فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۸، شماره ۲، پاییز و زمستان ۸۳

# بررسی اثر حفاظتی زردچوبه در مسمومیت کبدی تجربی در جوجه‌های گوشتی نژاد آرین و تغییرات آنزیمی حاصله

رویا جاجوندیان [۱]، پژمان بهاری چهارده [۲]، علی مقیمی [۳]

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، دانشکدهٔ دامپزشکی، گروه فیزیولوژی
۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، دانشکدهٔ دامپزشکی
۳- دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

## چکیده

تحقیقات بالینی در دهه های اخیر نشان داده اند که چندین گونه ی گیاهی با حداقل اثرات جانبی در درمان بیماری های کبدی موثرند که در این بین می توان به زردچوبه اشاره داشت .

با توجه به موقعیت ، ساختمان ، عملکرد و بیوشیمی بافتی خاص کبد که آن را به شدت در معرض آسیب ترکیبات سمی قرار داده است ؛ در تحقیق حاضر سعی برآن شد تا اثر محافظت کنندگی زردچوبه در الگوی تجربی آسیب کبدی بررسی گردد.

بدین منظورتاثیر تیمار ۳۰ روزه با استامینوفن (۶۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)در جوجه های ۲۵ روزه‌ی نژاد آرین که به مدت دو هفته تحت تیمار زردچوبه (۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)بودند و تیمار تا پایان دوره ادامه داشت، در مقایسه با گروه کنترل و تیمار با استامینوفن بررسی گردیدکه نتایج حاکی از رشد مطلوب تر جوجه های گروه تیمار توام استامینوفن و زردچوبه بود.هم چنین در این گروه بررسی سطح سرمی GOT GPT ALP ،احتمال تاثیر محافظت کنندگی زردچوبه بر بافت کبد را قوت می بخشند.شواهد مبنی بر مطالعات هیستولوژیکی نیز موارد فوق را تایید می نماید.

واژه‌های کلیدی : زردچوبه ، محافظت کبدی ،استامینوفن، جوجه ی گوشتی، GOT , GPT,.ALP .

## مقدمه

زردچوبه ، ریزوم پودر شده ی گیاه *Curcuma longa* که به عنوان ادویه و چاشنی به کار می‌رود، در طب سنتی جایگاه ویژه ای را به خود اختصاص داده است و عملکرد آن به عنوان عامل ضد درد، ضد التهاب ، ضد اکسیدان،ضد باکتری ،ضد سرطان و تومور، ضد قارچ و ضد آمیب ،ضد زهر،محافظت کننده ی عصبی،محافظت کننده ی کبدی،محافظت کننده ی بینائی،محافظت کننده ی مخاط معده وروده ، محافظت کننده ی ششی و غیره، توسط بسیاری از محققین به اثبات رسیده است [۱و۲و۳] .

کبد با توجه به موقعیت ویژه ای که دارد به شدت در معرض آسیب مواد سمی قرار دارد که از طریق مسیر معده ای - روده‌ای جذب سیستم باب کبدی شده اند . بنابراین ، پس از مخاط معدی - روده ای و خون ، کبد بافتی است که

در معرض ترکیبات خاص قرار می گیرد و نیز با توجه به اینکه عوامل ورودی پیش از آنکه در گردش عمومی خون رقیق شوند به کبد می رسند ، غالبا غلظت این مواد در کبد بیشتر از سایر بافت هاست [۴].

توانائی های بالا و قابلیت های متنوع و متعدد کبد، آن را قادر به متابولیزه کردن بسیاری از ترکیبات خارجی نموده است که در اکثر موارد این روند بدون آسیب در کبد یا اندام ها پیش می رود . معدود ترکیباتی نظیر استامینوفن و تتراکلرید کربن و سموم قارچی که یا خود سمی بوده یا متابولیت های سمی دارند ، بسته به دوز به کار رفته سبب آسیب کبدی می شوند که ممکن است با آسیب مستقیم سلولی یا آسیب غشا و تخریب غیر مستقیم سلول به اختلال در عملکرد کبد بیانجامد [۵]. به این ترتیب گزنوبیوتیک ها قادرند سبب پیدایش گروه متفاوتی از ضایعات کبدی گردند که در واقع تقلیدی از هرنوع بیماری کبدی می تواند باشد .

