



Therapeutic and Prophylactic Effects of Curcumin on Acute Hepatotoxicity Induced by Mebendazole Administration in Anti-narcotic Police Dogs (German shepherd)

Navid Shahrokhi

*PhD in Veterinary Medicine, Tabriz Faculty of Veterinary Medicine, Iran.
navidshahrookhi92@yahoo.com
(Corresponding Author)

Ali-Asghar Ghorban-Nejad

MS student of Veterinary Laboratory Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran, Iran.

Received: 2020/02/17

Accepted: 2020/03/05

DOI:

10.22034/HPSJ.2021.95887

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the therapeutic and prophylactic effects of curcumin on acute hepatotoxicity induced by mebendazole administration in German Shepherd dogs. In this study, 20 dogs were randomly divided into 4 groups. Group A dogs received daily 150 mg / kg of mebendazole orally and in a gelatin capsule with food. Group B dogs received daily 500 mg / kg curcumin and 150 mg / kg mebendazole orally and in gelatin capsules with food. Dogs in groups C and D were treated similar to group 2, except that they received curcumin 2 and 24 hours after taking mebendazole, respectively. ALT, AST, ALP and LDH enzymes were measured in all groups. In group A dogs, serum concentrations of ALT, AST, ALP and LDH enzymes increased significantly after 24 hours ($P < 0.05$). Enzyme levels decreased in groups B, C and D but their effect were significant only in group D and the concentration of enzymes was in the normal range ($P < 0.05$). The results of this study showed that curcumin has significant therapeutic effects against acute hepatotoxicity due to mebendazole administration.

Keywords: Curcumin, Mebendazole, German shepherd, Anti-Narcotics Police.

► **Citation (Vancouver):** Shahrokhi N, Ghorban-Nejad A. Therapeutic and Prophylactic Effects of Curcumin on Acute Hepatotoxicity Induced by Mebendazole Administration in Anti-narcotic Police Dogs (German shepherd). *Quarterly J Hamedan Police Sci.* Winter 2021; 7(4):55-64.

► **Citation (APA):** Shahrokhi, N., Ghorban-Nejad, A. (Winter 2021). Therapeutic and Prophylactic Effects of Curcumin on Acute Hepatotoxicity Induced by Mebendazole Administration in Anti-narcotic Police Dogs (German shepherd). *Quarterly Journal of Hamedan Police Science*, 7(4), 55-64.

اثرات درمانی و پروفیلاکتیک کورکومین بر مسمومیت حاد کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر (نژاد ژرمن شیپرد)

چکیده

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات درمانی و پروفیلاکتیک کورکومین بر مسمومیت حاد کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های نژاد ژرمن شیپرد انجام پذیرفت. در این پژوهش ۲۰ قلاده سگ به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. سگ‌های گروه A روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مبندازول همزمان با مصرف غذا، به شکل خوراکی و داخل کپسول ژلاتینی دریافت کردند. سگ‌های گروه B، روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مبندازول همزمان با مصرف غذا، به شکل خوراکی و داخل کپسول ژلاتینی دریافت کردند. سگ‌های گروه C و D نیز مشابه گروه دوم تحت تیمار قرار گرفتند؛ با این تفاوت که به ترتیب ۲ و ۲۴ ساعت پس از مصرف مبندازول، کورکومین دریافت کردند. آنزیم‌های ALT، AST، ALP، LDH و در همه گروه‌ها اندازه‌گیری شد. در سگ‌های گروه A، غلظت سرمی آنزیم‌های ALT، AST، ALP و LDH به‌طور معنی‌داری پس از ۲۴ ساعت افزایش یافت ($P < 0/05$). مقادیر آنزیم‌ها در گروه‌های B، C و D کاهش یافت اما تأثیر آن فقط در گروه D معنی‌دار بود و غلظت آنزیم‌ها در محدوده نرمال قرار گرفت ($P < 0/05$). نتایج این پژوهش نشان داد که کورکومین به‌صورت معنی‌داری، دارای اثرات درمانی در مقابل مسمومیت حاد کبدی ناشی از تجویز مبندازول است.

کلیدواژه‌ها: کورکومین، مبندازول، ژرمن شیپرد، پلیس مبارزه با مواد مخدر

نوید شاهرخی صبور

* دکترای دامپزشکی،

دانشکده دامپزشکی تبریز، ایران.

navidshahrookhi92@yahoo.com

(نویسندهٔ مسؤول)

علی اصغر قربان‌نژاد

دانشجوی کارشناسی ارشد

علوم آزمایشگاهی دامپزشکی،

دانشکده دامپزشکی تهران، ایران.

نوع مقاله: پژوهشی

صص: ۵۳-۶۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۱۵

شناسه دیجیتال (DOI):

10.22034/HPSJ.2021.95887

◀ **استناد (ونکوور):** شاهرخی صبور ن، قربان‌نژاد ع. اثرات درمانی و پروفیلاکتیک کورکومین بر مسمومیت حاد کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر (نژاد ژرمن شیپرد). *فصلنامه علمی دانش انتظامی همدان*. زمستان ۱۳۹۹؛ ۷(۴): ۵۵-۶۴.

◀ **استناد (APA):** شاهرخی صبور، ن، قربان‌نژاد، ع. (زمستان ۱۳۹۹). اثرات درمانی و پروفیلاکتیک کورکومین بر مسمومیت حاد کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر (نژاد ژرمن شیپرد). *فصلنامه علمی دانش انتظامی همدان*، ۷(۴)، ۵۵-۶۴.

