

بررسی تاثیر عصاره هیدروالکلی گیاه گلپر (*Heracleum persicum*) در ایجاد سقط و آسیب به جنین و ارتباط آن با مقادیر استروژن و پروژسترون مادر در موش‌های Balb/c

لعبت جعفرزاده^۱(MD)، مهنروش صدیقی^۱(MSc)، مریم بهزادیان^۲(MD)، رویا انصاری سامانی^۱(MSc)،
نجمه شاهین فرد^۱(BSc)، محمود رفیعیان^۳(PhD)*

۱- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی شهرکرد

۲- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

دریافت: ۹۲/۳/۱۳، اصلاح: ۹۲/۶/۱۳، پذیرش: ۹۲/۸/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: گلپر (*Heracleum persicum*) از گیاهان دارویی ایرانی است که به شکل سنتی از آن جهت درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شود ولی هیچ مطالعه علمی برای بررسی اثرات آن در دوران حاملگی وجود ندارد. لذا این مطالعه با هدف بررسی تأثیر عصاره هیدروالکلی گلپر در ایجاد سقط و آسیب به جنین در موش‌های Balb/c انجام گرفت.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی ۳۰ موش Balb/c بالغ ماده پس از جفت‌گیری و مشاهده پلاک واژنی، به صورت تصادفی به ۳ گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل (بدون مداخله)، گاواژ آب مقطر و گروه مورد (با دریافت عصاره گلپر در غلظت ۱۲/۵ mg/Kg در روز به مدت ۷ روز متوالی بصورت گاواژ) تقسیم شدند. در روزهای ۱۸-۱۹، عمل سزارین انجام و جنین‌ها خارج و در سرم فیزیولوژی قرار داده شدند. جنین‌ها از لحاظ قد، وزن، ناهنجاریهای اسکلتی و دیگر ناهنجاریهای قابل مشاهده بررسی شدند. همچنین میزان درصد استروژن و پروژسترون خون مادر برای بررسی مکانیسم‌ها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان دهنده تفاوت معنی‌داری از نظر میزان درصد استروژن ($13/82 \pm 9/09$ در گروه گلپر در مقایسه با $2/4 \pm 0/4$ ng/ml در گروه کنترل) و پروژسترون ($24/56 \pm 18/05$ ng/ml در گروه عصاره گلپر در مقابل $52/46 \pm 1/35$ ng/ml در گروه کنترل) بین گروه‌ها است ($p < 0/05$). این تفاوت از اثر سقط زایی گیاه گلپر و افزایش استروژن و کاهش پروژسترون در خون مادر حمایت می‌کرد. میانگین درصد سقط در جنین‌های گروه مورد نیز $55 \pm 0/14$ بود ولی در گروه کنترل سقط جنین مشاهده نشد. تفاوت معنی‌داری از نظر قد جنین‌ها در گروه‌های مورد مطالعه دیده نشد، اما مقایسه میزان وزن جنین‌های گروه مورد و کنترل معنی‌دار بود ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که گلپر اثر تراتوژنی و سقط‌زایی دارد. لذا در دوره حاملگی مصرف گیاه باید با احتیاط انجام گیرد.

واژه‌های کلیدی: عصاره گلپر، تراتوژن، سقط، موش.

مقدمه

(۱۱). اندام‌های دارویی گیاه شامل ریشه، میوه، برگ و دانه است (۱۲). ریشه این گیاه حاوی فورانوکومارین فراوان می‌باشد. فورانوکومارین ماده‌ای است که در درمان آفتاب‌سوختگی بسیار مفید است (۱۳). مطالعات انجام شده بر روی بخش‌های مختلف گیاه گلپر نشان داده که فورانوکومارین‌های موجود در ریشه، میوه و برگ گلپر خاصیت ضد انعقاد خون دارند بنابراین می‌توان گفت که این گیاه ممکن است برای فعالیت‌های آنتی‌ترومبوتیک و ضد تجمع پلاکتی مناسب باشد، اما خاصیت فیبرینولیتیک قابل توجهی از خود نشان نمی‌دهد. دانه گیاه گلپر دارای اثر ضد تشنجی است و بهترین دارو برای معالجه هیستری می‌باشد. تحریک‌کننده اشتها، پيشاب آور و قاعده آور بوده، شیر را هم زیاد می‌کند. طبیعت گلپر گرم بوده و ترکیبات شیمیایی گلپر شامل: استات هکسیلیک، استات استیک،

