

## مطالعه هیستوپاتولوژی تاثیر کروسین در پیشگیری از بیماری کبد چرب در موش‌های صحرایی تغذیه شده با جیره پر چرب

داریوش مهاجری<sup>۱\*</sup>، علی رضایی<sup>۲</sup>، غفور موسوی<sup>۲</sup>، جعفر رحمانی<sup>۲</sup>

۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، دانشکده دامپزشکی، گروه پاتوبیولوژی، تبریز، ایران

۲. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی، تبریز، ایران

\* نویسنده مسئول مکاتبات: mohajeri@iaut.ac.ir

(دریافت مقاله: ۹۰/۷/۴، پذیرش نهایی: ۹۰/۱۰/۱۰)

### چکیده

بیماری کبد چرب غیر الکلی امروزه به‌عنوان شایع‌ترین بیماری کبد شناخته شده است و احتمال دارد از لحاظ موضوع سلامت به یک معضل عمومی مهم تبدیل شود. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثرات محافظتی کروسین، در برابر کبد چرب ناشی از رژیم غذایی پرچرب در مدل موش صحرایی می‌باشد. به این منظور، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در گروه‌های آزمایشی متفاوت، توسط رژیم غذایی شاهد، رژیم غذایی صرفاً پرچرب و رژیم غذایی پرچرب به علاوه گاواژ کروسین در دزهای مختلف (۲۵ mg kg<sup>-1</sup>/day، ۵۰ و ۱۰۰) تیمار شدند. در پایان دوره آزمایش، برای ارزیابی هیستوپاتولوژی کبد، هم‌زمان همه موش‌ها با ایجاد جابجایی در مهره‌های گردن به راحتی کشته شدند. نمونه‌های بافتی اخذ شده از کبد تمامی موش‌ها در فرمالین بافری ۱۰ درصد پایدار گردید. از نمونه‌های فوق با استفاده از شیوه‌های رایج پاساژ بافت و تهیه مقطع، برش‌های هیستولوژی به ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید. سطوح سرمی آمینوترانسفرازها (ALT و AST) جهت ارزیابی آسیب کبد و آلکالین فسفاتاز (ALP) و بیلی‌روبین تام (TB) برای ارزیابی عملکرد صفراوی کبد مورد سنجش قرار گرفت. آلبومین (Alb) و پروتئین تام (TP) نیز برای سنجش عملکرد ساخت‌وساز کبد اندازه‌گیری گردید. آسیب‌شناسی بافتی کبد، حاکی از بروز تغییر چربی در گروه موش‌های تغذیه شده با جیره پرچرب بود. کروسین به صورت وابسته به دز باعث کاهش تجمع چربی در هپاتوسیت‌ها گردید. در موش‌های گروه تغذیه با جیره پرچرب، سطوح سرمی آنزیم‌های ALT، AST، ALP و TB در مقایسه با گروه شاهد سالم، به‌طور معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) افزایش و میزان TP و Alb به‌طور معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) کاهش یافت. دزهای بالا (۱۰۰ mg/kg) و متوسط کروسین (۵۰ mg/kg)، سطوح افزایش یافته سرمی مارکرهای آسیب کبد در اثر رژیم پرچرب را به‌طور معنی‌دار (به ترتیب  $p < 0.01$  و  $p < 0.05$ ) کاهش و مقادیر کاهش یافته TP و Alb در اثر رژیم پرچرب را به‌طور معنی‌دار (به ترتیب  $p < 0.01$  و  $p < 0.05$ ) افزایش دادند. دز پائین کروسین (۲۵ mg/kg) نتوانست تغییر معنی‌داری در پارامترهای مذکور ایجاد کند. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که کروسین از بروز کبد چرب در موش‌های صحرایی تغذیه شده با جیره پرچرب پیشگیری می‌کند.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، دوره ۵، شماره ۳، پیاپی ۱۹، صفحات: ۱۳۰۴-۱۲۹۵.

