

اثر درمانی و پیشگیری کننده سیلیمارین در بروز علائم حاد مسمومیت کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌ها

بهمن مصلی‌نژاد^{۱*}، رضا آویزه^۲، حسین نجف‌زاده ورزی^۳ و مهدی پورمهدی^۴

*- نویسنده مسئول، استادیار، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

پست الکترونیک: bmosallanejad@scu.ac.ir

۲- دانشیار، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

۳- دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

۴- استادیار، گروه بهداشت و مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

تاریخ پذیرش: مرداد ۱۳۹۰

تاریخ اصلاح نهایی: تیرماه ۱۳۹۰

تاریخ دریافت: شهریور ۱۳۸۹

چکیده

در مطالعه حاضر، اثر سیلیمارین به‌عنوان یک داروی محافظت‌کننده از کبد، در مقابل مسمومیت حاد کبدی ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های نژاد ژرمن شفرد (مخلوط) ارزیابی گردید. ۲۵ قلاده سگ سالم به‌طور تصادفی به ۵ گروه مساوی تقسیم‌بندی شدند. سگ‌های گروه A مبندازول را با تک دوز ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت خوراکی دریافت کردند. سگ‌های گروه B سیلیمارین را با تک دوز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به شکل خوراکی و همزمان با مبندازول دریافت کردند. گروه‌های C، D و E مشابه گروه B درمان شده بودند، اما سیلیمارین به ترتیب ۲، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از تجویز مبندازول، دریافت کرده بودند. غلظت آنزیم‌های سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و بیلی‌روبین توتال و مستقیم قبل از تجویز مبندازول، ۲، ۱۲، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد، به‌عنوان شاخص آسیب‌های کبدی اندازه‌گیری شدند. در سگ‌های گروه A، تک دوز خوراکی مبندازول، به شکل معنی‌داری غلظت‌های سرمی ALP، AST، ALT و LDH را در تمام موارد ($p < 0/05$) و بعد از ۲۴ ساعت افزایش داد. در هر دو گروه B و C، میزان فعالیت آنزیم‌های سرمی در محدوده نرمال قرار گرفتند. تفاوت بین گروه‌های B و C با گروه A معنی‌دار بود ($p < 0/05$). میزان فعالیت آنزیم‌های سرمی، در سه قلاده از سگ‌های گروه D و در تمام موارد از گروه E، بالاتر از محدوده نرمال قرار گرفتند. این مطالعه نشان داد که سیلیمارین می‌تواند بافت کبد را از عوامل استرس اکسیداتیو، در سگ‌های دچار مسمومیت با مبندازول، به‌ویژه در اولین ۲ ساعت بعد از در معرض قرار گرفتن، محافظت نماید.

واژه‌های کلیدی: سیلیمارین، هپاتوتوکسیسیته (سمیت کبدی)، مبندازول، سگ.

مقدمه

و گره‌ها می‌باشد (Kayne & Jepson, 2004). نکرز حاد کبدی مرکز لوبولی و هپاتیت کشنده، در سگ‌ها متعاقب تجویز مبندازول گزارش شده‌است (Boothe, 2001).

مبندازول یک داروی ضدکرم وسیع‌الطیف، مؤثر بر کرم‌های گرد، اکینووکوس و کرم‌های نواری تیا در سگ‌ها

(Lappin, 2001). از حیوانات خانگی، از جمله سگ‌ها و گربه‌ها به‌عنوان یک مدل تجربی، برای ارزیابی فارماکوکیتیک داروهای مختلف استفاده شده است (Cotler *et al.*, 2006). اگر یک قلاده سگ که تحت تجویز مبندازول می‌باشد، دچار کسالت، استفراغ، بی‌اشتهایی و یا اسهال شود، می‌باید بلافاصله تجویز دارو قطع گردد. تجویز همزمان با دیگر داروها که با سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 رقابت می‌کنند، ممکن است موجب کاهش متابولیسم مبندازول گردد. به‌هنگام درمان‌های طولانی مدت، اندازه‌گیری غلظت‌های آنزیمی سرم توصیه می‌گردد تا در صورت لزوم، دوز دارو تنظیم گردد. میزان شیوع عوارض کبدی ناشی از تجویز داروهای مختلف، مشخص نیست. از این‌رو علائم بالینی و نتایج تست‌های آزمایشگاهی، زیاد اختصاصی نبوده و نمی‌توانند در تمام موارد، عوارض ناشی از تجویز داروها را از دیگر علل بیماری‌های کبدی تفریق دهند (Lappin, 2001؛ Maddison *et al.*, 2002). افزایش آنزیم‌های کبدی ALT و AST، باثبات‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی هستند. فعالیت آنزیم‌های ALP و LDH نیز ممکن است افزایش یابد. بیلی‌روبین اوری و هیپربیلی‌روبینی در سگ‌ها کمتر از گربه‌ها رخ می‌دهد (Lappin, 2001؛ Hsu, 2008). سیلیمارین (Silymarin)، مهمترین فلاونوئید خارمریم است که از سه ایزومر سیلی‌بین (Silibin)، سیلی‌دیانین (Silydianin) و سیلی‌کریستین (Silychristin) تشکیل شده است. سیلی‌بین که بخش عمده سیلیمارین می‌باشد، اثر آنتی‌اکسیدانی و حفاظت کبدی خوبی را از خود نشان داده است و در درمان سیروز و فیبروز کبدی کاربرد دارد. سیلی‌بین در مدل‌های آزمایشگاهی از طریق افزایش DNA پلی‌مراز، تثبیت غشای سلولی، شلاته کردن یون‌های

