

بررسی اثرات داروی آنتولول بر عملکرد رشد، تلفات آسیتی، وضعیت آنتی‌اکسیدانی و برخی فراسنجه‌های خونی در جوجه‌های گوشتی تحت آسیت القایی

مختار فتحی^{1*} - محمد حیدری²

تاریخ دریافت: 1394/03/19

تاریخ پذیرش: 1394/08/26

چکیده

به منظور بررسی تأثیر داروی کاهنده فشار خون آنتولول بر آسیت، 600 قطعه جوجه یکروزه سویه راس در قالب یک طرح کاملاً تصادفی به 4 تیمار (شاهد مثبت، شاهد منفی، آنتولول در دو سطح 30 و 60 پی‌پی‌ام) و 5 تکرار و 30 قطعه جوجه در هر تکرار اختصاص یافتند. پرندگان تیمار شاهد مثبت در دامی نرمال و بدون هر گونه دارویی پرورش یافتند. سایر پرندگان برای القاء آسیت تحت برنامه ویژه دمایی سرد قرار گرفتند. داروی آنتولول در سه سطح 0، 30 و 60 پی‌پی‌ام از روز 14 به جیره پایه پرندگان تحت برنامه دمایی سرد اضافه شدند. فراسنجه‌های تعداد گلبول قرمز، هماتوکریت، هموگلوبین، شمارش گلبول‌های سفید، فعالیت آنزیم‌های ALT، AST، LDH و فراسنجه‌های تنش اکسیداتیو از قبیل MDA، TAS، آنزیم‌های GPX، SOD و فراسنجه‌های گلوکز، پروتئین، تری‌گلیسیرید، کلسترول و HDL اندازه‌گیری شدند. فراسنجه‌های عملکردی افزایش وزن بدن، خوراک مصرفی و ضریب تبدیل خوراکی نیز به صورت هفتگی و از هفته سوم اندازه‌گیری شدند. تلفات نیز به طور روزانه ثبت و برای تفکیک دلیل مرگ و مشخص نمودن تلفات آسیتی، تشریح شدند. در روز آخر آزمایش (روز 49) از هر تکرار، 2 پرنده انتخاب و بعد از کشتار و جدا سازی قلب، شاخص آسیتی محاسبه گردید. تجویز آنتولول (هر دو سطح)، به طور معنی‌داری سبب بهبود عملکرد، کاهش شاخص آسیتی و کاهش تلفات آسیتی، پرندگان تحت آسیت القایی شد. کاهش فعالیت آنزیم LDH در پرندگان مصرف‌کننده آنتولول نیز معنی‌دار بود. نتیجه‌گیری اینکه، از سطح 60 پی‌پی‌ام آنتولول می‌توان برای بهبود عملکرد و کاهش تلفات آسیتی به طور موفقیت آمیزی استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: آنتولول، آسیت، جوجه‌های گوشتی، عملکرد، فراسنجه‌های خونی، وضعیت آنتی‌اکسیدانی.

مقدمه

نقص در بچه راست قلب، گرفتگی سپاهرگ مرکزی، خارج شدن مایعات عمدتاً به حفره شکمی و ناحیه پری کاردیوم قلب می‌باشد و در نهایت مرگ در اثر ناتوانی قلب رخ می‌دهد. میزان مرگ و میر ناشی از آسیت در جوجه مرغ‌های گوشتی 5 درصد و در جوجه خروس‌های گوشتی، 20 درصد تخمین زده شده است (3).

در شرایط هایپوکسمیا، فشار نسبی کم اکسیژن می‌تواند منجر به افزایش تعداد گلبول‌های قرمز، هماتوکریت و هموگلوبین خون و لذا سبب افزایش مقاومت عروق خونی به جریان خون شود بنابراین با کاهش مقاومت عروق ششی توسط گشاد کننده‌های عروق می‌توان سبب کاهش فشار خون ریوی و در نهایت کاهش برون‌دهی قلب شد و از بروز ناهنجاری افزایش فشار خون ریوی جلوگیری نمود (1، 5، 13، 16 و 22). بنابراین پیشنهاد می‌شود یکی از راهکارهای پیشنهادی برای کاهش مشکلات افزایش فشارخون ریوی و آسیت، استفاده از داروهای کاهنده فشار خون است.

آنتولول یک داروی کاهنده فشار خون است که از طریق غیرفعال کردن گیرنده‌های بتا‌آدرنرژیک عمل نموده و با ممانعت از

در دهه‌های اخیر، انتخاب ژنتیکی در جوجه‌های گوشتی برای حداکثر نمودن سرعت رشد، سبب افزایش تقاضای بافت‌ها برای اکسیژن شده است. از طرفی، به موازات این افزایش تقاضا برای اکسیژن، سیستم قلبی و عروقی این پرندگان توسعه کافی نیافته است به طوری که دستگاه قلب و شش آنها برای جبران دسترسی به اکسیژن، مجبور به پرکاری خواهند شد بنابراین، تغییرات آناتومیکی و فیزیولوژیکی در بافت‌های درگیر از جمله بافت قلب، شش‌ها، کبد رخ خواهد داد و متعاقباً پرنده به عارضه آسیت مبتلا می‌گردد (7). بنابراین پیشنهاد شده است که سندرم آسیت اساساً به وسیله هایپوکسمیا و به دنبال سلسله‌ای از عوامل شامل افزایش خروجی قلب، افزایش فشار خون ریوی، افزایش فشار خون بطن راست، هایپرتروفی بطن راست،

1- استادیار علوم دامی، گروه کشاورزی، دانشگاه پیام نور،

2- مربی علوم دامی، گروه کشاورزی، دانشگاه پیام نور.

