

# روغن کبد ماهی از دیدگاهی دیگر

دکتر علی رضا قنادی

گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## خلاصه

روغن کبد ماهی، روغن ثابتی است که از کبد تازه ماهی با نام علمی *Gadus morrhua* یا سایر گونه‌های آن، تحت شرایط خاص تهیه می‌گردد. این روغن حاوی برخی از ویتامین‌ها، اسیدهای چرب اشباع و غیر اشباع می‌باشد. مصارف دارویی قدیمی روغن کبد ماهی در راشیتسم به خاطر جود ویتامین‌های «A» و گروه «D» در این روغن می‌باشد. اسیدهای چرب اشباع این روغن شامل اسیدهای میریستیک، پالمیتیک و استئاریک و مهمترین اسیدهای چرب غیراشباع روغن، اسیدهای ایکوزاپنتانویک و دوکوزاهگزانوویک هستند. مدارک زیادی مبنی بر آثار دارویی این اسیدهای چرب غیر اشباع در انسان در دسترس می‌باشد.

در این مقاله علل مصرف وسیع و مجدد روغن کبد ماهی و اسیدهای چرب غیر اشباع آن در برخی از بیماری‌ها شرح داده می‌شود. به علاوه در مورد مدارک بالینی و مکانیسم اثر احتمالی اسیدهای چرب غیر اشباع این روغن در بهبود روند بیماری‌های قلبی - عروقی، آرتрит، پسوریازیس و سایر بیماری‌ها بحث خواهد گردید.

## مقدمه

لزوم دسترسی هر چه بیشتر به داروهای

جدید، محققین رشته داروسازی را برانگیخته است که علاوه بر راههای سنتز شیمیایی ترکیبات دارویی، همواره به منابع طبیعی، نظری خاص داشته باشند. در دهه‌های اخیر جداسازی و تعیین ساختمان شیمیایی ترکیبات با منشأ طبیعی که به صورت عمده منشأ آنها گیاهان دارویی می‌باشند به همراه بررسی و مطالعه آثار فارماکولوژیک آنها، منجر به معرفی ترکیبات دارویی مؤثری گردیده است که حتی در مواردی، با انجام مراحل مطالعات بالینی این داروها بر روی انسان، داروهای فوق آمادۀ ورود به بازار دارویی دنیا گردیده است (۱، ۲، ۳، ۴). در این بین منابع دریایی شامل گیاهان و حیوانات آبی نیز در سالهای اخیر مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند. معرفی ترکیبات طبیعی با منشأ دریایی و با آثار دارویی متعدد نظیر ضد التهاب، ضد انعقاد، ضد تومور، ضد انگل، ضد میکروب و ضد ویروس نمونه‌هایی از گرایش شدید محققین به این سمت می‌باشد (۵، ۳، ۱) به جز معرفی و کاربرد ترکیبات جدید دارویی با منشأ دریایی در سالهای اخیر، دهها ترکیب یا ماده طبیعی شناخته شده از قبل، موجود می‌باشد که تنها منشأ آن، موجودات آبی بوده و به‌وفور در صنایع داروسازی و صنایع وابسته آن مصرف و کاربرد دارند. آگار، اسید آلژینیک، کاراژینان، سولفات پروتامین، اسپرماستی و

روغن کبدماهی نمونه‌هایی از این موارد شناخته شده می‌باشند (۷، ۶، ۲، ۱). با توجه به رجعت مجدد علوم پزشکی و داروسازی به مصرف روغن کبد ماهی، در این مقاله مروری بر ترکیبات مؤثره، منشأ و آثار دارویی این فرآورده خواهد گردید (۸).

### تاریخچه

روغن کبد ماهی برای نخستین بار در اواسط قرن ۱۸ میلادی توسط دکتر ساموئل کی انگلیسی جهت درمان برخی بیماری‌ها به کار رفت. از آن زمان تا امروز علاوه بر مصارف دامپزشکی، کلاً از روغن کبد ماهی به منظور پیش‌گیری و درمان نرمی استخوان و راشیتیزم و نیز به عنوان یک عامل نرم کننده و بهبود دهنده زخمها و جراحات کوچک پوست استفاده می‌شود.

