

“Research article”

DOI: 10.30495/JVCP.2021.1918402.1288

Protective and antioxidant effects of silymarin in sheep with fasciolosis treated by clorsulon

Aflatouni, M. ¹, Panahi, N.^{1*}, Mortazavi, P.², Shemshadi, B.², Kakoolaki, Sh.³

1- Department of Veterinary Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Department of Veterinary Pathobiology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3- Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Iranian Fisheries Science Research Institute (IFSRI), Tehran, Iran.

*Corresponding author's email: n.panahi@srbiau.ac.ir

(Received: 2021/3/15 Accepted: 2021/8/19)

Abstract

Fasciolosis is a parasitic disease that causes economic losses. In the present study, the protective effects of silymarin alone and in combination with clorsulon were investigated in sheep naturally infected with *Fasciola hepatica*. For this purpose, 40 Sangsari breed sheep were used, which were divided into five groups, including 1- healthy sheep without treatment 2- fasciolosis affected sheep without treatment 3- fasciolosis affected sheep treated with silymarin 4- fasciolosis affected sheep treated with Clorsulon, and 5- fasciolosis affected sheep treated with silymarin and clorsulon. Biochemical parameters including triglyceride, total bilirubin, total protein, cholesterol, and albumin, were measured. The serum level of malondialdehyde, total antioxidant capacity, and hematological parameters were determined and compared among groups. Additionally, histopathological changes were investigated using light microscopy. Biochemical analysis showed significant improvement in bilirubin levels, total protein, cholesterol, and albumin in sheep treated with silymarin and clorsulon ($p < 0.05$). Total antioxidant capacity increased in group treated with silymarin ($p < 0.05$) compared to group 2, and the amount of oxidative stress decreased ($p < 0.01$). Silymarin also improved hematologic factors and prevented a decrease in red blood cells ($p < 0.05$). Liver inflammation, fibrosis, necrosis, and hyperplasia of the bile duct decreased significantly with the silymarin and clorsulon group compared to the other groups ($p < 0.0001$). These findings showed that using silymarin in combination with clorsulon improved their therapeutic effects in treatment of ovine fasciolosis through enhancement of pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship.

Conflict of interest: No declared.

Keywords: Malondialdehyde, Ovine Fasciolosis, Pharmacokinetic, Total Antioxidant Capacity.

"مقاله پژوهشی"

DOI: 10.30495/JVCP.2021.1918402.1288

اثرات حفاظتی و آنتی‌اکسیدانی سیلیمارین در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس تحت درمان با کلرسولون

مهرزاد افلاطونی^۱، نگار پناهی^{۲*}، پژمان مرتضوی^۳، بهار شمشادی^۴، شاپور کاکولکی^۵

- ۱- دانش‌آموخته دکتری تخصصی فارماکولوژی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
 ۲- استادیار گروه علوم پایه دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
 ۳- دانشیار گروه پاتوبیولوژی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
 ۴- دانشیار گروه پاتوبیولوژی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
 ۵- دانشیار سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور تهران، ایران.

*نویسنده مکاتبات: n.panahi@srbiau.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۲/۲۵ پذیرش نهایی: ۱۴۰۰/۵/۲۸)

چکیده

فاسیولوزیس یک بیماری انگلی است که سبب آسیب‌های اقتصادی می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر به ارزیابی اثرات حفاظتی داروی سیلیمارین به تنهایی و همراه با داروی کلرسولون در گوسفندان آلوده به انگل کبدی *فاسیولا هیپاتیکا* پرداخته شد. بدین منظور از ۴۰ رأس گوسفند نژاد سنگسری در پنج گروه ۸ رأسی شامل: ۱- گوسفندان سالم بدون درمان، ۲- گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان، ۳- گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس تحت درمان با سیلیمارین، ۴- گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس تحت درمان با کلرسولون و ۵- گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس تحت درمان با داروهای سیلیمارین و کلرسولون استفاده شد. پارامترهای بیوشیمیایی شامل تری‌گلیسرید، بیلی‌روبین، پروتئین تام، کلسترول و آلبومین سرم و همچنین سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و فاکتورهای هماتولوژیکی اندازه‌گیری و بین گروه‌ها مقایسه شد. جهت آسیب‌شناسی بافتی، مقاطعی از بافت کبد تهیه گردید. سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، بیلی‌روبین، پروتئین تام و آلبومین گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس توسط درمان با سیلیمارین و کلرسولون، به‌طور معنی‌داری بهبود یافت ($p < 0/05$). ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گروه تحت درمان با سیلیمارین در مقایسه با گروه ۲ به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p < 0/0001$) و میزان استرس اکسیداتیو کاهش یافت ($p < 0/01$). همچنین سبب بهبود فاکتورهای خونی شد و از کاهش گلبول‌های قرمز خون جلوگیری شد ($p < 0/05$). میزان التهاب، فیروز، نکروز و هایپرپلازی بافت کبد در گروه تیمار با سیلیمارین و کلرسولون در مقایسه با دیگر گروه‌های مبتلا به فاسیولوزیس به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0/0001$). نتایج نشان داد که استفاده از سیلیمارین همراه با کلرسولون با تقویت رابطه فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک باعث بهبود اثرات درمانی آنها در مداوای بیماری فاسیولوزیس در گوسفند می‌شود.

کلیدواژه‌ها: فاسیولوزیس گوسفند، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، مالون‌دی‌آلدئید، فارماکوکینتیک.

مقدمه

عفونت ناشی از ترماتود *فاسیولا هپاتیکا* (*Fasciola hepatica*) در نشخوارکنندگان زیان‌های اقتصادی زیادی دارد که با کاهش تولید از جمله کاهش سرعت رشد، تبدیل غذا و تولید شیر و گوشت به همراه است (Saadati et al., 2019) و همچنین بر کیفیت و کمیت پشم تأثیر می‌گذارد (Martínez-Valladares et al., 2014). از طرف دیگر، شیوع بیماری فاسیولوزیس در مناطق خاصی از جهان به دلایل مختلف مانند تغییر آب و هوا یا تغییرات محیطی در حال افزایش است (Martínez-Valladares et al., 2014).

در میان تمام داروهای ضد فلوک کبیدی، یکی از مهمترین گروه‌های شیمیایی، بنزیمیدازول‌ها (BZ) هستند. از بین این ترکیبات، آلبندازول (ABZ) برای کنترل فاسیولوزیس توصیه می‌شود، فعالیت ABZ علیه فلوک‌های بالغ بالای ۱۲ هفته حدود ۹۵-۹۴ درصد در گوسفندان می‌باشد (Martínez-Valladares et al., 2014). داروی ضد فلوک دیگر کلرسولون متعلق به گروه سولفونامیدها (benzenesulfonamide) است (Riviere and Papich, 2018). این دارو وقتی از راه خوراکی یا از طریق تزریق زیر جلدی تجویز می‌شود، در برابر فلوک‌های بالغ نسبت به نابالغ اثر ضد انگلی بیشتری دارد (Martínez-Valladares et al., 2014). بر اساس مطالعات پس از مرگ، اثر بخشی کلرسولون بر فلوک بالغ در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس ۹۹ درصد و براساس تعداد تخم انگل در مدفوع، ۹۸ درصد تعیین گردید (Martínez-Valladares et al., 2014). در حال حاضر، مؤثرترین دارو از بنزیمیدازول‌ها، تریکلانبدازول (TCBZ) است. کارایی TCBZ نه تنها به

فلوک بالغ محدود نمی‌شود، بلکه کرم‌های نابالغ را نیز از بین می‌برد. میزان اثر بخشی این دارو بین ۹۹-۱۰۰ درصد در برابر فلوک ۴-۱۴ هفته‌ای و بین ۹۹-۹۰ درصد در برابر فلوک ۲-۳ هفته‌ای است (Alvarez et al., 2006). با در نظر گرفتن تنوع محدود داروهای موجود و افزایش مقاومت در تجویز داروهای ضد کرم، فاسیولوزیس می‌تواند به سطح هشداردهنده نیز برسد. مقاومت دارویی عمدتاً به دلیل تجویز مکرر همان ماده ضد کرم و دوز نامناسب دارو ایجاد می‌شود (Martínez-Valladares et al., 2014). چندین گزارش در مورد مقاومت *F. hepatica* در برابر TCBZ تحت شرایط میدانی وجود دارد (Alvarez et al., 2006). علاوه بر این، مقاومت چندگانه TCBZ و ABZ نیز در چراگاه گوسفندان یافت شده است که احتمالاً به دلیل مقاومت متقابل بین داروهایی است که در یک گروه قرار دارند (Martínez-Valladares et al., 2014). با توجه به این واقعیت که از سال ۱۹۸۰ به بعد هیچ ماده ضد فلوک جدیدی به بازار عرضه نشده است، برای تأخیر در مقاومت باید از سیستم‌های مدیریت جدید استفاده شود. چندین استراتژی برای حفظ کارایی داروها مانند انتخاب داروها از گروه‌های مختلف شیمیایی، درمان انتخابی حیوانات آلوده و استفاده از ترکیبات دارویی ارائه شده است (Martínez-Valladares et al., 2014). هدف از ترکیب داروهای ضد کرم از گروه‌های مختلف شیمیایی و با مکانیسم عمل مختلف برای دستیابی به یک اثر افزودنی یا هم‌افزایی است (Merachew et al., 2020).

انگل بالغ *فاسیولا هپاتیکا* در مجاری صفراوی جایگزین می‌گردد و در مرحله لاروی انگل با مهاجرت

مواد و روش‌ها

- داروها: برای سیلیمارین از قرص لیورگل ۱۴۰ میلی‌گرمی محصول شرکت گلدارو از روز ۱ تا ۱۴ و کلرسولون (Triveni Chemicals, India) بصورت سوسپانسیون ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت خوراکی در روزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ تجویز شد (Riviere and Papich, 2018).