مسمومیت حاد و مزمن این دارو به شکل خوراکی، در انسان و بسیاری از گونه‌های حیوانی مشاهده شده است (Lappin, 2001). تجویز خوراکی مبندازول در سگ‌ها، با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم یک بار در روز و برای مدت ۱۳ هفته، هیچ‌گونه عوارض جانبی را از نظر یافته‌های بالینی، کلینیکال پاتولوژی و یا هیستوپاتولوژی ایجاد نکرد (Janssen-Cilag, 2005). به‌طور کلی مبندازول در دوز توصیه شده (۲۲ میلی‌گرم/کیلوگرم)، قابل تحمل است. LD50 مبندازول به شکل خوراکی، به بالای ۶۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در سگ‌ها می‌رسد (Lappin, 2001؛ Maddison *et al.*, 2002). مبندازول جهت بررسی اثرهای قلبی-عروقی در سگ‌ها آزمایش شده بود. نتایج نشان داد که تک دوز خوراکی دارو تا ۱۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، هیچ‌گونه تغییری را در نوار الکتروکاردیوگرام ایجاد نکرد (Janssen-Cilag, 2005). اطلاعات درباره مسمومیت با مبندازول در سگ‌ها نسبتاً محدود است. اثر محافظت‌کننده سیلیمارین در جلوگیری از مسمومیت با مبندازول در گربه‌ها قبلاً به اثبات رسیده است (Mosallanejad *et al.*, 2011). متابولیسم مبندازول در سگ‌ها به این شکل است که دارو عمدتاً از طریق مدفوع (در حدود ۹۰٪) به شکل تغییرنیافته و مقادیر بسیار کمی (در حدود ۱٪)، تا ۴ روز بعد از تجویز دارو همراه با ادرار دفع می‌شود (Janssen-Cilag, 2005). از بین بنزیمیدازول‌های بکار برده شده در حیوانات خانگی، فنبندازول و فبانتل، در شرایط خاصی تراوتوزنیک می‌باشند (Maddison *et al.*, 2002). مکانیسم 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

سگ‌های گروه A، مبندازول (Rouz Darou, Tehran, Iran) را با تک دوز ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی و داخل کپسول‌های ژلاتینی دریافت کردند.

سگ‌های گروه B، سیلیمارین (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA) را با تک دوز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی، داخل کپسول‌های ژلاتینی و به شکل همزمان با مبندازول دریافت کردند.

گروه C مشابه گروه B درمان شده بودند، اما سیلیمارین با تک دوز خوراکی ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۲ ساعت بعد از تجویز مبندازول، دریافت کرده بودند.

گروه D مشابه گروه C درمان شده بودند، اما سیلیمارین با تک دوز خوراکی ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۱۲ ساعت بعد از تجویز مبندازول، دریافت کرده بودند.

گروه E مشابه گروه D درمان شده بودند، اما سیلیمارین با تک دوز خوراکی ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۲۴ ساعت بعد از تجویز مبندازول، دریافت کرده بودند.

خون‌گیری و اندازه‌گیری پروفایل‌های بیوشیمیایی

خون‌گیری (حداقل ۵ سی‌سی) از وریدهای سفالیک یا صافن سگ‌های مورد مطالعه صورت گرفت. غلظت آنزیم‌های سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و بیلی‌روبین توتال و مستقیم قبل از تجویز مبندازول، ۲، ۱۲، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد، به‌عنوان شاخص آسیب‌های کبدی اندازه‌گیری شدند. BUN و کراتینین سرم نیز جهت بررسی عوارض جانبی مبندازول بر روی کلیه‌ها اندازه‌گیری شدند. آنزیم‌های مزبور با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر، کیت‌های تشخیصی پارس

فلزی و از بین بردن رادیکال‌های آزاد، موجب محافظت در برابر عوامل آسیب‌رسان می‌گردد. سیلیمارین تولید رادیکال‌های سوپراکسید و نیز سطوح آنزیمی ALT، AST، ALP و LDH را در صدمات کبدی کاهش می‌دهد (Saller et al., 2001; Wellington & Jarvis, 2001; Das & Vasudevan, 2006). هدف از انتخاب سیلیمارین در این مطالعه، به دلیل اثر آنتی‌اکسیدانی آن بود. مطالعه اخیر جهت ارزیابی اثر درمانی و پروفیلاکتیک سیلیمارین به‌عنوان یک داروی محافظ کبدی و استاندارد، در موارد مسمومیت ناشی از مبندازول در سگ‌ها انجام گردید.