مصرف گیاهان دارویی از دیرباز در ایران و دیگر کشورها بین مردم رایج بوده و در سال‌های اخیر استفاده از آنها به شدت افزایش یافته است (۱). تحقیقات اخیر روی گیاهان دارویی نیز نتایج امیدوارکننده‌ای در درمان بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی عروقی (۲و۳)؛ سرطان (۴و۵)، دیابت (۶و۷) و عوارض سوختگی (۸و۹) داشته است. گلپر نیز از گیاهان دارویی است که خانم‌ها طبق باورهای سنتی از آن برای خواص متنوع دارویی بدون در نظر گرفتن اثرات زیانبار گیاه استفاده می‌کنند. نام فارسی این گیاه «انگدان» است ولی عده‌ای آن را معرب کرده «انجندان» نامیده‌اند (۱۰). گیاه گلپر با نام علمی *Heracleum persicum* گیاهی گلدار، علفی و چندساله از تیره چتریان است. این گیاه معطر دارای ساقه‌ای ضخیم، منشعب و گل‌آذین‌های چتری و گسترده است

این مقاله حاصل پایان‌نامه مریم بهزادیان دانشجوی پزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۵۵۶ دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر محمود رفیعیان

آدرس: شهرکرد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۴۶۶۹۲

e-mail: rafieian@yahoo.com

میزان درصد استروژن و پروژسترون خون مادر برای بررسی مکانیسم احتمالی اندازه گیری شد. موشهای بیهوش شده به طریق جدا کردن گردن کشته شدند و با شکافتن جدار قدامی شکمی، جنین ها از لوله رحمی خارج و در سرم فیزیولوژی قرار گرفتند، جنین ها با ترازوی حساس دیجیتالی توزین شده و قد از فرق سر تا نشیمنگاه با استفاده از کولیس اندازه گیری شد. جنین ها از نظر ناهنجاریهای قابل مشاهده بررسی و پس از رنگ آمیزی با الیزارین و آلسین بلو ناهنجاریهای اسکلتی نیز بررسی شد (۲۶).

روش عصاره گیری: اندام هوایی گلپر از استان چهار محال بختیاری جمع آوری شد و پس از تأیید گیاه شناس مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به مدت یک هفته در دمای طبیعی در سایه خشک شد، یک نمونه هرباریومی گیاه تهیه و با شماره ۲۶۷ در واحد هرباریوم مرکز نگهداری شد. عصاره گیری به روش ماسراسیون انجام شد. برای انجام این کار بر روی ۱۰۰ گرم از گیاه خشک شده مقدار ۵۰۰ سی سی از اتانول ۸۰٪ ریخته، عمل عصاره گیری ضمن تکان دادن و هم زدن مکرر در حرارت اطاق انجام شد و بعد از این که تعادل غلظت مواد موجود در حلال و یافت گیاهی برقرار گردید، محلول حاصل توسط قیف بوخنر صاف و توسط دستگاه روتاری در خلاء تغلیظ شد. سپس ۲ روز در انکوباتور در دمای ۴۰ درجه نگهداری شد تا عصاره خشک گردد (۲۷).

تجزیه و تحلیل داده ها با تست آماری ANOVA و آزمون تعقیبی Dunnett صورت گرفت و $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها

تفاوت معنی داری از نظر درصد استروژن بین گروه ها وجود داشت ($P < 0.05$). میزان استروژن گروه گلپر با دوز واحد $12/5 \text{ mg/kg}$ در مقایسه با دو گروه دیگر افزایش چشمگیری نشان داد ($P < 0.05$). استروژن گروه آب مقطر تفاوتی با گروه کنترل نداشت. تفاوت معنی داری از نظر درصد پروژسترون بین گروه ها وجود داشت ($P < 0.05$). میزان پروژسترون گروه گلپر در مقایسه با دو گروه دیگر کاهش یافته بود (جدول ۱) ($P < 0.05$). تفاوت معنی داری از نظر قد جنین ها در گروه های مورد مطالعه دیده شد ($P < 0.05$). میزان وزن جنین های گروه گلپر از دو گروه دیگر کمتر بود ($P < 0.05$) (جدول ۱).

