

بررسی اثرات عصاره آبی - الکی دانه گیاه اسپند بر سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور هیپوفیز - تیروئید در موش‌های صحرایی نر بالغ

چکیده :

مقدمه و هدف: گیاه اسپند با نام علمی پگونوم هارمالا از خانواده زیگوفیلاسه با داشتن ترکیباتی نظیر؛ آکالوئیدها، ساپونین، استروئید و لیگان در طب سنتی به عنوان دارویی که دارای فعالیت‌های ضدباکتریایی، ضدقارچی، ضدتوموری، بازدارنده آنزیم مونوآمینوآکسیداز، محرک سیستم عصبی و تعدیل کننده فعالیت‌های آندو کربنی می‌باشد مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر عصاره دانه گیاه اسپند بر سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور هیپوفیز- تیروئید بود.

مواد و روش‌ها: این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج بر روی ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۲۰-۲۶۰ گرم انجام شد. در این مطالعه حیوانات به ۵ گروه، شامل؛ گروه‌های کنترل، شاهد و ۳ گروه تجربی تقسیم شدند. گروه کنترل تحت هیچ تیمار خاصی قرار نگرفت، گروه شاهد به مدت ۱۷ روز و روزانه به میزان ۱ سی‌سی آب مقطر به صورت خوراکی دریافت کرد و گروه‌های تجربی نیز به مدت ۱۷ روز و روزانه به ترتیب ۹۰، ۱۸۰ و ۲۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره دانه گیاه اسپند را به صورت خوراکی دریافت داشتند. در روز هجدهم پس از خون‌گیری از حیوانات با روش رادیو ایمنواسی سطوح پلاسمایی هورمون‌های محرک تیروئید، تیروکسین و تری‌یدوتیرونین اندازه‌گیری شدند. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد عصاره دانه گیاه اسپند در دوزهای حداقل و حداکثر سطوح پلاسمایی هورمون محرک تیروئید و در دوزهای متوسط و حداکثر سطوح پلاسمایی هورمون‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش بیانگر آن است که از عصاره دانه گیاه اسپند می‌توان پس از انجام تحقیقات تکمیلی در درمان پرکاری تیروئید استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: هورمون محرک تیروئید، تیروکسین، تری‌یدوتیرونین، اسپند

سید ابراهیم حسینی*

هیبت اله صادقی**

امینه دانشی***

*دکترای فیزیولوژی جانوری، استادیار دانشگاه آزاد

اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشکده علوم

پایه، گروه زیست‌شناسی جانوری

**دکترای بیوشیمی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی

یاسوج، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان

دارویی، گروه بیوشیمی

***کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی

واحد کازرون، دانشکده علوم، گروه فیزیولوژی

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۹/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۰/۱۳

مؤلف مسئول: سید ابراهیم حسینی

پست الکترونیک: Ebrahim.hossini@yahoo.com

مقدمه

روند تولید نوروترانسمیترهای دوپامین و سروتونین را به صورت وابسته به دوز تحریک می‌کند (۴ و ۵). مهم‌ترین عامل کنترل سنتز و ترشح هورمون‌های تیروئیدی به وسیله اثر تنظیمی محور هورمونی هیپوتالاموس - هیپوفیز اعمال می‌گردد. هورمون محرک تیروئید که از هیپوتالاموس آزاد می‌شود بر روی بخش قدامی هیپوفیز اثر گذاشته و باعث ترشح هورمون محرک تیروئید می‌گردد (۶-۷). هورمون‌های تیروئیدی تیروکسین و تری‌یدوتیرونین نیز تحت تأثیر هورمون محرک تیروئید مترشح از آدنوهیپوفیز ترشح می‌گردند (۸ و ۹). هورمون‌های تیروئیدی با تحریک روند رونویسی از تعداد بی‌شماری از ژن‌ها تولید مقادیر زیادی از آنزیم‌ها، پروتئین‌های ساختمانی و ناقل را تشدید نموده و متابولیسم پایه را افزایش می‌دهند (۱۰ و ۱۱).