- روش کار: از ۱۰۰ رأس گوسفندی که دارای علائم لاغری، ضعف در کیفیت پشم، زردی در چشم و بافت ملتحمه چشم بودند در تاریخ فروردین‌ماه ۹۷ در دامداری واقع در شه میرزاد نمونه‌گیری شد. در این بین ۳۲ رأس گوسفند نژاد سنگسری مبتلا به فاسیولوزیس تشخیص داده شد که وجود تخم انگل را در مدفوع تأیید شد. زمان سازگاری ۱۴ روز در نظر گرفته شد. در این مدت دام‌ها بدون دریافت هیچ دارویی با تغذیه مشابه در محل دامداری نگهداری شدند. مرحله دوم مطالعه تجویز دارو و بررسی فاکتورهای خونی در دام‌ها بود. دام‌ها در زمان سازگاری، با یونجه خشک و خوراک آماده شرکت سپاهان دانه که ترکیبی از سویا، گندم، ملاس چغندر، انواع ویتامین‌ها و مواد معدنی (بصورت پلت) تغذیه شدند. مقدار یونجه به اندازه نیاز حیوان و طی دو وعده صبح و عصر و کنستانت‌تره روزانه به نسبت هر ۲۵ کیلو وزن دام ۲ کیلو به گوسفندان خورانده شد. ۴۰ رأس گوسفند نژاد سنگسری در گروه‌های مختلف تقسیم‌بندی شدند: گروه اول (H) شامل گوسفندان سالم بدون درمان به تعداد ۸ رأس، گروه دوم (F) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان به تعداد ۸ رأس، گروه سوم (F+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس به تعداد ۸ رأس تحت درمان با

به پارانشیم کبدی سبب تخریب وسیع بافتی در کبد می‌شود (Imani et al., 2016). حضور این انگل در کبد گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و حتی گروهی که با داروی ضد انگل درمان شده‌اند، باعث حذف کبد آلوده در کشتارگاه می‌گردد که همه این موارد سبب بروز ضررهای اقتصادی فراوان شده که لزوم مقابله با این انگل را بخوبی نشان می‌دهد (Keiser et al., 2010). سیلیمارین مکمل غذایی رایجی است که در بیماری‌های مزمن کبدی و در بیماران مبتلا به مسمومیت کبدی، کبد چرب، آسیب‌های ایسکمیک کبدی و هپاتیت ویروسی مصرف می‌شود (Dehghan et al., 2011). در حال حاضر اداره غذا و داروی آلمان این گیاه دارویی را جهت اختلالات گوارشی، مسمومیت و سیروز کبدی و به عنوان یک مکمل دارویی در التهاب کبدی پیشنهاد نموده است (Feher et al., 2012). در بعضی از موارد آلودگی‌های انگلی کبد، بعلاوه فعالیت صحیح کبد و آسیب‌های ناشی از وجود انگل، باعث افزایش آمونیاک خون و آنسفالوپاتی می‌گردد. استفاده از داروهای ضد فاسیولا مثل آلبندازول و کلروسولون تنها باعث حذف انگل می‌گردد و آسیب وارده به بافت کبدی به همان حال باقی می‌ماند و فیروز کبدی حاصل از وجود انگل یک رخداد برگشت‌ناپذیر است. شاید بتوان با درمان‌های مناسب در جهت بهبود عملکرد کبد همراه با کاهش سمیت ناشی از داروی ضد انگل و افزایش میزان آنتی‌اکسیدان‌ها از ضایعات کبدی جلوگیری کرد. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات کلرسولون و سیلیمارین و همچنین تأثیر مصرف همزمان آنها بر بهبود آسیب بافت کبد در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بود.

استاندارد با نرم افزار دامپزشکی (Cobas-Mira، ABX-Diagnostics، ژاپن) اندازه‌گیری شد.

- اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدیید (MDA) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC): برای ارزیابی پراکسیداسیون لیپید در سرم، از کیت سنجنش ZellBio GmbH با ترکیب MDA-TBA استفاده شد که در اثر واکنش مالون‌دی‌آلدیید (MDA) و اسید تیوباربتوریک (TBA) در دمای بالا تشکیل شده است. ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام نمونه‌های بیولوژیکی به عنوان شاخصی از پتانسیل کلی بدن در برابر اثرات نامطلوب گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen specie) (ROS) و بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شود. جهت بررسی TAC از کیت سنجنش (ZellBio GmbH, Total Antioxidant Capacity FRAP Assay) استفاده گردید.

- آسیب‌شناسی بافتی کبد: پس از پایان ۲۱ روز درمان و ذبح حیوانات، نمونه‌هایی از لب‌های مختلف درگیر آلودگی کبد تهیه و با روش هماتوکسیلین-ئوزین (hematoxylin-eosin; H&E) رنگ‌آمیزی شدند و توسط میکروسکوپ نوری (مدل الیمپوس CX43) مورد بررسی قرار گرفتند. مراحل التهاب، هایپرپلازی مجرای صفراوی، نکروز و فیروز به صورت تصادفی انتخاب و مورد ارزیابی قرار گرفتند. امتیازبندی جراحات کبدی (Ale-Ebrahim *et al.*, 2015) به منظور مقایسه شدت جراحات بافتی، توسط روش ارائه شده توسط آل ابراهیم و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام شد. بدین صورت که در هر مقطع بافتی ۵ میدان میکروسکوپی با درشت‌نمایی ۱۰ مورد بررسی قرار گرفت و شاخص‌های زیر بر اساس آسیب موجود در هر میدان بررسی گردید: در مورد نکروز، عدد صفر: به

سیلیمارین (۲۸۰ میلی‌گرم از روز ۱ تا ۱۴)، گروه چهارم (F+CL) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس به تعداد ۸ رأس تحت درمان با کلرسولون خوراکی (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روزهای ۵، ۱۰ و ۱۵)، گروه پنجم (F+S+CL) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس به تعداد ۸ رأس تحت درمان با سیلیمارین (۲۸۰ میلی‌گرم از روز ۱ تا ۱۴) و کلرسولون خوراکی (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روزهای ۵، ۱۰ و ۱۵). پس از گذشت دو هفته خون‌گیری در هر گروه در روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ انجام گردید، از هر گوسفند ۴ میلی‌لیتر خون کامل گرفته شد و در لوله حاوی ماده ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) جهت بررسی سلول‌های خونی و مقدار ۴ میلی‌لیتر خون هم در لوله‌های بدون ماده ضد انعقاد جهت جداسازی سرم (پلازما) در شرایط یخچالی نگهداری شد. در آزمایشگاه نمونه‌های خونی با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر بررسی گردیدند (Nematollahi *et al.*, 2020).

- آنالیز فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژیکی: فاکتورهای هماتولوژیکی شامل شمارش گلبول‌های قرمز خون، گلبول‌های سفید، هماتوکریت، هموگلوبولین و میانگین حجم گلبول‌های قرمز خون با استفاده از دستگاه خودکار هماتولوژیکی (Nihon Kohen, MEK 6450, Japan) و فاکتورهای بیوشیمیایی خون شامل آل‌بومین، پروتئین تام، کلسترول، تری‌گلیسرید، کراتینین فسفوکیناز با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Biotechniq targa 3000, Italy) مورد ارزیابی قرار گرفت (Nematollahi *et al.*, 2013) تجزیه و تحلیل‌های بیوشیمیایی با استفاده از دستگاه اتو آنالیزر

(test) مورد مقایسه قرار گرفت. مقدار p -values کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

- پارامترهای هماتولوژیک: در شمارش گلبول‌های سفید (WBC) بین گروه‌های مختلف و در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد ($p > 0/05$). در روز ۲۱ درمان، بین گروه‌های مبتلا به فاسیولوزیس کاهش معنی‌دار تعداد گلبول‌های سفید در گروه‌های ۳ ($p = 0/0231$) و ۵ ($p = 0/0005$) نسبت به گروه ۲ و عدم اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه سالم مشاهده شد ($p > 0/05$).

در شمارش گلبول‌های قرمز (RBC)، بین گروه‌های مختلف و در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0/05$). در گروه ۲ بدون درمان، به مرور زمان تعداد گلبول‌های قرمز کاهش یافت که در روز ۲۱ این کاهش معنی‌دار بود ($p < 0/05$). تعداد گلبول‌های قرمز در گروه‌های ۳، ۴ و ۵ نسبت به گروه مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان (گروه ۲) در روز ۲۱ دارای اختلاف معنی‌دار بود ($p < 0/05$) و نسبت به گروه سالم در روز ۲۱ اختلاف معنی‌دار نداشت ($p > 0/05$). در مورد میزان هموگلوبین (Hgb) در روز ۱ در گروه‌های مختلف مبتلا به فاسیولوزیس (گروه‌های ۲-۵) در مقایسه با گروه سالم تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد ($p > 0/05$). در روز ۷ در گروه‌های ۲ و ۳ افزایش معنی‌دار نسبت به روز اول مشاهده شد (جدول ۱). در مورد میزان هماتوکریت (HCT) بین گروه‌های مختلف و در روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ هیچ اختلاف معنی‌دار مشاهده نگردید ($p > 0/05$). در مورد میانگین حجم

معنای عدم وجود نکروز، عدد ۱: نکروز کانونی کمتر از ۲۵ درصد از بافت، عدد ۲: نکروز کانونی ۲۵ تا ۵۰ درصد از بافت، عدد ۳: نکروز ناحیه‌ای ۵۰ تا ۷۵ درصد از بافت، عدد ۴: نکروز گسترده کبد. در مورد التهاب، عدد صفر: به معنای عدم وجود التهاب، عدد ۱: التهاب کانونی کمتر از ۲۵ درصد از بافت، عدد ۲: التهاب کانونی بین ۲۵ تا ۵۰ درصد از بافت، عدد ۳: التهاب وسیع ناحیه‌ای، عدد ۴: التهاب گسترده بافت کبد. در مورد فیروز، عدد صفر: به معنای عدم وجود فیروز، عدد ۱: فیروز در اطراف فضای پورتال، عدد ۲: تشکیل دیواره، عدد ۳: فیروز پل‌زننده بارز کبدی، عدد ۴: سیروز کبدی. در مورد هایپرپلازی مجاری صفراوی، عدد صفر: به معنای عدم مشاهده هایپرپلازی، عدد ۱: هایپرپلازی خفیف مجاری صفراوی کمتر از ۲۵ درصد در هر لوب کبدی، عدد ۲: هایپرپلازی متوسط مجاری صفراوی بین ۲۵ الی ۵۰ درصد در هر لوب کبدی، عدد ۳: هایپرپلازی شدید ۵۰ الی ۷۵ درصد در هر لوب کبدی، عدد ۴: هایپرپلازی بارز گسترده کبدی (Ale- Ebrahim et al., 2015).

- تحلیل آماری داده‌ها: داده‌های جمع‌آوری‌شده، توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ با استفاده از آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) یک‌طرفه با مقادیر تکراری و آزمون تعقیبی آزمون دانکن (Duncan) مورد واکاوی آماری قرار گرفت. برای رسم منحنی‌ها، برنامه گراف‌پد پریسم (GraphPad Prism) نسخه ۸ مورد استفاده قرار گرفت. شدت آسیب‌های بافتی توسط آزمون غیرپارامتری کروسکال والیس (the Kruskal Wallis Test) و پس‌آزمون یو-من وایتنی (mann-whitney-u-Test)

روزهای ۱، ۷ و ۱۴ در گروه‌های ۲، ۳، ۴ و ۵ اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید ($p > 0/05$) (جدول ۲). افزایش تعداد لئوسیت‌ها در روز ۲۱ در گروه‌های ۱ (۳ درصد)، ۲ (۵ درصد)، ۳ (۱۴ درصد)، ۴ (۷ درصد) و ۵ (۲۹/۶ درصد)، نسبت به روز اول مشاهده گردید که این افزایش در گروه‌های ۳ و ۵ معنی‌دار بود ($p < 0/05$). همچنین در روز ۲۱ تغییرات تعداد مونوسیت‌ها در گروه‌های ۳، ۴ و ۵ نسبت به روز اول افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/05$) (جدول ۲). در مورد ائوزینوفیل‌ها در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید ($p > 0/05$), در حالی‌که در روز ۲۱ در گروه ۵ میزان ائوزینوفیل‌ها نسبت به روز اول کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0/05$) (جدول ۲).

