

**Research Article****Investigating the Destructive Effects of the Energizing Drug Oxymetholone on the Liver Tissue of NMRI Female Mice****Naeimeh dehghani , hamed daneshpazhouh**Department of biology, Payame Noor University, Tehran, Iran  
Corresponding author: h.daneshpazhouh@pnu.ac.ir

Received: 8 September 2023

Accepted: 26 November 2023

DOI: 10.22034/ascij.2023.1995983.1532

**Abstract**

Oxymetholone is an oral active anabolic-androgenic steroid. This drug was obtained in 1959 by methylating the 17 $\alpha$  carbon and saturating the 5 $\alpha$  carbon of testosterone. This drug in low doses are used to treat diseases such as; Anemia, lack of growth in children, reducing the spread of the AIDS virus in the body and heart failure are used. Unfortunately; some athletes use this drug as an energy-boosting drug in high doses due to its anabolic properties and its effect on muscle growth. In this study, the effect of Oxymetholone in a dose much higher than the physiological limit of the body was investigated on the liver of NMRI female mice. For this purpose, 12 mg/kg/day of the drug was injected intraperitoneally to adult mice (45 days old) for ten days. The results obtained from intraperitoneal (IP) injection of oxymetholone on the number of Kupffer cells in the liver in adult rats (NMRI) show that the number of Kupffer cells increased, which is significant at  $P < 0.001$ . Also, according to the histograms related to The number of liver hepatocyte cells, the diameter of liver hepatocyte cells and the number of double nuclei in the liver and the results obtained, it can be seen that there is no significant difference in the comparison between the sham, control and experimental groups at  $P < 0.05$ . The results of the present study show that the consumption of oxymetholone steroids can cause harmful effects on the liver tissue of athletes.

**Keywords:** Energizing Drug, Oxymetholone, Steroid, Liver, Mice.

## مقاله پژوهشی

## بررسی اثرات مخرب داروی نیروزای اکسی‌متولون بر بافت کبد موش سوری ماده نژاد NMRI

نعیمه دهقانی، حامد دانش پژوه\*

گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

\*مسئول مکاتبات: h.daneshpazhouh@pnu.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۱۷

DOI: 10.22034/ascij.2023.1995983.1532

## چکیده

اکسی‌متولون (Oxymetholone) یک استروئید آنابولیک-آندروژنیک فعال خوراکی است. این دارو در سال ۱۹۵۹ با متیله شدن کربن ۱۷ آلفا و اشباع شدن کربن ۵ آلفا تستوسترون به دست آمد. این دارو در دوزهای کم جهت درمان بیماری‌هایی نظیر؛ کم خونی، کمبود رشد در کودکان، کاهش گسترش ویروس ایدز در بدن و نارسایی‌های قلبی استفاده می‌شود. متأسفانه؛ برخی ورزشکاران از این دارو به دلیل خاصیت آنابولیکی و تأثیر آن بر رشد عضلانی، به عنوان داروی نیروزا در غلظت‌های بالا استفاده می‌کنند. در این مطالعه تأثیر داروی Oxymetholone در دوز بسیار بالاتر از حد فیزیولوژیک بدن، بر روی کبد موش سوری ماده نژاد NMRI مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز دارو به صورت درون صفاقی به موش‌های بالغ (۴۵ روزه) به مدت ده روز تزریق شد. نتایج بدست آمده از تزریق درون صفاقی اکسی‌متولون بر تعداد سلول‌های کوپفر کبد در موش‌های بالغ نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های کوپفر افزایش یافته که این افزایش در  $p < 0/001$  معنی‌دار است. همچنین با توجه به هیستوگرام‌های مربوط به تعداد سلول‌های هپاتوسیت کبد، قطر سلول‌های هپاتوسیت کبد و تعداد هسته‌های دوتایی در کبد و نتایج به دست آمده، دیده می‌شود که هیچ تفاوت معنی‌داری در مقایسه بین گروه‌های شم، کنترل و تجربی در  $p < 0/05$  بوجود نیامده است. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد مصرف مکمل‌های استروئیدی اکسی‌متولون می‌تواند باعث ایجاد آثار مخرب بر بافت کبد ورزشکاران شود.