در عصاره با دوز $12/5 \text{ mg/kg}$ پنج جنین (۱۶/۷٪) از گروه گلپر از نظر وجود دنده اضافی و عدم وجود استخوان پاریتال دارای ناهنجاری اسکلتی بودند در حالیکه در دو گروه دیگر مودی از ناهنجاری دیده نشد. میانگین درصد سقط در گروه مورد نیز 0.55 ± 0.14 بود ولی در گروه کنترل سقط جنین مشاهده نشد.

پوتیرات متیلیک، پوتیرات استیلیک، آنتول و اسیدهای مختلف دیگر است که بوی تند گلپر را سبب می شوند (۱۴ و ۱۵). بیشترین ماده موجود در این گیاه ترانس آنتول (۸۲/۸٪) می باشد (۱۶). "آنتول ۱ - متوکسی-4 -ایزوپروپینیل-بنزن" ترکیبی معطر با کاربردهای تجاری فراوان در صنایع غذایی و عطرسازی است (۱۷). آنتول دارای اثرات متعدد فیزیولوژیک روی عضله اسکلتی (۱۸) روی سیستم قلبی-عروق (۱۹) و عضلات صاف (۲۰) است. β -pinene، ۷ درصد ترکیبات اسانس گلپر را تشکیل می دهند که خاصیت باکتریواستاتیک دارد (۲۱). گیاه گلپر ممکن است، تحریک کننده فعالیت هر دو سیستم هومورال و سلولار سیستم ایمنی بدن باشد. این فعالیت به حضور فلاونوئیدها یا کومارین ها نسبت داده شده است. پاسخ هومورال به وسیله تحریک ماکروفاژها و درگیری B - لنفوسیت ها در سنتز آنتی بادی می باشد (۲۲). گرچه مصرف گلپر در طب سنتی سابقه طولانی دارد ولی از جنبه بالینی، تاکنون مطالعه ای در زمینه مصرف گلپر در دوران بارداری و عوارض جانبی آن انجام نگرفته است. لذا تحقیق حاضر به منظور بررسی تاثیر عصاره هیدروالکلی گلپر در ایجاد سقط و آسیب به جنین در موشهای Balb/c صورت گرفته است.

مواد و روشها

حیوانات: موش های ماده نژاد Balb/c با سن ۱۲-۸ هفته در شرایط بهداشتی و نوری یکسان و مناسب (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی) بدون محدودیت غذایی نگهداری شدند. دو عدد از موش های ماده توسط یک موش نر در قفس های جداگانه به منظور بارور شدن قرار گرفتند. مشاهده پلاک واژنی به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد. البته چون این روش مطمئن نبود اسمیر انوزین ۳٪ از ترشحات واژینال موش ماده تهیه و وجود اسپرم به معنای باروری تلقی شد (۲۳). سپس ۳۰ سر موش ماده، به ۳ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. یک گروه کنترل به شکل بدون مداخله، یک گروه با تزریق 0.3 mg/kg سی سی آب مقطر و گروه دیگر توسط عصاره گیاه در غلظت $12/5$ میلی گرم بر کیلوگرم (در هرروز با 0.3 mg/kg یا 0.3 mg/kg آب مقطر) گاوژ شدند (۲۴).

با توجه به اینکه دوره حاملگی موشهای Balb/c، ۲۱ روزه می باشد، این دوز گلپر از روز صفر حاملگی تا روز هفتم روزی یکبار به موشها گاوژ شد. در روز ۱۸-۱۹ حاملگی با رعایت اصول اخلاقی و در شرایط بی هوشی کامل که با اثر صورت گرفت، لوله های رحمی باز و جذب جنین در این لوله ها بعنوان سقط در نظر گرفته شد. در نهایت اثرات سقط زایی در گروههای دوگانه مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت (۲۵).

