

مقایسه اثر عصاره هیدروالکلی ریشه جینسینگ با متفورمین در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

طاهره شعبانی، سید ابراهیم حسینی*

گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۳/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۴

چکیده:

زمینه و هدف: تخمدان پلی کیستیک (PCOS) PolyCystic Ovary Syndrome یکی از دلایل شایع ناباروری در زنان است. با توجه به عوارض داروهای شیمیایی نظیر متفورمین که در درمان این اختلال استفاده می‌شود هدف از این مطالعه مقایسه اثر عصاره هیدروالکلی ریشه جینسینگ با متفورمین در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از ۵۰ سر موش صحرایی بالغ استفاده گردید که به گروه‌های کنترل، شاهد (PCOS) تیمار با لتروزول) و ۳ دسته تجربی دریافت کننده متفورمین (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، عصاره جینسینگ (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و متفورمین با جینسینگ تقسیم شدند. تجویزها برای مدت ۲۸ روز و به صورت گاواژ انجام گردید. سپس، بعد از خون‌گیری از حیوانات جهت اندازه‌گیری هورمون‌های LH، FSH، استرادیول، پروژسترون و تستوسترون، تخمدان‌ها خارج و پس از تهیه مقاطع بافتی فولیکول‌ها شمارش گردیدند. داده‌های به دست آمده از طریق آزمون‌های واریانس یک طرفه و دانکن تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که لتروزول به تنهایی باعث افزایش معنی‌دار در میزان سرمی‌هورمون‌های تستوسترون، LH، تعداد فولیکول‌های کیستیک و وزن حیوانات و کاهش معنی‌دار در میزان استروژن، پروژسترون و فولیکول‌های تخمدانی نسبت به گروه کنترل می‌شود ($p \leq 0.001$)، اما در موش‌های تحت تیمار با لتروزول، تجویز متفورمین و جینسینگ به تنهایی و با یکدیگر مانع اثر این دارو بر میزان سرمی‌هورمون‌های استروژن و پروژسترون، تستوسترون، LH، فولیکول‌های تخمدانی و کیستیک می‌شود و اختلاف بین اثر متفورمین و جینسینگ معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: لتروزول با ایجاد PCOS باعث افزایش وزن بدن، هورمون‌های تستوسترون، LH و تعداد فولیکول‌های کیستیک و کاهش فولیکول‌های تخمدانی می‌شود، اما متفورمین و جینسینگ به تنهایی و با یکدیگر مانع اثر این دارو می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: تخمدان پلی کیستیک، لتروزول، متفورمین، عصاره جینسینگ، موش صحرایی

* نویسنده مسئول: سید ابراهیم حسینی، شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی
Email: ebrahim.hossini@yahoo.com

مقدمه

می باشد و در بیش از ۷۰ درصد از مبتلایان به این سندروم علائم هیرسوتیسم مشاهده می شود (۱۲ و ۱۳). برخی از پژوهشگران PCOS را یک اختلال ارثی می دانند و معتقدند که فرآیندهای پیچیده ژنتیک و اپی ژنتیک که در مسیر پاتوفیزیولوژیک بسیاری از اختلالات مربوط به سیستم تولید مثلی دارای نقش بسزایی هستند در ایجاد آن دخالت دارند (۱۴ و ۱۵). بسیاری از زنان، این سندروم را در دوران بلوغ تجربه می کنند که در نهایت برای بارداری به تکنولوژی های کمک باروری نظیر لقاح آزمایشگاهی نیاز دارند (۱۶ و ۱۷). نتایج حاصل از یک مطالعه نشان داد در بیماران با اختلال PCOS با افزایش معنی دار میزان اینترلوکین ۶ نسبت به افراد سالم روبرو می باشند (۱۸). با استفاده از تکنولوژی تصویربرداری اولتراسوند مشخص شده است که تغییرات مورفولوژیکی گوناگونی در تخمدان های زنان مبتلا به PCOS نظیر؛ اندازه بزرگ تخمدان، فولیکول های کوچک متعدد با اندازه مشابه، افزایش حجم و اکوژنیسیته استرومای تخمدان، توزیع محیطی فولیکول ها و جریان بالای خون استروما مشاهده می شود (۱۹). متفورمین یکی از پر مصرفترین داروهایی است که در درمان دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین مورد استفاده قرار می گیرد (۲۰ و ۲۱). در یک بررسی نشان داده شد که متفورمین در زنان مبتلا به PCOS باعث کاهش وزن و شاخص توده بدنی می گردد (۲۲). متفورمین باعث

سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از بیماری های است که عملکرد صحیح سیستم تولید مثلی و تعادل متابولیکی زنان را تحت تأثیر قرار می دهد (۱ و ۲). بیماری PCOS یک اختلال ناهمگن غدد درون ریز در سنین باروری و در قبل از یائسگی زنان می باشد (۳ و ۴). PCOS یکی از دلایل شایع ناباروری در زنان است که باعث کاهش و یا عدم تخمگذاری مزمین در ۸۰ درصد از زنان نابارور می گردد (۵). سندرم تخمدان پلی کیستیک با افزایش میزان سرمی هموسیستئین، تخمدان های پلی کیستیک و سندروم متابولیک همراه است و در این اختلال تخمک های رها شده از کیفیت بسیار پایینی برخوردار می باشند (۶ و ۷). هر چند که اتیولوژی، پاتولوژی و پاتوفیزیولوژی دقیق PCOS هنوز ناشناخته است (۸ و ۷)، اما می توان گفت که استرس های اکسیداتیو، شاخص های التهابی، عوامل محیطی از جمله تغذیه و عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بروز فنوتیپ بالینی این بیماری که مهم ترین آن اختلال در تخمگذاری می باشد، بازی می کنند (۹). اختلالات متابولیک، چاقی و مقاومت به انسولین، ناباروری، بی نظمی های قاعدگی، عدم تخمگذاری، حضور تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی از نشانه های اصلی PCOS به حساب می آیند (۱۰-۱۱). هم چنین علائم افزایش هورمون های آندروژنیک مانند هیرسوتیسم و آکنه نیز از ویژگی های اصلی PCOS

استروئیدی به نام جینسنوزاید (Saponins tri pterpenoid) یافت می‌شود (۲۸). گونه‌های معروف این گیاه شامل جینسینگ آمریکایی (Quinquefolius panax)، جینسینگ ژاپنی (panax japonicus)، جینسینگ سیبری (Eleutherococcus senticosus)، سنجی جینسینگ (panax notoginseng)، جینسینگ هیمالیایی (panax pseudoginseng)، دارف جینسینگ (Himalaicus subspecies)، دارف جینسینگ (panax trifolius) می‌باشد (۲۷). در یک بررسی نشان داده شده که عصاره گیاه جینسینگ در درمان PCOS مفید است (۲۹). استفاده از سیکلوفسفامید باعث افزایش فولیکول‌های آترتیک می‌شود و استفاده از عصاره آبی الکی جینسینگ مانع از اثرات منفی سیکلوفسفامید و در نتیجه کاهش تعداد فولیکول آترتیک می‌گردد (۳۰). خاصیت آنتی‌اکسیدانی جینسینگ از طریق تحریک فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوکوتاتیون و سوپراکسید دسموتاز می‌باشد (۳۱). سال‌هاست که از داروهای گیاهی و شیمیایی در درمان اختلالات تولید مثلی استفاده می‌شود. یکی از این داروها ریزوم گیاه جینسینگ و دیگری داروی شیمیایی متفورمین می‌باشد، اما با توجه به عوارض جانبی بسیاری از داروهای شیمیایی از جمله متفورمین از یک سو و با عنایت به آن که داروی متفورمین در برخی از نژادهای انسانی فاقد اثر درمانی در PCOS می‌باشد از سوی دیگر و همچنین با توجه به آن که مطالعه‌های چندانی در ارتباط با مقایسه اثر عصاره ریزوم گیاه