کلید واژه‌ها: کبد چرب، جیره غذایی پرچرب، کروسین، موش صحرایی

### مقدمه

بشر بوده که معمولاً با چاقی مفرط، هیپرلیپیدمی و دیابت ملیتوس نوع ۲ همراه می‌باشد. تحقیقات نشان داده است که

کبد چرب غیرالکلی اغلب هم‌موقع با سندرم متابولیک است که به عنوان معضلی جهانی، گریبانگیر

های آماسی، اختلالات عملکردی میتوکندری‌ها و استرس اکسیداتیو خواهد شد که خود منجر به استئاتوهپاتیت و یا فیروز می‌شود (۱۰) و **گلاف مع لاجب** و همکارانش در سال ۲۰۰۷ نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو در تبدیل استئاتوز به استئاتوهپاتیت موثر می‌باشد (۵). به هر حال، اگرچه استئاتوز ممکن است به نارسایی کامل کبد منجر شود، لکن درمان مناسب و ایده‌آلی برای آن بنا نشده است (۳). مواد بیولوژیک با منشأ گیاهی شاخه‌ای از فارماکوترابی مدرن بیماری‌ها را تشکیل می‌دهند. اگر چه عوامل دارویی متنوعی برای درمان انواع بیماری‌ها وجود دارد، لکن اغلب بیماران قادر به تحمل اثرات جانبی داروهای شیمیایی نیستند و از سوی دیگر اکثر گیاهان اثرات جانبی بسیار اندکی در روی بیماران به جای می‌گذارند. بدیهی است قبل از آن‌که دارویی جدید وارد عرصه طب شود، لازم است مطالعات متعددی در چندین مرحله روی دارو انجام شود. در اولین مرحله، دارو در محیط‌های بی‌جان (*in vitro*) و نیز روی حیوانات زنده (*in vivo*) بررسی می‌شود که در این مرحله ویژگی‌های کلی را روی مورد مطالعه همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان داده‌اند که ۶۰٪ محتوای **ترغفغ گلا قع عف غگ قع کع لاجع گ** مورد بررسی قرار می‌دهند. بعد از این مرحله است که دارو روی انسان آزمایش می‌شود. کروسین **کف عگ لاجب** به عنوان یک کاروتنوئید گلیکوزیده هیپوتری گلیسریدمیک و هیپو کلسترولمیک قوی می‌باشد (۱۶). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که کروسین دارای اثرات فارماکولوژیک متعدد از جمله اثرات محافظتی علیه بیماری‌های قلبی-عروقی (۱۶، ۳۰ و ۳۵)، جلوگیری از پرولیفراسیون سلول‌های توموری (۲۴)، محافظت از سیستم عصبی (۱ و ۲۶) و محافظت از هپاتوسیت‌ها (۳۲) را نیز دارا می‌باشد. در هر صورت، در بین مکانیسم‌های محافظتی مختلف، فعالیت آنتی-اکسیدانی کروسین مسئول اثرات فارماکولوژیکی آن قلمداد شده است (۲۴).

تغذیه با جیره پرچرب منجر به استئاتوز کبد می‌گردد (۴). تری-گلیسرید و کلسترول، لیپیدهای بیولوژیک مهمی هستند که دریافت بیش از حد آنها از طریق جیره غذایی منجر به هیپوتری گلیسریدمی (۱۷ و ۱۹) و هیپرکلسترولمی (۳۳) می-گردد. کبد چرب غیرالکلی با تجمع تری گلیسریدها در هپاتوسیت‌ها که در اثر استریفیکاسیون اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول شکل می‌گیرند، مشخص می‌شود. افزایش اسیدهای چرب آزاد در کبد از سه منبع جداگانه یعنی لیپولیز (هیدرولیز اسید چرب و گلیسرول از تری گلیسرید) در بافت چربی، رژیم غذایی پر چرب و لیپوژنز **مبلد لاجع کع غگ کف قع ن گ کع ع** سرچشمه می‌گیرد (۲۸). در مقابل، اسیدهای چرب ممکن است از طریق بتا-اکسیداسیون **م ع ع ف و گ -β**، استریفیکاسیون مجدد به تری گلیسریدها و ذخیره به شکل قطرات چربی، یا دفع به صورت **چ چ چ ژ (م ف ل ک ع غ ذ گ ق ه ل ا غ ن ک ف م گ ل ا ک گ ک ف ق)** مصرف شوند. بنابراین، تجمع چربی در کبد می‌تواند در اثر افزایش سنتز چربی، کاهش دفع چربی و یا کاهش اکسیداسیون آن به وقوع بپیوندد. **ه ق ق ع ک ک گ پ** و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان داده‌اند که ۶۰٪ محتوای **ترغفغ گلا قع عف غگ قع کع لاجع گ** مورد بررسی قرار می‌دهند. بعد از این مرحله است که دارو روی انسان آزمایش می‌شود. کروسین **کف عگ لاجب** به عنوان یک کاروتنوئید گلیکوزیده هیپوتری گلیسریدمیک و هیپو کلسترولمیک قوی می‌باشد (۱۶). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که کروسین دارای اثرات فارماکولوژیک متعدد از جمله اثرات محافظتی علیه بیماری‌های قلبی-عروقی (۱۶، ۳۰ و ۳۵)، جلوگیری از پرولیفراسیون سلول‌های توموری (۲۴)، محافظت از سیستم عصبی (۱ و ۲۶) و محافظت از هپاتوسیت‌ها (۳۲) را نیز دارا می‌باشد. در هر صورت، در بین مکانیسم‌های محافظتی مختلف، فعالیت آنتی-اکسیدانی کروسین مسئول اثرات فارماکولوژیکی آن قلمداد شده است (۲۴).



