

تعیین تأثیر عصاره الکلی گیاه بیلهر بر غلظت خونی هورمون‌های گنادوتروپ و آندروژن در موش صحرایی نر بالغ

چکیده:

فروغ آذرنيوشان*

دکتر سعید خاتم‌ساز**

دکتر هیبت‌الله صادقی***

مقدمه و هدف: گیاه بیلهر از تیره چتریان دارای ترکیبات فلاونوئیدی و کورمارینی می‌باشد. فلاونوئیدها دارای خواص استروژنی هستند. کومارین‌ها نیز دارای خاصیت آنتی‌آندروژنی می‌باشند. این ترکیبات بر روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز گناد دارای اثرات زیادی هستند. هدف از این مطالعه، تعیین تأثیر عصاره الکلی گیاه بیلهر بر غلظت خونی هورمون‌های گنادوتروپ و آندروژن در موش صحرایی نر بالغ بود.

*کارشناس ارشد فیزیولوژی، مربی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران، دانشکده پرستاری، گروه فیزیولوژی

**دکترای فیزیولوژی، استادیار دانشگاه آزاد

کازرون، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

***دکترای بیوشیمی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی

یاسوج، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان

دارویی، گروه بیوشیمی

مواد و روش‌ها: این یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۸۷، در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام گرفت. ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ انتخاب و به ۵ گروه ده تایی تقسیم شدند؛ گروه کنترل که هیچ ماده‌ای دریافت نکردند، گروه شاهد آب مقطر و گروه‌های تجربی که روزانه به ترتیب ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن، عصاره هیدروالکلی گیاه بیلهر را به صورت دهانی دریافت کردند. پس از گذشت مدت زمان ۲۸ روز حیوانات توزین و میزان هورمون محرکه فولیکولی، هورمون لوتئینی، تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون آنها اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنووا و تست توکی تجزیه و تحلیل گردید.

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۴/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۷/۱۳

یافته‌ها: نتایج نشان داد که غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروه دوز حداقل، افزایش معنی‌داری و در دوزهای متوسط و حداکثر کاهش معنی‌داری دارد ($p < 0.05$). غلظت پلاسمایی هورمون لوتئینی در همه گروه‌های تجربی افزایش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.05$). غلظت پلاسمایی هورمون دی‌هیدروتستوسترون در گروه حداقل کاهش معنی‌داری و در گروه حداکثر و متوسط افزایش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.05$). غلظت پلاسمایی هورمون محرکه فولیکولی در هیچ گروهی تغییر معنی‌داری نداشت.

مؤلف مسئول: فروغ آذرنيوشان

پست الکترونیک: Foroghazary@yahoo.com

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد فلاونوئیدهای موجود در عصاره گیاه بیلهر با تحریک پرولاکتین در افزایش هورمون لوتئینی مؤثر بوده است و این افزایش به همراه ممانعت از آنزیم‌های آروماتاز و ۵-آلفا‌ریدکتاز در افزایش تستوسترون در دوز حداقل و کاهش هورمون دی‌هیدروتستوسترون اثر گذاشته است.

واژه‌های کلیدی: عصاره بیلهر، محور هیپوتالاموس هیپوفیز گناد، هورمون‌های جنسی، تستوسترون

مقدمه

گیاهان تیره چتریان مثل کرفس، رازیانه و جعفری مصارف دارویی و صنعتی دارند و تعدادی از گیاهان این تیره نیز گونه‌های وحشی سمی هستند. یکی از این گونه‌ها گیاه بیلهر است. گیاهی چندساله که در نواحی سردسیر و ارتفاعات مناطق الوند، کرد، اصفهان و کهگیلویه و بویر احمد می‌روید. گونه‌های جنس دورما^(۱) از تیره چتریان با داشتن صفات بسیار واضح در گل و میوه به خوبی از سایر جنس‌های تیره چتریان قابل تشخیص هستند. در فلور ایرانیکا شش گونه از این جنس نام برده شده است که دو گونه آن دورما آوچری^(۲) و دورما آمونیاکوم^(۳) بومی ایران هستند^(۱).

