


## Evaluation of Grapefruit Juice in terms of *Interleukin 18* Gene Expression in Rats with Fatty Liver and Healthy Rats

Simin Bahman Poor<sup>1</sup>, Noosha Zia-Jahromi<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup> Dept of Biology, Science Faculty, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Falavarjan, Iran

<sup>2</sup> Dept of Biology, Science Faculty, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

### Article Info

#### Article type:

Research article

#### Article History:

Received: 03 February 2021

Revised: 22 February 2021

Accepted: 21 June 2021

#### \* Correspondence to:

Noshin Zia-Jahromi

Dept of Biology, Science Faculty,  
Shahrekord Branch, Islamic Azad  
University, Shahrekord, Iran

Email: Nooshazia.59@gmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Interleukin 18 (IL-18) is a member of the cytokine family and an important regulator of inflammatory reactions. Due to the severe and irreversible complications of this disease in the advanced stages, timely treatment, especially with herbal medicines, can be considered an important strategy. This study aimed to investigate the effect of grapefruit extract on the IL-18 gene expression in mice with fatty liver.

**Material & Methods:** In this study, 24 male Wistar rats weighing  $180 \pm 20$  g were divided into four groups (positive control, negative control, first treatment, and second treatment). The two treatment groups received grapefruit extract 4 and 8 ml/kg by gavage for 5 weeks, respectively. Finally, the rats were anesthetized with chloroform, and after dissection, the liver tissue and blood samples were collected. Subsequently, RNA extraction and cDNA synthesis were performed using the relevant kits according to the protocol, and finally the expression of IL18 gene was performed using Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) technique, and the relevant analyzes were performed.

(Ethic code: IR.IAU.SHK.REC.1399.049)

**Findings:** In the present study, the results showed that grapefruit extract at a dose of 8 ml/kg could further reduce the expression of IL-18 gene, compared to a dose of 4 ml/kg in rats with fatty liver. This decrease in the rate expression was significant in the patient group ( $P < 0.05$ ). The results of biochemical tests confirmed liver improvement in treated rats at a dose of 8 ml/kg.

**Discussion & Conclusion:** Grapefruit juice seems to reduce various symptoms of inflammation due to its orange content by reducing the expression of the IL-18 gene in rats with a fatty liver that can be considered a therapeutic target in fatty liver disease.


**Keywords:** Fatty liver, Grapefruit, Interleukin 18 gene, Real-time (RT)-PCR technique

### ➤ How to cite this paper

Bahman Poor S, Zia-Jahromi N. Evaluation of Grapefruit Juice in terms of *Interleukin 18* Gene Expression in Rats with Fatty Liver and Healthy Rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences. November 2021;29(4): 74-82.



## بررسی آب میوه گریپفروت بر بیان ژن اینترلوکین ۱۸ در رت های مبتلا به کبد چرب و رت های سالم

سیمین بهمن پور<sup>۱</sup>، نوشا ضیاء جهرمی<sup>۲\*</sup> 

<sup>۱</sup> گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، فلاورجان، ایران

<sup>۲</sup> گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۱۵

تاریخ داوری: ۱۳۹۹/۱۲/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۳۱

نویسنده مسئول:

نوشا ضیاء جهرمی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم

پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد

شهرکرد، شهرکرد، ایران

Email:

Nooshazia.59@gmail.com

**مقدمه:** IL18 عضوی از خانواده سایتوکاین است و تنظیم کننده مهم واکنش‌های التهابی است. با توجه به عوارض شدید و برگشت‌ناپذیر این بیماری در مراحل پیشرفته، درمان به موقع به ویژه با داروهای گیاهی می‌تواند به عنوان یک راهکار مهم مطرح باشد؛ بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره گریپفروت بر بیان ژن IL18 در موش‌های مبتلا به کبد چرب است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، ۲۴ سررت نر نژاد ویستار با وزن‌های  $180 \pm 20$  گرم، به چهار گروه (کنترل مثبت، کنترل منفی، تیمار اول و تیمار دوم) تقسیم گردیدند. به دو گروه تیمار به ترتیب عصاره گریپفروت ۴ و ۸ میلی‌لیتر بر کیلوگرم، به مدت ۵ هفته به صورت گاوآژ داده شد. در پایان، رت‌ها با کلروفورم بیهوش گردیدند و پس از تشریح، بافت کبد و نمونه خون رت‌ها جمع‌آوری شد؛ سپس استخراج RNA و سنتز cDNA با استفاده از کیت‌های مربوطه مطابق پروتکل انجام گردید و در نهایت، بیان ژن اینترلوکین ۱۸ با استفاده از تکنیک RT-PCR (Real time) انجام و آنالیزهای مربوطه صورت گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن بود که عصاره گریپفروت با دوز ۸ ml/kg می‌تواند باعث کاهش بیشتر بیان ژن IL18 نسبت به دوز ۴ ml/kg در رت‌های مبتلا به کبد چرب شود. این کاهش بیان از نظر آماری، نسبت به گروه بیمار معنادار بود ( $P < 0.05$ ). نتایج تست‌های بیوشیمیایی بهبود کبد در رت‌های تیمار شده با دوز ۸ ml/kg را تأیید کرد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد آب میوه گریپفروت به علت داشتن نارینجین، سبب کاهش علائم مختلف التهاب از طریق کاهش بیان ژن IL18 در رت‌های مبتلا به کبد چرب شود که می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی در بیماری کبد چرب مطرح باشد.