**کف غم گ لاگ)، (۲۳) و بیلیروبیکفتاع هلاف قفقهم گم -بر)**

(۲۵)، نمونه خون ناشتا از سینوس پشت کره چشمگ لام غلا  
**لموغ فذ قع م فع لاگ)** اخذ گردید. سرم نمونه‌های خون توسط  
 سانتریفیوژ با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه  
 در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد جدا شد. جهت سنجش  
 پارامترهای مذکور از کیت‌های تجاری موجود  
**ع کف غب، ع کف فف غ بلم فق لاله قع ع کف علاع ک ک گ ب)**  
 استفاده شد.

### ج- هیستوپاتولوژی کبد:

آسیب‌شناسی بافتی کبد موش‌های مورد آزمایش با رنگ آمیزی  
 هماتوکسیلین-اوتوزین (په‌ا‌ث) انجام شد. قسمتی از بافت کبد  
 موش‌ها در فرمالین بافری ۱۰ درصد پایدار شد و از نمونه‌های  
 پایدار شده با استفاده از شیوه‌های رایج پاساژ بافت و تهیه  
 مقاطع هیستولوژی، برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون و رنگ  
 آمیزی معمول هماتوکسیلین-اوتوزین تهیه شد (۲۲). تغییرات  
 هیستوپاتولوژی کبد به صورت تغییر چربی **غ ذکع غب م م ع غ)**  
 هپاتوسیت‌ها بر اساس شدت ضایعه طبق روش (۶ و ۳۴)، از  
 صفر تا ۴ (صفر: بدون استئاتوز، ۱: کمتر از ۲۵٪ هپاتوسیت‌ها  
 دچار استئاتوز هستند، ۲: بین ۲۶ تا ۵۰٪ هپاتوسیت‌ها دچار  
 استئاتوز هستند، ۳: بین ۵۱ تا ۷۵٪ هپاتوسیت‌ها دچار استئاتوز  
 هستند و ۴: بیش از ۷۶٪ هپاتوسیت‌ها دچار استئاتوز هستند.)  
 رتبه‌بندی گردید کلیه درجه‌بندی‌ها با بزرگنمایی  $\times 100$  و در ۵  
 میدان میکروسکوپی از هر برش، به‌طور تصادفی با  
 میکروسکوپ نوری **ملک ق ف ح ) ۲۰۰ پ ذ خ ث ج پو**  
 ساخت کشور ژاپن) انجام شد.

### د) تحلیل آماری داده‌ها

برای تحلیل داده‌ها از بسته نرم‌افزاری **۱۳-ذذخ ذ** استفاده شد.  
 داده‌های به‌دست آمده کمی، به صورت میانگین **ج انحرف**  
 استاندارد (**ج ذج کع غ ک**) ارائه و اختلاف معنی‌دار بین  
 گروه‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه  
 (**ا ذح ا**) و آزمون تعقیبی توکی (**ه غ ق م ر**) مورد بررسی

قرار گرفت. آزمون ناپارامتری کروسکال والیس (**غ غ ر**)  
**م لغ م لف قع س-قع ق لملا ج)** و آزمون تعقیبی یو مان-ویننی  
 (**م لغ ر فوغ کم ف غ س-ک ک ع ج**) نیز برای آنالیز درجات  
 هیستوپاتولوژیک استئاتوز کبد مورد استفاده قرار گرفت.  
 اختلافات در سطح  $0.05$  معنی‌دار تلقی شدند. از آزمون  
 آماری کلموگروفتن **گ س ک ل ا ف ک ذ-ن گ ل ا ع ک ق گ ج**) که  
 یکی از آزمون‌های نیکویی برازش است، نیز برای تعیین نرمال  
 بودن توزیع پراکندگی داده‌ها استفاده شد.