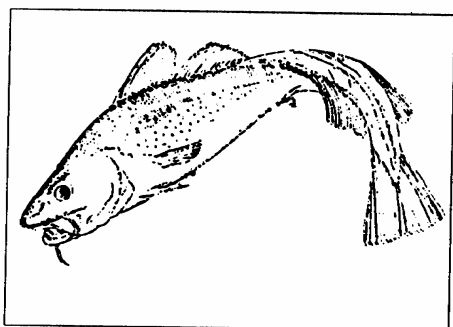
در دهه‌های گذشته و با بهبود یافتن وضعیت تغذیه مردم و نیز انتشار گزارش‌هایی مبنی بر سمیت ناشی از مصرف زیاد ویتامین‌های A و D موجود در این روغن، استفاده از این دارو رو به کاهش گذاشته بود تا این‌که در سالهای اخیر بار دیگر مصرف روغن کبد ماهی رونق گرفت (۸، ۲). دلیل بازگشت مجدد علم پزشکی به مصرف این فرآورده در دو نکته خلاصه می‌گردید:

اولین مسأله در دسترس بودن مدارک علمی بود که عنوان می‌کرد افزایش مصرف ماهی و روغن کبد ماهی شانس وقوع بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های قلبی - عروقی را کاهش می‌دهد و نکته دوم این‌که با مشخص‌تر شدن وظایف پروستاگلاندین‌ها و مسیرهای

متابولیک آنها در بدن، مکانیسم پیش‌گیری روغن ماهی از ایجاد برخی بیماری‌ها کاملاً روشن گردید (۸، ۹).

### منشأ و ترکیبات موجود در روغن کبد ماهی

روغن کبد ماهی (Cod Liver Oil) عبارت از روغنی است که از کبد ماهی با نام علمی *Gadus morrhua* یا *G. callarias* و برخی از دیگر گونه‌های ماهی‌های تیره *Gadidae* به دست می‌آید (شکل ۱).



شکل ۱ - تصویر ماهی کاد  
(*Gadus morrhua*)

این ماهی ۱ تا ۱/۵ متر طول و ۱۴ کیلوگرم وزن دارد. علاوه بر ماهی گادوس، ماهیهای دیگر از جنس هالیبوت، هرینگ و تن نیز جهت این کار استفاده می‌شوند. (۷، ۲، ۱).

محل زندگی طبیعی ماهی گادوس در اقیانوس اطلس شمالی می‌باشد. امروزه جهت تهیه این روغن، کبد این ماهی‌ها را چند ساعت پس از صید جدا و کیسه صاف را از آن مجزا می‌کنند. سپس آنها را در ظروف سربسته توسط بخار آب، پخته و سپس روغنی را که در سطح

می‌شوند. سایر مصارف مهم این فرآورده‌ها، آثار نرم‌کنندگی و ترمیم‌کنندگی پوست آنها در بیماری‌های مختلف نظیر اگزما، آفتاب‌سوختگی، زخم و سوختگی ملایم تا متوسط پوست می‌باشد (۱۰، ۶، ۱).

جهت تجویز روغن کبد ماهی در موارد خاص درمانی، فرآورده‌هایی که اساساً عاری از ویتامین‌های محلول در چربی و فقط حاوی EPA و DHA هستند نیز تهیه شده است (۸).

### موارد مصرف خاص

#### ۱- بیماری قلبی-عروقی

علیرغم این‌که تغذیه اسکیموها همانند مردم آمریکا و اروپای شمالی غنی از چربی است ولی با این حال وقوع بیماری‌های ایسکمی قلب در آنها نادر می‌باشد که یکی از علل مهم آن، تغذیه اسکیموها از روغنهای غیر اشباع و حیوانات دریایی است. همین مسأله در مورد ژاپنی‌ها نیز صادق است. مطالعات اپیدمیولوژی گسترده در این مورد، مبین این واقعیت است که افزایش در مصرف ماهی با کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های ایسکمی قلب در این افراد توأم می‌باشد. در مورد مکانیسم اثر فوق، در برخی منابع ذکر گردیده است که EPA و DHA موجود در روغن کبد ماهی با اسید آراشیدونیک در فرآیند فسفولیپیدهای غشا سلولی رقابت می‌کنند. با فعال شدن فسفولیپاز A<sub>2</sub>، اسید آراشیدونیک و EPA آزاد می‌گردند. اگر چه هر دو این اسیدهای چرب به‌عنوان پیش‌تاز آنزیم سیکلواکسیژناز عمل می‌کنند، ایکوزانوئیدهایی (شامل پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسانها) که توسط هر کدام از این اسیدهای چرب ایجاد

ظرف جمع می‌گردد جدا می‌نمایند. جهت جلوگیری از اکسیداسیون روغن حاصل، هوای موجود در ظرف با دی‌اکسیدکربن جایگزین می‌گردد. روغن فوق را سپس در دمای ۵- سانتی‌گراد نگهداری می‌کنند. در مراحل انتهایی استئارین موجود در روغن را جدا و سپس با مخلوط کردن با روغنی که مقدار ویتامین آن کمتر است آن را به حد استاندارد می‌رسانند. این روغن نباید در هر گرم کمتر از ۲۵۵/μg (۱۰ IU) ویتامین A و ۲/۱۲۵/μg (۸۵ IU) ویتامین D داشته باشد (۸، ۷، ۲، ۱).