کلمات کلیدی: داروی نیروزا، اکسی‌متولون، استروئید، کبد، موش.

## مقدمه

از مصرف این مواد همواره گریبانگیر افراد استفاده کننده می‌باشد اما چنین به نظر می‌رسد با گذشت زمان از آثار مخرب آن‌ها بر آنزیم‌های کبد کاسته می‌شود (۱۰). کبد بزرگ‌ترین غده و ارگان داخلی در بدن انسان است (۸). کبد در بسیاری از اعمال متابولیکی از جمله پروتئین‌سازی و سم‌زدایی شرکت داشته و همچنین محل سنتز آنزیم‌های مختلفی از جمله آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلکالین

کبد در سوخت‌وساز بدن نقش داشته و بافت هدف اصلی برای آسیب‌های مصرف استروئیدهای آنابولیک و آندروژنیک (AAS) است که می‌تواند سبب اختلال در عملکرد آن و از عوامل ایجاد آسیب‌های کبدی نظیر کلتاز داخل کبدی هپاتیت و کارسینوم سلول‌های کبدی باشد (۱۱). داروهای استروئیدی تأثیرات مخربی بر سلول‌های کبد از خود به جای می‌گذارند و عوارض آن‌ها حتی بعد از دو ماه دوری

### مواد و روش‌ها

اکسی متولون مورد استفاده در این پژوهش به صورت پودر خالص از شرکت دارویی الحاوی واقع در شهر تهران و کشور ایران تهیه گردید. این دارو به شکل پودر خوراکی است و در شرکت‌های دارویی به صورت قرص در می‌آید. به دلیل اینکه روش کار در این پژوهش به شکل تزریق درون صفاقی بود، دارو در حلال DMSO ساخت شرکت مرک آلمان حل شد و حیوانات آزمایشگاهی به مدت ده روز متوالی دارو را به میزان ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز دریافت کردند (۴). حیوانات مورد استفاده در پژوهش حاضر، موش سوری ماده بالغ چهل و پنج روزه نژاد NMRI بودند که در سه گروه ده تایی برای هر دسته تقسیم‌بندی شدند که شامل گروه‌های کنترل، شاهد (شم) و تجربی می‌باشد. الف) گروه کنترل: در این گروه موش‌ها در شرایط طبیعی و تغذیه و دمای مناسب نگهداری شدند. ب) گروه تجربی: موش‌های این گروه به مدت ده روز متوالی محلول حاوی دارو را به صورت درون صفاقی دریافت کردند. ج) گروه شم: موش‌های این گروه به مدت ده روز حلال DMSO را به شکل تزریق درون صفاقی دریافت کردند. تزریقات به صورت روزانه انجام گردید. در طول این مدت حیوانات در شرایط ۱۰ ساعت نور، ۱۴ ساعت تاریکی و در دمای  $2 \pm 24$  درجه سانتیگراد نگهداری می‌شدند. موش‌های تمام گروه‌های مذکور پس از اتمام دوره تزریقات، ۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق تشریح شدند. پس از خونگیری، کبد‌های موش‌ها خارج و مراحل تهیه مقاطع بافتی انجام شد و در نهایت کبد‌های گروه‌های تجربی و شم از نظر ویژگی‌های مورد نظر با گروه کنترل مقایسه شدند. در این مقایسه پارامترهای مورفولوژیکی مثل تغییرات بافتی در مطالعات میکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده به صورت داده‌های خام به