بهبود اختلالات قاعدگی، کاهش هیپراندرژنیسم تخمدانی همراه با کاهش واضح و محسوس تستوسترون می‌شود، اما این دارو به دلیل ناهمگونی جمعیت مبتلا به PCOS و تفاوت‌های ژنتیکی، در برخی از نژادهای خاص از جمله زنان ونزوئلا و فنلاند مؤثر بوده، اما در زنان مبتلا به PCOS در ترکیه و آمریکا بی‌تأثیر می‌باشد (۲۳). یافته‌های علمی نشان داده‌اند که بسیاری از گیاهان، حاوی ترکیب‌هایی هستند که از نظر شیمیایی دارای فعالیت‌های مختلفی می‌باشند و به واسطه آن دارای اثرات فراوانی بر سلامتی و درمان بیماری‌های گوناگونی نظیر سرطان‌های مختلف، اختلالات قلبی-عروقی و دیابت می‌باشند (۲۴). نتایج حاصل از یک مطالعه حاکی از آن است که عصاره گلپر از طریق کاهش غلظت سرمی LH، استرادیول و تستوسترون و افزایش در غلظت FSH در رتهای مبتلا به PCOS، باعث درمان این اختلال می‌شود (۲۵). نتایج یک مطالعه نشان داد که تجویز عصاره چای کوهی به صورت وابسته به دوز موجب تغییر در بعضی از پارامترهای بافتی اندومتر در رحم موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌گردد (۲۶).

جینسینگ گیاه دارویی معطر و پایا متعلق به جنس panax و خانواده آریالیاسه می‌باشد که بسیار کند رشد بوده و به سال‌ها وقت برای بلوغ خود نیازمند است (۲۷). گیاه جینسینگ دارای ۱۱ گونه می‌باشد که در ریشه تمام آن‌ها نوعی گلیکوزید

جینسینگ و داروی شیمیایی متفورمین در درمان PCOS صورت نگرفته است. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثرات عصاره هیدروالکی ریشه گیاه جینسینگ و مقایسه آن با متفورمین در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بود.

روش بررسی

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۵ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. در این مطالعه از ۵۰ سر موش صحرایی ماده بالغ و باکره از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۱۰ گرم و سن ۹۰ تا ۱۰۰ روز استفاده شد. در طول دوره آزمایش، همه حیوانات از آب و غذای فشرده ساخت شرکت خوراک دام پارس تهران و بدون محدودیت برخوردار بوده و در یک اتاق مخصوص در دمای 20 ± 2 درجه سلسیوس و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه داری شدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه تحت قوانین موجود به تصویب رسید. در این پژوهش جهت هم‌سایکل نمودن موش‌ها، ابتدا ۱۰۰ میکروگرم استرادیول والرات را در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن زیتون حل نموده و سپس به صورت عضلانی و با سرنگ انسولین تزریق گردید و پس از گذشت ۴۲ ساعت ۵۰ میکروگرم

پروژسترون نیز به صورت عضلانی به هر حیوان تزریق گردید (۳۲). آنگاه بر اساس مشاهدات میکروسکوپی و اطمینان از هم‌سایکل شدن موش‌ها، جهت القا سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در حیوانات نمونه‌ها به مدت ۲۸ روز تحت تیمار روزانه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی لتروزول به عنوان مهارکننده آروماتاز قرار گرفتند (۳۳). برای اطمینان از ایجاد PCOS از نمونه‌ها اسمیر واژنی تهیه شد و وجود سلول‌های شاخی در اسمیر تهیه شده از تمام حیوانات در گروه‌های مختلف نشان دهنده وجود کیست‌های تخمدانی در آنها بود (۳۴).

