بعض التأثيرات الفسلجية والمناعية للكركم الخام والكركم المحور (Force 6 Poultry) في أفراخ فروج اللحم

سمير أحمد عبد الرحيم صلاح مهدي حسن
مديرية بيطرة دهوك/ دهوك كلية الطب البيطري/ جامعة الموصل
email: kistan1975@yahoo.com
(الاستلام 17 كانون الثاني 2016 ، القبول 20 اذار 2016)

الخلاصة

أجري البحث لدراسة تأثير الكركم الخام والكركم المحور من نوع (Force 6 Poultry) على بعض الصفات الفسلجية والمناعية لافراخ فروج اللحم وكذلك المقارنة بين نوعي الكركم من ناحية التأثيرات كاضافة علفية ، استعمل في هذا البحث 150 فرخ من نوع روز Ross بعمر يوم واحد ، قسمت إلى ثلاث مجاميع رئيسية (50 فرخ لكل مجموعة) وشملت : المجموعة الأولى عدت كمجموعة سيطرة اما المجموعة الثانية فقد أعطيت كركم خام 0.05% مع العلف ومجموعة أعطيت كركم محور force 6 poultry 0.05% مع العلف ، تم قياس مستوى البروستاكلاندين PE2 ، الانترلوكين IL-12 ، عامل النخر الورمي TNF ، فعالية انزيم الكاتليز CAT في مصل الدم للأفراخ التي تم تربيتها لغاية 42 يوم بالتربية الأرضية وبتوفير الشروط الصحية المناسبة مع وفرة الماء والعلف الخاص بهذا العمر. أظهرت النتائج انخفاض في مستوى البروستاكلاندين PE2 في مصل الدم بشكل كبير ومعنوي ($p\leq0.05$) بتقدم العمر للأفراخ ، وكذلك الانخفاض المعنوي ($p\leq0.05$) عند المعاملة بالكركم المحور والخام . أما الانترلوكين IL-12 فقد كانت اقل نسبة له في مصل دم الأفراخ في مجموعة الكركم المحور بعمر 42 يوم ، وكذلك عامل النخر الورمي TNF فقد سجلت اقل نسبة له في مصل دم الأفراخ التي غذيت على العلف الحاوي على الكركم المحور. وأخيرا كان تركيز الكاتليز يزداد بشكل معنوي ($p\leq0.05$) بتقدم العمر في الأفراخ وقد أدت المعاملة بالكركم بنوعيه الخام والمحور الى زيادة نسبة هذا الإنزيم وسجلت مجموعة الكركم المحور أعلى زيادة وبعمر 42 يوم. نستنتج من هذه الدراسة أن لإضافة الكركم الخاص و المحور للعليقة تأثيرات فلسجية ومناعية لفروج اللحم .

الكلمات المفتاحية: فروج اللحم ، الكركم الخام ، الكركم المحور (Force 6 Poultry) ، البروستاكلاندين PGE2 ، الانترلوكين IL-12 ، عامل النخر الورمي TNF ، انزيم الكاتاليز .

The effect of diet supplementation with crude curcumin and modified curcumin (Force 6 Poultry) on some physiological and immunological traits in broiler chicks

Samir Ahmed Abdulraheem Salah Mahdi Hassan
Dohuk Veterinary Directorate Coll. of Vet. Med. / Univ. of Mosul

Abstract

The present study was conducted to evaluate the effect of diet supplement with pure curcumin and modified curcumin (Force 6 Poultry) in certain physiological and immunological parameters in broiler chicks, as well as the comparison between the two types of curcumin as feed\forage addition forage. 150 one day-old broiler chicks (Ross) used in this research, these chicks were divided into three major groups (50 chicks per group) included: the first (control) group, the second group given curcumin 0.05% with feed and the third group given modified curcumin (force 6 poultry) 0.05% with the feed. Measuring the level of prostaglandin (PE2), interleukin (IL-12), tumor necrosis factor (TNF), and catalase (CAT) enzyme in the blood serum, on a weekly basis for the chicks that have been reared up to 42 day on the ground, with providing adequate health conditions with an abundance of water and the feed. The results showed that the level of prostaglandin (PGE2) dramatically and significantly ($p\leq0.05$) decrease with age of the chicks, as well as the significant decline ($p\leq0.05$) in both pure curcumin and modified curcumin groups (Force 6 Poultry). The interleukin IL-12 has the lowest percentage in chicks serum in the pure curcumin and

