بررسی سمیت کبدی و کلیوی عصاره خرنوب *Ceratonia siliqua* در موش نژاد بالب سی

سیدصادق سادات[۱]، شبنم محمدی[۲]*، علیرضا فاضل[۱]، قاسم سازگار[۱]، علیرضا ابراهیم‌زاده[۱]، مجید غیور مبرهن[۳]، سمانه برومند نوقابی[۴]

۱- گروه علوم تشریح و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳- مرکز تحقیقات بیوشیمی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
*آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
تلفن: ۳۸۰۰۲۴۵۹ (۰۵۱)
پست الکترونیک: mohammadish@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۹/۳ **تاریخ پذیرش:** ۹۷/۱۱/۲ doi: 10.29252/jmp.4.72.S12.267

چکیده

مقدمه: خرنوب ***Ceratonia siliqua*** گونه‌ای از گیاهان دارویی از تیره باقلاییان است که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی می‌باشد.

هدف: نظر به این که تاکنون مطالعه‌ای روی سمیت تجویز خرنوب صورت نگرفته است. لذا در این مطالعه اثرات دوزهای مختلف خرنوب بر هیستوپاتولوژی کبد و کلیه و نیز سطوح آنزیم‌های کبدی و اوره و کراتینین در موش نر بالغ بررسی شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش نر بالغ نژاد بالب سی به طور تصادفی به ۵ گروه (کنترل، شم، C۲۰۰ تا C۸۰۰) تقسیم شدند. گروه C۲۰۰ تا C۸۰۰ دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم عصاره آبی خرنوب را به صورت داخل صفاقی و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. سپس از قلب موش، خون گرفته شد و پس از سانتریفوژ سرم برای بررسی آنزیم‌های کبدی و اوره و کراتینین استفاده شد. به علاوه کبد و کلیه بعد از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، مورد بررسی هیستوپاتولوژی قرار گرفت. نرم‌افزار SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

نتایج: آزمون آماری اختلاف معنی‌داری بین میانگین سطح اوره و کراتینین در گروه‌های دریافت کننده خرنوب نسبت به گروه کنترل نشان نداد ($P > ۰/۰۵$). به علاوه، تفاوت معنی‌داری در میانگین سطح آنزیم‌های آلانین آمینو ترانسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز در گروه تجویز شده با خرنوب نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$). در مقاطع کبد هپاتوسیت‌ها به همراه ورید سنتری لوبولار و پورت به صورت نرمال قابل مشاهده بود. در مقاطع کلیه، گلومرول‌ها به همراه توبول‌های کلیه به صورت نرمال دیده می‌شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره خرنوب در دوزهای ذکر شده اثر سمی بر کبد و کلیه موش ندارند.

گل‌واژگان: ***Ceratonia siliqua***، خرنوب، آنزیم ALT و AST، کبد، کلیه، موش

مقدمه

خرنوب *Ceratonia siliqua* گونه‌ای از گیاهان دارویی از تیره باقلاییان است که دارای درختی همیشه سبز با ارتفاع ۱۵ متر می‌باشد [۱]. Carob از میان کشورهای حاشیه دریای مدیترانه، در ایتالیا، اسپانیا و ترکیه به مقدار فراوان پرورش می‌یابد [۱]. در ایران نیز در مناطقی مانند شیراز و شهرستان کازرون به صورت خودرو می‌روید. نزدیک به ۴۰ درصد تا ۵۰ درصد از مواد موجود در آن، کربوهیدرات‌های با ساختار مولکولی ساده می‌باشند. میزان چربی آن بسیار کم و در حدود ۱ درصد و پروتئین آن ۳ – ۴ درصد است. به علاوه، دارای فیبر فراوان، مواد معدنی همچون پتاسیم، سدیم، کلسیم، آهن، فسفر و نیز ویتامین‌های E، D، C، B6، نیاسین، اسیدفولیک و پلی‌فنل می‌باشد [۲، ۱]. این گیاه در ۱۵ سال اول زندگی‌اش هیچ میوه‌ای نمی‌دهد. رنگ میوه قهوه‌ای شفاف و میان‌بر میوه طعم بسیار شیرین شبیه عسل دارد و در داخل آن ۱۲ تا ۱۶ دانه بسیار سخت شبیه عدس دیده می‌شود [۲]. در کتب طب سنتی برای این گیاه خواص ضدتنگی نفس، آسم و آلرژی، تب‌بر، خلط‌آور و ضدیبوست ذکر کردند [۲] مطالعات نشان می‌دهد خرنوب نقش محافظتی در برابر اثرات مخرب الکل در دستگاه گوارش دارد [۳]. به علاوه دارای خواص ضدباکتریایی [۴]، ضدسرطانی [۵]، ضددیابتی [۶] و آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی می‌باشد [۱].