فسفاتاز می‌باشد (۱۳). هر سه آنزیم به طور گسترده در کبد وجود دارند که ورود هرگونه آسیب به سلول‌های کبد باعث انتشار این آنزیم‌ها در جریان خون می‌شوند (۹). سلول‌های کبدی دارای گیرنده‌های آندروژنی فراوانی است که این گیرنده‌ها در برابر استروئیدهایی که وارد این عضو می‌شوند حساس می‌باشند. از طرفی کبد محل اصلی متابولیسم استروئیدهاست از این رو مصرف داروهای استروئیدی می‌تواند یکی از عوامل به وجود آورنده آسیب در کبد باشد (۵). در تحقیقی که توسط الرا و همکاران در سال ۲۰۰۴ صورت گرفت مشخص شد که این مسئله در جنس مذکر به علت خواص آندروژنیک بیشتر، از فرکانس بالاتری برخوردار است و استفاده از استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک، احتمال افزایش تومورهای کبدی و ابتلا به هیپاتیت، سرطان کبد و مشکلات کبدی را بیشتر می‌کند (۳). کبد همچنین مسئول ساخت پروتئینی به نام آلبومین می‌باشد که عمده‌ترین پروتئین خون است و ضمن محافظت از سلول‌ها در برابر رادیکال‌های آزاد و سموم دفاعی به عنوان بافری عمده در بدن عمل و تعادل اسمزی را حفظ می‌کند. علاوه بر آن آلبومین باعث انتقال بسیاری از ویتامین‌ها، مواد معدنی و هورمون‌ها در خون می‌شود (۷). در تحقیقی دیگر که توسط شهلا و همکاران در ۲۰۱۴ به صورت موردی بر روی ۳ ورزشکار آمریکایی مصرف کننده استروئیدها صورت پذیرفت سمیت و کلستاز کبد و افزایش آنزیم‌های کبد در آزمودنی‌ها دیده شد (۲). با توجه به اثرات مخرب استروئیدهای آنابولیک بر بافت‌های مختلف بدن و با توجه به اینکه تاکنون گزارشی از اثر اکسی‌متولون بر بافت کبد نشده است، در تحقیق حاضر، اثر اکسی‌متولون بر خصوصیات هیستولوژیکی بافت کبد بررسی شد.

تعداد سلول‌های هپاتوسیت در مقایسه با گروه کنترل افزایش پیدا کرده است که این افزایش در  $p < 0/05$  معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱ و نمودار ۲). همچنین بررسی داده‌های آماری و مقاطع بافتی نشان می‌دهد که در گروه تجربی قطر سلول‌های هپاتوسیت در مقایسه با گروه کنترل کاهش پیدا کرده است که این کاهش در  $p < 0/05$  معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱) و (نمودار ۳). همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها بر روی هسته‌های دوتایی و مقایسه آنها با گروه کنترل نشان می‌دهد که در گروه تجربی تعداد هسته‌های دوتایی افزایش کمی پیدا کرده که این افزایش در  $p < 0/05$  معنی‌دار نیست (جدول ۱ و نمودار ۴).

کامپیوتر داده شد و سپس تحلیل و مقایسه میانگین‌ها در  $p < 0/05$  با در نظر گرفتن انحراف معیار (SE) انجام گردید. سنجش‌های آماری بوسیله نرم‌افزار SPSS صورت گرفت و با استفاده از آزمون ANOVA و نرم‌افزار Excel، نمودارهای مربوطه ترسیم گردید.