جدول ۱. میانگین مقادیر استروژن و پروژسترون موش های باردار در گروه های آزمایشی

گروه ها	عصاره گلپر $12/5 \text{ mg/kg}$	آب مقطر	کنترل	pvalue
استروژن (ng/ml)	$13/82 \pm 9/09^*$	$2/45 \pm 0/6$	$2/36 \pm 0/4$	$0/001$
پروژسترون (ng/ml)	$24/6 \pm 18^*$	$51/3 \pm 1/6$	$52/5 \pm 1/4$	$0/013$

$n = 10$ در هر گروه

* ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل و آب مقطر

جدول ۲. مقایسه میانگین قد و وزن جنین موش ها در گروه های مطالعه

شاخص آماری	عصاره گلپر ۱۲/۵ mg/kg	آب مقطر	کنترل	pvalue
قد (mm)	۱۶/۱±۰/۴	۱۶/۴۲۵±۰/۲۹۰	۱۶/۳۰۹±۰/۳	۰/۰۸۴
وزن (mg)	۰/۵±۰/۲*	۰/۵±۰/۳	۰/۵۴±۰/۰۱	۰/۰۴۴

* ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل و آب مقطر

بحث و نتیجه گیری

بررسی انجام شده نشان داد که عصاره گلپر می تواند سبب ایجاد سقط جنین و ناهنجاریهای ظاهری و اسکلتی جنین شود. تعداد زیادی از عوامل شیمیایی ترانژنیک شناخته شده اند و به طور فزاینده ای روشن شده است که بسیاری از آنها به طور ویژه ای بر روی بافت های معین و در زمان های بحرانی در طی رشد و نمو عمل می کنند (۲۶ و ۲۳). عوامل متعدد محیطی، وراثتی، بیماریهای غدد، تغذیه، مصرف داروها، اختلالات انعقادی می توانند دلایل سقط جنین باشند (۲۷). مطالعات قبلی بر روی گیاهان مختلف حاکی از پیامدهای ناهنجاریهای ظاهری و سیستم اسکلتی و سقط جنین است. بررسی عصاره آبی زعفران نشان داد که حدود ۵/۰٪ از جنینها دچار ترانژنیک سارکوم شدند و عوارضی چون سفیدی و کوچک ماندن جنین ایجاد شد (۲۸). بررسی انجام شده روی عصاره چای کوهی نشان دهنده اثر این گیاه بر روی کاهش قد و وزن جنینها می باشد (۲۹). در این بین مشخص شده که گیاه چای کوهی به علت دارا بودن دو ترکیب آپی ژنین و آپی-ژنین دارای اثرات ترانژنیک می باشد (۳۰). از طرفی عصاره متانولی ریشه حنا اثر سقط زایی زیادی در موش سوری، رت و خوک گینه ای داشته که اثر مربوطه به بیشترین ترکیب موجود در عصاره هیدرولکلی یعنی آپی ژنین نسبت داده شده است (۳۱). همچنین نشان داده شده که آپی ژنین متابولیسمی آرام داشته و فاز جذب و دفع این ماده آهسته صورت می گیرد. بنابراین احتمال انباشتگی این فلاونوئید در بدن وجود دارد (۳۲). در بررسی عصاره آبی گلرنگ با عوارض کلیوی، کبدی و مغزی در جنین (۳۳) ناهنجاری های ژنتیکی را دلیل اختلال در سنتیغ عصبی و همچنین تاثیر بر روی گیرنده های آلفا که باعث منقبض شدن عروق رحمی می شود، نسبت داده اند (۳۴).

در این مطالعه ناهنجاری دنده اضافی، عدم تشکیل استخوان پاریتال، اختلاف در هورمونها و قد و وزن گروههای مورد وجود داشت. تحقیق حاضر تفاوت معنی داری از نظر مقایسه استروژن و پروژسترون گروه مورد و کنترل نشان داد که نشاندهنده افزایش استروژن و کاهش پروژسترون در گروههای مورد و کنترل است. پروژسترون در طول بارداری قابلیت انقباض رحم را مهار می کند و به جلوگیری از خروج جنین کمک می کند اما استروژنها باعث افزایش انقباضات رحم می شوند پس ترشح استروژن در اواخر بارداری افزایش می یابد (۳۵). گزارش کرده اند که کاهش غلظت پروژسترون در موش ها تا ۲۰٪ حد طبیعی هیچ گونه اثری بر بقای جنین و یا رشد جنین و جفت ندارند (۳۶). در مطالعه انجام شده مقدار پروژسترون بیش از ۲۰٪ (در این مطالعه به میزان ۴۶/۸۱٪) کاهش یافته است که می تواند دلیلی بر سقط جنین توسط گلپر با اختلال هورمونی باشد. همچنین آنتول موجود در گیاه گلپر که بیشترین ترکیب شیمیایی گیاه را شامل می شود دارای اثر دوگانه ای می باشد. اثر دوگانه بر روی انقباض پذیری عضلات صاف دیواره عروق بررسی و گزارش شده است که آنتول در غلظت های پایین

