تأثیر سیلی‌مارین، سیپروترون استات و سرماخوردگی بزرگسالان بر فراسنجه‌های خونی خروس‌های بومی

- **فرهاد صمدیان***: گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران
- **مسعود متوسل‌المهدی**: گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران

تاریخ دریافت: اسفند ۱۳۹۷ تاریخ پذیرش: خرداد ۱۳۹۸

چکیده

استامینوفن یک ترکیب تب‌بری است که در دوزهای بالا منجر به آسیب شدید اکسیداتیو به بافت کبد و دیگر بافت‌های بدن طیور و پستانداران می‌شود. اثرات آسیب‌رسان کبدی استامینوفن، ترکیبات آنتی‌هیستامینی و سیپروترون‌استات در مطالعات قبلی نشان داده شده است. علاوه بر این، گزارش شده است که سیلی‌مارین از خصوصیات محافظ کبدی و کلیوی برخوردار است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات سیلی‌مارین (۴۰۰ پی‌پی‌ام جیره، ۲۰ روز آزمایشی) بر روی برخی از متابولیت‌های سرمی خروس‌های بالغ بومی در پس از خوراندن ربع یک قرص سرماخوردگی (استامینوفن ۴۲/۸، فنیل افرین هیدروکلراید ۰/۶۶، کلرامفنیکل ۰/۲۶ و دکسترومتورفان هیدروبروماید ۱/۹۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز، از روز ۱۵ تا ۲۰ آزمایش) بود. هم‌چنین در آزمایش دوم اثرات متابولیکی سیپروترون‌استات (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌مدت ۵ روز) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که سیلی‌مارین در سطح ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم جیره بر هیچ‌کدام از متابولیت‌های خونی تأثیر معنی‌داری نداشت ($P>0/05$). خوراندن یک چهارم یک قرص سرماخوردگی بزرگسالان به‌طور معنی‌داری کلسترول کل ($P<0/01$) و پروتئین کل سرمی ($P<0/05$) را در گروه شاهد کاهش داد. سیلی‌مارین کاهش پروتئین سرمی ناشی از استامینوفن را مهار نمود که می‌تواند بر اثر محافظت کنندگی کبدی سیلی‌مارین دلالت نماید. سیپروترون استات منجر به افزایش تستوسترون، تیروکسین و اسیداوریک سرمی گردید، ولی بر گلوکز، کلسترول کل و پروتئین کل سرمی تأثیر معنی‌داری نداشت ($P>0/05$). دخالت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد ممکن است در افزایش تستوسترون سرمی نقش داشته باشد.

کلمات کلیدی: سیلی‌مارین، قرص سرماخوردگی، سیپروترون‌استات، خروس بومی، متابولیت‌های خونی

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول: Farhad.samadian@gmail.com

مقدمه

سیلی‌مارین دارویی برای درمان مسمومیت کبدی است (Lstedler و همکاران، ۲۰۰۴) که بیش‌تر از گیاه خارمریم استخراج می‌شود. خارمریم گیاهی خودرو از تیره کاسنی با نام علمی *Silybin marianum* است که در کنار جاده‌های متروک اراضی بایر در مناطق جنوب و شمال‌غرب ایران یافت می‌شود (زرگری و همکاران، ۱۳۷۵). سیلی‌مارین دارای خواص قوی آنتی‌اکسیدانی است و می‌تواند با سازوکارهایی هم‌چون مهار پروکسیداسیون لیپیدی، تحریک DNA پلی‌مراز، تثبیت غشاهای سلولی، مهار رادیکال‌های آزاد و افزایش گلوتاتیون سلولی در سلول‌های کبدی، اختلالات متابولیسمی این سلول‌ها را مهار نموده و اثر محافظت‌کنندگی بر کبد بر جای گذارد (Vogel و همکاران، ۱۹۸۴). سیلی‌مارین هم‌چنین ممکن است با تقویت سامانه ایمنی بدن منجر به محافظت از کبد شود (Moreno و Muriel، ۲۰۰۴). سیلی‌مارین مانع از پیوند بسیاری از سموم و داروها با غشاهای هپاتوسیت‌ها می‌شود و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را نیز افزایش می‌دهد (Kalorey و همکاران، ۲۰۰۵). احتمال می‌رود سیلی‌مارین با اثر بر فعالیت‌های مربوط به هسته سلول و اثر بر میکروزوم سلولی کبد، رادیکال‌های آزاد ناشی از سموم مختلف را کاهش داده و فعالیت سلولی برای ساخت پروتئین را افزایش دهد (Cybulski و Radco، ۲۰۰۷). در واقع سیلی‌مارین بدون توجه به فاکتورهای ایجاد کننده اختلال در هپاتوسیت‌ها، از این سلول‌ها در برابر هر گونه آسیب نابودکننده کبدی محافظت به‌عمل می‌آورد (Lang و همکاران، ۱۹۹۰). علاوه بر این، سیلی‌مارین ممکن است در ترمیم سلول‌های آسیب دیده کبدی نیز نقش داشته باشد (Luper، ۱۹۹۸). سیلی‌مارین مخلوطی از فلاونولیگنان‌های مختلف است (Aghazadeh و همکاران، ۲۰۱۱). از مهم‌ترین فلاونولیگنان‌های موجود در سیلی‌مارین می‌توان به سیلی‌بین، ایزوسیلی‌بین و سیلی‌دیانین اشاره نمود (Kren و همکاران، ۲۰۰۵). مشخص شده است که سیلی‌مارین می‌تواند از عملکرد جوجه‌های گوشتی در برابر سم آفلاتوکسین B1 محافظت به‌عمل آورد (Tedesco و همکاران، ۲۰۰۴). سیلی‌مارین هم‌چنین تخریب سلولی بر اثر آفلاتوکسین در موش صحرایی را کاهش داده و می‌تواند از اثرات مسمومیت ناشی از گوسیپول بکاهد (Rastogi و همکاران، ۲۰۰۱). قرص سرماخوردگی از ترکیب غالب استامینوفن، فنیل‌افرین (منقبض کننده عروق سمپاتومیمتیک و برطرف‌کننده احتقان در مجاری تنفسی) و کلرفنیرامین (آنتی‌هیستامین) ساخته شده است. استامینوفن یک داروی ضددرد و تب‌بری است که اغلب در سردردها، دردهای عضلانی، آرتریت، درد دندان و سرماخوردگی مصرف می‌شود (Rasmuson و Granberg، ۱۹۹۹). استامینوفن (ترکیب غالب موجود در قرص سرماخوردگی) یک اسید آلی کوچک (۱۵۱/۲ گرم بر مول) است که تا حدودی در لیپید حل می‌شود (pKa=۹/۵ در دمای ۲۵ درجه سلسیوس) و جزو داروهای با قابلیت انحلال و نفوذپذیری بالا طبقه‌بندی می‌شود (Neirinckx و همکاران، ۲۰۰۶). کانژوگه شدن گلوکورونیدی و سولفاتی کبدی، مسیر اصلی حذف دارو از بدن در حیوانات مختلف گزارش شده است (Neirinckx و همکاران، ۲۰۱۰). سمیت استامینوفن هنگامی پدیدار می‌شود که شکل ذخیره شده از گلوتاتیون سلولی کاهش یابد و مقادیر زیادی از استامینوفن به‌وسیله سامانه سیتوکروم P-450 مورد سوخت و ساز قرار گیرد که به‌نوبه خود منجر به افزایش تولید NAPQI(N-Acetyl-p-benzoquinone imine) می‌شود. این ترکیب با پروتئین سلولی و غشای سلولی واکنش داده و منجر به آسیب غشایی و مرگ سلولی (به‌ویژه سلول‌های کبدی) خواهد شد (Khan و همکاران، ۲۰۱۳). اثرات مسمومیت کبدی و کلیوی ناشی از استامینوفن در طیور نیز گزارش شده است (Richie و همکاران، ۱۹۹۲). شایان ذکر است که از داروهایی مثل دیفن‌هیدرامین به‌طور بالینی در گونه‌های طیور برای مقابله با چرخه‌های رفتاری آسیب‌رسان به پر استفاده می‌شود (Doneley و Doneley، ۲۰۱۰). هم‌چنین از آنتاگونیست‌های H1 می‌توان در تخفیف اثرات مسمومیت ناشی از حشره‌کش‌های ارگانوفسفاتی در جوجه‌ها استفاده نمود (Mousa، ۲۰۰۹). گزارش شده است که آنتی‌هیستامین‌های H1 در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی، به‌ترتیب فعالیت کولین‌استرازی گلبول‌های سفید و کولین‌استرازی پلاسمایی را مهار می‌کنند و ممکن است بدین طریق موجب مسمومیت دارویی شوند (Winter و Simon، ۱۹۷۰). مقدار LD۵۰ دیفن‌هیدرامین (Mohammad و همکاران، ۲۰۱۲) و استامینوفن (Marmat و همکاران، ۲۰۱۵) در جوجه‌ها به‌ترتیب ۴۹/۳ و ۱/۸ گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل عضلانی عنوان شده است. گزارش شده است که قرص سرماخوردگی نسبت به آنتی‌هیستامین دکونژستانت (آنتاگونیست گیرنده H1) موجب افزایش فشار خون سیستولی نمی‌شود و اثرات قلبی عروقی کم‌تری دارد (پوراحمد و همکاران، ۱۳۹۶). بنابراین ممکن است استفاده از قرص سرماخوردگی در موارد درمانی در طیور از مزیت‌های نسبی بیش‌تری برخوردار باشد. متأسفانه گزارش‌های موجود در مورد اثرات درمانی این دارو در طیور اندک است و بیش‌تر به دوز کشنده و اثرات مسمومیتی آن توجه شده است (Lindenthal و همکاران، ۱۹۹۳؛ Khan و همکاران، ۲۰۱۳). بنابراین در این پژوهش اثرات متابولیکی قرص سرماخوردگی و احتمال آسیب‌زا بودن آن به بدن پرنده در دوز به‌کار رفته مورد بررسی قرار خواهد گرفت، هم‌چنین اثر سیلی‌مارین در تخفیف سمیت احتمالی کبدی و کلیوی تحریک شده با قرص سرماخوردگی بررسی خواهد شد. سیپروترون‌استات یک