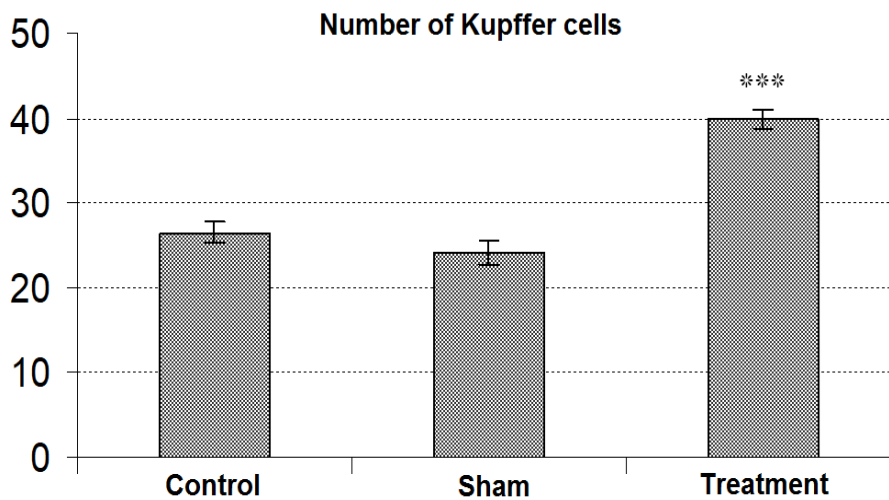
### نتایج

مقایسه لام‌های بدست آمده نشان می‌دهد در گروه تجربی افزایش زیادی در تعداد سلول‌های کوپفر وجود آمده که این افزایش در  $p < 0/001$  معنی‌دار است (جدول ۱، شکل ۱ و نمودار ۱). همانطور که در جدول و نمودار ۲ مشاهده می‌شود بررسی داده‌های آماری و مقاطع بافتی نشان می‌دهد که در گروه تجربی

جدول ۱- تحلیل آماری صفات مورد مطالعه

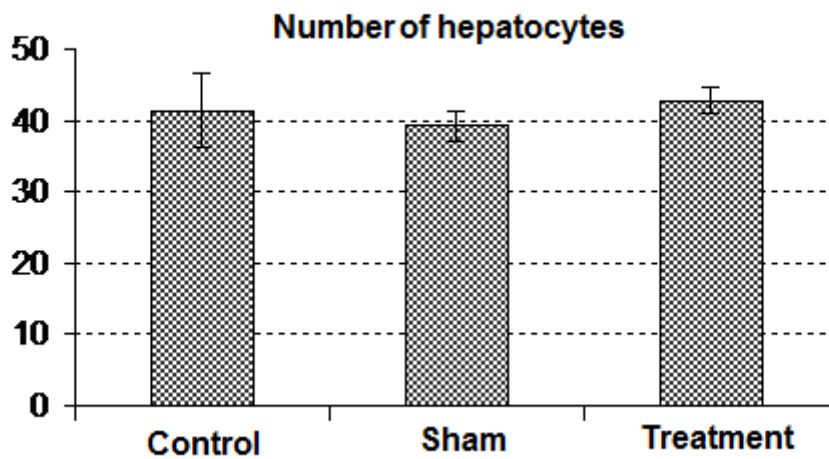
Table 1. Statistical analysis of studied parameters

Number of Kupffer cells	Mean	Standard Error
Control	26.54	1.36
Sham	24.13	1.45
Treatment	39.86	1.18
The number of hepatocyte cells	Mean	Standard Error
Control	41.37	5.2
Sham	39.24	2.12
Treatment	42.75	1.86
Diameter of hepatocyte cells	Mean	Standard Error
Control	27.5	1.54
Sham	29.63	3.12
Treatment	26.32	2.2
Number of double nuclei	Mean	Standard Error
Control	2.17	0.39
Sham	2.35	0.84
Treatment	2.63	0.21



