm 9/71$	$40/14 \pm 8/34^{g*}$	$17/6 \pm 3/59$
فروکتوز ۱۰٪	$97/6 \pm 21/4$	$85 \pm 3/11$	$42 \pm 14/51$	$38/8 \pm 6/71^{g*}$	$17 \pm 0/62$
عصاره آبی الکلی پوست	$86 \pm 3/02$	$114/75 \pm 30/11$	$27/25 \pm 6/01$	$36 \pm 3/48$	$22/95 \pm 6/02$
عصاره آبی الکلی دانه	$72/5 \pm 9/03$	$81 \pm 8/43$	$33/5 \pm 6/11$	$24 \pm 4/26$	$16/2 \pm 1/68$
عصاره آبی پوست	$59/66 \pm 13/54$	$55/33 \pm 15/6$	$32 \pm 8/38$	$16/66 \pm 6/62$	$11/06 \pm 3/12$
عصاره آبی دانه	$59/5 \pm 20/5$	$45/1 \pm 3/8$	$23/5 \pm 10/5$	$27/85 \pm 9/15$	$9/02 \pm 0/76$
عصاره آبی الکلی پولپ	$139/66 \pm 22/28$	$76/53 \pm 16/59$	$60/66 \pm 11/72$	$64/6 \pm 7/65$	$15/3 \pm 3/31$

حیوانات تحت درمان با عصاره های بخش های مختلف هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* (۲۰۰ mg/kg) قرار گرفتند. هر نقطه $\text{Mean} \pm \text{SE}$ در ۹ سر موش صحرایی می باشد. $p < 0/05$ ، $p < 0/001$ = اختلاف گروه عصاره آبی الکلی پولپ با سایر گروه ها

اثر عصاره های آبی و آبی الکلی پوسته، دانه و عصاره آبی الکلی پولپ هندوانه؛ اکرم آهنگرپور و همکاران

ALP و ($p < 0.01$) ($483/66 \pm 59/49$) در مقایسه با گروه کنترل و فروکتوز ۱۰٪ گردید (جدول ۲).

اثر عصاره آبی الکلی پولپ، پوست و دانه هندوانه ابوجهل بر آنزیمهای کبدی موشهای صحرایی نر: تنها عصاره آبی الکلی پوست هندوانه ابوجهل تمایل به کاهش در میزان آنزیمهای کبدی از خود نشان داد، که این اثر کاهشی در مورد کلیه آنزیمهای کبدی مورد بررسی چندان معنی دار نبود (جدول ۲).

اثر عصاره آبی پوست و دانه هندوانه ابوجهل بر آنزیمهای کبدی موشهای صحرایی نر: در گروه عصاره آبی دانه تمایل به کاهش کلیه آنزیمهای کبدی مورد بررسی در مقایسه با گروه کنترل و فروکتوز ۱۰٪ وجود داشت که این کاهش در میزان AST (96 ± 84) و ALP ($67/5 \pm 7/5$) معنی دار بود ($p < 0.05$). همچنین عصاره آبی پوست منجر به افزایش معنی داری در آنزیمهای AST ($413 \pm 142/01$) ($p < 0.05$)، ALT ($305 \pm 114/09$)

جدول ۲. اثر عصاره های آبی پوست، دانه و آبی الکلی پوست، دانه و پولپ هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* بر آنزیم های کبدی موش صحرایی نر

گروه ها	AST(U/dl)	ALT(U/dl)	ALP(U/dl)
کنترل	$306/14 \pm 21/22^{e*4*}$	$136/14 \pm 23/23^{e**}$	$381 \pm 49/32^{e*4**}$
فروکتوز ۱۰٪	$261 \pm 39/04^{e*4*}$	$129/4 \pm 39/85^{e**}$	$299/4 \pm 28/26^{e*4*}$
عصاره آبی الکلی پوست	$175/25 \pm 13/33$	$56/75 \pm 9/7$	$120 \pm 10/83$
عصاره آبی الکلی دانه	$262/25 \pm 35/4$	$71/75 \pm 10/02$	$494/25 \pm 120/61$
عصاره آبی پوست	$413 \pm 142/01$	$305 \pm 114/09$	$483/66 \pm 59/49$
عصاره آبی دانه	96 ± 84	$72/5 \pm 36/5$	$67/5 \pm 7/5$
عصاره آبی الکلی پولپ	$249 \pm 5/85$	$106 \pm 43/55$	$261/33 \pm 63/35$