گیاه دورما آوچری با نام محلی بیلهر و یا کندل کوهی، از تیره چتریان که اکثراً علفی، دوساله یا چندساله با ساقه‌های میان تهی، برگ‌های متناوب با تقسیمات زیاد و غلاف پهن گل آذین چتری، گل‌های دوجنسی و میوه دوفندقه می‌باشند. تمام اندام‌های گیاه دارای دستگاه‌های ترش‌چی هستند. مهم‌ترین خواص تیره چتریان وجود ترکیبات اسانس و صمغ‌های رزینی در مجاری ترش‌چی آنهاست^(۲). تحقیقات گذشته نشان می‌دهد که بعضی جنس‌های تیره چتریان دارای خاصیت ضد باروری هستند^(۳). گیاه بیلهر اولین گیاه از تیره چتریان است که فلاونوئیدها و کومارین‌ها از آن استخراج شدند^(۴). فلاونوئیدها متعلق به دسته ای از مواد طبیعی با ساختمان‌های فنلی متغیر هستند که در میوه،

سبزیجات، دانه، ریشه و ساقه موجود می‌باشند. بهترین خواص توصیف شده همه گروه‌های فلاونوئیدی خواص آنتی‌اکسیدانی آنهاست^(۵). فلاونوئیدها جزء دسته‌ای از ترکیبات به نام فیتواستروژن‌ها هستند^(۶). فیتواستروژن‌ها ترکیبات طبیعی مشتق از گیاهانی می‌باشند که عملاً ساختمانی مشابه استروژن دارند و بر روی هورمون‌های جنسی می‌توانند مؤثر بوده و هم‌چنین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدآلرژی، ضدالتهابی و ضدسرطانی هستند^(۷).

کومارین‌ها ترکیباتی تقریباً سمی هستند که بویی شبیه وانیل دارند و از حلقوی شدن، گلیکوزیلاسیون و هیدروکسیلاسیون اسید سینامیک به دست می‌آیند^(۴). کومارین‌ها یا مشتقات آنها ممانعت‌کننده قوی آروماتاز هستند و احتمالاً در سرکوب کردن بعضی تومورهای سرطان سینه مفید هستند^(۴). علاوه بر این کومارین‌های موجود در عصاره دارای خواص آنتی‌آروماتازی و آنتی‌آندروژنی و استروژنیک می‌باشند^(۸). این ترکیبات دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی نیز می‌باشند^(۹). با توجه به حضور فلاونوئیدها و خواص آنها احتمالاً عصاره بیلهر بر هورمون‌های جنسی مؤثر می‌باشند. بعضی از فلاونوئیدها با مخالفت با آنزیم‌های مشارکت در متابولیسم تستوسترون مثل آروماتاز و ۵ آلفا ردکتاز باعث افزایش تستوسترون می‌گردند^(۵). هدف از این

1-Dorema
2-D.aucheri
3-D.ammoniacum

غلظت هورمون‌های هورمون محرکه فولیکولی، هورمون لوتئینی، تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون به وسیله کیت الی‌ای بیومایند اندازه‌گیری شدند.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS^(۱) و آزمون‌های آماری آنووا^(۲) و تست توکی^(۳) تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

مقایسه میانگین و انحراف معیار وزن بدن و غلظت هورمون‌های گنادوتروپ و آندروژن اندازه‌گیری شده در گروه‌های مختلف مورد آزمایش در جدول ۱ نشان داده شده است. مقایسه گروه‌های تجربی دریافت‌کننده دوزهای مختلف عصاره گیاه بیلهر، اختلاف معنی‌داری در وزن بدن را نشان نمی‌دهد. میانگین غلظت سرمی هورمون لوتئینی در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد دارای افزایش معنی‌داری می‌باشد ($P < 0/05$). تجویز عصاره گیاه بیلهر در دوز حداقل عصاره ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث افزایش سطح تستوسترون سرم و در دوزهای بالاتر ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی‌دار سطح تستوسترون نسبت به گروه کنترل و شاهد گردیده است ($P < 0/05$). همچنین