(* - نویسنده مسئول: Email: fathi_mokhtar@yahoo.com)

انتخابی، بعد از خونگیری، کشتار و قلب آنها بعد از مشاهده وضعیت ناحیه پریکاردیوم برداشته شد و بطن‌ها از دهلیز به صورت دقیق جدا گردید سپس بطن راست از بطن چپ از ناحیه سپتوم جدا و بعد از توزین، نسبت RV/TV^4 محاسبه شد. نسبت‌های بالاتر از 0/27 را به عنوان آسیب ثبت می‌شد. لازم به ذکر است که تلفات نیز به صورت روزانه ثبت شد و تلفات برای بررسی دلیل مرگ و نارسایی‌های قلبی کالبد گشایی شدند. مشاهده یک یا چند مورد از علائم زیر در پرندگان تلف شده را در دسته تلفاتی آسیبی ثبت شدند.

1- هایپرتروفی بطن راست و نسبت وزن بطن راست به کل بطن‌ها 2- کبد ورم کرده، ترد و شکننده 3- مایع زرد رنگ، کلوییدی و روشن در محوطه شکمی (8).

برنامه دمایی برای القای آسیب

دمای سالن تحت برنامه سرمایی در روز 14، دمای سالن روی 25 درجه سانتی‌گراد تنظیم شد و هر روز 1/5 درجه سانتی‌گراد از دمای سالن کاسته شد به طوری که دمای سالن در روز 21 به حداکثر 15 درجه سانتی‌گراد رسید. و این دما برای این سالن تا روز آخر آزمایش بین 10-15 درجه سانتی‌گراد ثابت نگه داشته شد (6).

مطالعات آزمایشگاهی

روش اندازه‌گیری غلظت‌های پلاسمایی فراسنجه‌های خونی و فعالیت آنزیم‌های غیر عملکردی پلاسما

اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی مربوط به آزمایشات فراسنجه‌های خونی (گلبول قرمز، گلبول سفید، هماتوکریت، گلوکز، پروتئین، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL^5)، کلسترول) و فعالیت آنزیم‌های (آلانین آمینوترانسفراز (ALT^6)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST^7) و لاکتات دهیدروژناز (LDH^8)) در آزمایشگاه پاستور کرمانشاه و توسط دستگاه اتوآنالایزر ساخت آمریکا مدل (RA 1000) انجام شد.

روش اندازه‌گیری سطح مالون دی‌آلدیید (MDA^9) در پلاسما

برای اندازه‌گیری مالون دی‌آلدیید، 500 میکرو لیتر پلاسما و 3

انقباض عروق، سبب انبساط پذیری عروق و کاهش فشار خون می‌گردد (9). هم‌چنین پیشنهاد کرده‌اند که آنتولول می‌تواند با تأثیر گذاشتن بر کلیه‌ها، از تولید مقادیر بالای آنجیوتنسنین II جلوگیری نماید و از این طریق می‌تواند مانع از انقباض عروق و افزایش فشار خون می‌شود (18).

بنابراین هدف اهلی از انجام این تحقیق، بررسی اثرات داروی آنتولول بر کاهش مشکلات ناشی از عارضه افزایش فشار خون ریوی بود.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش، تعداد 600 قطعه جوجه گوشتی نر یک روزه از سویه راس 308 استفاده شدند. این جوجه‌ها از یک مزرعه بزرگ پرورش جوجه گوشتی به صورت بسیار همگن از لحاظ وزن انتخاب شده و به طور کاملاً تصادفی در 4 تیمار با 5 تکرار و 30 قطعه جوجه برای هر تکرار تقسیم شدند. جوجه‌های مورد آزمایش، برای القای سندرم افزایش فشار خون ریوی (آسیت) و ایجاد نارسایی قلبی - عروقی، در دمای سرد تحت برنامه دمایی ویژه‌ای قرار گرفتند. 4 تیمار آزمایشی عبارت بودند از: 1- تیمار شاهد مثبت (تحت شرایط دمایی نرمال)، تغذیه شده با جیره غذایی پایه و بدون افزودن هرگونه دارویی، 2- تیمار شاهد منفی (تحت شرایط دمایی سرد)، تغذیه شده با جیره غذایی پایه و بدون هرگونه دارویی، 3- تیمار دمایی سرد، تغذیه شده با جیره غذایی پایه دارای 30 پی پی ام آنتولول، 4- تیمار دمایی سرد، تغذیه شده با جیره غذایی پایه دارای 60 پی پی ام آنتولول.