مقدمه

کبد بزرگ‌ترین غده و اندام بدن بعد از پوست است که دارای انواعی از فعالیت‌های بیوشیمیایی، سنتتیک و دفعی است. نارسایی‌های کبدی در اثر عوامل متعددی از جمله هپاتیت‌های ویروسی، آسیب‌های توکسیک ناشی از سموم و داروها و همچنین ایسکمی ایجاد می‌شود. کبد اولین سد دفاعی بدن در برابر آسیب‌های ناشی از مواد بیولوژیکی خارجی می‌باشد که خود ممکن است به نکرور سلول‌های کبدی منجر شود. در آسیب‌های توکسیک کبد، استرس‌های اکسیداتیو نقش اساسی بر عهده دارند (ویلیم و همکاران، ۲۰۰۹).

فیروز و سیروز کبدی غالباً ناشی از آسیب‌ها و اختلالات مزمن کبدی بوده و یکی از چالش‌های مهم درمانی در اکثر نقاط جهان به‌شمار می‌آید. تا به امروز تنها اقدام درمانی برای سیروز در مراحل انتهایی پیوند کبد می‌باشد (فورژنگ و همکاران، ۲۰۰۸). کورکومین می‌تواند به واسطه فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، باعث مهار فیروز کبدی شود. همچنین، می‌تواند با بیان آنزیم‌های MMPs در کبد، به‌عنوان یک عامل ضدفیروز کبدی قوی شناخته شود (کونل و رشورد، ۲۰۰۸). در مجموع کورکومین اثرات پروتکتیو بر روی کبد داشته و می‌تواند از آسیب‌های کبدی جلوگیری نماید (لی و همکاران، ۲۰۱۶) و همچنین این باعث بهبود عملکرد کبد پس از آسیب و بیماری‌ها می‌شود (صلاح و همکاران، ۲۰۱۵). عمده اثرات محافظتی و درمانی کورکومین بر روی بافت کبدی ناشی از فعالیت ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌فیبروزنیک است. این ترکیب سطح گلوکوتایون احیاء شده و آنزیم سوپراکسید-دیسموتاز را در بافت کبدی افزایش داده و نیز باعث کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش میزان آنزیم‌های سم‌زدایی کننده و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل کبد می‌شود و در نهایت، تولید رادیکال آزاد اکسیژن را مهار می‌کند (موران و همکاران، ۲۰۱۶). کورکومین همچنین با سطح سرمی چربی و اوریک اسید می‌تواند باعث بهبود

عملکرد آسیب‌های کبدی شود (پناهی و همکاران، ۲۰۱۶). آزمون‌های بیوشیمیایی متعددی که غالباً تست‌های عملکردی کبدی نامیده می‌شوند، برای تشخیص اولیه و مدیریت بیماری‌های کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. سنجش سرمی مارکرهای بیوشیمیایی از قبیل: آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)، بیلی‌روبین توتال و بیلی‌روبین کونژوگه یا مستقیم و آلبومین می‌باشد (تاپا و والیا، ۲۰۰۷). امروزه، توجه به درمان گیاهان دارویی در درمان بیماری‌ها در حال گسترش است و در این بین، استخراج و بررسی خواص ترکیبات گیاهی در درمان بیماری‌های مختلف از جمله سرطان و ارائه مکانسیم‌های عملکرد دارویی این ترکیبات به شدت مورد توجه قرار گرفته است (احمدی و همکاران، ۲۰۱۶). کورکومین ماده مؤثره ریزوم گیاه زردچوبه با نام علمی (*Curcuma longa*) بوده و دارای نام شیمیایی (*Diferuloylmethane*) است (خان و همکاران، ۲۰۱۰). کورکومین ۲ تا ۸ درصد ترکیبات زردچوبه را تشکیل می‌دهد، عامل اصلی رنگ زرد و طلایی زردچوبه است. همچنین، به‌عنوان ماده مؤثره زردچوبه معرفی شده است (آگاروال و همکاران، ۲۰۰۷؛ چائوپاوی و همکاران، ۲۰۰۴). در سال ۱۸۱۵، برای اولین بار کورکومین از زردچوبه جداسازی و خالص شد و در سال ۱۹۱۰ ساختار آن به‌صورت دی‌فرولوئیل متان معرفی و بیان شد که کورکومین از اتصال دو گروه کروموفور آریل بوتن-۲-اون (فرولوئیل) به یک گروه متیلن تشکیل شده است. کورکومین یک ماده فلورسانس لیپوفیل است که دارای گروه‌های فنولیک و پیوندهای کونژوگه است (شائو و همکاران، ۲۰۰۸). کورکومین سمیت ذاتی کمی دارد اما دامنه وسیعی از فعالیت‌های فارماکولوژیک شامل آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد میکروبی و خواص ضدسرطانی را از خود نشان می‌دهد (مارو و همکاران، ۲۰۰۶؛ اونو و همکاران، ۲۰۰۴).