به دلیل کاربرد زیاد گیاه اسپند در طب سنتی، اثر این گیاه در تحقیقات اندوکراین سایر محورها مورد توجه قرار گرفته است، ولی مطالعه‌ای در رابطه با تأثیر عصاره بذر اسپند بر عملکرد محور هورمونی هیپوفیز - تیروئید صورت نگرفته است، لذا هدف از این مطالعه بررسی تأثیر عصاره آبی - الکلی دانه گیاه اسپند بر سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور هیپوفیز- تیروئید بود.

حفظ هموستاز بدن نکته کلیدی در سلامت انسان است که به وسیله عوامل متعددی به ویژه محور هورمونی هیپوفیز - تیروئید کنترل می‌شود، به طوری که کم کاری‌ها و پرکاری‌های تیروئیدی ضمن اختلال در سلامت بدن، هزینه‌های زیادی را بر بیمار تحمیل می‌کند که در بسیاری از موارد امکان درمان آنها وجود ندارد (۱).

از دیرباز تا کنون در پزشکی و در درمان بیماری‌ها از گیاهان دارویی استفاده می‌شود. گیاه اسپند یکی از گیاهان دارویی می‌باشد که با نام علمی پگونوم هارمالا^(۱) و از خانواده زیگوفیلانسه^(۲) می‌باشد. اسپند گیاهی علفی، پایا و به ارتفاع تقریبی ۳۰ تا ۴۰ سانتی‌متر می‌باشد، این گیاه در مناطق نیمه خشک و اراضی بایر رشد می‌کند و دارای پراکنش عمومی در اروپا، ترکیه، ایران، افغانستان، پاکستان، هند، عراق، سوریه، اردن، لبنان، فلسطین، عربستان و شمال آفریقا می‌باشد. همچنین در ایران تا جایی که شوره زمین زیاد نباشد به طور فراوان دیده می‌شود. این گیاه در آمریکا و استرالیا نیز دیده شده است. بذر گیاه اسپند دارای ترکیباتی مانند: آلکالوئیدهایی نظیر هارمالین^(۳)، هارمین^(۴)، هارمالول^(۵)، هارمان^(۶)، و اسیزین^(۷) و واسیزینون^(۸) می‌باشد (۱).

گیاه اسپند در طب سنتی دارای اثراتی از قبیل: خواب‌آور، تعریق‌آور، ضدانگل، قانده‌آور، سقط‌کننده جنین، ضدسرطان، ضدباکتریایی، محرک سیستم عصبی و بازدارنده آنزیم مونوآمینوآکسیداز می‌باشد (۲ و ۳). ترکیبات آلکالوئیدی دانه گیاه اسپند

- 1-Peganum harmala
- 2-Zygophyllaceae
- 3-Harmaline
- 4-Harmine
- 5-Harmalole
- 6-Harman
- 7-vasicine
- 8-vasizinone

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام پذیرفت. در این تحقیق از ۵۰ سر موش صحرایی‌نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۲۰-۲۶۰ گرم استفاده شد. نمونه‌ها به ۵ گروه ۱۰ تایی، شامل دو گروه کنترل و شاهد و سه گروه تجربی (۳-۱) تقسیم‌بندی شدند. هر یک از گروه‌ها در قفس‌های جداگانه قرار گرفتند و به منظور سازگاری نمونه‌ها با محیط آزمایشگاه به آنها یک هفته فرصت داده شد. در طول دوره تجویز، کلیه حیوانات از غذا و آب یکسان و بدون محدودیت و در شرایط دمایی ثابت (۲±۲۵ درجه سانتی‌گراد) و نور طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی) قرار گرفتند.

پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

در فصل بهار به میزان مورد نیاز دانه گیاه اسپند از منطقه نورآباد ممسنی جمع‌آوری شد. سپس یک نمونه کامل از گیاه فوق به منظور شناسایی و تشخیص گونه در هر باریوم مرکز تحقیقات جهاد کشاورزی استان کهگیلویه و بویراحمد با شماره هر باریوم ۶۲۳ ثبت و کدگذاری شد.

