

The effect of ginger extract and vitamin K on serum levels of liver enzymes in NMRI mice with non-alcoholic fatty liver

Tavakoli P, Jafary H*, Yaghmaei P

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, I. R. Iran

Received: 2018/07/22 | Accepted: 2018/12/2

Abstract:

Background: Today, the fatty liver disease has been increased due to the wrong life-style. The aim of this study was to determine the effect of ginger extract and vitamin K on serum levels of liver enzymes in mice with non-alcoholic fatty liver.

Materials and Methods: In this study, male NMRI mice were randomly divided into six groups of five including control, sham (received high fat diet), positive control (received silymarin), ginger extract, vitamin K, ginger extract and vitamin K groups. The animals were injected daily with ginger extract and vitamin K (0.2 mg/kg i.p.) for four weeks. Serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP) for evaluation of liver bile defects and liver function, and the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzymes to determine the antioxidant status of the liver in serum was measured.

Results: Serum AST, ALT and ALP levels significantly decreased in ginger extract, vitamin K, ginger extract and vitamin K groups compared to the sham group ($P<0.05$). However, the serum levels of CAT and SOD were significantly increased ($P<0.001$).

Conclusion: Findings of this study show that due to antioxidant and anti-inflammatory properties of ginger extract, and also due to an important role of vitamin K in coagulation and proper liver function, ginger extract with vitamin K can improve the function of non-alcoholic fatty liver.

Keywords: Ginger, Vitamin K, Liver enzymes, Non-alcoholic fatty liver

* Corresponding Author.

Email: h-jafary@srbiau.ac.ir

Tel: 0098 912 459 5302

Fax: 0098 21 448 65767

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2019; Vol. 23, No 1, Pages 20-26

Please cite this article as: Tavakoli P, Jafary H, Yaghmaei P. The effect of ginger extract and vitamin K on serum levels of liver enzymes in NMRI mice with non-alcoholic fatty liver. *Feyz* 2019; 23(1): 20-6.

بررسی تاثیر عصاره زنجیبل و ویتامین K بر سطوح سرمی آنزیم‌های شاخص کبدی در موش‌های سوری نژاد NMRI مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

پریسا توکلی^۱، هانیه جعفری^{۲*}، پریچهره یغمایی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: امروزه بدليل سبک نادرست زندگی ابتلا به کبد چرب افزایش پیدا کرده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر عصاره زنجیبل و ویتامین K بر سطوح سرمی آنزیم‌های شاخص کبدی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی است.

مواد و روش‌ها: موش‌های سوری نژاد NMRI به صورت تصادفی به شش گروه پنچ تایی شاهد، شم (دریافت کننده رژیم پر چرب)، کنترل مثبت (دریافت کننده سیلیمارین)، دریافت کننده عصاره زنجیبل، دریافت کننده ویتامین K، و دریافت کننده عصاره زنجیبل و ویتامین K به مدت چهار هفته تقسیم شدند. عصاره زنجیبل و ویتامین K روزانه با دوز ۰/۲ mg/kg به صورت درون صفاتی تزریق شد. سطوح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) و آکالین فسفاتاز (ALP) برای ارزیابی آسیب و عملکرد صفوایی کبد، و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) جهت تعیین وضعیت آنتی‌اکسیدانی کبد در سرم اندازه‌گیری شدند.

نتایج: سطوح سرمی ALT و AST در گروه‌های تجربی دریافت کننده عصاره زنجیبل، ویتامین K و عصاره زنجیبل به همراه ویتامین K نسبت به گروه شم (رژیم پر چرب) دارای کاهش معنادار بود ($P < 0.05$)، اما سطوح سرمی CAT و SOD دچار افزایش معنادار شد ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: بدليل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی ترکیبات موثره گیاه زنجیبل و نیز بدليل نقش ویتامین K در انعقاد خون و عملکرد مناسب کبد، ترکیب عصاره زنجیبل همراه با این ویتامین سبب بهبود عملکرد کبد چرب غیرالکلی در موش‌های سوری می‌شود.