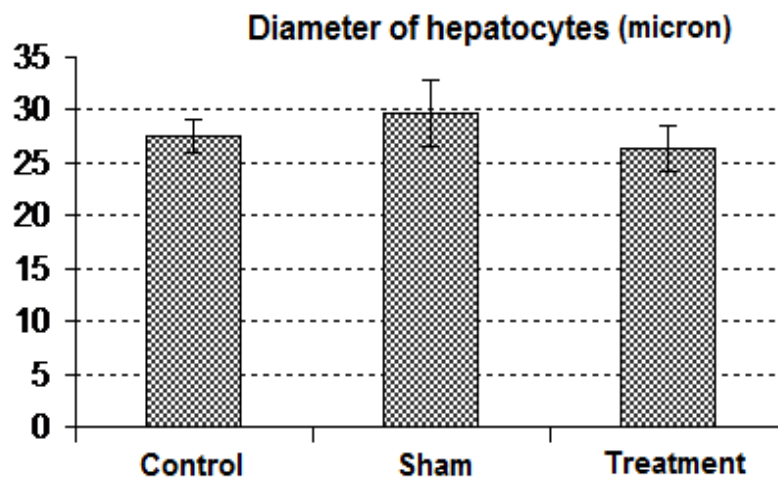
نمودار ۱- مقایسه تعداد سلول‌های کوپفر در گروه‌های کنترل، شام و تجربی ( $p < 0.001$ \*\*\*)

Fig 1. Comparison of the number of Kupffer cells in the control, sham and experimental groups ( $p < 0.001$ \*\*\*)



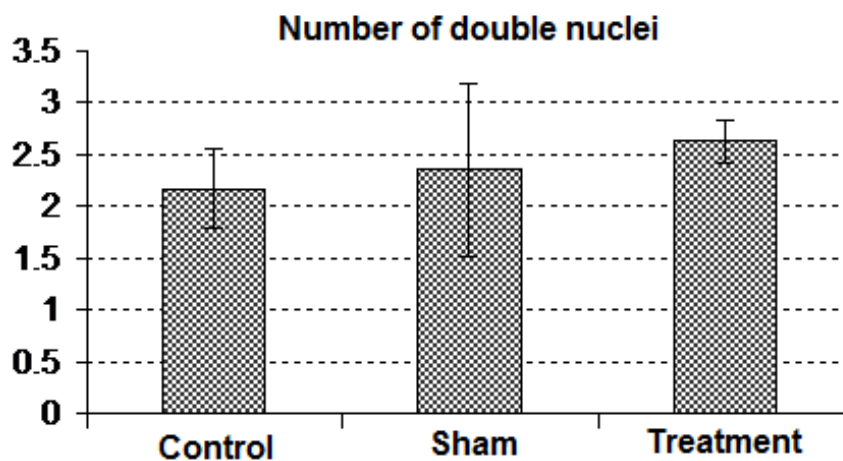
نمودار ۲- مقایسه تعداد سلول‌های هپاتوسیت در گروه‌های کنترل، شام و تجربی

Fig 2. Comparison of the number of hepatocyte cells in the control, sham and experimental groups



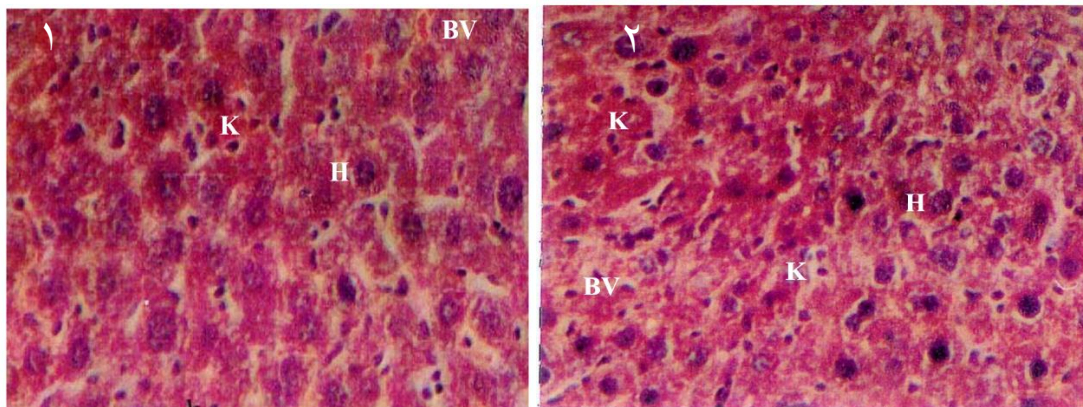
نمودار ۳- مقایسه قطر سلول‌های هپاتوسیت در گروه‌های کنترل، شام و تجربی