گلبول قرمز (MCV) در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ بین گروه‌ها هیچ اختلاف معنی‌دار مشاهده نگردید. این در حالی است که در روز ۲۱ در گروه‌های ۲ و ۳ افزایش معنی‌دار نسبت به گروه ۱، ۴ و ۵ مشاهده گردید ($p < 0/05$) (جدول ۱). همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود بین میزان نوتروفیل‌ها در گوسفندان سالم و مبتلا اختلاف معنی‌داری در روزهای ۱ و ۷ مشاهده نگردید ($p > 0/05$) (جدول ۲). در روزهای ۱۴ و ۲۱ میزان نوتروفیل‌ها در گروه‌های ۳ و ۵ که سیلیمارین دریافت کردند نسبت به گروه‌های ۱، ۲ و ۴ کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/05$) (جدول ۲). در مقایسه میزان نوتروفیل بین روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ در تمامی گروه‌ها کاهش معنی‌داری مشاهده گردید ($p < 0/05$) (جدول ۲). در مقایسه میزان لئوسیت و مونوسیت بین

جدول ۱- مقایسه پارامترهای هماتولوژیک در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس در گروه‌های درمان با سیلیمارین، کلرسولون و ترکیب آنها در روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از درمان.

پارامتر	روز	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴	گروه ۵
تعداد گلبول سفید (در 10^9 بر لیتر)	۱	۵۲/۶±۰/۲ ^{bc#}	۴۹/۰±۰/۲/۰ ^{ab#}	۴۷/۰±۰/۹۰ ^{a#}	۵۰/۵۲±۱/۱۵ ^{abc#}	۴۵/۷۵±۱/۴۳ ^{c#}
	۷	۵۲/۴۰±۱/۸۷ ^{a#}	۴۴/۹±۰/۳ ^{a*}	۴۸/۷±۱/۹۲ ^{a#*}	۵۰/۰±۱/۳ ^{a#}	۴۵/۲۵±۰/۴۴ ^{a#}
	۱۴	۵۲/۷۷±۱/۴۶ ^{a#}	۴۳/۴۰±۰/۳۱ ^{a#}	۴۶/۰±۱/۳۶ ^{a*}	۴۷/۷۵±۱/۱۶ ^{a#}	۴۶/۸۲±۰/۹۰ ^{a*}
	۲۱	۵۱/۰±۰/۰۲ ^{a#}	۴۲/۲۵±۰/۱۸ ^{a*}	۴۰/۰±۰/۷ ^{a*}	۴۲/۰±۰/۷ ^{a*}	۴۷/۹۷±۰/۷ ^{a*}
تعداد گلبول قرمز (در 10^6 بر میکرولیتر)	۱	۲/۵±۰/۱۲ ^{a#}	۲/۷۶±۰/۱۴ ^{a#}	۲/۸±۰/۰۲ ^{a#}	۲/۳±۰/۱۵۹ ^{a#}	۲/۳±۰/۱۰۳ ^{a#}
	۷	۲/۴±۱/۰۵ ^{a#}	۲/۱±۰/۰۴ ^{a#}	۲/۷±۰/۰۳ ^{a#}	۱/۹۹±۰/۰۳ ^{a#}	۲/۰۷±۰/۰۵ ^{a#}
	۱۴	۲/۳۲±۰/۳۲ ^{a#}	۲/۰۱±۰/۰۸ ^{a#}	۲/۴±۰/۰۲ ^{a#}	۲/۷±۰/۱۷ ^{a#}	۲/۲۳±۰/۱۴۹ ^{a#}
	۲۱	۲/۲۸±۱/۰۱ ^{b#}	۱/۵۹±۰/۰۳ ^{a#}	۲/۲۹±۰/۰۲ ^{b#}	۲/۹۲±۰/۰۶ ^{c#}	۳/۲±۰/۱۴ ^{c*}
هموگلوبین (گرم در دسی‌لیتر)	۱	۱۳/۰۲±۰/۰۲ ^{a#}	۱۲/۳۸±۱/۰۱ ^{b#}	۱۲/۵۲±۰/۰۸ ^{b#}	۱۲/۲±۱/۰ ^{b#}	۱۲/۳۷±۰/۰۵ ^{b#}
	۷	۱۳/۲۰±۰/۳۶ ^{a#}	۱۲/۴±۰/۰۲۹ ^{a#}	۱۴/۶۷±۱/۰۲ ^{a*}	۱۳/۶۷±۰/۰۵۱ ^{a#}	۱۳/۹۵±۱/۰۲ ^{a*}
	۱۴	۱۳/۳±۰/۰۸ ^{ac#}	۱۲/۰۲±۰/۰۲ ^{a#}	۱۵/۴۷±۰/۰۷ ^{b*}	۱۳/۸±۰/۰۵ ^{ac#}	۱۴/۳±۰/۰۵ ^{c*}
	۲۱	۱۳/۷±۰/۰۷ ^b	۱۱/۴±۰/۰۴ ^{a*}	۱۴/۹±۰/۰۸ ^{b*}	۱۴/۷±۰/۰۱ ^{b*}	۱۴/۹±۱/۰۲ ^{b*}
هماتوکریت (درصد)	۱	۳۴/۱۷۵±۴/۶۶ ^a	۳۴/۹۲±۰/۸ ^a	۳۴/۷±۰/۷ ^a	۳۴/۲۷±۰/۶ ^a	۳۳/۵۰±۰/۰۵ ^a
	۷	۳۴/۸±۱/۹ ^a	۳۵±۱/۶ ^a	۳۴/۶۵±۳/۱ ^a	۳۴/۱۷۵±۲/۷ ^a	۳۲/۷±۳/۴ ^a
	۱۴	۳۳/۲±۰/۰۵ ^a	۳۴/۶±۰/۰۷ ^a	۳۴/۷±۰/۰۵ ^a	۳۴/۸±۰/۰۶ ^a	۳۲/۴۷±۰/۰۴ ^a

ادامه جدول ۱

۳۲/۰۶±۲/۷ ^a	۳۳/۲±۲/۱ ^a	۳۵/۳۲±۲/۳ ^a	۳۳/۶۷±۰/۴ ^a	۳۴/۸±۲/۳ ^a	۲۱
۵۸±۴/۲ ^{bc#}	۵۹/۳±۳/۱ ^{c#}	۵۶/۹±۴/۳ ^{ab#}	۵۴/۶±۳/۴ ^{a#}	۵۴/۶±۳/۳ ^{abc#}	۱
۵۷/۵±۳/۱ ^{b#}	۵۷/۶±۴/۱ ^{b#*}	۵۶/۵±۳/۲ ^{ab}	۵۶/۶±۴/۱ ^{ab*}	۵۱/۸۵±۲/۹ ^{a#}	۷
۵۵/۶۷۵±۳/۴ ^{a#*}	۵۵/۶۵±۴/۲ ^{a*}	۵۷/۶۵±۳/۳ ^{a*}	۵۶/۵±۳/۷ ^{a*}	۵۵/۲±۴/۲ ^{a#}	۱۴
۵۳/۵±۲/۹ ^{b*}	۵۳/۵±۲/۸۸ ^b	۵۸/۳±۳/۴ ^{a*}	۵۸/۵±۴/۱ ^{a^}	۵۲/۹±۳/۶ ^{b#}	۲۱

داده‌ها با میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. a, b, c, d: تفاوت معنی‌دار در ردیف‌ها با حروف غیریکسان بیان شده است ($p < 0.05$). #, *, ^, x: تفاوت معنی‌دار در ستون‌ها با علامت غیریکسان مشخص شده است ($p < 0.05$). گروه ۱ (H) گوسفندان سالم بدون درمان، گروه ۲ (F) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان، گروه ۳ (F+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین، گروه ۴ (F+CI) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با کلرسولون، گروه ۵ (F+CI+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین و کلرسولون.

جدول ۲- مقایسه پارامترهای هماتولوژیک (گلبول‌های سفید) در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس در گروه‌های درمان با سیلیمارین، کلرسولون و ترکیب آنها در روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از درمان.