واژگان کلیدی: زنجیبل، ویتامین K، آنزیم‌های کبدی، کبد چرب غیرالکلی

دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۱، فروردین- اردیبهشت ۹۸، صفحات ۲۶-۴۰

برخی مطالعات نشان داده است که ترکیبات فعال این گیاه مثل جینجرول، شوگول و کورکومین به خوبی توانایی مهار تولید پروستاگلاندین‌ها، نیتریت اکساید و حتی ایترولوکین‌های درگیر در التهاب را دارند. هم‌چنین، از میان این ترکیبات زینجبرون ترکیب اصلی آن است و خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد باکتریایی دارد [۴]. زنجیبل باعث افزایش میزان سوپراکسید دیسموتاز، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش ظرفیت ضد اکسایشی در موش‌ها می‌شود [۵]. سزکوپیترین‌های موجود در زنجیبل نیز موجب مهار تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردند [۶]. مطالعات نشان می‌دهند که مکمل زنجیبل نیز منجر به کاهش توجهی در سطوح آلانین آمینوترانسفراز، کاما گلوتامیل ترانسفراز، سیتوکین‌های التهابی و هم‌چنین شاخص مقاومت به انسولین و درجه استانتوز کبدی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی می‌شود [۷]. ویتامین K مانند ویتامین دی محلول در چربی است و بدن برای جذب آن نیاز به صفرا دارد. این ویتامین در برابر حرارت پایدار است، اما در مقابل نور آفتاب و یخ زدگی از بین می‌رود. هرچه هوا گرم‌تر شود نیاز بدن به این ویتامین بیشتر می‌شود. ویتامین K در کنترل و درمان خونریزی ناشی از بیماری‌های کبد، زردی و زخم معده سودمند است و هم‌چنین خونریزی‌های ناشی از استفاده طولانی

مقدمه

زنجبیل گیاهی خوارکی با نام علمی *Zingiber officinalis* است که بدليل دارا بودن ترکیبات مهم مثل شوگا-اول‌ها، جرانیول، جینکل، جرانیل، سزکوئی ترپن‌ها، جینجرول‌ها، پیروگالول‌ها، زینجبیرن، اوکوکورمن، بتا-سیزکوئی فلالندرن و بتا-بیزا-بولن تاریخچه مصری طولانی دارد [۱، ۲]. این گیاه به عنوان یکی از پرسابقه ترین گیاهان دارویی در طب و درمان بهخصوص درمان التهاب آرتریت می‌باشد [۳].

^۱ دانشجو کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۲ استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۳ استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^{} نشانی نویسنده مسئول؛ تهران، انتهای بزرگراه شهید ستاری، بلوار شهدای حصارک، میدان دانشگاه، واحد علوم و تحقیقات، صندوق پستی: ۱۴۵۱۵-۷۷۵

تلفن: ۰۲۱۴۴۸۶۵۷۶۷ - ۰۹۱۲۴۵۹۵۰۲

پست الکترونیک: h-jafary@srbiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۲۸ تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۷/۱۱/۳۰