پرندگان در طول آزمایش، دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. همه جوجه‌ها با یک جیره آردی آغازین بر پایه ذرت - سویا (حاوی 3000 کیلوکالری انرژی و 22/5 درصد پروتئین خام) تا سن 21 روزگی و بعد از آن با جیره رشد (حاوی 3100 کیلوکالری انرژی و 19/5 درصد پروتئین خام) تغذیه شدند (جدول 1). از روز 14 آزمایش تیمارهای مختلف مورد نظر اعمال شدند. مقدار خوراک مصرفی، افزایش وزن و ضریب تبدیل از هفته سوم اندازه‌گیری و محاسبه گردید. در روز 49، پس از 3 ساعت گرسنگی دو جوجه از هر قفس به طور تصادفی انتخاب و از هر کدام دو نمونه خونی از سیاهرگ بال گرفته شد. یکی از نمونه‌ها در سرنگ‌ها های حاوی ماده ضد انعقاد $EDTA^1$ وارد شدند و برای پارامترهای خونی RBC^2 و WBC^3 استفاده شد. نمونه دیگر بلافاصله سانتریفیوژ شده و پلاسمای به دست آمده در دمای 20- تا زمان آزمایشات فراسنجه‌های خونی نگهداری شدند. پرندگان

- 1- Ethylene-DiamineTetra-Acetic acid (EDTA)
- 2- Red Blood Cell (RBC)
- 3- White Blood Cell (WBC)

4- Right Ventricle /Total Ventricle (RV/TV)

5- High density lipoprotein (HDL)

6- Alanine transaminase (ALT)

7- Aspartate transaminase (AST)

8- Lactate dehydrogenase (LDH).

9- Malondialdehyde (MDA)

تأثیر تیمارهای آزمایشی مختلف در جدول 2 ارائه شده است. همچنان که در این جدول مشاهده می‌شود، تجویز آنتولول در هر دو سطح 30 و 60 پی پی ام، سبب بهبود معنی‌داری در ضریب تبدیل و افزایش وزن حاصله در پرندگان تحت استرس سرمایی شد به طوری که اختلاف معنی‌داری با تیمار شاهد مثبت نداشتند و آنتولول توانسته به طوری معنی‌داری افت عملکرد ناشی از استرس سرمایی را بهبود بخشد.

در این پژوهش، القاء آسیت به روش سرما سبب کاهش معنی‌دار وزن حاصله و افزایش ضریب تبدیل خوراک شد (جدول 2). هم‌چنین، استرس سرمایی، سبب افزایش معنی‌دار شاخص آسیتی RV/TV و تلفات آسیتی گشت (جدول 3) که این نشان از القاء موفقیت آمیز آسیت بود. این یافته‌ها با گزارشات سایر پژوهش‌ها مطابقت دارد (1، 3، 5، 8 و 15). تجویز آنتولول سبب افزایش وزن حاصله و بهبود ضریب تبدیل خوراک شد به طوری که عملکرد پرندگان پرورش یافته در دمای سرد که آنتولول دریافت کرده بودند، مشابه عملکرد پرندگان پرورش یافته در دمای نرمال بود (جدول 2). آنتولول به عنوان یک غیرفعال کننده مؤثر و مهم گیرنده‌های بتا آدرینرژیک⁵ عمل می‌نماید و به طور مؤثری از تأثیر و عمل هورمون‌های آدرنالین و نورآدرنالین جلوگیری می‌کند (18) و می‌تواند سبب کاهش احتیاجات انرژی برای نگهداری شود. به عبارتی دیگر، آنتولول می‌تواند اثرات استرس محیطی بر احتیاجات انرژی را خنثی نموده و با هدایت انرژی به سمت تولید، سبب افزایش وزن حاصله و بهبود ضریب تبدیل خوراک شود (17).

هم‌چنین، گزارش شده است که آنتولول در موش می‌تواند سبب بهبود خون‌رسانی به روده کوچک و بخصوص ناحیه ژژنوم گردد و سبب افزایش عملکرد این ناحیه از دستگاه گوارش گردد. هم‌چنین آنتولول از سیستم اعصاب اینتروسیت‌ها حفاظت می‌کند (2). هم‌چنین گزارش شده است که تجویز 2/5 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن زنده در خرگوش، سبب بهبود عملکرد و مرفولوژی ناحیه ژژنوم روده کوچک شد (21). هم‌چنین، داده‌های موجود در جدول 3، نشان می‌دهد که آنتولول توانست به طوری معنی‌داری شاخص آسیتی (نسبت وزن بطن راست به وزن کل بطن‌ها) و هم‌چنین تلفات ناشی از آسیت را در مقایسه با تیمار شاهد منفی کاهش دهد ($P < 0/05$). اما علی‌رغم این تأثیر مثبت آنتولول، تلفات ناشی از آسیت و شاخص آسیتی RV/TV در مقایسه با تیمار شاهد مثبت، همچنان به طور معنی‌داری بالا بودند. هم‌زمان با بهبود عملکرد رشد، آنتولول سبب کاهش نسبت وزن بطن راست به کل بطن‌ها و کاهش تلفات ناشی از آسیت شد (جدول 3).

این نتایج با گزارش پژوهش سایر محققین مطابقت دارد (17، 19 و 20). آنتولول در بیماران نارسایی قلبی، می‌تواند سبب کاهش

میلی لیتر اسید فسفریک 1 درصد مخلوط شده و بعد از ورتکس، 1 میلی لیتر محلول تیو باربیتوریک اسید 0/6 درصد به لوله آزمایش اضافه شد و به مدت 45 دقیقه در داخل یک بن ماری در حال جوش قرار داده شد. سپس لوله آزمایش را زیر آب سرد خنک کرده، به میزان 3 میلی لیتر N- بوتانل اضافه نموده و به مدت یک الی دو دقیقه ورتکس نموده و سپس به مدت 10 دقیقه با دور 3000 rpm سانتریفیوژ نموده و پس از جدا کردن فاز آلی (محلول رویی)، اندازه گیری جذب نوری در طول موج 532 نانومتر در مقابل بوتانل به عنوان بلانک انجام گرفته و نتایج حاصل پس از انتقال به منحنی استاندارد، غلظت مالون دی آلدید سرمی نمونه‌ها تعیین گردید.

