

تأثیر عصاره هیدروالکلی گیاه بیلهر (*Dorema aucheri*) بر هورمون های تیروئیدی در موش صحرایی نر بالغ

فروغ آذر نیوشان*، مریم کرمی**، لیدا قلی زاده***، کوروش داوری†

*کارشناس ارشد فیزیولوژی- دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران، **دانشجوی دکتری فیزیولوژی- دانشگاه تهران، ***مربی گروه پرستاری-

دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران، †مربی گروه جمعیت شناسی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد دهدشت

تاریخ دریافت: ۸۸/۶/۱۶ تاریخ تایید: ۸۸/۱۰/۲۰

چکیده:

زمینه و هدف: فلاونوئیدها گروهی از ترکیبات پلی فنولیک با خاصیت آنتی اکسیدانی می باشند که دارای خاصیت ضد سرطانی، ضد توموری و ضد تیروئیدی هستند. گیاه بیلهر گیاهی است حاوی فلاونوئید که در این تحقیق اثر آن بر هورمون های تیروئیدی مورد بررسی قرار گرفت. **روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ به ۵ گروه ده تایی تقسیم شدند. گروه ها شامل گروه کنترل بدون دریافت ماده ای و گروه شاهد با دریافت آب مقطر و سه گروه دریافت کننده عصاره بیلهر به میزان ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg به مدت سه هفته به صورت خوراکی بودند. در پایان این مدت از موش ها خونگیری به عمل آمد و هورمون های تیروئیدی T_3 ، T_4 و TSH اندازه گیری و اطلاعات با کمک آزمون های آماری کروسکال والیس و دان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. **یافته ها:** نتایج نشان داد که غلظت پلاسمایی هورمون TSH در گروه دوز ۱۰۰ mg/kg افزایش معنی دار ($P < 0/05$) و در دوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۴۰۰ mg/kg تغییر معنی داری نداشت. غلظت پلاسمایی هورمون T_3 و T_4 در گروه های تجربی نسبت به گروه شاهد و کنترل هیچ تغییری نشان نداد. **نتیجه گیری:** نتایج نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه بیلهر می تواند بر عملکرد تیروئید موثر بوده و تاثیر این گیاه بر عملکرد تیروئید وابسته به دوز می باشد که می تواند در درمان اختلالات تیروئیدی موثر واقع گردد.

واژه های کلیدی: بیلهر، عملکرد تیروئید، فلاونوئیدها، کومارین.

مقدمه:

خلط آور، دافع سنگ کلیه و مسکن دردهای احشایی است (۱). طبق مطالعات انجام شده توسط Harvey و همکاران در سال ۱۸۹۸ مصرف گیاهان این تیره دارای خصوصیات دارویی محرک زایی، ضد اسپاسم، گشاد کننده مجاری تنفسی بخصوص در افراد مسن و بیماران آسمی برونشیت مزمن و ... می باشد.

گونه های جنس *Dorema* از تیره چتریان با داشتن صفات بسیار واضح در گل و میوه به خوبی از سایر جنس های تیره چتریان قابل تشخیص است (۱). گیاه *Dorema aucheri* با نام محلی بیلهر اولین گیاه از تیره چتریان است که فلاونوئیدها و کومارین ها از آن

گیاهان تیره چتریان مثل کرفس، رازیانه و جعفری مصارف دارویی و صنعتی دارند و تعدادی از گیاهان این تیره نیز گونه های وحشی توکسیک هستند که یکی از این گونه گیاه بیلهر که گیاهی است چند ساله در نواحی سردسیر مناطق الوند، کرند، اصفهان و کهگیلویه و بویر احمد در ارتفاعات رویش می کند و در اواخر زمستان و اوایل بهار مصارف خوراکی زیادی به صورت پخته شده و تهیه ترشی دارد. در فلور ایرانیکا شش گونه از این جنس نام برده شده است که دو گونه آن *D. aucheri* و *D. ammoniacum* بومی ایران هستند. در طب سنتی این گیاه مقوی، قاعده آور،

^۱ نویسنده مسئول: گچساران-کوی کارکنان دولت -خیابان ۱۳ شمالی- تلفن: ۰۹۱۷۳۴۲۰۱۶۷، E-mail: foroghazary@yahoo.com

استخراج شد (۲).