مکانسیم عملکرد مسمومیت کبدی در سگ‌ها نامشخص است، اما ممکن است ناشی از یک پاسخ ایمنولوژیک به متابولیت‌های فعال و یا ایجاد اشکال در متابولیسم دارو ناشی از دوز بالای آن باشد. (لاپین و همکاران، ۲۰۰۱). از حیوانات خانگی، از جمله سگ و گربه‌ها، به‌عنوان یک مدل تجربی برای ارزیابی فارماکوکنتیک داروهای مختلف استفاده شده است (کالتر و همکاران، ۲۰۰۶). اگر یک قلاده سگ که تحت تجویز مبندازول می‌باشد، دچار کسالت، استفراغ، بی‌اشتهایی و یا اسهال شود، می‌بایست بلافاصله تجویز دارو قطع گردد. میزان شیوع عوارض کبدی ناشی از تجویز داروهای مختلف مشخص نیست. از این رو، علائم بالینی و نتایج تست‌های آزمایشگاهی اختصاصی نبوده و نمی‌تواند در تمامی موارد، عوارض ناشی از تجویز داروها را از دیگر علل بیماری‌های کبدی تفریق کند (مدیسون و همکاران، ۲۰۰۲). افزایش آنزیم‌های کبدی AST و ALT با ثبات‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی هستند. فعالیت آنزیم‌های ALP و LDH نیز ممکن است افزایش یابد امروزه مشخص شده است که بسیاری از بیماری‌های مزمن، ناشی از برهم خوردن تعادل واکنش‌گرهای التهابی هستند (کومار و همکاران، ۲۰۰۴؛ آکروال و همکاران، ۲۰۰۴). در حالی که پیش‌اکسیدان‌ها به‌عنوان واسطه‌های بیماری‌های گوناگون مطرح هستند، آنتی‌اکسیدان‌ها عموماً برای به تأخیر انداختن و یا توقف بیماری‌ها نقش دارند. علی‌رغم آن‌که این عبارت همواره صادق نیست، اما بسیاری از سایتوکاین‌ها اثرات خود را از طریق مکانیسم پیش‌اکسیدانی اعمال می‌کنند. گونه‌های اکسیژن فعال نقش مهمی را در سمیت سلولی ایفا می‌نمایند. گزارش‌های متعددی مبنی بر این است که کورکومین می‌تواند هر دو نقش پیش‌اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی را ایفا کند. در مورد مکانیسم اثرات پیش‌اکسیدانی، کورکومین می‌تواند بیان را در سلول تهییج کند که نقش مهمی در القای اثرات ضد تکثیر سلولی این ترکیب ایفاء می‌کند (ساندرسون و همکاران، ۲۰۱۰).

از جمله دیگر سودمندی‌هایی برای کورکومین ذکر می‌شود می‌توان به کاهش چربی خون، محافظت کبدی، مهار لیپواکسیژناز، مهار سیکلواکسیژناز، مهار پروتئاز، از بین بردن رادیکال‌های آزاد، مهار پراکسیداسیون چربی، کاهش کلسترول، کاهش تجمع پلاکتی، کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی، بهبود هضم غذا از طریق افزایش جریان صفرا، تعدیل سایتوکاین‌ها و دیگر عوامل التهابی اشاره نمود (کارون و همکاران، ۲۰۰۷؛ چنگ و همکاران، ۲۰۰۱). در بررسی‌هایی که به تازگی صورت گرفته است، بیشتر به‌طور عمده روی خواص ضدسرطانی کورکومین تمرکز شده است. همچنین فعالیت مفید آن بر روی بیماری‌های کبدی در حال بررسی است. کورکومین سبب کاهش آسیب‌های ناشی از اتانول، تیواستامید، آهن با دوزهای بالا، کلستاز و مسمومیت با تتراکلرید کربن می‌شود و همچنین باعث کاهش سیروز کبدی می‌شود (یانگ و ژنگ، ۲۰۰۹). همچنین در طب سنتی از زردچوبه به‌عنوان گیاه مسهل صفراوی و محافظ کبدی نام برده شده است. برخی از مطالعات اثرات ضد سیروزی زردچوبه را نشان داده‌اند. ادعا شده است که خواص آنتی‌اکسیدانی زردچوبه اثر حفاظتی در کبد را ایجاد می‌کند (براک و همکاران، ۲۰۰۷). مبندازول یک داوری ضد کرم وسیع‌الطیف، مؤثر بر کرم‌های گرد، اکینوکوکوس و کرم‌های نواری تنیا در سگ‌ها و گربه‌ها است (کین و جیسون، ۲۰۰۴). نکروز حاد کبدی مرکز لوبولی و هپاتیت کشنده، در سگ‌ها متعاقب تجویز مبندازول گزارش شده است. مسمومیت حاد و مزمن این دارو به شکل خوراکی، در انسان و بسیاری از گونه‌های حیوانی مشاهده شده است (لاپین و همکاران، ۲۰۰۱). متابولیسم مبندازول به این صورت است که دارو عمدتاً از طریق مدفوع (در حدود ۹۰ درصد)، به شکل تغییرنیافته و مقدار بسیار کمی (در حدود ۱ درصد)، تا ۴ روز بعد از تجویز دارو همراه با ادرار دفع می‌شود (جانسن و کلائیگ، ۲۰۰۵). از میان بنزیمیدازول‌های به کاربرده شده در حیوانات خانگی فبانتل و فبندازول در شرایط خاصی تراوتوژنیک هستند (مدیسون و همکاران، ۲۰۰۲).

کورکومین می‌تواند باعث کاهش بیان CRP سایتوکاین‌های التهابی مختلف شامل IL-1, TNF-a, IL-6 و IL-8 و کموکاین‌ها شود (موهبتی و همکاران، ۲۰۱۴) و باعث مهار TNF-a که یکی از مهم‌ترین واسطه‌های پیش‌التهابی می‌باشد، گردد (مورکامی و همکاران، ۲۰۰۷). علاوه بر این، کورکومین تکثیر و مهاجرت لنفوسیت‌های T را نیز مهار می‌کند (موهبتی و همکاران، ۲۰۱۴).