### یافته‌ها

**الف-تاثیر کروسین بر تغییر پارامترهای بیوشیمیایی آسیب  
 کبد ناشی از تغذیه با رژیم پرچرب**

در موش‌های گروه ۲ (گروه تغذیه با جیره پر چرب)، سطوح  
 سرمی آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (**ر ج ا**)، اسپاراتات  
 آمینوترانسفراز (**ر ذ ا**) و آلکالین فسفاتاز (**خ ج ا**) و  
 بیلیروبین تام سرم (**ب ر**) در مقایسه با گروه ۱ (شاهد سالم)،  
 به‌طور معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) افزایش و میزان پروتئین تام (**خ ر**)  
 و آلبومین سرم (**ع ق ا**) به‌طور معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) کاهش  
 یافت. در گروه ۳ (شاهد مثبت)، کلوپیرات **غ ق / غ ک** (۳۲۰) و  
 در گروه ۶، دز بالای کروسین **غ ق / غ ک** (۱۰۰)، سطوح افزایش  
 یافته سرمی آنزیم‌های **ر ج ا**، **ر ذ ا** و **خ ج ا** و بیلیروبین تام  
 سرم در اثر رژیم پرچرب را به‌طور معنی‌دار ( $p < 0.01$ ) و تا  
 حد طبیعی کاهش و مقادیر کاهش یافته پروتئین تام و آلبومین  
 سرم در اثر رژیم پرچرب را به‌طور معنی‌دار ( $p < 0.01$ ) و تا  
 سطوح طبیعی خود افزایش دادند. در گروه ۵ نیز دز متوسط  
 کروسین (**ا ع ق غ ک** ۵۰) مقادیر افزایش یافته آنزیم‌های مارکر  
 و بیلیروبین تام سرم در اثر رژیم پرچرب را به‌طور معنی‌داری  
 ( $p < 0.05$ ) کاهش و مقادیر کاهش یافته پروتئین تام و آلبومین  
 سرم را به‌طور معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) افزایش داد، هرچند که  
 این مقادیر به حد طبیعی خود نرسیدند. در گروه ۴، دز پائین  
 کروسین (**ا ع ق غ ک** ۲۵) نتوانست مقادیر افزایش یافته  
 آنزیم‌های مارکر و بیلیروبین تام سرم در اثر رژیم پرچرب را

به طور معنی داری کاهش و مقادیر کاهش یافته پروتئین تام و آلومین سرم را به طور معنی داری افزایش دهد (جدول ۱).

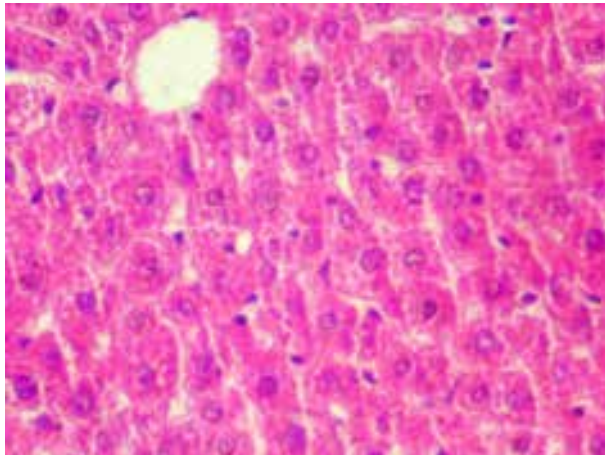
جدول ۱- تاثیر کروسین بر پارامترهای بیوشیمیایی سرم موش های صحرایی در استئاتوز کبد ناشی از رژیم غذایی پرچرب