مواد و روشها

حیوانات مورد مطالعه

۲۵ قلابه سگ سالم از نژاد مخلوط ژرمن شفرد، از هر دو جنس و وزن ۲۱/۵۵-۱۵/۱۵، به‌طور تصادفی به ۵ گروه مساوی تقسیم‌بندی شدند. تمامی سگ‌های مورد مطالعه از طریق معاینات بالینی، بررسی تابلوی خونی و پروفایل‌های بیوشیمیایی سالم بودند. سن سگ‌ها از طریق فرمول دندان‌ی و بررسی ساییدگی آنها ۹ ماه تا ۱/۵ سال تخمین زده شد. آنها با استفاده از واکسن ۶ گانه (DHPPiL) و هاری بر علیه بیماری‌های مزبور واکسینه شدند و داروهای ضد انگل (لومامیزول) با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به فاصله ۲ هفته و پرازیکوانتل با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۳ هفته قبل از شروع مطالعه، خورانده شدند. غذای آنها، عمدتاً شامل سر و پای مرغ بود و دسترسی نامحدود به آب داشتند. از آنجا که میزان حلالیت و جذب بنزیمیدازول‌ها، از دستگاه گوارش پایین است، بنابراین تجویز دارو به شکل همزمان همراه با غذا صورت گرفت.

۲۴ و ۷۲ به ترتیب ساعت بعد بود (شکل ۲). غلظت‌های سرمی ALP و LDH نیز در گروه A افزایش پیدا کرده بودند (۲۲۹ و ۴۵۰/۸ واحد/لیتر، ۲۴ ساعت بعد به ترتیب) و این اثر به طور معنی داری به وسیله سیلیمارین در گروه‌های B (۵۲) و C (۴۰ و ۲۳۰ واحد/لیتر، ۲۴ ساعت بعد) و LDH (۱۹۳/۲ واحد/لیتر، ۲۴ ساعت بعد) کاهش پیدا کرده بود. میانگین غلظت‌های سرمی ALP و LDH در گروه‌های D (۱۵۲/۸ و ۴۰۷/۴ واحد/لیتر، ۲۴ ساعت بعد) و E (۲۲۰/۸ و ۴۸۰ واحد/لیتر، ۲۴ ساعت بعد) افزایش پیدا کرده بود (شکل ۳ و ۴). غلظت‌های سرمی بیلی‌روبین توتال و مستقیم، تنها در یک قلابه سگ از گروه A، ۲۴ ساعت بعد (۰/۸ و ۰/۳ واحد/لیتر) افزایش پیدا کرده بود. استفاده همزمان دو دارو و یا تجویز سیلیمارین ۲ ساعت بعد از خوراندن میندازول، دارای یک اثر مفید بود و موجب گردید تا مقادیر بیلی‌روبین توتال و مستقیم در تمام سگ‌های گروه B و C تا ۷۲ ساعت بعد در محدوده نرمال قرار گیرند. میانگین غلظت سرمی بیلی‌روبین توتال و مستقیم در یک قلابه سگ از گروه E (۰/۹ و ۰/۴ واحد/لیتر)، ۲۴ ساعت بعد، بالاتر از حد نرمال بودند.

نتایج

در میان گروه‌های مختلف درمانی، تفاوت‌هایی در فعالیت آنزیم‌های کبدی وجود داشت. در گروه A، تک دوز خوراکی میندازول، به شکل معنی داری غلظت‌های سرمی ALP، AST، ALT و LDH را در تمام سگ‌های مورد مطالعه افزایش داد ($p < 0/05$). بیلی‌روبین توتال و مستقیم تنها در یک قلابه سگ از گروه A و بعد از ۲۴ ساعت افزایش پیدا کرد. علائم بالینی عمدتاً شامل کسالت، کم‌اشتهایی، ریزش بزاق، اسهال، اوق زدن و درد

آزمون و روش IFCC، DGKC و DCA اندازه‌گیری شدند. مقادیر نرمال برای آنزیم‌های مورد مطالعه براساس منابع معتبر انتخاب گردیدند (Tilley et al., 2005).