هورمون‌استرودیدمصنوعی و ازمشتقات‌هیدروکسی پروژسترون است. این استرودید خواص ضدآندوژنی، پروژسترونی و آنتی‌گنادوتروپیکی دارد (Steinbeck و Neuman، ۱۹۷۴) که به‌عنوان مهارکننده قوی استروئیدسازی گنادی و آدرنالی در پستانداران مورد استفاده قرار می‌گیرد (Lambert و همکاران، ۱۹۸۵). فعالیت ضدآندوژنی آن در نتیجه آنتاگونیسم رقابتی با آندروژن در اندام‌های هدف می‌باشد. نشان‌داده‌شده است که سیپروترون‌استات از تشکیل کمپلکس گیرنده هسته‌ای آندوژن ممانعت می‌کند، هم‌چنین موجب مهار احتباس دی‌هیدروتستوسترون در غدد پیوست جنسی جوندگان می‌شود (Korenman و Walsh، ۱۹۷۰). از سازوکارهای احتمالی دیگر آن می‌توان به جابجایی آندوژن‌ها از گیرنده‌های خاص سیتوزولی خود یا مهار سنتر تستوسترون به‌وسیله سلول‌های لایدیگ اشاره نمود (Hoffman و همکاران، ۱۹۶۸). سیپروترون‌استات هم از تأثیرات خاص‌جنسی و هم از تأثیرات غیرقابل توصیف جنسی برخوردار است. سیپروترون‌استات عمدتاً اندام‌ها و سامانه‌هایی از بدن را تحت تاثیر قرارمی‌دهدکه به‌طورکنشی یا ریخت‌شناسی‌وابسته‌به آندوژن هستند (Hoffman و همکاران، ۱۹۶۸). این دارو هم‌چنین بلوغ استخوانی را به‌تعویق می‌اندازد(Hertel و همکاران، ۱۹۶۹)وموجب‌تخریب باروری جنس نر در رت‌ها می‌شود (Neumann و Steinbeck، ۱۹۷۱). سیپروترون‌استات در توقف فعالیت بخش قشری آدرنال در طیور نیز مؤثر است (Davison و همکاران، ۱۹۸۹). نتایج یک پژوهش قبلی نشان داد که سیپروترون‌استات در دوزهای مختلف و در طولانی‌مدت می‌تواند سطوح خونی کورتیکوسترون در جوجه‌ها را کاهش دهد (Davison و همکاران، ۱۹۸۹). هم‌چنین مشخص شده است که این اثرِ مهار استروئیدسازیِ سیپروترون‌استات با تغییرات بافتی در غده آدرنال مرتبط می‌باشد که شاخصی از اختلال در کارکرد این غده مهم بدن است (Ezzat و Wahba، ۱۹۸۸). با این‌حال Davison و همکاران (۱۹۸۹) گزارش کردند که سیپروترون‌استات تعداد لنفوسیت‌های پریفرال خونی یا توانایی آن‌ها در تکثیر در حضور میتوژن‌ها را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. درنتیجه آن‌ها پیشنهاد نمودند هر چند که سیپروترون استات در توقف فعالیت بخش قشری غده آدرنال و کاهش گلوکوکورتیکوییدها کارساز بود،ولی‌ممکن است خود بر روی لنفوسیت‌ها و سامانه ایمنی اثر مشابه گلوکوکورتیکوئیدی داشته باشند.

بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر سیلی‌مارین، قرص سرماخوردگی بزرگسالان و سیپروترون‌استات بر فراسنجه‌های خونی خروس‌های بومی بود تا با بررسی اثرات متابولیکی آن‌ها، استفاده دارویی از این ترکیبات در طیور امکان‌سنجی گردد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق دو آزمایش طراحی و اجرا شد. در آزمایش اول ۱۶ قطعه خروس بومی بالغ کمابیش هم‌وزن (۰/۲±۱/۹ کیلوگرم وزن) به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شد. پرندگان گروه شاهد با جیره آردی بر پایه ذرت و کنجاله سویا (۲۵۰۰ کیلوکالری انرژی و ۱۵٪ پروتئین) تغذیه شدند و به خوراک پرندگان گروه تیماری، ۴۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم خوراک پایه و به‌مدت بیست روز سیلی‌مارین (شرکت گل‌دارو، ایران) افزوده شد. از روز ۱۵ آزمایش، به همه خروس‌ها روزانه و به‌مدت پنج روز، ربع یک قرص سرماخوردگی بزرگسالان (ساخت شرکت عبیدی، هر قرص محتوی ۳۲۵ میلی‌گرم استامینوفن، ۵ میلی‌گرم فنیل افرین هیدروکلراید، ۲ میلی‌گرم کلرامفنیکل و ۱۵ میلی‌گرم دکسترومتورفان هیدروبروماید) به‌طور اجباری خورانده شد. قبل از خوراندن دارو، از پرنده‌های هر دو گروه خونگیری از ورید بال به‌عمل آمد. هم‌چنین در صبح روز ۲۰ آزمایش و ۱۲ ساعت بعد از آخرین خوراندن قرص سرماخوردگی، خونگیری مجددی از پرندگان صورت گرفت. در آزمایش دوم هشت قطعه خروس بومی دیگر انتخاب شد و از همه آن‌ها (در ساعت ۸ صبح) خونگیری از ورید بال به‌عمل آمد. سپس به‌مدت ۵ روز و به‌طور روزانه قرص سیپروپروترون‌استات (ساخت شرکت ایران‌هورمون) در دوز ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌طور اجباری به آن‌هاخورانده‌شد. ۱۲ ساعت بعد از آخرین خوراندن قرص سیپروترون استات (در ساعت ۸ صبح) از همه پرنده‌ها خونگیری دوباره‌ای به‌عمل آمد. همه نمونه‌های خون برای جدا نمودن سرم از لخته به‌مدت چهار ساعت در دمای اتاق در داخل سرنگ‌های جمع‌آوری نگه داشته شد. سپس نمونه‌های سرم برای اطمینان از عدم باقی ماندن لخته خون، به‌مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردیدند و تا زمان اندازه‌گیری فراسنجه‌های خونی، در داخل میکروتیوب و در دمای ۲۰- درجه‌سلسیوس‌نگه‌داری‌شدند.سطوح‌گلوکز، اسید اوریک، پروتئین‌وکلسترول‌کل‌وهم‌چنین‌هورمون‌های‌تیروئیدی‌وتستوسترون بااستفاده از کیت‌های تجاری در نمونه‌های سرم تعیین گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون T و آزمون T زوجی با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در سطح احتمال خطای α=۰/۰۵ تنظیم شد.