(10^{-6} - 10^{-4} مولار) موجب افزایش انقباض پذیری و در غلظت های بالا (10^{-2} - 10^{-3} مولار) باعث کاهش انقباض پذیری عروق می شود بگونه ای که در بالاترین مقدار آن عروق به وضعیت استراحت کامل خود برگشتند. بررسی های انجام شده در زمینه مکانیسم سلولی درگیر در اثر آنتول نشان داده، که این ماده اثرات خود را به واسطه تاثیر بر روی عملکرد کانال های حساس به ولتاژ کلسیمی اعمال می کند (۳۷). آنتول دارای اثرات متعدد فیزیولوژیک بر عضلات است و غلظتهای بالاتر شل شدن عضلانی را موجب میشود (۳۸) که می تواند دلیلی بر شل شدگی عضله رحم و سقط جنین باشد. همچنین آنتول در بدن کندانه شده و به دی-آنتول تبدیل می گردد که خود یک مشتق دی-متیل اتان می باشد. در حقیقت دی-آنتول اولین ترکیب با تاثیر استروژنی بوده، وجود دی-آنتول در روغن فرار عامل اصلی محرک قاعدگی، تسهیل زایمان و خاصیت استروژنیکی می باشد (۳۹). خاصیت استروژنی ترکیب آنتول گیاه در طول حاملگی می تواند دلیلی دیگر بر سقط جنین باشد. میانگین قد جنین ها در آزمایش انجام شده تفاوت معنی داری بین گروه ها نشان نداد اما میزان وزن جنین های گروه های آزمایشی تفاوت معنی داری را نشان دادند. همچنین وجود دنده اضافی و عدم استخوان پاریتال (ترانژنیک) در گروه های مورد مطالعه یافت شد.

مطالعات انجام شده بر روی بخش های مختلف گیاه گلپر نشان داده که فورانووکومارینهای موجود در ریشه، میوه و برگ گلپر خاصیت ضد انعقاد خون دارد بنابراین می توان گفت که این گیاه ممکن است برای فعالیت های آنتی ترومبوتیک و ضد تجمع پلاکتی مناسب باشد، که درصد تولد جنین های سالم و زنده را افزایش میدهد اما چون فاقد خاصیت فیبرینولیتیک است (۴۰)، در صورت تشکیل لخته خون اثر لیز کنندگی قابل توجهی نشان نمی دهد که می تواند باعث کاهش خونرسانی به جنین شده و دلیل عقب افتادگی، ناسالمی و سقط جنین باشد. البته بررسی خون جفت برای اثبات این نظر نیاز به تحقیق جداگانه ای دارد. هم چنین مطالعات قبلی، اثرات سیتوتوکسیک بسیار قوی و جالب توجهی از جنس گلپر را نشان می دهد که به ترکیبات موجود در روغن فرار این گیاه مربوط می شود چرا که تاکنون نیز اثرات سیتوتوکسیک خوبی از یک گونه از جنس ربوبوس به نام *Rubus imperialis* در برزبل گزارش شده است (۴۱). ترکیبات سیتوتوکسیک عواملی هستند که به طور مستقیم سلول را نابود می نمایند به عنوان مثال بر مراحل مختلف سنتز و فعالیت اسیدهای نوکلئیک اثر می گذارند و تقسیم سلولی را مهار می کنند (۴۲) که می تواند دلیلی بر ناهنجاریهای ایجاد شده در جنین دریافت کننده گلپر باشد.