modified curcumin (Force 6 Poultry) groups at 42 days age. As well as tumor necrosis factor TNF has recorded the lowest rate in the blood serum in chicks fed on feed containing modified curcumin. Finally, there was significant ($p \leq 0.05$) increased in the level of catalase with ageing in chicks treated with both types of curcumin. It was concluded that diet supplement with both of the crude curcumin and modified curcumin (Force 6 Poultry) were have significantly improving effect on physiological and immunological traits in broilers.

Key words: Broiler, pure curcumin, modified curcumin (Force 6 Poultry), prostaglandin PE2, interleukin IL-12, tumor necrosis factor TNF, Catalase.

المقدمة

استعملت النباتات والأعشاب الطبية منذ القدم في علاج الأمراض وتحسين الحالة الصحية في الإنسان والحيوان على حد سواء ، وفي مجال الدواجن استعملت النباتات وأجزاء منها لعلاج الأمراض المختلفة ولتحسين الحالة الصحية ولزيادة إنتاج الدواجن ، وبالرغم من التقدم الكبير في المجال الطبي وصناعة الأدوية ما زال الكثير من مربي الدواجن يعتمدون على النباتات والأعشاب الطبية في تحسين الإنتاج (1). الكركم احد النباتات الطبية الشائعة الاستعمال منذ الآف السنين واسمه العلمي *Curcuma longa* ويدعى أحيانا turmeric والمادة الفعالة للكرم هي الكركمين curcumin وهو عبارة عن ناتج فينولي طبيعي يستخلص من جذور نبات الكركم ، للكركمين مدى واسع من الفعالية داخل جسم الكائن الحي فهو يعد مضاد للالتهاب anti-inflammatory ومضاد للأكسدة anti-oxidant ومضاد للطفرات anti-mutagenic ومضاد للسرطان anti-carcinogenic (2) من خلال تحفيز موت الخلية المبرمج apoptosis عن طريق تنشيط إنزيم caspase وتكسر الدنا DNA (3). كما يمتلك الكركمين فعالية مضادة للبكتيريا antibacterial (4) ومخفض للدهون في الدم hypolipidemic (5) وكذلك يعمل كمحور مناعي immunomodulator (6 ، 7). ومن الصفات المهمة للكركمين كونه مضاد للالتهابات ويقوم بهذه الوظيفة بعدة آليات أبرزها تصنيع البروستاكلاندينات Prostaglandins (PGs) وهي عبارة عن مركبات دهنية فعالة فسلجيا لها مدى واسع من التأثيرات في معظم خلايا الجسم ومن ابرز أنواع البروستاكلاندين PGE2 والذي يدخل في عمليات التهابية متعددة منها إحداث الحمى fever وتعمل من خلال ارتباطها بمستقبلات PGE2 receptors (8) وقد وجد الباحثين (9) ان الكركمين له تأثير مثبط لإنتاج عامل النخر الورمي (TNF) tumor necrosis factor والذي له دور كبير في تثبيط نشوء وتطور الأورام وبسبب وظيفة عامل النخر الورمي TNF هذه فقد كان هدفا للعديد من الباحثين في محاولة تثبيط تكون ونمو وانتشار الأورام. استهدف البحث دراسة تأثير اضافة الكركم الخام والكركم المحور على بعض الصفات الفسلجية والمناعية على فروج اللحم.