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ گزارش شد که پروفایل چربی و هیستوپاتولوژی کلیه و کبد در رت‌هایی که ۱۰ درصد و ۲۰ درصد پودر خرنوب دریافت کرده بودند، بهبود یافته بود [۷].

دکتر مختاری و همکاران نشان دادند که میزان آنزیم‌های کبدی آسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین ترانسفراز و آلکالن فسفاتاز در گروه‌هایی که روزانه مقادیر ۱۵۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ mg/kg عصاره آبی الکلی دانه خرنوب را دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری داشت [۶]. عصاره هیدروالکلی دانه خرنوب می‌تواند از طریق اثر بر سطح سرمی کراتینین، نیتروژن اوره و پتاسیم موجب کاهش آسیب‌های کلیوی ناشی از دیابت شود [۸]. به علاوه، عصاره این گیاه خاصیت پیگمانتاسیون هم دارد [۱۰، ۹].

Mahgoub و همکاران در سال ۲۰۱۰ مشاهده کردند که پودر خرنوب با دوز ۲۰۰ mg/kg باعث بهبود سطح اوره و کراتینین در رت‌های تیمار شده با داروی ضدسرطان سیس پلاتین شد [۱۱].

Souli و همکاران گزارش کردند که اتانول باعث سمیت کبدی شده و آنزیم‌های AST/ALT را افزایش داد. همچنین باعث افزایش سطح هیدروژن پراکسیداز در خون شد. بر طبق این نتایج عصاره این گیاه اثرات منفی ناشی از اتانول را به سطح نرمال گروه کنترل نزدیک کرد [۳].

نتایج مطالعه suzek وهمکاران نشان داد که پودر گیاه خرنوب می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان با کاهش MDA و مهار تولید تتراکلرید کربن و کاهش رادیکال‌های آزاد از آسیب‌های کلیوی و کبدی جلوگیری کند [۱۲].

نظر به این که تاکنون مطالعه‌ای در مورد سمیت تجویز خرنوب صورت نگرفته است و با توجه به اینکه بیشتر سموم وارد شده به بدن به کبد و کلیه وارد می‌شوند و بررسی آنزیم‌های کبدی به عنوان آزمون استاندارد برای عملکرد کبد به شمار می‌رود و نیز اندازه‌گیری سطح اوره و کراتینین خون به عنوان شاخص عملکردی کلیه می‌باشد. لذا در این مطالعه اثرات دوزهای مختلف خرنوب بر هیستوپاتولوژی کبد و کلیه و نیز سطوح آنزیم‌های کبدی و اوره و کراتینین در موش بالغ بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی پس از تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد (کد اخلاق (IR.MUMS.fm.REC.1395.479) بر روی ۳۵ سر موش نر بالغ نژاد بالب سی که از خانه حیوانات دانشکده پزشکی تهیه شده بودند، انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد از نظر دما و رطوبت نگهداری شدند. موش‌ها به طور تصادفی به ۵ گروه (کنترل ، شم، C۲۰۰ تا C۸۰۰) تقسیم شدند. گروه کنترل تزریقی دریافت نکرد. گروه شم حلال نرمال سالین را به صورت داخل صفاقی دریافت کرد. گروه‌های C۲۰۰ تا C۸۰۰ دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg عصاره آبی خرنوب را به صورت داخل صفاقی و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند [۱۳].