**واژه‌های کلیدی:** گریپفروت، ژن اینترلوکین ۱۸، کبد چرب، تکنیک RT-PCR (Real time)

**استناد:** بهمن پور، سیمین؛ ضیاء جهرمی، نوشا. بررسی آب میوه گریپفروت بر بیان ژن اینترلوکین ۱۸ در رت‌های مبتلا به کبد چرب و رت‌های سالم.

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، آبان، ۱۴۰۰؛ ۲۹(۴): ۷۴-۸۲.



## مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی هنگامی ظهور می کند که بیش از ۵-۱۰ درصد وزن کبد را چربی تشکیل دهد. این بیماری شامل طیف گسترده‌ای از بیماری‌های کبدی است که در اولین مرحله، به صورت کبد چرب ساده (استئاتوز) است و سپس به استئاتو هپاتیت غیرالکلی تبدیل می شود و در نهایت، به سیروز کبدی منجر می گردد (۱). اصلی ترین فاکتورهای خطر همراه کبد چرب غیرالکلی، چاقی، دیابت، هیپرلیپیدمی و سندروم متابولیک است. در حقیقت، برخی از کارشناسان معتقدند که کبد چرب غیرالکلی، تظاهر کبدی مقاومت به انسولین یا سندروم متابولیک به شمار می آید (۲).

افزایش شاخص‌های التهابی (hs-CRP (-C-reactive protein) و IL-6 در میان افراد به ظاهر سالم، به طور بالقوه با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است، به طوری که افزایش مقادیر این شاخص‌ها به ویژه CRP-hs، ۲ تا ۵ برابر خطر حوادث قلبی-عروقی را افزایش می دهد. یکی از مهم ترین آثار IL-6 تحریک تولید CRP-hs است که از کبد ترشح می شود (۳، ۴). شیوع این بیماری در افراد بالغ در جوامع غربی ۲۵-۳۵ درصد گزارش شده است که در افراد چاق به ۷۰-۸۰ درصد می رسد و در جوامع آسیایی حدود ۱۹-۳۵ درصد است (۵). در ایران، شیوع بیماری ۲۱/۵۰ تا ۳۱/۵۰ درصد برآورد شده است (۶). شیوع بالا و ماهیت مزمن این بیماری کیفیت زندگی افراد را تحت تأثیر قرار می دهد و بار اقتصادی سنگینی بر جامعه تحمیل می کند. سودمندی و ایمنی درمان دارویی کبد چرب تاکنون نامعلوم باقی مانده است (۷).

امروزه، استفاده از گیاهان دارویی در حال افزایش است و به علت عوارض جانبی داروهای شیمیایی، مردم ترجیح می دهند از داروهای گیاهی استفاده کنند؛ به عنوان مثال، نوشیدن چای سبز یا استفاده از عصاره این گیاه دارویی تأثیر فراوانی در پیشگیری از تجمع و رسوب چربی‌ها در اطراف کبد می شود، ضمن آنکه می تواند به تسریع روند درمانی کبد چرب نیز کمک کند (۸).

گیاه مطالعه شده در تحقیق حاضر گریپ فروت است که گیاهی از تیره مرکبات و در دسته خانواده Rutaceae جای می گیرد. گریپ فروت درختی متوسط، خاردار با برگ‌های سبز چرمی ساده و کامل با دمبرگ بالدار بیضی شکل است. ترکیبات گریپ فروت دارویی بسیار مؤثر و شفاف بخش برای قلب است (۹) و همچنین سبب افزایش مقاومت بدن در برابر سرماخوردگی، زخم‌ها و کاهش کلسترول می شود و به واسطه تأخیر در تخلیه معده، باعث کاهش چربی بدن می گردد (۱۰). آب میوه گریپ فروت به عنوان یک مکمل غذایی در درمان کمبود پتاسیم کاربرد دارد. پکتین موجود در آن، عامل مؤثری در کاهش کلسترول خون و بهبود تدریجی عارضه سفت و سخت شدن عروق خونی است. سایر آثار آن شامل القای تجمع گلبول‌های قرمز، کاهش هماتوکریت‌ها و اثرات احتمالی ضدسرطان است (۱۱).