نتایج

نتایج مقایسه بین گروهی دو گروه مکمل شده خوراکی با سیلی مارین و شاهد (با توجه به داده‌های خونگیری اول در روز ۱۵ آزمایش

وقبل‌از خوراندن استامینوفن) نشان داد که هیچ‌کدام از فراسنجه‌های خونی‌موردسنجش‌بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (P>۰/۰۵). نتایج مقایسه درون‌گروهی به‌منظور بررسی اثر استامینوفن در جدول ۱ و اثر مقابله‌گری سیلی‌مارین با تأثیرات منفی احتمالی استامینوفن در جدول ۲ ارائه شده است. سطوح گلوکز و اسید اوریک خون تحت تأثیر داروی سرماخوردگی قرار نگرفت (P>۰/۰۵). خوراندن قرص سرماخوردگی بزرگسالان به خروس‌های بالغ بومی منجر به کاهش معنی‌دار کلسترول کل (P<۰/۰۱) و پروتئین کل (P<۰/۰۵) سرمی گردید،درحالی‌که در گروه تیماری دریافت‌کننده سیلی‌مارین، افزایش معنی‌داری در اثر خوراندن اجباری قرص سرماخوردگی در سطوح پروتئین کل سرمی مشاهده نگردید.

جدول ۱: تأثیر داروی سرماخوردگی بر فراسنجه‌های خونی خروس بومی تیمار شده با استامینوفن بدون خوراندن سیلیمارین (میانگین±SE)

	میانگین در قبل از تیمار	میانگین در بعد از تیمار	Pr > |t|
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۲۳۴/۱۲±۲/۵۰	۱۸۸/۱۲±۶/۷۰	۰/۱۰
اسید اوریک (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۹/۰±۱/۷۱	۶/۰±۳/۸۱	۰/۱۱
کلسترول کل (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۸۱/۸±۲/۸۶	۱۳۷/۱۲±۶/۹۲	۰/۰۰
پروتئین کل (گرم بر دسی‌لیتر)	۴/۰±۳/۱۵	۳/۰±۹/۱۱	۰/۰۳

جدول ۲: تأثیر داروی سرماخوردگی بر فراسنجه‌های خونی خروس بومی تیمار شده با استامینوفن با خوراندن سیلیمارین (میانگین±SE)

	میانگین در قبل از تیمار	میانگین در بعد از تیمار	Pr > |t|
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۲۲۹/۴±۰/۳۸	۲۲۷/۳±۲/۳۷	۰/۶۴
اسید اوریک (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸/۰±۱/۲۷	۷/۰±۹/۲۶	۰/۶۶
کلسترول کل (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۷۸/۳±۶/۶۲	۱۵۴/۶±۸/۰۸	۰/۰۲
پروتئین کل (گرم بر دسی‌لیتر)	۴/۰±۵/۲۱	۴/۰±۱/۱۴	۰/۲۰

بحث

دوزکشنده و زیست‌فراهمی داروی استامینوفن در حیوانات مختلف می‌تواند متفاوت باشد. در مطالعه‌ای زیست‌فراهمی استامینوفن در جوجه، بوقلمون، سگ، خوک و اسب به‌ترتیب ۴۲/۲، ۳۹، ۴۴/۵، ۷۵/۵ و ۹۱ درصد گزارش شده است (Neirinckx و همکاران، ۲۰۱۱). بنابراین با توجه به غالب بودن استامینوفن در ترکیب داروی سرماخوردگی، در این مطالعه اثرات دارو با غالبیت استامینوفن بحث خواهند شد. در مطالعه حاضر خوراندن قرص‌سرماخوردگی بر سطوح گلوکز پلاسمایی تأثیر معنی‌داری نداشت، ولی به‌طور غیرمعنی‌داری منجر به کاهش این فراسنجه شد. گزارش شده است که آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول با داشتن اثرات سمی بر کبد، سطوح گلوکز خون را کاهش می‌دهد (قره‌ویسی، ۱۳۹۷). کاهش گلوکز در خون می‌تواند شاخصی از مسمومیت کبدی باشد، به‌طوری‌که کبد در مواقع نیاز گلوکز لازم را به خون آزاد می‌کند. در صورت اختلال در کنش کبد، تولید و رهاسازی گلوکز توسط کبد مختل می‌شود. بنابراین با توجه به شاخص گلوکز می‌توان ادعا نمود که دوز مورد بررسی از قرص سرماخوردگی، بر کنش کبد از نظر سوخت و ساز گلوکز تأثیر منفی معنی‌داری نداشته است. خوراندن سیلی‌مارین نیز تأثیر معنی‌داری بر مقادیر گلوکز خون نداشت که در انطباق با یافته‌های پیشین است (ابراهیمی و همکاران، ۱۳۹۲؛ فانی مکی و همکاران، ۱۳۹۲). قرص سرماخوردگی با وجود کاهش عددی، بر سطوح اسید اوریک پلاسمایی تأثیر معنی‌داری نداشت (جدول ۱). در مطالعه‌ای دیگر نیز (Khan و همکاران، ۲۰۱۳) استامینوفن با وجود کاستن از مقادیر اسید اوریک سرمی، منجر به تغییر معنی‌داری در سطوح این فراسنجه نگردید. اسید اوریک در پرنده‌ها محصول نهایی متابولیسم نیتروژن است. حضور آن در بافت‌ها منعکس کننده میزان پروتئین خوراک، وضعیت تغذیه‌ای یا مسیر متابولیسم پروتئینی است (Bell و همکاران، ۱۹۵۹). مشاهده‌شده است که اسیداوریک پلاسمایی جوجه‌ها به‌وسیله جنس، سن، تغذیه و وضعیت تولیدمثلی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. در یک مطالعه دیگر نیز آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول، با وجود اثرات مسمومیت کبدی گزارش شده از آن، بر مقادیر اسید اوریک سرمی تأثیر معنی‌داری نداشت (قره‌ویسی، ۱۳۹۷). هم‌چنین در مطالعه حاضر، خوراندن سیلی‌مارین به‌مدت ۱۴ روز تأثیر معنی‌داری بر اسید اوریک سرمی خروس‌ها نداشت. برخلاف یافته حاضر، گزارش شده است که افزودن خوراکی ۰/۸ درصد سیلی‌مارین منجر به کاهش اسید اوریک خون مرغان سویه راس شده است (جمشیدی و همکاران، ۱۳۸۶). خارمریم با بهبود فعالیت کلیه‌ها منجر به دفع بهتر و سریع‌تر اسید اوریک خون از ادرار شده که به تبع آن از غلظت اسید اوریک خون کاسته می‌شود (قره‌ویسی، ۱۳۹۷). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که سطوح اسید اوریک سرمی موش آزمایشگاهی در اثر تحریک با استامینوفن در مقایسه با شاهد کاهش می‌یابد (Palani و همکاران، ۲۰۱۷)، ولی تیمار با عصاره اتانلی گیاه *Monochoria vaginalis* در مقایسه با گروه تیمار شده با استامینوفن موجب افزایش سطوح سرمی اسیداوریک گردید. گزارش شده است که مصرف استامینوفن به موش‌های آزمایشگاهی در سطح دو گرم بر کیلوگرم وزن بدن، در ۴۸ ساعت آتی منجر به کاهش معنی‌دار پروتئین، کلسترول و لیپید کل بدن گردید و منجر به افزایش فعالیت آنزیم‌های AST و ALT گردید (Marzouk و همکاران، ۲۰۱۱). گزارش شده است که استامینوفن منجر به مسمومیت حاد کبدی در جوجه‌ها (Lindenthal و همکاران، ۱۹۹۳) و مسمومیت کلیوی در موش‌های