عصاره‌گیری: به منظور عصاره‌گیری، ۱۰۰ گرم پودر خرنوب خشک شده در یک ارلن شیشه‌ای ریخته شد و به آن ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر اضافه و به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط در دستگاه شیکر قرار گرفت و بهم زده شد. سپس محلول حاصل از کاغذ واتمن شماره ۱ عبور داده شد و برای تغلیظ در دستگاه بن ماری با دمای ۴۰ درجه قرار گرفت تا آب عصاره به آرامی تبخیر شود. این عصاره در نرمال سالین حل شد و به صورت داخل صفاقی روزانه به حیوانات تزریق شد [۱۳].

نمونه‌گیری: بعد از گذشت ۱۴ روز از اولین روز تزریق موش‌ها با کلروفرم بیهوش شد. سپس از قلب موش، خونگیری انجام و پس از سانتریفوژ سرم آن به دست آمد. به علاوه کبد و کلیه آنها از حفره شکمی خارج شد و در فرمالین ۱۰ درصد به مدت ۷۲ ساعت و در دمای اتاق نگهداری شد. جهت آبگیری به داخل الکل ۷۰ درصد و به مدت ۲۴ساعت منتقل شد. بعد از گذشت زمان مورد نظر با استفاده از ست آبگیری موجود در آزمایشگاه بافت‌شناسی بافت‌ها به ترتیب در الکل ۸۰، ۹۰ و الکل مطلق قرار داده شد. سپس جهت شفاف‌سازی نمونه‌های بافتی در گزیلل قرار گرفت. درمرحله‌ی بعد بافت در ظروف محتوی پارافین مذاب به مدت ۴ ساعت قرار گرفت. بعد از اتمام این مراحل بافت‌ها از پارافین مذاب خارج و قالب‌گیری شدند. نمونه‌های پارافینی به ضخامت‌های ۵ میکرومتر بریده شدند. پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین با میکروسکوپ بررسی شد [۱۵، ۱۴].

اندازه‌گیری سطح اوره و کراتینین سرم خون

خون‌گیری از قلب موش‌ها انجام و نمونه‌های خون در داخل میکروتیوب ریخته شد. پس از اینکه خون لخته شد، در داخل سانتریفوژ با دور ۵۰۰۰ در دقیقه به ۱۵ دقیقه قرار گرفت و پلاسما جدا شد. سطح اوره و کراتینین سرم خون توسط کیت‌های اختصاصی شرکت پارس آزمون و دستگاه اسپکتروفتومتر مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. میزان جذب نوری اوره در طول موج ۳۴۰ نانومتر و کراتینین نمونه‌ها در طول موج ۵۰۰ نانومتر خوانده شد [۱۷، ۱۶].

اندازه‌گیری عملکردی کبد

آنزیم‌های کبدی به عنوان مارکر شناسایی آسیب سلولی کبد می‌باشند. اندازه‌گیری سطح آنزیم‌های آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) در سرم خون به روش فتومتریک و با کمک کیت‌های اختصاصی شرکت پارس آزمون و دستگاه اسپکتروفتومتر صورت گرفت.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها به صورت درصد و میانگین ± انحراف معیار بیان شد. از نرم‌افزار SPSS، آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey برای آنالیز داده استفاده شد.