استامینوفن به خودی خود از لحاظ فارماکولوژیکی فعال نیست ولی تحت تاثیر عملکرد سیتوکروم P450 به رادیکال آزاد یا متابولیت سمی n- استیل ایمید وکینون تبدیل شده، آنزیم ها و پروتئین ها را با اتصال غیر قابل برگشت با گروه های سولفید ریل آنها غیر فعال می نماید. هم چنین با ماکرومولکول های نوکلئوفیل هپاتوسیتی پیوند کوالان برقرار کرده، سبب آسیب غشائی و نکروزمی شود. خاصیت سمی این متابولیت در اتصال با گلوتاتیون از بین می‌رود [۵] .

بر این اساس ، در تحقیق حاضر سعی بر آن شد تا بتوان با استفاده از الگوی تجربی آسیب کبدی در جوجه‌های گوشتی، اثر محافظت کنندگی زردچوبه بر بافت کبد، بررسی گردد تا شاید بتوان آن را به عنوان الگوی کاربردی در محافظت از آسیب‌های رایج کبدی به کاربرد . با توجه به عملکرد حیاتی کبد در ساختن موادی نظیر پروتئین، تولید عوامل انعقاد خون، ذخیره گلیکوژن، و روند سم زدایی [۶ و ۷]، محافظت از این اندام در مقابل عوامل آسیب رسان به افزایش مقاومت جوجه و بهبود وضعیت سلامت و به دنبال آن، افزایش و بهبود روند رشد و در نتیجه تولید بیشتر خواهد انجامید.

## مواد و روش‌ها

در تحقیق حاضر از جوجه های گوشتی نر نژاد آرین در سن ۲۵ روزگی استفاده گردیده است.جوجه ها طی دوره آزمایش رژیم روزانه مرغداری اولیه را در یافت می‌نمودند.

۳۶ جوجه ی سالم و بامحدوده ی وزنی مشابه و سطح سرمیALP, GPT, GOT تقریبا یکسان به صورت تصادفی به سه گروه(۶ عددی) تقسیم شدند و در شرایط نور ۲۴ ساعته با دسترسی کافی به آب و دان ،نگهداری شدند.

به منظور تجویز زردچوبه ، ابتدا ریزوم های سالم زردچوبه پس از کنترل کیفی از لحاظ عدم آلودگی قارچی، به روش دستی آسیاب گردیدند و پودر حاصل در مقادیر ۵۰، ۱۰۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم در کپسول های حاوی دوقطره روغن مایع آفتابگردان بسته بندی شد و پس از ۲۴ ساعت، (اطمینان از مخلوط شدن کامل روغن و زردچوبه) مقدار مورد نیاز برای هرجوجه بر اساس وزن جوجه محاسبه گردید و کپسول ها بطور خوراکی به هر جوجه خورانده شد.

برای تجویز استامینوفن ، از قرص های ۳۲۵ میلی‌گرمی استامینوفن ، شرکت داروسازی آریا، استفاده گردید و مقدار محاسبه شده برای هر جوجه بر اساس وزن، به صورت خوراکی به جوجه ها خورانده شد.

در یکی از گروه ها پیش تیماری با زردچوبه ( ۱ گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن ،همراه با دو قطره روغن مایع آفتاب گردان به صورت بسته بندی شده در کپسول – خوراکی) به مدت ۲ هفته صورت گرفت و سپس تیمار توام

استامینوفن ( ۶۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن – قرص های شرکت دارو سازی آریا)و زردچوبه –خوراکی– تا پایان دوره ادامه یافت.

در گروه دوم ،تیمار با استامینوفن ، ۶۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن –قرص های شرکت دارو سازی آریا، همزمان با گروه قبل صورت گرفت . به گروه کنترل نیز تا پایان دوره،کپسول خالی همراه با دو قطره روغن و آرد تجویز گردید.

در روز اول (پیش از تجویز استامینوفن ) از جوجه ها خونگیری به عمل آمد وسطوح سرمی آنزیم های ALP, GPT, GOT مشخص شد. دفعات بعدی خونگیری در روزهای ۳ ، ۵ ، ۷ ، ۱۵ ،۲۱،۲۵ ، ۳۰ پس از تجویز استامینوفن صورت پذیرفت و مقادیر سرمی آنزیم ها مشخص گردید .

آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS،آزمون های غیر پارامتریک ، آزمون Mann-whitney و آزمون Wilcoxon signed ranksبرای مقایسه ی گروه ها با هم و آنالیز های درون گروهی صورت گرفت .

## نتایج

تاثیر تیمار استامینوفن (650mg/kg B.W) و تیمار توام زردچوبه و استامینوفن تیمار قبلی با زردچوبه (1000 mg/kg B.W) به مدت ۱۴ روز و در ادامه تیمار توام استامینوفن (650 mg/kg B.W) و زردچوبه (1000mg/kgB.W) به مدت ۳۰ روز ،در نمودار ۱ ، نشان شده است.

نتایج نشان می دهند متوسط افزایش وزن روزانه طی دوره آزمایش گروه تحت تیمار با استامینوفن در مقایسه با گروه کنترل در سطح معنی داری ($p<0.001$) کاهش می‌یابد . لیکن اختلاف قابل توجهی بین گروه تحت تیمار توام استامینوفن و زرد چوبه در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید.

تاثیر تیمار استامینوفن و تیمار توام استامینوفن و زردچوبه (۳۰ روز) بر سطوح سرمی آنزیم های ALP , SGPT , SGOT جوجه های سری سوم (۲۵ روزه) در جدول های ۱ ، ۲، ۳ خلاصه شده است.

نتایج نشان می دهد که میزان GOT سرم در روز اول بین گروه ها باهم اختلاف معنی داری ندارد لیکن در روزهای ۵ ، ۷، ۱۵، ۲۱، ۳۰ میزان آنزیم گروه های تحت تیمار با استامینوفن و تیمار توام استامینوفن وزردچوبه درمقایسه با گروه کنترل،سطح بالاتری می یابد ($P<0.05$) . مقایسه سطح SGOT گروه استامینوفن با گروه دریافت کننده توام استامینوفن با زردچوبه ، اختلاف قابل توجهی دیده نمی شود (نمودار ۲) .

جدول ۱ – میانگین مقادیر سرمی آنزیم GPT طی تیمار با استامینوفن و تیمار توام استامینوفن و زردچوبه. واحد ها بر اساس U/L(μ mole /min /L) می باشند:

| روز بررسی / گروه n=6 | ۱ | ۳ | ۵ | ۷ | ۱۵ | ۲۱ | ۲۵ | ۳۰ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| کنترل | ۱۱/۴ | ۱۱/۶۶ | ۱۱/۴۱ | ۱۱/۱۸ | ۱۲/۲۵ | ۱۲/۲۵ | ۱۲/۹۲ | ۱۴/۴۲ |
| زردچوبه ،استامینوفن | ۱۱/۶ | ۱۱/۷ | ۱۲/۹ | ۱۵/۸* | ۱۸* | ۱۹/۲ | ۱۶/۵* | ۲۳/ ۳۳** |
| استامینوفن | ۱۱/۲ | ۱۷/۲* | ۱۸/۴** | ۱۷/۲* | ۱۹/۴* | ۱۹/۸* | ۲۸** | ۳۲/۲۵*** |

جدول ۲ -میانگین مقادیر سرمی آنزیم GOT طی تیمار با استامینوفن و تیمار توام استامینوفن و زردچوبه (۳۰ روز) :

| روز بررسی / گروه n=6 | ۱ | ۳ | ۵ | ۷ | ۱۵ | ۲۱ | ۲۵ | ۳۰ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| کنترل | ۲۳۶/۷ | ۲۴۴ | ۲۵۰ | ۲۶۱/۶۷ | ۲۸۶/۲۵ | ۳۱۱/۶۷ | ۳۲۳/۳۳ | ۳۴۵ |
| زردچوبه،استامینوفن | ۲۶۵ | ۲۶۰ | ۳۱۴* | ۳۳۰* | ۳۵۲* | ۳۵۲* | ۳۴۸/۷۵ | ۳۷۱/۶۷* |
| استامینوفن | ۲۳۴ | ۲۶۴ | ۳۰۴* | ۳۲۴* | ۳۳۷* | ۳۵۳* | ۳۳۸/۷۵ | ۳۸۵* |

جدول ۳- میانگین مقادیر سرمی آنزیم ALP تیمار با استامینوفن و تیمار توام استامینوفن و زردچوبه (۳۰ روز ) :