المواد وطرائق العمل

تم إجراء التجربة في قاعة الدواجن التابعة للبيت الحيواني /كلية الطب البيطري /جامعة الموصل ولمدة ستة أسابيع وللفترة من 4-11-2012 ولغاية 16-12-2012 ، وتم استخدام أفراخ من سلالة روزRoss حيث تم جلبها من مفقس طقطق/محافظة السليمانية. استخدمت 150 فرخ قسمت عشوائيا إلى ثلاث مجاميع متساوية (كل مجموعة 50 فرخ) ثم وضعت الأفراخ في قاعة مهيأة للتربية بإتباع نظام التربية الأرضي حيث تم تقسيم القاعة إلى ثلاثة أقسام مساحة كل قسم 12 متر مربع وفرشت القاعة بنشارة الخشب بسمك 5-10 سم . وقبل إدخال الأفراخ إلى القاعة تم تعقيمها وتدفئتها لتوفير الحرارة الملائمة لاستقبال الأفراخ وتم توفير الماء والمناهل والعلف بشكل مستمر طيلة مدة التجربة وكذلك تم توفير الإضاءة الكافية المستمرة. أما العلف فقد تم تجهيزه من قبل معمل كوسار للأعلاف /اربيل ويحتوي العلف على العناصر الضرورية اللازمة لنمو الأفراخ وبدون أية إضافات. أعطيت الأفراخ جميعها المحلول السكري بتركيز 5% ولمدة 12 ساعة في اليوم الأول لإدخالها للقاعة من اجل تزويدها بالطاقة وفي نفس اليوم لقحت الأفراخ بلقاح الكمبورو المجهز من شركة (ceva) وبجرعة (0.1) مل تحت الجلد في منطقة الرقبة ، وقد غذيت الأفراخ تغذية حرة واستعمل في هذه التجربة : الكركم المحور force 6 poultry. عدة قياس مستوى البروستاكلاندين الدواجن Prostaglandin PGE2 ELISA kit. عدة قياس مستوى عامل النخر الكلي tumor necrosis factor (TNF) ELISA Kit المجهز من قبل. عدة قياس مستوى الانترلوكين Chicken interleukin IL-12 ELISA kit. عدة قياس مستوى إنزيم الكاتليز للدواجن chicken catalase ELISA kit وجميعها مجهزة من قبل شركة Mybiosource الأمريكية ، و قارئ الصحيفة الدقيقة micro plate reader مجهز من شركة Biotek elx 800 الأمريكية.

التحليل الاحصائي: تم تحليل النتائج إحصائياً بتقدير الوسط الحسابي والخطأ القياسي (Mean ± S.E) وتم إجراء اختبار تحليل التباين One way analysis of variance (ANOVA) باستعمال برنامج التحليل للاحصائي SPSS (ver.11) ، ثم أجري مقارنة المتوسطات باستخدام اختبار دنكن. وكان مستوى الاختلاف المعنوي للاختبارات كافة عند مستوى احتمالية أقل من $p \leq 0.05$ (10). كما تم استعمال برنامج Curve Expert 1.4 لرسم المنحنى القياسي للحصول على تراكيز الاختبارات من قيمة الكثافة البصرية OD.

النتائج

1. البروستاكلاندين PGE2

لوحظ من الجدول (1) ان هناك فرق معنوي وبشكل كبير بين الأعمار ومجاميع المعاملة بالنسبة لمستوى البروستاكلاندين 2PGE ، حيث يلاحظ انخفاض مستوى البروستاكلاندين PGE2 بتقدم العمر ، أما في عمر 21 يوم وجد ان اقل نسبة بروستاكلاندين PGE2 كانت في مجموعة الكركم المحور (72.40 بيكوغرام\مل) تليها مجموعة الكركم الخام (89.17 بيكوغرام\مل) مقارنة مع مجموعة السيطرة (بيكوغرام\مل 197.19) حيث لوحظ وجود فرق معنوي ($p\leq0.05$) بين مجموعة المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة .أما في عمر 42 يوم فقد وجد أيضا فرق معنوي ($p\leq0.05$) يبين مجموعة المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة وكانت اقل نسبة لمستوى البروستاكلاندين (63.33 بيكوغرام\مل) في مجموعة الكركم المحور و(71.30 بيكوغرام\مل) في مجموعة الكركم الخام مقارنة مع مجموعة السيطرة (158.87 بيكوغرام\مل) الجدول (1).

