

Research Article**Preliminary study of the effect of nandrolone decanoate on blood calcium metabolic index and its possible clinical complications in pre-fresh heavily pregnant cows****Hessam Mahammad Davoudi¹, Nasser Alidadi^{1*}, Saied Bokaie², Ali Rassouli³**¹Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran²Department of Epidemiology, Food Hygiene and Quality Control, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran³Department of Comparative Biological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran**Key Words**Transition period
Heavy pregnancy
Clinical complications
Dairy cow
Nandrolone
Metabolism**Abstract****Introduction:** The late pregnancy period can be considered one of the most critical and sensitive stages of life in dairy cows, and it is necessary to use modern prevention and treatment methods to help cows pass this dangerous period. The aim of this clinical trial is to investigate the possible clinical complications of administration of nandrolone decanoate, as an anabolic compound, in heavily pregnant cows and possible changes in blood calcium levels.**Materials & methods:** The study was conducted in an industrial cattle farm and on heavily pregnant cows. The number of 15 dairy cows that were clinically normal were randomly divided into three groups 1, 2 and 3. At the point of time three weeks before the estimated parturition, 4 ml of 0.89% sodium chloride solution was given to each of the pregnant cows to group 1, which was the control, and 50 and 100 mg nandrolone decanoate to groups 2 and 2, respectively. 3 was injected subcutaneously to groups 2 and 3, respectively. Simultaneously with status monitoring and daily clinical care, the amount of 10 ml of blood serum samples from all 15 cows in three stages just before the injection of sodium chloride solution to group 1 and nandrolone decanoate to groups 2 and 3, 10 days after the stage First, and 24 hours after parturition, it was taken to measure the amount of calcium.**Results:** Clinically, during one year after the commencement of the study, the least abnormal problems and complications such as anorexia, decreased milk production or abortion were not observed in the cows that received nandrolone decanoate. The mean blood serum calcium showed a statistically significant (VHS) increase in group 3 compared to groups 1 and 2 ($p < 0.001$).**Conclusion:** As a conclusion, this clinical trial showed that nandrolone decanoate at prescribed doses did not cause any clinical complications in heavily pregnant cows expecting calving and produced very high statistically significant changes in mean blood calcium, which is used to clarify the dimensions and various aspects of these findings, it is necessary to carry out extensive and comprehensive supplementary research on heavy pregnant cows.**Article info*** Corresponding Author's email:
nalidadi@ut.ac.ir

Received: 21 May 2024

Reviewed: 23 June 2024

Revised: 23 August 2024

Accepted: 24 September 2024

مقاله پژوهشی

مطالعه مقدماتی اثر ناندرولون دکانونات بر نماگر متابولیکی کلسیم خون و عوارض احتمالی بالینی آن در گاوهای آبستن سنگین انتظار زایش

حسام محمد داودی^۱، ناصر علی‌دادی^{۱*}، سعید بکایی^۲، علی رسولی^۳

^۱ گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۲ گروه هم‌گیری شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۳ گروه علوم زیستی مقایسه‌ای، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

کلمات کلیدی

چکیده

دوره گذار
آبستنی سنگین
عوارض بالینی
گاو شیری
ناندرولون
متابولیسم

مقدمه: اواخر دوره آبستنی را می‌توان یکی از بحرانی‌ترین و حساس‌ترین مرحله‌های زندگی در گاوهای شیری به شمار آورد و بهره‌گیری از راه‌های پیشگیری و درمانی نوین در کمک به گاوها برای گذر از این دوره پرخطر ضروری است. هدف از این کارآزمایی بالینی، کاوش بر روی عوارض احتمالی بالینی تجویز ناندرولون دکانونات، به‌عنوان یک ترکیب آنابولیک، در گاوهای آبستن سنگین و تغییرات احتمالی مقدار کلسیم خون می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در یک گاوداری صنعتی و بر روی گاوان آبستن سنگین انجام گرفت. تعداد ۱۵ رأس گاو پرشیر که به لحاظ بالینی دارای وضعیت عادی بودند، به‌صورت تصادفی در سه گروه ۱، ۲ و ۳ دسته‌بندی شدند. در مقطع زمانی سه هفته مانده به زایش تخمینی به هر کدام از گاوهای آبستن، ۴ میلی‌لیتر محلول سدیم کلراید ۰/۸۹ درصد به گروه ۱ که نقش شاهد را داشت، و به‌ترتیب، مقدارهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم ناندرولون دکانونات به گروه‌های ۲ و ۳، از راه زیرپوست تزریق شد. هم‌زمان با پایش وضعیت و مراقبت روزانه بالینی، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر نمونه سرم خون از همه ۱۵ رأس گاو در سه مرحله ۱ (لحظه پیش از تزریق محلول سدیم کلراید به گروه ۱ و ناندرولون دکانونات به گروه‌های ۲ و ۳)، مرحله ۲ (۱۰ روز پس از مرحله نخست) و مرحله ۳ (۲۴ ساعت پس از زایش) جهت سنجش مقدار کلسیم گرفته شد.