مقدار ۵۰۰ گرم پودر بذر گیاه در الکل ۹۶ درصد خیسانده شد. پس از گذشت ۴۸ ساعت قرار گرفتن بر روی دستگاه شیکر، در شرایط اتاق و دور

از نور و گرما (دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد) مخلوط صاف گردید. محلول‌های صاف شده جهت پالایش بهتر، مجدداً از کاغذ صافی واتمن (شماره ۱) گذرانده شد. محلول به دست آمده به عنوان ماده اولیه در مرحله عصاره‌گیری مورد استفاده قرار گرفت و به کمک دستگاه روتاری در شرایط خلاء تغلیظ گردید. ماده حاصله به مدت ۵ روز در دمای ۴۵-۴۰ درجه سانتی‌گراد در دستگاه آون قرار گرفت. وزن ماده نهایی حاصل از فرآیند فوق، ۹۴ گرم بود.

حیوانات گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند. گروه شاهد روزانه به میزان ۱ سی‌سی آب مقطر به مدت ۱۷ روز به صورت خوراکی دریافت داشتند و سه گروه تجربی ۳-۱ نیز هم‌زمان با توجه به دوز سمی ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب؛ دوزهای ۹۰، ۱۸۰ و ۲۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره دانه گیاه اسپند را به صورت خوراکی دریافت داشتند. در روز هجدهم حیوانات به وسیله اتر بیهوش شده و از قلب آنها مستقیماً خون‌گیری به عمل آمد. جهت تهیه پلاسما نمونه‌های خونی تهیه شده را به لوله‌های محتوی ماده ضد انعقاد EDTA ریخته و پس از سانتریفوژ نمونه‌های خونی پلاسمای مورد نیاز در فریزر در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد به صورت منجمد نگهداری شدند. نمونه‌های پلاسمایی تهیه شده به منظور اندازه‌گیری میزان هورمون محرک تیروئید، تیروکسین و تیرویونین به روش رادیوایمونواسی مورد ارزیابی قرار گرفتند (۱۲).

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS^(۱) و آزمون آماری آنالیز واریانس^(۲) تجزیه و تحلیل شدند.

میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$) (جدول ۱).

یافته‌ها

نتایج حاصله بیانگر آن است که سطوح پلاسمایی هورمون محرک تیروئید در گروه‌های دریافت کننده دوزهای حداقل (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و حداکثر (۲۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$)، در حالی که در گروه دریافت کننده دوز (۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱). همچنین پس از اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی هورمون‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین مشخص شد میزان هورمون‌های مذکور تنها در گروه‌های دریافت کننده دوزهای متوسط (۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و حداکثر (۲۷۰

این یافته‌ها نشان می‌دهند که غلظت هورمون تیروکسین با افزایش میزان عصاره دریافتی کاهش یافته است. آزمون آماری شفه بین گروه‌های تجربی دریافت کننده دوز متوسط و حداکثر با گروه‌های کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد، اما در سایر موارد اختلاف معنی‌دار نبود ($p < 0.05$). همچنین با افزایش غلظت عصاره اسپند مقدار هورمون تری‌یدوتیرونین در موش‌های مورد بررسی کاهش یافته است. آزمون آماری شفه بین گروه‌های تجربی دریافت کننده دوز متوسط و حداکثر با گروه‌های کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$)، ولی بین گروه‌های تجربی ۱-۳ اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون‌های محور هیپوفیز- تیروئید در گروه‌های مورد آزمایش

گروه	متغیر	هورمون محرک تیروئید (میکروگرم بر دسی‌لیتر)	هورمون تیروکسین (میکروگرم بر دسی‌لیتر)	هورمون تری‌یدوتیرونین (میکروگرم بر دسی‌لیتر)
کنترل		۰/۱۶±۰/۰۹	۳/۰۲±۱/۱	۱/۰۳±۰/۲۵
شاهد		۰/۱۷±۰/۰۹	۳/۲۸±۰/۷۹	۰/۸۳±۰/۱۵
تجربی ۱ (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)		۰/۱۳±۰/۰۴*	۲/۵۶±۰/۶۹	۰/۷۱±۰/۰۸
تجربی ۲ (۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)		۰/۱۸±۰/۱۱	۲/۰۶±۰/۴۷*	۰/۶۳±۰/۱۱*
تجربی ۳ (۲۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)		۰/۱۲±۰/۰۴*	۱/۷۸±۰/۶۴*	۰/۶۲±۰/۱۱*

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه‌های کنترل و شاهد است.