Fig 3. Comparison of hepatocyte cell diameter in control, sham and experimental groups



نمودار ۴- مقایسه تعداد هسته‌های دوتایی در گروه‌های کنترل، شام و تجربی

Fig 4. Comparison of the number of double nuclei in the control, sham and experimental groups



شکل ۱- فتومیکروگراف از مقطع کبد موش سوری نژاد NMRI گروه تجربی با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اِئوزین. K: کوپفر H: هپاتوسیت BV: رگ خونی. در این تصویر افزایش تعداد سلول‌های کوپفر مشاهده می‌گردد.

Fig 5. Photomicrograph of the liver cross-section of NMRI mice of the experimental group with hematoxylin-eosin staining (H&E). K: Kupfer, H: hepatocyte, BV: blood vessel. In this image, the increase in the number of Kupffer cells can be seen.

## بحث

های مربوط به تعداد سلول‌های هپاتوسیت کبد، قطر سلول‌های هپاتوسیت کبد و تعداد هسته‌های دوتایی در کبد و نتایج به دست آمده، دیده می‌شود که هیچ تفاوت معنی‌داری در مقایسه بین گروه‌های شم، کنترل و تجربی در  $p < 0/05$  وجود نیامده است. نتایج بدست آمده مبین این مطلب است که احتمالاً در تیمار ده روزه اکسی‌متولون بر DNA سلول‌ها بی‌تاثیر و یا دارای تاثیر اندک بوده و تقسیمات سلولی را افزایش نداده است. در مطالعه استیمک و همکاران تاثیرات استروئیدهای آنابولیک- آندروژنیک در ۲۶ بدنساز مرد که در اثر مصرف دوزهای بالای دارو دچار آسیب کبدی و افزایش آنزیم‌های کبد شده بودند بررسی شد که نتایج تحقیق آنها نشان داد بعد از دوازده هفته قطع مصرف بهبود قابل ملاحظه‌ای در بیماران پدید آمده است. با توجه به نتایج بدست آمده از پژوهش‌های پیشین، آسیب‌های وارده به بافت کبد با کاهش عملکرد و نقش آن در ساخت پروتئین‌های مورد نیاز بدن و خون از جمله آلبومین سبب کاهش قابلیت انتقال متابولیت‌های مورد نیاز به اندام‌های مختلف بدن

نتایج بدست آمده از تزریق درون صفاقی (IP) اکسی‌متولون بر تعداد سلول‌های کوپفر کبد در موش‌های بالغ (NMRI) نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های کوپفر افزایش یافته که این افزایش در  $p < 0/001$  معنی‌دار است. سلول‌های کوپفر جزء سیستم ایمنی بدن و سلول‌های ماکروفاژی در بافت رتیکولوم کبد هستند و به همراه سلول‌های آندوتلیال سینوزوئیدهای کبدی سیستم دفاعی کبد که از مهمترین سیستم‌های دفاعی بدن است را تشکیل می‌دهند. پس منطقی است که ماده اکسی‌متولون پس از ورود به کبد از طریق جریان خون اثرهای سمیت خود را تا حدودی نشان داده است و کبد برای مقابله با آن تعداد ماکروفاژهای خود را افزایش داده است. کبد در سوخت و ساز بدن نقش داشته و بافت هدف اصلی برای آسیب‌های مصرف استروئیدهای آنابولیک و آندروژنیک (AAS) است که می‌تواند سبب اختلال در عملکرد آن و از عوامل ایجاد آسیب‌های کبدی نظیر کلتاز داخل کبدی هپاتیت و کارسینوم سلول‌های کبدی باشد (۱۱). با توجه به هیستوگرام-