نتایج

جدول شماره ۱، داده‌های مربوط به سطح اوره و کراتینین را بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نشان می‌دهد. میانگین سطح اوره در گروه گروه کنترل ۲۶/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در گروه‌های خرنوب به ترتیب ۲۵، ۲۴ و ۲۲/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. آزمون آماری اختلاف معنی‌داری بین میانگین سطح اوره در گروه‌های دریافت کننده خرنوب نسبت به گروه کنترل نشان نداد ($P > ۰/۰۵$). میانگین سطح کراتینین در گروه گروه کنترل ۰/۵۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در گروه‌های خرنوب به ترتیب ۰/۴۰، ۰/۴۵ و ۰/۳۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. تجویز خرنوب باعث تفاوت معنی‌داری در میانگین سطح کراتینین نسبت به گروه کنترل نشد ($P > ۰/۰۵$).

نمودار شماره ۱، سطح آنزیم‌های کبدی ALT و AST در گروه‌های مختلف مورد مطالعه را بر حسب واحد/لیتر نشان می دهد. میانگین سطح آنزیم ALT در گروه گروه کنترل ۳۸/۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در گروه‌های دریافت کننده خرنوب ۳۷/۸، ۳۶/۳ و ۳۴/۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. آنالیز آماری تفاوت معنی‌داری در میانگین آنزیم ALT در گروه تجویز شده با خرنوب نسبت به گروه کنترل نشان نداد ($P > ۰/۰۵$). میانگین سطح آنزیم AST در گروه گروه کنترل ۹۰/۷ میلی‌گرم بر دسی لیتر و در گروه‌هایی که خرنوب به آنها تجویز شد به ترتیب ۸۸/۸، ۸۳/۸ و ۸۵/۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. میانگین سطح

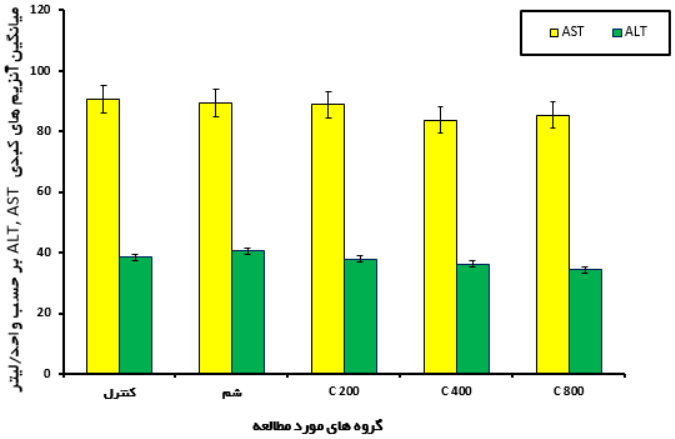
آنزیم AST در سرم خون گروه‌های دریافت‌کننده خرنوب نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵$).

نتایج هیستوپاتولوژی کبد و کلیه

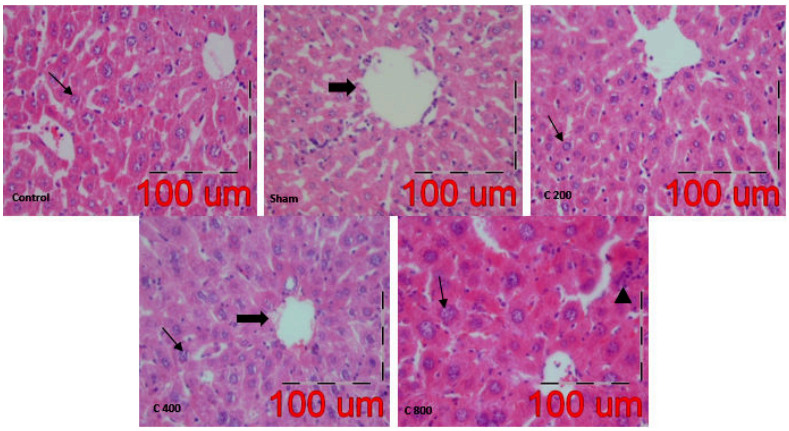
در مقاطع کبد هپاتوسیت‌ها به همراه ورید سنتری لوبولار (پیکان) و ورید پورت به صورت نرمال قابل مشاهده بود. گاهی اوقات کانون‌هایی از نکروز کوچک در فضای پورت در بعضی لام‌ها (نوک پیکان) مشاهده می‌شد (شکل شماره ۱). در مقاطع کلیه گلومرول‌ها (نوک پیکان) به همراه توبول‌های کلیه به صورت نرمال قابل مشاهده است. گاهی اوقات احتقان خفیف (پیکان) در بعضی لام‌ها مشاهده می‌شد.