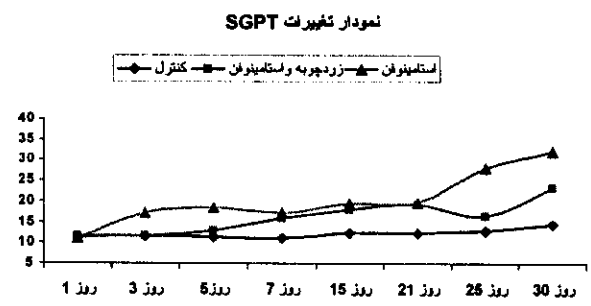
| روز بررسی / گروه n=6 | ۱ | ۳ | ۵ | ۷ | ۱۵ | ۲۱ | ۲۵ | ۳۰ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| کنترل | ۵۱۳۰ | ۴۱۲۰ | ۴۱۰۰ | ۳۸۲۰ | ۲۹۸۰ | ۱۸۳۲/۸ | ۹۵۰ | ۹۸۶ |
| زردچوبه، استامینوفن | ۶۴۸۴ | ۴۷۰۶ | ۴۷۶۰ | ۴۵۳۰ | ۴۳۲۲ | ۲۸۵۴/۴ | ۱۵۹۳ | ۱۶۱۴ |
| استامینوفن | ۵۱۹۲ | ۲۴۷۰ | ۲۱۶۷ | ۲۱۶۷ | ۲۰۵۵ | ۱۱۶۱/۲ | ۳۷۴/۸ | ۴۷۵ |

نتایج نشان می دهد میزان GPT سرم روز اول بین گروه ها فاقد اختلاف معنی دار است ، لیکن در گروه تحت تیمار استامینوفن در مقایسه با گروه کنترل ، سطح آنزیم در روز ۳ ($P<0.05$) ، در روز ۵ ($P<0.001$) ، ۷، ۱۵، ۲۱ ($P<0.05$) و ۲۵ ($P<0.01$) و ۳۰ ($P<0.001$) افزایش می‌یابد . در مقایسه گروه تحت تیمار توام استامینوفن و زردچوبه با گروه کنترل نیز، سطح سرمی GPT در روزهای ۷، ۱۵ ($P<0.05$) و ۲۱ ($P<0.01$) و ۳۰ ($P<0.01$) افزایش می یابد . مقایسه گروه تحت تیمار استامینوفن در روز ۳ و ۵ ($P<0.05$) و ۲۵ و ۳۰ ($P<0.01$) بالاتر از گروه تحت تیمار توام استامینوفن و زردچوبه می باشد (نمودار۳).

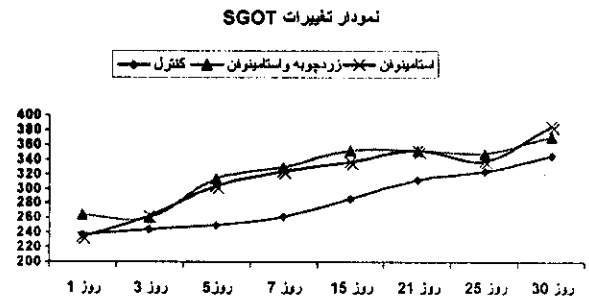
نتایج نشان می دهند میزان ALP سرمی هر سه گروه طی دوره بررسی کاهش می یابد . در طول دوره سطح ALP گروه تحت تیمار با استامینوفن پایین تر از گروه کنترل و گروه تحت تیمار توام زردچوبه و استامینوفن می باشد که این اختلاف در روزهای ۳، ۵، ۷ و ۱۵ از لحاظ آماری معنی دار ($P<0.05$) است . اختلاف قابل توجهی از لحاظ آماری بین گروه کنترل و گروه تحت تیمار توام زردچوبه و استامینوفن مشاهده نگردید (نمودار۴).