نامحدود در اختيار حيوانات قرار گرفت. خوراک آماده موش از کارخانه دام پارس تهيه شد. حيوانات بهصورت تصادفي گروه بندي شدند و نمونهها در هر گروه شماره گذاري شده و نسبت به حضور مجري سازگار شدند [۱۹]. هچيچ يك از حيوانات در هنگام تجربه واجد بيماري يا شواهد مبني بر بيماري نبودند. حيوانات به شش گروه پنج تابي شاهد، شم (حيواناتي که كبد چرب در آنها القا شده و حال حلال زنجبيل دريافت کردند)، كترل مثبت (باتوجه به مطالعات پيشين، موش هايي که كبد چرب در آنها القا شده و سيليماريin دريافت کردند [۲۰]، دريافت كننده عصاره زنجبيل، دريافت كننده ويتامين K و دريافت كننده عصاره زنجبيل همراه با ويتامين K تقسيم بندي شدند. عصاره گياه زنجبيل بر اساس مطالعات پيشين تهيه شد و با دوز روزانه ۲۰۰ ملي گرم به ازاي هر كيلو گرم وزن بدن مورد مصرف قرار گرفت [۲۱]. ريزوم تازه گياه زنجبيل با شماره هرباريوم ۲۴۹۹۹ پس از خريداري شسته شد و به قطعات کوچك خرد گردید. قطعات خرد شده پس از خشك شدن، آسياب گردید و پودر بهدست آمده در اทานول ۷۰ درصد ریخته شده، روی شikiق قرار داده شد و پس از ۲۴ ساعت توسط کاغذ صافی صاف گردید. پس از تبخير الکل و خشك شدن توسط دستگاه روتاري، عصاره بهدست آمده در شيشه هاي تيره و در دمای ۲۰- درجه سانتي گراد نگهداري شد. عصاره زنجبيل و سيليماريin به وسیله گواواز به موش هاي مورد نظر خورانده شد. برای ايجاد كبد چرب در موش هاي سورى، از امولسيون پر چرب مشکل از دو رژيم غذائي آزاد (جدول شماره ۱) و يك ترکيب غذائي پر چرب (جدول شماره ۲) طبق روش ارائه شده استفاده شد [۲۲]. تمامي موارد اشاره شده در رژيم غذائي آزاد با يكديگر ترکيب شده، پلت هاي خوراکي حيوانات با مایع روان مخلوط شده و غذائي كاملا چرب در اختيار موشها قرار گرفت. ترکيب رژيم غذائي پر چرب بهمدت ۳۰ روز به موشها گواواز شد. بهطور خلاصه، موش هاي گروه هاي ۲ تا ۶، امولسيون پر چرب را به ميزان ۰/۲ml/kg با دوز ۲۰۰ mg/kg در روز بهمدت چهار هفته از طريق گواواز دريافت کردند. همزمان موش هاي گروه شاهد نيز آب و غذائي معمولي دريافت کردند. پس از القا كبد چرب، در گروه شم حلال زنجبيل تزريق شد. در گروه كترل مثبت نيز ترکيب سيليماريin با دوز ۹۰mg/kg تزريق گردید. همچinin، ويتامين K به ميزان ۰/۲ml/L با دوز ۲۰۰ mg/kg تزريق شد. تمامي تزريق ها بهمدت چهار هفته بهصورت درونصفاقی انجام شد. پس از پایان چهار هفته، با بررسی هاي بيوشيميايی و هيستولوژيکي تعدادي از حيوانات عالم ايجاد كبد چرب در آنها تاييد شد.

مدت آسيرينها و آنتيبيوتิกها را درمان مي کند [۸]. از دیگر سو، كبد چرب غيرالكللي به عنوان آسيب سلول هاي كبدی، آپوپتوز، نکروز، التهاب و فيبروز سلول هاي كبد تعریف مي شود [۱۰، ۹]. به طور کلي مکانيسم اين بيماري كاملا شناخته شده نیست، ولی با ايجاد مقاومت به انسولین، التهاب باليني کيد مي تواند اكسيداتيو مربط مي باشد. همچinin، التهاب باليني کيد مي تواند سينتوزولی باشد [۱۱]. سنجش کمي آسيب هاي کبدی دشوار است و تست هاي عملکرد کبدی متقاعد کننده مانند سنجش فعالیت آمينوتانسferازها و ساير آنزيم هاي اختصاصي، آسيب هاي کبدی را ارزیابي مي کنند [۱۲]. ALT و AST آنزيم هايی هستند که از سلول هاي پارانشيسي کبدی آزاد مي شوند [۱۴، ۱۳] و از قابل اعتماد ترین نشان گرها در بيماري هاي کبدی ناشي از صدمات مزمن است [۱۵]. حضور عده ALT در سلول هاي کبدی و نکروز هستند [۱۵]. حضور عده HDL-C در سينتوزول سلول هاي کبدی نسبت به AST نشان گري اختصاصي تر در التهابات کبدی است و AST در صدمات حاد کبدی افزایش مي يابد، اما همچinin در گلوبول هاي قرمز خون، کليه ها، پانکراس و ماهيچه قلب هم حضور داشته و بنا بر اين اختصاصي کبد نیست [۱۵، ۱۳]. با افزایش توده بدن، افزایش آنزيم هاي ALT، AST و ALP و کاهش HDL-C مشاهده مي شود [۱۶]. زنجبيل اثر محافظتي بر آسيب کبدی ناشي از فعالیت آسيب زاي آدریامايسين داشته و باعث بهبود عملکرد آنزيم هاي SOD، ALP، AST، CAT مي شود و اين بهدليل فعالیت آنتي اكسيدانی بالاي گياه زنجبيل است [۱۷]. از آنجايي که امروزه کبد چرب غيرالكللي از بيماري هاي رايچ سرتاسر دنيا است و عامل مرگ و مير بسياري از بيماران مبتلا به اين بيماري مي باشد و نيز بهدليل آنكه برخخي تحقيقات نشان مي دهد رژيم غذائي حاوي آنتي اكسيدان ها و عوامل ضد التهابي مي تواند در درمان کبد چرب غيرالكللي موثر باشد [۱۸]. اين پژوهش به بررسی تاثير عصاره زنجبيل و ويتامين K بر سطوح سرمي آنزيم هاي کبدی در موش هاي سورى مبتلا به کبد چرب غيرالكللي مي پردازد.