فلاونوئیدها متعلق به دسته ای از مواد طبیعی با ساختمانهای فنلی متغیر که در میوه، سبزیجات، دانه، ریشه و ساقه و ... موجودند و بهترین خواص توصیف شده تقریباً همه گروه های فلاونوئیدی خواص آنتی اکسیدانی آنها می باشد (۲، ۳).

طبق مطالعات انجام شده این گیاه به علت داشتن فلاونوئیدها که خاصیت آنتی اکسیدانی دارند دارای اثرات محافظتی بر آسیب های کبدی القا شده توسط Ccl4 در موش است (۴).

فلاونوئیدها با ممانعت از آنزیم تیروپراکسیداز (TPO) و دی یدیناز کبدی که کلید بیوستتر هورمون تیروئید می باشند باعث تغییراتی در عملکرد تیروئید می گردد (۵، ۶).

یکی از ترکیبات موجود در گیاه بیلهر کومارین است که با ممانعت از تبدیل T4 به T3 بر عملکرد تیروئید مؤثر می باشد (۷).

با توجه به اینکه تحقیق کمی در زمینه کاربردهای مختلف این گیاه گردیده و با توجه به خواص ضد تیروئیدی فلاونوئیدهای موجود در این گیاه تحقیق حاضر با هدف تاثیر عصاره گیاه بیلهر بر هورمون های تیروئیدی طراحی شد.

روش بررسی:

جهت تهیه عصاره، بخش هوایی گیاه بیلهر که مصرف خوراکی دارد از اواخر اسفند تا اواسط فروردین از ارتفاعات اطراف شهرستان یاسوج جمع آوری شد. پس از تایید گونه آن در شرایط مناسب دور از آفتاب، خشک و سپس مقدار ۵۰۰ گرم پودر خشک گیاه بیلهر به نسبت ۵۰/۵۰ با الکل اتیلیک و آب مقطر به روش خیساندن مخلوط شد و به مدت ۴۸ ساعت نگهداری گردید، طی این مدت بطور متناوب محتویات ظرف تکان داده شد تا عصاره در الکل به طور کامل حل شود. پس از صاف کردن

عصاره هیدروآلکلی توسط کاغذ صافی، محلول صاف شده توسط دستگاه عصاره گیر، عصاره گیری شده تا بخش الکللی آن به طور کامل خارج گردد و محلول بعد از مراحل عصاره گیری در محدوده دمایی ۵۰ درجه سانتی گراد تغلیظ گردد و دوزهای مورد نظر جهت تجویز به طریق دهانی - معدی به حیوانات تهیه گردید. در پایان عصاره تهیه شده در شیشه های کوچک تقسیم و تا زمان مصرف در فریزر قرار داده شد.

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۷ در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام گرفت. حیوانات مورد مطالعه ۵۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۳۰-۲۱۰ گرم و سن ۲/۵ ماه بودند. حیوانات از بخش حیوانات دانشکده پزشکی شیراز تهیه و تا زمان انجام آزمایش در قفس های استاندارد و تحت شرایط یکسان دمایی ۲۲-۲۰ درجه سانتی گراد با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در آزمایشگاه دانشکده علوم نگهداری شدند. سپس به طور تصادفی در ۵ گروه ده تایی تقسیم شدند. گروه کنترل بدون دریافت ماده ای، گروه شاهد با دریافت آب مقطر، گروه تجربی ۱ با دریافت دوز حداقل ۱۰۰ mg/kg عصاره، گروه تجربی ۲ با دریافت دوز متوسط ۲۰۰ mg/kg عصاره، گروه تجربی ۳ با دریافت دوز حداکثر ۴۰۰ mg/kg عصاره به مدت ۲۱ روز از طریق گاواژ دریافت کردند. پس از این مدت حیوانات توزین شده و سپس با اتر تحت بیهوشی خفیف قرار گرفته و در ساعت ۱۲ ظهر (یک روز بعد از آخرین گاواژ) از قلب حیوانات به طور مستقیم خونگیری انجام گردید. سرم نمونه خون جهت بررسی هورمون های تیروئیدی استفاده شد. غلظت سرمی هورمون های TSH, T₃, T₄ با کیت Biomind و دستگاه الیزا تعیین گردید.