پارامترها						گروه ها
پروتئین تام سرم (ق/ع) (گ/ع)	آلومین (ق/ع) (گ/ع)	بیلی روبین تام سرم (ق/ع) (گ/ع)	آلکالین فسفاتاز (ج/ز) (ژ/ز)	آسپاراتات آمینو ترانسفراز (ج/ز)	آلانین آمینو ترانسفراز (ج/ز)	
۸/۲۸ ج/۵۸ ع	۴/۳۸ ج/۴۲ ع	۰/۸۱ ج/۰/۳ ع	۱۹۴/۸۷ ج/۰/۳ ع	۶۸/۹۰ ج/۷۱ ع	۵۴/۸۲ ج/۳۶ ع	شاهد سالم
۵/۵۶ ج/۴۵ ع	۳/۱۲ ج/۲۱ ع	۱/۲۹ ج/۰/۷ ع	۲۸۱/۶۷ ج/۱/۲۵ ع	۹۳/۲۱ ج/۹۶ ع	۷۱/۲۵ ج/۱۲ ع	رژیم غذایی پر چرب
۷/۲۶ ج/۴۷ ع	۴/۳۲ ج/۳۶ ع	۰/۸۷ ج/۰/۶ ع	۲۰۸/۹۲ ج/۰/۹ ع	۶۸/۲۱ ج/۳۴ ع	۵۵/۹۰ ج/۴۷ ع	رژیم غذایی پرچرب + کلوفیبرات (۳۲۰ مق/مق)
۵/۶۵ ج/۴۲ ع	۳/۳۳ ج/۲۷ ع	۱/۲۵ ج/۰/۶ ع	۲۷۵/۶۱ ج/۰/۶۵ ع	۸۹/۷۶ ج/۲۴ ع	۶۹/۵۵ ج/۳۲ ع	رژیم غذایی پرچرب + کروسین (۲۵ مق/مق)
۶/۱۶ ج/۴۳ ع	۳/۷۳ ج/۲۹ ع	۱/۰۶ ج/۰/۵ ع	۲۳۵/۶۲ ج/۰/۹۱ ع	۷۸/۳۰ ج/۶۱ ع	۶۲/۵۶ ج/۹۵ ع	رژیم غذایی پرچرب + کروسین (۵۰ مق/مق)
۷/۲۱ ج/۵۲ ع	۴/۳۱ ج/۳۲ ع	۰/۸۵ ج/۴۰ ع	۲۱۴/۸۸ ج/۰/۷۵ ع	۶۹/۹۱ ج/۱۵ ع	۵۶/۳۰ ج/۶۴ ع	رژیم غذایی پرچرب + کروسین (۱۰۰ مق/مق)
$p=0/000$	$p=0/000$	$p=0/000$	$p=0/000$	$p=0/000$	$p=0/000$	آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (ا.ح.ا)

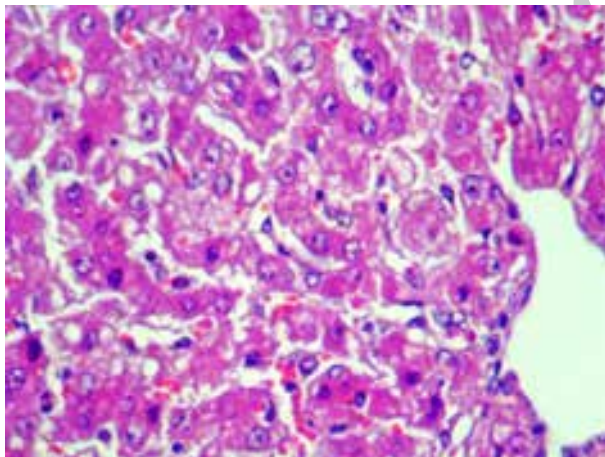
مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد (چندجمله ای) برای ۱۰ سر موش صحرایی در هر گروه ارائه شده است. ع: اختلاف معنی دار با گروه ۱، ج: اختلاف معنی دار با گروه ۲، ح: اختلاف معنی دار با گروه ۳، گ: اختلاف معنی دار با گروه ۴، ز: اختلاف معنی دار با گروه ۵، ق: اختلاف معنی دار با گروه ۶ (۰/۰۵/گ).

استئاتوز شدید بافت کبد به صورت تغییر چربی میکروویکر و گاهاً ماکروویکولر همراه با تورم هپاتوسیت ها ایجاد شده بود (تصویر ۲). کلوفیبرات در موش های گروه ۳ که جیره پرچرب دریافت می کردند، مانع از استئاتوز کبد شده بود (تصویر ۳). در گروه های ۵ و ۶ تجویز کروسین  $\pm$  مق/مق (۱۰۰ و ۵۰) به صورت وابسته به دز از بروز تغییر چربی در هپاتوسیت ها

ب- هیستوپاتولوژی تاثیر کروسین بر آسیب بافت کبد ناشی از رژیم پرچرب در مطالعات ریزبینی، هیچگونه حالت غیر طبیعی در بافت کبد موش های گروه شاهد سالم (گروه ۱) مشاهده نشد (تصویر ۱). در حالی که، در موش های گروه ۲ که به مدت ۴ هفته فقط با جیره پرچرب تغذیه شده بودند،



نگاره ۱- نمای ریزبینی از بافت کبد یک موش صحرائی متعلق به گروه شاهد سالم. هپاتوسیت‌ها و ساختار بافت کبد طبیعی می‌باشد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشتنمایی ۴۰۰).