روش اندازه‌گیری فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز (GPx¹)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD²) در پلاسما

فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز، نیز با استفاده از خون تام دارای ماده ضد انعقاد EDTA که با محلول درابکین رقیق شده بود، اندازه‌گیری شد. کاهش در جذب در طول موج 340 و 5050 نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. در این آزمایش نیز از کیت تجاری راندوکس - رانسود³ استفاده گردید.

روش اندازه‌گیری ظرفیت ضد اکسیدانی (TAS⁴) پلاسما

از پلاسماهای فریز شده، برای اندازه‌گیری ظرفیت ضد اکسیدانی پلاسما استفاده شد و کیت اندازه‌گیری وضعیت تام ضد اکسیدانی متعلق به آزمایشگاه‌های راندوکس مورد بود.

تبدیل داده‌ها، طرح آزمایشی و تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های مربوط به تلفات و نسبت RV/TV قبل از آنالیز آماری، توسط تبدیل آرک سین نرمال و سپس اعداد تبدیل شده برای آنالیز استفاده شدند. داده‌های مربوطه با استفاده از رویه GLM، نرم افزار SAS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میانگین‌ها با استفاده از آزمون توکی در سطح معنی‌داری 5 درصد با هم مقایسه شدند.

نتایج و بحث

عملکرد، نسبت RV/TV و مرگ و میر ناشی از آسیت

مصرف خوراک، افزایش وزن و ضریب تبدیل غذایی مربوط به

1- Glutathione peroxidase (GPX)

2- Superoxide dismutase (SOD)

3- RANDOX Laboratories Ltd., Ardmore, Diamon Road, Crumlin, Co. Antrim, United Kingdom, BT29 4QY

4- Total antioxidant status (TAS)

5- Beta-adrenergic blocker

20). علاوه بر این، آنتولول می‌تواند از طریق غیرفعال کردن گیرنده‌های بتاآدرنرژیک و با ممانعت از انقباض عروق، سبب انبساط عروق و کاهش فشار خون می‌گردد (9).

نیازهای انرژی بافت میوکاردیوم شود و از این طریق می‌تواند سبب کاهش اندازه و مانع از هایپرتروفی قلب شود. هم‌چنین آنتولول سبب کاهش سیستول بطنی و کاهش خروجی قلب می‌شود نتیجه آن کاهش فشار خون ریوی و کاهش مشکلات قلبی-عروقی است (19) و

جدول 1 - ترکیب جیره های غذایی آزمایشی پایه

Table 1-Composition of experimental basal diets

مواد خوراکی (%) Ingredients (%)	جیره آغازین (1-21 روزگی) Starter diet (1-21 days)	جیره رشد (22-49 روزگی) Starter diet (22-49 days)
ذرت Corn	52.00	53.00
کنجاله سویا (48% پروتئین) Soybean meal (48% protein)	35.00	37.00
گلوتن ذرت Corn gluten	5.00	0.00
روغن سویا Soybean oil	3.50	5.80
دی کلسیم فسفات Dicalcium phosphate	1.75	1.55
سنگ آهک Ground Limestone	1.40	1.20
پیش مخلوط ویتامین ¹ Vitamin premix 1	0.25	0.25
پیش مخلوط معدنی ¹ Mineral premix ²	0.25	0.25
نمک Common salt	0.35	0.45
دی ال متیونین DL- Methionine	0.30	0.25
ال لیزین هیدروکلراید HCLL- Lysine	0.29	0.25
انرژی قابل متابولیسم (کیلوکالری در کیلوگرم خوراک) Metabolize Energy (Kcal/Kg)	3000	3100
پروتئین خام (%) Crude protein (%)	22.5	19.5
کلسیم (%) Calcium (%)	1.05	0.92
فسفر قابل دسترس (%) Available phosphorous (%)	0.50	0.45
لیزین (%) Lysine (%)	1.35	1.40
متیونین (%) Methionine (%)	0.69	0.60
متیونین + سیتئین (%) Methionine + Cystine (%)	1.03	0.81

¹ هر کیلوگرم پیش‌مخلوط ویتامینی حاوی، 11000 واحد ویتامین A، 1800 واحد ویتامین D₃، 30 واحد ویتامین E، 3 میلی گرم ویتامین K، 5 میلی گرم ویتامین B₂، 4 میلی گرم ویتامین B₆، 0/011 میلی گرم ویتامین B₁₂، 50 میلی گرم ویتامین نیکوتینیک اسید، 0/01 میلی گرم ویتامین بیوتین، 3 میلی گرم ویتامین تیامین بود.

² هر کیلوگرم پیش‌مخلوط معدنی حاوی، 80 میلی گرم روی، 100 میلی گرم منیزیم، 80 میلی گرم آهن و 10 میلی گرم سلنیوم، 5 میلی گرم مس بود.

¹Vitamin premix (each kg contained): vitamin A ,11000 IU; vitamin D₃, 1800IU; vitamin E, 30 IU; vitamin K, 3 mg; vitamin B₁, 3mg; vitamin B₂, 5mg; vitamin B₆, 4mg; vitamin B₁₂, 0.011mg; nicotinic acid, 50mg; biotin, 0.01mg.