اینترلوکین ۱۸ در انسان، روی کروموزوم ۱۱ و در موقعیت q23.1 قرار دارد. این ژن دارای ۶ اگزون است. اینترلوکین ۱۸ عضوی از خانواده سایتوکاین اینترلوکین ۱ و تنظیم کننده مهم واکنش‌های ایمنی ذاتی اکتسابی است و در بی‌ثباتی پلاکت‌ها نقش دارد. ارتباط سطوح سرمی اینترلوکین ۱۸ با مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری سرخرگ کرونری و عوارض کرونری مردان سالم نشان داده شده است. از سوی دیگر، مقادیر سرمی اینترلوکین ۱۸ با مقاومت انسولینی ارتباط دارد. اینترلوکین ۱۸، به عنوان سایتوکاین پیش‌التهابی، قادر به تحریک تولید اینترلوکین ۶ و عامل نکروز تومور آلفا است (۱۲)؛ همچنین گزارش شده است کاهش وزن و سندرم متابولیکی با اینترلوکین ۱۸ همبستگی دارد و نیز تحقیقات نشان داده است که بیان اینترلوکین ۱۸ در بیماری‌های عفونی و در بعضی از بیماری‌های مزمن کبدی، به ویژه هپاتیت C و بیماری کبد چرب غیرالکلی افزایش می یابد و به عنوان یک نشانگر برای تشخیص بیماری‌های کبدی بسیار اهمیت دارد (۱۳).

و رطوبت محل نگهداری، آزمایش‌ها آغاز شد. در ضمن، اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در همه مراحل لحاظ گردید.

تهیه عصاره گریپ‌فروت: میوه گریپ‌فروت از بازار خریداری شد و توسط دستگاه آب‌میوه‌گیری دستی، آب گریپ‌فروت از میوه گرفته و با کاغذ صافی صاف گردید و سپس بر اساس غلظت‌های مدنظر گریپ‌فروت توسط آب مقطر رقیق‌سازی صورت گرفت.

نمونه‌گیری: پس از طی یک ماه از فرایند گاوآژ و تیمار، رت‌ها در شرایط کاملاً بهداشتی، با استفاده از کلروفورم بی‌هوش و با استفاده از ست جراحی، شکم آن‌ها باز و کبدشان برداشته شد؛ سپس مقداری از کبد برای انجام مراحل ریل تایم درون RNA later قرار داده و در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد گذاشته شد. در مرحله بعد، RNA با استفاده از کیت یکتا تجهیز آزما استخراج گردید و در نهایت، بررسی کمی و کیفی آن با استفاده از دستگاه نانودراپ و ژل آگارز یک درصد صورت گرفت. پس از اطمینان از خلوص RNA استخراج‌شده، با استفاده از کیت یکتا تجهیز آزما cDNA ساخته شد و به فریزر منفی ۲۰ منقل گردید. در ادامه برای بررسی ژن مورد مطالعه، پرایمرهای استفاده‌شده در این پژوهش توسط شرکت سیناژن، بر اساس توالی ژن که توسط نرم‌افزار Primer 3D طراحی گردید، سنتز شد. توالی مدنظر برای پرایمرهای استفاده‌شده در جدول شماره ۱ آمده است.

بیان ژن با استفاده از PCR: بیان ژن اینترلوکین ۱۸ در حجم ۲۰ میکرولیتر صورت گرفت، به این ترتیب که ۱۰ میکرولیتر Master Mix در ویال ریخته شد و سپس ۱ میکرولیتر پرایمر که شامل ۰/۵ میکرولیتر پرایمر پیشرو و ۰/۵ میکرولیتر پرایمر پیرو بود، به ویال اضافه گردید. در ادامه، ۱ میکرولیتر از cDNA ساخته‌شده به ویال افزوده گشت و در نهایت، به آن آب تزریق اضافه شد تا حجم مواد به ۲۰ میکرولیتر برسد؛ سپس نمونه‌ها در دستگاه PCR قرار گرفت و دستگاه طبق برنامه مدنظر تنظیم گردید که شامل Initial denaturation step به مدت ۵ دقیقه و دمای ۹۴

با توجه به اینکه اینترلوکین ۱۸ یک سایتوکاین پیش‌التهابی است و نقش اینترلوکین ۱۸ و ارتباط آن با چاقی و بیماری‌های وابسته به آن به صورت ضدونقیض است و با توجه به آمار فزاینده مبتلایان به کبد چرب در جهان و عوارض جانبی کمتر گیاهان دارویی نسبت به داروهای صنعتی و شیمیایی، در این مطالعه، اثر عصاره گریپ‌فروت بر بیان ژن اینترلوکین ۱۸ در موش‌های چاق مبتلا به کبد چرب بررسی شده است.