نتایج به دست آمده از تست الیزا با استفاده از آزمون کروسکال والیس و دان مورد تجزیه و تحلیل

آماری قرار گرفت.

هورمونی T_3 و T_4 مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

تجویز عصاره گیاه بیلهر در دوز حداقل عصاره 100 mg/kg باعث افزایش سطح هورمون TSH و در دوزهای بالاتر 200 و 400 بدون تغییرات معنی دار نسبت به گروه کنترل و شاهد بوده است (جدول شماره ۱).

یافته ها

بر اساس نتایج بدست آمده، در مقایسه گروه های تجربی دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره گیاه بیلهر، هیچ اختلاف معنی داری در میانگین وزن بدن و غلظت

جدول شماره ۱: مقایسه تغییرات وزن بدن غلظت هورمونی T_3 و T_4 و TSH در گروه های مختلف

متغیر	متغیر	وزن بدن (گرم)	غلظت T_3	غلظت T_4	غلظت TSH
کنترل		$224 \pm 32/7$	$0/52 \pm 0/11$	$2/46 \pm 0/65$	$0/84 \pm 0/93$
شاهد (دریافت کننده آب مقطر)		$262/4 \pm 22$	$0/52 \pm 0/11$	$2/49 \pm 0/55$	$0/81 \pm 0/66$
گروه دوز حداقل عصاره 100 mg/kg		$254 \pm 9/9$	$0/74 \pm 0/1$	$2/6 \pm 0/87$	$11/63 \pm 6/7^*$
گروه دوز متوسط عصاره 200 mg/kg		$259 \pm 16/7$	$0/74 \pm 0/37$	$2/97 \pm 0/57$	$3/05 \pm 3/38$
گروه دوز حداکثر عصاره 400 mg/kg		$261 \pm 17/1$	$0/63 \pm 0/28$	$2/61 \pm 0/26$	$1/7 \pm 0/64$

- داده ها بر اساس "انحراف معیار میانگین" می باشد.

* $P < 0/05$ نسبت به گروه کنترل و شاهد

- غلظت هورمونی T_3 ، T_4 و TSH بر اساس واحد بر لیتر می باشد.

بحث:

در صورت مصرف عصاره گیاه بیلهر در گروه های تجربی نسبت به گروه شاهد و کنترل اختلاف معنی داری نداشت که به نظر می رسد حضور ترکیبات فلاونوئیدی با ممانعت از آنزیم تیروپراکسیداز (TPO) که کلید بیوسنتز هورمون تیروئیدی می باشد باعث کاهش در میزان هورمون های تیروئیدی گردید (۱۲،۶) و ضمناً فلاونوئیدها با ممانعت از فعال شدن آنزیم دی یدیناز نوع I که به طور اختصاصی توسط TSH فعال می شود (۵) و همچنین پیشگیری از معدنی شدن ید در سلولهای تیروئید باعث تغییراتی در میزان هورمون تیروئیدی شدند (۱۳).

از طرف دیگر، مطالعه مشتقات کومارینی بر هورمون های تیروئیدی نشان می دهد که کومارین ها بر

اثرات عصاره هیدروالکلی گیاه بیلهر بر وزن بدن ناشی از حضور ترکیباتی مانند فلاونوئیدها، که با مهار رقابتی فسفودی استراز (PDE) باعث هیدرولیز چربی گردیده (۹،۸) و با مهار آنزیم COMT (کاتکول-O-متیل ترانسفراز)، آنزیمی که باعث شکستن نوراپی نفرین می شود، با افزایش نوراپی نفرین و ایجاد حرارت در بدن می تواند باعث کاهش وزن در بدن گردد که این امر در مدت کوتاه آزمایش میسر نگردیده است (۱۰) و احتمال می رود فلاونوئیدها با اتصال به محل اتصال ATP به آنزیم ها و گیرنده هایشان تعدیلی در متابولیسم انرژی و وزن بدن ایجاد کرده باشند (۱۱).

طبق نتایج این مطالعه غلظت سرمی T_3 و T_4

محور هیپوفیز- تیروئید اثرگذار می باشد عدم تغییرات هورمون T_3 و T_4 و TSH در دوزهای بالاتر می تواند ناشی از تنظیم فیدبکی این شبکه باشد در ضمن آنتی اکسیدانت ها با تغییر سطوح O_2 در بدن و تغییر متابولیسم ATP باعث تعدیل در میزان هورمون ها می گردند (۱۹،۷).