1-Statistical Package for Social Sciences
2-ANOVA

بحث و نتیجه‌گیری

دانه گیاه اسپند با داشتن ترکیبات آلکالوئیدی نظیر؛ هارمالا، هارمالین، هارمالول و ترکیبات استروئیدی لیگان و ساپونین دارای اثرات دارویی زیاد از جمله خاصیت تنظیم‌کنندگی اعمال آندوکربنی می‌باشد (۱). از آنجا که اختلالات تیروئیدی در صورت عدم درمان ضایعات جبران‌ناپذیری را بر بیمار تحمیل می‌نماید و در پزشکی از روش‌های گوناگونی در درمان اختلالات تیروئیدی استفاده می‌شود، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر عصاره آبی - الکی دانه گیاه اسپند بر سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور هیپوفیز- تیروئید بود.

نتایج تحقیق نشان داد عصاره دانه گیاه اسپند بر عملکرد محور هورمونی هیپوفیز - تیروئید اثر کاهنده دارد. ترشح هورمون محرک تیروئید به وسیله هورمون آزاد‌کننده تیروتروپین هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس تحریک می‌گردد و ساختارهای نوروترانسمیتری متعددی نوروون‌های ترشح‌کننده هورمون آزاد‌کننده تیروتروپین در هیپوتالاموس را کنترل می‌کنند. یکی از این ساختارهای نوروترانسمیتری نورو پپتید Y^(۱) می‌باشد (۱۳). از آنجا که فیبرهای موجود در عصاره دانه گیاه اسپند از طریق افزایش ترشح لپتین بر فعالیت نوروون‌های ترشح‌کننده نورو پپتید Y اثر مهاری دارند، لذا با کاهش فعالیت نوروون‌های ترشح‌کننده نورو پپتید Y که بر ترشح هورمون آزاد‌کننده تیروتروپین اثر تحریکی دارد، میزان این نورو هورمون و در نتیجه ترشح

هورمون محرک تیروئید کاهش می‌یابد (۱۵ و ۱۴). با توجه به نقش تحریکی هورمون محرک تیروئید بر ترشح هورمون‌های تیروئیدی تیروکسین و تری‌یدوتیرونین سطوح پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی نیز کاهش می‌یابد.

تحقیقات متعددی نشان داده اند هارمالا که یکی از آلکالوئیدهای موجود در عصاره دانه گیاه اسپند می‌باشد دارای خاصیت مهارکنندگی برای آنزیم مونو آمینو اکسیداز^(۲) می‌باشد و با توجه به این که در صورت مهار این آنزیم سطوح نوروترانسمیترهای کاتکول آمینی (دوپامین، نوراپی نفرین و اپی نفرین) و ایندول آمینی (سروتونین) افزایش می‌یابد و از آنجا که سروتونین به عنوان یک نورو ترانسمیتر بازدارنده در ترشح هورمون آزاد‌کننده تیروتروپین مطرح می‌باشد، لذا عصاره دانه گیاه اسپند با افزایش میزان سروتونین باعث کاهش ترشح هورمون آزاد‌کننده تیروتروپین گردیده و به دنبال آن سطوح هورمون محرک تیروئید در پلاسمای متعاقباً هورمون‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین کاهش می‌یابد (۱۶).

پژوهش‌های دیگر نشان داده‌اند که دوپامین هم در سطح هیپوتالاموس با کاهش ترشح هورمون آزاد‌کننده تیروتروپین و هم در سطح هیپوفیز و به طور مستقیم از ترشح هورمون محرک تیروئید جلوگیری کرده و باعث کاهش سطوح پلاسمایی هورمون محرک تیروئید چه به صورت آزاد و چه به

1-Neuropeptide Y(NPY)

2-Mono Amino Oxidase(MAO)

پرکاری‌های تیروئیدی به صورت کنترل شده مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تقدیر و تشکر

برخود لازم می‌دانیم از مدیریت گروه آموزشی زیست‌شناسی و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون به خاطر همکاری‌های بی‌دریغ‌شان تشکر نماییم.