آزمایشگاهی (Richie و همکاران، ۱۹۹۲) می‌شود. گزارش شده است که دانه‌های گیاه سیاه‌دانه از سمیت کبدی و کلیوی تحریک شده توسط برخی از داروهای ضد سرطانی جلوگیری می‌کند (Blanden و Ali، ۲۰۰۳). اثر سمیت کبدی با خوراندن استامینوفن در دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در جوجه‌ها نشان داده شده است (Khan و همکاران، ۲۰۱۳). مطالعات بیوشیمیایی نشان می‌دهد که‌در گروه موش‌های آزمایشگاهی تحریک شده با استامینوفن، سطوح اوره و کراتینین سرمی افزایش می‌یابد (Palani و همکاران، ۲۰۱۷)، ولی تیمار با گیاه *M. vaginalis* توانست از آسیب کلیوی تحریک شده با استامینوفن جلوگیری کرده و سطوح اسید اوره و کراتینین سرمی را در مقایسه با گروه تیمار شده با استامینوفن کاهش دهد (Palani و همکاران، ۲۰۱۷). اثر خنثی‌کنندگی ترکیباتی مثل سیمارین بر مسمومیت ناشی از ترکیبات مختلف (مثل داروها، الکل، آنتی‌بیوتیک، سرب و سمومی مانند آفلاتوکسین)، می‌تواند با فراسنجه‌های مختلفی از شاخص‌های سلامت کبد و کلیه نشان داده شود. هر چند که سطوح اوره خون و فعالیت آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) پلاسمایی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی بدن‌در پژوهش‌حاضرموردسنجش قرار نگرفته است، ولی فراسنجه‌های مذکور شاخص‌های مهم آسیب یا سلامت کبدی در پرندگان محسوب می‌شوند. افزایش سطوح فعالیت ALT و AST در سرم نشان‌دهنده آسیب کبدی است (Sonkusale و همکاران، ۲۰۱۱). خوراندن ۰/۴ درصد بذر خارمریم منجر به کاهش فعالیت آنزیم AST در جوجه‌های گوشتی گردید (مظفرپور و همکاران، ۱۳۹۶). استفاده از ۲٪ خارمریم در جیره جوجه‌های گوشتی منجر به کاهش فعالیت آنزیمی ALT و AST سرمی گردید(Suchý و همکاران، ۲۰۰۸). هم‌چنین افزودن یک درصد دانه خارمریم به جیره جوجه‌های گوشتی منجر به کاهش معنی‌دار غلظت ALT در مقایسه با شاهد مثبت (آلوده به افلاتوکسین) شد (راعی و همکاران، ۱۳۹۵). افزودن ۰/۵ درصد پودر بذر، ۱٪ پودر گیاه و ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره گیاه خارمریم به جیره آلوده به آفلاتوکسین،سبب‌کاهش‌غلظت آنزیم آلانین‌آمینوترانسفراز (ALT) در پلاسمای جوجه‌های گوشتی در مقایسه با شاهد آلوده می‌شود، ولی برفراسنجه‌های‌چربی‌خون‌تأثیری‌نداشته‌است (افشین و همکاران، ۱۳۹۶). گزارش شده است که افزودن ۲۰۰ میلی‌گرم سیلی‌مارین در کیلوگرم جیره جوجه‌های گوشتی، بدون تأثیر بر متابولیت‌های خونی، با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و هم‌چنین اثرات ضدتنشی، موجب کاهش اثرات منفی سرب بر عملکرد پرنده شده است (ابراهیمی و همکاران، ۱۳۹۲).در مطالعه حاضر داروی استامینوفن منجر به کاهش به‌شدت معنی‌دار سطوح کلسترول سرمی خون شد (جدول ۱)، در حالی‌که در مطالعه قره‌ویسی و همکاران (۱۳۹۶) دارو (آنتی‌بیوتیک) منجر به افزایش کلسترول سرمی گردید، هم‌چنین خوراندن سموم آفلاتوکسینی به جوجه‌ها منجر به افزایش مقادیر کلسترول‌خون شده است (Klapáčová و همکاران، ۲۰۱۱). در مطالعه دیگری آسیب کبدی در اثر سموم آفلاتوکسینی منجر به کاهش سطوح کلسترول، گلیسرول و پروتئین کل سرمی جوجه‌ها شده است (Edrington و همکاران، ۱۹۹۷). علت کاهش سطوح کلسترول با استامینوفن مشخص نیست، ولی نشان‌دهنده ایجاد اختلال در سوخت و ساز چربی در کبد است. در مطالعه حاضر سیلی‌مارین منجر به تغییر معنی‌دار سطوح کلسترول پلاسمایی پرندگان نگردید. برخلاف یافته حاضر گزارش شده است که سیلی‌مارین سطوح کلسترول سرمی را در مقایسه با شاهد کاهش می‌دهد (Tedesco و همکاران، ۲۰۰۴؛ Magliulo و همکاران، ۱۹۷۸؛ Amiri dumari و همکاران، ۲۰۱۳). گزارش شده است که در موش‌های آزمایشگاهی تیمار شده با سیلی‌مارین، کاهش معنی‌داری در سطوح کلسترول کل، کلسترول LDL سرمی مشاهده می‌شود (Metwally و همکاران، ۲۰۰۹). گیاه خارمریم نیز در سطح ۳ درصد (قره‌ویسی، ۱۳۹۷) و ۱/۵ درصد (رشیدی و همکاران، ۱۳۹۳) جیره موجب کاهش کلسترول پلاسمایی جوجه‌های گوشتی شده است. گیاهان دارویی ممکن است از طریق مهار فعالیت آنزیم هیدروکسی ۳-متیل گلوتاریل کوآنزیمآ ردوکتاز کبدی، منجر به کاهش کلسترول خون شوند (Crowell، ۱۹۹۹). بر عکس مکمل‌سازی ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بذر گیاه خارمریم به جیره جوجه‌های گوشتی منجر به تغییر معنی‌دار فراسنجه‌های چربی (کلسترول کل، تری‌گلیسرید، HDL و LDL) سرم پرنده‌ها نگردید (فانی و همکاران، ۱۳۹۲). در مطالعه حاضر مصرف داروی سرماخوردگی منجر به افت پروتئین کل سرمی در پرنده‌ها گردید. کاهش غلظت پروتئین کل سرم به‌عنوان شاخصی از آسیب بافت کبدی مطرح است، به‌طوری‌که مصرف‌سمومی مثل آفلاتوکسین B1(Tedesco و همکاران، ۲۰۰۴) و تتراکلرید کربن (Sonkusale و همکاران، ۲۰۱۱) با آسیب کبدی در جوجه‌های گوشتی، منجر به افت پروتئین کل پلاسمایی می‌شوند. خوراندن سیلی‌مارین از افت پروتئین سرمی تحریک شده با قرص سرماخوردگی جلوگیری نموده است (جدول ۲). در انطباق با یافته‌های پژوهش حاضر، گزارش شده است که سیلی‌مارین تأثیر معنی‌داری بر سطوح پروتئین کل، آلبومین، گلوکز و بیلی‌روبین خون نداشته است (Tedesco و همکاران، ۲۰۰۴؛ Magliulo و همکاران، ۱۹۷۸؛ Amiri dumari و همکاران، ۲۰۱۳). هم‌چنین بر خلاف یافته مطالعه حاضر گزارش شده است که مصرف ۰/۶ میلی‌گرم سیلی‌مارین، سطوح پروتئین کل و آلبومین سرمی جوجه‌ها را افزایش داده است (Lutsenko و همکاران، ۲۰۰۸). جلوگیری از افت پروتئین سرمی تحریک شده با قرص سرماخوردگی توسط سیلی‌مارین، می‌تواند بر