² Mineral premix (each kg contained): Zn, 80 mg; Mg, 100mg; Fe, 80mg; Se, 10mg; Cu, 5mg.

جدول 2 - تأثیر تیمارهای آزمایشی بر میانگین خوراک مصرفی، افزایش وزن بدن و ضریب تبدیل غذایی در طول دوره 49 روزگی¹

Table 2- Effects of treatments on feed consumption, body weight gain and feed conversion ratio at day 49¹

تیمارها Treatments	خوراک مصرفی (گرم) Feed consumption (g)	افزایش وزن حاصله (گرم) Body weight gain (g)	ضریب تبدیل خوراک Feed conversion ratio
شاهد مثبت (بدون القاء آسیت) Control without Ascites induced	5655 ^a	2900 ^a	1.95 ^b
شاهد منفی (با القاء آسیت) Control with Ascites induced	5684 ^a	2760 ^b	2.05 ^a
آتولول Atenolol			
30 PPM	5188 ^c	2871 ^a	1.80 ^b
60 PPM	5223 ^b	2882 ^a	1.81 ^b
±SEM	114.75	23.98	0.0530
P-value	0.0001	0.0001	0.0001

¹ میانگین‌های هر ستون با حروف غیر مشابه دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند (P < 0/05).

¹ Means within a column without a common superscript differ significantly (P < 0.05).

جدول 3 - تأثیر تیمارهای آزمایشی بر شاخص آسیتی و تلفات ناشی از آسیت در کل دوره آزمایشی¹

Table 3- Effects of treatments on Ascetics index and mortality due to Ascites¹

تیمارها Treatments	شاخص آسیتی Ascites Index (RV/TV ¹)	تلفات ناشی از آسیت (%) Mortality due to ascites
شاهد مثبت (بدون القاء آسیت) Control without Ascites induced	0.22 ^c	4.66 ^c
شاهد منفی (با القاء آسیت) Control with Ascites induced	0.36 ^a	14.00 ^a
آتولول Atenolol		
30 PPM	0.26 ^b	6.00 ^b
60 PPM	0.25 ^b	6.66 ^b
±SEM	0.022	0.22
P-value	0.0014	0.0168

¹ میانگین‌های هر ستون با حروف غیرمشترک دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند (P < 0/05).

¹ Means within a column without a common superscript differ significantly (P < 0.05).

LDH، AST و کاهش پروتئین خون شد (1، 5، 13، 16 و 22). تجویز آتنولول بجز در مورد فعالیت آنزیم LDH، تأثیر معنی‌داری بر سایر فراسنجه‌های خونی نداشت. این یافته، با گزارش پانداو همکاران (14)، مطابقت دارد. این محققین گزارش کردند که مکمل‌سازی 6 میلی‌گرم آتنولول بر کیلوگرم وزن زنده در موش‌ها، سبب بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش مالون‌دی‌آلدئید در بافت قبل شده و به دنبال آن سبب بهبود وضعیت عملکرد آندوتلیوم عروق می‌شود. همچنین این محققین، گزارش کردند که آتنولول، به طور هم‌زمان، سبب کاهش فعالیت پلاسمایی آنزیم‌های لاکتات‌دهیدروژناز، کراتین‌کیناز و گلوتامات پیرووات‌ترانس‌آمیناز نیز می‌گردد آنها پیشنهاد کردند که آتنولول، با تأثیر بر انبساط‌پذیری عروق و کاهش هایپرتروفی قلب، مانع از تولید رادیکال‌های آزاد شده و از این طریق سبب بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی شد و کاهش فعالیت پلاسمایی آنزیم لاکتات‌دهیدروژناز، نیز می‌تواند به کاهش تخریب سلولی ناشی از کاهش تنش اکسیداتیو مربوط شود.

فراسنجه‌های خونی، فعالیت آنزیم‌های ALT، AST و LDH پلازما

تأثیر استرس سرمایی و تجویز داروی آتنولول بر فراسنجه‌های خونی و فعالیت آنزیم‌های غیرعملکردی پلازما، در جدول‌های 4 و 5، آمده است. داده‌های این جدول‌ها نشان می‌دهد که استرس سرمایی به طور معنی‌داری سبب افزایش گلبول قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت، گلوکز، فعالیت پلاسمایی آنزیم‌های ALT، AST و LDH و کاهش پروتئین خون شد و تجویز آتنولول تأثیر معنی‌داری بر تغییر سطوح این فراسنجه‌ها (بجز فعالیت آنزیم LDH) نداشت (P > 0/05). به طوری که، تنولول توانست به طور فعالیت آنزیم LDH را به طور معنی‌داری و تا سطح پرندگان تیمار دمایی نرمال، کاهش دهد (P > 0/05). نتایج این تحقیق (جدول‌های 4 و 5) نشان داد که مشابه سایر پژوهش‌ها، استرس سرمایی سبب افزایش معنی‌دار گلبول قرمز، هماتوکریت، هموگلوبین، گلوکز، فعالیت آنزیم‌های ALT،

جدول ۴- تأثیر تیمارهای آزمایشی بر فراسنج‌های خونی^۱
Table 4- Effects of treatments on blood parameters¹