حیوانات تحت درمان با عصاره های بخش های مختلف هندوانه ابوجهل *Citrullus colocynthis* (۲۰۰ mg/kg) قرار گرفتند. هر نقطه $\text{Mean} \pm \text{SE}$ در ۹ سر موش صحرایی می باشد. $p < 0.05$ ، * $p < 0.01$ ، ** $p < 0.001$ ، e= اختلاف گروه عصاره آبی پوست با سایر گروه ها، f= اختلاف عصاره آبی دانه با سایر گروه ها.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه عصاره آبی دانه هندوانه ابوجهل تمایل زیادی به کاهش فاکتورهای لیپیدی در مقایسه با گروه های کنترل و فروکتوز ۱۰٪ از خود نشان داد که می تواند نشان دهنده اثر ضد هایپرلیپیدمی این بخش از هندوانه ابوجهل باشد. ارزیابی آنزیمهای کبدی از جمله اسیدفسفاتاز و آلکالین فسفاتاز یکی از نشانگرهای بسیار مناسب برای مشخص نمودن بیماری های کبدی از جمله سیروز کبدی می باشد (۲۲). در این مطالعه عصاره آبی دانه منجر به کاهش در کلیه آنزیمهای کبدی گردید و این کاهش در مورد آنزیمهای AST و ALP در مقایسه با گروه کنترل و فروکتوز ۱۰٪ به طور کاملاً محسوسی مشاهده شد و می توان چنین بیان نمود که این بخش از هندوانه ابوجهل اثر ضد سمیت کبدی را دارا می باشد. از طرفی عصاره آبی پوست این میوه می تواند اثر سوئی بر کبد داشته باشد زیرا منجر به افزایش در تمامی آنزیمهای کبدی (ALT، AST، ALP) به طور معنی داری شد. پس چنین پیشنهاد می گردد که عصاره پوست هندوانه ابوجهل دارای اثر سمیت کبدی باشد. همچنین این عصاره نیز به طور معنی داری منجر به افزایش در نسبت فاکتور لیپیدی مضر LDL/HDL گردید. وزن در گروه دریافت کننده فروکتوز ۱۰٪ پس از ۸ هفته نسبت به گروه کنترل که تنها دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند افزایش یافت همچنین این افزایش وزن نیز در گروه عصاره آبی دانه هندوانه ابوجهل اتفاق افتاد. در مطالعه انجام گرفته توسط Barros همکاران مشخص شد که موش های همستر پس از دریافت فروکتوز ۱۰٪ به مدت ۸ هفته افزایش معنی داری در میزان وزن آنها ایجاد گردید (۲۳) که با نتایج حاصل از گروه فروکتوز ۱۰٪ این پژوهش مطابقت دارد.

بررسی Daradka و همکاران بیانگر این مطلب است که میوه هندوانه ابوجهل اثر هایپولیپیدمی در خرگوش های هایپرلیپیدی شده داشته و منجر به کاهش در سطح کلسترول، فسفولیپید و TG می شود (۲۴). Huang و همکاران مشخص نمودند که میزان HDL، LDL، در موش های صحرایی دریافت کننده فروکتوز ۱۰٪ در مقایسه با گروه کنترل افزایش نیافته (۲۵) و همچنین Sanchez-Lozada و همکاران در پژوهشی دیگر نیز عدم افزایش TG در موش های صحرایی تغذیه شده با فروکتوز ۱۰٪ در آب آشامیدنی به مدت ۸ هفته در مقایسه با گروه کنترل را اعلام نمودند (۱۶) که با عدم افزایش این فاکتورها در گروه فروکتوز ۱۰٪ نسبت به گروه کنترل بررسی حاضر مطابقت دارد. در مطالعه ای که Dehghani و همکاران انجام دادند مشخص گردید که غلظت 200 mg/kg از عصاره میوه هندوانه ابوجهل اثر بسیار خفیفی بر روی کبد دارد و غلظت بالاتر از 400 mg/kg از عصاره می تواند اثر سمیت کبدی را از خود نشان دهد (۲۲). همچنین در بررسی دیگر که Qazan و همکاران بر روی سیستم باروری موش صحرایی انجام دادند از غلظت 400 mg/kg عصاره میوه هندوانه ابوجهل به عنوان غلظت کشنده نام برده و استفاده نموده اند (۲۶). این مطالب بیانگر عدم سمیت غلظت عصاره بکار برده شده در بررسی حاضر می باشد. Chaturvedi و همکاران طی یک بررسی بر روی موش های صحرایی نر توانستند به این موضوع پی ببرند که عصاره میوه هندوانه ابوجهل باعث کاهش میزان آنزیمهای کبدی از جمله ALP و AST می گردد (۲۷) که این نتایج با اثر عصاره آبی دانه این بررسی مشابه می باشد. پس می توان چنین پیشنهاد نمود که