با توجه به معنی دار بودن اثر گیاه روی وزن و ایجاد اختلاف هورمونهای استروژن و پروژسترون در دوره حاملگی و سقط جنین، همچنین عدم تشکیل استخوان پاریتال و وجود دنده اضافی در گروههای آزمایشی می توان دریافت که گلپر اثر ترانژنیک و سقط زایی دارد و این دلایل را می توان به بیشترین ترکیب

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کارکنان زحمتکش مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تشکر و قدردانی می گردد.

موجود در عصاره یعنی آنتول نسبت داد. پیشنهاد می شود نتیجه حاصله در اختیار پزشکان و متخصصان قرار گیرد تا اینکه مصرف گیاه علی رغم باورهای سنتی در زمان حاملگی با احتیاط انجام گیرد.

The Teratogenic and abortifacient Effects of *Heracleum Persicum* Hydroalcoholic Extract and its Correlation with Mothers' Estrogen and Progesterone in Balb/C Mice

L. Jafarzadeh (MD)¹, M. Sedighi (MSc)¹, M. Behzadian (MD)², R. Ansari-Samani (MSc)¹,
N. Shahinfard (BSc)¹, M. Rafieian-Kopaei (PhD)^{1*}

1. Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Sharekord, Iran

2. Shahrekord University of Medical Sciences, Sharekord, Iran

J Babol Univ Med Sci;16(3); Mar2014; pp: 26-32

Received: Jun 3rd 2013, Revised: Sep 4th 2013, Accepted: Nov 6th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: *Heracleumpersicum* is an Iranian medicinal plant which is used for various diseases. However, there is no scientific evidence to prove its side effects in pregnancy. Therefore, this study was designed to evaluate the teratogenic and abortifacient effects of *Heracleum persicum* hydroalcoholic extract in Balb/c mice.

METHODS: In this experimental study, 30 Balb/c mice were randomly divided into 3 groups, after mating and vagina platelets observation. First group received nothing, and second group received distilled water (gavage) and the third group received 12.5 mg/kg/day *Heracleum persicum* hydroalcoholic extract for 7 days. In 18-19th day of the experiment, caesarean surgery was done and embryos were collected in normal saline. The embryos weight and heights were measured and any defects in skeleton or other observable defects in other parts were evaluated. Estrogen and progesterone levels were also measured to evaluate the mechanisms.

FINDINGS: There was a significant difference in estrogen percentage (13.82 ± 9.09 ng/ml in case group vs. 2.4 ± 0.4 ng/ml in control group) and in progesterone percentage (24.56 ± 18.5 ng/ml in case group vs. 52.46 ± 1.35 ng/ml in control group) between two groups ($p < 0.05$). The abortifacient effect of the plant was supported by the changes in blood estrogen and progesterone. The percentage of abortifacient was 0.55 ± 0.14 in plant group and zero in control group. There was no significant difference in studied groups regarding embryos heights. However, the embryos weights were less in case group ($p < 0.05$).

CONCLUSION: Considering plant effect on weight and hormone changes in pregnancy and abortifacient effect of *Heracleum persicum* in experimental group, its consumption should be with cautious during pregnancy.

KEY WORDS: *Heracleum persicum*, Teratogen, Abortifacient, Mouse.

Please cite this article as follows:

Jafarzadeh L, Sedighi M, Behzadian M, Ansari-Samani R, Shahinfard N, Rafieian-Kopaei M. The teratogenic and abortifacient effects of *heracleum persicum* hydroalcoholic extract and its correlation with mothers' estrogen and progesterone in balb/c mice. J Babol Univ Med Sci 2014;16(3): 26-32.

*Corresponding Author; M. Rafieian-Kopaei (PhD)

Address: Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Tel: + 98 381 3346692