جدول شماره ۱- سطح سرمی اوره و کراتینین در گروه‌های مختلف

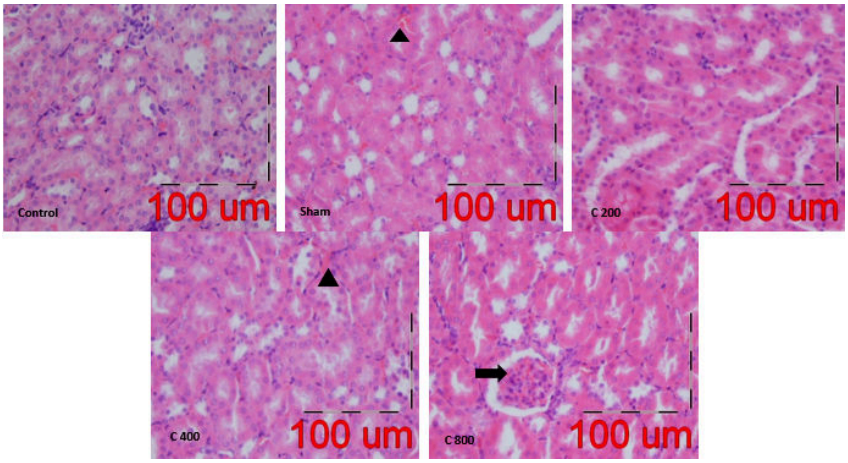
گروه‌های مورد مطالعه	سطح اوره (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	سطح کراتینین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
کنترل	۲۶/۸ ± ۶/۲	۰/۵۶ ± ۰/۲۰
شم	۲۵/۴ ± ۵/۷۹	۰/۶۳ ± ۰/۲۰
خرنوب ۱	۲۵ ± ۶/۴۲	۰/۴۰ ± ۰/۱۲
خرنوب ۲	۲۴ ± ۴/۶۹	۰/۴۵ ± ۰/۱۹
خرنوب ۳	۲۲/۸ ± ۵/۹۲	۰/۳۸ ± ۰/۱۲



نمودار شماره ۱ – سطح سرمی آنزیم‌های کبدی ALT و AST گروه‌های مورد مطالعه بر حسب واحد بر لیتر



شکل شماره ۱- فتومیکروگراف کبد موش‌های مورد مطالعه که با لنز ۴۰ × و با رنگ هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شده است. پیکان ضخیم: ورید سنترال کبد، پیکان نازک: سلول هپاتوسیت، نوک پیکان: نکروز کوچک



شکل شماره ۲ – فتومیکروگراف کلیه موش‌های مورد مطالعه که با لنز ۴۰ × و با رنگ هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شده است. پیکان ضخیم: گلومرول کلیوی، نوک پیکان: احتقان خفیف