در این مطالعه پس از فراهم نمودن مقدار کافی از ریشه گیاه جینسینگ برای تهیه عصاره این گیاه از روش پرکولاسیون استفاده شد (۳۵). در این تحقیق نمونه‌ها به ۵ گروه ۱۰ تایی شامل گروه‌های کنترل (فاقد تیمار)، شاهد PCOS (تحت تیمار با حلال دارو) و ۳ دسته تجربی که پس از القاء PCOS به ترتیب دریافت کننده دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین، دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکی ریشه گیاه جینسینگ و دریافت کننده هم‌زمان عصاره هیدروالکی ریشه گیاه جینسینگ و متفورمین هر کدام با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. کلیه تجویزها به مدت ۲۸ روز و به صورت گاواژ انجام گردید (۳۶ و ۳۳).

مقاطع بافتی به ترتیب مراحل آب‌گیری به وسیله اتانول، شفاف‌سازی با الکل گزیلول و قالب‌گیری انجام گردید و سپس با کمک دستگاه میکروتوم دوار (LEIYZ استرالیا مدل ۱۵۱۲) مقاطع بافتی با ضخامت ۵ میکرونی تهیه و سپس مقاطع تهیه شده بر روی لام آغشته به چسب albumen Egg منتقل و جهت خشک شدن آن‌ها بر روی پلیت داغ با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند و سپس جهت رنگ‌آمیزی مقاطع تهیه شده از روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اؤزین استفاده شد. پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی آنها با کمک میکروسکوپ نیکون ساخت کشور ژاپن اقدام به شمارش فولیکول‌های فوق گردید.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری اسمیرنوف کالموگراف، تحلیل واریانس یک طرفه و دانکن تجزیه و تحلیلی شدند.

یافته‌ها

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در گروه دریافت‌کننده لتروزول (PCOS) به تنهایی افزایش معنی‌داری در وزن موش‌ها نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود، اما در گروه‌های PCOS دریافت‌کننده جینسینگ و متفورمین به تنهایی و یا با هم در وزن بدن کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دریافت‌کننده

بررسی‌های آزمایشگاهی، در این بررسی جهت سنجش میزان سرمی‌هورمون‌های LH,FSH، استروژن، پروژسترون و تستوسترون پس از بی‌هوش نمودن موش‌ها به وسیله اتر، با استفاده از سرنگ انسولینی از قلب آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد. خون حیوانات در لوله‌های آزمایش به طور آهسته ریخته و تا هنگام تشکیل لخته در دمای آزمایشگاه نگهداری شدند و آن‌گاه به وسیله سواب لخته خون از جدار لوله آزمایش جدا گردید و به وسیله دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۵۰۰ در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سرم آن‌ها جداسازی شد. سرم‌های خونی تهیه شده در فریزر با پروت ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری‌های هورمونی نگهداری گردیدند (۳۷). در این بررسی میزان هورمون‌های LH,FSH به روش الیزا (ELISA) و استروژن، پروژسترون و تستوسترون به روش رادیوایمونواسی (RIA) با استفاده از دستگاه الیزا ریدر مدل (Eliza Reader Hiperion NP4 plus) اندازه‌گیری گردیدند. کیت‌های مورد استفاده برای اندازه‌گیری هورمون‌های LH,FSH با مارک Cusabio ساخت آمریکا و برای هورمون‌های تستوسترون با مارک IBL, GmbH ساخت آلمان تهیه گردید.

در پژوهش حاضر به منظور بررسی تعداد فولیکول‌های تخمدانی در ابتدا تخمدان‌ها با برشی مناسب خارج گردیدند و سپس به منظور بررسی میانگین تعداد فولیکول‌های تخمدانی و جهت تهیه

اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید (جدول ۱). هم چنین نتایج این بررسی نشان داد که در گروه دریافت کننده لتروزول (PCOS) به تنهایی کاهش معنی‌داری در تعداد فولیکول‌های بدوی، پره‌آنترال، آنترال، گرآف و جسم زرد ($p < 0/001$) و افزایش معنی‌داری در تعداد فولیکول‌های کیستیک نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود، اما در گروه‌های PCOS دریافت کننده جنسینگ و متفورمین به تنهایی و یا با هم اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نگردید، در حالی که نسبت به گروه دریافت کننده لتروزول به تنهایی افزایش معنی‌داری در تعداد فولیکول‌های بدوی، پره‌آنترال، آنترال، گرآف و جسم زرد و کاهش معنی‌داری در تعداد فولیکول‌های کیستیک در سطح $p < 0/001$ مشاهده گردید (جدول ۲).