مواد و روش ها

برای انجام تحقیق تجربی حاضر موش های سوری نر نژاد NMRI بالغ با وزن 40 ± 5 گرم از انسیتو پاستور ایران تهیه شدند. حیوانات در درجه حرارت 25 ± 2 درجه سانتی گراد با دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با درنظر گرفتن شروع دوره نوری از ۸ صبح در شرایط طبیعی و رژیم غذایی نرمال در اتاق مخصوص حیوانات نگهداری شدند. آب و غذا به صورت

هموژنایسیون در دمای ۴- درجه سانتی گراد با کمک دستگاه همو-ژنایزر انجام شد. هموژنات با سرعت ۹۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شده و محلول رویی توسط اتوآلالایزر و با استفاده از کیت های اختصاصی جهت سنجش میزان فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز استفاده شد. در سرتاسر پژوهش تمامی قوانین بین المللی حقوق نمونه ها براساس استانداردهای بین المللی رعایت شد [۲۳]. به منظور تجزیه و تحلیل داده ها، پس از حصول اطمینان از توزيع طبیعی آنها با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف، داده ها از طریق آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۰ و در صورت لزوم، پس آزمون Tukey آنالیز شدند. اختلاف میان گروه ها در سطح $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

تجزیه و تحلیل آماری داده ها نشان داد که سطح سرمی آنزیم های ALT و AST در موش های دریافت کننده رژیم پر چرب نسبت به گروه شاهد افزایش معناداری یافته است (جدول شماره ۳) ($P < 0.01$). حال آن که سطح سرمی آنزیم های SOD و CAT نسبت به گروه شاهد دچار کاهش معناداری شده بود (جدول شماره ۳) ($P < 0.01$). از طرف دیگر، سطح سرمی آنزیم های ALT و AST در موش های دریافت کننده عصاره زنجبل، ویتامین K و عصاره زنجبل به همراه ویتامین K نسبت به گروه رژیم پر چرب کاهش معناداری یافته بود (جدول شماره ۳) ($P < 0.01$). هم چنین، سطح سرمی آنزیم های SOD و CAT نسبت به گروه رژیم پر چرب دچار افزایش معناداری شده بود (جدول شماره ۳) ($P < 0.01$).