عصاره‌های قسمت‌های متنوع هندوانه ابوجهل موثرترین عصاره بکار برده شده، عصاره آبی دانه این میوه بوده که تمایل بیشتری به کاهش فاکتورهای لیپیدی مضر و کاهش معنی‌داری در آنزیم‌های کبدی نسبت به سایر عصاره‌ها داشته و بیان‌کننده اثر ضد سمیت کبدی و کاهنده پروفایل لیپیدی آن می‌باشد.

همچنین عصاره آبی پوست هندوانه ابوجهل اثر مثبتی بر موش‌های صحرایی نر این بررسی نگذاشته و باعث افزایش قابل توجهی در آنزیم‌های کبدی شده و تمایل به افزایش فاکتورهای لیپیدی مضر را دارد، که به طور معنی‌داری نسبت LDL/HDL را زیاد نمود. این عوامل خود باعث می‌شود که نه تنها علائم ایجاد شده در موش‌های دریافت‌کننده فروکتوز بهبود نیافته بلکه باعث وخیم‌تر شدن وضعیت موجود گردد.

بنابراین با توجه به مصرف تمام این میوه در طب سنتی می‌توان چنین پیشنهاد نمود که موثرترین بخش هندوانه ابوجهل در کاهش پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی، دانه آن بوده و مضرترین قسمت این میوه در افزایش موارد فوق پوست آن می‌باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و مرکز تحقیقات دیابت جهت تأمین هزینه طرح صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

اثر عصاره میوه این گیاه در کاهش دادن میزان آنزیم‌های کبدی بوسیله اثر دانه‌های آن صورت می‌پذیرد. یکی از ترکیبات موجود در میوه هندوانه ابوجهل ساپونین‌ها هستند.

طی یک بررسی که توسط Abdel-Hassan و همکاران بر روی این میوه صورت گرفت اثر ضدهایپرگلایسیمیک ساپونین‌های موجود در هندوانه ابوجهل مشخص گردید (۲۸). همچنین اثر ضد سمیت کبدی و کاهنده آنزیم‌های کبدی ساپونین‌ها (۲) به اثبات رسیده است. یکی دیگر از ترکیبات موجود در میوه هندوانه ابوجهل ترکیبات فنلی (۲۹) می‌باشند که دارای اثر حفاظتی بر کبد بوده و منجر به کاهش آنزیم‌های کبدی می‌گردد (۳۰). پس می‌توان چنین پیشنهاد نمود که اثر کاهشی عصاره آبی دانه هندوانه ابوجهل بر آنزیم‌های کبدی اندازه‌گیری شده در مطالعه حاضر احتمالاً ناشی از حضور ساپونین‌ها و ترکیبات فنلی در دانه این میوه و عدم حضور آنها در پوست بوده و نیازمند بررسی‌های بیشتری می‌باشد. با توجه به اثر میوه هندوانه ابوجهل بر افزایش میزان آنزیم‌های کبدی در برخی پژوهش‌ها از جمله در بررسی Al-Ghaithi و همکاران بر روی موش‌های صحرایی دیابتی بوسیله استرپتوزوتوسین (STZ) (۳۱)، و همچنین مطابقت داشتن نتایج با اثر عصاره آبی پوست این مطالعه، می‌توان چنین بیان نمود که اثر افزایشی آنزیم‌های کبدی هندوانه ابوجهل ناشی از پوست آن می‌باشد. در نهایت باتوجه به برخی نتایج ضد و نقیض در تحقیقات انجام شده بر میوه هندوانه ابوجهل، مطالعه حاضر نشان داد که هر بخش از میوه هندوانه ابوجهل چه اثری می‌تواند بر فاکتورهای لیپیدی و آنزیم‌های کبدی داشته باشد، بنابراین از بین

Effect of Crust and Seed's Aqueous Extract and Hydro-Alcoholic Extracts of Crust, Seed and Pulp of *Citrullus Colocynthis* on Lipid's Factors and Hepatic Enzyme in Fructose-Fed Male Rats

A. Ahangarpour (PhD)^{1*}, A.A. Oroojan (MSc)²

1. Diabetes Research Center of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2. Department of Physiology, Physiology Research Center Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(4); Jul 2012; pp: 53-60.