نتایج: به‌لحاظ بالینی، در طول یک سال پس از شروع مطالعه، کم‌ترین مشکل و عارضه غیرطبیعی از قبیل بی‌اشتهایی، کاهش تولید شیر یا سقط جنین در گاوهایی که ناندرولون دکانونات را دریافت کرده بودند، مشاهده نشده است. میانگین کلسیم سرم خون افزایش آماری بسیار بالای معنی‌داری را در گروه ۳ نسبت به گروه‌های ۱ و ۲ نشان داد ($p < 0.001$).

بحث و نتیجه‌گیری: به‌عنوان نتیجه‌گیری، این کارآزمایی بالینی نشان داد که ناندرولون دکانونات در مقادیر تجویز شده، منجر به بروز هیچ‌گونه عوارض بالینی در گاوهای آبستن سنگین انتظار زایش نشد و تغییرات بسیار بالای معنی‌دار آماری را در میانگین کلسیم سرم خون ایجاد کرد که برای روشن شدن ابعاد و جنبه‌های گوناگون این یافته‌ها، انجام پژوهش‌های تکمیلی جامع و گسترده بر روی گاوهای آبستن سنگین ضروری است.

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول:

nalidadi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱ خرداد ۱۴۰۳

تاریخ داوری: ۳ تیر ۱۴۰۳

تاریخ اصلاح: ۲ شهریور ۱۴۰۳

تاریخ پذیرش: ۳ مهر ۱۴۰۳

مقدمه

در مطالعه‌های دیگر در سال ۲۰۱۹، مشخص شد که تجویز ناندرولون دکانونات باعث افزایش معنی‌دار میانگین کلسیم خون در گاوهای شیروار می‌شود (۱۴). بر طبق منابع موجود، هیچ‌گونه مطالعه‌ای در زمینه استفاده از ناندرولون دکانونات در گاوهای آبستن‌سنگین منتشر نشده و در دسترس نیست. ممکن است یکی از دلایل انجام نشدن پژوهش‌های علمی در خصوص ناندرولون دکانونات در گاوهای شیری آبستن‌سنگین، عدم در دسترس بودن مطالعات مبنایی و مقدماتی در زمینه اطمینان از بی‌خطری و نگرانی از پیدایش عوارض بالینی احتمالی باشد. هدف از این کارآزمایی بالینی، کاوش بر روی عوارض احتمالی بالینی تجویز ترکیب آنابولیک ناندرولون دکانونات در گاوهای آبستن‌سنگین انتظار زایش و تازه‌زا و تغییرات احتمالی مقدار کلسیم خون است.

مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی (با مجوز شماره ۸۱۳۳۰۵۶ تاریخ ۱۴۰۰/۰۲/۲۰ کمیته اخلاق دانشکده) که در خرداد ماه ۱۴۰۱ شروع شد و در یک گاوداری صنعتی بر روی گاوهای آبستن‌سنگین انتظار زایش به انجام رسید، تعداد ۱۵ سر گاو اصیل پرشیر صنعتی که به لحاظ سابقه و بالینی دارای وضعیتی عادی بودند تحت مطالعه قرار گرفتند. نژاد این گاوهای ماده هلشتاین بود و از نظر سنی و تعداد شکم زایش به نحوی برگزیده شدند که حداقل ۵ سال سن و سه شکم را داشته باشند تا هم از دوران تلیسگی فاصله بگیرند و هم در دوران اوج شیرواری خود به سر ببرند. این گاوهای آبستن به لحاظ تغذیه‌ای، مدیریت و جایگاه نگه‌داری در شرایط یکسان قرار داشتند. گاوها به صورت تصادفی در سه گروه ۵ تایی شامل گروه ۱ (شاهد)، گروه ۲ (مقدار پایین ناندرولون دکانونات) و گروه ۳ (مقدار بالای ناندرولون دکانونات) دسته‌بندی شدند و به شرح زیر تحت مطالعه بالینی و آزمایشگاهی قرار گرفتند. به لحاظ بالینی وضعیت اشتها، دمای بدن، تعداد ضربان قلب، حرکات تنفس، حرکات شکمبه و وضعیت مدفوع در همه ۱۵ رأس گاو شیری، پیش از شروع تزریق‌ها و به مدت یک‌سال پس از آن، مورد پایش قرار گرفت. تزریق‌های زیر به هر کدام از گاوهای آبستن‌سنگین در گروه‌های ۱، ۲ و ۳، انجام پذیرفت: ۱- گاوهای گروه شاهد: تزریق ۴ میلی‌لیتر از محلول سدیم کلراید ۰/۸۹ درصد از راه زیرپوستی (s.c.) در قسمت دنده‌ای حفره سینه‌ای در زمان سه هفته مانده به روز زایش تخمینی، ۲- گاوهای گروه مقدار پایین ناندرولون دکانونات: تزریق مقدار ۵۰ میلی‌گرم ناندرولون دکانونات (Aburaihan Pharmaceutical Co. 25 mg/ml) از راه زیرپوستی (s.c.) در قسمت دنده‌ای حفره سینه‌ای در زمان سه هفته مانده به روز زایش تخمینی و ۳- گاوهای گروه مقدار بالای ناندرولون