روغن کبد ماهی از گلیسیریدهای اشباع نشده (۸۵٪) و گلیسیریدهای اشباع شده (۱۵٪) تشکیل شده است. اسیدهای اشباع نشده این روغن عبارتند از: اسید اولئیک، اسیدلینولئیک، اسیدگادولئیک، اسید گوندوئیک و اسیدستولئیک. اسیدهای اشباع شده روغن کبد ماهی شامل اسید پالمیتیک، اسید میریستیک و مقدار کمی اسید استئاریک می‌باشد. روغن کبد ماهی هم چنین غنی از دو اسید چرب غیر اشباع ایکوزاپنتائوئیک اسید (EPA یا Eicosapentaenoic acid) و دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA یا Docosahexaenoic Acid) می‌باشد. در حدود ۱۵٪ اسیدهای چرب موجود در روغن کبد ماهی را این دو ترکیب تشکیل می‌دهند (۸، ۷، ۲).

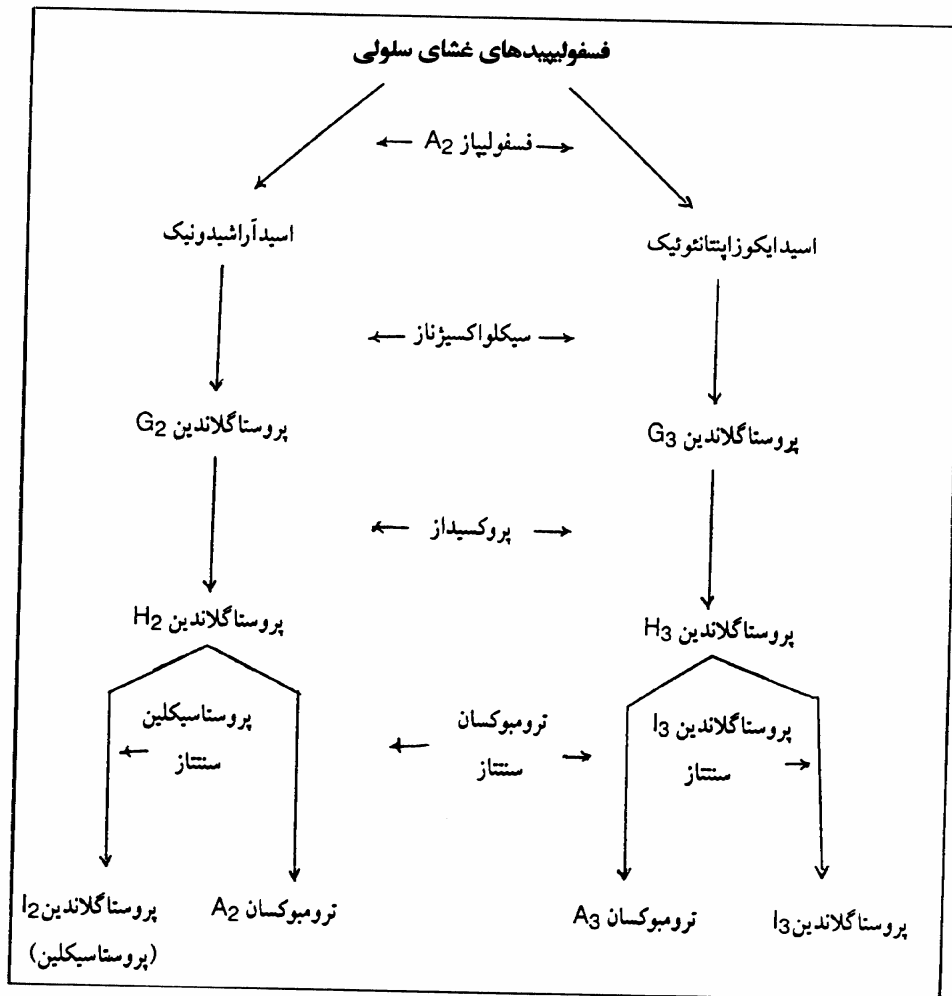
مقادیر جزیی از وجود ید، فسفر، گوگرد، برم و کلر نیز در این روغن گزارش شده است (۱۰، ۶).