جدول شماره ۱- ترکیب امولسیون رژیم غذایی آزاد در پلت های خوارکی حیوانات

ترکیب	مقدار مصرف
روغن ذرت مایع	۵۰۰ سی سی
روغن قنادی	۱۵۰ سی سی
روغن نباتی	۱۰۰ سی سی
شیر خشک	۱۰۰ گرم
کلسترول	۵۰ گرم

جدول شماره ۲- ترکیب امولسیون پر چرب جهت گوازه به حیوانات

ترکیب	مقدار مصرف
روغن ذرت	۲۸۰ میلی لیتر
سدیم اکسی کولات	۱/۴۵ گرم
توئین	۵/۲ میلی لیتر
پروپیلی گلیکول	۴/۵ میلی گرم
کلسترول	۱۴/۳ گرم
شیر خشک نان	۵/۸ گرم
نمک طعام	۱/۴۵ گرم
مولتی ویتامین	۰/۳۳ میلی لیتر
ساکاروز	۲۱/۴ گرم
آب مقطر	۶۵ میلی لیتر

بلافاصله بعد از اتمام دوره تزریق، حیوانات با اتر بیهوش شده و خون گیری از قلب انجام شد. نمونه های خون به سرعت در لوله جمع آوری شده و در دور ۳۵۰۰ در دقیقه و به مدت ۱۵ سانتریفیوژ شدند و سرم خون تهیه شد. متعاقب آن، غلاظت آنزیم های ALT و AST بدروش رادیو ایمونواسی و با استفاده از کیت تهیه شده از شرکت پارس آزمون مورد سنجش قرار گرفت. برای بررسی وضعیت آنتی اکسیدانی، کبد موش ها به سرعت خارج شده و در سالین بسیار سرد شستشو داده شد. سپس به ازای هر گرم بافت کبد ۳ میلی لیتر محلول 0.15 Molar اضافه گردید. فرایند

جدول شماره ۳- مقایسه سطح سرمی ALT, AST, ALP, CAT و SOD در موش های سوری گروه های مختلف مطالعه

گروه ها	میانگین	انحراف معیار	AST (U/L)	ALT (U/L)	SOD (U/mg protein)						CAT (U/mg protein)					
					میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۶۸/۵۳	۴۴/۴	۷۳/۵۸	۶۷	۶۵/۰۲	۰/۸	۱۲/۹	۰/۲	۱۳۰	۷۳/۸	۰/۸	۶۵/۰۲	۰/۱	۱۲/۹	۰/۲	
شم (رژیم پر چرب)	۹۹/۴*	۵/۱*	۹۱/۵*	۴/۵*	۱۵۹/۸*	۳/۳*	۱۲/۱*	۰/۶۱*	۰/۶۱*	۱۳۱/۹**	۰/۹۷**	۱۳۱/۹**	۰/۷۱**	۱۳۱/۸**	۰/۶۱*	
کنترل مبت (سیلیمارین)	۶۴/۵**	۶۵/۱**	۶۸/۷**	۴۳/۶**	۱۳۱/۹**	۰/۹۷**	۱۲/۱*	۰/۶۱*	۱۲/۱*	۶۸/۷**	۰/۹۷**	۶۴/۵**	۰/۷۱**	۱۳۱/۸**	۰/۶۱*	
عصاره زنجبل	۶۸/۰۶**	۹۴**	۶۷**	۷۲/۸**	۱۲۹/۸**	۰/۹**	۱۳/۹**	۰/۷**	۱۳/۹**	۶۸/۷**	۰/۹**	۶۸/۰۶**	۰/۷**	۱۳۱/۸**	۰/۶۱*	
ویتامین K	۷۰/۰۵**	۵۳/۵**	۶۷**	۱/۶**	۱۲۹/۶**	۱/۷**	۱۲/۹**	۰/۵**	۱۲/۹**	۷۰/۰۵**	۱/۶**	۷۰/۰۵**	۰/۵**	۱۳۱/۸**	۰/۶۱*	
عصاره زنجبل + ویتامین K	۷۲/۰۶**	۱۲/۰**	۶۷**	۰/۶**	۱۲۹/۳**	۰/۵**	۱۳/۲**	۰/۴**	۱۳/۲**	۷۲/۰۶**	۰/۴**	۷۲/۰۶**	۰/۴**	۱۳۱/۸**	۰/۶۱*	