E-mail: rafieian@yahoo.com

References

1. Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and the human needs. J Herb Med Pharmacol 2012;1(1):1-2.
2. Khosravi-Boroujeni H, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N, et al. Potato consumption and cardiovascular disease risk factors among Iranian population. Int J Food Sci Nutr 2012;63(8):913-20.
3. Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Serum lipoprotein (a) and atherosclerotic changes in hemodialysis patients. J RenInjPrev 2013;2(2):47-50.
4. Shirzad H, Shahrani M, Rafieian-Kopaei M. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes in vivo. Int Immunopharmacol 2009;9(7-8):968-70.
5. Shirzad H, Taji F, Rafieian-Kopaei M. Correlation between antioxidant activity of garlic extracts and WEHI-164 fibrosarcoma tumor growth in BALB/c mice. J Med Food 2011;14(9):969-74.
6. Kazemi S, Asgary S, Moshtaghian J, Rafieian M, Adelnia A, Shamsi F. Liver-protective effects of hydroalcoholic extract of *allium hirtifolium* Boiss. in rats with alloxan-induced diabetes mellitus. ARYA Atheroscler 2010;6(1):11-5.
7. Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. Plants antioxidants: From laboratory to clinic. J Nephropathology 2013;2(2):152-3.
8. Asadi SY, Parsaei P, Karimi M, et al. Effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on healing process of surgical wounds in rat. Int J Surg 2013;11(4):332-7.
9. Ansari R, Shahinfard N, Namjou A, Rafieian M, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. Ameliorative property of *Teucrium polium* on second degree burn. J Herb Med Pharmacol 2013;2(1):9-11.
10. Sereshty M, Azari P, Rafieian M, Kheiri S. Use of herbal medicines by pregnant women in Shahrekord. J ReprodInfertil 2006;7(2):125-31.
11. Zargari A. Iran medicinal plant. 3rd ed. Tehran: Tehran University Publications 1997; pp: 619-62.
12. Shahrani M, Nabavizadeh F, Shirzad H, Yousefi H, Moradi M, Moghaddasi J. Effect of *Heracleum persicum* extract on acid and pepsin secretion level in both basic and stimulated conditions with pentagastrin in rat. J Shahrekord Univ Med Sci 2006;7(4):35-41. [in Persian]
13. Naderi Gh, Jafari Dinani N, Nejabat N, et al. In vitro fibrinolytic activity by polyphenolic extract of *Zataria multiflora* Boiss., *Curcuma domestica* Valet., *Heracleum persicum* Desf. Ex Fischer and *Cinnamomum verum* J. Presl Iran J Med Aromatic Plants 2010;25(4):572-80.
14. Sayyah M, Moaied S, Kamalinejad M. Anticonvulsant activity of *Heracleum persicum* seed. J Ethnopharmacol 2005;98(1-2):209-11.
15. Mojab F, Nickavar B. Composition of the essential oil of the root of *Heracleum persicum* from Iran. Iranian J Pharm Res 2003;2(4):245-7.
16. Fritz R, Fintelmann V. Herbal medicine, revised and expanded. 2nd ed. New York: Thieme 2000; p: 1263.
17. Scheffer JJ, Hiltunen R, Aynehchi Y, von Schantz M, Svendsen AB. Composition of essential oil of *Heracleum persicum* Fruits. Planta Med 1984;50(1):56-60.
18. Albuquerque AAC, Sorenson AL, Leal-Cardoso JH. Effects of essential oil of *Croton Zehntneri*, and of anethole and estragole on skeletal muscles. J Ethnopharmacol 1995;49(1):4941-9.
19. Soares PM, Lima RF, de Freitas Pires A, Souza EP, Assreuy AM, Criddle DN. Effects of anethole and structural analogues on the contractility of rat isolated aorta: Involvement of voltage-dependent Ca^{2+} -channels. Life Sci 2007;81(13):1085-93.
20. Coelho-de-Souza AN, Barata EL, Magalhaes PJC, Lima CC, Leal-Cardoso JH. Effects of the essential oil of *croton zehntneri*, and its constituent estragole on intestinal smooth muscle. Phytother Res 1997;11(4):299-304.
21. Bown D. The royal horticultural society encyclopedia of herbs their uses. London: Dorling Kindersley Distributed by Houghton Mifflin 1996; pp:363. <http://www.amazon.com/Royal-Horticultural-Society-Encyclopedia-Herbs/dp/0751302031>