#### موارد مصرف

مصرف خوراکی روغن کبد ماهی کماکان جهت تأمین مقادیر بالای ویتامین A و D توصیه

مشتق شده از اسید آراشیدونیک جهت تحریک تجمع پلاکتی محسوب می‌گردد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که سوق دادن تعادل تغذیه‌ای به سمت افزایش مصرف EPA، منجر به کاهش تجمع پلاکت‌ها شده و بدین‌گونه خطر حملات قلبی خواهد یافت (۲، ۸، ۹).

می‌شوند فعالیت‌های بیولوژیک متفاوتی از خود نشان می‌دهند (شکل ۲) (۸، ۹).  
با وجودی که پروستاگلاندین‌های  $I_2$  و  $I_3$  دارای قدرت مشابه جهت تجمع پلاکت‌ها هستند ولی ترومبوکسان  $A_3$  که از EPA ایجاد می‌شود عاملی بسیار ضعیف‌تر از ترومبوکسان  $A_2$



شکل ۲- مسیر متابولیسم پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها

در مطالعات بالینی متعددی که بدین منظور بر روی بیماران قلبی - عروقی صورت گرفته مشاهده گردید که مصرف روغن کبد ماهی و EPA، تری گلیسیرید خون، فشارخون، فیبرینوژن پلاسما و تجمع پلاکتی را کم می‌کند. هم چنین متعاقب مصرف EPA و DHA حملات آنژیینی نیز کاهش قابل ملاحظه‌ای یافته است (۸، ۲). نکته مهم در این زمینه این است که با تأثیری که این ترکیبات بر فعالیت پلاکت‌ها و فیبرینوژن می‌گذارند، احتمال تداخل اثر آنها با داروهای شیمیایی ضد تجمع پلاکتی و ضد انعقاد مطرح می‌باشد (۸).

گرچه تا به حال مکانیسم اثر دقیق EPA و DHA بر روی لیپید و لیپوپروتئین‌های پلاسما هنوز کاملاً مشخص نشده، قدر مسلم این است که EPA و DHA دو عامل قوی جهت کاهش تری گلیسیرید خون افراد سالم و هیپرتری - گلیسیریدمیک هستند. با مصرف خوراکی این دو دارو، غلظت پلاسمایی آنها در خون به سرعت بالا رفته و کاهش قابل ملاحظه‌ای در مقادیر تری گلیسیرید و LDL حاصل می‌گردد. با مصرف دوز روزانه ۴/۵ گرم از این دو دارو به مدت ۵ هفته، تری گلیسیرید پلاسما و VLDL به ترتیب ۳۰٪ و ۵۰٪ کاهش نشان می‌دهند، در حالی که HDL تا ۱۰٪ افزایش پیدا می‌کند (۸، ۱۱).

## ۲- بیماری آرتریت

مصرف روغن کبد ماهی و ترکیبات اصلی مؤثره آن یعنی DHA و EPA، منجر به کاهش تولید لکوترین B<sub>4</sub> که ماده‌ای قوی جهت فعالیت‌های التهابی و کموتاکتیک است می‌شود و به جای آن ماده ضعیف‌تر لکوترین B<sub>5</sub> تشکیل می‌گردد. لکوترین B<sub>4</sub> از طریق افزایش تولید

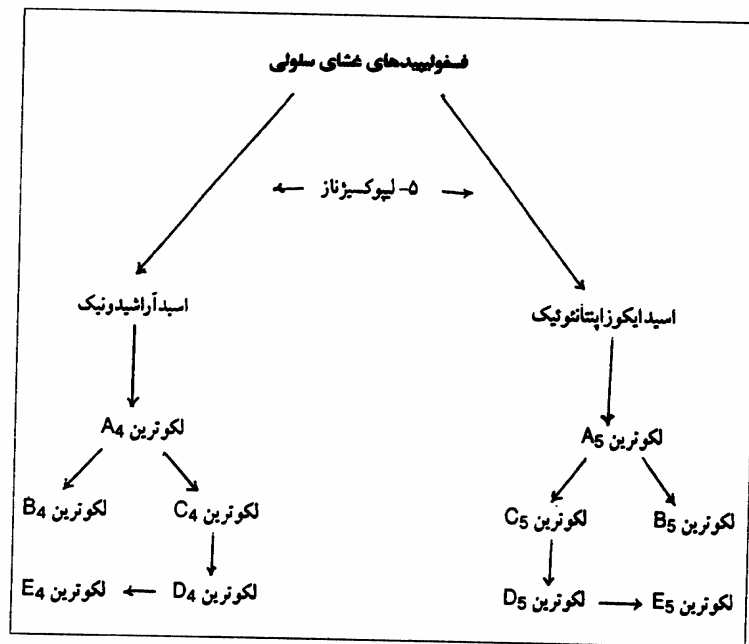
انترلوکین ۱، فعالیت سلولهای B و T را هم افزایش می‌دهد (شکل ۳). بنابراین آرتریت روماتوئید که با التهاب همراه می‌باشد، به درمان با این فرآورده‌ها پاسخ خواهد داد (۸).