2. الانترلوكين IL-12

التحليل الإحصائي للنتائج اشار الى ان مستوى الانترلوكين IL-12 ينخفض بتقدم عمر الأفراخ ، وكانت اقل نسبة للانترلوكيتن IL-12 في مجموعة الكركم المحور بعمر 42 يوم (73.61 بيكوغرام\مل) مقارنة مع مجموعة السيطرة بنفس العمر (143.89 بيكوغرام\مل) أما في الافراخ بعمر21 يوم فقد وجد أيضا وجود فروقات معنوية ($p\leq0.05$) بين المجاميع حيث كانت نسبة الانترلوكين IL-12 لمجموعة الكركم المحور (92.27بيكوغرام\مل) ولمجموعة الكركم الخام (104.22بيكوغرام\مل) مقارنة مع مجموعة السيطرة (151.76 بيكوغرام\مل) الجدول (2).

3. عامل النخر الورمي TNF

من الجدول (3) لوحظ عدم وجود فروقات معنوية ($p\leq0.05$) في مستوى عامل النخر الورمي TNF عند مقارنة مجموعة السيطرة بعمر يومين و21 يوم و 42 يوم ، أما مجاميع المعاملة فقد وجد ان هناك فرق معنوي ($p\leq0.05$) في مجموعتي المعاملة ولعمر 21 يوم و42 يوم عند المقارنة مع مجموعة السيطرة لكل فئة عمرية كما لوحظ انه في مجموعة عمر 21 يوم كان TNF في اقل مستوى لعامل النخر الورمي مجموعة الكركم المحور (92.27 بيكوغرام\مل) ولمجموعة الكركم الخام (104.22 بيكوغرام\مل) مقارنة مع مجموعة السيطرة (151.76 بيكوغرام\مل) مع ملاحظة عدم وجود فروق معنوية ($p\leq0.05$) بين مجموعة الكركم المحور والكركم الخام في عمر 21 يوم فيما يخص نسبة عامل النخر الورمي TNF ، أما في عمر 42 يوم فقد لوحظ وجود فروقات معنوية ($p\leq0.05$) بين المجاميع الثلاثة ولوحظ ان اقل نسبة لعامل النخر الورمي TNF كانت في مجموعة الكركم المحور (73.61بيكوغرام\مل) تليها مجموعة الكركم الخام (91.85بيكوغرام\مل) مقارنة مع مجموعة السيطرة (143.89 بيكوغرام\مل) الجدول (3).

4. تركيز إنزيم الكاتاليز CAT

من الجدول (4) نلاحظ ان تركيز الكاتاليزCAT لم يتغير معنويا ($p\leq0.05$) بتقدم العمر،بينما لوحظ ارتفاع مستوى الكاتاليز بشكل معنوي حيث لوحظ ان أعلى تركيز كان في مجموعة المعاملة بالكركم المحور بعمر 42 يوم (36.10 نانوغرام\مل) وبعمر 21 يوم (32.95 نانوغرام\مل) يليها مجموعة الكركم الخام بعمر 42 يوم (28.58 نانوغرام\مل) وبعمر 21 يوم (25.04 نانوغرام\مل) مقارنة مع مجموعة السيطرة (21.79 نانوغرام\مل) و (19.86 نانوغرام\مل) بعمر 42 يوم و 21 يوم على التوالي.

الجدول (1): مستوى البروستاكلاندين PGE2 بيكوغرام\مل **في مصل دم الافراخ (المعدل ± الخطأ القياسي).**

المجاميع	عمر 2 يوم	عمر 21 يوم	عمر 42 يوم
السيطرة	273.71±23.1a	197.19±18.7a	158.87±14.9a
الكركم المحور	273.71±23.1a	72.40±6.8b	63.33±4.0b
الكركم الخام	273.71±23.1a	89.17±7.0c	71.30±6.8b

الجدول (2): مستوى الانترلوكين IL-12 بيكوغرام\مل **في مصل دم الأفراخ (المعدل ± الخطأ القياسي).**

المجاميع	عمر 2 يوم	عمر 21 يوم	عمر 42 يوم
السيطرة	164.13±15.0a	151.76±14.7a	143.89±13.9a
الكركم المحور	164.13±15.0a	92.27±9.9b	73.61±9.8b
الكركم الخام	164.13±15.0a	104.22±11.3b	91.85±9.7b