Received: Dec 14th 2011, Revised: Feb 8th 2012, Accepted: May 3rd 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Herbal medicine had been excessively used for treatment of many diseases in traditional medicine. Because of effect of fructose on lipid profile and hepatic enzymes, it was decided to study the effect of extract of different parts of *Citrullus colocynthis* on lipid profile and hepatic enzymes in fructose-fed male rats.

METHODS: In this experimental study, 63 adult male Wistar rats weighting 200-300 (g) were used. After fructose 10% induced in drinking water for 8 weeks, the animals were randomly divided into 7 groups: control, Fructose10%, aqueous extracts of seed, hydro-alcoholic extracts of seed, aqueous extracts of crust, hydro-alcoholic extracts of crust and hydro-alcoholic extracts of pulp. The extracts (200mg/kg) were administered orally and conducted for 2 terminal weeks. The animals were weighed and anesthetized for the serum blood collection to determine lipid profile and hepatic enzymes after at least a 12-h fast with manufacture kits and autoanalyzer machine.

FINDINGS: LDL/HDL ratio in aqueous extracts of crust group (2.46 ± 1.08) increased in comparison with control and fructose groups (0.98 ± 0.1 and 0.98 ± 0.15 , respectively) ($p < 0.01$). Aspartate aminotransferase (AST) in aqueous extracts of seed and aqueous extracts of crust groups decreased and increased in comparison with control and fructose groups, respectively ($p < 0.05$). Alanine aminotransferase (ALT) in aqueous extracts of crust group increased in comparison with control and fructose groups ($p < 0.01$), also alkaline phosphatase (ALP) in aqueous extracts of crust group increased ($p < 0.05$) but this enzyme in aqueous extracts of seed group decreased significantly in comparison with control ($p < 0.01$) and fructose ($p < 0.05$) group.

CONCLUSION: According to the results, crust of *Citrullus colocynthis* has negative effect on lipid profile, hepatic enzymes and hepatotoxicity and seed of this fruit has decrease effect on lipid profile and hepatic enzymes.

KEY WORDS: *Citrullus colocynthis*, Fructose, Lipid, Hepatic enzyme.

*Corresponding Author;

Address: Department of Physiology, Physiology and Diabete Research Center of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Tel: +98 611 3332036