نگاره ۲- نمای ریزبینی از بافت کبد یک موش صحرائی متعلق به گروه تغذیه با رژیم پرچرب. تغییر چربی با تشکیل میکرووزیکول‌ها و ماکرووزیکول‌ها درون سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها مشخص می‌باشد (رنگ-آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشتنمایی ۴۰۰).

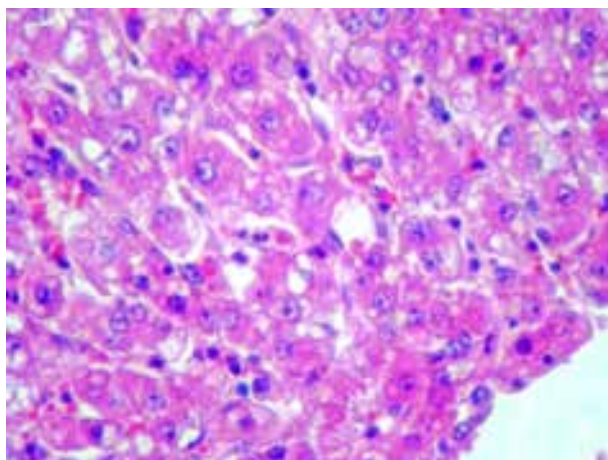
پیشگیری کرد، به‌خصوص با **دزبوق/بک** ۱۰۰ که تقریباً به طور کامل مانع از بروز استئاتوز در کبد شد (تصاویر ۴ و ۵)، در حالی که در گروه ۴، کروسین با **دزبوق/بک** ۲۵ نتوانست به طور مشخصی از استئاتوز بافت کبد جلوگیری کند (تصویر ۶). تاثیر کروسین بر درجه‌بندی پاتولوژیک استئاتوز کبد در موش-های تغذیه شده با رژیم پرچرب در جدول ۲ آورده شده است. جدول ۲- تاثیر کروسین بر استئاتوز بافت کبد موش‌های صحرائی تغذیه

شده با رژیم غذایی پرچرب

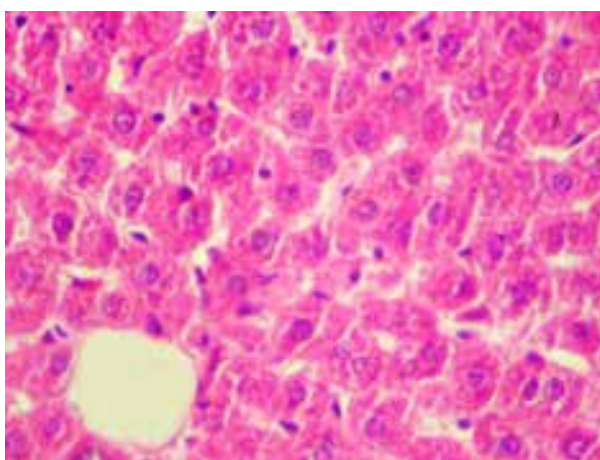
P	درجه استئاتوز کبد	گروه‌ها
P<۰/۰۰۱	۰/۰۰ ج ۰/۰۰	شاهد سالم
	۲/۹۷ ج ۰/۸۵۴	رژیم پرچرب
	۰/۷۴ ج ۰/۱۱	رژیم پرچرب + کلوفیبرات
	۲/۶۵ ج ۰/۶۸۴	رژیم پرچرب + کروسین (بک ۲۵)
	۱/۸۴ ج ۰/۴۶	رژیم پرچرب + کروسین (بک ۵۰)
	۰/۸۲ ج ۰/۲۵	رژیم پرچرب + کروسین (بک ۱۰۰)

هر گروه شامل ۱۰ سر موش صحرائی بوده و ارقام نشان‌دهنده تعداد موش-ها برای هر درجه از شدت استئاتوز می‌باشد.