تیمارها Treatments	کلسترول cholesterol (mg/dl)	HDL ² (mg/dl)	لیپوپروتئین با دانسیته بالا triglyceride (mg/dl)	تری گلیسرید triglyceride (mg/dl)	پروتئین protein (mg/dl)	گلوکز glucose (mg/dl)	هموگلوبین hemoglobin (g/dl)	هماتوکریت hematocrit (%)	گلبول سفید WBC ³ (10 ³ /μL)	گلبول قرمز RBC ⁴ (10 ⁶ /μL)
شاهد مثبت (بدون القاء آسیت) Control without Ascites induced	114.11	67.91	36.21	36.21	4.20 ^a	221.52 ^b	6.01 ^b	25.14 ^b	164.02	2.00 ^b
شاهد منفی (با القاء آسیت) Control with Ascites induced	106.25	64.35	35.25	35.25	3.80 ^b	229.25 ^a	7.20 ^a	29.22 ^a	153.02	2.17 ^{ab}
آتینولول Atenolol	113.75	53.10	36.50	36.50	3.90 ^b	226.50 ^a	7.07 ^a	28.52 ^a	155.55	2.18 ^{ab}
30 PPM	108.75	59.40	37.75	37.75	3.32 ^b	228.25 ^a	7.30 ^a	29.43 ^a	156.80	2.28 ^a
60 PPM	8.65	3.43	0.08	0.08	0.43	4.27	0.43	28.82	13.06	0.13
±SEM	0.9586	0.1554	0.1082	0.1082	0.0275	0.0017	0.026	0.0236	0.0841	0.0113
P-value										

^۱Means within a column without a common superscript differ significantly (P<0.05).

^۲High Density Lipoprotein

^۳Wight Blood Cell

^۴Red Blood Cell

جدول 5- تأثیر تیمارهای آزمایشی بر فعالیت آنزیم‌های پلاسمایی¹
Table 5- Effects of treatments on plasma enzymes activity¹

تیمارها Treatments	آلانین آمینوترانسفراز ALT ² (U/L)	آسپارات آمینوترانسفراز AST ³ (U/L)	لاکتات دهیدروژناز LDH ⁴ (U/L)
شاهد مثبت (بدون القاء آسیت) Control without Ascites induced	3.75 ^b	217.7 ^b	1800 ^b
شاهد منفی (با القاء آسیت) Control with Ascites induced	4.75 ^a	271.0 ^a	2420 ^a
آنتولول Atenolol			
30 PPM	5.00 ^a	289.5 ^a	1935 ^b
60 PPM	6.12 ^a	308.25 ^a	1630 ^b
±SEM	1.28	44.03	576
P-value	0.012	0.002	0.013

میانگین‌های هر ستون با حروف غیر مشابه دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند (P < 0/05).

¹Means within a column without a common superscript differ significantly (P < 0.05).

²Alanine amino transferase

³Aspartate amino transferase

⁴Lactate dehydrogenase

جدول 6- تأثیر تیمارهای آزمایشی بر کل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و سطح مالون‌دی‌آلدئید پلاسمایی¹
Table 6- Effects of treatments on total antioxidant capacity, antioxidant enzymes activity and Malondialdehyde in plasma¹

تیمارها Treatments	کل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی T-AOC ² (n mol/L)	گلوتاتیون پراکسیداز GPx ³ (U/ g hemoglobin)	سوپراکسید دیسموتاز SOD ⁴ (U/ g hemoglobin)	مالون دی‌آلدئید MDA ⁵ (n mol/mL)
شاهد مثبت (بدون القاء آسیت) Control without Ascites induced	2.55 ^a	252.25 ^a	4001	1.55 ^b
شاهد منفی (با القاء آسیت) Control with Ascites induced	0.98 ^b	222.15 ^b	3811	3.17 ^a
آنتولول Atenolol				
30 PPM	0.93 ^b	198.90 ^b	2622	3.62 ^a
60 PPM	0.95 ^b	195.16 ^b	2300	3.55 ^a
±SEM	0.29	27.07	1927	0.33
P-value	0.0113	0.0001	0.4612	0.013

میانگین‌های هر ستون با حروف غیر مشابه دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند (P < 0/05).

¹Means within a column without a common superscript differ significantly (P < 0.05).

²Total antioxidant capability

³Glutathione peroxidase

⁴Superoxide dismutase

⁵Malondialdehyde

پلاسمای شد (جدول 6) که با یافته‌های سایر محققین دیگر هم مطابقت دارد (1، 15، 16، 11، 13). مکمل‌سازی آنتولول تأثیر معنی‌داری در بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی پرندگان تحت آسیت القایی نداشت. کارن و همکاران، (11)، گزارش کردند مکمل‌سازی 15 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن زنده داروی کاهنده فشار خون کاپتوپریل در موش‌ها، به مدت 12 هفته، با افزایش معنی‌دار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و کاهش سطح مالون‌دی‌آلدئید خون، سبب بهبود عملکرد آندوتلیال عروق و کاهش فشار خون شد. هم‌چنین، دویندر و همکاران (4)، گزارش کردند که تجویز 3 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن در

فراسنجه‌های فعالیت آنزیم‌های SOD، GPx، TAS و سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) پلاسمای

داده‌های موجود در جدول 6 نشان می‌دهد که، استرس سرمایی سبب کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و هم‌زمان افزایش سطح مالون‌دی‌آلدئید پلاسمای شد (P < 0/05) و افزودن آنتولول تأثیر معنی‌داری بر بهبود این فراسنجه‌ها نداشت (P > 0/05). یافته‌های این تحقیق نشان داد که استرس سرمایی سبب کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و افزایش سطح مالون‌دی‌آلدئید

نتیجه‌گیری کلی

نتایج این تحقیق، نشان داد که، به طور موفقیت آمیزی می‌توان از داروی آتنولول در جهت پیشگیری از افت عملکرد تولید و تلفات آسیتی در جوجه‌های گوشتی سریع‌الرشد امروزی استفاده نمود. مقدار پیشنهادی آن مطابق این تحقیق، 60 پی پی ام می‌باشد.