مطالعه، تعیین تأثیر عصاره الکی گیاه بیلهر بر غلظت خونی هورمون‌های گنادوتروپ و آندروژن در موش صحرایی نر بالغ بود.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۸۷ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام گرفت. تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار با وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم و سن ۲-۲/۵ ماه انتخاب شدند. حیوانات از بخش حیوانات دانشکده پزشکی تهیه و در شرایط آزمایشگاهی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. برای تهیه عصاره آبی الکی گیاه بیلهر، خیسانده پودر خشک شده گیاه در آب و الکل اتیلیک به میزان مساوی از صافی عبور داده شد و با دستگاه عصاره‌گیر و در حرارت تقریباً ۵۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ و دوزهای مورد نظر تهیه شدند.

حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند؛ گروه کنترل که هیچ ماده‌ای دریافت نکردند، گروه شاهد آب مقطر و گروه‌های تجربی که روزانه به ترتیب ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن، عصاره هیدروالکی گیاه بیلهر را به صورت دهانی دریافت کردند. پس از گذشت دوره ۲۸ روزه آزمایش، حیوانات توزین شده و تحت بی‌هوشی خفیف با اتر قرار گرفتند، سپس خونگیری از قلب حیوانات انجام و سرم آنها از گلوبول‌های قرمز جدا شد.

1-Statistical Package for Social Sciences
2-ANOVA
3-Tukey

اثرات عصاره الكلى گياه بيلهر بر وزن بدن ناشى از حضور تركيباتى مثل فلاونويدها است كه با مهار رقابتي فسفودي استراز باعث هيدروليز چربي گرديده و با ممانعت از ۳ هيدروكسى گلوٲاريل كوآنزيم A كه كليد بيوسنتز كلسترول در كبد مي‌باشد، مي‌تواند باعث كاهش وزن بدن گردد، اما به علت كوتاه بودن زمان آزمايش در اين پژوهش اين امر ميسر نگرديده است و احتمال ديگر اين كه فلاونويدها با اتصال به محل اتصال آدنوزين تري فسفات به آنزيم‌ها و گيرنده‌هاي خود تعديلي در متابوليسم انرژي و وزن بدن ايجاد كرده باشند(۱۲).

نتايج پژوهش حاضر نشان مي‌دهد كه غلظت سرمي هورمون لوتئيني در صورت مصرف عصاره گياه بيلهر در گروه‌هاي تجربي افزايش يافته كه احتمالاً ناشى از خواص فيتواستروژني فلاونويدها مي‌باشد(۷).

ميانگين غلظت سرمي دي‌هيدروتستوسترون در گروه‌هاي تجربي نسبت به گروه كنترل و شاهد داراي كاهش معني‌داري مي‌باشد ($P < 0.05$). در بررسي ميانگين سطح سرمي هورمون محرکه فوليكولي اختلاف معني‌داري در گروه‌هاي تجربي نسبت به گروه شاهد و كنترل مشاهده نگرديد.

بحث و نتيجه‌گيري

گياه بيلهر داراي تركيبات فلاونويدي و كوماريني است كه از دسته تركيبات فيتواستروژن‌ها مي‌باشند و با توجه به خاصيت آنتي‌اكسيداني قوي در گياه بيلهر بر عملکرد محور هپوتالاموس - هپوفيزگناد مؤثر مي‌باشد(۶). لذا هدف از اين مطالعه، تعيين تأثير عصاره الكلى گياه بيلهر بر غلظت خوني هورمون‌هاي گنادو تروپ و آندروژن در موش صحرابي نر بالغ بود.