پارامتر	روز	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴	گروه ۵
	۱	۴۲/۲۵±۰/۰۴ ^{a#}	۴۵/۲±۰/۰۸ ^{a#}	۳۶/۲±۰/۲۱ ^{a#}	۴۳/۲±۰/۱۴ ^{a#}	۴۰/۵±۰/۱ ^{a#}
نوتروفیل	۷	۴۴/۷۵±۰/۰۳ ^{a#}	۴۲/۷۵±۰/۰۸ ^{a#}	۴۰/۲۵±۰/۰۴ ^{a#*}	۴۴/۷۵±۰/۱ ^{a#}	۴۱/۲±۰/۱ ^{a#}
(درصد)	۱۴	۴۲/۲۵±۰/۰۳ ^{a#}	۴۶/۷۵±۱/۱۰ ^{a#}	۳۰/۷۵±۲/۵۶ ^{b*}	۴۳/۲۵±۳/۱۶ ^{a#}	۳۰/۵±۱/۷۷ ^{b*}
	۲۱	۴۲/۲۵±۰/۰۲ ^{a#}	۴۰/۷۵±۰/۱۸ ^{a#}	۳۰/۷۵±۰/۰۱ ^{b*}	۴۰±۰/۱۲ ^{a*}	۳۳/۷۵±۰/۰۷ ^{b^}
	۱	۴۴/۷±۱/۰۱ ^a	۴۲/۷۵±۰/۷ ^{a#*}	۴۴/۵±۰/۳ ^{a#}	۴۴/۵±۰/۳ ^{a#*}	۴۳/۲۵±۰/۵ ^{a#}
لنفوسیت	۷	۴۵/۵±۱/۰۵ ^a	۴۵/۲۵±۰/۴ ^{ax}	۵۲±۰/۳ ^{a#}	۴۵±۰/۳ ^{a#*}	۴۸/۷۵±۰/۵ ^{a#*}
(درصد)	۱۴	۴۷/۵±۰/۹ ^a	۴۷/۷۵±۰/۵ ^{a*x^}	۵۳/۲۵±۰/۷ ^{a#}	۴۶/۵±۰/۷ ^{a#*}	۵۸/۵±۰/۴۵ ^{a*x}
	۲۱	۴۵/۷۵±۱/۰۱ ^a	۴۵/۲۵±۰/۳ ^{a#^}	۵۰/۷۵±۰/۲ ^{a#}	۴۸±۰/۵ ^a	۵۶±۰/۱۴ ^{ax}
	۱	۵/۲۵±۰/۳ ^a	۳/۵±۱/۱۷ ^{b#}	۴/۷۵±۰/۸ ^{c#}	۳/۵±۱/۰ ^{b#}	۲/۵±۰/۵ ^{d#}
مونوسیت	۷	۳/۵±۰/۱۹ ^a	۲±۱/۱ ^{b#}	۱/۵±۰/۱ ^{b#}	۱/۷±۱/۰۱ ^{b#}	۱±۰/۰۳ ^{b#*}
(درصد)	۱۴	۴/۰±۰/۰۳ ^c	۰/۷۵±۰/۰۱ ^{a#}	۳±۰/۲ ^{b#}	۳/۲۵±۰/۶ ^{b#*}	۴±۰/۰۷ ^{c*}
	۲۱	۴/۲۵±۰/۰۶ ^a	۳/۵±۰/۴ ^{a#}	۶/۵±۰/۷ ^{b*}	۵/۲۵±۰/۱ ^{c*}	۴±۱/۰ ^a
	۱	۱/۵±۰/۵ ^{b#}	۴/۷۵±۰/۶ ^{a#}	۳/۷۵±۰/۴ ^{a#*}	۵/۷۵±۰/۳ ^{b#}	۶/۵±۰/۱ ^{b#}
اثرزینوفیل	۷	۱/۲۵±۰/۲ ^{a#}	۶/۷۵±۱/۶ ^{b#}	۲/۷۵±۰/۱ ^{c#}	۵/۷۵±۰/۲ ^{d#}	۶/۰±۰/۳ ^{b#}
(درصد)	۱۴	۰/۷۵±۰/۲ ^{a#}	۶/۵±۰/۱ ^{b#}	۴/۵±۰/۲ ^{b#*}	۳/۵±۰/۱ ^{b#}	۳/۵±۰/۱ ^{b#}
	۲۱	۱/۷۵±۰/۲ ^{b#}	۴/۲۵±۰/۴ ^{a#}	۶/۵±۰/۲ ^{a*}	۳/۲۵±۰/۱ ^{b#}	۱/۷۵±۰/۲ ^{b*}
	۱	۶/۲±۰/۳ ^a	۳/۷۵±۰/۴ ^a	۶/۲۵±۰/۳ ^a	۳±۰/۱ ^a	۳/۵±۰/۲ ^{a#}
باند	۷	۶±۰/۲ ^a	۴/۵±۰/۱ ^a	۶/۷±۰/۲ ^a	۳±۰/۱ ^a	۳±۰/۱ ^{a#}
(درصد)	۱۴	۵/۲۵±۰/۲ ^a	۳/۲۵±۰/۱ ^a	۴/۵±۰/۳ ^a	۳/۲۵±۰/۲ ^a	۴/۵±۰/۲ ^{a#*}
	۲۱	۶/۵±۰/۳ ^a	۳/۵±۰/۴ ^a	۵/۵±۰/۳ ^a	۳/۵±۰/۳ ^a	۴/۵±۰/۲ ^{a*}

داده‌ها با میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. a, b, c, d: تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) در ردیف‌ها با حروف غیریکسان بیان شده است. #, *, ^, x: تفاوت معنی‌دار در ستون‌ها با علامت غیریکسان مشخص شده است. گروه ۱ (H) گوسفندان سالم بدون درمان، گروه ۲ (F) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان، گروه ۳ (F+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین، گروه ۴ (F+CI) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با کلرسولون، گروه ۵ (F+CI+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین و کلرسولون.

جدول ۳- مقایسه پارامترهای بیوشیمایی در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس در گروه‌های درمان با سیلیمارین، کلرسولون و ترکیب آنها در روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از درمان.

پارامتر	روز	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴	گروه ۵
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱	۷۶/۵±۵/۸۹ ^{c#}	۱۴۱/۵۰±۱۶/۶ ^{a#}	۱۲۵/۷±۱۰/۴ ^a	۱۷۸/۷±۴/۷۳ ^{b#}	۱۵۶/۲۵±۴/۴۳۹ ^{b#}
	۷	۹۷/۷۵±۱۰/۶۸ ^{a#}	۱۴۵/۷۵±۱۵/۴۷ ^{a*}	۱۲۴/۲±۹/۲ ^a	۱۳۱/۲۵±۴۵/۹ ^b	۲۴۲/۲۵±۱۳/۰۳ ^{c#}
	۱۴	۱۰۴/۵۰±۸/۶۱ ^{a#}	۱۴۸/۲۵±۳/۸۳ ^{a#}	۱۱۲/۵±۴۵/۹ ^a	۱۲۶/۰±۶۵/۴۹ ^b	۱۹۱/۲۵±۶/۳۲ ^{a*}
	۲۱	۹۵/۵۰±۹/۸۸ ^{b#}	۱۷۸/۲۵±۳/۲۲ ^{a*}	۱۰۴±۱۴/۸ ^{b*}	۱۳۲/۲۵±۱۴/۱ ^c	۶۷/۲۵±۶/۲۷ ^{d*}
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱	۴۹/۲۵±۱۲/۰۲ ^{a#}	۵۲/۵۰±۰/۵ ^{ab*}	۷۱/۵±۷/۹۴ ^{c*}	۵۲/۷±۰/۸ ^{b*}	۴۳/۷۵±۱۶۲/۹ ^{b#}
	۷	۵۱/۵۰±۴/۵۵ ^{a#}	۶۴/۵۰±۸/۹۶ ^{a#}	۶۲/۰±۳/۸ ^{a#}	۴۷±۰/۰۴ ^{b#}	۴۳/۲۵±۳۰/۸۶ ^{b#}
	۱۴	۴۳/۷۵±۳/۳۰ ^{a#}	۶۹/۲۵±۲/۶۳ ^{a#}	۶۴/۰±۴/۷ ^{a#}	۴۴/۷±۳/۸۷ ^{b#}	۲۸/۲۵±۰/۷ ^{c*}
	۲۱	۳۵/۰۰±۳/۸۵ ^{c#}	۷۳/۰±۱/۷۰ ^{a#}	۶۲/۵±۶/۱۷ ^{b#}	۴۲/۲۵±۲/۸۰ ^{b#}	۲۳/۰۰±۰/۱۲ ^{bxc}
کراتین فسفوکیناز (واحد بر لیتر)	۱	۱۳۳/۲۵±۴/۲ ^{a#}	۱۲۲/۷۵±۹/۱۷ ^{a#}	۱۳۰±۵/۵ ^{a#*}	۱۲۸/۲۵±۸/۵ ^a	۱۲۸/۵۰±۵/۳۷ ^{a#}
	۷	۱۴۱±۱۰/۳۷ ^{a#}	۱۴۷/۵±۱۱/۴ ^{a#}	۱۲۲/۲±۵/۶ ^{b#}	۱۳۷/۵±۴/۴۹ ^{abc}	۱۳۴/۲۵±۵/۰۲ ^{b#}
	۱۴	۱۴۸/۵±۵/۵ ^{d#}	۱۴۳/۲۵±۳/۹۰ ^{ad#}	۱۲۰±۱/۸۲ ^{b#*}	۱۲۳/۵±۲/۸ ^{bc#}	۱۳۴/۲۵±۴/۸ ^{ac*}
	۲۱	۱۵۱/۰±۸/۶ ^{b#}	۱۴۵/۲۵±۸/۴ ^{ab#}	۱۴۲±۰/۱ ^{abc*}	۱۲۵/۰±۵/۴ ^{ac#}	۱۴۹/۰±۲/۸۲ ^{b*}

داده‌ها با میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. a, b, c, d تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) در ردیف‌ها با حروف غیریکسان بیان شده است. #, *, a, x تفاوت معنی‌دار در ستون‌ها ($p < 0.05$) با علامت غیریکسان مشخص شده است. گروه ۱ (H) گوسفندان سالم بدون درمان، گروه ۲ (F) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان، گروه ۳ (F+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین، گروه ۴ (F+Cl) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با کلرسولون، گروه ۵ (F+Cl+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین و کلرسولون.

روز اول کاهش معنی‌دار داشت ($p < 0.0001$). در بررسی کراتین فسفوکیناز در گروه‌های ۲، ۳ و ۵ در روز ۲۱ با مرور زمان نسبت به روز اول افزایش معنی‌دار مشاهده گردید ($p < 0.05$)، همچنین در گروه ۴ با مرور زمان به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.01$).

مطابق جدول ۴ میزان بیلی‌روبین تام و آلبومین در روز اول در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس نسبت به گوسفندان سالم دارای اختلاف معنی‌دار بود ($p < 0.05$). در گروه ۴ میزان آلبومین و بیلی‌روبین تام در روز ۲۱ بصورت معنی‌دار کاهش یافت، در حالی‌که در گروه ۳ بین روزهای مورد مطالعه اختلاف معنی‌دار مشاهده نگردید، اما در گروه ۵ بین روزهای مختلف بصورت معنی‌دار ($p < 0.00001$) بسیار کاهش یافت و با گروه

نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمایی در جدول ۳ نشان می‌دهد که در روز اول در گوسفندان سالم نسبت به گروه‌های آلوده سطح کلسترول و تری‌گلیسرید کاهش معنی‌دار داشت ($p < 0.05$) و در روز ۷ در گروه‌های ۲، ۳ و ۴ افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$). در روز ۲۱ میزان کلسترول در گروه ۵ نسبت به گروه‌های ۲، ۳ و ۴ کاهش معنی‌دار داشت ($p < 0.05$) و تقریباً مشابه گروه ۱ بود در عین حال در گروه ۲ میزان کلسترول افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$). در مورد میزان تری‌گلیسرید در گروه‌های ۲ و ۳ بین روزهای ۷ و ۱۴ اختلاف معنی‌دار مشاهده نگردید ($p > 0.05$) و در روز ۲۱ در گروه‌های ۴ و ۵ میزان تری‌گلیسرید نسبت به