به طور کلی، وضعیت متابولیکی گاوهای شیری اهمیت شایان توجهی را در صنعت پرورش گاو دارد. در این میان، متابولیسم کلسیم به عنوان یک متابولیت بسیار اساسی و سرنوشت ساز از جایگاه برجسته‌ای در دوره گذار برخوردار است (۷، ۸). به نحوی که نمی‌توان از دوران حساس آبستنی‌سنگین در گاوهای شیری انتظار زایش سخن گفت و متابولیسم در هم تنیده کلسیم و سلامت جنین را مطرح نکرد. پیچیدگی تنظیم متابولیسم کلسیم، به نحوی است که از یک طرف رشد جنین و شیرواری گاو به آن وابسته است و از طرف دیگر، کم‌ترین آشفتگی در کلسیم خون می‌تواند مشکلات بزرگی را در دوران زایش به صورت سخت‌زایی، جفت‌ماندگی، تخته‌بند، التهاب‌های پستان و رحم، کتوزیس و کبد چرب در پی داشته باشد. علاوه بر این، پاراتورمون و هم‌چنین ویتامین D فعال در تعیین سطح خونی کلسیم خون تأثیرگذار هستند. روشن است که در صورت عدم تبدیل ویتامین D به کلسیتریول که در حقیقت یک نوع هورمون استروئیدی است، جذب روده‌ای کلسیم و به دنبال آن فسفر دچار آشفتگی خواهد شد. در این راستا، چگونگی تأثیر داروهای محرک متابولیسم در تنظیم کلسیم خون در گاو آبستن‌سنگین و در نتیجه افزایش توان متابولیکی بدن آن برای مقابله با بحران‌های فزاینده متابولیکی از موضوع‌های چالش برانگیزی است که تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با آن‌ها صورت نپذیرفته است. به دلیل اهمیت داروهای آنابولیکی، مطالعات گسترده‌ای در انسان و دام از جنبه‌های گوناگون در ارتباط با آن‌ها در حال انجام است (۲، ۱۱، ۱۵، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۲). داروی استروئیدی ناندرولون دکانونات یکی از این آنابولیک‌ها است که با هورمون طبیعی ناندرولون (۱۹-نورتستوسترون) ترشح شده از جفت گاوهای آبستن مشابه است. قابل توضیح است که ناندرولون طبیعی در گاوهای ماده از راه شیر دفع نمی‌شود و دفع آن اساساً ادراری و اندکی نیز از راه ترشحات صفراوی است. بخش اعظم داروی ناندرولون دکانونات، به دلیل نیمه عمر حدوداً سه روزه در ظرف حداکثر دو هفته از بدن خارج می‌شود (۶، ۱۳، ۱۶، ۱۷، ۱۹). استفاده از این ترکیب استروئیدی بر طبق دستورالعمل‌های بهداشتی سازمان‌های رسمی بین‌المللی، در دام‌های مولد غذا مجاز است (۴، ۵، ۹، ۱۰، ۱۲، ۲۰، ۲۱). با توجه ویژگی‌هایی هم‌چون نیمه عمر پایین داروی ناندرولون دکانونات، دفع غیرشیری و مجاز بودن استفاده از آن در گاوهای شیری، اخیراً پژوهش‌هایی هر چند انگشت‌شمار در گاوسانان شیرده شروع شده است. به طوری که در سال ۲۰۱۳ در یک مطالعه در گاومیش شیروار نشان داده شد که ناندرولون دکانونات میانگین خونی کلسیم را در دوران شیردهی افزایش می‌دهد (۱۶). هم‌چنین

مدفوع یا هر عارضه دیگر در گروه‌های ۱ (شاهد)، ۲ (مقدار پایین ناندرولون دکانونات) و ۳ (مقدار بالای ناندرولون دکانونات)، در طول یک سال پس از مطالعه، مشاهده نشد. عوارضی که می‌توانست باعث نارضایتی، انعکاس سریع و شکایت توسط گاودار شود که به‌طور هم‌زمان با دقت و نگرانی بسیار، علاوه بر خود تیم پژوهشی وضعیت گاوهایش را پیگیری می‌کرد. نتایج آزمایشگاهی در جدول ۱ و شکل ۱ ارایه شده است. بر طبق نتایج به دست آمده، فقط در مرحله دوم از این کارآزمایی بالینی بود که تفاوت آماری بسیار بالای معنی‌دار در مقایسه جفت به جفت بین گروه ۳ با گروه‌های ۱ و ۲ ثبت شد ($p < 0.001$).

جدول ۱: میانگین و خطای معیار میانگین مقدار کلسیم خون (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر) در گروه‌های ۱ (شاهد)، ۲ (مقدار پایین ناندرولون دکانونات) و ۳ (مقدار بالای ناندرولون دکانونات) در سه مرحله متوالی در دوره اختتامی آبستنی سنگین گاوهای شیری