در مقایسه گروه های مختلف باهم ، از روز ۱۵ به بعد ، اختلالات تعادلی و افزایش حساسیت (لرزش عضلانی هنگام در دست گرفتن حیوان) در گروه تحت تیمار با استامینوفن در حد بالایی مشاهده گردید و هم چنین اشتها در روزهای ۲۱ به بعد نیز در گروه تحت تیمار با استامینوفن با کاهش چشمگیری همراه بود

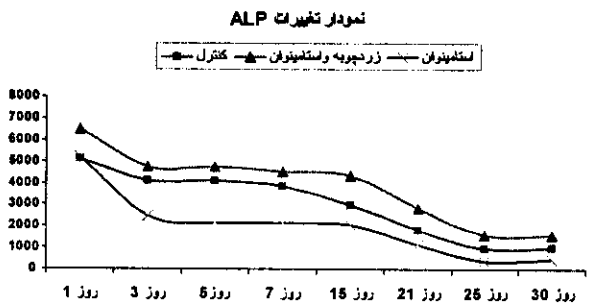
نمودار ۱- متوسط اضافه وزن روزانه ی جوجه ها ( تاثیر استامینوفن و دریافت توام استامینوفن و زردچوبه )




**نمودار ۳- :مقایسه ی سطح آنزیم GPT سرم ( تاثیر استامینوفن و دریافت توام استامینوفن و زردچوبه )**




نمودار۲- مقایسه ی سطح آنزیم GOT سرم ( تاثیر استامینوفن و دریافت توام استامینوفن و زردچوبه )




**نمودار ۴- :مقایسه ی سطح آنزیم ALP سرم ( تاثیر استامینوفن و دریافت توام استامینوفن و زردچوبه )**

## بحث

همان گونه که ذکر شد ، متوسط اضافه وزن روزانه در گروه تحت تیمار با استامینوفن بطور قابل توجهی کاهش یافته( نمودار۱) ، منحنی رشد جوجه ها در سطح بسیار پائین تری از گروه کنترل قرار می گیرد که احتمالا ناشی از اثرات استامینوفن بر میزان اشتها و روند عادی متابولیکی جوجه می‌باشد.

منحنی رشد جوجه های تحت دریافت توام زردچوبه و استامینوفن ، اختلاف کمی با گروه کنترل از خود نشان می‌دهد که خود مبین وضعیت مناسب تر جوجه ها از لحاظ وضعیت کلی بدنی و تغذیه ای می باشد

در هر سه گروه مورد مطالعه ، میزان ALP کاهش یافته است (نمودار ۴)که به نظر می رسد، حاصل کاهش فعالیت استخوان سازی طی روند افزایش رشد می باشد [۸ و ۹] که احتمالا ناشی از کاهش فعالیت استئوبلاستیک در سنین بالا می باشد. منحنی ALP گروه تیمار شده با استامینوفن، پائین ترین حد را دارد که با منحنی رشد جوجه‌های این گروه که پائین ترین سطح را به خود اختصاص داده‌اند ، هماهنگ است و می تواند ناشی از میزان کمتر رشد و فعالیت استخوان سازی جوجه ها در این گروه باشد. منحنی تغییرات ALP گروه تحت تیمار توام زردچوبه و استامینوفن در مقایسه با گروه کنترل نسبتا مشابه است که با منحنی رشد جوجه ها در این دو گروه منطبق بوده فرضیه مطرح شده در مورد رشد مطلوب تر جوجه های تحت تیمار

توام با استامینوفن و زردچوبه را تائید می نمایند.

افزایش فعالیت GPT سرم در اختلال های کبدی، ماکیان گزارش شده است [۱۰ و ۱۱] مقایسه منحنی تغییرات SGPT ( نمودار۳) گروه تحت تیمار استامینوفن با گروه کنترل نشانگر افزایش سطح فعالیت آنزیم تا حد قابل توجهی در روزهای ۳ ، ۵،۷، ۱۵،۲۱ ، ۲۵و ۳۰ می‌باشد. مطالعه منحنی تغییرات گروه تحت تیمار توام زردچوبه و استامینوفن در همین زمان نشان می دهد که در روزهای ۳ و ۵ که سطح آنزیم در گروه تیمار با استامینوفن تا حد قابل توجهی ($P<0.001$) افزایش یافته است ، در این گروه تفاوتی با گروه کنترل ندارد و افزایش آنزیم در روزهای ۷ و ۱۵ و ۲۱ رخ می دهد. اختلاف سطح آنزیم در روز ۲۵ نیز در این دو گروه در مقایسه با گروه کنترل قابل توجه است و سطح فعالیت آنزیم در گروه تحت تیمار توام با زردچوبه و استامینوفن بسیار بسیار نزدیکتر به گروه کنترل ($P<0.001$) است. این اختلاف سطح در روز ۳۰ نیز هم چنان وجود دارد.