فرضیه‌ها

- ۱- مصرف کورکومین در پیشگیری از مسمومیت کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های نژاد ژرمن شپهد تأثیرگذار است.
- ۲- مصرف کورکومین در درمان از مسمومیت کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های نژاد ژرمن شپهد تأثیرگذار است.

اهداف تحقیق

هدف اصلی: تعیین اثرات درمانی و پروفیلاکتیک کورکومین بر مسمومیت کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر (نژاد ژرمن شپهد).

روش پژوهش

در این پژوهش ۲۰ قلاده سگ سالم از نژاد ژرمن شپهد از هر دو جنس و وزن ۱۷/۲-۲۲/۵ به‌طور تصادفی به ۴ گروه D-A تقسیم شدند و تمامی سگ‌های مورد مطالعه با معاینات بالینی و آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفتند. حیوانات مورد آزمایش، دسترسی مطلوبی به آب و غذا داشتند. سگ‌های گروه A، روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مبندازول همزمان با مصرف غذا، به شکل خوراکی و داخل کپسول ژلاتینی دریافت کردند، سگ‌های گروه B، روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مبندازول همزمان با مصرف غذا، به شکل خوراکی و داخل کپسول ژلاتینی دریافت کردند.

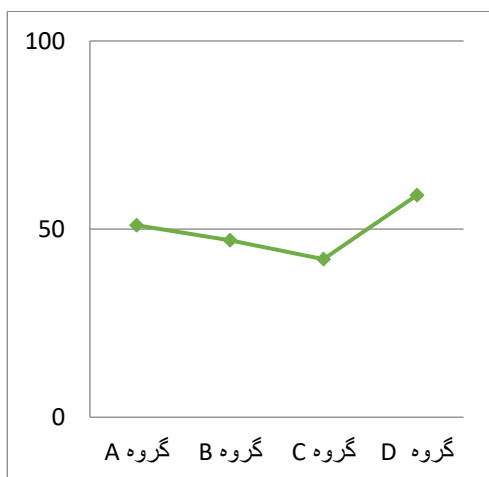
کورکومین با اثرات آنتی‌اکسیدانی ضمن خنثی نمودن رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌تواند سلول‌های طبیعی را از آسیب‌های اکسیداتیو محافظت نماید (سوکمن و همکاران، ۲۰۱۶). کورکومین اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را به ویژه در محیط‌های زنده از طریق مهار رادیکال‌های سوپراکساید هیدروژن پراکسیداز و نیتریک اکساید اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را نمایان می‌سازد (موران و همکاران، ۲۰۱۶؛ تروچوللو و همکاران، ۲۰۱۶). علاوه بر آن، این ترکیب فعالیت آنزیم‌های سم‌زایی کننده را در کبد و کلیه افزایش داده و سلول‌های نرمال را در برابر پروسه‌های کاسینوژنز محافظت می‌کند. همچنین کورکومین فعالیت آنزیم‌های دیگری از قبیل گلوکوتایون ترانسفراز را تقویت نموده و میزان گلوکوتایون احیاء شده و گروه‌های سولفیدریل آزاد را افزایش داده و در نهایت سطح آنتی‌اکسیدانی محیط زنده را بالا می‌برد (موران و همکاران، ۲۰۱۶). اثرات ضدالتهابی کورکومین در بسیاری از مطالعات به اثبات رسیده است. از آنجایی که استرس اکسیداتیو منجر به بیماری‌های التهابی مزمن می‌شود، لذا ترکیبات آنتی‌اکسیدانی می‌توانند در پیشگیری و درمان اختلالات التهابی سودمند باشند (موران و همکاران، ۲۰۱۶). کورکومین به‌عنوان یک عامل ضدالتهاب قوی اثرات خود را از طریق مکانیسم‌های متعددی بروز می‌دهد. این ترکیب فعال شدن فاکتور NFkB را که القاء کننده بیان محصولات ژنی پیش‌التهابی است، مهار می‌کند (تومپتا و همکاران، ۲۰۰۶). همچنین کورکومین باعث تعدیل کاهش بیان آنزیم‌های التهابی از قبیل سیکلوآکسیژناز ۲ (COX-2) و نیتریک اکساید سنتتاز قابل القای Inos که در بسیار یاز التهابات ایفای نقش می‌کنند، می‌شود (میرزایی و همکاران، ۲۰۱۷) و باعث مهار بیان آنزیم پیش‌التهابی دیگری به نام ۵ لپوکسیژناز شده و به جایگاه فعال آن متصل و مانع فعالیت این آنزیم می‌شود (هونگ و همکاران، ۲۰۰۴). همچنین کورکومین باعث کاهش بیان مولکول‌های متعدد چسبیده به سطح سلول‌هایی که به واسطه‌های التهابی متصل می‌شود می‌گردد (فولر و همکاران، ۲۰۰۳).

واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۹۹ و ۸۹ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش آنزیم LDH از ۱۵۱ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۱۷۰ و ۱۵۴ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش ALT در سگ‌های گروه C از ۵۹ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۱۱۱ و ۱۰۹ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد و میانگین افزایش آنزیم ALP از ۵۳ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو قبل از تجویز دارو تا ۲۰۰ و ۸۹ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش آنزیم AST از ۴۲ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۱۵۰ و ۵۹ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش آنزیم LDH از ۱۶۵ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۱۴۰ و ۱۵۱ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش ALT در سگ‌های گروه D از ۵۶ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۱۰۲ و ۷۵ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد و میانگین افزایش آنزیم ALP از ۶۴ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۲۳۰ و ۵۶ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش آنزیم AST از ۵۹ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۸۵ و ۶۲ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش آنزیم LDH از ۱۵۷ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۱۵۰ و ۱۱۷ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. داده‌های به‌دست‌آمده در پژوهش با استفاده از نرم‌افزار Spss مورد ارزیابی قرار گرفتند و نتایج حاصل از آن در قالب نمودار ۱ نشان داده شده است.