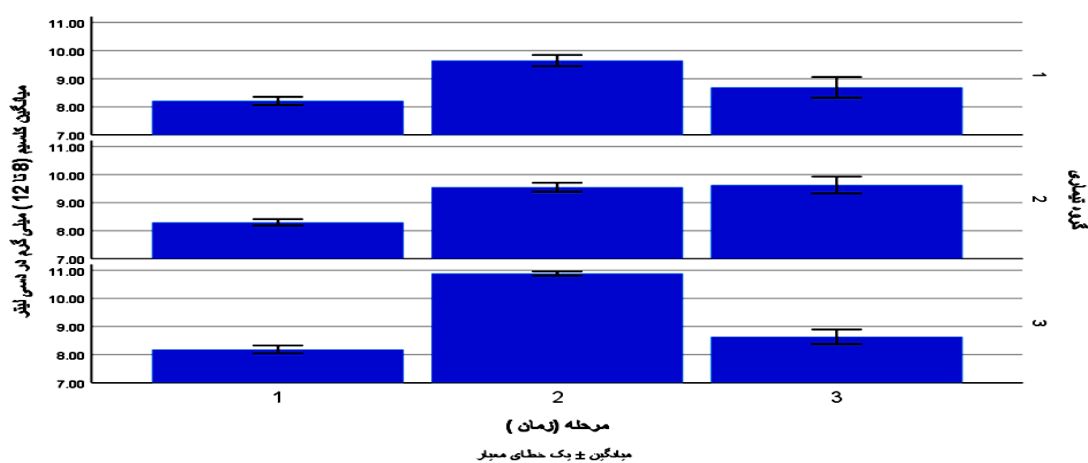
گروه	شاخص آماری	مرحله ۱	مرحله ۲	مرحله ۳
۱	تعداد گاو	۵	۵	۵
	میانگین \pm خطای معیار دامنه	۸/۲ \pm ۰/۱	۹/۶ \pm ۰/۳ ^b	۸/۷ \pm ۰/۴
۲	تعداد گاو	۵	۵	۵
	میانگین \pm خطای معیار دامنه	۸/۳ \pm ۰/۱	۹/۶ \pm ۰/۳ ^b	۸/۷ \pm ۰/۴
۳	تعداد گاو	۵	۵	۵
	میانگین \pm خطای معیار دامنه	۸/۲ \pm ۰/۱	۱۰/۹ \pm ۰/۱ ^{*a}	۷/۶۸ - ۹/۱۹

^{*}($p < 0.001$)

دکانونات: تزریق مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم ناندرولون از راه زیرپوستی (s.c.) در قسمت دنده‌ای حفره سینه‌ای در زمان سه هفته مانده به روز زایش تخمینی. مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون بدون ماده ضد انعقاد از هر کدام از ۱۵ رأس گاو در سه مرحله زمانی پی در پی به ترتیب زیر جهت اخذ سرم خون نمونه‌برداری گردید و به سرعت به آزمایشگاه تشخیص دامپزشکی ارسال شد: مرحله ۱، سه هفته مانده به زایش تخمینی گاوهای آبستن سنگین درست لحظه پیش از تزریق محلول سدیم کلراید ۰/۸۹ درصد به گروه ۱ (شاهد) و ناندرولون دکانونات به گروه‌های ۲ و ۳، مرحله ۲، ده روز پس از نمونه‌برداری مرحله ۱ و مرحله ۳، ۲۴ ساعت پس از زایش. نمونه‌های سرم خون در آزمایشگاه تشخیص با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر از نظر مقدار کلسیم آزمایش شدند. نتایج به دست آمده برای مقایسه درون گروهی و بین گروهی میانگین عیار کلسیم سرم خون با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (2018)، به روش‌های اندازه‌گیری‌های متواتر (Repeated measures) و آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) برای نمونه‌های مستقل، در سطح قابل قبول ($p < 0.05$)، مورد تجزیه آماری قرار گرفتند. سپس در مواردی که در آن‌ها به وسیله آزمون واریانس یک‌طرفه، تفاوت کلی معنی‌دار بین سه گروه پیدا شده بود با استفاده از آزمون پست‌هاک (Post hoc test) از نوع بونفرونی (Bonferroni) گروه‌های سه‌گانه مطالعاتی به صورت جفت به جفت با یکدیگر مقایسه شدند تا مشخص شود کدامین یک از "جفت گروه"ها باعث ظهور اختلاف‌های معنی‌دار کلی شده بودند.

نتایج

از نظر بالینی، هیچ‌گونه تغییرات غیر عادی در اشتها، دمای بدن، تعداد ضربان قلب، حرکات تنفس، حرکات شکمبه و وضعیت



شکل ۱: نمودار میانگین عیار کلسیم خون در گروه‌های ۱ (شاهد)، ۲ (مقدار پایین ناندرولون دکانونات) و ۳ (مقدار بالای ناندرولون دکانونات) در سه مرحله متوالی در دوره اختتامی آبستنی سنگین گاوهای شیری