صورت متصل شده به پروتئین‌های پلاسمایی گردد. همچنین عصاره دانه گیاه اسپند با مهار آنزیم مونوآمینوآکسیداز و باعث افزایش میزان دوپامین می‌گردد که می‌تواند سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور هورمونی هیپوفیز - تیروئید را کاهش دهد (۱۷). دوپامین از طریق رسپتورهای D2 از ترشح هورمون محرک تیروئید از هیپوفیز قدامی جلوگیری می‌نماید. همچنین دوپامین با تحریک ترشح سوماتوستاتین نیز ترشح هورمون محرک تیروئید را کاهش می‌دهد و سطوح پلاسمایی هورمون‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین نیز کاهش می‌یابد (۱۸).

بر اساس تحقیقات انجام شده ترکیبات استروئیدی باعث کاهش پروتئین‌های انتقال دهنده هورمون‌های تیروئیدی در سرم می‌شوند (۱۹)، لذا با وجود استروئیدهای موجود در عصاره دانه گیاه اسپند کاهش هورمون‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین از طریق کاهش پروتئین‌های انتقال دهنده هورمون‌های تیروئیدی قابل توجیه است (۲۰).

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه که اثر عصاره دانه گیاه اسپند بر محور هیپوفیز- تیروئید مورد ارزیابی قرار گرفته است، پیشنهاد می‌شود اثر ترکیبات موجود در عصاره گیاه اسپند روی این محور نیز مورد بررسی قرار گیرد، زیرا یافته‌های تحقیق حاضر بیانگر وجود ترکیباتی در عصاره دانه گیاه اسپند است که اثر بازدارندگی روی ترشح هورمون‌های تیروئیدی دارد، بنابراین می‌تواند در

Evaluation of Hydro-alcoholic Extract of Peganum harmala on Pituitary-thyroid Hormones in Adult Male Rats

Hossini E^{*},
Sadeghi H^{**},
Daneshi A^{*}

*Assistant Professor of Animal Sciences, Department of Biology, Islamic Azad University-Fars Science and Research Branch University, Shiraz, Iran

**Associate Professor of Biochemistry, Department of Biochemistry, Herbal Medicine Research Center, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

*MSc in Animal Sciences, Department of Biology, Islamic Azad University, Kazeroon Iran

Received:20/12/2009
Accepted:03/01/2010

Corresponding Author: Hossini E
Email: Ebeahim.hossini@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objectives: Peganum harmala from the Jigo Phalluses family has compounds such as: alkaloid, saponine steroid and lignin which is used as a traditional medicine with antibacterial, anti tumor, inhibition of MAO enzyme, and stimulation of the nerve system. It also serves as a modulator to endocrine activities. The aim of the present study was to evaluate the effect of the hydro-alcoholic extract of Peganum harmala on plasma levels of pituitary-thyroid's hormones of adult rats.

Materials & Methods: In this experimental study, which was conducted at Yasuj University of Medical sciences in 2009, 50 adult Male rats with the approximate weight of 260±30 grams were divided into 5 groups: the control group, the sham group, and 3 experimental groups. The control group did not take any medicine. The sham group received 1 mL of distilled water daily for 17 consecutive days. The experimental groups took 90 mg/kg, 180mg/kg, or 270 mg/kg of Peganum harmala extract daily respectively for 17 consecutive days.

In the 18th day, by collecting the blood samples of the animals, plasma level of TSH, T4, and T3 was measured using radioimmunoassay method. Collected data were analyzed using SPSS software.

Results: This study revealed that the minimum and maximum dose of the Peganum harmala extract reduces the TSH level and average and maximum dose of the extract significantly reduces the level of T4 and T3 in rats.

Conclusion: results of this study indicate that by further study the Peganum harmala extract might be used for treatment hyperthyroidism. However further study is needed to explore this concept.