لتروزول (PCOS) به تنهایی مشاهده گردید ($p < 0/0001$) و نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید (جدول ۱). به علاوه نتایج حاصل از آنالیز هورمون‌های استروژن، پروژسترون، تستوسترون، FSH و LH نشان داد که تنها در میزان سرمی هورمون‌های تستوسترون و LH در گروه دریافت کننده لتروزول (PCOS) به تنهایی افزایش معنی‌دار و در میزان سرمی هورمون‌های استروژن و پروژسترون کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود، اما در گروه‌های PCOS دریافت کننده جنسینگ و متفورمین به تنهایی و یا با هم در میزان سرمی هورمون‌های تستوسترون و LH کاهش معنی‌دار و در میزان سرمی هورمون‌های استروژن و پروژسترون نسبت به گروه دریافت کننده لتروزول (PCOS) به تنهایی مشاهده گردید ($p < 0/001$) و نسبت به گروه کنترل

جدول ۱: مقایسه میانگین سطح سرمی هورمون‌های LH, FSH, استروژن، پروژسترون و تستوسترون در گروه‌های مختلف (میانگین \pm انحراف معیار)

| گروه‌ها | هورمون‌ها | FSH | LH | استروژن (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) | پروژسترون (نانوگرم بر میلی‌لیتر) | تستوسترون (نانوگرم بر میلی‌لیتر) | وزن بدن (گرم) |
|--|-----------|-----------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| کنترل | | ۰/۲۱ \pm ۰/۰۹ | ۰/۱۴ \pm ۰/۰۱ | ۱۸/۱۰ \pm ۲/۱۵ | ۶/۰۸ \pm ۱/۴۸ | ۰/۱۷ \pm ۰/۰۴ | ۲۴۴/۴ \pm ۶/۸۴ |
| لتروزول ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (pcos) | | ۰/۱۷ \pm ۰/۰۵ | ۱/۰۲ \pm ۰/۰۶* | ۴/۵۰ \pm ۰/۷۰* | ۱/۷۹ \pm ۰/۳۸* | ۱/۲۲ \pm ۰/۰۴* | \pm ۶/۹۰* |
| متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم pcos | | ۰/۲۷ \pm ۰/۰۶ | ۰/۱۴ \pm ۰/۰۲ [§] | ۱۷/۲۴ \pm ۳/۲۰ [§] | ۶/۱۴ \pm ۰/۹ [§] | ۰/۲۵ \pm ۰/۰۶ [§] | ۲۸۲/۸ |
| جنسینگ ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم pcos | | ۰/۲۹ \pm ۰/۰۹ | ۰/۱۱ \pm ۰/۰۸ [§] | ۱۵/۴۰ \pm ۲/۰۶ [§] | ۴/۸۷ \pm ۰/۶۴ [§] | ۰/۲۰ \pm ۰/۰۳ [§] | ۲۲۶/۸ \pm ۳/۹۱ [§] |
| جنسینگ+متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم pcos | | ۰/۲۷ \pm ۰/۰۵ | ۰/۱۱ \pm ۰/۰۴ [§] | ۱۸/۴۲ \pm ۰/۸۶ [§] | ۵/۰۶ \pm ۰/۳۷ [§] | ۰/۱۸ \pm ۰/۰۲ [§] | ۲۴۰/۴ |

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $p \leq 0/001$ نسبت به گروه کنترل

§ نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $p \leq 0/001$ نسبت به گروه دریافت کننده لتروزول به تنهایی