با توجه به مطالعات گسترده‌ای که در سالهای اخیر انجام گرفته مشخص گردیده که مصرف دوزهای بالای EPA و DHA منجر به بهبودی بیماران آرتریت روماتوئیدی می‌شود. پس از استفاده از داروهای فوق، درد و ورم مفاصل و خشکی و سفتی صبحگاهی مفاصل و عضلات تا حد قابل توجهی در این بیماران کاهش می‌یابد (۸، ۱).

## ۳- سایر بیماری‌ها

با این‌که علت دقیق ایجاد پسروریازیس تاکنون مجهول مانده است ولی مقادیر زیادی از لکوترین B<sub>4</sub> و اسید آراشیدونیک در پلاک‌های پسروریاتیک یافت شده و این‌گونه فرض گردیده که داروهای فوق با توجه به کاهش تولید لکوترین B<sub>4</sub> قادر خواهند بود که علائم پسروریازیس را نیز تخفیف دهند. در مطالعات بالینی انجام گرفته دیده شده است که پس از مصرف این ترکیبات، اریتم، خارش و پوسته شدن کمتر می‌گردد (۸، ۷، ۲).

هم چنین با توجه به اثر پروستاگلاندین‌ها در بیماری آسم، پیشنهاد شده که روغن ماهی قادر است حملات آسم را هم تخفیف دهد. مطالعات آزمایشگاهی گسترده‌ای بر روی نحوه اثر EPA و DHA بر روی بیماری‌های التهابی روده، انواع آلرژی و برخی از تومورهای سرطانی در حیوانات مختلف آزمایشگاهی در حال انجام است (۸). در نهایت، آنچه که مسلم است این‌که مصرف تحت نظر پزشک داروهای EPA و DHA



شکل ۳- متابولیسم اسید آراشیدونیک و اسید ایکوزاپنتانویک اسید توسط مسیر ۵-لیپوکسیژناز

جیره غذایی، در پیشگیری از اکثر بیماری‌های قلبی-عروقی نقش مهمی دارند (۸، ۹، ۱۱).

که اغلب با نام تجارتي Omega 3 Fatty Acids در بازار موجود هستند و مصرف زیادتري ماهی در

منابع:

1. Evans WC. Trease and Evan's pharmacognosy. 14 th ed. London: WB Saunders; 1996: 18 - 27, 444 - 445.
2. Robbers JE. Speedie MK. Tyler VE. Pharmacognosy and pharmacobiotechnology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 1 - 14, 74.
3. Tyler VE. Medicinal plant research : 1953-1987. Planta Med. 1988; 40: 95 - 100.
4. Wichtl M. Teedrogen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft mbH; 1984: 2 - 33.
5. Gaedcke F. Phytopharmaka. Definition and erlauterung wichtiger begriffe zur beurteilung ihrer herstellung und qualitat. Dutsch Apoth Z. 1991; 131: 2551 - 2555.
6. Gennaro AR. Remington's pharmaceutical sciences. 18 th ed. Easton: Mack Publishing Co; 1990: 1010.
7. Wallis TE. Textbook of pharmacognosy. 5 th ed. Delhi: CBS Publishers & Distributors; 1985: 515 - 517.
8. Poa LW. Fish Oils. Pharm J. 1991; 246(6619): 83 - 85.
9. Leaf A. Weber PC. Cardiovascular effects of n - 3 fatty acids. N Engl J Med. 1988; 318: 820.
10. Reynolds JEF. MARTINDALE - The extra pharmacopoeia. 31st ed. London: Royal pharmaceutical Society; 1996: 1357.
11. Szttern ML. Harris WS. Short term effects of fish oil on human plasma lipid levels. J Nutr Biochem. 1991; 2: 255 - 259.