بحث

یکی از هدف‌های اساسی این پژوهش، این موضوع بود که تا چه حد استفاده از یک ترکیب استروئیدی هم‌چون ناندرولون دکانوات در دوره متلاطم آبستنی سنگین ممکن است خطرآفرین باشد. در ظرف بیش از یک سال گذشته تاکنون، کم‌ترین مشکل بالینی یا تحت بالینی در گروه‌های ۲ و ۳ که این ترکیب را دریافت کرده بودند مشاهده نشده است. البته روشن است که نمی‌توان با یک مطالعه منفرد، اطمینان لازم را در رابطه با عمق خطرات تزریق ناندرولون دکانوات، حتی در مقادیر تحت‌درمانی برای گاوهای آبستن سنگین و یا جنین‌ها و نوزادان آن‌ها احراز نمود و انجام مطالعات بالینی بیش‌تر در این ارتباط ضروری است. مقدار کلسیم سرم خون در مرحله نخست مطالعه درست پیش از تزریق ناندرولون دکانوات به گروه‌های ۲ و ۳، هیچ اختلاف معنی‌داری را بین این دو گروه با گروه ۱ (شاهد) نشان نداد. به طوری که اعداد در هر سه گروه کاملاً مشابه و نزدیک به یکدیگر بودند (جدول ۱، شکل ۱). واقعیتی که می‌تواند یک گواه عملی برای یکسان بودن شرایط تغذیه‌ای، مدیریتی و روش‌های نمونه‌برداری و اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی در این مطالعه باشد. با نگاهی به جدول ۱ و شکل ۱ در مرحله دوم مطالعه مشاهده می‌شود که میانگین مقدار کلسیم سرم خون گروه ۳، با اختلاف آماری بسیار بالای معنی‌داری بیش‌تر از گروه‌های ۱ و ۲ بود ($p < 0.001$). هم‌چنین، میانگین مقدار کلسیم سرم خون در گروه ۳ به مقدار چشمگیر نزدیک به ۱۱ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر (10.9 ± 1) در مقایسه با گروه‌های ۱ (9.6 ± 0.2) و ۲ (9.6 ± 0.2) ثبت شد. موضوعی که نشان می‌دهد تزریق مقدار بالای ناندرولون دکانوات به گروه ۳ توانسته است با وجود نیازهای فزاینده جنینی، نه تنها از کاهش کلسیم خون جلوگیری نماید بلکه حتی افزایش بسیار بالای معنی‌دار آماری آن را نسبت به گروه‌های ۱ و ۲ در یک شرایط برابر تغذیه‌ای و مدیریتی ایجاد کند. در هم‌خوانی با این نتایج، در منابع انسانی نیز به طور مشخص بر افزایش کلسیم، فسفر، سدیم، پتاسیم و کلراید به دنبال تزریق ناندرولون دکانوات تأکید شده است (۱، ۳، ۹، ۲۳). این موضوع که چرا ناندرولون دکانوات نتوانست در گروه ۲ میانگین کلسیم سرم خون را افزایش دهد، احتمالاً به این علت است که مقدار ناندرولون دکانوات دریافتی در این گروه به مراتب پایین‌تر و نصف مقدار گروه ۳ بود. اما کلسیم سرم خون گروه ۳ در مرحله سوم مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری را نسبت به گروه‌های ۱ و ۲ نشان نداد. بدین ترتیب، به نظر می‌رسد که ناندرولون دکانوات بر خلاف مرحله دوم مطالعه نتوانسته است در مرحله سوم که در حقیقت هم‌زمان با حساس‌ترین روزهای زندگی گاو شیری یعنی ۲۴ پس از زایش است و گاوها شروع

به شیرواری و خروج سرسام‌آور کلسیم از بدن خود می‌کنند، تأثیری افزایشی را بر مقدار کلسیم سرم خون در بر داشته باشد. دلیل عدم تفاوت آماری مقدار کلسیم سرم خون بین گروه‌های مورد آزمایش در مرحله سوم مطالعه، می‌تواند این نکته باشد که نیمه‌عمر ناندرولون دکانوات در خون حدود سه روز است و بخش اعظم آن پس از سه هفته از بدن گاو پاک‌سازی می‌شود (۶، ۱۳، ۱۶، ۱۷، ۱۹). در همین راستا، با توجه به این که مرحله سوم مطالعه در حدود سه هفته پس از تزریق ناندرولون دکانوات به گروه‌های ۲ و ۳ انجام شد، می‌توان نتیجه گرفت که در این مدت زمان، کمیت ناندرولون دکانوات به مقدار زیادی افت کرده بود و دیگر نمی‌توانست تأثیری افزایشی را مشابه با مرحله دوم مطالعه بر مقدار کلسیم سرم خون در بر داشته باشد. علاوه بر این، ممکن است مقدار اولیه ناندرولون دکانوات، آن چنان بالا نبوده باشد که بتواند تأثیرات عمیق‌تری را در شرایط افزایش ناگهانی نیاز به کلسیم در شرایط شروع شیرواری و روز زایش پدیدار سازد. از طرف دیگر، اگر امکان داشت که تعداد دفعات نمونه‌برداری، با پذیرش احتمال به خطر افتادن سلامت جنین و مادر آن در این شرایط بسیار حساس، بیش‌تر شود اطلاعات کامل‌تری از مقدار کلسیم خون در واپسین روزهای آبستنی به دست می‌آمد. در هر حال، علی‌رغم این که ناندرولون دکانوات افزایش بسیار بالای معنی‌دار آماری را در میانگین کلسیم سرم خون در مرحله دوم مطالعه یعنی ۱۰ روز پس از شروع مرحله اختتامی آبستنی باعث شد، ولی ضروری است که برای روشن ابعاد گوناگون و جنبه‌های مختلف تأثیر ناندرولون دکانوات، مطالعات تکمیلی جامع‌تری بر روی گاوهای اصیل شیری آبستن سنگین صورت پذیرد. شایان ذکر است که تنظیم عیار کلسیم در خون، امری بسیار برنامه‌ریزی شده و نیازمند دخالت فعال بسیاری از پروتئین‌ها و هورمون‌ها است. ساز و کار انتقال فعال کلسیم که عمدتاً در دوازدهه و ابتدای تهی‌روده صورت می‌پذیرد، توسط هورمون استروئیدی کلسیتریول (۱) و ۲۵ دی‌هیدروکسی کله کلسیفرول، تنظیم می‌شود و در حقیقت، پاراتورمون از طریق کلسیتریول است که جذب گوارشی کلسیم را تنظیم می‌کند. این "ویتامین-هورمون" ورود کلسیم را به بدن در سطح یاخته‌های مخاطی مسواک مانند (Brush border) روده‌ای با تحریک هسته‌های به بیان ژنومی (Genomic effect) و فعال‌سازی ژن‌های تولید پروتئین‌های اتصالی به کلسیم از جمله کلبا‌بندین‌های (Calbindin) سطحی و قاعده‌ای، کالمودولین (Calmodulin) سیتوپلاسمی و کالرتینین (Calretinin) تسهیل می‌سازد. هم‌چنین، کلسیتریول روندهای پیچیده متابولیکی غیرژنومی مانند پمپ‌های یونی کانال‌های کلسیمی و تبادل سدیم/کلسیم را تحریک می‌کند. قابل ذکر است که کلسیتریول و هورمون‌های استروئیدی جنسی (تستوسترون، استروژن و پروژسترون)، دارای دو