ساختار شیمیایی استروئیدها که عمدتاً در کرین شماره ۱۷ اعمال می‌شوند، این استروئیدها را برای کبد بسیار سمی می‌کند و در صورتی که با این ترفند، ساختار شیمیایی استروئیدها را از گزند آنزیم ۱۷-بتا هیدروکسی استروئید نجات ندهیم، پس از اثر کردن این آنزیم بر ساختار شیمیایی استروئیدها، عملاً چیزی از ساختار استروئید باقی نخواهد ماند و استروئیدهای وارد شده به دستگاه گوارش در اولین برخورد با این استروئید متلاشی می‌شوند (۶). از این رو، اعمال این تغییرات در ساختمان استروئیدهایی از قبیل اکسی‌متولون، متیل تستوسترون، اکساندرولون و دیانابول می‌تواند یکی از مهمترین دلایل ایجاد آسیب‌های کبدی و افزایش میزان آنزیم‌های کبدی در خون باشد (۱۲). با این حساب با کمک به بهره‌مندی ورزشکاران از اطلاعات کافی در خصوص پیامدهای ناشی از مصرف این داروها می‌توان گامی موثر در پیشگیری از مصرف این مواد برداشت و کمتر کسی را در جهت مصرف این مواد سوق داد (۱۰).

#### نتیجه‌گیری

مصرف مکمل‌های ورزشی در ورزشکاران عوارض متعددی را در بر دارد و سلامت ورزشکاران را می‌تواند تحت تاثیر قرار دهد. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد مصرف مکمل‌های استروئیدی اکسی‌متولون می‌تواند باعث ایجاد آثار مخرب بر بافت کبد ورزشکاران شوند.

#### منابع

1. Azarnia M., Daneshpajoh H., Dehghani N. 2007. Investigating the effects of oxymetholone in doses much higher than the physiological limit on the oogenesis of female mice, NMRI breed. *Journal of Qom University of Medical Sciences*, 1(1):37-43.
2. Chahla E., Hammami M., Befeler A. 2014. Hepatotoxicity associated with anabolic androgenic steroids present in

می‌شود همچنین اثر زیانبار اکسی‌متولون و گیرنده‌های مینالوکورتیکوئید و گلوکوکورتیکوئید بدن (۱) باعث کاهش قابلیت فوق کلیه در تولید مینالوکورتیکوئید در تنظیم آب و یون‌های بدن و گلوکوکورتیکوئید از جمله کورتیزول و نقش‌های آن در التهاب، واکنش‌های ایمنی و متابولیسم می‌تواند علت فقدان روند رشد مناسب در تیمارهای مختلف در اثر مصرف دوزهای بالای هورمون در جیره غذایی باشد (۱۵). در تحقیقی دیگر که توسط شهلا و همکاران در ۲۰۱۴ به صورت موردی بر روی ۳ ورزشکار آمریکایی مصرف کننده استروئیدها صورت پذیرفت سمیت و کلستاز کبد و افزایش آنزیم‌های کبد در آزمودنی‌ها دیده شد (۲). در تحقیق اورهاسن و همکاران تاثیرات برگشت-پذیر استروئیدهای آنابولیک بر سلول‌های خونی، لیپیدها، عملکرد کبد و هورمون‌ها در ۳۲ ورزشکار مرد رشته پرورش اندام در قالب دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آنها نشان داد بعد از یکسال قطع مصرف دارو اثرات منفی ناشی از استفاده انبوه استروئیدها از جمله عملکرد کبد و بعضی هورمون‌ها به حالت طبیعی و باز می‌گردد (۱۶) هرچند در مطالعه دیگری در بعضی مصرف‌کنندگان افزایش فعالیت ALT و کاهش سنتز تستسترون دیده شد (۱۴). می‌توان نتیجه گرفت استفاده طولانی مدت از این داروها سبب ایجاد اختلالات کبدی، کبد چرب، هپاتیت و کلستاز کبدی می‌گردد که پاره‌ای از این اختلالات ظاهراً با قطع دارو برگشت پذیر بوده ولی سایر اختلالات ساختاری در مواردی غیر قابل برگشت هستند (۱۴). در توجیه این نتایج و مطالعاتی که موید تاثیرات مخرب استروئیدها بر کبد و آنزیم‌های کبدی می‌باشند، توجه به ساختمان استروئیدهایی که برای مصارف خوراکی تهیه می‌شوند، به واسطه داشتن گروه‌های اتیل یا متیل در ساختمان دارویشان حایز اهمیت می‌باشند. چراکه افزودن این ترکیبات به