آنالیز آماری

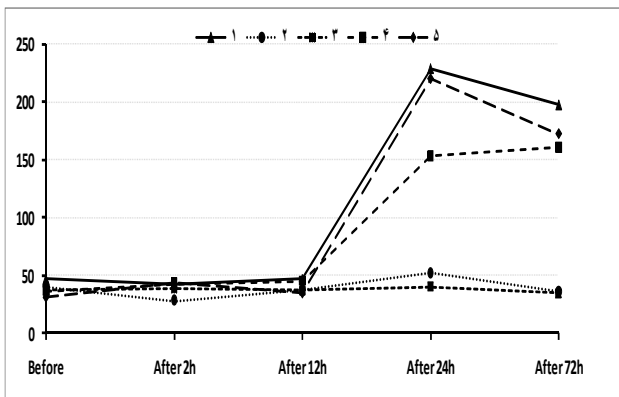
میانگین غلظت‌های سرمی آنزیم‌های ALT، AST، ALP، LDH، بیلی‌روبین توتال و مستقیم و دیگر عامل‌ها و نیز مقایسه بین گروه‌های مختلف با روش‌های Repeated measures analysis of variance، one sample T-test، SPSS، version 10، Bonferroni test و (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) تفاوت ارزیابی شدند. تفاوت برای مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

تغییرات آنزیمی

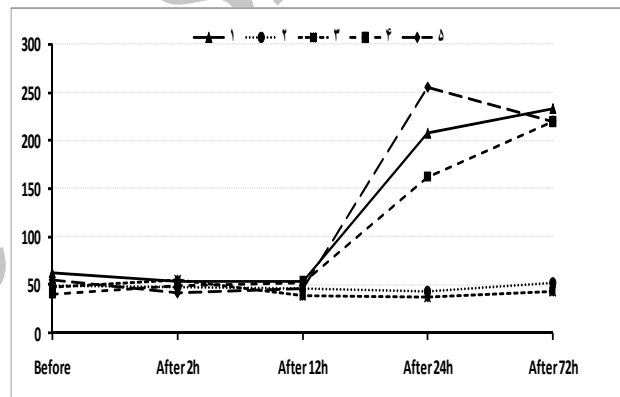
در سگ‌های گروه A، غلظت ALT، ۲۴ ساعت بعد از تجویز میندازول افزایش پیدا کرد. میانگین افزایش ALT از ۶۲/۴ واحد/لیتر قبل از تجویز دارو تا ۲۰۸ و ۲۳۳/۸ واحد/لیتر، ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد به ترتیب تغییر پیدا کرد. میانگین افزایش غلظت سرمی ALT در سگ‌های گروه D، ۱۶۲/۶ و ۲۲۰ واحد/لیتر، ۲۴ و ۷۲ ساعت به ترتیب بعد بود. میانگین افزایش غلظت سرمی ALT نیز در سگ‌های گروه E، ۲۵۵ و ۲۲۰/۲ واحد/لیتر، ۲۴ و ۷۲ ساعت به ترتیب بعد بود (شکل ۱). میندازول به شکل معنی داری غلظت AST را در سگ‌های گروه A، از ۴۳/۸ واحد/لیتر قبل از تجویز تا ۱۸۰/۴ و ۱۲۹/۶ واحد/لیتر، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد به ترتیب افزایش داد. میانگین افزایش غلظت سرمی AST در سگ‌های گروه D، ۱۵۴/۴ و ۱۸۶/۴ واحد/لیتر، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد به ترتیب بود. میانگین افزایش غلظت سرمی AST نیز در سگ‌های گروه E، ۱۴۶ و ۱۳۴/۶ واحد/لیتر،

گروه E که سیلیمارین را ۲۴ ساعت بعد دریافت می کردند، میزان فعالیت آنزیم های سرمی (در تمام موارد) و بیلی روبین توتال و مستقیم در یک مورد بیشتر از محدوده نرمال قرار گرفت. ۳ و ۴ قلاده سگ از گروه های D و E به ترتیب، علائم مسمومیت با مبندازول را نشان دادند. میزان BUN و کراتینین سرم در تمام گروه ها در محدوده نرمال بودند و هیچ کدام از سگ های مورد مطالعه، در طول دوره ارزیابی داروها تلف نشدند. تغییرات در مقادیر آنزیم های مختلف سرمی، در شکل های ۱ تا ۴ نشان داده شده است (میانگین \pm انحراف معیار).