Keywords: TSH, T4, T3, Peganum Harmala

REFERENCES:

1. Berrougui H, Martin – cordero C, Khalil A, Hmamouchi M, Ettaib A, Marhauend AE, et al. Vasorelaxation effece of harmine and harmaline extract from Peganum harmala L. seed's in isolated rat aorta. *Pharmaco Logical Research* 2006;54: 150-7.
2. Moss DW, Henderson AR. Clinical enzymology. in: Burtis CA, Ashwood ER(editors). *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3th ed. Millan Itali: Walter degruyter berlin; 1999; 617-721.
3. Mahmoudian M, Jalipour H, Salihian P. Toxicity of Peganum harmala:review and acase report. *Iranian Journal of Pharmacology & the Rapeutics* 2002; 1: 1-4.
4. Abdel –Fattah AF, Matsomoto K, Gamaz HA, Watanabe H. Hypothermic effect of harmala alkaloid in rat :involvement of serotonergic mechanism. *A Service of the U S National Library of Medicine and the National Institutes of Health* 1995; 52(2): 421-6.
5. Adell A, Biggs TA, Myers RD. Actoin of harman (1-methyl –B carboline) on the brain:body temorature and in vivo efflux of 5-HT form hippocampus of the rat. *Neuropharmacology* 1996; 35(8): 1101-7
6. Estegamaty A. *Endocrinology and metabolism*. Harison's Principles of Internal Medicine 2006; 53:103,121-70.
7. Mistusma T, Kayama M, Yokoi Y, Rhue N, Izumi M, Takatsa S, et al. Effect of serotoninine on the release of Thyrotropin-releasing hormone from the rat retina in vitro. *U S National Library Of Medicine National Institute Of Health* 1998; 28(5):220-2.
8. Sepehri H. *Medical physiology Guyton&Hall*. 11thed. Iran: Samat ;2006; 866 -928.
9. Cooper DS, Kilbanski A, Chester Ridgway E. Dopamine modulation of TSH and its subunits: in vitro studies. *Clinical Endocrinology* 2008; 18(3): 265-75.
10. Miller JK, Moss BR, Swanson EW, L yke WA. Effect of Thyroid Status and thioyanate on absorbtion and excretion of idodine by cattle. *Journal of Dairy Science* 1975; 58(4): 526-31.
11. Berne RM, Levy MN. *Endocrine physiology*. New York 1998,.910-948
12. Gharib H, Ryan RJ, Mayberry WE, Hockett T. Radioimmunoassay for triiodothyronine(T3):Affinity and specificity of antibody for T3. *J clinical endocrinol* 1971;33:509.
13. Rojhan MS. *Nessesaries histology*. 7th ed. Iran: Chehr; 2004: 224-316.
14. Legard LG, Lechan RM. The arcuate nucleus is the major source for neuropeptide Y. innervation of TRH neurons in the paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1998; 39(7):3262-9.
15. Sebastian G, Bouret Shin J, Preper Richard B, Simerly . Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Sience* 2004; 344:108-10.
16. Subhan N, ALam A, Ahmed F, Shahid LZ. Antinociceptive and gastroprotective effectof crude Ethanolic extracts of Exocoecaria agallocha linn. *Turk J Pharm Sci* 2008; 5(3): 143-54.
17. Monsef HR, Ghobadi A, Iranshahi M. Antinociceptive effect of Peganum harmala I. Alkaloid extract on mouse formaline test .*Department of Pharmacology* 2004; 7(1):65-9.
18. Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Berharref A. Evaluation of Tle analgesic effect of alkaloid extract of peganum harmala L.Possible mechanisms involved . *Journal of Ethnopharmacology* 2008; 115(3): 449- 54.
19. Schlede E, Genschow E, Spiehman H, Stropp G, Kayser D. Oral acuate toxic class method: A successful alternative to the oral LD50 test. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2005; 42: 15-23..
20. Cooper DS, Kilbanski A, Chester Ridgway E. Dopamine modulation of TSH and its subunits:in vitro studies. *Clinical Endocrinology* 2008; 18(3): 265-75.
21. Davies PG, Hsu TH, Morgan JP. Effects of a new hypolipidemic agent, MK-185,on serum Thyroxine-binding glubolin (TBG) and dialyzable reaction Thyroxine. *J Clean Endocrinometab* 2002; 34: 200-8.