اثرات محافظ کبدی آن دلالت نماید. نتایج آزمایش دوم، مربوط به تأثیر سیپروترون‌استات بر فراسنجه‌های خونی خروس‌های بومی، در جدول ۳ ارائه شده است. مشاهده می‌شود که داروی مورد نظر بر گلوکز، کلسترول و مقادیر هورمون T3 خون تأثیر معنی‌داری نداشته است. در انطباق با یافته حاضر، در مطالعه‌ای سیپروترون استات (۱۰ میکروگرم/کیلوگرم) به‌مدت ۶ روز به عضله سینه جوجه‌ها تزریق شد و مشخص شد که هیچ‌کدام از فراسنجه‌های خونی (گلوکز، کلسترول کل، تری‌گلیسرید، HDL، LDL، آلبومین، گلوبولین و اسید اوریک) تغییر معنی‌داری نداشت (Saleh و Ezzat، ۱۹۹۰). این دوز سطحی بوده که بنا به یک مطالعه قبلی (Davison و همکاران، ۱۹۸۹) موجب کاهش کورتیکوسترون اندوژنوس در جوجه‌های گوشتی شده بود. این محققین چنین نتیجه‌گیری کردند که سیپروترون‌استات خود به تنهایی به‌عنوان ترکیب شبهه گلوکوکورتیکوئیدی موثر نمی‌باشد و بعید است در جوجه‌ها با گلوکوکورتیکوئیدهای سرکوب شده اندوژنوس تداخلی داشته باشد.

جدول ۳: تأثیر داروی سیپروترون بر فراسنجه‌های خونی خروس بومی (میانگین±SE)

	میانگین در قبل از تیمار	میانگین در بعد از تیمار	Pr > |t|
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۵±۲۴۶/۶۴	۲۳۹/۷±۵/۸	۰/۶۲
کلسترول کل (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۷۸/۵±۵/۷۵	۱۷۹/۳±۰/۰۲	۰/۹۴
پروتئین کل (گرم بر دسی‌لیتر)	۴/۰±۴۲/۰۵	۴/۰±۵۷/۱۰	۰/۱۲
اسید اوریک (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۷/۰±۴۱/۲۹	۸/۰±۶۷/۴۶	۰/۰۸
T3 (میکروگرم/۱۰۰ میلی‌لیتر)	۴/۰±۴۲/۶	۴/۱±۲/۲۷	۰/۸۵
T4 (میکروگرم/۱۰۰ میلی‌لیتر	۱/۰±۴/۰۵	۲/۰±۲/۱۸	۰/۰۲
تستوسترون (نانوگرم/میلی‌لیتر)	۰/۰±۵۲/۰۹	۱/۰±۵۸/۲	۰/۰۳

در مطالعه حاضر برعکس یافته‌های پیشین در بلدرچین (Mohan و همکاران، ۲۰۰۲) و انسان (Stahnke و همکاران، ۱۹۷۹)، سطوح تستوسترون سرمی به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. گزارش شده است که تزریق سیپروترون‌استات به اردک‌های دریافت‌کننده تستوسترون، منجر به کاهش سطوح تستوسترون خونی در مقایسه با شاهد مثبت (دریافت‌کننده فقط تستوسترون) نگردید (Balthazart، ۱۹۷۸). در مطالعه‌ای تفاوت پاسخ موش‌های بالغ (با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز -گناد فعال) و نابالغ به یک ترکیب آنتی‌آندروژنی دیگر (فلوتامید) مورد بررسی قرار گرفت (Yamada و همکاران، ۲۰۰۰). تیمار فلوتامید در موش‌های نابالغ، منجر به افزایش در سطوح سرمی LH شد، ولی بر تستوسترون سرمی تأثیری نداشت، درحالی‌که در موش‌های بالغ تیمار شده با فلوتامید افزایش معنی‌داری در تستوسترون سرمی همراه با تمایل به افزایش LH سرمی مشاهده شد (Yamada و همکاران، ۲۰۰۰). افزایش غلظت تستوسترون به افزایش ظرفیت استروئیدوژنیک حاصل از افزایش سطوح LH سرمی نسبت داده شده است (O'Connor و همکاران، ۱۹۹۸). ترکیبات آنتی‌آندروژنی هم‌چنین در کشت خارج بدنی بیضه، منجر به افزایش تولید تستوسترون گردید (Powlin و همکاران، ۱۹۹۸). این پژوهشگران احتمال دادند که افزایش تستوسترون جبرانی برای اثر آنتی‌آندروژنی فلوتامید در سطوح اندام‌های پیوست جنسی باشد. در مقابل، در دختران با تزریق سیپروترون‌استات، سطوح LH پایه‌ای (به‌علت اثرات پروژسترونی سیپروترون‌استات) به‌طور چشمگیری کاهش یافت (Stahnke و همکاران، ۱۹۷۹). هم‌چنین اثر سیپروترون‌استات بر کاهش اندازه تخمدان، بیش‌تر از تأثیر کاهنده بر ترشح LH به تخریب سوخت و ساز استروئیدهای تخمدانی و توقف فعالیت آنزیم ۳- بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نسبت داده شده‌است (Luck، ۱۹۸۲). در مطالعه‌ای سیپروترون‌استات در دوزهای ۲ تا ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر پرنده برای یک دوره ۱۵روزه به بلدرچین‌های بالغ تزریق شد و نتایج نشان داد که دوز بالای این دارو منجر به پسرفت کامل غده کلوواک و کاهش معنی‌دار وزن بیضه‌ها و سطح تستوسترون در خون گردید (Mohan و همکاران، ۲۰۰۲). تزریق ۱۵ میلی‌گرم از این دارو به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به خروس به‌مدت ۲۵ روز، منجر به افت معنی‌دار فراسنجه‌های کیفی و کمی منی خروس گردید (Mohan و همکاران، ۱۹۹۰). بنابراین می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که سیپروترون‌استات در خروس بومی با وجود اثرات آنتی‌آندروژنی گزارش شده قبلی، به‌دلیل دخالت بازخوردهای محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد، منجر به افزایش تستوسترون خون می‌شود. به احتمال زیاد ممکن است دوز، مدت زمان به‌کار بستن و مرحله نمو پرنده و یا نوع گونه در پاسخ هورمونی متفاوت به سیپروترون‌استات نقش داشته باشند.

در مطالعه حاضر سیپروترون‌استات سطوح اسید اوریک سرمی را به‌طور معنی‌داری افزایش داده است. فزونی اسید اوریک می‌تواند ناشی از مسمومیت دارویی، اختلال متابولیکی و یا شرایط اندوکرینی باشد (Mull و همکاران، ۱۹۷۲). نشان داده شده است که سیپروترون استات در دوز ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز منجر به آسیب کبدی در موش‌های آزمایشگاهی می‌شود و مکمل‌سازی خوراکی عصاره سرخارگل با تقویت سامانه ایمنی و آنتی‌اکسیدانی بدن در مقابل مسمومیت ناشی از سیپروترون، اثر محافظ کبدی داشته است (Ali، ۲۰۰۸). گزارش شده است که سطوح اسیداوریک پلاسمایی در نرها (با مقادیر بالایی از تستوسترون) به‌مراتب بیش‌تر از ماده‌ها است، هم‌چنین تزریق تستوسترون به افراد دوجنسی متمایل به پسر بودن، منجر به افزایش سطوح اسیداوریک خون می‌شود (Yahyaoui و همکاران، ۲۰۰۸). بنابراین افزایش غلظت تستوسترون و یا اثرات دارو

بر کبد و کلیه ممکن است علت افزایش سطوح اسیداوریک پلاسمایی باشد.