سالم تفاوت معنی‌دار مشاهده نگردید ($p > 0/05$). در گروه‌های ۴ و ۵ میزان آلبومین در روز ۲۱ نسبت به روز اول بصورت معنی‌دار افزایش یافت ($p < 0/0001$)، در حالی‌که در گروه‌های ۲ و ۳ نسبت به روز اول به‌طور معنی‌دار کاهش یافت، اما میزان آلبومین در گروه ۵ در روز ۲۱ نسبت به روز اول بصورت معنی‌دار ($p < 0/00001$) افزایش یافت و در مقایسه با گروه سالم در روز ۲۱ تفاوت معنی‌دار مشاهده نگردید. مطابق جدول ۴ از لحاظ میزان پروتئین تام بین روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و همچنین در گروه سالم اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد. طی روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ میزان پروتئین تام در گروه ۲ به‌صورت معنی‌دار افزایش یافت ($p < 0/01$)، ولی از این لحاظ در گروه ۱ اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در حالی‌که در گروه ۳ میزان پروتئین تام در روز ۲۱ نسبت به روز اول با تجویز سیلیمارین بصورت معنی‌دار کاهش یافت ($p < 0/01$). در مقایسه گروه سالم با گروه ۳ در روز اول میزان پروتئین تام بصورت معنی‌دار افزایش نشان داد

در حالی‌که در روز ۲۱ اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه مشاهده نشد. میزان پروتئین تام در گروه ۴ با تجویز کلرسولون افزایش یافت طوری‌که بین روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ اختلاف معنی‌دار وجود داشت و در گروه ۴ میزان پروتئین تام در روز اول در مقایسه با گروه سالم به‌صورت معنی‌دار کمتر بود ($p < 0/05$)، در حالی‌که در روز ۲۱، در گروه‌های ۴ و ۲ میزان پروتئین تام نسبت به گروه سالم به‌صورت معنی‌دار افزایش یافت ($p < 0/01$). همچنین با تجویز کلرسولون در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس در گروه‌های ۴ و ۵، در روز ۲۱ میزان پروتئین تام نسبت به روز اول بصورت معنی‌دار افزایش یافت ($p < 0/01$). میزان پروتئین تام در گروه ۳، ۲۳/۵ درصد به‌طور معنی‌دار کاهش ($p < 0/05$) و در گروه‌های ۴ و ۵ بترتیب ۴۳/۸ و ۴۳/۶ درصد بصورت معنی‌دار افزایش یافت ($p < 0/01$). میزان پروتئین تام در روز ۲۱ در گروه ۵ در مقایسه با گروه ۲ بصورت معنی‌دار کاهش یافت ($p < 0/01$). در عین حال از این لحاظ بین گروه‌های ۱ و ۵ در روز ۲۱ اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد ($p > 0/05$).

جدول ۴- مقایسه پارامترهای بیوشیمیایی سرم در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس در گروه‌های درمان با سیلیمارین، کلرسولون و ترکیب آنها در روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از درمان.

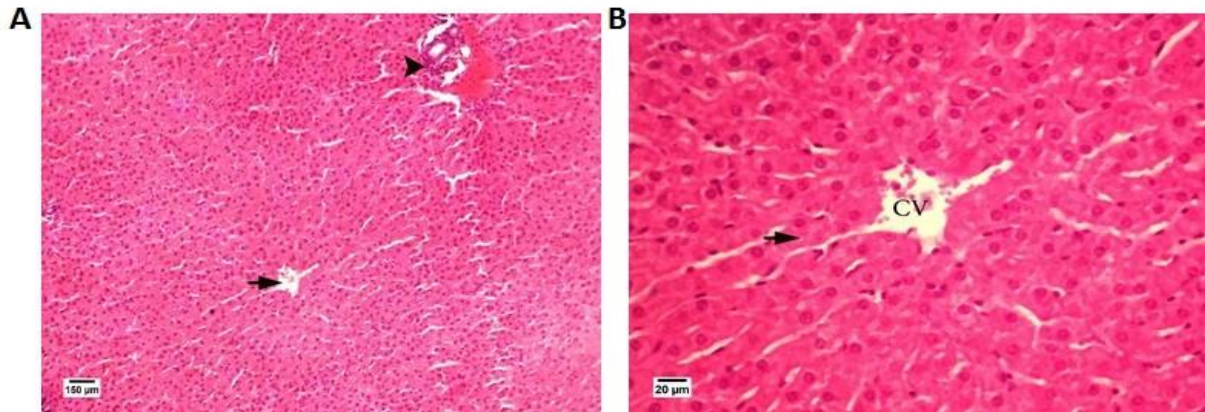
پارامتر	روز	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴	گروه ۵
بیلی‌روبین تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱	۰/۱۳±۰/۰۴ ^{ab}	۲/۵۷±۰/۰۸ ^{ab}	۲/۶۱±۰/۲۱ ^{ab}	۲/۸۱±۰/۱۴ ^{ab}	۲/۸۷±۰/۱ ^{ab}
	۷	۰/۱۶±۰/۰۳ ^{ab}	۲/۵۷±۰/۰۸ ^{ab}	۲/۵۲±۰/۱ ^{ab*}	۲/۲۴±۰/۱۳ ^{ab}	۲/۱±۰/۱۵ ^{ab}
	۱۴	۰/۱۵±۰/۰۳ ^{ab}	۲/۸۹±۰/۱ ^{ab}	۲/۴۵±۰/۱۳ ^{c*}	۱/۸۸±۰/۲۱ ^{c#}	۰/۹۷±۰/۳ ^{d*}
	۲۱	۰/۱۵±۰/۰۲ ^{ab}	۳/۵۲±۰/۱۸ ^{ab}	۲/۳۴±۰/۰۱ ^{c*}	۱/۱۳±۰/۱۲ ^{c*}	۰/۱۸±۰/۰۷ ^{a^}
آلبومین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱	۶/۵۲±۱/۰۱ ^a	۴/۶±۰/۷ ^{ab*}	۴/۸±۰/۳ ^{ab}	۴/۴±۰/۳ ^{ab*}	۳/۹±۰/۵ ^{ab}
	۷	۶/۲۵±۱/۰۵ ^a	۴/۵±۰/۴ ^{bcx}	۴/۶±۰/۳ ^{ab}	۴/۷±۰/۳ ^{ab*}	۴/۶±۰/۵ ^{ab*}
	۱۴	۶/۲۵±۰/۹ ^a	۳/۶±۰/۵ ^{bc*x^}	۴/۳±۰/۲ ^{bc#}	۵/۲±۰/۷ ^{ac#*}	۵/۸±۰/۴ ^{bc*x^}
	۲۱	۶/۱±۱/۰۱ ^a	۲/۹±۰/۳ ^{bc^a}	۳/۹±۰/۲ ^{bc#}	۶/۱±۰/۶ ^a	۶/۷±۰/۱۴ ^{bc^x}

۵/۵±۰/۵ ^{d#}	۶/۵±۱/۰ ^{c#}	۱۰/۲±۰/۸ ^{b#}	۸/۳۲±۱/۱ ^{a#}	۸/۰۸±۰/۳ ^{a#}	۱	پروتئین تام
۶/۱۷±۰/۳ ^{c*}	۶/۴±۱/۰۱ ^{c#}	۹/۸۲±۰/۶ ^{b#}	۸/۲±۱/۱ ^{a#}	۸/۰۹±۰/۱۹ ^{a#}	۷	(گرم بر
۷/۴۷±۰/۵ ^{a^}	۷/۲۵±۰/۶ ^{a*}	۸/۹۷±۰/۷ ^{c*}	۸/۰۲±۰/۸ ^{b#}	۷/۷۵±۰/۳ ^{a#}	۱۴	دسی‌لیتر)
۷/۹±۰/۲ ^{a^x}	۹/۳۵±۰/۷ ^{c^}	۷/۸±۰/۸ ^{a^}	۸/۳۲±۰/۴ ^{b#}	۷/۹۲±۰/۶ ^{a#}	۲۱	

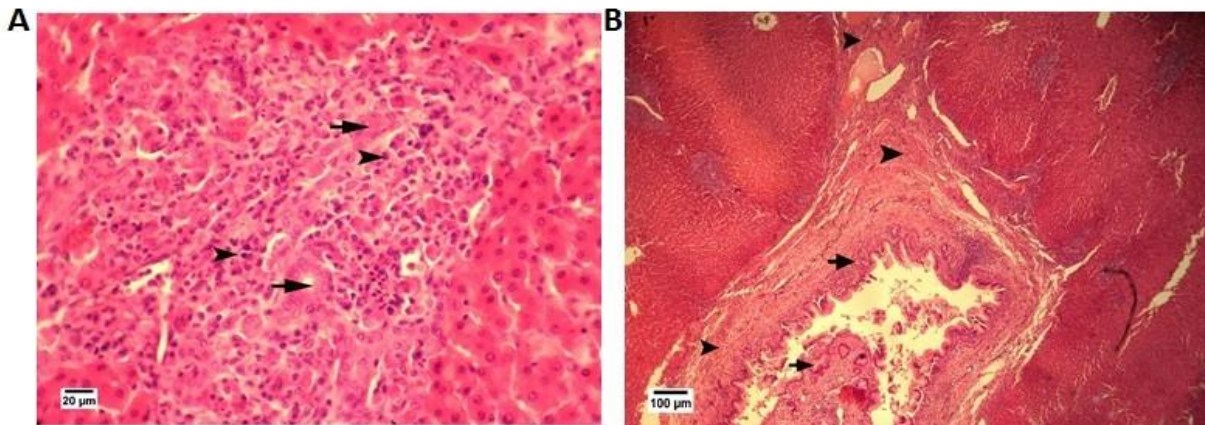
داده‌ها با میانگین±خطای معیار بیان شده‌اند. a, b, c, d. تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) در ردیف‌ها با حروف غیریکسان بیان شده است. #, *, ^, x. تفاوت معنی‌دار در ستون‌ها ($p < 0.05$) با علامت غیریکسان مشخص شده است. گروه ۱ (H) گوسفندان سالم بدون درمان، گروه ۲ (F) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان، گروه ۳ (F+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین، گروه ۴ (F+Cl) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با کلرسولون، گروه ۵ (F+Cl+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین و کلرسولون.

و درمان با کلروسولون (F+Cl) نکروز، التهاب، نفوذ بافت همبند و هایپرپلازی مجاری صفراوی نسبت به گروه‌های ۲ و ۳ کاهش معنی‌دار ($p < 0.05$)، را نشان داد (شکل ۴) و در نهایت کمترین میزان جراحات در گروه ۵ یعنی گروه مبتلا به فاسیولوزیس و درمان همزمان سیلیمارین و کلروسولون (F+Cl+S) مشاهده گردید که جراحات مشاهده شده از نظر میزان نکروز، التهاب، فیروز و هایپرپلازی مجاری صفراوی بصورت خفیف مشاهده گردید (شکل ۵). مقایسه آسیب‌های بافتی بین گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۵ ارائه شده است.