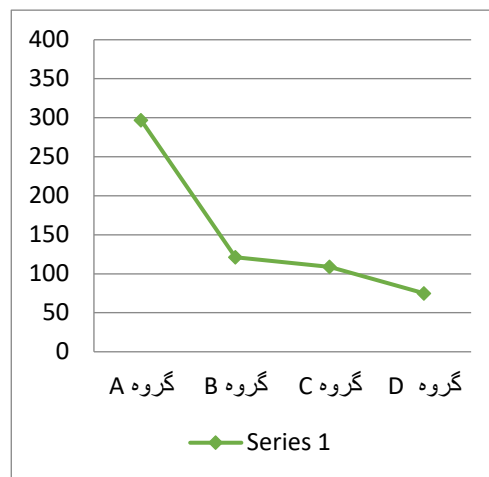
سگ‌های گروه C و D نیز مشابه گروه دوم تحت تیمار قرار گرفتند با این تفاوت که به ترتیب ۲ و ۲۴ ساعت پس از مصرف مبندازول، کورکومین دریافت کرده بودند. پس از انجام آزمایش، خون‌گیری انجام شد و غلظت سرمی آنزیم‌های آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) در همه گروه‌ها، قبل از آزمایش، ۲ و ۲۴ ساعت پس از آزمایش، به‌عنوان شاخص‌های آنزیم‌های کبدی و با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر و کیت‌های تشخیصی اندازه‌گیری شدند.

نتایج

در سگ‌های گروه A، غلظت سرمی آنزیم‌های ALT، AST، ALP و LDH به‌طور معنی‌داری پس از ۲۴ ساعت افزایش یافت ($P < 0.05$). مقادیر آنزیم‌ها در گروه‌های B، C و D کاهش یافت اما تأثیر آن فقط در گروه D معنی‌دار بود و غلظت آنزیم‌ها در محدوده نرمال قرار گرفت ($P < 0.05$). میانگین افزایش ALT در سگ‌های گروه A از ۵۹ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۲۵۶ و ۲۹۷ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد و میانگین افزایش آنزیم ALP از ۵۷ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۲۸۰ و ۲۹۹ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش آنزیم AST از ۵۱ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۲۱۰ و ۲۳۵ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش آنزیم LDH از ۱۶۰ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۲۳۹ و ۲۳۰ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش ALT در سگ‌های گروه B از ۶۶ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو تا ۱۷۱ و ۲۰۹ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد و میانگین افزایش آنزیم ALP از ۴۷ واحد/لیتر، قبل از تجویز دارو قبل از تجویز دارو تا ۲۵۵ و ۱۳۰ واحد/لیتر، ۲ و ۲۴ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش آنزیم AST از ۴۵



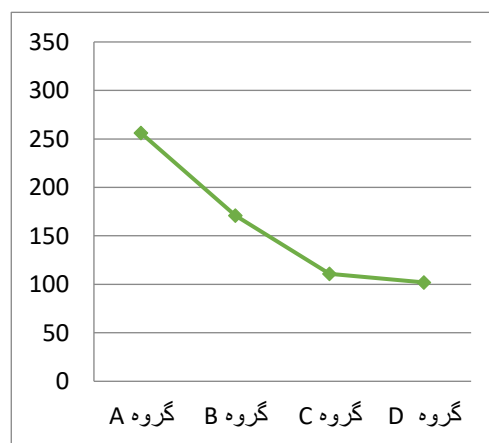
(د) میانگین و انحراف معیار آنزیم AST (Before)



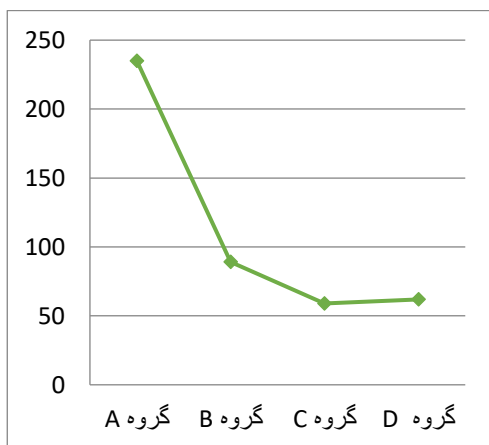
(الف) میانگین و انحراف معیار آنزیم ALT (After24h)



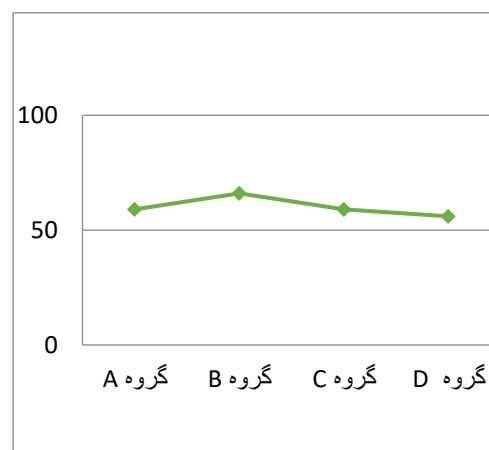
(ر) میانگین و انحراف معیار آنزیم AST (After2h)