تیمار با سیپروترون‌استات در مطالعه حاضر منجر به افزایش معنی‌دار سطوح هورمون تیروکسین (T4) سرمی گردید (P<۰/۰۵)، ولی مقادیر هورمون T3 تغییر معنی‌داری نداشت. در انطباق با یافته حاضر، گزارش شده است که در طول درمان دخترانی با بلوغ زودرس با دوز بالایی از سیپیروترون‌استات (۱۵۰ میلی‌گرم به‌ازای هر متر مربع سطح بدن روزانه و به‌مدت شش هفته)، مقادیر تیروکسین و پرولاکتین پلاسمایی به‌طور معنی‌داری در مقایسه با شاهد افزایش می‌یابد (Stahnke و همکاران، ۱۹۷۹). گزارش شده است که متیل تستوسترون در انسان موجب کاهش چشم‌گیر در اتصال تیروکسین به پروتئین شده که به‌نوبه خود منجر به افزایش تجزیه و سرعت ناپدید شدن T4 از خون می‌شود (Federman و همکاران، ۱۹۵۸؛ Stahnke و همکاران، ۱۹۷۹). احتمالاً سیپروترون‌استات، با اثر عکس آندروژنی خود و یا با تحریک رشد غده تیروییدی منجر به افزایش سطوح تیروکسین خون شده است.

در پایان به‌عنوان یک نکته کاربردی برای این نتایج می‌توان چنین گفت که افزایش تستوسترون با فیدبک منفی منجر به کاهش ترشح GnRH خواهد شد که بعد از قطع دارو، رفتارهای جنسی پرنده را کاهش خواهد داد و با القای یک نوع اخته‌سازی موقت شیمیایی، منجر به بهبود کیفیت گوشت و یا احتمالاً رشد بهتر خروس‌ها خواهد شد.

هم‌چنین این اخته‌سازی موقت ممکن است در درمان بیماری‌های تولیدمثلی پرندگان زینتی گران‌قیمت نیز کاربرد داشته باشد. هم‌چنین امروزه با توجه به خطر بالقوه مواد مختل کننده آندوکرینی (EDC) (مثل بسیاری از آفت‌کش‌ها، داروها و مواد شیمیایی) برای بقای پرندگان و با توجه به تنوع زیاد در راهبردهای تولیدمثلی در بین گونه‌های طیور، توسعه روش‌های سنجش پربرآیند، معتبر و کاربردی که فعالیت آنتی‌آندروژنی این ترکیبات را بیش‌تر روشن سازند، بسیار ضروری است. شایان توجه است که میزان خطر ناشی از ترکیبات EDC بسته به نیم‌عمر، فعالیت متابولیت‌های آن در بدن حیوان، گونه، جنس و مرحله زندگی حیوان متفاوت خواهد بود. بنابراین با توجه به عدم کفایت آزمون‌های سم‌شناسی در تعیین خصوصیات آنتی‌آندروژنی این ترکیبات، استفاده از مدل‌های زنده (یعنی یک گونه ویژه از پرنده و در یک مرحله خاص از زندگی) کمک بیش‌تری در مورد نحوه مدیریت استفاده از این ترکیبات خواهد نمود (Ottinger و همکاران، ۲۰۰۵).

منابع

۱. **ابراهیمی، ر.؛ محمدآبادی، ط.؛ ساری، م.؛ سالاری، س.؛ ضمیری، م.ج. و بیگی نصیری، م.ت.، ۱۳۹۲.** اثر سیلیمارین بر تنش اکسیداتیو ایجاد شده توسط سرب در جوجه‌های گوشتی. نشریه پژوهش‌های علوم دامی ایران. دوره ۵، شماره ۴، صفحات ۳۰۲ تا ۳۱۲.

۲. **افشین، م.؛ افضلی، ن.؛ مجتهدی، م. و محمدی، ع.، ۱۳۹۶.** تاثیر افزودن بذر، عصاره و گیاه خارمریم بر عملکرد، صفات لاشه و برخی از فراسنجه‌های خونی جوجه‌های گوشتی تغذیه شده با جیره آلوده به آفلاتوکسین B1. تولیدات دامی. دوره ۱۹، شماره ۲، صفحات ۴۰۳ تا ۴۱۴.

۳. **پوراحمد، ج.؛ مرتضوی س.ع.؛ تابنده ح.ع.؛ کریمی، ف.؛ قوام س.م. و مدنی، ه.، ۱۳۹۶.** بررسی اثرات قلبی-عروقی قرص سرماخوردگی بزرگسالان و آنتی هیستامین دکونژستان در بیماران مبتلا به پرفشاری خون. نشریه پژوهنده. دوره ۷، شماره ۲، صفحات ۹ تا ۱۵.

۴. **جمشیدی، ا.؛ احمدی‌آشتیانی، ح.؛ غلامحسینی، ب. و بکایی، س.، ۱۳۸۶.** مطالعه اثرات تجویزی خوراک عصاره گیاه خار مریم (سیلیمارین) بر تغییرات بافتی و بیوشیمیایی ناشی از آفلاتوکسین در طیور گوشتی. فصلنامه گیاهان دارویی. دوره ۴، شماره ۲۴، صفحات ۹۲ تا ۱۰۰.

۵. **راعی، ح.؛ نجفی‌قراجه، ر. و کریمی‌ترشیزی، م. ا.، ۱۳۹۵.** اثر پودر دانه گیاه خارمریم (*Silibum marianum*) و گیاه آویشن (*Thymus Vulgaris*) و ترکیب آن‌ها روی برخی خصوصیات لاشه، فراسنجه‌های خونی و پاسخ سیستم ایمنی جوجه‌های گوشتی تغذیه شده با جیره آلوده به آفلاتوکسین B1. تحقیقات تولیدات دامی. دوره ۴، شماره ۱، صفحات ۵۳ تا ۶۶.

۶. **رشیدی، ن.؛ بوجارپور، م.؛ چاجی، م. و آقایی، ع.، ۱۳۹۳.** بررسی اثر مقادیر مختلف بذر خارمریم بر عملکرد، خصوصیات لاشه و فراسنجه‌های خونی جوجه‌های گوشتی. تحقیقات تولیدات دامی. دوره ۳، شماره ۴، صفحات ۱۱ تا ۲۱.

۷. **زرگری، ع. ۱۳۷۵.** گیاهان دارویی. چاپ پنجم، مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، جلد ۳، صفحات ۳۴ تا ۳۸.

۸. **فانی‌مکی، ا.؛ ابراهیم‌زاده، ا.؛ انصاری، ن.ح. و قزاقی، م.، ۱۳۹۲.** اثر گیاهان دارویی خار مریم (*Silybum marianum* L.) و آویشن (*Thymus vulgaris* L.) بر سیستم ایمنی و برخی از فرآسنجه‌های خونی در جوجه‌های گوشتی. آسیب‌شناسی درمانگاهی دامپزشکی. دوره ۷، شماره ۲، صفحات ۱۸۳۶ تا ۱۸۴۳.

۹. **قره‌ویسی، ش. ۱۳۹۷.** تاثیر سطوح مختلف گیاه دارویی خار مریم (*Silybum Marianum*) و آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول بر

متابولیت‌های خونی مرغان گوشتی سویه راس. فصلنامه محیط زیست جانوری. سال ۱۰، شماره ۱، صفحات ۷۳ تا ۷۸.

۱۰. **مظفرپور توبکانلو، م.؛ شکوری، م.د. و جانمحمدی، ح.، ۱۳۹۶.** اثر بذر خار مریم خام و حرارت‌دیده بر عملکرد رشد و برخی از فراسنجه‌های خونی و ایمنی هومورال جوجه‌های گوشتی. نشریه پژوهش‌های علوم دامی. دوره ۲۷، شماره ۴، صفحات ۷۷ تا ۹۰.