- of anabolic steroids abuse on liver enzymes and blood albumin of bodybuilders. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, 23(1):6-13.
11. Robles-Diaz M., Gonzalez-Jimenez A., Medina-Caliz I., Stephens C., García-Cortes M., García-Muñoz B., Ortega-Alonso A., Blanco-Reina E., Gonzalez-Grande R., Jimenez-Perez M., Rendón P. 2015. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 41(1):116-125.
  12. Schwingel P.A., Cotrim H.P., Salles B.R., Almeida C.E., dos Santos Jr C.R., Nachev B., Andrade A.R., Zoppi C.C. 2011. Anabolic-androgenic steroids: A possible new risk factor of toxicant-associated fatty liver disease. *Liver International*, 31(3):348-353.
  13. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. 2011. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver International*, 31(5):595-605.
  14. Timcheh-Hariri A., Balali-Mood M., Aryan E., Sadeghi M., Riahi-Zanjani B. 2012. Toxic hepatitis in a group of 20 male body-builders taking dietary supplements. *Food and Chemical Toxicology*, 50(10):3826-3832.
  15. Torabyan A., Falahatkar B., Khoshkholgh M. 2019. The effect of dietary oxymetholone on growth, survival and reproduction of guppy (*Poecilia reticulata*). *Journal of Aquaculture Development*, 13(2):15-28.
  16. Urhausen A., Torsten A., Wilfried K. 2003. Reversibility of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic-androgenic steroid abusers. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 84(2-3):369-75.
  - over-the-counter supplements: A case series: 420. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 41:179-183.109:126.
  3. El-Serag H.B. 2004. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology*, 127(5):27-34.
  4. Fredrigue Z., Williem Den Besten, Bo Chen, J.E., Esther L. 2001. Control of spermatogenesis in mice by the cyclin D-dependent kinase inhibitors P18Ink42 and P19Ink4d. *Molecular and Cellular Boilogy*, 21(9):3244-3255.
  5. Kuipers H. 1998. Anabolic steroids: side effects. Encyclopedia of sports medicine and science. *Internet Society for Sport Science*.
  6. Neri M., Bello S., Bonsignore A., Cantatore S., Riezzo I., Turillazzi E., Fineschi V. 2011. Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. *Mini reviews in Medicinal Chemistry*, 11(5):430-437.
  7. Nourozi J., Mahdavi Mazdeh M., Mirbagheri S.A. 2014. The effects of the underlying disease and serum albumin on GFR prediction using the adaptive neuro fuzzy inference system (ANFIS). *Health Management and Information Science*, 1(3):46-50.
  8. Rajagopal R., Subbiah P. 2014. Computer aided detection of liver tumor using SVM classifier. *International Journal of Advanced Research in Electrical, Electronics and Instrumentation Engineering*, 3(6):10170-10177.
  9. Ranjbar B., Poraboli I. 2014. The Effect of *Daucus carota* ssp. *sativum* seeds extract on serum levels of renal function indicators and liver function enzymes in type I diabetes model. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, 21(3):370-378.
  10. Rashid Lamir A., Dehbashi M., Ketabdar B. 2016. Examination of effects