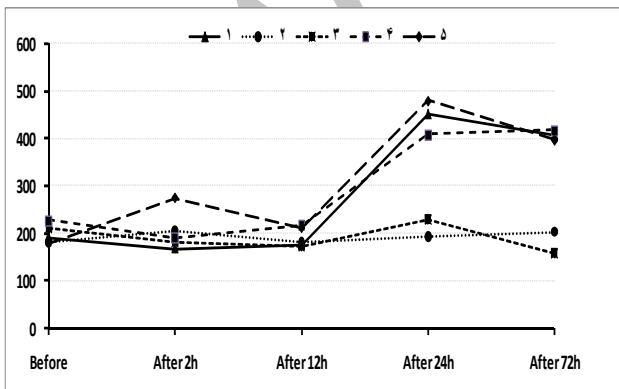
در ناحیه شکم بود. در سگ های گروه B و C، که سیلیمارین را به ترتیب به شکل همزمان و ۲ ساعت بعد دریافت کردند، میزان فعالیت آنزیم های سرمی و بیلی روبین توتال و مستقیم در محدوده نرمال قرار گرفتند. تجویز همزمان دو دارو و یا تجویز سیلیمارین ۲ ساعت بعد از مبندازول، موجب برطرف شدن علائم و بهبود وضعیت آنها گردید. اما در سگ های گروه D که سیلیمارین را ۱۲ ساعت بعد دریافت می کردند، میزان فعالین آنزیم های سرمی در ۳ مورد افزایش پیدا کرد و بیلی روبین توتال و مستقیم در محدوده نرمال بودند.



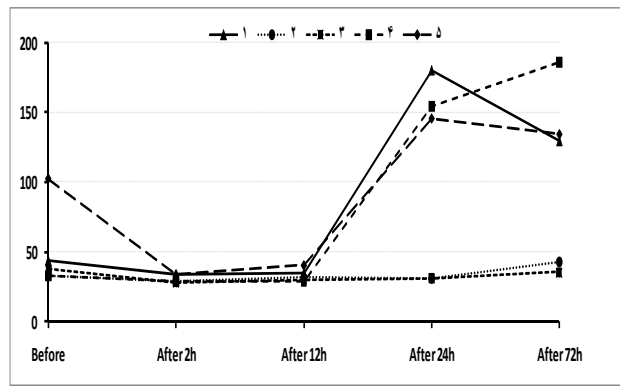
شکل ۳- میانگین \pm انحراف معیار آنزیم ALP در سگ های گروه A-E



شکل ۱- میانگین \pm انحراف معیار آنزیم ALT در سگ های گروه A-E



شکل ۴- میانگین \pm انحراف معیار آنزیم LDH در سگ های گروه A-E



شکل ۲- میانگین \pm انحراف معیار آنزیم AST در سگ های گروه A-E

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که تجویز خوراکی مبندازول با تک دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌تواند موجب ایجاد سمیت حاد کبدی در سگ‌های مورد مطالعه (گروه A) گردد و این از طریق ارزیابی یافته‌های بالینی و پروفایل‌های بیوشیمیایی بدست آمد. تجویز مبندازول موجب افزایش غلظت‌های سرمی آنزیم‌های کبدی (در تمام موارد) و بیلی‌روبین توتال و مستقیم (تنها در یک قلابه سگ) از گروه A گردید. براساس این فرضیه که مبندازول یک داروی هپاتوتوکسیک است، افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی در طی ۲۴ ساعت بعد، نشان می‌دهد که تجویز دارو باید قطع گردد و مراقبت‌های حمایتی انجام شود. در حال حاضر تعداد بسیار زیادی از داروهای ضد انگل در دسترس می‌باشند، اما باید تجویز آنها به‌طور صحیحی صورت گیرد تا پاسخ بالینی مطلوب بدست آید. داروهای ضد انگل ایده‌آل، بایست دارای حاشیه امنیتی بالا، عملکرد مناسب و قابل توجه بر علیه مراحل لاروی انگل‌ها، سهولت در تجویز، جلوگیری از ایجاد عفونت مجدد، سازگاری با دیگر ترکیب‌های دارویی، عدم نیاز برای استفاده طولانی مدت و هزینه مناسب باشد (Line & Kahn, 2007).

در مطالعه حاضر، نتایج دوز پروفیلاکتیک (تجویز همزمان دو دارو) با دوز درمانی (تجویز سیلیمارین ۲ ساعت بعد از مبندازول)، در جهت پیشگیری از اثرهای هپاتوتوکسیسیته، مشابه بود. سیلیمارین دارای اثر مهار کننده کامل در هپاتوتوکسیسیته ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌های گروه B و C بود. شایعترین علائم بالینی ایجاد کسالت، بی‌اشتهایی، ریزش بزاق، اوق زدن، اسهال و درد در ناحیه شکم بود. در این مطالعه واکنش‌های ازدیاد

حساسیت مشابه آنچه که در انسان ایجاد می‌گردد مشاهده نگردید (Bircher, 2007).