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز عصاره خرنوب به مدت ۱۴ روز باعث تغییر چشمگیری در سطح آنزیم‌های کبدی نسبت به گروه کنترل نشد. میانگین سطح سرمی اوره و کراتینین خون در گروه‌های دریافت‌کننده خرنوب نسبت به گروه کنترل تغییری نکرد. به علاوه، در هیستوپاتولوژی مقاطع کبد هپاتوسیت‌ها به همراه ورید سنتری لوبولار و پورت به صورت نرمال قابل مشاهده بود. در مقاطع کلیه نیز گلومرول‌ها به همراه توبول‌های کلیه به صورت نرمال دیده می‌شد. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ تاثیر پودر خرنوب بر پروفایل چربی و هیستوپاتولوژی قلب، کلیه و کبد در موش صحرایی بررسی شد. گروه‌های تحت درمان به ترتیب ۱۰ درصد و ۲۰ درصد پودر خرنوب به مدت ۶ هفته دریافت کردند. نتایج به دست آمده نشان داد پارامترهای لیپیدی و ویژگی‌های هیستوپاتولوژیکی در رت‌هایی که ۱۰ درصد و ۲۰ درصد پودر خرنوب دریافت کردند بهبود یافته بود [۷]. به طور مشابه در مطالعه حاضر پس از تجویز خرنوب هیستوپاتولوژی کبد و کلیه نرمال مشاهده شد.

دکتر مختاری و همکاران در سال ۲۰۱۲ تأثیر عصاره دانه خرنوب را بر فاکتورهای عملکردی کبد در موش صحرایی نر دیابتی بررسی کردند. نتایج نشان داد میزان آنزیم‌های آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین ترانسفراز و آلکالن فسفاتاز در گروه‌های تجربی ۱، ۲ و۳ که علاوه بر دیابتی شدن روزانه مقادیر ۱۵۰ و ۳۰۰ و ۶۰۰ mg/kg عصاره آبی الکلی دانه خرنوب را دریافت می‌کردند، نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری داشت. بر اساس این نتایج مطالعه افزودن عصاره دانه خرنوب به رژیم غذایی بیماران دیابتی می‌تواند در بهبود آسیب کبدی ناشی از دیابت مؤثر باشد [۶]. Temiz و همکاران در سال ۲۰۱۴ گزارش کردند که دانه خرنوب دارای اثرات آنتی اکسیدانی و محافظتی بر روی کبد داشته و باعث بهبود سطح سرمی آنزیم‌های AST/ALT و لاکتات دهیدروژناز و همچنین آنزیم‌های دخیل درسیستم دفاعی می‌شود و از آسیب ناشی از اتانول جلوگیری می‌کند [۱۸]. Mahgoub و همکاران در سال ۲۰۱۰ مشاهده کردند که پودر خرنوب با دوز ۲۰۰ mg/kg باعث بهبود سطح اوره و کراتینین در رت‌های تیمار شده با داروی ضدسرطان سیس پلاتین شد [۱۱].

در مطالعه‌ای که توسط دکتر مختاری و همکاران انجام شد تأثیر عصاره هیدروالکلی دانه خرنوب بر فاکتورهای عملکردی کلیوی و الکترولیت‌های سرم در موش صحرایی نر دیابتی بررسی شد. نتایج نشان داد که میزان غلظت سرمی کراتینین، نیتروژن اوره در گروه تیمار شده با خرنوب با دوز ۱۵۰ mg/kg و میزان پتاسیم در این گروه و گروه دریافت کننده دوز ۶۰۰ mg/kg

خرنوب کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت. در گروه با دوز ۱۵۰ mg/kg غلظت اسید اوریک و در گروه ۶۰۰ mg/kg خرنوب، غلظت سدیم نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش نشان داد. آنها نتیجه‌گیری کردند که عصاره هیدروالکلی دانه خرنوب می‌تواند موجب کاهش آسیب‌های کلیوی ناشی از دیابت شود [۸].