## مواد و روش‌ها

نوع مطالعه، جامعه آماری و گروه‌بندی: مطالعه حاضر پژوهشی تجربی بود که در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد شهرکرد با کد IR.IAU.SHK.REC.1399.049 به تصویب رسیده است. روش گردآوری اطلاعات به صورت آزمایشگاهی - مشاهده‌ای بود. در این تحقیق، ۲۴ سر رت نر بالغ و یستار با میانگین وزنی ۱۳۰ تا ۲۰۰ گرم، از لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد خریداری شد. این حیوانات آزمایشگاهی در شرایط استاندارد ۲۳ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، با آب و غذای کافی و استاندارد، درون قفس‌های مخصوص دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد نگهداری گردیدند. رت‌ها پس از سازگاری با محیط، به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. تعداد ۲۴ سر موش صحرایی به صورت تصادفی، به ۴ گروه آزمایشی تقسیم گردیدند: گروه A شامل شش سر رت سالم که روزانه تنها آب و غذای استاندارد دریافت می‌کنند و گروه کنترل را تشکیل می‌دهند؛ گروه B شامل شش سر رت مبتلا به کبد چرب است که به‌عنوان گروه کنترل منفی در نظر گرفته شدند؛ گروه C گروه تیمار نخست هستند که شامل شش سر رت مبتلا به کبد چرب است که دریافت‌کننده دوز ۴ میلی‌لیتر/کیلوگرم آب گریپ‌فروت بودند؛ گروه D گروه تیمار دوم‌اند و شامل شش سر رت دریافت‌کننده دوز ۸ میلی‌لیتر/کیلوگرم آب گریپ‌فروت هستند. پس از گروه‌بندی و از طی شدن دوره تطبیق حیوانات با حرارت

جدول ۱. پرایمرهای استفاده شده در این تحقیق

سایز باند	دما	توالی	ژن
۱۱۶ bp	C°59	3'-GACAACACAC TTTACCTTATACCTG-5'	Interleukin-18- F
		3'-ACGAAGAGAACTT GGTCATTTATG-5'	Interleukin-18- R
۲۰۰ bp	C°56	3'-TGATTCTACCCA CGGCAAGTTC-5'	GAPDH-F
		5'-CGCTCCTGGAA GATGGTGATG-3'	GAPDH-R

گردید و نتیجه به دست آمده ارزیابی شد.

تست‌های بیوشیمیایی برای ارزیابی کبد: تست‌های بیوشیمیایی شامل تست کلسترول، تری گلیسرید، قند، GOT، HDL، LDL، GPT و آلکان فسفاتاز بود و این آزمایش‌ها با روش اتوآنالیزر و توسط دستگاه اتوآنالیزر (BT 3000plus Analyser Auto، ساخت کشور ایتالیا) صورت گرفت.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: در این بررسی، برای آنالیز آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS vol.22 استفاده شد. از آنجاکه داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار بودند، با روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و با آزمون پشتیبان LSD post test ارزیابی گردیدند و نتایج به صورت Mean  $\pm$  SEM ارائه و تفاوت میان گروه‌های مختلف با  $P < 0.05$  معنی دار تلقی شد.

درجه سانتی‌گراد، Denaturation به مدت ۳۰ ثانیه و در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، Annealing به مدت ۳۰ ثانیه و دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد، Extension به مدت ۳۰ ثانیه و در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و Extensionfinal به مدت ۵ دقیقه و در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد بود. تعداد سیکل‌ها ۳۵ دور در نظر گرفته شد. در نهایت، محصولات PCR روی ژل آگارز ۱ درصد بررسی گردید.