الجدول (3): مستوى عامل النخر الورمي TNF بيكوغرام\مل **في مصل دم الأفراخ (المعدل ± الخطأ القياسي).**

المجموعة	عمر 2 يوم	عمر 21 يوم	عمر 42 يوم
السيطرة	14.08±1.3a	13.11±1.1a	12.89±1.2a
الكركم المحور	14.08±1.3a	9.63±0.7b	7.19±0.5b
الكركم الخام	14.08±1.3a	10.88±0.9a	10.20±0.8a

الجدول (4): مستوى الكاتاليز CAT نانوغرام\مل **في مصل دم الأفراخ (المعدل ± الخطأ القياسي).**

المجاميع	عمر 2 يوم	عمر 21 يوم	عمر 42 يوم
السيطرة	18.71±2.1a	19.86±1.3c	21.97±1.3b
الكركم المحور	18.71±2.1a	32.95±2.1a	36.10±2.4a
الكركم الخام	18.71±2.1a	25.04±1.7b	28.58±1.9c

الحروف المختلفة ضمن العمود الواحد تعني وجود فروقات معنوية عند مستوى احتمالية $p\leq0.05$

المناقشة

مستوى البروستاكلاندين PGE2: البروستاكلاندينات هي مجموعة من المركبات الدهنية الفعالة نسجيا ولها تأثيرات شبيهة بفعل الهرمونات وعلى معظم خلايا الجسم . أما PE2 فله العديد من الوظائف أهمها تحفيز الاورومات العظمية osteoblasts لإفراز العوامل المهمة في إعادة بناء العظام كما يعمل PGE2 على تحفيز الحمى ويثبط إشارات مستقبلات الخلايا التائية T cells وبذلك تساهم في العملية الالتهابية. ان الانخفاض في مستوى البروستاكلاندين PGE2 في مصل دم الأفراخ المعاملة بالكركم الخام والمحور يتفق مع دراسات أخرى مثل (11) والذي اثبت ان الكركمين يعمل على تثبيط تكون PGE2 وكذلك تثبيط عمل إنزيم PGE2 microsomal synthsae-1 والذي يعد هدفا للكركمين وهو الطريق الرئيسي لتثبيط تكون البروستاكلاندين PGE2. من جانب آخر قام (11) وجماعته بدراسة الفعالية المضادة للسرطانات والمضادة للالتهابات للكركمين ، حيث اثبت الباحثون ان تثبيط مستوى البروستاكلاندين PGE2 من قبل الكركمين يتم بأحد الآليات الثلاث: Truncation of the acidic, enolized dicarbonyl moiety and/or replacement by pyrazole و Hydrogenation of the interary linker و prenylation (dihydro). وفي دراسة أخرى قام بها (12) اثبت الباحثون ان الكركمين يعمل كمضاد للالتهابات عن طريق خفض التعبير الجيني لكل من cox-1 و cox-2 و PGE2 وبذلك تخفض من مستوى PGE2 ويعتقد الباحثون ان ذلك ناتج عن تثبيط الكركمين لمسار الإشارات الخلوية من نوع NF-KB والذي يعمل على تحفيز إنتاج البروستاكلاندين PE2 من خلال التنظيم الايجابي up regulation لجينات cox و PE2.