بیماران قلبی-عروقی، سبب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش تنش اکسیداتیو شد که سبب بهبود انبساط پذیری عروق و کاهش فشار خون را به دنبال داشت. اما مطابق با نتایج این تحقیق، لورنزو و همکاران (12)، گزارش کردند تجویز 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم آتنولول در بیماران قلبی-عروقی، تأثیر معنی‌داری بر وضعیت آنتی‌اکسیدانی در این بیماران نداشت.

منابع

- 1- Arab, H.A., R. Jamshidi., A. Rassouli., G. Shams., and M. H. Hassanadeh. 2006. Generation of hydroxyl radicals during ascites experimentally. *British Poultry Science*, 47 (2): 216-222.
- 2- Campos, V. F., R. Miranda-Ferreira., N. S. A. Taha., G. D. Teixeira., W. T. I. Souza., C. E. F. Carmo., L. A. Silva-Neto., I. T. Gomes., H. P. Monteiro., E. F. S. Montero., D. J. Fagundes., A. Caricati-Neto., and M. O. Taha. 2012. Atenolol to treat intestinal ischemia and reperfusion in rats. *Trans Proce*, 44:2313-2316.
- 3- Daneshyar, M., H. Kermanshahi., and A. G. Golian. 2009. Changes of biochemical parameters and enzyme activities in broiler chickens with cold-induced ascites. *Poultry Science*, 88:106-110.
- 4- Devinder, S., C. Vikas., and C. Kanwaljit. 2003. Carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidant properties, protects against glycerol-induced acute renal failure. *American Journal of Nephrology*, 23:415-421.
- 5- Druyan, S., A. Ben-David., and A. Cahane. 2007. Development of ascites-resistant and ascites susceptible broiler lines. *Poultry Science*, 86:811-822.
- 6- Fathi, M., T. Tanhaand., and M. Daneshyar. 2014. Effects of glutamine supplementation on growth performance and antioxidant status in broilers with pulmonary hypertension syndrome (PHS). *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 4(3): 579-585.
- 7- Forman, M. F., and R. F. Wideman. 2000. Measurements of pulmonary arterial pressure in anesthetized male broilers at two seven weeks of age. *Poultry Science*, 79(11): 1645-1649.
- 8- Geng, A. L., Y. M. Guo., and Y. Yang. 2004. Reduction of ascites mortality in broilers by coenzyme Q10. *Poultry Science*, 83:1587-1593.
- 9- Hassanzadeh, M., J. Buyse., and E. Decuyper. 2002. Further evidence for the involvement of cardiac beta-adrenergic receptors in right ventricle hypertrophy and ascites in broiler chickens. *Avian Pathology*, 31(2):177-181.
- 10- Iqbal, M., D. Cawthon., K. Beers., R. F. Wideman., and W. G. Bottje. 2002. Antioxidant enzyme activities and mitochondrial fatty acids in pulmonary hypertension syndrome (PHS) in broilers. *Poultry Science*, 81: 252-260.
- 11- Karen, S., E. Cabe, M.a. Lin, and J. Peter. 1997. Effects of antihypertensive drugs on rat tissue antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels. *Biological. Pharmacology*, 54: 133-141.
- 12- Lorenzo, G., M. Armando., V. Daniele., K. Isabella., H. Yale., H. Stefano., and T. Antonio. 2003. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*, 41:1281-1286.
- 13- Luger, D., D. Shinder., V. Rzepakovsky., M. Rusal., and S. Yahav. 2001. Association between weight gain, blood parameters, and thyroid hormones and the development of ascites syndrome in broiler chickens. *Poultry Science*, 80:965- 971.
- 14- Panda, S., K. Anand., B. Tushar., and S. Neha. 2012. Combined effects of quercetin and atenolol in reducing isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: Possible mediation through scavenging free radicals. *Cardio toxicity*, 12(3): 235-242.
- 15- Ruiz-Feria, C. A. 2009. Concurrent supplementation of arginine, vitamin E, and vitamin C improve cardiopulmonary performance in broilers chickens. *Poultry Science*, 88:526-535.
- 16- Ruiz-Feria, C. A., M. T. Kidd., and R. F. Wideman. 2001. Plasma levels of arginine, ornithine, and urea and growth performance of broilers fed supplemental L-arginine during cool temperature exposure. *Poultry Science*, 80:358-369.
- 17- Saki, A. A., and M. Haghghat. 2014. The effects of blood pressure medications on performance, some carcass characteristics and alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity on ascite incidence in broiler chickens. *Animal Science journal*, 27(103): 93-102. (In Persian with English abstract)
- 18- Schiffrin, E. L., and L. Y. Deng. 1996. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *Journal of Hypertension*, 14(10): 1247-1255.
- 19- Shinder, D., M. Rusal., M. Giloh., and S. Yahav. 2009. Effect of repetitive acute cold exposure during the last

- phase of broiler embryogenesis on cold resistance through the life span. *Poultry Science*, 88(3): 636-646.
- 20- Straue, R B. E. 1978. The hypertensive heart. VII. Effect of atenolol on the function, coronary haemodynamics and oxygen uptake of the left ventricle. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 103(45): 1785-1789.
- 21- Taha, M. O., R. Miranda-Ferreira., and R. S. Simoes. 2010. Intestinal ischemia-reperfusion is attenuated by treatment with atenolol in rabbits. *Transplant Proc*, 42:451.
- 22- Yersin, A. G., W. E. Huff., L. F. Kubena., M. H. Elissalde., R. B. Harvey., D. A. Witzel., and L. E. Giroir. 1992. Changes in hematological, blood gas and serum biochemical variables in broilers during exposure to simulated high altitude. *Avian Disease*, 36:89 - 196.