۱۱. **Ali, E.H.A., 2008.** Protective effect of Echinacea on cyproterone induced liver damage in rat. Pakistan Journal of Biological Sciences. Vol. 11, No. 21, pp: 2464-2٤٧١.

۱۲. **Aghazadeh, S.; Amini, R.; Yazdanparast, R. and Ghaffari, S.H., 2011**. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of Silybum marianum in treatment of experimental steatohepatitis. Experimental and Toxicologic Pathology. Vol. 63, pp: 569-574.

۱۳. **Ali, B.H. and Blunden, G., 2003**. Pharmacological and toxicological properties of Nigella sativa. Phytotherapy Research. Vol. 17, pp: 299-305.

۱۴. **Amiri dumari, H.; Sarir, H.; Fani makki, O. and Afzali, N., 2013.** Effects of milk thistle seed against aflatoxin B. Journal of Research in Medical Sciencs. Vol. 18, No. 9, pp: 786-790.

۱۵. **Balthazart, J., 1978.** Behavioural and physiological effects of testosterone propionate and cyproterone acetate in immature male domestic ducks, *Anas platyrhynchos*. Zeitschrift für Tierpsychologie. Vol. 47, No. 4, pp: 410-4٢١.

۱۶. **Bell, D.J.; Mclndoe, W.M. and Gross, D., 1959.** Tissue components of the domestic fowl 3. The non-protein nitrogen of plasma and erythrocytes. Biochemical Journal. Vol. 71, No. 2, pp: 355-364.

۱۷. **Crowell, P.L., 1999.** Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. Journal of Nutrition. Vol. 129, pp: 775-778.

۱۸. **Davison, T.F.; Ezzat, A.R. and Rea, J., 1989.** Use of Cyproterone acetate to lower circulating corticosterone and its effects on lymphocytes in domestic fowl. Research in Veterinary Science. Vol. 46, pp: 105-1٠٩.

۱۹. **Doneley, B. and Doneley, R., 2010.** Avian Medicine and Surgery in Practice: Companian and Aviary Birds. Manson Publishing, London.

۲۰. **Edrington, T.S.; Kubena, L.F.; Harvey, R.B. and Rottinghaus, G.E., 1997.** Influence of a superactivated charcoal on the toxic effects of aflatoxin or T-2 toxin in growing broilers. Poultry Science. Vol. 7٦, No. ٩, pp: 1205-1211.

۲۱. **Federman, D.D., Robbins, J. and Rall, J.E., 1958.** Effects of methyl testosterone on thyroid function, thyroxine metabolism, and thyroxine-binding protein. J Clinical Investigation. Vol. 37, pp: 1024.

۲۲. **Granberg, R.A. and Rasmuson, A.C., 1999.** Solubility of paracetamol in pure solvents. J Chemical and Engineering Data. Vol. 44, pp: 1391-1395.

۲۳. **Hertel, P.; Kramer, M. and Neumann. F., 1969.** Einfluß eines Antiandrogens (Cyproteronacetat) auf Knochenwachstum und Knochenreifung männlicher Ratten. Arzneim.Forsch. Vol. 19, pp: 1777-1٧٩٠. In: Neumann, F., 1971. Use of cyproterone acetate in animal and clinical trials. Gynecologic and Obstetric Investigation. Vol. 2, No. 1-6, pp: 149-1٧٩.

۲۴. **Hoffmann, W.; Breuer, H. and Neumann, F., 1968.** Wirkung einer Behandlung mit einem Antiandrogen (Cyproteron) auf die Aktivität von Steroidenzymen bei der Ratte. Arzneimittel-Forsch. Drug Research. Vol. 18, pp: 586-588.

۲۵. **Kalorey, D.R.; kurkure, N.V.; Ramgaonkar, I.S.; Sakhare, P.S.; Warke, S. and Nigot, N.K., 2005.** Effect of polyherbal feed supplement "Growell" during induced aflatoxicosis, ochratoxicosis and combined mycotoxicoses in broilers. Poultry Science. Vol. 65, No. 12, pp: 2239-2٢٤٥.

۲۶. **Khan, T.A.; Khan, M.N.; Hasan, R.; Fatima, H. and Kousar, E., 2013.** Effects of *Nigella sativa* (black seed) on serum levels of urea and uric acid in acetaminophen induced hepatotoxicity of commercial layer chickens. Journal of World's Poultry Research. Vol. 3, No. 4, pp: 89-92.

۲۷. **Klapáčová, K.; Faixová, Z.; Grešáková, L.; Faix, Š.; Miklósová, L. and Leng, L., 2011.** Effects of feeding wheat naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on blood biochemistry and the effectiveness of dietary lignin treatment to alleviate mycotoxin adverse effects in broiler chickens. Acta Veterinaria (Beograd). Vol. 61, No. 2/3, pp: 227-237.

۲۸. **Kren, V. and Walterova, D., 2005.** Silybin and silymarin new effects and applications. Biomedical Papers. Vol. 149, No. 1, pp: 29-41.

۲۹. **Lambert, A.; Mitchell, R.M. and Robertson, W.R., 1985.** On the site action of the antiadrenal steroidogenic effect of cyproterone acetate. Biochemical Pharmacology. Vol. 34, pp: 2091-2095.

۳۰. **Lang, L.; Nekam, K. and Gonzalez-Cabello, R., 1990.** Hepatoprotective and immunological effects of antioxidant drugs. Torkai Journal of Experimental and Clinical Medicine. Vol. 15, No. 2-3, pp: 12٣-١٢٧.

۳۱. **Lindenthal, J.; Sinclair, J.F.; Howell, S.; Cargill, I.; Sinclair, P.R. and Taylor, T., 1993.** Toxicity of paracetamol in cultured chick hepatocytes treated with methotrexate. European Journal of Pharmacology. Vol. 228, pp: 289-2٩٨.

۳۲. **Lstedler, R.; Galletti, S.; Tameni, M.; Sonzogni, O. and Tedesco, D., 2004.** Efficacy of silymarin-phospholipid complex in reducing the toxicity of aflatoxin B1 in broiler chicks. Poultry Science. Vol. 83, pp: 43-1٨٣٩.

۳۳. **Luck, M.R., 1982.** Effects of an anti-androgen in the laying hen (*Gallus domesticus*). Reproduction. Vol. 64, No. 2, pp: 381-385.

۳۴. **Lutsenko, S.V.; Kashnikova, T.V.; Khmyrov, A.V.; Druz, E.A.; Ledeshkova, O.N.; Fel'dman, N.B.; Luzhnov, N.D.**

and Lutsenko, E.V, 2008. Study of the effect of a liposomal form of silymarin on biochemical indices of the blood serum and productivity of broiler chicks. Russian Agricultural Science. Vol. 34, pp: 415-417.

۳۵. **Luper, S., 1998.** A review of plants used in the treatment of liver disease: Part I. Alternative Medicine Review. Vol. 3, pp: 410-421.

۳۶. **Magliulo, E.; Gagliardi, B. and Fiori, G.P., 1978.** Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres. Medizinische klinik. Vol. 73, pp: 1060-۱۰٦٥.

۳۷. **Marmat, S.; Qureshi Taj, N. and Rathore, H.S., 2015.** Lethal doses of acetaminophen (Paracetamol) for young broiler chicks. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 5, No. 1, pp: 23-۲٦.

۳۸. **Marzouk, M.; Sayed, A.A. and Soliman, A.M., 2011.** Hepatoprotective and antioxidant effects of *Cichorium endivia* L. leaves extract against acetaminophen toxicity on rats. Journal of Medicine and Medical Sciences. Vol. 2, No. 12, pp: 1273-1279.

۳۹. **Metwally, M.A.A.; El-Gellal, A.M. and El-Sawaisi, S.M., 2009.** Effects of silymarin on lipid metabolism in rats. World Applied Sciences Journal. Vol. 6, No. 12, pp: 1634-1637.

۴۰. **Mohammad, F.K.; Mousa, Y.J. and Hasan, M.M., 2012.** Acute toxicity and neurobehavioral effects of diphenhydramine in chicks. Journal of Poultry Science. Vol. 49, No. 1, pp: 51-56.