22. Kermani MKK. Daghayegh-olEladj. 1st ed. Kerman: Saadat Press 1988; p: 365. [in Persian]
23. Jafarzadeh L, Rafieian-Kopaei M, Samani RA, Asgari A. The effect of hydroalcoholic extract of *Stachys lavandulifolia* vahl on pregnant mice. EXCLI J 2012;11:357-62.
24. Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. Combination of metformin with other antioxidants may increase its renoprotective efficacy. J Ren Inj Prev 2013;2(2):35-6.
25. Kimmel CA, Trammell C. A rapid procedure for routine double staining of cartilage and bone in fetal and adult animals. Stain Technol 1981;56(5):271-3.
26. Jafarzadeh L, Asgari A, Golshan-Iranpoor F, et al. Abortifacient effects of *Stachys lavandulifolia* Vahl in mice. Shahrekord Univ Med Sci J 2010;11(4):26-31.
27. Heidarian E, Rafieian-Kopaei M, Ashrafi K. The effect of hydroalcoholic extract of *Allium latifolium* on the liver phosphatidate phosphatase and serum lipid profile in hyperlipidemic rats. J Babol Univ Med Sci 2013;15(4):37-46. [in Persian]
28. Tafazoli M, Kermani T, Saadatjoo AR. Effects of saffron on abortion and its side effect on mice balb/c. Ofogh-e-Danesh J 2004;10(3):53-5. [in Persian]
29. Golshan-Iranpour F, Jafarzadeh L, Asgari A. Teratogenic effects of hydroalcoholic extract of *Stachyslavandulifolia*Vahl on the skeletal system and fetal growth in Balb/c mice. J Shahrekord Univ Med Sci 2012;14(4):21-9. [in Persian]
30. Hertog MG, Hollman PC, Katan MB. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in The Netherlands. J Agric Food Chem 1992;40(12):2379-83.
31. Nze-Aguwa C. Toxic effects of the methanolic extract of *lawsonia inermis* roots. Pharmaceutical Biol 1987;25(4): 241-5.
32. Gradplatto A, Basly JP, Berges R, et al. Canivenc-Lavier pharmacokinetics and metabolism of apigenin in female and male rats after a single oral administration. Drug Metab Dispos 2005;233(1): 49-54.
33. Namjoo AR, Rafieian M, AziziSh, Talebi-Juneghani A. Histopathologic effects of *Carthamus tinctorius* on the brain, liver and kidney of the new born mice. Shahrekord Univ Med Sci J 2010;11(Suppl 4):38-45. [in Persian]
34. BahmanPour S, Javidnia K, Arandi H. Mutagenicity effect and ocular side effects due to teratogenic safflower consumption during pregnancy. Articles, 10th National Conference of Biology. Shiraz Univ Med Sci 2000; pp: 128-32. [in Persian]
35. Sakhavar N, Mirteimoori M, Teimoori B. Effects of progesterone in threatened abortion. J Babol Univ Med Sci 2008;10(4):37-42. [in Persian]
36. Elbaum DJ, Bender EM, Brown JM, Keyes PL. Serum progesterone in pregnant rats ectopic or in situ corpora lutea :correlation between amount of luteal tissue and progesterone concentration. Biol Reprod 1975;13(5):541-5.
37. Setorki M, Rafieian-Kopaei M, Merikhi A, et al. Suppressive impact of *Anethum graveolens* consumption on biochemical risk factors of atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. Int J Prev Med 2013;4(8):27-33.
38. Coelho-de-Souza AN, Barata EL, Magalhaes PJC, Lima CC, Leal-Cardoso JH. Effects of the essential oil of *croton zehntneri*, and its constituent estragole on intestinal smooth muscle. Phytother Res 1997;11(4):299-304.
39. Trase GE, Evance WC. Pharmacognosy. 14th ed. London: Bailliere Tindall 1996; p: 266.
40. NaderiGh, Jafari N, Dinani N, et al. In vitro fibrinolytic activity by polyphenolic extract of *Zataria multiflora* Boiss. *Curcuma domestica* Valet., *Heracleum persicum* and *Cinnamomum verum*. Iran J Med Aromatic Plants 2010;4(25):572-80. [in Persian]
41. Kanegusukuc M, Benassia JC, Pedrosaa RC, et al. Cytotoxic, hypoglycemic activity and phytochemical analysis of *Rubusimperialis* (Rosaceae). Z NaturforschC 2002;57(3-4):272-6.
42. Saeidnia S, Gohari AR, Hadjiakhoondi A, Afrapoli FM, Shafiee A. Cytotoxicity and chemical constituents of the volatile oil of golpar (*Heracleum persicum* desf. Ex Fischer). Biosci Res 2005;7(2):107-10.