جدول ۱: مقايسه ميانگين و انحراف معيار وزن بدن و غلظت هورمون لوتئيني، هورمون محرکه فوليكولي، تستوسترون و دي‌هيدروتستوسترون در گروه‌هاي مختلف مورد آزمايش

گروه‌ها	متغير	وزن بدن (گرم)	غلظت هورمون لوتئيني (واحد بر ليتر)	غلظت هورمون محرکه فوليكولي (واحد بر ليتر)	غلظت تستوسترون (واحد بر ليتر)	غلظت دي‌هيدروتستوسترون (نانوگرم بر ليتر)
كنترل		۲۲۵±۳۳	۵/۹۹±۳/۰۷	۱/۷۶±۰/۰۳	۳/۸۳±۲/۷۰	۳۱/۵۸±۳/۸
شاهد		۲۶۴±۲۲	۶/۵۹±۲/۶۰	۱/۷۵±۰/۰۸	۳/۲۱±۲/۰۳	۳۱/۸۸±۳/۲
عصاره ۱۰۰ ميلي‌گرم بر كيلوگرم		۲۵۶±۱۰	۹/۱۹±۰/۵۲	۱/۷۵±۰/۰۵	۷/۲۱±۵/۹	۲۳/۹۶±۲/۵
عصاره ۲۰۰ ميلي‌گرم بر كيلوگرم		۲۵۹±۱۶	۹/۱۲±۰/۴۶	۱/۸۳±۰/۲۴	۱/۵۳±۰/۸۷	۲۷/۲۹±۱/۴
عصاره ۴۰۰ ميلي‌گرم بر كيلوگرم		۲۶۷±۱۹	۸/۹۶±۰/۳۲	۱/۷۰±۰/۰۴	۱/۶۱±۱/۰۸	۲۷/۲۷±۲/۳
سطح معني‌داري		NS*	<۰/۰۵	NS*	<۰/۰۵	<۰/۰۵

*NS: Not Significant

صورت رقابتی عمل می‌کنند و به گیرنده استروژن متصل می‌شوند، می‌توانند سطح تستوسترون را بالا ببرند (۱۸). همچنین عصاره بیلهر در دوزهای بالا باعث کاهش سنتز کلسترول می‌گردد (۱۹) و با حضور ترکیبات کومارینی موجود در عصاره با خاصیت آنتی‌آندروژنی در دوزهای بالا، می‌توان کاهش تستوسترون در این دوزها را انتظار داشت (۸).

میانگین غلظت پلاسمایی هورمون دی‌هیدروتستوسترون در گروه‌های تجربی نسبت به شاهد و کنترل کاهش معنی‌داری داشته که احتمالاً ناشی از حضور ترکیبات فلاونوئیدی با خاصیت ممانعت‌کنندگی ۵ آلفا ردکتاز است که مانع تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون می‌گردد. همچنین فیتواستروژن‌های موجود در عصاره بیلهر تولید گلوبولین متصل شونده به هورمون استروئیدی در کبد را تحریک می‌کنند که با افزایش سطوح تولیدی گلوبولین متصل شونده به هورمون استروئیدی کاهش دی‌هیدروتستوسترون مورد انتظار خواهد بود (۱۵).

میانگین غلظت پلاسمایی هورمون محرکه فولیکولی در گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد و کنترل اختلاف معنی‌داری نداشته است که می‌تواند به علت اثرات تعدیلی اینهیبین، اکتیوین و فولیستاتین باشد. جدای از مکانیسم فیدبکی که به وسیله استروئیدهای بیضه اعمال می‌گردد، با تأثیر مرکزی بر هورمون آزادکننده گنادوتروپین در تنظیم و تعدیل هورمون محرکه فولیکولی نقش ایفا می‌نماید. هر