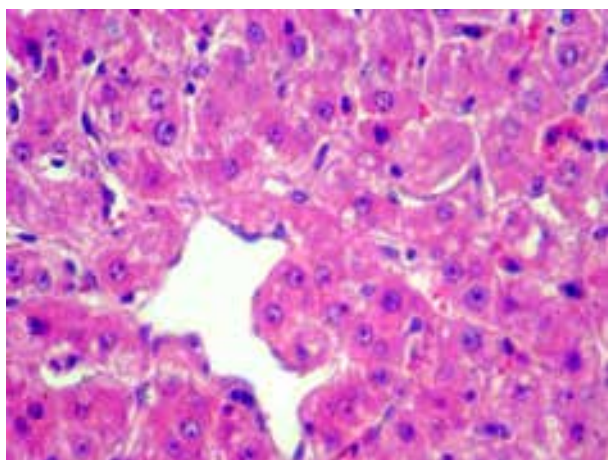
ع: ۰/۰۵ و ج: ۰/۰۱ و گ: در مقایسه با گروه رژیم پرچرب. ز: ۰/۰۵ و ح: ۰/۰۱ و گ: در مقایسه با گروه شاهد سالم.



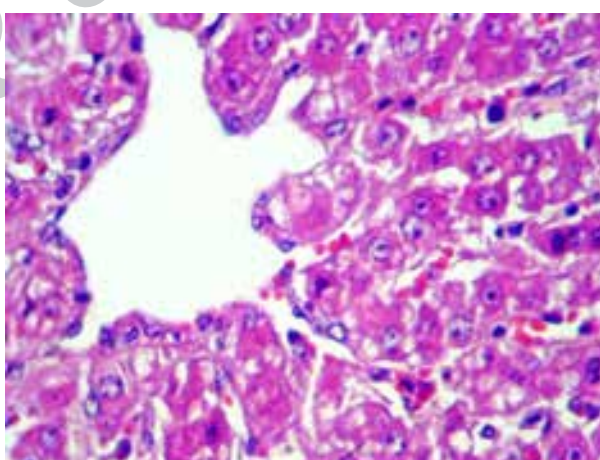
**نگاره ۵-** نمای ریزبینی از بافت کبد یک موش صحرائی متعلق به گروه رژیم پر چرب + کروسین **غذ/غذ ۵۰**. تغییر چربی در حد متوسط بوده و قطرات ریز چربی به صورت پراکنده قابل مشاهده می‌باشد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشتنمایی ۴۰۰).



**نگاره ۳-** نمای ریزبینی از بافت کبد یک موش صحرائی متعلق به گروه رژیم پر چرب + کلوفیبرات **غذ/غذ ۳۲۰**. بافت کبد طبیعی بوده و تغییر پاتولوژیک خاصی در آن مشاهده نمی‌شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشتنمایی ۴۰۰).



**نگاره ۶-** نمای ریزبینی از بافت کبد یک موش صحرائی متعلق به گروه رژیم پر چرب + کروسین **غذ/غذ ۱۰۰**. تغییر چربی در حد بسیار جزئی بوده و قابل چشم‌پوشی می‌باشد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشتنمایی ۴۰۰).



**نگاره ۴-** نمای ریزبینی از بافت کبد یک موش صحرائی متعلق به گروه رژیم پر چرب + کروسین **غذ/غذ ۲۵**. وزیکول‌های ریز و درشت چربی به‌طور منتشر در بافت کبد مشاهده می‌شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشتنمایی ۴۰۰).