تکنیک RT-Real Time PCR: برای انجام تکنیک ریل‌تایم بر اساس پروتکل کیت یکتا تجهیز آزما، ۱۰ میکرولیتر SYBERPremix به ۱ میکرولیتر cDNA اضافه شد و سپس از هر کدام از پرایمرهای پیشرو و پیرو، به مقدار ۰/۵ میکرولیتر اضافه گردید و در نهایت، با آب تزریق به حجم ۲۰ میکرولیتر رسانده؛ سپس نمونه‌ها در دستگاه RT-PCR گذاشته شد و دستگاه بر اساس جدول شماره ۲ تنظیم

جدول ۲. مقایسه میزان تغییرات بیان ژن IL18 در گروه‌های مختلف

گروه	سالم	بیمار	گریپ فروت ۴	گریپ فروت ۸
بیان اینترلوکین ۱۸	۱/۰۲ $\pm$ ۰/۲۲ <sup>b</sup>	۳/۵۰ $\pm$ ۰/۵۷ <sup>a</sup>	۱/۸۹ $\pm$ ۱/۲۶ <sup>b</sup>	۱/۱۹ $\pm$ ۰/۳۱ <sup>b</sup>

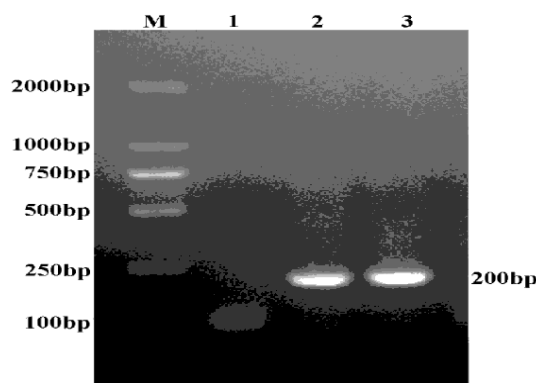
a,b. میانگین‌ها با حروف لاتین متفاوت اختلاف آماری معنی‌دار دارند ( $P < 0.05$ ).

واکنش PCR انجام شد. پس از الکتروفورز محصولات PCR روی ژل آگارز، باند ۲۰۰ جفت بازی مربوط به ژن GAPDH مشاهده گردید که تأیید سنتز مناسب cDNA بود. در شکل شماره ۱ نتایج آن نشان داده شده است. تأیید صحت قطعه: در پژوهش حاضر، تأیید صحت قطعه با پرایمرهای اختصاصی ژن اینترلوکین ۱۸ واکنش PCR صورت گرفت و پس از الکتروفورز محصولات PCR روی ژل آگارز یک درصد، باند ۱۱۶ جفت بازی مشاهده گردید که در شکل شماره ۲ نتایج آن نشان داده شده است. نتایج آنالیز بیان ژنیک: در پژوهش حاضر، داده‌های

## یافته‌ها

بررسی کیفی RNA/استخراج شده: برای کسب اطمینان از تجزیه نشدن RNA استخراج شده، نمونه‌هایی که در شرایط free RNase تهیه شده بودند، روی ژل آگارز یک درصد بررسی گردیدند. از آنجاکه بیشترین میزان RNA موجود در RNA تام استخراج شده، RNAهای ریبوزومی است؛ بنابراین، حضور سه باند 28s، 18s، 5.8s ریبوزومی نشان‌دهنده کیفیت استخراج RNAهای مدنظر بود.

تأیید صحت سنتز xDNA در پژوهش حاضر، برای تأیید صحت سنتز cDNA با پرایمرهای اختصاصی ژن GAPDH،

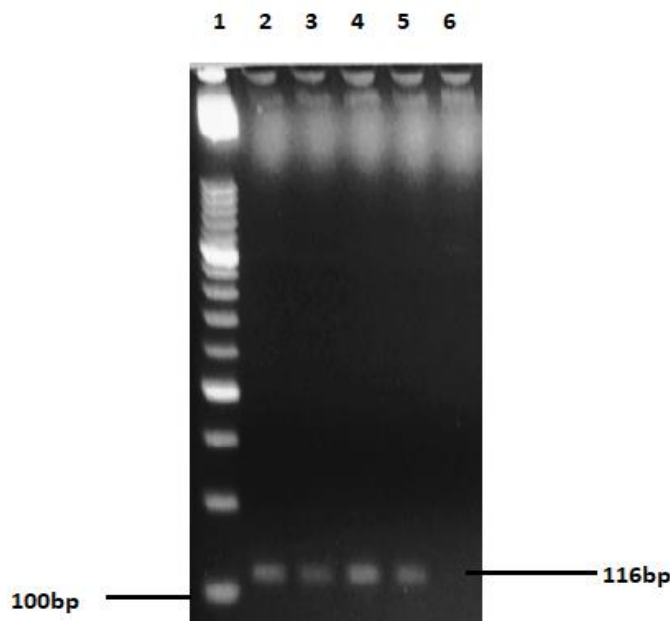


شکل ۱. تأیید صحت سنتز cDNA. چاهک شماره ۱. کنترل منفی؛ چاهک شماره ۲. نمونه سالم؛ چاهک شماره ۳. نمونه بیمار.