در مطالعه‌ای که Souli و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام دادند اثرات مثبت گیاه خرنوب را در رت‌هایی که با اتانول دچار استرس اکسیداتیو شده بودند مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه رت‌ها به ۴ گروه کنترل، گروه دریافت‌کننده عصاره، گروه دریافت‌کننده اتانول و گروهی که اتانول را با عصاره خرنوب همزمان دریافت می‌کردند، تقسیم شدند. رت‌ها ابتدا در طی ۷ روز و به صورت داخل صفاقی عصاره این گیاه را دریافت می‌کردند. سپس ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق به مدت ۶ ساعت در معرض اتانول قرار می‌گرفتند. اتانول باعث سمیت کبدی شده و آنزیم‌های AST/ALT را افزایش داد. همچنین باعث افزایش سطح هیدروژن پراکسیداز و آزاد در خون شد. بر طبق این نتایج عصاره این گیاه اثرات منفی ناشی از اتانول را به سطح نرمال گروه کنترل نزدیک کرد [۳].

در مطالعه‌ای که توسط suzek و همکاران درسال ۲۰۱۶ انجام شد، تأثیرات محافظتی پودر خرنوب بر روی کبد وکلیه رت‌هایی که با کربن تتراکلرایدکربن دچار توکسیسیته شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که پودر خرنوب می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان با کاهش MDA و مهار تولید CCl4 و کاهش رادیکال‌های آزاد از آسیب‌های کلیوی و کبدی جلوگیری کند [۱۲]. مطابق با مطالعات فوق، در تحقیق حاضر نیز تجویز خرنوب تأثیر سویی در سطح شاخص‌های عملکردی کبد و کلیه نداشت و سطح این شاخص‌ها نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. در مورد مکانیسم اثر میوه خرنوب به نظر می‌رسد چون خرنوب دارای ترکیبات فنلی بالا و ویتامین‌ها و مواد معدنی مختلف می باشد دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی است و با کاهش رادیکال های آزاد اثرات بهبوددهنده خود را اعمال می‌کند. با بررسی که ما انجام دادیم، تاکنون مطالعه‌ای روی اثرات سمیت احتمالی تجویز خرنوب بر بافت کبد و کلیه انجام نشده بود. در این مطالعه بهتر بود بررسی استریولوژیکی بافت کبد و کلیه انجام می‌شد. به علاوه سطح استرس اکسیداتیو، آنزیم‌های ادراری ALP و LDH و نیز سطح سرمی آنزیم‌های کبدی آلکالین فسفاتاز ALP و گاماگلوتامیل ترانسفراز GGT بررسی می‌شد که به پژوهشگران گرامی برای تحقیقات بعدی پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره خرنوب در دوزهای ذکر شده اثر سمی بر کبد و کلیه موش ندارند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح پژوهشی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد ۹۴۱۶۱۳ است که بدینوسیله از مساعدت‌های به عمل آمده، تشکر می‌شود.

منابع

1. Seczyk L, Swieca M and Gawlik-Dziki U. Effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) flour on the antioxidant potential, nutritional quality, and sensory characteristics of fortified durum wheat pasta. *Food Chem.* 2016; 194: 637 - 42

2. Batlle I and Tous J. Carob tree ceratonia siliqual. Publisher: international plant genetic resources institute, Italy, 2009, pp: 26 - 30.

3. Souli A, Sebai H, Chehimi L, Rtibi K, Tounsi H, Boubaker S, Sakly M, El-Benna J and Amri M. Hepatoprotective effect of carob against acute ethanol-induced oxidative stress in rat. *Toxicol Ind Health.* 2015; 31 (9): 802 - 10.

4. Meziani S, Oomah BD, Zaidi F, Simon-Levert A, Bertrand C and Zaidi-Yahiaoui R. Antibacterial activity of carob (*Ceratonia siliqua* L.) extracts against phytopathogenic bacteria Pectobacterium atrosepticum. *Microbial Pathogenesis* 2015 (78); 95 – 102.

5. Klenow S, Glei M, Haber B, Owen R and Pool-Zobel BL. Carob fibre compounds modulate parameters of cell growth differently in human HT29 colon adenocarcinoma cells than in LT97 colon adenoma cells. *Food Chem. Toxicol*. 2008; 46 (4): 1389 - 97.