میلی گرم در صد میلی لیتر اندازه‌گیری شد (۱۶). پس از یک بار تجویز درون عضلانی مقدار ۲۵ میلی گرم ناندرولون دکانوات میانگین عیار کلسیم خون به طور معنی‌دار به سطح گاو میش‌های عادی یعنی $9/0 \pm 0/1$ میلی گرم در صد میلی لیتر افزایش یافت ($p < 0/05$). هم‌چنین در سال ۲۰۱۹، در یک مطالعه بر روی تعداد ۱۵ گاو شیری مبتلا به کتوزیس شیروراری ابتدا مشخص شد که عیار کلسیم خون در این گاوهای بیمار در دامنه $6/3$ تا $8/1$ میلی گرم در صد میلی لیتر با میانگین $7/2 \pm 0/1$ میلی گرم در صد میلی لیتر قرار داشت (۱۴). پس از تجویز مقدار ۱۰۰ میلی گرم ناندرولون دکانوات به ازای هر رأس گاو در روزهای اول و سوم از راه درون سیاهرگی، مقدار کلسیم سرم خون در گاوهای درمان شده به نحو معنی‌داری افزایش یافت و در دامنه‌ای بالاتر، یعنی $7/7$ تا $10/0$ میلی گرم در صد میلی لیتر با میانگین $9/3$ میلی گرم در صد میلی لیتر، قرار گرفت ($p < 0/05$). در انسان نیز تأثیر افزایش‌دهنده ناندرولون دکانوات بر عیار کلسیم خون، به‌عنوان یک اصل و یک واقعیت شناخته شده و مورد توافق، در مرجع‌های طب داخلی و آزمایشگاهی به‌شمار می‌آید (۳، ۹، ۲۳). به‌نحوی که بر طبق دستورالعمل‌های سازمان غذا و داروی آمریکا به‌عنوان یک مرجع معتبر بهداشتی جهانی، ناندرولون دکانوات باعث افزایش کلسیم در خون می‌شود و می‌تواند هیپرکلسمی ناشی از سرطان سینه را تشدید نماید. هم‌چنین، FDA استفاده از غلظت ۲۰ درصد (200 mg/ml) این دارو را برای درمان پوکی استخوان در زنان مسن مجاز اعلام کرده است. ضمن این‌که در هنگام بالابودن سطوح کلسیم خون هشدار داده شده است که تجویز ناندرولون دکانوات می‌تواند هیپرکلسمی خود به‌خودی و مرضی را تشدید کند (۳، ۹، ۲۳). به‌عنوان نتیجه‌گیری، با نگاه به نتایج این مطالعه ملاحظه می‌شود که تجویز ناندرولون دکانوات با گذشت مدت یک‌سال از شروع مطالعه، منجر به بروز کم‌ترین عوارض بالینی نشده است. از طرف دیگر، در یکی از مراحل این مطالعه، این ترکیب آنابولیک توانست افزایش بسیار بالای معنی‌دار آماری کلسیم خون را در گاوهای آبستن سنگین انتظار زایش باعث شود ($p < 0/001$). به‌منظور روشن شدن ابعاد و جنبه‌های گوناگون تأثیرات هورمون ناندرولون دکانوات، انجام پژوهش‌های جامع و گسترده با استفاده از تعداد بیش‌تری از گاوهای اصیل شیری آبستن سنگین و نیز افزایش مقدار تجویز و تکرار آن ضروری است.

تشکر و قدردانی

در این‌جا، از کلیه همکاران، اشخاص، مسئولین محترم گاو‌داری شیری... و آزمایشگاه تشخیص دامپزشکی... که در انجام این پژوهش یاری رسانیدند، صمیمانه کمال تشکر و قدردانی ابراز می‌گردد.