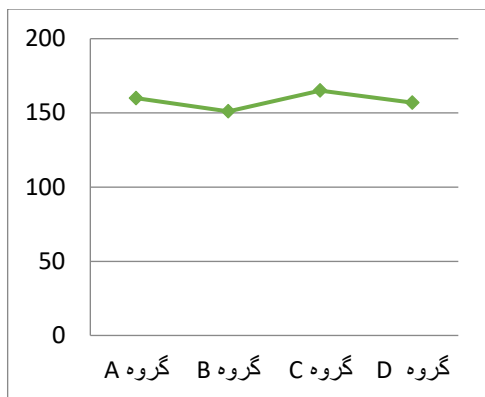
(ب) میانگین و انحراف معیار آنزیم ALT (After2h)



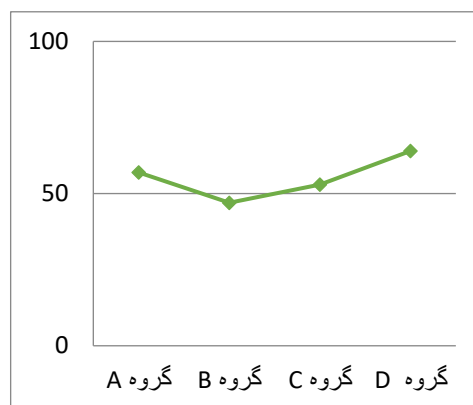
(ز) میانگین و انحراف معیار آنزیم AST (After24h)



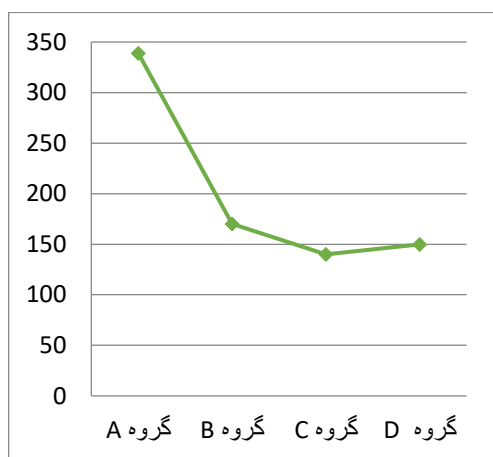
(ج) میانگین و انحراف معیار آنزیم ALT (Before)



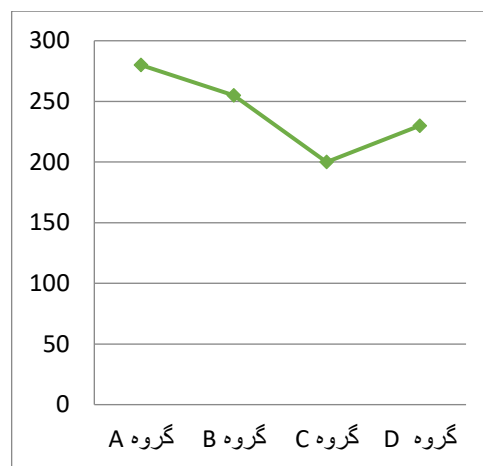
(و) میانگین و انحراف معیار آنزیم LDH (Before)



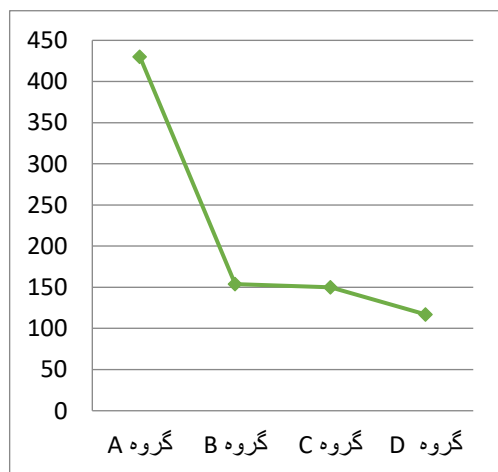
(ل) میانگین و انحراف معیار آنزیم ALP (Before)



(ه) میانگین و انحراف معیار آنزیم LDH (After 2h)



(م) میانگین و انحراف معیار آنزیم ALP (After 2h)



(ی) میانگین و انحراف معیار آنزیم LDH (After 24h)



(ن) میانگین و انحراف معیار آنزیم ALP (After 24h)