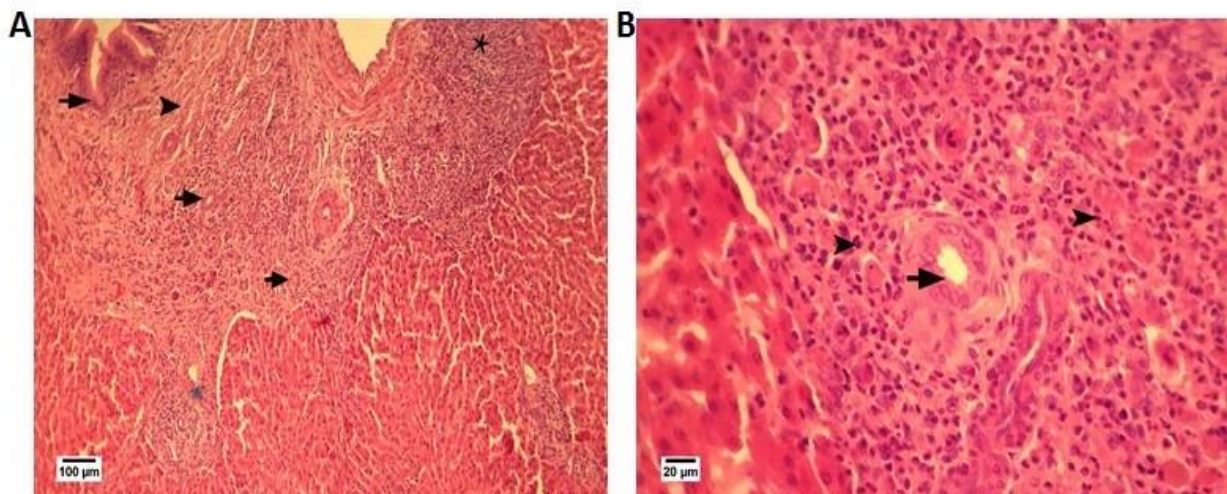
- اثرات سیلیمارین، کلرسولون و تجویز این دو بر تغییرات هیستوپاتولوژی: در آسیب‌شناسی بافتی کبد در گروه ۱ به‌عنوان گروه سالم (H)، هیچ‌گونه آسیب بافتی مشاهده نگردید (شکل ۱). در گروه ۲ به‌عنوان گروه مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان (F)، فیروز آشکار همراه با هایپرپلازی شدید مجاری صفراوی و نکروز گسترده هپاتوسیت‌ها به همراه نفوذ قابل توجه سلولهای التهابی تک هسته‌ای مشاهده گردید (شکل ۲). در گروه ۳ به‌عنوان گروه مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین (F+S)، جراحات ایجاد شده نسبت به گروه ۲ کمتر بود ولی این کاهش معنی‌دار نبود ($p > 0.05$) (شکل ۳). در گروه ۴ یعنی گروه مبتلا به فاسیولوزیس



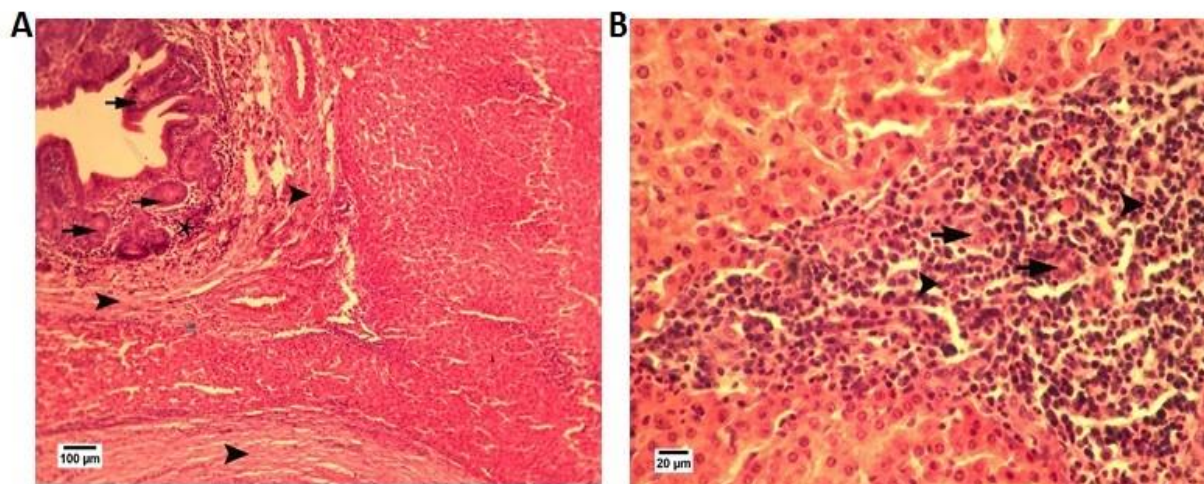
شکل ۱- مقطع هیستوپاتولوژی کبد در گروه ۱ (کنترل سالم). A: سیاهرگ مرکزی (پیکان) و هیاتوسیت‌ها (نوک پیکان) بصورت طبیعی و عاری از جراحت دیده می‌شود. B: سیاهرگ مرکزی (CV) و هیاتوسیت‌های سالم (پیکان) مشاهده می‌شود (H&E).



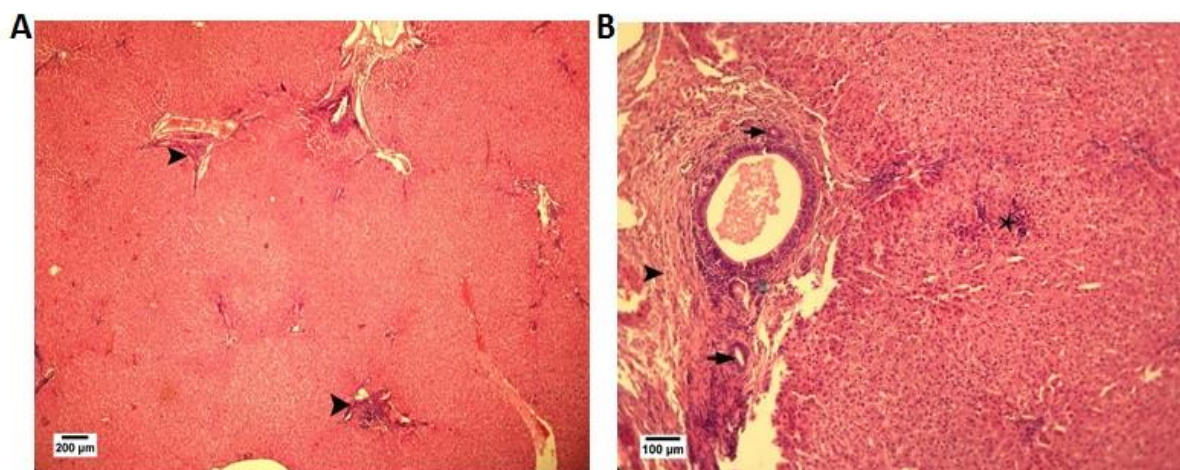
شکل ۲- مقطع هیستوپاتولوژی کبد در گروه ۲ (مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان). A: نفوذ شدید سلول‌های التهابی (نوک پیکان) و هایپرپلازی شدید مجاری صفراوی (پیکان) دیده می‌شود. B: نفوذ شدید بافت همبند (نوک پیکان) و مقطع فاسیولا (پیکان) مشاهده می‌شود (H&E).



شکل ۳- مقطع هیستوپاتولوژی کبد در گروه ۳ (مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین). A: نفوذ شدید سلول‌های التهابی (پیکان) و هایپرپلازی شدید مجاری صفراوی (پیکان) و فیروز (ستاره) دیده می‌شود. B: هایپرپلازی مجاری صفراوی (پیکان) و نفوذ شدید سلول‌های التهابی (نوک پیکان) مشاهده می‌شود (H&E).



شکل ۴- مقطع هیستوپاتولوژی کبد در گروه ۴ (مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با کلروسولون). A: فیبروز (نوک پیکان) و هایپرپلازی مجاری صفراوی (پیکان) دیده می‌شود. B: هایپرپلازی مجاری صفراوی (پیکان) و نفوذ سلول‌های التهابی (نوک پیکان) مشاهده می‌شود (H&E).



شکل ۵- مقطع هیستوپاتولوژی کبد در گروه ۵ (مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین و کلروسولون). A: فیبروز خفیف (نوک پیکان) دیده می‌شود. B: هایپرپلازی خفیف مجاری صفراوی (پیکان) و نفوذ خفیف سلول‌های التهابی (ستاره) و فیبروز خفیف (نوک پیکان) مشاهده می‌شود (H&E).

جدول ۵- درجه‌بندی ضایعات کبدی

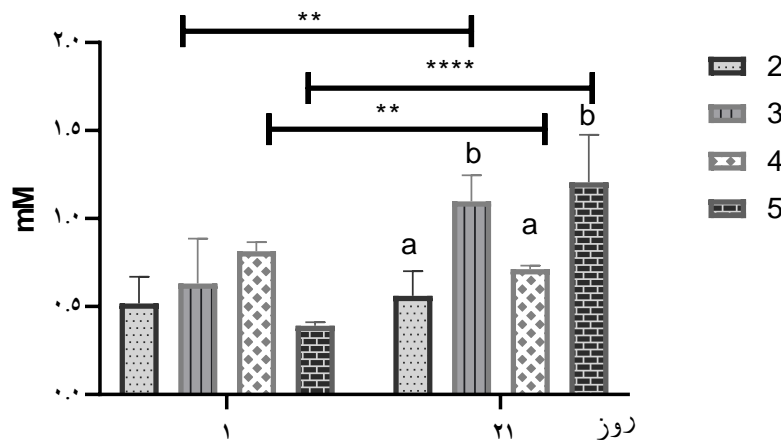
پارامتر	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴	گروه ۵
نکروز	۰/۱۶±۰/۰۴ ^a	۳/۳۷±۰/۰۵ ^b	۳/۰۵±۰/۰۵ ^b	۲/۱±۰/۰۳۵ ^c	۰/۸۷±۰/۰۳ ^{ad}
التهاب	۰/۱۶±۰/۰۳ ^a	۳/۵۷±۰/۰۸ ^b	۳/۲±۰/۰۱ ^b	۲/۳۴±۰/۰۱۳ ^c	۰/۸۷±۰/۰۱۵ ^{ad}
فیبروز	۰/۱۵±۰/۰۳ ^a	۳/۳۸۹±۰/۰۱ ^b	۳/۴۵±۰/۰۱۳	۲/۳۸±۰/۰۲۱ ^b	۰/۸۷±۰/۰۳ ^a
هایپرپلازی مجاری صفراوی	۰ ^a	۳/۳±۰/۰۱۸ ^b	۳/۲۴±۰/۰۴۱ ^b	۲/۲۳±۰/۰۱۲ ^c	۰/۷۵±۰/۰۰۳ ^a

a, b, c, d تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) در ردیف‌ها با حروف غیریکسان بیان شده است.