* مقایسه با گروه شاهد و ** مقایسه با گروه شم

بحث

ناشی از لیپوپلی ساکارید [۳۴]، در بهبود بافت‌های آسیب دیده و عملکرد کبد موثر باشد. از این‌رو، استفاده هم‌زمان زنجیبل و ویتامین E تاثیرات چشم‌گیری در کاهش کلسترول، گلیسیرین‌پلاسمای و سطح کل پروتئین‌ها دارد؛ به طوری که بررسی هیستوپاتو‌لوژیک موش‌های تحت درمان با استامینوفن نشان دهنده تغییرات در بافت‌های طبیعی و ایجاد نکروز در سلول‌ها کبدی است، و مصرف زنجیبل به همراه ویتامین E استرس اکسیداتیو را کاهش داده و از آسیب‌های کبدی جلوگیری می‌کند [۳۵]. از آنجاکه ویتامین K نیز مانند ویتامین E محلول در چربی است، مطالعات نشان می‌دهد ویتامین K2 در بیماران مبتلا به کبد چرب مانع از بیماری سیروز کبدی می‌شود [۳۶] و لذا، با توجه به این که زنجیبل دارای خواص آنتی اکسیدانی فراوانی است، این مطالعه و مطالعات مشابه [۴] می‌تواند توجیه کننده نقش عصاره گیاه زنجیبل و ویتامین K در فعالیت‌های کبدی محاسب گردد [۳۷]. عدم امکان بررسی‌های سلولی و مولکولی اثرات عصاره زنجیبل بر بافت کبد و نیز عدم امکان آنالیز ترکیبات تشکیل دهنده گیاه زنجیبل و مطالعه هم‌زمان و مجزای اثرات این ترکیبات به همراه ویتامین K بر کبد از محدودیت‌های این پژوهش به شمار می‌آید.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج این پژوهش نشان می‌دهند به دلیل خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی ترکیبات موثره گیاه زنجیبل و نیز به دلیل نقش ویتامین K در انعقاد خون و عملکرد مناسب کبد، ترکیب عصاره زنجیبل همراه با این ویتامین سبب بهبود عملکرد کبد چرب غیرالکلی در موش‌های سوری می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران می‌باشد که با حمایت‌های معنوی و مالی حوزه معاونت محترم پژوهشی آن واحد به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از کمک و یاری این عزیزان قدردانی و تشکر می‌شود.

References:

- [1] Bhattacharai S, Tran VH, Duke CC. The stability of gingerol and shogaol in aqueous solutions. *J Pharm Sci* 2001; 90(10): 1658-64.
- [2] Gupta YK, Sharma M. Reversal of pyrogallol-induced delay in gastric emptying in rats by ginger

نتایج این تحقیق نشان داد که سطح سرمی آنزیم‌های ALT و ALP در موش‌های دریافت‌کننده عصاره زنجیبل، ویتامین K و عصاره زنجیبل به همراه ویتامین K نسبت به گروه رژیم پرچرب کاهش معناداری یافته و نیز سطح سرمی آنزیم SOD و CAT نسبت به گروه مذکور افزایش معناداری می‌یابد. موافق با این یافته‌ها، تحقیقات نشان داده‌اند که در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مصرف زنجیبل به علت اثرات آنتی اکسیدانی باعث افزایش غلظت SOD و CAT می‌شود [۲۴]. هم‌چنین، مشخص شده است که استات سرب باعث کاهش قابل توجه در وزن کبد و سطح سرمی کاتالاز و سوپر اکسید دیسماوتاز شده، ولی تزریق عصاره زنجیبل به دلیل فعالیت‌های آنتی اکسیدانی بالا باعث ترمیم بافت کبد و افزایش سطح سرمی این آنزیم‌ها می‌شود [۲۵]. در راستای پژوهش حاضر تحقیقات دیگری نیز نشان می‌دهند که عصاره ریزوم زنجیبل احتمالاً با داشتن ترکیبات فلاونوئیدی نظیر جینجرول‌ها و سرکوبیت‌ترپین‌ها احتمالاً از طریق تحریک رشد و ترشح سروتونین در مادران باردار و با افزایش میزان انسولین در فرزندان باعث بهبود عملکرد کبد و کاهش میزان سرمی آنزیم‌های ALT, AST و ALP می‌شود [۲۶]. هم‌چنین، ترکیبات فعال زنجیبل می‌توانند با استفاده از سیستم‌های دفاع آنتی اکسیدانی، مانند گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون-S-ترانسفراز، سطوح مالون دی‌آلدئید و استاتاتوز کبدی را کاهش دهند [۲۸, ۲۷]. در مقابل بعضی یافته‌ها نشان‌گر خواص سمیت سلولی عصاره زنجیبل در سلول‌های سرطانی است؛ حال آن‌که این گیاه اثرات سمی بر سلول‌های نرمال ندارد [۲۹] از طرف دیگر، آنالوگ‌های مختلف ویتامین K شامل ویتامین K1 (فیلوكینون) و ویتامین K2 (مناکینون) دارای اثرات ضد سرطانی مختلف در سلول‌های پستان، معده، دهان، بینی، پروستات و کبد می‌باشند [۳۰-۳۲]. ویتامین K2 می‌تواند از طریق مهار یا فعال کردن مسیرهای مشخص سیگنانینگ (مسیر آپوپتوزی درونی و مهار فعل سازی کاپا فاکتور هسته‌ای) در بیماران کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) که رایج‌ترین شکل سرطان کبد است، مانع از ایجاد تومورهای ثانویه در بافت کبد شود [۳۳]. به نظر می‌رسد ویتامین K با کاهش پاسخ‌های التهابی