E-mail: ahang1002002@yahoo.com

References

1. Shia WC, Ku TH, Tsao YM, et al. Genetic copy number variants in myocardial infarction patients with hyperlipidemia. *BMC Genomics* 2011;12 (Suppl 3):S23.
2. Lim JH, Kim TW, Park SJ, Song IB, Kim MS, Kwon HJ, et al. Protective Effects of Platycodon grandiflorum Aqueous Extract on Thioacetamide-induced Fulminant Hepatic Failure in Mice. *J Toxicol Pathol.* 2011; 24(4): 223-8.
3. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009;332(1-2):145-59.
4. Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? *Arch Med Sci* 2011;7(1):8-20.
5. Zaree Mahmoudabadi AB, Fallahhossini F, Sharifabady R, Nourouzzadeh A, Emani H, Ghoshouni H. The effect of *Urtica dioica* extract on preventing/reducing streptozotocin-induced diabetes in rat. *Kowsar Med J* 2007;12(1):13-20. [in Persian]
6. Zargari A. *Medicinal Plants*. 4th ed. Tehran: Tehran University Publications 1994; p: 680. [in Persian]
7. Rahbar AR, Nabipour I. The hypolipidemic effect of *Citrullus colocynthis* on patients with hyperlipidemia. *Pak J Biol Sci* 2010;13(24):1202-7.
8. Marzouk B, Marzouk Z, Haloui E, Fenina N, Bouraoui A, Aouni M. Screening of analgesic and anti-inflammatory activities of *Citrullus colocynthis* from southern Tunisia. *J Ethnopharmacol* 2010;128(1):15-19.
9. Marzouk B, Marzouk Z, Décor R, et al. Antibacterial and anticandidal screening of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad from Medenine. *J Ethnopharmacol* 2009;125(2):344-9.
10. Al Faraj S. Haemorrhagic colitis induced by *Citrullus colocynthis*. *Ann Trop Parasitol* 1995;89(6):695-6.
11. Al-Yahya MA, AL-Farhan AH and Adam SE. Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rats. *Fitoterapia* 2000;71:385-91.
12. Diwan FH, Abdel-Hassan IA, Mohammed ST. Effect of saponin on mortality and histopathological changes in mice. *East Mediterr Health J* 2000;6(2-3):345-51.
13. Bakhiet AO and Adam SEI. An estimation of *Citrullus colocynthis* toxicity for chicks. *Vet Hum Toxicol* 1995;37: 356-9.
14. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem.* 2000;275(12):8416-25.
15. Farah V, Elased KM, Morris M. Genetic and dietary interactions: role of angiotensin AT1a receptors in response to a high-fructose diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(2):1083-9.
16. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(1):423-9.
17. Shahbaa Muslem I. The effect of aqueous extract of the leaves of eucalyptus globules on the blood glucose level in fasted rats. *Iran J Pharmacol Ther* 2007;6(2):239-40.
18. Gharib Naseri MK, Yahyavi H. Spasmolytic activity of piper nigrum fruit aqueous extract on rat non-pregnant uterus. *Iran J Pharmacol Ther* 2007;6(1):35-40.
19. Gharib Naseri MK, Arabian M, Badavi M, Ahangarpour A. Vasorelaxant and hypotensive effects of *Allium cepa* peel hydroalcoholic extract in rat. *Pak J Biol Sci* 2008;11(12):1569-75.
20. Bi XP, Tan HW, Xing SS, et al. Overexpression of TRB3 gene in adipose tissue of rats with high fructose-induced metabolic syndrome. *Endocr J* 2008;55(4):747-52.

21. Jalal R, Bagheri SM, Moghimi A, Rasuli MB. Hypoglycemic effect of aqueous shallot and garlic extracts in rats with fructose-induced insulin resistance. *J Clin Biochem Nutr* 2007;41(3):218-23.
22. Dehghani F, Panjehshahin MR. The toxic effect of alcoholic extract of *Citrullus colocynthis* on rat liver. *Iran J Pharmacol Ther* 2006;5(2):117-19.
23. Barros CM, Lessa RQ, Grechi MP, et al. Substitution of drinking water by fructose solution induces hyperinsulinemia and hyperglycemia in hamsters. *Clinics Sao Paulo* 2007;62(3):327-34.
24. Daradka H, Almasad MM, Qazan WSh, El-Banna NM, Samara OH. Hypolipidaemic effects of *Citrullus colocynthis* L. in rabbits. *Pak J Biol Sci*. 2007; 10(16): 2768-2771.
25. Huang XS, Zhao SP, Bai L, Hu M, Zhao W, Zhang Q. Atorvastatin and fenofibrate increase apolipoprotein AV and decrease triglycerides by up-regulating peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Br J Pharmacol* 2009;158(3): 706-12.
26. Qazan WSh, Almasad MM, Daradka H. Short and long effects of *Citrullus colocynthis* L. on reproductive system and fertility in female Spague-Dawley rats. *Pak J Biol Sci* 2007;10(16):2699-703.
27. Chaturvedi M, Mali PC, Ansari AS. Induction of reversible antifertility with a crude ethanol extract of *Citrullus colocynthis* Schrad fruit in male rats. *Pharmacology* 2003;68(1):38-48.
28. Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA, Tariq Mohammeda S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2000;71(1-2): 325-30.
29. Ibrahim TA, El-Hefnawy HM, El-Hela AA. Antioxidant potential and phenolic acid content of certain cucurbitaceous plants cultivated in Egypt. *Nat Prod Res* 2010;24(16):1537-45.
30. Gao J, Sun CR, Yang JH, et al. Evaluation of the hepatoprotective and antioxidant activities of *Rubus parvifolius* L. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011;12(2):135-42.
31. Al-Ghaithi F, El-Ridi MR, Adeghate E, Amiri MH. Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2004;261(1-2):143-9.