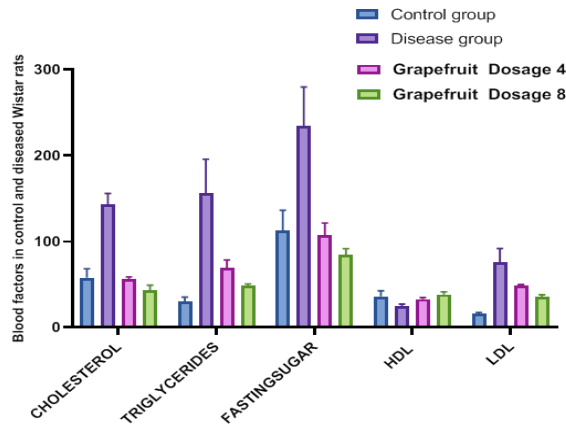
بیان مربوط به گروه سالم است. در رت‌های دریافت‌کننده دوز ۴ و ۸ آب گریپفروت کاهش بیان دیده شده که این کاهش بیان نسبت به گروه بیمار، معنادار است ( $P < 0/05$ ). در رت‌های دوز ۸ این کاهش بیان چشمگیر و معنادار بود ( $P < 0/05$ ).

نتایج تست‌های بیوشیمیایی: همان‌طور که در شکل شماره ۴ مشاهده می‌شود، نتایج تست‌های بیوشیمیایی، بهبود کبد در رت‌های تیمار شده با دوز ۸ میلی‌لیتر/کیلوگرم گریپفروت را تأیید می‌کند.

به‌دست‌آمده از بیان ژن به روش real time RT-PCR، با استفاده از آزمون آماری T-test independent و سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  صورت گرفت و بررسی داده‌های به‌دست‌آمده از بیان ژن اینترلوکین ۱۸ نشان داد که آب گریپفروت سبب کاهش بیان ژن اینترلوکین ۱۸ می‌شود و این کاهش بیان از نظر آماری معنادار بود ( $P < 0/05$ ). در جدول شماره ۲ بررسی بیان ژن اینترلوکین ۱۸ نشان داده شده است. بر اساس جدول شماره ۲ بیشترین میزان بیان مربوط به گروه رت‌های مبتلا به کبد چرب و کمترین میزان



شکل ۲. تأیید صحت سنتز قطعه. چاهک شماره ۱. مارکر (سیناکلون، ایران)؛ چاهک شماره ۲ و ۳. نمونه رت سالم؛ چاهک شماره ۴ و ۵ نمونه رت بیمار؛ چاهک شماره ۶. کنترل منفی



شکل ۳. نمودار به دست آمده از نتایج تست بیوشیمیایی

### بحث و نتیجه گیری

گریپ فروت به عنوان یک مکمل غذایی در درمان کمبود پتاسیم کاربرد دارد. پکتین موجود در آن، عامل مؤثری در کاهش کلسترول خون و بهبود تدریجی عارضه سفت و سخت شدن عروق خونی است (۱۱). در تحقیق حاضر، عصاره میوه گریپ فروت بر بیان ژن اینترلوکین ۱۸ در بیماری کبد چرب بررسی شد و نتایج بیانگر آن بود که عصاره میوه گریپ فروت باعث کاهش بیان ژن اینترلوکین ۱۸ می شود و این کاهش بیان از نظر آماری معنادار است ( $P < 0/05$ ) و به نظر می رسد عصاره میوه گریپ فروت به علت داشتن نارینجین، سبب کاهش علائم مختلف التهاب نظیر اینترلوکین ۱۸ در رت های مبتلا به کبد چرب می گردد که در صورت تأیید در مطالعات وسیع تر می تواند به عنوان یک هدف درمانی در بیماری کبد چرب مطرح باشد. به منظور ارزیابی نتایج حاصل از این مطالعه، بررسی کاملی روی مقالات علمی انجام گرفت که در ادامه، به معرفی تعدادی از مهم ترین آن ها می پردازیم. چن و همکاران در سال ۲۰۱۰، در مطالعه ای اثر مکمل کروم را بر موش های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بررسی کردند و مشاهده نمودند که مکمل کروم مانع پیشرفت کبد چرب غیرالکلی از طریق کاهش تجمع تری گلیسرید، افزایش آنزیم های کاتابولیک چربی، بهبود متابولیسم گلوکز و چربی، سرکوب التهاب و کاهش استرس اکسیداتیو می شود که احتمالاً به علت تسهیل سیگنالینگ انسولین است (۱۴). در

تحقیق حاضر نیز نتایج بیانگر آن بود که عصاره میوه گریپ فروت باعث کاهش بیان ژن اینترلوکین ۱۸ و در نتیجه، کاهش التهاب می گردد.