مسیر مشابه اعمال اثر ژنومی و غیر ژنومی هستند. با این تفاوت که فعال‌سازی مسیر نخست طولانی‌تر است و چند ساعت تا چند روز به طول می‌انجامد و مسیر دوم بسیار سریع‌تر می‌باشد و فقط چند دقیقه‌زمان نیاز دارد (۱، ۷، ۸، ۲۳). گیرنده‌های هورمون استروئیدی کلسیتریول مستقر بر روی هسته اکثریت یاخته‌های بدن، یک عامل رونویسی به‌شمار می‌آیند که باعث بیان ژن‌هایی می‌شوند که کلسیتریول فعالیت زیستی آن‌ها را واسطه‌گری می‌کند. گیرنده‌های مسیر غیر ژنومی هورمون‌های استروئیدی، به‌جای هسته یاخته‌ها، بر روی سطح پرده‌های یاخته‌ای قرار دارند و باعث فعال‌سازی یا توزیع پروتئین‌های کانال‌های انتقال‌دهنده یونی (کلسیم و کلر) و آنزیم‌هایی مانند پروتئین کیناز C و فسفولیپاز C می‌شوند. به‌همین دلیل است که هورمون‌های استروئیدی جنسی نیز از جمله تستوسترون و مشتقات آن هم‌چون ۱۹-نور تستوسترون (ناندرولون)، به‌نحوی مشابه با کلسیتریول، با دخالت در فعالیت پروتئین‌های اتصال‌یابنده به کلسیم که کارکردهای متعددی در بدن دارند و نیز پیام‌رسان داخل یاخته‌ای در بسیاری از بافت‌ها و اندام‌های بدن تأثیرگذار هستند (۱، ۲۳). هورمون کلسیتریول، که با آنابولیک‌های استروئیدی هم‌چون ناندرولون دکانوات گیرنده‌های مشترکی دارد، فعالیت بخش قابل توجهی از کل ژنوم بدن ($0/8$ تا ۵ درصد) را تنظیم می‌کند. موضوعی که بیانگر نقش‌های متعدد این هورمون استروئیدی در بسیاری از اندام‌ها از جمله روده، استخوان، قلب و کبد، و دخالت مؤثر آن در رشد و تمایز یاخته‌ای از جمله پروتئین‌سازی و عضله‌سازی، آپوپتوزیس، ترمیم DNA، انتقال غشایی، سوخت‌وساز یاخته‌ای، آنژیوژنز، التهاب و ایمنی‌زایی، استرس اکسیداتیو، رشد اعصاب، حافظه، انقباض عضلات، رشد مو و پوست، ساخت چربی، مقاومت به داروها و چسبندگی بافتی است (۱). کالمودولین یکی از پروتئین‌های اتصال‌یابنده به کلسیم است که به‌طور مشترک ژن آن توسط انواع مختلف هورمون‌های استروئیدی از جمله ناندرولون دکانوات بیان می‌شود و فعالیت خود را پس از اتصال به کلسیم شروع می‌کند (۲۳). بنابراین، به‌علت تأثیر عمیق مولکولی هورمون‌های استروئیدی از جمله کلسیتریول، هورمون‌های جنسی و کورتیکواستروئیدی، می‌توان متوجه شد که عوارض ناشی از مصرف غیردرمانی، بی‌رویه و مسمومیت آن‌ها تا چه حد می‌تواند همه‌جانبه و خطرناک باشد و در کلیه سطوح در بافت‌ها و اندام‌های گوناگون بدن خود را نشان دهند. به‌همین دلیل، رعایت احتیاط در زمینه استفاده از این هورمون‌ها به ویژه در گاوهای آبستن سنگین ضروری است (۲، ۴، ۱۱، ۱۲، ۲۲). به‌طور کلی مطالعات انجام شده در زمینه ناندرولون دکانوات بر روی گاوهای شیری بسیار ناچیز و انگشت‌شمار هستند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ بر روی گاو میش‌های مبتلا به کتوزیس شیروراری صورت گرفت، میانگین کلسیم خون در این گاو میش‌های بیمار به‌میزان $6/6$