۴۱. **Mohan, J.; Moudgal, R.P. and Singh, N.B., 1990.** Effects of cyproterone acetate and testosterone treatments on some physical parameters, angiotensin converting enzyme activity and fertilizing ability of spermatozoa of domestic cocks (*Gallus domesticus*). Journal of Veterinary Medicine Series A. Vol. 37, No. 1-10, pp: 499-505.

۴۲. **Mohan, J.; Sastry, K.V.H. and Tyagi, J.S., 2002.** Effects of cyproterone acetate on cloacal gland and testicular functions in Japanese quail. Indian Journal of Poultry Science. Vol. ۳۷, No. 3, pp: 247-251.

۴۳. **Mousa, Y.J., 2009.** Effect of chlorpheniramine on acute dichlorvos poisoning in chicks. Iraqi Journal of Veterinary Sciences. Vol. 23, pp: 35-43.

۴۴. **Mull, R.L.; Giri, S.N. and Peoples, S.A., 1972.** Effects of an acutely toxic dose of the avicide 3-chloro-p-toluidine in chickens. Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 22, No. 3, pp: 458-464.

۴۵. **Muriel, P. and Moreno, M.G., 2004.** Effects of silymarin and vitamins E and C on liver damage induced by prolonged biliary obstruction in the Rat. Basic & Clinical pharmacology & Toxicology. Vol. 94, pp: 99-۱۰٤.

۴۶. **Neirinckx, E.; Remon, J.P.; De Backer, P.; Vervaet, C. and Croubels, S., 2006.** The biopharmaceutics classification system in veterinary medicine: pH-solubility relationship of analgesic and anti-inflammatory drugs. In: Proceedings of the Tenth International EAVPT Congress. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Vol. ۲٦, No. ۱, pp: ۲۸۷-۲۸۸.

۴۷. **Neirinckx, E.; Croubels, S.; De Boever, S.; Remon, J.P.; Bosmans, T.; Daminet, S.; De Backer, P. and Vervaet, C., 2011.** Species comparison of enantioselective oral bioavailability and pharmacokinetics of ketoprofen. Research in Veterinary Science, submitted for publication. Species comparison of enantioselective oral bioavailability and pharmacokinetics of ketoprofen. Research in Veterinary Science. Vol. 91, No. 3, pp: 415-421.

۴۸. **Neumann, F., 1971.** Use of cyproterone acetate in animal and clinical trials. Gynecologic and Obstetric Investigation. Vol. 2, No. 1-٦, pp: ۱٤۹-۱۷۹.

۴۹. **O'Connor, J.C.; Cook, J.C.; Slone, T.W.; Makovec, G.T.; Frame, S.R. and Davis L.G., 1998.** An ongoing validation of a tier I screening battery for detecting endocrine active compounds (EACs). Toxicological Sciences. Vol. 46, pp: 45-60.

۵۰. **Ottinger, M.A.; Quinn Jr, M.J.; Lavoie, E.; Abdelnabi, M.A.; Thompson, N.; Hazelton, J.L. and Jaber, M., 2005.** Consequences of endocrine disrupting chemicals on reproductive endocrine function in birds: establishing reliable end points of exposure. Domestic animal endocrinology. Vol. 29, No. 2, pp: 411-419.

۵۱. **Palani, S.; Raja, S.; Kumar, R.P.; Selvaraj, R. and Kumar, B.S., 2011.** Evaluation of phyto constituents and anti-nephrotoxic and antioxidant activities of Monochoriavaginalis. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 24, pp: 293-301.

۵۲. **Powlin, S.S., Cook, J.C., Novak, S. and O'Connor, J.C., 1998.** Ex vivo and in vitro testis and ovary explants: Utility for identifying steroid biosynthesis inhibitors and comparison to a tier I screening battery. Toxicological Sciences. Vol. 46, pp: 61-74.

۵۳. **Radco, L. and Cybulski, W., 2007.** Application of silymarin in human and animal medicine. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. Vol. 11, pp: 022-0۲٦.

۵۴. **Rastogi, R.; Srivastava, A.K. and Rastogi, A.K., 2001.** Long term effect of aflatoxin B1 on lipid peroxidation in rat liver and kidney: Effect of picroliv and silymarin. Phytotherapy Research. Vol. 15, pp: 307-310.

۵۵. **Richie, J.P.Jr.; Lang, C.A. and Chen, T.S., 1992.** Acetaminophen-induced depletion of glutathione and cysteine in the aging mouse kidney. Biochemical Pharmacology. Vol. 44, pp: 129-۱۳٥.

۵۶. **Saleh, F. and Ezzat, A.R., 1990.** Metabolic Effects of Cyproterone acetate and corticosterone in the chicken *Gallus Domesticus*. Qatar University Science Bulletin. Vol. 10, pp: 253-261.

۵۷. **Simon, G. and Winter, M., 1970.** The effect of antihistamines on red blood cell acetylcholinesterase activity *in vitro*. Biochemical Pharmacology. Vol. 19, pp: 1843-۱۸٤٥.

۵۸. **Sonkusale, P.; Bhandarker, A.G.; Kurkare, N.V.; Ravikanth, K.; Maini, S. and Sood, D., 2011.** Hepatoprotective activity of superliv liquid and repchol in CCl4 induced FLKS syndrome in broilers. International Journal of Poultry Science. Vol. 10, pp: 49-5۰.

۵۹. **Stahnke, N.; Ilicki, A. and Willig, R.P., 1979.** Effect of cyproterone acetate (CA) on growth and endocrine function in precocious puberty. Acta Paediatrica. Vol. 68, pp: 32-4۰.

۶۰. **Steinbeck, H. and Neumann, F., 1971.** Effect of cyproterone acetate on puberty in rats. Journal of Reproduction and Fertility. Vol. 26, No. 1, pp: 59-63.

۶۱. **Suchý, J.P.; Straková, E.; Kummer, V.; Herzig, I.; Písaříková, V.; Blechová, R. and Mašková, J., 2008.** Hepatoprotective effects of milk thistle (*Silybum marianum*) seed cakes during the chicken broiler fattening. Acta Veterinaria Brno. Vol. 77, pp: 31-38.

۶۲. **Tedesco, D.; Steidler, S.; Galletti, S.; Tameni, M.; Sonzogni, O. and Ravarotto, L., 2004.** Efficacy of silymarinphospholipid complex in reducing the toxicity of aflatoxin B1 in broiler chicks. Poultry Science. Vol. 83, pp: 1839-1184.

۶۳. **Vogel, G.; Tuchweber, B.; Trost, W. and Mengs, U., 1984.** Protein by silibinin against Amanita phalloides intoxication in Beagles. Toxicology and Applied Pharmacology. Vol. 73, No. 3, pp: 355-362.

۶۴. **Wahba, S.R. and Ezzat, A.R., 1988.** Histological effects of cyproterone acetate on adrenal, spleen and thymus of chickens. Egyptian Journal of Histology. Vol. 11, pp: 3-9.

۶۵. **Walsh, P.C. and Korenman, S.G., 1970.** Action of antiandrogens: Preservation of 5α-reductase activity and inhibition of chromatin-dihydrotestosterone complex formation. Clinical Research. Vol. 18, pp: 126.

۶۶. **Yahyaoui, R.; Esteva, I.; Haro-Mora, J.J.; Almaraz, M.C.; Morcillo, S.; Rojo Martinez, G. and Soriguer, F., 2008.** Effect of long term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 93, No. 6, pp: 2230-2233.

۶۷. **Yamada, T.; Kunimatsu, T.; Sako, H.; Yabushita, S.; Sukata, T.; Okuno, Y. and Matsuo, M., 2000.** Comparative evaluation of a 5-day Hershberger assay utilizing mature male rats and a pubertal male assay for detection of flutamide's antiandrogenic activity. Toxicological Sciences. Vol. 53, No. 2, pp: 289-296.