Effects of Atenolol on Growth Performance, Mortality Due to Ascites, Antioxidant Status and Some Blood Parameters in Broilers under Induced Ascites

M. Fathi^{1*}- M. Haydari²

Received: 09-06-2015

Accepted: 17-11-2015

Introduction Broiler chickens are intensively selected for productive traits. The management of these highly productive animals must be optimal to allow their full genetic potential to be expressed. If this is not done, inefficient production and several metabolic diseases such as ascites become apparent. Investigations in mammals indicated that the b- adrenoreceptor characteristics are differentially regulated by chronic hypoxia and play an important role in the cardiovascular system. The density of b-adrenergic receptors was higher in cardiac cells of ascites sensitive birds compared with ascites-resistant ones. Moreover, the characteristics of b-adrenoceptors are different in cardiac cells of birds with right ventricular hypertrophy and heart failure compared with healthy birds. Treatment with the selective b1-adrenoceptor blocker, atenolol, abolished right ventricular hypertrophy in response to hypoxia compared with normoxic condition in rats.

Materials and Methods This study investigated the comparative effects of different levels of atenolol Growth performance, Mortality due to ascites, antioxidant status and blood parameters in broilers under induced ascites. Six hundred one-day-old male broilers (Ross 308) in a completely randomized experimental design with four treatments (Positive control, negative control, and two levels of 30 and 60 ppm atenolol) with five replicates of thirty birds were applied. Birds in positive control were reared in natural temperature without atenolol, the other bird groups were reared in cold temperature with 0, 30 and 60 ppm atenolol. The average daily feed intake (ADFI), average daily weight gain (ADWG) and feed conversion ratio (FCR) for each group of birds were calculated and mortality was daily weighed, recorded and used to correct the FCR. Observations were made daily to record the incidence of ascites and mortality. Diagnosis of ascites generally depends on observation of the following symptoms: (1) right ventricle hypertrophy, cardiac muscle laxation; (2) swollen and stiff liver; (3) clear, yellowish, colloidal fluid in the abdominal cavity. Hematological, biochemical and pathological tests were done at day 49; total red blood cell (RBC), Wight blood cell (WBC), hemoglobin, hematocrit, glucose, protein, cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL) and activity of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), lactate dehydrogenase (LDH). Also, glutathione peroxidase (GPX), superoxide dismutase (SOD) total antioxidant status (TAS) and Malondialdehyde (MDA) content of plasma were determined. At the end of experiment (wk 7), 2 chicks from each replicate were randomly selected and slaughtered. Then ascetic Index, RV/TV, (ratio of right ventricle weight to total ventricle weight) were calculated.

Results and Discussion The results showed that, the atenolol-treated birds had lower right ventricle to total ventricle ratio and mortality due to ascites compared with the control birds. Moreover, atenolol, significantly, reduced feed conversion ratio & average daily feed intake and reduced feed conversion ratio. It is also, atenolol, significantly lowered the lactate dehydrogenase activity in plasma. Alanine transaminase and aspartate transaminase activity in plasma were not significantly affected by atenolol supplementation. Other blood parameters and antioxidant incidences were not affected by atenolol. It has been proved that exposure to high altitude results in increases in Plasma and urinary catecholamine, hormones that are known to increase hypertrophic actions of heart tissue and consequently changes in the function of myocardial cells such as contractile activity and cardiac output that could lead to ventricular hypertrophy. It has also been reported that the b1-adrenoceptor blocker numerically reduces the ascites incidence in broiler chickens and may have been used as a prophylactic agent. It is known that that the hypertrophic effect of catecholamine in rats such as cardiac contractility, cardiac output and, finally, right ventricular hypertrophy could be reduced by a b1-adrenoceptor blocker. This might explain, at least partially, the mechanism by which atenolol reduces cardiac output, and hence might reduce pulmonary hypertension and, finally, ascites incidence in broiler chickens. Although this study shows the involvement of b-adrenergic receptors in heart failure syndrome in birds, more studies should be carried out for better understanding of the exact mechanisms that could contribute to change in

1,2- Assistant professor and Instructor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Payam Noor University, Tehran, Iran, respectively.

(*-Corresponding Author Email: fathi_mokhtar@yahoo.com)

cardiac function and, consequently, pulmonary hypertension in broiler chickens.

Conclusion This study showed that inclusion of atenolol in broiler diets had remarkable effects on Performance. Moreover, According to the results of this research, atenolol could reduce mortality due to ascites in broilers. We suggested that the optimal level atenolol in diet is 60 ppm.

Key words: Antioxidant status, Ascites, Atenolol, Blood parameters, Broiler chickens, Performance.