الانترلوكين IL-12: هو الانترلوكين الذي ينتج طبيعيا من قبل خلايا dendritic cells والبلاعم الكبيرة macrophages والخلايا البائية B-lymphocytes كاستجابة للتحفيز المستضدي ، و للانترلوكين IL-12 العديد من الوظائف منها المساهمة في تحول خلايا T-cells إلى Th-1 cells ، كما تحفز إنتاج IFN-y وTNF و NK cell والعديد من الوظائف الأخرى. ان انخفاض مستوى الانترلوكين IL-12 مصل دم الأفراخ المعاملة بالكركم الخام والمحور يتفق مع (13) ، حيث وجد هؤلاء الباحثون ان الكركمين يعمل على تحوير الإشارات الخلوية الخاصة بالانترلوكين IL-12 وذلك من خلال خفض فسفرة STAT4 المحدث بالانترلوكين IL-12 وخفض إنتاج IFN-gamma وخفض التعبير الجيني ل IL-12 Beta1 و IL-12 Beta2 . أما (14) فقد وجدا ان الانخفاض في مستوى الانترلوكين IL-12 بفعل الكركمين في الخلايا اللمفية التائية T-lymphocytes وكذلك انخفاض الانترلوكين IL-12 من خلايا البلاعم الكبيرة macrophages ، حيث وجد الباحثان ان معاملة الخلايا التائية في الزجاج invotro ب الكركمين يثبط عوامل كل من الفسفرة الثايروسنية لل janus kinase و tyrosine kinase و STAT3 و STAT4 وهذا يؤدي إلى انخفاض تكاثر الخلايا التائية المحفزة بالانترلوكين IL-12. وهذا يفسر جزء من فعالية الكركمين كمضاد التهابي (14).

3. عامل النخر الورمي TNF: هناك مجموعة من العوامل تدعى بعوامل النخر الورمي Total Necrosis Factors أو عائلة النخر الورمي TNF family وهي مجموعة من السايتوكاينات التي يمكن ان تسبب موت الخلية المبرمج apoptosis ، وأشهر هذه العوامل هو عامل النخر الورمي TNF الذي كان سابقا يعرف ب TNFα وهو سايتوكاين ينشا من الخلايا الوحيدة monocytes ويدخل في عملية مهاجمة الخلايا السرطانية وكذلك الصدمة shock septic و cachaxia والعملية الالتهابية. ان انخفاض مستوى عامل النخر الورمي TNF في مصل دم الأفراخ بفعل الكركمين يتفق مع العديد من الباحثين الذين أشاروا إلى الكركمين يمكن ان يثبط مسارات ما قبل الالتهاب pro-inflammatory pathways التي عادة تصاحب الأمراض المزمنة ،حيث يمكن للكركمين ان يثبط إنتاج وفعل عامل النخر الورمي TNF ، كما ان للكركمين قابلية للارتباط بشكل مباشر مع عامل النخر الورمي TNF وهذا ما ثبت في دراسات داخل وخارج الجسم (15) وفي دراسة أخرى على الجرذان وجد ان إعطاء الكركمين أدى إلى انخفاض مستوى عامل النخر الورمي TNF بشكل معنوي في مصل الدم (16).

4. تركيز الكاتليز CAT: يعد الكاتليز CAT من الأنزيمات الشائعة جدا حيث يمكن إيجاده في معظم الكائنات الحية الهوائية ويعمل على تحطيم بيرو كسيد الهيدروجين إلى هيدروجين و أوكسجين ، ويعمل على حماية الخلايا من الأذى التاكسدي بواسطة أصناف الأوكسجين الفعالة reactive oxygen species (ROS). ومن ملاحظة النتائج التي تم التوصل إليها من هذه الدراسة نجد ان تركيز إنزيم الكاتليز CAT لا يتغير بتقدم العمر كما وجد ان الكركم بنوعيه الخام والمحور يعمل على زيادة تركيز إنزيم الكاتليز CAT وبذلك يحسن من الأداء الفسلجي للطيور إذ يوفر الكاتليز CAT حالة توازن فسلحي مناسبة لمقاومة الإجهاد التاكسدي عند الطيور ومعظم الحيوانات ، وتتفق هذه النتائج مع ما توصل إليه العديد من الباحثين ومنهم (17) والذي ذكر ان زيادة مستوى إنزيم الكاتليز CAT يدخل ضمن الصفات المضادة للاكسدة anti-oxidant properties التي يمتلكها الكركمين. أما (18) فقد وجد ان زيادة الكاتليز CAT بفعل الكركمين يكون من خلال زيادة التعبير الجيني للإنزيمات المضادة للأكسدة (ومنها الكاتليز CAT) وان الكركمين يعمل على تقليل أذى DNA التاكسدي من خلال تثبيط الجينات التي تنتج المواد المؤكسدة وبالمقابل تحفيز الجينات المنتجة لمضادات الأكسدة ، لذلك يمكن استعمال الكركمين كمضاد للأكسدة فعال.