در مطالعه حاضر، از سیلیمارین برای پیشگیری و یا درمان هپاتوتوکسیسیته ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌ها استفاده گردید. سیلیمارین از بین برنده رادیکال‌های آزاد نظیر هیدروکسیل، سوپراکسید و پراکسید هیدروژن می‌باشد. این دارو از طریق تثبیت در نفوذپذیری غشای سلولی، موجب افزایش سوربیتول دهیدروژناز و کاهش پروکسیداسیون چربی نیز می‌گردد (Paulova et al., 1990; Mira et al., 1994; Valenzuela & Garrido, 1994; Oliveira et al., 2001). بسیاری از داروها و عصاره‌های مختلف گیاهی نظیر S-آدنوزسیل متیونین، N-استیل سیستئین، اورسودئوکسی کولیک‌اسید، سیلیمارین و ویتامین E به‌عنوان عوامل محافظت‌کننده از سلول‌های کبدی گزارش شده‌اند (Webster & Cooper, 2009). نکروز حاد کبدی در ارتباط با تجویز خوراکی مبندازول در دوز ۶۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در سگ‌ها گزارش شده‌است، به‌طوری که در دوز مزبور حداقل ۵۰٪ (LD50) از سگ‌ها تلف شدند (Maddison et al., 2002). عواملی نظیر سن، جنس، وضعیت ژنتیکی، شرایط تغذیه، وضعیت بالینی و استفاده قبلی یا همزمان از دیگر داروها می‌تواند بر شدت بیماریهای کبدی تأثیرگذار باشد. میزان متابولیسم برخی داروها ممکن است در سگ‌های جوانتر، به‌دلیل پایین‌تر بودن فعالیت آنزیم‌های کبدی کاهش یابد. سگ‌های پیر احتمالاً دچار بیماریهای دیگر و تغییراتی در عرضه خون‌رسانی به بافت کبد هستند که میزان متابولیسم دارو را تحت تأثیر قرار خواهد داد (Lappin, 2001). بدین منظور در مطالعه اخیر، سگ‌های مورد مطالعه از بین سگ‌های بالغ (۹ ماه تا ۱/۵ سال)

از دوز بالاتر نظیر ۲۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم از مبندازول موجب استفراغ همراه با ضعف شدید در سگ‌های تحت درمان می‌گردید و عملاً دنبال کردن روند تحقیق امکان‌پذیر نبود. Harkin و همکاران (۲۰۰۰) نشان دادند که استانازولول در سگ‌ها و گربه‌ها هپاتوتوکسیک می‌باشد. نتایج چنین تحقیقاتی، در هشدار دادن به کلینیسین‌ها در استفاده از آنها به‌ویژه در دوره‌های طولانی مدت بسیار مفید است. تجویز خوراکی مبندازول در سگ‌ها با دوز ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم یک بار در روز و برای مدت ۱۳ هفته، هیچ‌گونه عوارض جانبی قابل توجه را سبب نگردید (Janssen-Cilag, 2005). در یک مطالعه که در سگ‌های نژاد بیگل انجام گردید و مبندازول در دوز ۲/۵ تا ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم، ۶ روز در هفته و برای مدت ۱۳ هفته تجویز شد، هیچ مورد مرگ و میر مشاهده نگردید (EMA, 2001). نتایج تحقیق Mosallanejad و همکاران (۲۰۱۱) بر روی هپاتوتوکسیسیته ناشی از تجویز مبندازول در گربه‌ها و ارزیابی اثر سیلیمارین با مطالعه حاضر نسبتاً مشابه بود. در تحقیق آنها که از مبندازول و با دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم استفاده شده بود نیز اثر محافظتی سیلیمارین به‌ویژه در اولین ۲ ساعت بعد از در معرض قرار گرفتن به داروی هپاتوکسیک، مشخص گردید (Mosallanejad et al., 2011). بیشتر موارد هپاتوپتی ناشی از تجویز داروها با علائم خفیف و در مواردی مبهم بوده و ممکن است با استفراغ و زردی نیز همراه باشند. البته درجات هپاتوتوکسیسیته ناشی از تجویز داروها در گونه‌های مختلف حیوانی متفاوت است. عوامل هپاتوتوکسیک شناخته شده در دیگر گونه‌ها را نمی‌توان در سگ‌ها توکسیک دانست. ضمن این‌که عواملی ممکن است در سگ‌ها موجب آسیب کبدی گردند، اما در