در سال ۲۰۱۰، لی و همکاران به بررسی بیان ژن اینترلوکین ۱۸ در بیماران مبتلا به کبد چرب در چین پرداختند. این دانشمندان اظهار داشتند که اینترلوکین ۱۸ متعلق به سایتو کاین های ضد التهابی است و مطالعات پیشین حاکی از ارتباط سطح پلاسمایی اینترلوکین ۱۸ با سندرم متابولیک است. در این تحقیق، از ۴۶ بیمار چینی مبتلا به کبد چرب استفاده شد و نتایج نشان داد که اینترلوکین ۱۸ ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی در بیماران چینی ایفا کند؛ زیرا این فاکتور در بیماران مبتلا به کبد چرب افزایش معناداری داشت (۱۵). نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن بود که عصاره میوه گریپ فروت باعث کاهش بیان ژن اینترلوکین ۱۸ می شود و این کاهش بیان از نظر آماری معنادار است ( $P < 0/05$ ). عصاره میوه گریپ فروت به علت داشتن نارینجین، سبب کاهش علائم مختلف التهاب نظیر اینترلوکین ۱۸ در رت های مبتلا به کبد چرب می گردد.

ایرلیا و همکاران در سال ۲۰۱۴، در مطالعه ای تأثیر مصرف آب گریپ فروت بر بهبود مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی پرچرب و افزایش وزن در موش ها را بررسی و مشاهده کردند که مصرف گریپ فروت قند خون را کاهش می دهد و تحمل انسولین را بهبود

مصرف روزانه این میوه را در کاهش علائم مؤثر می‌دانند. این مسئله ممکن است مربوط به مهار پروستاگلاندین‌ها که ترکیبات التهاب‌زا هستند، توسط ترکیبات آن باشد و با توجه به نتایج تحقیق حاضر که بیانگر آن بود عصاره آب میوه گریپ‌فروت با دوز ۴ و ۸ میلی‌لیتر بر کیلوگرم باعث کاهش بیان ژن اینترلوکین ۱۸ می‌شود، به نظر می‌رسد عصاره میوه گریپ‌فروت به علت داشتن نارینجین، سبب کاهش علائم مختلف التهاب نظیر اینترلوکین ۱۸ در رت‌های مبتلا به کبد چرب می‌شود که نتایج تست‌های بیوشیمیایی، بهبود کبد در رت‌های تیمار شده با دوز ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم را تأیید کرد و در صورت تأیید در مطالعات وسیع‌تر می‌تواند به‌عنوان یک هدف درمانی در بیماری کبد چرب مطرح باشد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد و تحت حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد شهرکرد است. بدین وسیله از همه افرادی که در این پژوهش یاری رساندند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که تضاد منافعی در این مطالعه وجود ندارد.

کد اخلاق: IR.IAU.SHK.REC.1399.049

## References

- Lee BW, Lee YH, Park CY, Rhee EJ, Lee WY, Kim NH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus a position statement of the fatty liver research group of the korean diabetes association. *Diabetes MetabJ*2020; 44:382-401. doi. 10.4093/dmj.2020.0010
- Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes time for a conceptual framework shift. *Diabete Vascul Dis Res*2019; 16:118-27. doi.10.1177/1479164119827611
- Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayourmobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol*2018; 233:8508-25. doi.10.1002/jcp.26791
- Kato K, Otsuka T, Saiki Y, Kobayashi N, Nakamura T, Kon Y, et al. Elevated c-reactive protein levels independently predict the development of prediabetes markers in subjects with normal glucose regulation. *Exp Clin Endocrinol Diabete*2019; 23:1-25. doi.10.1055/a-0869-7584
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle aged population utilizing ultrasound and liver biopsy a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140:124-31. doi.10.1053/j.gastro.2010.09.038
- Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M,

می‌بخشد؛ اما در افزایش وزن تأثیری ندارد؛ همچنین گریپ‌فروت ماده ضد عفونی کننده و مفیدی برای سلامتی است (۱۶).