به نظر می رسد ، زردچوبه به خوبی توانسته است از افزایش سطح سرمی آنزیم GPT در حضور استامینوفن و فرآورده سمی آن محافظت به عمل آورد هر چند میزان این آنزیم به سطح طبیعی خود نمی رسد. این مساله با نتایج تحقیق انجام شده در مورد اثر محافظت کنندگی زردچوبه در مقابل مسمومیت حاصل از آفلاتوکسین در اردک نیز مطابق است [۱۲] در مورد مکانیسم احتمالی محافظت کنندگی کبدی زرد چوبه باید گفت که بخش عمده خصوصیات زردچوبه، به ماده موثره آن- کورکومین- مربوط است. در زردچوبه کورکومینوئیدهایی وجود دارد (I,II,III) که دارای عملکرد سنیرژیستیک با هم می باشند [۱۲].گروه فنلی کورکومین جهت فعالیت حذف کنندگی رادیکال های آزاد الزامی است و حضور گروه متوکسی، فعالیت این مواد را جهت پاکسازی و حذف رادیکال های آزاد افزایش می‌دهد. کورکومین حلقوی (تورمرین) موجود در زردچوبه نیز با دارا بودن ۳ باقیمانده متیونین، نقش عمده ای در محافظت از عوامل آسیب رسان اکسیداتیو داشته و هیچ گونه مسمومیتی در سلول ایجاد نمی نماید[۱۳].

از طرفی تیمار با زردچوبه به سبب افزایش فعالیت سوپر اکسید دیس موتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پر اکسیداز کبد می شود به عبارتی تیمار با زرد چوبه، در نتیجه تشدید فعالیت آنزیم های ضد اکسیدانی، سبب کاهش میزان پراکسیداسیون لیپید خواهد شد [۱۴ و ۱۲] و به این ترتیب، پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای داخل سلولی که عارضه‌ای معمول در مسمومیت سلولی است مهار شود [۱۴ و ۱۵].

در این بین پروتئین TAP زردچوبه نیز سبب پراکسیداکسیون لیپید می شود [۱۶]. بخش عمده اثرات محافظت کنندگی کورکومین زرد چوبه در مقابل پراکسیداسیون لیپیدکه در نهایت از مرگ سلولی حاصل از استامینوفن و تتراکلریدکربن ممانعت به عمل می آورد، مرتبط با ظرفیت بالای ضد اکسید کنندگی کورکومین و توانایی کنژووگه شدن آن با گلوتاتیون می باشد [۶ و ۱۰].

همچنین کورکومینوئیدها در بافت کبد به مشتقات اسید سینامیک تبدیل می شوند و به این ترتیب قادرند در مقابل مسمومیت کبدی، محافظت به عمل آورند [۱۷].

ماده موثر زردچوبه ـ کورکومین ـ احتمالا طی روند افزایش ترشح صفرا و تسریع دفع صفرا همراه با فرآورده‌های دفعی از جمله متابولیت های سمی و رادیکال آزاد --N استیل ایمیدوکینون شده، از طرف دیگر ، کورکومین دارای عملکرد ضداکسیدکنندگی و حذف رادیکال های آزاد می باشد که می تواند ، اثر محافظت کنندگی زردچوبه را توجیه نماید.

از طرفی افزایش حساسیت و تحریک پذیری حسی قابل توجه در گروه تیمار شده با استامینوفن از روز ۱۵ به بعد در مقایسه با گروه کنترل و ناچیز بودن این علایم و تاخیر در

بروز این موارد (روز ۲۱ به بعد ) می تواند به عملکرد محافظت کنندگی عصبی زردچوبه مربوط باشد. تائید قطعیت این مطلب و چگونگی بروز آن ، مستلزم آزمایشات دقیق رفتاری و نوروفیزیولوژیکی و نوروپاتولوژیکی و هیستولوژیکی می باشد.

با استناد به یافته‌های مشابه در نمونه های پستاندار و نتیجه پژوهش حاضر،پیشنهاد می شود می توان از زردچوبه به عنوان عامل محافظت کننده کبدی و عامل ضد اکسیدان قوی در مقابل توکسین های متفاوت بهره جست. با توجه به کاربرد بالا ی این گیاه در طب سنتی و عدم بروز اثرات جانبی نامطلوب حاصل از تجویز آن ،افزودن این ماده به رژیم غذائی توصیه می شود.