13. Kennedy, D.G., Shortt, H.D., Crooks, S.R.H., Young, P.B., Price, H.J., Smyth, W.G. and Hewitt, S.A., 2009. Occurrence of alpha- and beta-nortestosterone residues in the urine of injured male cattle. *Food Addit Contam, Part A: Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 26(5): 683-691. doi: 10.1080/02652030802662738
14. Kumar, S., Nazeer, M., Jaiswal, M., Kumar, P. and Kumar, S.A., 2019. Therapeutic trials of various therapeutic regimens on ketosis in cows. *International Journal of Chemical Studies.* 7(3): 2494-2499.
15. Matraszek-Żuchowska, I., Woźniak, B., Sielska, K. and Posyniak, A., 2019. Determination of steroid esters in hair of slaughter animals by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J Vet Res.* 63(4): 561-572. doi: 10.2478/jvetres-2019-0061
16. Padmaja, K. and Rao, D.S.T., 2013. Clinical, biochemical and therapeutic responses of Laurabolin® and Ketonex® to post parturient indigestion (PPI) related subclinical ketosis in buffalo. *Anim Sci Reporter.* 7(1): 5-40.
17. Rosegger, J., Schmerold, I., Ahmed, S., Schuch, R., Eppinger, G., Steiner, S., Baumgartner, W., Armstrong, H., Schaubberger, G., McEvoy, J.D.G. and Kuhn, T.W., 2009. Natural occurrence and elimination of 19-nortestosterone in sheep: pregnant ewes, male and female lambs before and after treatment. *Wien Tierärztl Mschr.* 96(7/8): 171-183.
18. Saddick, S.Y., 2018. The impact of nandrolone decanoate administration on ovarian and uterine tissues in rat: Luteinizing hormone profile, histopathological and morphometric assessment. *Saudi J Biol Sci.* 25(3): 507-512. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.08.015
19. Scarth, J., Akreb, C., van Ginkel, L., Le Bizced, B., De Brabandere, H., Korthf, W., Pointsg, J., Tealea, P. and Kayh, J., 2009. Presence and metabolism of endogenous androgenic-anabolic steroid hormones in meat-producing animals: a review. *Food Addit Contam Part A: Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 26(5): 640-671. doi: 10.1080/02652030802627160
20. Senthil, K.V., Rajan, C., Divya, P. and Sasikumar, S., 2018. Adverse effects on consumer's health caused by hormones administered in cattle. *Intern Food Res J.* 25(1): 1-10.
21. Skoupá, K., Šťastný, K. and Sládek, Z., 2022. Anabolic Steroids in Fattening Food-Producing Animals-A Review. *Animals.* 12(16): 2115. <https://doi.org/10.3390/ani12162115>
22. Tsatsakis, A., Docea, A.O., Calina, D., Tsarouhas, K., Zamfira, L.M., Mitrut, R., Sharifi-Rad, J., Kovatsi, L., Siokas, V., Dardiotis, E., Drakoulis, N., Lazopoulos, G., Tsitsimpikou, C., Mitsias, P. and Neagu, M., 2019. A mechanistic and pathophysiological approach for stroke associated with drugs of abuse. *J Clin Med.* 8(9): 1295. doi: 10.3390/jcm8091295
23. Wikipedia. 2023. Calcium combining proteins. Nandrolone decanoate. The Free Encyclopedia. <https://www.wikipedia.org>

تعارض منافع: نویسندگان مقاله تأکید می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

منابع

1. Acar, S. and Özkan, B., 2021. Vitamin D Metabolism [Internet]. IntechOpen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97180>
2. Albaz, H.A.A., Elmesallamy, G.E., El-Akabawy, N. and Abaza, M.T., 2023. Early prediction of the acute cardiotoxic effects of whey protein and nandrolone on Albino Rats. *Eur. Chem. Bull.* 12(1): 2969-2992. doi: 10.48047/ecb/2023.12.1.369
3. Aspen. 2023. Deca-Durabolin®. Prescription only medicines (POM). Citywest Business Campus, Dublin, Ireland.
4. Badawy, A.A.B., 2018. Modulation of tryptophan and serotonin metabolism as a biochemical basis of the behavioral effects of use and withdrawal of androgenic anabolic steroids and other image- and performance enhancing agents. *Int J Tryptophan Res.* 19: 11. doi: 10.1177/1178646917753422
5. Beck, P., Reuter, R. and Lalman, D., 2022. Implants and their use in beef cattle production. Id: AFS-3290. Ferguson College of Agriculture. Oklahoma State University.
6. Chiesa, L., Panseri, S., Cannizzo, F.T., Biolatti, B., Divari, S., Benevelli, R., Arioli, F. and Pavlovic, R., 2017. Evaluation of nandrolone and ractopamine in the urine of veal calves: liquid chromatography-tandem mass spectrometry approach. *Drug testing and analysis.* 9(4): 561-570. doi: 10.1002/dta.2026
7. Constable, P.D., Hinchliff, K.W., Done, S.H. and Grünberg, W., 2017. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats.* 11th edition. Missouri: Elsevier Ltd.
8. Emam, M.H., Shepley, E., Mahmoud, M.M., Ruch, M., Elmaghawry, S., Abdelrazik, W., Abdelaal, A.M., Crooker, B.A. and Caixeta, L.S., 2023. The association between prepartum rumination time, activity and dry matter intake and subclinical hypocalcemia and hypomagnesemia in the first 3 days postpartum in Holstein dairy cows. *Animals (Basel).* 13(10): 1621. doi: 10.3390/ani13101621
9. FDA. 2023. Nandrolone decanoate (20%). Professional Drug Information. Drugs.com. All rights reserved. <https://www.fda.gov>
10. Gov. UK. 2021. National statutory surveillance scheme for veterinary residues in animals and animal product. <https://assets.publishing.service.gov.uk>
11. Hassan, D.A.E., Ghaleb, S.S., Zaki, A.R., Abdelmenem, A., Nabil, S. and Abdel Alim, M.A., 2023. The toxic effects of anabolic steroids nandrolone decanoate on cardiac and skeletal muscles with the potential ameliorative effects of silymarin and fenugreek seeds extract in adult male albino rats. *BMC Pharmacol Toxicol.* 24: 17. <https://doi.org/10.1186/s40360-023-00658-x>
12. JECFA. 2021. Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods. Codex Alimentarius: International Food standards. Joint Committee of FAO and WHO. www.codexalimentarius.org