بحث و نتیجه گیری

استفاده از داورهای ضدانگل باید با توجه به دوز توصیه شده صورت بگیرد تا علاوه بر پاسخ درمانی مطلوب، از ایجاد مسمومیت جلوگیری شود. مبنادزول یک داور ضد کرم وسیع‌الطیف، مؤثر بر کرم‌های گرد، اکینوкокوس و کرم‌های نواری تیا در سگ‌ها و گربه‌ها است. نکروز حاد کبدی مرکز لبولی و هپاتیت کشنده، در سگ‌ها متعاقب تجویز مبنادزول گزارش شده است. همچنین، مسمومیت حاد و مزمن این دارو به شکل خوراکی، در انسان و بسیاری از گونه‌های حیوانی مشاهده شده است. داروهای شیمیایی و گیاهی مختلفی برای درمان و پیشگیری از بیماری‌های کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اما میزان موفقیت هر یک از این پروتکل‌های درمانی متفاوت و گاه نامطلوب است. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات درمانی و پروفیلاکتیک کورکومین بر مسمومیت کبدی ناشی از تجویز مبنادزول در سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر (نژاد ژرمن شپارد) انجام پذیرفت. چرا که درباره تأثیر این ترکیب تاکنون هیچ پژوهشی مشابهی انجام نشده است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تجویز خوراکی مبنادزول با تک دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌تواند منجر به مسمومیت حاد کبدی در سگ‌ها شود. تجویز دوز توکسیک مبنادزول منجر به افزایش غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی (در تمامی موارد) از سگ‌های گروه A گردید. و میزان آنزیم‌های کبدی را در سه گروه مورد آزمایش کاهش داد. آزمون آماری و نتایج تحلیلی پژوهش، فرضیه‌های پژوهش در مورد تأثیر کورکومین را مورد تأیید قرار دادند. در مطالعه حاضر، نتایج دوز پیشگیرانه (تجویز همزمان مبنادزول با کورکومین) و دوز درمانی (تجویز کورکومین ۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از تجویز مبنادزول)، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج پژوهش نشان داد، کورکومین دارای اثرات درمانی در مسمومیت حاد کبدی در سگ‌های مورد آزمایش است. در ادامه، به بررسی همخوانی پژوهش‌های مشابه صورت گرفته با پژوهش حاضر می‌پردازیم:

افزایش کورکومین دامنه وسیعی از فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد میکروبی و خواص ضدسرطانی را از خود نشان می‌دهد (مارو و همکاران، ۲۰۰۶). از جمله دیگر سودمندی‌هایی که برای کورکومین ذکر می‌شود می‌توان به کاهش چربی خون، محافظت کبدی، مهار لیپ واکسیژناز، مهار سیکلواکسیژناز، مهار پروتئاز، از بین بردن رادیکال‌های آزاد، مهار پراکسیداسیون چربی، کاهش کلسترول، کاهش تجمع پلاکتی، کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی، بهبود هضم غذا از طریق افزایش جریان صفرا، تعدیل سایتوکاین‌ها و دیگر عوامل التهابی اشاره نمود (کارون و همکاران، ۲۰۰۷؛ چنگ و همکاران، ۲۰۰۱). در بررسی‌های صورت گرفته است بیشتر روی خواص ضدسرطانی کورکومین تمرکز شده است. کورکومین سبب کاهش آسیب‌های ناشی از اتانول، تیواستامید، آهن با دوزهای بالا، کلستاز و مسمومیت با تتراکلرید کربن می‌شود و همچنین باعث کاهش سیروز کبدی می‌شود (یانگ و ژنگ، ۲۰۰۹). همچنین در طب سنتی از زردچوبه به‌عنوان گیاه مسهل صفراوی و محافظ کبدی نام برده شده است. برخی از مطالعات اثرات ضد سیروزی زردچوبه را نشان داده‌اند. به نظر می‌رسد خواص آنتی‌اکسیدانی زردچوبه اثر حفاظتی در کبد را ایجاد می‌کند (براک و همکاران، ۲۰۰۷). امروزه مشخص شده است که بسیاری از بیماری‌های مزمن، ناشی از برهم خوردن تعادل واکنش‌گرهای التهابی هستند (کومار و همکاران، ۲۰۰۴؛ آکروال و همکاران، ۲۰۰۴). شواهد اخیر علمی اثبات کرده که زردچوبه و مخصوصاً کورکومین از خود فعالیت ضدالتهابی بالایی نشان می‌دهند که این فعالیت از طریق سیستم‌های متعددی صورت می‌گیرد. بنابراین، جای تعجب نیست که زردچوبه و کورکومین جهت درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (آکروال و همکاران، ۲۰۰۴).

- Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical Studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 102-112.
- Moohebbati, M., Yazdandoust, S., Sahebkar, A., Mazidi, M., Sharghi-Shahri, Z., Ferns, G., & Ghayour-Mobarhan, M. (2014). Investigation of the effect of short-term supplementation with curcuminoids on circulating small dense low-density lipoprotein concentrations in obese dyslipidemic subjects: a randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial. *ARYA atherosclerosis*, 10(5), 280.
 - Murakami, A., & Ohigashi, H. (2007). Targeting NOX, INOS and COX-2 in inflammatory cells: chemoprevention using food phytochemicals. *International journal of cancer*, 121(11), 2357-2363.
 - Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 82, 578-582.
 - Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., & Ramirez-Tortosa, M. (2016). Curcumin and health. *Molecules*, 21(3), 264.
 - Sökmen, M., & Khan, M. A. (2016). The antioxidant activity of some curcuminoids and chalcones. *Inflammopharmacology*, 24(2), 81-86.
 - Tomita, M., Kawakami, H., Uchihara, J. N., Okudaira, T., Masuda, M., Takasu, N., ... & Mori, N. (2006). Retracted: Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive active NF- κ B, leading to suppression of cell growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *International journal of cancer*, 118(3), 765-772.
 - Trujillo, J., Molina-Jijón, E., Medina-Campos, O. N., Rodríguez-Muñoz, R., Reyes, J. L., Loredó, M. L., ... & Pedraza-Chaverri, J. (2016). Curcumin prevents cisplatin-induced decrease in the tight and adherens junctions: relation to oxidative stress. *Food & function*, 7(1), 279-293.
 - Cotler, S., Gustafson, J. H., & Colburn, W. A. (1984). Pharmacokinetics of diazepam and nordiazepam in the cat. *Journal of pharmaceutical sciences*, 73(3), 348-351.
 - Epstein, J., Sanderson, I. R., & MacDonald, T. T. (2010). Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *British journal of nutrition*, 103(11), 1545-1557.
 - Fuller, B., Dijk, S., Butler, P., Hoang, V., & Davidson, B. (2003). Pro-inflammatory agents accumulate during donor liver cold preservation: a study on increased adhesion molecule expression and abrogation by curcumin in cultured endothelial cells. *Cryobiology*, 46(3), 284-288.
 - Gholivand, M. B., Ahmadi, F., & Pourhossein, A. (2011). Adsorptive cathodic stripping voltammetric determination of curcumin in turmeric and human serum. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 76(3), 143-157.
 - Hong, J., Bose, M., Ju, J., Ryu, J. H., Chen, X., Sang, S., ... & Yang, C. S. (2004). Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related β -diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A 2, cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*, 25(9), 1671-1679.
 - Hsieh, C. J. A. R. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*, 21(2895), e2900.
 - Kamat, A. M., Sethi, G., & Aggarwal, B. B. (2007). Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor- κ B and nuclear factor- κ B-regulated gene products in IFN- α -sensitive and IFN- α -resistant human bladder cancer cells. *Molecular cancer therapeutics*, 6(3), 1022-1030.
 - Karunakaran, D., Joseph, J., & Kumar, T. R. S. (2007). Cell growth regulation. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*, 245-268.
 - Mirzaei, H., Shakeri, A., Rashidi, B., Jalili, A., Banikazemi, Z., & Sahebkar, A. (2017).