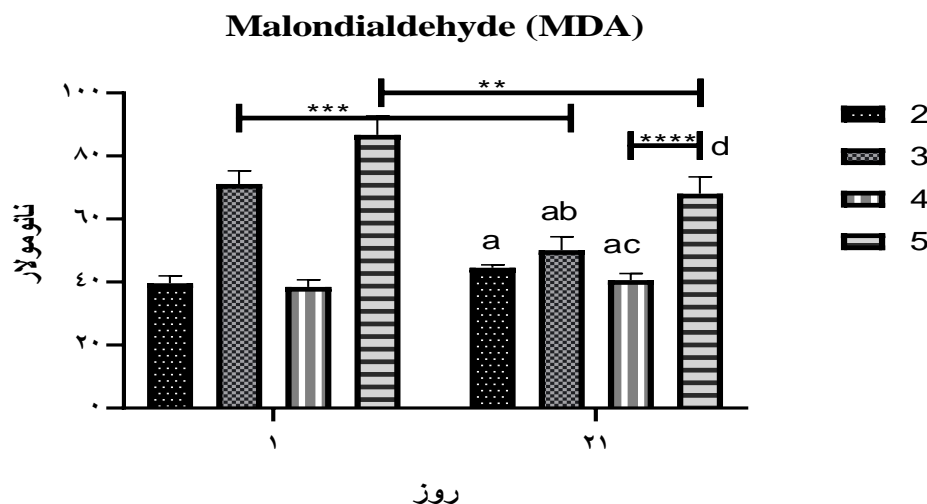
در اندازه‌گیری MDA در روز ۲۱ پس از درمان بین گروه‌های ۲ (F)، ۳ (F+S) و ۵ (F+CL+S) تفاوت معنی‌دار مشاهده شد ($p < 0/05$) (نمودار ۲). مقدار MDA در گروه‌های ۲ (F) و ۴ (F+Cl) افزایش پیدا کرد که این اختلاف در گروه ۴ نسبت به قبل از درمان معنی‌دار نبود ($p > 0/05$). در حالی که در گروه ۲ (F) این افزایش نسبت به قبل از درمان معنی‌دار بود ($p < 0/05$)، حال آنکه با تجویز سیلیمارین در گروه‌های ۳ (F+S) ($p < 0/001$) و ۵ (F+Cl+S) ($p < 0/01$) این شاخص با اختلاف معنی‌دار کاهش یافت.

- پارامترهای ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و مالون‌دی‌آلدئید مطابق نمودار ۱، از لحاظ ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) در گروه ۲ (F) بین روز اول و ۲۱ پس از درمان اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد. در گروه ۳ (F+S) و ۵ (F+CL+S) به ترتیب پس از ۲۱ روز درمان با سیلیمارین به تنهایی ($p < 0/01$) و سیلیمارین همراه با کلرسولون افزایش معنی‌دار TAC نسبت به روز اول ($p < 0/001$) نشان داده شد. این در حالی است که در گروه ۴ (F+CL) تجویز کلرسولون باعث کاهش معنی‌دار ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی گردید ($p < 0/01$).

Total Antioxidant Capacity (TAC)



نمودار ۱- مقایسه ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (میلی‌مولار)، در روز های اول و ۲۱. تمام داده‌ها با میانگین \pm خطای معیار بیان شده‌اند. تفاوت معنی‌دار بین گروهی در روز ۲۱ با اندیس a, b, c, d و تفاوت معنی‌دار بین قبل درمان (روز ۱) و پس از درمان (روز ۲۱) ($p < 0/05$)، ($p < 0/01$)، ($p < 0/001$)، ($p < 0/0001$) و ($p < 0/0001$) بیان شده است. گروه ۲ (F) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان، گروه ۳ (F+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین، گروه ۴ (F+Cl) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با کلرسولون، گروه ۵ (F+Cl+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین و کلرسولون.



نمودار ۲- مقایسه میزان مالون‌دی‌آلدیید (نانومولار) در روزهای اول و ۲۱. تمام داده‌ها با میانگین \pm خطای معیار بیان شده‌اند. تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها در روز ۲۱ ($p < 0.05$) با اندیس a, b, c, d و تفاوت معنی‌دار بین قبل درمان (روز ۱) و پس از درمان (روز ۲۱)، ($p < 0.05$), ($p < 0.01$), ($p < 0.001$) و ($p < 0.0001$) بیان شده است. گروه ۲ (F) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس بدون درمان، گروه ۳ (F+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین، گروه ۴ (F+Cl) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با کلرسولون، گروه ۵ (F+Cl+S) گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس و درمان با سیلیمارین و کلرسولون.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، جهت بهبود عوارض کبدی و اثرات آنتی‌اکسیدانی از تجویز سیلیمارین به همراه داروی ضد انگلی کلرسولون در بیماری فاسیولوزیس استفاده شد. از ویژگیهای مشخص فاسیولوزیس مزمن عملکرد غیر طبیعی کبد و کم خونی است که در تحقیقات پیشین گزارش شده است (Matanović *et al.*, 2007). تغییرات شاخص آسیب کبدی، التهاب مجاری صفراوی و کلستاز صفراوی که در گوسفندان مبتلا مشاهده گردیده است (Aflatouni *et al.*, 2020)، با یافته‌های پاتولوژیک کبدی تحقیق حاضر مطابقت دارد. علاوه بر این، نتایج حاصل از این مطالعه، شواهد بیوشیمیایی و هماتولوژیکی قابل اعتمادی را در بیماری فاسیولوزیس در گوسفندان نژاد سنگسری ارائه می‌نماید. استفاده بی‌رویه از داروی تریکلاندازول و بدنبال آن

ایجاد مقاومت به این دارو سبب شد که مارتینز والادرز و همکاران در سال ۲۰۱۴ از دو داروی کلرسولون و آلبندازول بصورت همزمان در درمان گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس علیه فلوک‌بالغ و نابالغ استفاده نمایند. هر چند که در تحقیق آنها از اثرات جانبی و اکسیداسیونی که در استفاده همزمان از کلرسولون و آلبندازول ایجاد می‌شود مطالعه‌ای صورت نگرفت (Martínez-Valladares *et al.*, 2014). مقادیر بالای MDA در پلاسمای گوسفندان آلوده، نشان دهنده پراکسیداسیون لیپید در کبد می‌باشد و به طور غیر مستقیم با افزایش رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو ارتباط دارد (Pérez-Rodríguez *et al.*, 2015). احتمالاً، قرار گرفتن طولانی مدت در معرض انگل‌ها می‌تواند عاملی در تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) باشد که سبب تخریب چربی‌های غیر اشباع شده و تشکیل MDA

آلوده نسبت به گروه سالم کاهش و مقادیر پروتئین تام افزایش یافت (جدول شماره ۴). استفاده همزمان کلرسولون و سیلیمارین حتی در آغاز مطالعه (روز ۷ درمان) نیز تا حدودی مؤثر بود. با افزایش میزان آلبومین و گلبول‌های قرمز خون، ارسال دارو به ارگان هدف افزایش می‌یابد و سبب بهبود ارتباط تداخل دارویی در فارماکوکینتیک دارو می‌شود. افزایش قابل ملاحظه‌ی آلبومین و کاهش پروتئین تام در پایان این درمان در روز ۲۱ در گروه ۵ (F+S+CL) مشاهده گردید که نشان دهنده بهبود آسیب کبدی و کاهش میزان هایپرپلازی مجاری صفراوی، کاهش التهاب و فیروز می‌باشد و این نتایج تقریباً مشابه گروه سالم بود (شکل ۵). همچنین بیلی‌روبین تام به شکل چشم‌گیری در گروه گوسفندان آلوده بالاتر از گروه سالم بود ($p < 0.05$). افزایش تولید بیلی‌روبین احتمالاً به دلیل سموم همولیتیک مترشحه توسط *فاسیولا هپاتیکا* در کبد می‌باشد (Boone et al., 2005). با تجویز کلرسولون و سیلیمارین و از بین رفتن انگل و ترمیم بافت کبد مقادیر بیلی‌روبین تام در روز ۲۱ کاهش یافته است ($p < 0.05$). روند شروع بهبودی در آغاز درمان (روز ۷) قابل توجه بود و مقادیر متوسط فاکتورهای مورد مطالعه در روز ۲۱ پس از انجام آزمایشات تقریباً مشابه با گروه سالم شد (جدول ۱). با مشاهده نتایج در روز ۲۱، گروه‌هایی که کلرسولون دریافت کردند کاهش حجم گلبول‌های قرمز را نشان دادند ولی در گروه مبتلا بدون درمان، افزایش حجم گلبول‌های قرمز مشاهده گردید. کاهش تعداد گلبول‌های سفید در گروه‌های مختلف مبتلا به فاسیولوزیس در زمان‌های مختلف نشان می‌دهد که این داروها تأثیری بر تعداد گلبول‌های سفید نداشته‌اند.

گردد. در مطالعه حاضر در گروه‌های ۲ و ۴، پس از ۲۱ روز میزان پراکسیداسیون لیپیدی بافت بدون تغییر بود و با تجویز سیلیمارین از افزایش پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری شد. میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌ها در گروه‌های ۲ و ۴ کاهش یافت، در حالی که در گروه‌های ۵ و ۳ ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی با تجویز سیلیمارین افزایش یافت. از طرف دیگر استفاده همزمان از داروهای ضد انگل مانند ایورمکتین و کلرسولون (Rehbeini and Visser, 1999)، با ایجاد سمیت دارویی، سبب تأخیر در ترمیم یا حذف کبد در کشتارگاه شده و بقایای دارویی در حیوانات کشتار شده می‌گردد (Riviere and Papich, 2018). با توجه به افزایش مقاومت دارویی متعاقب استفاده زیاد از گروه بنزیمیدازول‌ها، بکارگیری ترکیبات دارویی از گروه‌های مختلف ممکن است یک رویکرد مناسب جهت به تأخیر انداختن روند ایجاد مقاومت باشد (Riviere and Papich, 2018). به نظر می‌رسد تحقیقات بیشتری جهت کاهش سمیت داروهای ضد فلوک کبدی در درمان بیماری فاسیولوزیس و آسیب بافت کبدی حاصل از آن ضروری باشد. تحقیقات پیشین نشان دهنده افزایش پروتئین تام سرم و کاهش آلبومین سرم در گوسفند مبتلا به *F. hepatica* می‌باشد (Matanović et al., 2007). روند کاهش آلبومین خون که به دنبال آسیب‌های کبدی حاد و مزمن در بیماری فاسیولوزیس ایجاد می‌شود منجر به انسداد یا التهاب مجاری صفراوی، کم‌خونی، تخریب و فیروز بافت کبدی می‌گردد (Machicado et al., 2016; Matanović et al., 2007). در این مطالعه مقادیر آلبومین در روز اول انجام آزمایشات به طور چشمگیری در گروه‌های