در پایان پیشنهاد می گردد در مطالعات بعدی اثرات طولانی مدت عصاره گیاه بیلهر بر محور هیپوفیز- تیروئید و تغییرات بافت تیروئید بررسی گردد.

نتیجه گیری:

نتایج نشان می دهد که عصاره هیدروالکلی گیاه بیلهر می تواند بر عملکرد تیروئید مؤثر باشد و تاثیر این گیاه بر عملکرد تیروئید وابسته به دوز می باشد که می تواند در درمان اختلالات تیروئیدی مؤثر واقع گردد.

تشکر و قدردانی:

از گروه پژوهش دانشکده علوم پزشکی یاسوج و همه کسانی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می شود.

هورمون های تیروئیدی دارای اثرات افزایشی می باشند (۱۴). با توجه به اینکه گیاه بیلهر هم دارای ترکیبات فلاونوئیدی و هم ترکیبات کومارینی می باشد با خشتی کردن اثر یکدیگر، احتمالاً باعث عدم تغییرات در این هورمون ها شده است.

طبق نتایج غلظت های سرمی TSH در دوز حداقل عصاره افزایش معنی دار در دوزهای بالاتر عصاره بدون تغییرات معنی داری نسبت به گروه کنترل و شاهد بوده است که احتمالاً ناشی از حضور ترکیبات فیتواستروژنی در عصاره می باشد، چنانچه استروژن با خود مهاری نرون های GABA، باعث افزایش میزان نوراپی نفرین از طریق گیرنده های آلفا آدرنژیکی باعث افزایش TRH می شود که همین امر می تواند منجر به افزایش سنتز و ترشح TSH گردد (۱۵،۱۶).

با توجه به اینکه گیاه بیلهر حاوی کلسیم و منیزیم است (۵) می تواند با مکانیسم کلسیم- فسفاتیدیل اینوزیتول به عنوان پیام آور ثانویه واسطه ای جهت تولید TSH ایفای نقش نماید و در نتیجه باعث افزایش تولید هورمون TSH می گردد (۱۷،۱۸).

از آنجایی که متابولیت های ثانویه فنلی گیاهان، بر تنظیم فیدبکی شبکه های هورمونی مثل

منابع:

1. Ajani, Y, Shahnazi S. [Distribution position of medicinal species *Dorema ammoniacum* D. Don type species of *Dorema* (Apiaceae) in Izadkhast region of Isfahan province. The first regional symposium on the medicinal, condimental and aromatic plants. Islamic Azad University of Shahrekord Branch. 2006.] Persian
2. Wollen Weber E, Dor M, Rostayan AH. *Dorema aucheri* the first umbelliferous plant found to produce exudates flavonoids. *Phyto Chem.* 1995; 38(6): 1417.
3. Papie MA. Influence of nargenin on the activity of enzymes participating in steroidogenesis in male rats. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2004; 49(Suppl 1): 120-2.
4. Sadeghi H, Ghaltasi I, Marzoghi N, Sabzali S. [The hepatoprotective effects of *dorema* on carbon tetrachloride induced liver damage in rats. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2007; 38-43.] Persian
5. Robbins J, Rall JE. Proteins associated with the thyroid hormones. *Physiol Rev.* 1960 Jul; 40: 415-89.