انتخاب شدند که از نظر بالینی نیز سالم بودند. استفاده از سیلیمارین به تنهایی و یا ترکیب با دیگر داروها، می‌تواند در درمان بسیاری از بیماریهای کبدی و در گونه‌های مختلف حیوانی مؤثر باشد (Oliveira et al., 2001؛ Sumathy et al., 2001؛ Kalender et al., 2005). نتایج حاصل از تأثیر پروفیلاکتیک و درمانی سیلیمارین در این مطالعه و میزان فعالیت آنزیم‌های سرمی در هپاتوتوکسیسیته ناشی از تجویز مبندازول، مشابه تحقیق Avizeh و همکاران (۲۰۱۰) بود. در تحقیق آنها که البته بر روی گربه انجام شده بود، تجویز خوراکی استامینوفن، به شکل معنی‌داری موجب افزایش در فعالیت آنزیم‌های سرمی ALT، AST، ALP، LDH، مت‌هموگلوبین و بیلی‌روبین توتال و مستقیم گردید. در هر دو گروه که استامینوفن را با N-استیل سیستین یا سیلیمارین دریافت می‌کردند، میزان فعالیت آنزیم‌های سرمی، در محدوده نرمال قرار گرفتند (Avizeh et al., 2010). نتایج حاصل از دیگر تحقیقات (Najafzadeh Varzi et al., 2007) نشان داد سگ‌هایی که تحت تجویز با دوز بالای جنتامایسین بودند، میزان BUN و کراتینین سرم، بالاتر از حد نرمال قرار گرفت. سیلیمارین و ویتامین E، اثر نفروتوکسیسیته ناشی از تجویز جنتامایسین را کاهش دادند. McConkey و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که پارآمینوفنل، متابولیت مسئول برای ایجاد مت‌هموگلوبینمی ناشی از تجویز استامینوفن بوده و کاهش فعالیت N-استیل سیستین در ایجاد مسمومیت در سگ‌ها و گربه‌ها نقش دارد. اطلاعات درباره مسمومیت با مبندازول در سگ‌ها نسبتاً محدود است. هدف از انتخاب دوز ۱۵۰ میلی گرم/کیلوگرم در سگ‌های مورد مطالعه این بود که بررسی‌های قبلی ما نشان داد که استفاده

- EMEA, The European Agency for the Evaluation of Medical Products Veterinary Medicines Evaluation Unit., 2001. EMEA/MRL/625/99. Seven Westferry Circus, Canary Wharf, London, UK.
- Harkin, K.R., Cowan, L.A., Andrews, G.A., Basaraba, R.J., Fischer, J.R., DeBowes, L.J., Roush, J.K., Guglielmino, M.L. and Kirk, C.A., 2000. Hepatotoxicity of stanozolol in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5): 681-684.
- Hsu, W.H., 2008. *Handbook of Veterinary Pharmacology*. Wiley-Blackwell. Iowa, USA, 568p.
- Janssen-Cilag, P., 2005. Information for health professionals. Ltd, P. O. Box 9222, Newmarket, Auckland.
- Kalender, Y., Yel, M. and Kalender, S., 2005. Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats: The effects of vitamin E and catechin. *Toxicology*, 209(1): 39-45.
- Kayne, S.B. and Jepson, M.H., 2004. *Veterinary Pharmacy*. Publications division of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 606p.
- Lappin, M.R., 2001. *Feline Internal Medicine Secrets*. Hanley and Belfus Inc, 479p.
- Line, S. and Kahn, C.M., 2007. *The Merck/Merial Manual for Pet Health*. Merck & Company, Incorporated, 215p.
- Maddison, J.E., Page, S.W. and Church, D.B., 2002. *Small Animal Clinical Pharmacology*. Elsevier Health Sciences, 575p.
- McConkey, S.E., Grant, D.M. and Cribb, A.E., 2009. The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32(6): 585-595.
- Mira, L., Silva, M. and Manso, C.F., 1994. Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate. *Biochemical Pharmacology*, 48(4): 753-759.
- Mosallanejad, B., Avizeh, R., Najafzadeh Varzi, H. and Pourmehdi, M., 2011. Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin on mebendazole-induced hepatotoxicity in cats. *Comparative Clinical Pathology*, 10: 1157-1164.
- Najafzadeh Varzi, H., Esmailzadeh, S., Morovvati, H., Avizeh, R., Shahriari, A. and Givi, M.E., 2007. Effect of silymarin and vitamin E on gentamicin-induced nephrotoxicity in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30(5): 477-481.
- Oliveira, C.P.M.S., Lopasso, F.P., Laurindo, F.R.M., Leitao, R.M.C. and Laudanna, A.A., 2001. Protection against liver ischemia-reperfusion injury in rats by silymarin or verapamil. *Transplantation Proceedings*, 33: 3010-3314.