استروژن عامل محرک پرولاکتین است و پرولاکتین دارای اثرات مستقیمی در ترشح گنادوتروپ‌ها از جمله هورمون لوتئینی در پاسخ به هورمون آزادکننده گنادوتروپین می‌باشد (۱۳). همچنین استروژن خودمهاری نرون‌های گاما آمینوبوتیریک اسید در نواحی پره اپتیک بر روی هورمون لوتئینی مؤثر است. نرون‌های گاما آمینوبوتیریک اسید با فیدبک منفی باعث کاهش هورمون لوتئینی می‌گردند که در صورت مهار نرون‌های گاما آمینوبوتیریک اسید، افزایش هورمون لوتئینی را می‌توان انتظار داشت. پس در حضور استروژن و عدم حضور نرون‌های گاما آمینوبوتیریک اسید، ترشح هورمون لوتئینی افزایش می‌یابد (۱۵-۱۳). بر اساس نتایج مطالعه حاضر غلظت‌های سرمی تستوسترون در دوز حداقل عصاره افزایش معنی‌دار و در دوزهای بالاتر عصاره کاهش معنی‌داری را در گروه‌های تجربی باعث گردیده که احتمالاً ناشی از افزایش سطح هورمون لوتئینی و حضور ترکیبات فلاونوئیدی با ممانعت از آنزیم‌های مشارکت‌کننده در متابولیسم تستوسترون مثل؛ آروماتاز و ۵ آلفا ردکتاز باعث افزایش تستوسترون می‌گردند (۱۳). در ضمن فلاونوئیدها در عصاره بیلهر دارای هم‌خواص استروژنی و هم‌غیر استروژنی هستند (۱۷ و ۱۶). از آنجایی که فیتواستروژن‌ها با ممانعت از آروماتاز و کاهش تبدیل تستوسترون به استروژن به عنوان ممانعت‌کننده تولید استروژن به

چند که عدم تغييرات هورمون محرکه فولیکولی ناشی از آهسته‌تر بودن کلیرانس متابولیکی آن نسبت به هورمون لوتهینی نیز می‌باشد (۱۶).

در مجموع می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که عصاره الکی گیاه بیلهر می‌تواند عامل تغییر دهنده پتانسیل تولید مثلی جنس نر باشد و احتمالاً در درمان بی‌نظمی‌های جنسی در جنس نر مؤثر واقع گردد. پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آتی اثرات گیاه بیلهر بر تغییرات بافت بیضه در کوتاه مدت و دراز مدت نیز بررسی شود.

تقدیر و تشکر

بر خود لازم می‌دانیم از دكتور علی میرزایی معاون پژوهشی و رضا محمدی کارشناس آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده پزشکی یاسوج به خاطر همکاری در انجام مطالعه و کورش داوری کارشناس ارشد جمعیت‌شناسی به خاطر انجام مشاوره آماری تشکر و قدردانی نماییم.

The Effects of Hydro Alcoholic Extract of *Dorema Aucheri* on Blood Concentration of Gonadotropin and Androgen Hormones in Adult Male Rats

Azarneoshan F^{*},
Khatam Saz S^{**},
Sadeghi H^{***}

*MSc in Physiology, Department of Physiology, College of Nursing, Gachsaran Islamic azad University, Gachsaran, Iran

**Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kazeroon Islamic azad University, Kazeroon, Iran

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

Received:03/07/2009
Accepted:05/10/2009

Corresponding Author:Azarneoshan F
Email: Foroghazary@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: *Dorema aucheri* (Apiaceae) contains chemical compounds including flavonoids and coumarins. Flavonoids have estrogenic properties and coumarins have antiandrogenic properties. The compounds are very effective on the HPG axis. In the present study, the effect of *Dorema aucheri* alcoholic extract on LH, FSH, testosterone and DHT hormones on adult male rats were determined.

Materials & Methods: This was an experimental study in which male adult rats were chosen and divided into 5 groups: control group which did not received any extract, sham groups which took distilled water, experimental groups, which orally took 100, 200 and 400 mg per kg of the *Dorema aucheri* extract for 28 consecutive days. Then the animals were weighed and the blood sample of each group was taken and used for measuring of the serum concentration of FSH, LH, DHT and testosterone. The collected data were analyzed by the SPSS software using ANOVA and t-test.

Result: The results revealed no differences in the average weight of the body and concentration of FSH hormone in the experimental group compared with the control and sham group. However significant difference was found between the concentration of LH, testosterone and dihydrotestosterone in the experimental group compared with the rest groups. Concentration of testosterone in the minimum dosage of extracts showed significant increase while significant decrease was seen in the higher dose. Significant increase was seen in the concentration of LH in all doses. DHT serum concentration in the minimum dose showed significant decrease while significant increase was seen in higher dosage.

Conclusion: It seems that the flavonoids compound of *Dorema aucheri* extract caused the LH hormone to increase prolactin. Using the extract increases the LH hormone and inhibition of aromatase and 5 alfa reductase enzymes cause the testosterone and DHT hormone to increase in higher dosage.