6. Ferreira AC, Neto JC, de Silva AC, Kuster RM, Carvalho DP. Inhibition of thyroid peroxidase by myrcia uniflora dense Flavonoids. *Chem Res Toxicol*. 2006 Mar; 19(3): 351-5.
7. Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Seher AM. Text book of physiology. 21st ed. 1989; p: 12.
8. Peluso MR. Flavonoids attenuate cardiovascular disease, Inhibits phosphodiesterase and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. *Exp Biolo Med*. 2006 Sep; 231(8): 1287-99.
9. Mann GE, Rowlands DJ, de Winter P, Siow RC. Activation of endothelial NO synthas: by dietary isoflavones. Roles of NO in Nrf₂-mediated antioxidant gene expression. *Cardiovasc Res*. 2007 Jul; 75(2): 261-74.
10. Chen D, Wang CY, Lambert JD, Ai N, Welsh WJ, Yang Y. Inhibition of human liver catechol-o-methyltransferase by tea catechins and their metabolites: structure-activity relationship and molecular-modeling studies. *Biochem Pharmacol*. 2005 May; 69(10): 1523-31.
11. Jereny PE, Spencer. The intractions of flavonoids within neural signaling pathways. *Genes Nutr*. 2007 Dec; 2(3): 257-3.
12. Ferreira AC, Lisboa KJ, Oliveira KJ, Lima LP, Barros IA, Carvalho DP. Inhibition of thyroid type 1 deiodinase activity by flavonoids. *Food Chem Toxicol*. 2002 Jul; 40(7): 913-7.
13. Van der Heide D, Kastelijn J. Schroder -Vander Elst JP. Flavonoids and thyroid disease. *Biofactors*. 2003; 19(3-4):113-9.
14. Qin LP, Zhng HM, Zhang WD. Effect of osthol and total coumarins of fructus cnidii on thyroid hormone and thyrotropic hormone kidney-yang deficiency rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi jie He Za Zhi*. 1996 Sep; 16(9): 552-3.
15. Shirpor A, Khamene S, Zarghami N, Eskandari M. The effect of hypothermia on thyroid function. *Iranian J of Endocrinol & Metab*. 2002; 4(1): 35-40.
16. Barbant G, Barbant A, Ranft U, Ocran K, Kohle J, Hesch RD, et al. Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. *J Clin Endo Crinol Metab*. 1987; 65(1): 83-8
17. Ghorchi T, Ghorbani G, Basiri M, Sadeghian M, Karimi E. [Effects of chemical compound, analysis on three species pasture semirum. The first of symposium Nutrition and Trap Nation. 2005; 149-58.]Persian
18. Ulianich I, Secondo A, Micheli SD. Tsh/cAmp upregulate sarco/endoplasmic reticulum Ca-ATPases expression and activity in thyroid cells. *Eur Endocrinol*. 2004; 150: 851-61.
19. Panda S, Kar A. Amelioration of l-thyroxin-induced hyperthyroidism by coumarin (1,2-benzopyron) in female rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Nov; 34(11): 1217-9.

Accepted: 29/Aug/2010

Received: 11/Jan/2009

The effect of *Dorema aucheri*-Hydroalcoholic extracts on thyroids hormones in adult male rats.

Azarneushan F (MSc)*¹, Karami M (PhD student)**², Golizadeh L (MSc)***³, Davary K (Msc)[†]

*Lecturer, Physiology Dept., Gachsaran Azad Univ. Gachsaran, Iran,
 PhD student, Physiology Dept., Tehran Univ. Tehran, Iran. *Lecturer, nursing Dept., Islamic Azad University Gachsaran branch, Gachsaran, Iran,
 †Lecturer, Demography Dept., Islamic Azad University, Dehdasht branch, Dehdasht, Iran.

Background and aim: Flavonoids constitute a large group of polyphenolic compounds that have antioxidant properties. *Dorema aucheri* plant has antioxidant materials and in this study we evaluated the effects of *Dorema aucheri*-hydroalcoholic extract on thyroids hormones in adult rats.

Methods: In this experimental study, 50 wistar adult rats were divided into 5 groups of 10 animals as follow: first group was control; the second group, i.e. sham group, received distilled water and the other 3 groups received different doses of hydroalcoholic extracts of *Dorema aucheri* (100, 200 and 400 mg/kg, respectively). Thyroid hormones (TSH, T₃ and T₄) were determined after 3 weeks of extract consumption. Data were analyzed by using of Kruscal Walis and Donn test.

Results: Following 3 weeks administration of *Dorema Aucheri* extracts on rats, we found a significant increase in TSH hormone levels in the lowest dose (P<0.05). No significant change was seen in other doses (P>0.05). In addition, the concentrations of T₃ and T₄ hormones were not changed (P<0.05).

Conclusion: *Dorema aucheri*-hydroalcoholic extract may have beneficial role in thyroid function.

Keywords: *Dorema aucheri*, Coumarin, Flavonoids, Thyroid function.

¹**Corresponding author:**
 Physiology Dept., Islamic
 Azad University,
 Gachsaran, Iran.
 Tel:
 09173420167
 E-mail:
 foroghazary@yahoo.com