المصادر

1-Eevuri TR, Putturu R (2013) Use of certain herbal preparations in broiler feeds - A review. Vet World, 6(3):172-179.

2-Kim DS, Park SY, Kim JK (2001) Curcuminoids from Curcuma longa L. (Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from beta A (1–42) insult. Neurosci Lett., 303(1):57–61.

3-Woo J, Kim Y, Choi1 Y, Kim D, Lee K, Bae JH, Min D, Chang J, Jeong Y, Lee YH, Park J, Kwon TK (2003) Molecular mechanisms of curcumin-induced cytotoxicity: induction of apoptosis through generation of reactive oxygen species, down-regulation of Bcl-XL and IAP, the release of cytochrome c and inhibition of Akt. Carcinogenesis., 24(7): 1199-1208.

4-Negi PS, Jayaprakasha GK, Rao L, Sakariah KK (1999) Antibacterial activity of turmeric oil: a byproduct from curcumin manufacture. J Agric. Food Chem., 47: 4297-4300.

5-Abou-Elkhair R, Ahmed HA, Selim S (2014) Effects of black pepper (*Piper nigrum*), turmeric powder (*Curcuma longa*) and coriander seeds (*Coriandrum sativum*) and their combinations as feed additives on growth performance, carcass traits, some blood parameters and humoral immune response of broiler chickens. Asian Austr J of Anim Sci., 27: 847-854.

6-Kurup VP, Barrios CS (2008) Immunomodulatory effects of curcumin in allergy. Mol Nutr Food Res., 52(9):1031-1039.

7-Srivastava RM, Singh S, Dubey SK, Misra K, Khar A (2011) Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. Int Immunopharmacol., 11:331-341.

8-Wiemer AJ, Hegde S, Gumperz JE, Huttenlocher A (2011) A live imaging cell motility screen identifies prostaglandin E2 as a T cell stop signal antagonist. J immunol., 187 (7): 3663–70.

9-Shishodia S, Amin HM, Lai R, Aggarwal BB (2005) Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. Biochem Pharmacol., 70: 700–713.

10-Steel R, Torrie J, Dikey D (1997) Principles and Procedures of Statistics: A Biometrical Approach. McGraw-Hill. India.

11-Hanif R, Qiao L, Shiff S J, Rigas B (1 997) Curcumin, a natural plant phenolic food additive, inhibits cell proliferation and induces cell cycle changes in colon adenocarcinoma cell lines by a prostaglandin independent pathway. J. Lab. Clin. Med., 130:576–584.

12-Clutterbuck AL, Allaway D, Harris P (2013) Curcumin reduces prostaglandin E2, matrix metalloproteinase-3 and proteoglycan release in the secretive of interleukin 1β-treated articular cartilage. F1000 Research, 2:147

13-Fahey AJ, Adrian RR, Constantinescu CS (2007) Curcumin modulation of IFN-beta and IL-12 signaling and cytokine induction in human T cells. J Cell Mol Med., 11:1129–1137.

14-Natarajan C, Bright JJ (2002) Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. J Immunol., 168(12):6506-6513.

15-Aggarwal BB, Gupta SC, Sung B (2013) Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. Br J Pharmacol., 169(8):1672-92.

16-Gulcubuk A, Altunatmaz K, Sonmez K, Haktanir Yatkin D, Uzun H, Gurel A, Aydin S (2006) Effects of curcumin on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med., 53(1):49-54.

17-Kuo CP, Lu CH, Wen LL, Cherng CH, Wong CS, Borel CO, Ju DT, Chen CM, Wu CT (2011) Neuroprotective effect of curcumin in an experim-ental rat model of subarachnoid hemorrhage. Anesthesiology, 115(6):1229-1238.

18-Pinlaor S, Yongvanit P, Prakobwong S, Kaewsamut B, Khoontawad J, Pinlaor P, Hiraku Y (2009) Curcumin reduces oxidative and nitrative DNA damage through balancing of oxidant-antioxidant status in hamsters infected with Opisthorchis viverrini. Mol Nutr Food Res., 53(10):1316-1328.