لون و همکاران اظهار داشتند که آب میوه گریپ‌فروت به‌عنوان یک مکمل غذایی در درمان کمبود پتاسیم کاربرد دارد. پکتین موجود در آن، عامل مؤثری در کاهش کلسترول خون و بهبود تدریجی عارضه سفت‌وسخت شدن عروق خونی است (۱۷).

در سال ۲۰۱۵، حبیبیان و همکاران به تأثیر تمرین مقاومتی دایره‌ای و مکمل یونجه بر سطوح اینترلوکین ۱۸ و ۱۰ در دختران جوان با شاخص توده بدنی پایین پرداختند. طبق نتایج این مطالعه، مداخله تمرین مقاومتی همراه با مکمل یونجه ممکن است به‌عنوان یک راهکار مهم غیردارویی، وضعیت ضدالتهابی را در افراد با شاخص توده بدنی پایین بهبود بخشد (۱۸). نتایج پژوهش حاضر روی موش‌های چاق نشان داد که آب میوه گریپ‌فروت می‌تواند باعث لاغری در رت‌های چاق شود و به نظر می‌رسد عصاره میوه گریپ‌فروت به علت داشتن نارینجین، سبب کاهش علائم مختلف التهاب نظیر اینترلوکین ۱۸ در رت‌های مبتلا به کبد چرب می‌گردد که در صورت تأیید در مطالعات وسیع‌تر می‌تواند به‌عنوان یک هدف درمانی در بیماری کبد چرب مطرح باشد.

تحقیقات نشان داده است که میوه گریپ‌فروت نقش مهمی در کاهش التهاب دارد و برخی از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، لوپوس و سایر بیماری‌های التهابی،



- Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in southern Iran a population based study. *Hepat Monthl* 2013; 13:32-7. doi.10.5812/hepatmon.9248
7. Godos J, Federico A, Dallio M, Scazzina F. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular mechanisms of protection. *Int J Food Sci Nut* 2017; 68:18-27. doi.10.1080/09637486.2016.1214239
  8. Hsu S. Modified green tea polyphenols and methods thereof for treating liver disease. *Patents* 2015;1-20. doi.10/US20150056194A1/en
  9. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A Review of the effects of citrus paradisi and Its flavonoids, naringin, and naringenin in metabolic syndrome. *Bio Food Dietar Int Diabet* 2019;515-43. doi.10.1016/B978-0-12-813822-9.00034-5
  10. Seleim M, Hassan MA, Saleh A. Physico chemical evaluation of white and pink grapefruit Citrus paradisi juice. *Assi J Agri Sci* 2019; 50:112-22. doi.10.21608/ajas.2019.52742
  11. Wang W, Wu X, Chantapakul T, Wang D, Zhang S, Ma X, et al. Acoustic cavitation assisted extraction of pectin from waste grapefruit peels a green two stage approach and its general mechanism. *Food Res Int* 2017; 102:101-10. doi.10.1016/j.foodres.2017.09.087
  12. Zhang NP, Liu XJ, Xie L, Shen XZ, Wu J. Impaired mitophagy triggers NLRP3 inflammasome activation during the progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis. *Lab Inv* 2019; 99:749-63. doi.10.1038/s41374-018-0177-6
  13. Elmahdy MK, Helal MG, Ebrahim TM. Potential anti-inflammatory effect of dapagliflozin in HCHF diet induced fatty liver degeneration through inhibition of TNF $\alpha$  and IL1 $\beta$  and interleukin 18 in Rat liver. *Int Immunopharmacol* 2020; 86:106730. doi.10.1016/j.intimp.2020.106730
  14. Chen WY, Chen CJ, Liu CH, Mao FC. Chromium attenuates high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease in Mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 397:459-64. doi.10.1016/j.bbrc.2010.05.129
  15. Li Y, Li Li Z, Qin L, Ying W. Plasma interleukin 18 binding protein ratio in Chinese with NAFLD. *Hepatogastroenterology* 2010; 57:103-6. doi.10/article/med/20422882
  16. Chudnovskiy R, Thompson A, Tharp K, Hellerstein M, Napoli JL, Stahl A. Consumption of clarified grapefruit juice ameliorates high fat diet induced insulin resistance and weight gain in Mice. *PLos One* 2014; 9:108408. doi.10.1371/journal.pone.0108408
  17. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Inv* 1997; 99:2545-53.
  18. Habibian M, Farzanegi P, Khakpour M. [The effect of circuit resistance training and medicago sativa supplement on interlukin18 and interlukin10 in young girls with low body mass index]. *Qom Uni Med Sci J* 2015; 9:60-8. (Persian).