(*Zingiber officinale*). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001; 23(9): 501-4.

[3] O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med* 1998; 7(6): 523.

- [4] Hafez DA. Effect of extracts of ginger roots and cinnamon bark on fertility of male diabetic rats. *Am Sci* 2010; 6(10): 940-7.
- [5] Afshari AT, Shirpoor A, Farshid A, Saadatian R, Rasmi Y, Saboory E, et al. The effect of ginger on diabetic nephropathy, plasma antioxidant capacity and lipid peroxidation in rats. *Food Chem* 2007; 101(1): 148-53.
- [6] Amin A, Hamza AA. Effects of Roselle and Ginger on cisplatin induced reproductive toxicity in rats. *Asian J Androl* 2006; 8(5): 607-12.
- [7] Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian SM, Keshavarz S. Ginger supplementation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Hepat Mon* 2016; 16(1).
- [8] Bollman JL, Butt HR, Snell AM. The Influence of the Liver on the Utilization of Vitamin K. *JAMA* 1940; 115(13): 1087-91.
- [9] Hübscher SG. Histological assessment of non alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49(5): 450-65.
- [10] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313-21.
- [11] Dumortier G, Cabaret W, Stamatiadis L, Saba G, Benadhira R, Rocamora J, et al. Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. *Encephale* 2002; 28(6 Pt 1): 542-51.
- [12] Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Huttner I, Kumle B, Piper S, et al. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000; 91(1): 206-12.
- [13] Adias TC, Egerton E, Erhabor O. Evaluation of coagulation parameters and liver enzymes among alcohol drinkers in Port Harcourt, Nigeria. *Int J Gen Med* 2013; 6: 489.
- [14] Hann HW, Wan S, Myers RE, Hann RS, Xing J, Chen B, et al. Comprehensive analysis of common serum liver enzymes as prospective predictors of hepatocellular carcinoma in HBV patients. *PLoS One* 2012; 7(10): e47687.
- [15] Giboney P. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Pharm Physician* 2005; 71(6): 1105-10.
- [16] Kelishadi R, Cook SR, Adibi A, Faghhihamani Z, Ghatrehsamani S, Beihaghi A, et al. Association of the components of the metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease among normal-weight, overweight and obese children and adolescents. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1(1): 29.
- [17] Sakr SA, Mahran HA, Lamfon H. Protective effect of ginger (*Zingiber officinale*) on adriamycin-induced hepatotoxicity in albino rats. *J Med Plant Res* 2011; 5(1): 133-40.
- [18] Eslamparast T, Eghtesad S, Poustchi H, Hekmatdoost A. Recent advances in dietary supplementa-
- tion, in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7(2): 204.
- [19] Sood S, Narang D, Thomas M, Gupta Y, Maulik S. Effect of *Ocimum sanctum* Linn. on cardiac changes in rats subjected to chronic restraint stress. *J Ethnopharmacol* 2006; 108(3): 423-7.
- [20] Bhandari U, Shamsher AA, Pillai K, Khan M. Antihepatotoxic activity of ginger ethanol extract in rats. *Pharmaceutical Biol* 2003; 41(1): 68-71.
- [21] Modaresi M, Mesri por M, Ghobadi por M. Effect of hydroalcoholic Zingiber extract on creatinine and blood urea nitrogen (BUN) of mice. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2006; 8(3): 48-53.