6. Mokhtary M, Sharifi A and Shahamir-Tabatabaee M. The effect of carob on liver function test in diabetic male rat. *J. Shahrecord Univ. Med. Sci*. 2013; 15 (3): 40 – 7.

7. Hassanein KMA, Youssef MKE, Ali HM and El-Manfaloty MM. The influence of carob powder on lipid profile and histopathology of some organs in rats. *Comp. Clin. Pathol.* 2015; 24 (6): 1509 - 13. https://doi.org/10.1007/s00580-015-2108-x

8. Mokh tary M, Sharifi E and Tabatabaee M. The effect of hydro-alcoholic extract of ceratonia siliqua L seeds on glucose &lipid in male of rats. *J. Sabzevar Univ. Med. Sci*. 2011; 17 (3): 148 – 57.

9. Momtaz S. Tyrosinase inhibitors isolated from *Ceratonia siliqua* (L.) and *Sideroxyloninerme* (L.). Master of Science. *University of Pretoria*. 2007; 39 - 138.

10. Lall N, Kishore N, Momtaz S, Hussein A, Naidoo S, Nqephe M and Crampton B. Extract from *Ceratonia siliqua* Exhibits Depigmentation Properties. *Phytother. Res*. 2015; 29 (11): 1729 - 36.

11. Mahgoub M. Ahmed. Biochemical studies on nephroprotective effect of carob growing in Egypt. *Nature & Science J*. 2010; 8 (3): 41 – 7.

12. Suzek H, Celik I and Dogan A. Nephroprotective Hepatoprotective Potential and Antioxidant Role of Carob Pods (*Cerotonia siliqua* L.) against Carbon Tetrachloride-induced Toxicity in Rats. *IJPER*. 2017; 51 (2): 312 – 20.

13. Vafaei A, Mohammadi S, Fazel A, Soukhtanloo M, Mohammadi pour A and Beheshti F. Effects of Carob (*Ceratonia siliqua*) on sperm quality, testicular structure, testosterone level and oxidative stress in busulfan-induced infertile mice. *Pharm. Sci*. 2018; 24 (2): 104 - 11.

14. Attari S, Mohammadi S, Ebrahimzadeh A, Hosseinzadeh H, Soukhtanloo M and Rajabzadeh A**.** Effects of thymoquinone on sperm parameters, apoptosis, testosterone level, and oxidative stress in a mouse model of D-galactose-induced aging. *Pharm. Sci*. 2018; 24 (3): 180-6.

15. Mohammadi S, Gholamin M, Mohammadi M, Mansouri A, Mahmoodian R, Attari S, Kebriaei SM, Zibaei B, Roshanaei M, Daneshvar F, Khandehro M, Khodadadegan MA, Delshad A, Mohammadzadeh F, Peyvandi M, Ghayour-Mobarhan M, Tavallaie S, Boroumand-Noughabi S and Ferns GAA. Down-regulation of CatSper 1 and CatSper 2 genes by lead and mercury. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2018; 59: 82 - 6.

16. Mohammadi S, Khakbaz M, Shoraka M, Vakil S, Moghimian M, mohammadzadeh F and et al. Effects of different doses of manganese on lead poisoning in the kidney of adult male mice. *Koomesh* 2016; 18 (1): 203 – 10.

17. Mohammadi S, Safari F, Zahra Seyedi, Seyed Hosseini E, Karimi F, Mohammadi M, Karimi M, Delshad A, Abtahi H and Mohammadzadeh F. Effect of different doses of N-acetyl cysteine on biochemical and histopathological parameters in kidney of formalin-treated. *JKMU*. 2016; 3 (5): 607 - 17.

18. Temiz MA, Temur A and Celik I. Antioxidant role and hepatoprotrctive effect of carob seeds against ethanol induced oxidative stress in rats. *J. of Food Nutrition Res*. 2015. 3 (1): 57 - 61.