28. Lappin, M. R. (2001). *Feline internal medicine secrets*. Elsevier Health Sciences.
29. Lee, H. Y., Kim, S. W., Lee, G. H., Choi, M. K., Jung, H. W., Kim, Y. J., ... & Chae, H. J. (2016). Turmeric extract and its active compound, curcumin, protect against chronic CCl₄-induced liver damage by enhancing antioxidation. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-9.
30. Lev-Ari, S., Starr, A., Vexler, A., Karaush, V., Loew, V., Greif, J., ... & Ben-Yosef, R. (2006). Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-
31. Regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. *Anticancer research*, 26(6B), 4423-4430.
32. Maddison, J. E., Page, S. W., & Church, D. B. (Eds.). (2008). *Small animal clinical pharmacology* (Vol. 5). Elsevier Health Sciences.
33. Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipati, J., & Srimal, R. C. (2006). Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life sciences*, 78(18), 2081-2087.
34. O'Connell, M. A., & Rushworth, S. A. (2008). Curcumin: potential for hepatic fibrosis therapy?. *British journal of pharmacology*, 153(3), 403-405.
35. Ono, K., Hasegawa, K., Naiki, H., & Yamada, M. (2004). Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *Journal of neuroscience research*, 75(6), 742-750.
36. Sahu, A., Kasoju, N., & Bora, U. (2008). Fluorescence study of the curcumin-casein micelle complexation and its application as a drug nanocarrier to cancer cells. *Biomacromolecules*, 9(10), 2905-2912.
37. Thapa, B. R., & Walia, A. (2007). Liver function tests and their interpretation. *The Indian Journal of Pediatrics*, 74(7), 663-671.
38. Wilhelm, E. A., Jesse, C. R., Roman, S. S., Nogueira, C. W., & Savegnago, L. (2009). Hepatoprotective effect of 3-alkynyl
39. Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Malani, N., & Ichikawa, H. (2007). Curcumin: the Indian solid gold. *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease*, 1-75.
40. Ahmadi, F., Valadbeigi, S., Sajjadi, S. E., Shokoohinia, Y., Azizian, H., & Taheripak, G. (2016). Grandivittin as a natural minor groove Binder extracted from *Ferulago macrocarpa* to ct-DNA, experimental and in silico analysis. *Chemico-biological interactions*, 258, 89-101.
41. Boothe, D. M. (2011). *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
42. Bruck, R., Ashkenazi, M., Weiss, S., Goldiner, I., Shapiro, H., Aeed, H., ... & Pines, M. (2007). Prevention of liver cirrhosis in rats by curcumin. *Liver International*, 27(3), 373-383.
43. Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current science*, 44-53.
44. Cotler, S., Gustafson, J. H., & Colburn, W. A. (1984). Pharmacokinetics of diazepam and nordiazepam in the cat. *Journal of pharmaceutical sciences*, 73(3), 348-351.
45. Fu, Y., Zheng, S., Lin, J., Ryerse, J., & Chen, A. (2008). Curcumin protects the rat liver from CCl₄-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation. *Molecular pharmacology*, 73(2), 399-409.
46. Janssen-Cilag, P. (2005). *Information for health professionals*. Ltd, P. O. Box 9222, Newmarket, Auckland.
47. Kahn, C. M., & Line, S. (Eds.). (2007). *The Merck/Merial Manual For Pet Health: The complete health resource for your dog, cat, horse or other pets-in everyday language*. Simon and Schuster.
48. Kayne, S.B., Jepson, M.H. (2004). *Veterinary Pharmacy*. Publications division of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 606p.
49. Khan, I. A., & Abourashed, E. A. (2011). *Leung's encyclopedia of common natural ingredients: used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley & Sons.

- Selenophene on acute liver injury induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide *Experimental and molecular pathology*, 87(1), 20-26.
41. Yang, C., Zhang, X., Fan, H., & Liu, Y. (2009). Curcumin upregulates transcription factor Nrf2, HO-1 expression and protects rat brains against focal ischemia. *Brain research*, 1282, 133-141.