دیگر گونه‌ها هپاتوتوکسیک نباشند. سوء تغذیه به‌ویژه کمبود پروتئین، به شکل زیانباری بر روی پروتئین‌های حامل و آنزیم‌های کبدی تأثیر می‌گذارد و این امر در حیوانات خانگی از جمله سگ‌ها و گربه‌ها بسیار مهم است (Lappin, 2001). نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که سیلیمارین دارای اثر محافظتی در درمان هپاتوتوکسیسیته ناشی از تجویز مبندازول در سگ‌ها می‌باشد و تا ۲ ساعت اول بعد از مسمومیت نیز مؤثر خواهد بود. آموزش صاحبان حیوانات و تحت نظر قرار دادن سگ‌ها، در طول دوره‌های مختلف درمانی توصیه می‌شود تا از عوارض هپاتوتوکسیسیته داروها جلوگیری بعمل آید.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حوزه پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز، جهت تأمین هزینه انجام تحقیق اخیر در قالب پژوهانه تشکر و سپاسگزاری بعمل می‌آید.

منابع مورد استفاده

- Avizeh, R., Najafzadeh Varzi, H., Razi Jalali, M. and Shirali, S., 2010. Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin and N-acetylcysteine in acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(1): 95-99.
- Bircher, A.J., 2007. Approach to the Patient with a Drug Hypersensitivity Reaction-Clinical Perspectives: 352-365. In: Pichler, W.J. (Ed), *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 438p.
- Boothe, D.M., 2001. *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. W.B. Saunders, Philadelphia, 806p.
- Cotler, S., Gustafson, J.H. and Colburn, W.A., 2006. Pharmacokinetics of diazepam and nordiazepam in the cat. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(3): 348-351.
- Das, S.K. and Vasudevan, D.M., 2006. Protective effects of silymarin, a milk thistle (*Silybium marianum*) derivative on ethanol-induced oxidative stress in liver. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 43(5): 306-311.

- Specialty Handbook. Lippincott Williams and Wilkins, Maryland, 242p.
- Valenzuela, A. and Garrido, A., 1994. Biochemical bases of the pharmacological action of the flavonoid silymarin and of its structural isomer silibinin. *Biological Research*, 27(2): 105-112.
 - Webster, C.R.L. and Cooper, J., 2009. Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and feline hepatobiliary disease. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 39(3): 631-652.
 - Wellington, K. and Jarvis, B., 2001. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs*, 15(7): 465-489.
 - Paulova, J., Dvorak, M., Kolouch, F., Vanova, L. and Janeckova, L., 1990. Evaluation of the hepatoprotective and therapeutic effects of silymarin in an experimental carbon tetrachloride intoxication of liver in dogs. *Veterinary Medicine*, 35(10): 629-635.
 - Saller, R., Meier, R. and Brignoli, R., 2001. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs*, 61(14): 2035-2063.
 - Sumathy, T., Subramanian, S., Govindasamy, S., Balakrishna, K. and Veluchamy, G. 2001. Protective role of *Bacopa monniera* on morphine Induced hepatotoxicity in rats. *Phytotherapy Research*, 15(7): 643-645.
 - Tilley, L.P., Smith, F.W.K. and Miller, P.E., 2005. *The 5-minute Veterinary Consult: Canine and Feline*

Archive of SID

Prophylactic and therapeutic effects of silymarin on acute hepatotoxicity due to administration of mebendazole in dogs

B. Mosallanejad^{1*}, R. Avizeh², H. Najafzadeh Varzi³ and M. Pourmehdi⁴

1*- Corresponding author, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran, E-mail: bmosallanejad@scu.ac.ir

2- Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

4- Department of Food hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Received: September 2010

Revised: July 2011

Accepted: July 2011

Abstract

In the present study, effect of silymarin was evaluated as a protective drug of liver against acute hepatotoxicity due to administration of mebendazole in German shepherd dogs (mixed breeds). Twenty five healthy dogs were randomly allotted to five equal groups. Dogs in group A were given mebendazole with single dose 150 mg/kg, p.o.; group B consisted of dogs that received silymarin with single dose 30 mg/kg, p.o. concurrent with mebendazole administration; groups C, D and E were treated like group B, but silymarin was administered 2, 12 and 24 h after administration of mebendazole respectively. The serum concentrations of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH) and total and direct bilirubin were measured before administration of mebendazole and 2, 12, 24 and 72 h later as indices of liver injury. A single oral administration of mebendazole significantly elevated serum concentrations of ALT, AST, ALP, LDH in all cases of group A ($P < 0.05$), after 24 h. In both groups of B and C, levels of serum enzyme activities remained within the normal values. The difference was significant between groups B and C with group A ($P < 0.05$). Levels of serum enzyme activities were higher than normal values in three cases of the group D and in all dogs of the group E. This study showed that silymarin could protect liver tissue against oxidative stress in dogs with mebendazole intoxication particularly in the first 2 hours after exposure.

Key words: Silymarin, hepatotoxicity, mebendazole, dog.