صحت یافته‌های پاتولوژیکی در مطالعه حاضر با آنالیزهای بیوشیمیایی نیز تأیید گردید (جدول ۲). نتایج پاتولوژیکی مؤید تغییرات چشمگیری در روند بهبودی پس از درمان با سیلیمارین در گروه ۳ و همچنین درمان با کلرسولون در گروه ۴ نمی‌باشد (شکل ۱ تا ۴)، در حالی که روند کاهش ارتشاح سلول‌های ایمنی، هایپرپلازی مجاری صفراوی و فیروز به دنبال تجویز همزمان این دو دارو قابل ملاحظه بود (شکل ۵). سیلیمارین و کلرسولون به تنهایی تا اندازه‌ای مؤثر بر بهبود برخی از فاکتورهای بیوشیمیایی بودند، اما تجویز همزمان این دو دارو نسبت به استفاده هر یک از داروها به تنهایی در بهبود آسیب هیستوپاتولوژیک کبدی ارجحیت داشت. استفاده‌ی همزمان سیلیمارین و کلرسولون سبب حذف کامل انگل‌ها و از بین رفتن تخم آنها گردید. التیام جراحات و آسیب‌های کبدی نشان داد که استفاده‌ی سیلیمارین اثر تداخلی آنتاگونیستی با فعالیت ضد انگلی کلرسولون ندارد و از طرفی سبب تقویت اثر ضد انگلی کلرسولون می‌گردد. نتایج هیستوپاتولوژیک این مطالعه با یافته‌های بیوشیمیایی همخوانی داشته و جهت ارزیابی اثرات حفاظتی کبد و ضد انگلی داروها مفید بوده است. بر اساس آخرین اطلاعات نویسندگان مقاله حاضر، این تحقیق اولین گزارش از تأثیر حفاظتی و ضد انگلی استفاده همزمان سیلیمارین و کلرسولون علیه فاسیولا هپاتیکا گوسفندان از نژاد سنگسری می‌باشد. این مطالعه همچنین تأیید کرد که مقادیر آلبومین، پروتئین تام و بیلی‌روبین تام شاخص‌های قابل اعتمادی در فاسیولوزیس گوسفندان هستند که می‌تواند برای تأیید آلودگی انگلی مزمن مورد استفاده قرار گیرد. در تحقیقی

که توسط مصطفی صالح در سال ۲۰۰۸ بر میزان استرس اکسیداتیو در گوسفند مبتلا به فاسیولوزیس صورت گرفت مشخص گردید که غلظت هموگلوبین، آلبومین پلاسما، گلوکاتیون خون کاهش و میزان مالون‌دی‌آلدید پلاسما نیز افزایش یافته است که با داده‌های این تحقیق در گروه ۲ همخوانی دارد (Saleh, 2008).

پراکسیداسیون لیپیدها با شدت عفونت انگلی، با فیروز مجاری صفراوی و آسیب کبدی مرتبط می‌باشد. آلبومین پلاسما یک پروتئین فاز حاد منفی است و سنتز آن در شرایط عفونت و آسیب کبدی کاهش می‌یابد (Saleh, 2008). با این حال، شواهد قوی نشان می‌دهد که آلبومین به دلیل داشتن گروه‌های تیول، اصلی‌ترین و مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان خارج سلولی است (Saleh, 2008). افزایش پراکسیداسیون لیپیدها در گردش خون نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو در فاسیولوزیس مزمن گوسفند ممکن است یک سندرم سیستماتیک باشد و سایر بافت‌های خارج کبدی تحت تأثیر قرار گیرند (Saleh, 2008). همبستگی مشاهده شده بین پراکسیداسیون لیپیدهای پلاسما و نشانگرهای زیستی عملکرد کبد به طور کلی قابل توجه بود و ممکن است اطلاعات خوبی در مورد پاتوژنز عفونت *F. hepatica* در گوسفندان ارائه نماید (Saleh, 2008). این نتایج نشان می‌دهد که سیلیمارین سبب کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدی در گروه‌های ۳ و ۵ شد و سمیت ناشی از کلرسولون را در جهت تولید رادیکال‌های آزاد، با واسطه افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، کاهش داد. در تحقیقی که در سال ۲۰۱۶ بر میزان پروتئین تام، آلبومین، MDA، و TAC در گوسفندان سالم و آلوده به کیست هیدراتیلد، سیستمی سرکوس تنی‌کولیس و

این نتایج نشان می‌دهد که استفاده از سیلیمارین با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش میزان استرس اکسیداتیو، ترمیم کبد و بهبود فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژیکی در گوسفندان مبتلا به فاسیولوزیس سبب افزایش اثر کلرسولون از لحاظ تداخل فارماکوکینتیکی می‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان از همکاری و حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران در اجرای این تحقیق قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

سیستی سرکوس / اویس صورت گرفت، کاهش میزان غلظت TAC و آلبومین و افزایش معنی‌دار میزان پروتئین تام و MDA نشان داده شد (Omidi *et al.*, 2016). به احتمال زیاد، آنتی‌اکسیدان‌ها در طی استرس اکسیداتیو ناشی از وجود انگل مصرف شده‌اند و میزان لیپیدپراکسیداسیون افزایش یافت که با یافته‌های این تحقیق مطابقت دارد (Omidi *et al.*, 2016). مقادیر MDA در گروه‌های مبتلا به فاسیولوزیس نسبت به گروه سالم افزایش یافته است که این مقادیر بدنبال تجویز کلرسولون نیز روند افزایشی را نشان داده است ($p < 0.05$). استفاده از کلرسولون در درمان فاسیولوزیس گوسفندان سبب افزایش MDA می‌شود که سیلیمارین سمیت ناشی از مصرف کلرسولون را کاهش داده است. توصیه می‌شود که در تحقیقات بعدی از یافته‌های سلولی و مولکولی نیز جهت تعیین نوع تداخل دارویی کلرسولون و سیلیمارین و مکانیسم عمل این داروها، در کبد بررسی گردد.

منابع

- Aflatouni, M., Panahi, N., Mortazavi, P., Shemshadi, B. and Kakoolaki, S. (2020). Hepatoprotective activity of silymarin in combination with clorsulon against *Fasciola hepatica* in naturally infected sheep. *Kafkas University Veteriner Fakulty Dergisi*, 26(2): 79-285.
- Ale-Ebrahim, M., Eidi, A., Mortazavi P., Tavangar, S.M. and Minai Tehrani, D.T. (2015). Hepatoprotective and antifibrotic effects of sodium molybdate in a rat model of bile duct ligation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29: 242-246.
- Alvarez, S., Mainar, J., Perez, G. and Rojo, V. (2006). Resistance of *Fasciola hepatica* to triclabendazole and albendazole in sheep in Spain. *Veterinary Record*, 159(13): 424.
- Boone, L., Meyer, D., Cusick, P., Ennulat, D., Bolliger, A.P., Everds, N., et al. (2005). Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(3): 182-188. [In Persian]
- Dehghan, A., Ghasrodashti, A.R., Esfandiari, A., Mohebbi-Fani, M., Hoshyar, M.B. and Nayeri, K. (2011). Hepatoprotective effect of silymarin during negative energy balance in sheep. *Comparative Clinical Pathology*, 20(3): 233-238.

- Feher, J. and Lengyel, G. (2012). Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(1): 210-217.
- Imani, B.A. and Cherghi, S.H. (2016). Coprologic survey on ruminant's fasciolosis in east Azerbaijan province during 2014-2015. *Veterinary Clinical Pathology*, 1(2): 109-119. [In Persian]
- Keiser J., Veneziano V., Rinaldi L., Mezzino L., Duthaler, U. and Cringoli, G. (2010). Anthelmintic activity of artesunate against *Fasciola hepatica* in naturally infected sheep. *Research in Veterinary Science*, 88(1): 107-110.
- Machicado, C., Machicado, J.D., Maco, V., Terashima, A. and Marcos, L.A. (2016). Association of *Fasciola hepatica* infection with liver fibrosis, cirrhosis, and cancer: a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(9): e0004962.
- Martínez-Valladares, M., Cordero-Pérez, C., Rojo, V. and Francisco, A. (2014). Efficacy of an anthelmintic combination in sheep infected with *Fasciola hepatica* resistant to albendazole and clorsulon. *Experimental Parasitology*, 13659-13662.
- Matanović, K., Severin, K., Martinković, F., Šimpraga, M., Janicki, Z. and Barišić, J. (2007). Hematological and biochemical changes in organically farmed sheep naturally infected with *Fasciola hepatica*. *Parasitology Research*, 101(6): 1657-1661.
- Merachew, W. and Alemneh, T. (2020). Review on Triclabendazole Resistance in *Fasciola*. *Journal of Veterinary Science Medicine*, 8(1): 211-216.
- Nematollahi, A., Habashizadeh, M., Rafat, S.A. and Moghaddam, G. (2020). Retrospective survey of abundance nematodes in digestive tract of sheep in East Azerbaijan and calculation of correlation between EPG and humidity in mentioned regions. *Veterinary Clinical Pathology*, 13(4): 329-340. [In Persian]
- Nematollahi, A. and Jaafari, R. (2013). Alteration in serum biochemical values of sheep infested by gastrointestinal nematodes. *Veterinary Clinical Pathology*, 6(24):1697-1701. [In Persian]
- Omidi A., Sabzevari S. & Nazifi S. (2016). Alterations of some acute phase proteins, and antioxidant status in sheep following natural infection with some metacestodes, and *Sarcocystis* spp. *Science Parasitology*, 17(1): 16-25.
- Pérez-Rodríguez, L., Romero-Haro, A.A., Sternalski, A., Muriel, J., Mougeot, F., Gil, D., et al. (2015). Measuring oxidative stress: the confounding effect of lipid concentration in measures of lipid peroxidation. *Physiological and Biochemical Zoology*, 88(3): 345-351.
- Rehbein, S. and Visser, M. (1999). Efficacy of an injectable ivermectin/clorsulon combination against *Fasciola hepatica* in sheep. *British Medical Journal Publishing Group*, 162(3-4): 278-284.
- Riviere, J.E. and Papich, M.G. (2018). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 10th ed., USA: North Carolina, John Wiley & Sons, pp: 1068-1093
- Saadati, D., Nabavi, R., Moradi, M. and Rasekh, M. (2019). A survey of gastrointestinal parasitic fauna of Baluchi sheep in Sistan region and its mapping using the Geographic Information System (GIS). *Veterinary Clinical Pathology*, 13(2): 163-176. [In Persian]
- Saleh, M.A. (2008). Circulating oxidative stress status in desert sheep naturally infected with *Fasciola hepatica*. *Veterinary Parasitology*, 154(3-4): 262-269.
- Serafini, M. and Del Rio, D. (2004). Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report*, 9(3): 145-152.