Keywords: *Dorema Aucheri* Extract, HPG Axis, Sex Hormones, Testosterone.

REFERENCES:

1. Ajani Y, Shahnazi S. Distribution position of medicinal species *Dorema ammoniacum* D. Don type species of *Dorema* (Apiaceae) in Izadkhasht region of Esfahan province. 2006. The first of Regional symposium on the medicinal, condimental and Aromatic Plants, Islamic Azad university of shahrekor Branch. Percian.
2. Ghahreman A. Iran chromophytes and Herbal systematic. 4th ed. Issuance Tehran University: Iran; 1996; 455-65. (Percian)
3. Monsefi Malihe zaman and pahalavan sara. Effects of aqueous extract of anethum graveolens (L.) Sciences 2007; 7 (5): 815-8.
4. Wollen Weber E, Dor M, Rostayan A. *Dorema aucheri* the first Umbelliferous plant found to produce exudates flavonods. Coumarines Phytochem 1995; 38(6):1411-27.
5. Bialymstoku W., Influence of nargenin on the activating of enzymes participating in steroidogenesis in male rats. Ruczniki Akademii Medyczne 2004; 49: 37-46
6. Panjeshahin M, Dehghani F, Tahei T, Panahi Z. The effects of hydroalcoholic extract of *Actinidia chinensis* sperm count and motility and on the blood levels of estradiol and testosterone in male rats. Archives of Iranian Medicine 2005; 8(3): 211-16.
7. Farsam H, Amanlou M, Dehpour AR, Jahani F. Antiinflammatory and analgesic activity of *biebersleinia multifida* DS, Root extract. J Ethnopharm 2000; 71(3): 443-7.
8. Chen S, Cho M, Karlsberg K. Dujin zhou and yate ching yuan. Biolo chem biochemical biology characterization of novel. Antoaromatase Coumarin Derivative 2004; 729(46): 48071-78.
9. Mirzaee A, Hakimi M, Sadeghi H. Total antioxidant activity and phenolic content *dorema aucheri*. Iranian congress of biochemistry and 11th international congress of Biochemistry and molecular. Biology 2005;(1):116.
10. Zarari A. Medicinal plants. Mlssuance Institution Tehran University 1898; 2: 150-8.
11. Pleuso Michael R. Flavonoids attenuate cardiovascular disease. Inhibit phosphodiesterase, and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. Experimental Biology and Medicine 2008; 231: 1287-99.
12. Kandaswmi C. Effect of plant the flavonods on mammalian cells. Pharmacological Review 1999; 52(4): 673-751
13. Jereny P. Spencer E. The intraction of flavonoids within neural signaling pathways. Review 2007;3:257-73.
14. Bown R. Gonadotropins LH and FSH. Endocrinology Biol 2004;5: 720-8.
15. Miksicek R. Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic Activity. Keats Publish 10s Angeles cA 1993;44(1): 37-43.
16. Seong JY, Jarry H, Kuhnemth S, Leonhardl S, Wuttke and Kim K. Effect of GABAergic compounds of GnRH receptor gene expression in the rat. Endocri 1995;136: 2587-93.
17. Araki K. Araki P. Watanabe G, Layaka K. Involment of inhibition in the regulation of FSH secretion in young adult male shibagoat. Journal Androl 2000; 21: 528-65.
18. Wanger Edward J, Ronnekleiu K, Bosch Martha A, Kelly martin J. Estrogen biphasically modifies hypothalamic GABAergic function concomitantly with negative and Positive control of LH release. Journal of Neuroscience March 15 2001; 21(6): 2085-93.
19. Wang C, Makela T, Hase T, Adlercreutz H. Kurzerms lignans and flavonoids inhibit aromatase in human predadiposit. J Steroid Biochem Mol Biol 1994; 50: 205-12.
20. Sadeghi H, Mirzaee A, Delaviz H. Atihyper lipidemic and antihyper cholesterolmic effects of *Dorema aucheri*. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2004; 3:174.