- [22] Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life Sci* 2006; 79(11): 1100-7.
- [23] Garber JC, Barbee RW, Bielitzki JT, Clayton LA, Donovan JC, Hendriksen CF, et al. Guid for the care and use of laboratory animals. Washington: Thr national academies press; 1999.
- [24] Jeyakumar S, Nalini N, Menon V. Antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale* Rosc) in rats fed a high fat diet. *Med Sci Res* 1999; 27(5): 341-4.
- [25] Akhavan Rezayat K, Afkhamizadeh M, Chachi K, Salehi M. Evaluation of effect of helicobacter pylori treatment on insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *MJMS* 2015; 58(8): 425-31.
- [26] Pournaderi PS, Yaghmaei P, Khodaei H, Noormohammadi Z, Hejazi SH. The effects of 6-Gingerol on reproductive improvement, liver functioning and Cyclooxygenase-2 gene expression in estradiol valerate-Induced polycystic ovary syndrome in Wistar rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 484(2): 461-66.
- [27] Motawi TK, Hamed MA, Shabana MH, Hashem RM, Aboul Naser AF. Zingiber officinale acts as a nutraceutical agent against liver fibrosis. *Nutr Metab* 2011; 8(1): 40.
- [28] Liu CT, Raghu R, Lin SH, Wang SY, Kuo CH, Tseng YJ, et al. Metabolomics of ginger essential oil against alcoholic fatty liver in mice. *J Agric Food Chem* 2013; 61(46): 11231-40.
- [29] Ji K, Fang L, Zhao H, Li Q, Shi Y, Xu C, et al. Ginger Oleoresin Alleviated γ -Ray Irradiation-Induced Reactive Oxygen Species via the Nrf2 Protective Response in Human Mesenchymal Stem Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017.
- [30] Dahlberg S, Ede J, Schött U. Investigation-Vitamin k and cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 2017; 77(8): 555-67.
- [31] Dasari S, Ali SM, Zheng G, Chen A, Dontaraju VS, Bosland MC, et al. Vitamin K and its analogs: Potential avenues for prostate cancer management. *Oncotarget* 2017; 8(34): 57782-57799.
- [32] Ishibashi M, Arai M, Tanaka S, Onda K, Hirano T, Bulletin P. Antiproliferative and apoptosis-inducing effects of lipophilic vitamins on human melanoma A375 cells in vitro. *Biol Pharm Bull* 2012; 35(1): 10-7.

- [33] Zhong JH, Mo XS, Xiang BD, Yuan WP, Jiang JF, Xie GS, et al. Postoperative use of the chemopreventive vitamin K2 analog in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8(3): e58082.
- [34] Conly J, Stein K. Reduction of vitamin K2 concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials. *Clin Invest Med* 1994; 17(6): 531.
- [35] Abdel-Azeem AS, Hegazy AM, Ibrahim KS, Farrag AR, El-Sayed EM. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (Zingiber officinale Roscoe) and vitamin E in acetaminophen treated rats. *J Diet Suppl* 2013; 10(3): 195-209.
- [36] Tamori A, Habu D, Shiomi S, Kubo S, Nishiguchi S. Potential role of vitamin K2 as a chemopreventive agent against hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007; 37: S303-S7.
- [37] Heeba GH, Abd-Elghany MI. Effect of combined administration of ginger (Zingiber officinale Roscoe) and atorvastatin on the liver of rats. *Phytomed* 2010; 17(14): 1076-81.