## بحث و نتیجه گیری

افزایش فعالیت آنزیم‌های شاخص عملکرد کبد شامل **ردا، رچا و خچا** در سرم نشانگر آسیب کبد می‌باشد (۸). از آنجائی‌که تغییر در میزان سرمی مارکرهای فوق طی استئاتوز کبد نیز قبلاً گزارش گردیده است (۲ و ۳۴)، بنابراین، در بررسی حاضر سطوح سرمی این آنزیم‌ها مورد مطالعه قرار گرفت. افزایش فعالیت سرمی آنزیم‌های **ردا، رچا و خچا** در سرم موش‌های مورد تغذیه با جیره پرچرب مشاهده شد که حکایت از بروز آسیب در سلول‌های کبدی را دارد. این یافته با **نغ، کج، لاع، کع، عف، غبج، کع، لام، ع ق، کغز** در سال ۲۰۱۰ همخوانی دارد (۸). تیمار با کروسین تا حد قابل توجهی از افزایش سطوح سرمی آنزیم‌های مذکور، ناشی از تغذیه با جیره پرچرب، جلوگیری کرد که این تاثیر با عملکرد کولوفیبرات در گروه کنترل مثبت، قابل مقایسه می‌باشد. این نتیجه با یافته‌های **هغوغ، لاع، د-قپ** و همکاران در سال ۲۰۰۹ که اثرات محافظتی کروسین را در برابر افزایش سیستمیک بار آهن در موش‌های صحرایی مورد مطالعه قرار داده بودند، همراستا است (۱۴). در این مطالعه، نتایج بیوشیمیایی به دست آمده با یافته‌های هیستوپاتولوژی نیز مورد تأیید قرار گرفت، به طوری که موش‌هایی که به مدت ۴ هفته با جیره پرچرب تغذیه شده بودند، درجات بالایی از استئاتوز کبد را بروز دادند. در هر صورت، ارزیابی‌های هیستوپاتولوژی اثرات ضد هپاتواستئاتوزی کروسین را در موش‌های تغذیه شده با جیره پرچرب نشان داد به طوری که، کروسین به خصوص با **دز غق/غک ۱۰۰** مانع از رسوب چربی در هپاتوسیت‌ها شده بود. مشاهدات ریزینی در توافق با یافته‌های بیوشیمیایی، با نتایج مطالعه **غکع، س** و همکارانش در سال ۲۰۰۹ همسو می‌باشد (۳۴). شواهد موجود نشان می‌دهد که تجمع چربی در کبد، حساسیت این بافت را نسبت به سایر عوامل آسیب‌رسان نظیر استرس‌های اکسیداتیو افزایش می‌دهد که خود باعث پیشرفت استئاتوز به سمت

استئاتوهپاتیت، فیروز و سیروز می‌شود (۲۱). با توجه به ارتباط بین استرس اکسیداتیو و التهاب بافت (۸)، بررسی حاضر تأیید می‌کند که رژیم غذایی پرچرب می‌تواند باعث آسیب اکسیداتیو کبد شود. عدم تعادل بین استرس اکسیداتیو و تشکیل آنتی-اکسیدان‌ها می‌تواند متعاقب تغذیه با جیره پرچرب بروز نماید و اینکه کروسین می‌تواند از این روند پاتولوژیک پیشگیری کند، اثرات درمانی و پیشگیری‌کنندگی آنرا از هپاتواستئاتوز ناشی از جیره پرچرب نشان می‌دهد. نتایج آزمایشات بیوشیمیایی مطالعه حاضر، در کنار یافته‌های هیستوپاتولوژی، نشان می‌دهد که تیمار با کروسین استئاتوز کبد را کاهش داده و مانع از آسیب پراکسیداتیو آن می‌گردد به طوری که، این اثرات با اثرات کولوفیبرات قابل قیاس می‌باشد. این نتایج با یافته‌های مطالعات **مگش** و همکاران در سال ۲۰۰۶ همراستا می‌باشد (۳۶). کبد نقشی اساسی را در متابولیسم چربی در بدن به عهده داشته و استئاتوز کبد نشان از تجمع بیش از حد لیپیدها در هپاتوسیت‌ها به دلیل عدم تعادل در تشکیل و تجزیه چربی دارد (۷). هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسریدمی، میزان کم **ب-ج‌پت** و سطوح بالای **ب-ج‌پچ** در سرم اختلالات معمولی هستند که در هومئوستاز لیپیدی مبتلایان به استئاتوز کبد رخ می‌دهد (۳). تحقیقات نشان داده است که کروسین دارای اثرات هیپولیپیدمیک می‌باشد (۳۱). در این مطالعه، کروسین به طور معنی‌داری شواهد بیوشیمیایی و هیستولوژیک مربوط به تجمع چربی در بافت کبد را بهبود بخشید. این نتایج نشان می‌دهند که کروسین می‌تواند از وقوع هپاتواستئاتوز از طریق کاهش تجمع لیپیدها در سرم و کبد ممانعت کند. به عبارتی دیگر کروسین اختلالات ایجاد شده در متابولیسم چربی ناشی از رژیم غذایی پرچرب را کاهش می‌دهد. در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که کروسین به عنوان یک کاروتنوئید گلیکوزیده که نقش خود را از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی اعمال می‌دارد، از تجمع چربی در بافت کبد در رژیم غذایی پرچرب جلوگیری