## تشکر و قدر دانی

در پایان لازم است از جناب دکتر مهرداد مهری (متخصص کلنیکال پاتولوژی ) ، دکتر ناصر مهدوی شهری (بافت شناسی)، دکتر علی یوسفی (متخصص علوم آزمایشگاهی) و دکتر حسن کرمانشاهی (تغذیه طیور) و همچنین آقایان احمد ومحمود جاجوندیان (کاردان دامپزشک)که در انجام مراحل مختلف این پژوهش کمال همکاری را داشتند قدردانی نمائیم.

## منابع

[1] Ammon HPT, Martin A. W. ***Pharmacology of Curcuma Longa, Planta Med.,*** ( 1991 ) 57 7.

[2] Ammon HP, Safayhi H, Mack T, Sabieraj J. Mechanism of anti-inflammatory actions of Curcumine and bowswellic acids. ***J. Ethnopharmacol,*** (1993); 38 (2-3) 3-9.

[3] Soni, KB , Rajan , - A , Kultan – R.Inhibition of aflatoxin -induced liver damage in duckling by food additives. ***Mycotoxin Research*** (1993). 9 :(1) : 22-26.

[4] Timbrell. J.: ***Principels of Biochemical Toxicology***,.(1998),178-185

[5] Lee.MW: Drug-induced hepatotoxicity. ***Aliment. Pharmacol. Ther.,*** (1993) 7(5): 477-485.

[۶] ملک زاده، ر. بیماری های کبد و مجاری صفراوی. *اصول طب داخلی هاریسون.* (۱۳۷۶).

[۷] بزرگمهری فرد، م . *راهنمای عملی تشخیص بیماری‌های طیور* (۱۳۶۴).

[8] Panigrahi, S. K, Mishra, S. C, Mishra, P. K, etal. Inheritance of serum alkaline phosphatase and serum cholesterol and their correlations with six-week body weight in a synthetic broiler strain. ***Ind. J. Poultry Sci.,*** (1996) 32 (3): 301-304 .

[9] Polonis-A. Effect of lighting on some biochemical indices of blood plasma of chicks, ***Polskie-Arechiwum-veterinary J.,*** (1982) (3) : 57-64.

[10] Donatus IA, Sardjoko, Vermeulen NP. Cytotoxic and cytoprotective activities of curcumin effects on paracetamol - induced cytotoxicity, lipid glutathione depletion in rat hepatocyte, ***Bio. Pharmacol. J.,*** (1990) 15, 39(12) 1869-1875 .

[۱۱] نظیفی، س. *هماتولوژی و بیو شیمی بالینی پرندگان،* دانشگاه شیراز، (۱۳۷۶) ۲۱۷-۲۲۵.

[12] Srimal R.C.Turmeric : A brief review of medicinal properties, ***Fitoterapia,*** LXV III (1997) (6): 483-494.

[13] Srinivas L , shalini-VK , Shylaja-M,Turmerin: A water soluble antioxidant peptid from

turmeric ( *Curcuma longa* ), ***Arch. Bioch. Biophys.***,(1992) (292): 617-623.

[14] Quiles JL,Aguilera C,Mesa MD,Ramires-Tortosa MC,Barol,Gil A.An ethanolic – aqueous extract of *Curcuma longa* decreases the susceptibility of liver microsomes and mitochondria to lipid peroxidation in atherosclerotic rabbits, ***Biofactor*** (1998) 8 (1-2): 51-7.

[15] Toda-S, ohnishi-M, Kimura-M, Nakashima-k. Action of curcuminoids on the hemolysis and lipid perxidation of mouse erythrocytes induced by hydrogen peroxide. ***J. EthnoPharmacol.***, (1998). 23: 105-108.

[16] Selvam R, Subramanian L,Gayathri R, Angayarkanni N. Anti- oxidant activity of turmeric (*Curcuma longa*), ***J. Ethnopharmacol,*** (1995) 47(2):59-67.

[17] Piper JT , Singhal SS. Salumeh MS. Tormaun RT, Awasthi S. Mechanism of anticarcinogenic properties of curcumin : the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver,. ***Int. J. Bio. Cell. Biol.***, (1998), 30 (4): 445-56.