جدول ۲. مقایسه تعداد فولیکول‌های تخمدانی در گروه‌های مختلف (میانگین ± انحراف معیار)

| گروه‌ها | دودمان سلولی | فولیکول بدوی | فولیکول پره‌آنترال | فولیکول آنترال | فولیکول گراف | جسم زرد | فولیکول کیستیک |
|--------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| کنترل | | ۴/۸۰ ± ۰/۴۸ | ۸/۰۰ ± ۱/۰۴ | ۵/۰۰ ± ۱/۰۰ | ۱/۴۴ ± ۰/۲۰ | ۹/۸۰ ± ۰/۷۳ | ۰/۰۰ ± ۰/۰۰ |
| لتروزول ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (PCOS) | | ۱/۴۰ ± ۰/۹۲* | ۱/۸۰ ± ۰/۲۷* | ۱/۲۰ ± ۰/۵۸* | ۰/۰۰ ± ۰/۰۰* | ۱/۲۰ ± ۰/۷۳* | ۶/۴۰ ± ۲/۲۹* |
| متفورمین ۵۰۰ + میلی‌گرم بر کیلوگرم | | ۴/۰۰ ± ۰/۷۰ ^S | ۱۱/۸۰ ± ۱/۷۷ ^S | ۵/۴۰ ± ۱/۶۹ ^S | ۱/۵۴ ± ۰/۲۰ ^S | ۱۲/۰۰ ± ۱/۹۷ ^S | ۰/۰۰ ± ۰/۰۰ ^S |
| PCOS | | ۳/۶ ± ۰/۱۲ ^S | ۹/۰۰ ± ۱/۵۱ ^S | ۴/۶۰ ± ۱/۰۲ ^S | ۱/۹۴ ± ۰/۵۰ ^S | ۹/۰۰ ± ۱/۲۶ ^S | ۰/۲۰ ± ۰/۰۰ ^S |
| جینسینگ ۵۰۰ + میلی‌گرم بر کیلوگرم | | ۴/۴۰ ± ۰/۲۷ ^S | ۹/۰۰ ± ۱/۵۱ ^S | ۴/۴۰ ± ۰/۲۴ ^S | ۱/۸۳ ± ۰/۳۰ ^S | ۸/۶۰ ± ۲/۰۱ ^S | ۰/۲۰ ± ۰/۰۰ ^S |
| PCOS | | | | | | | |
| جینسینگ + متفورمین + PCOS | | | | | | | |

* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح $p \leq 0.001$ نسبت به گروه کنترل

\$ نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح $p \leq 0.001$ نسبت به گروه دریافت کننده لتروزول به تنهایی

بحث

القاء PCOS می‌شود (۳۳). آنزیم آروماتاز بیوسنتز استروژن از آندروژن را کاتالیز می‌کند، لذا کاهش فعالیت این آنزیم باعث مهار آروماتیزاسیون تستوسترون به استرادیول شده در نتیجه میزان تستوسترون افزایش و میزان استروژن کاهش می‌یابد (۳۸). هم سو با نتایج این مطالعه در یک بررسی دیگر نشان داده شد که درمان ترکیبی متفورمین با دوزهای افزایشی لتروزول منجر به میزان حاملگی بالا در بیماران با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن می‌شود (۳۹). اعتقاد بر این است که یک کاهش نسبی در آروماتاز در زنان مبتلا به PCOS وجود دارد که تولید فولیکول‌های رسیده و تخمک‌گذاری کارآمد را کاهش می‌دهد. برای رفع نسبی این نقص مهار کننده‌های آروماتاز به منظور تحریک تخمک‌گذاری استفاده می‌شوند که عمل انتخابی آن‌ها مهار تبدیل آندروژن‌ها به استروژن است و به این ترتیب مقدار استروژن را کاهش می‌دهند، در نتیجه فیدبک مثبت در

نتایج این مطالعه نشان داد که داروی لتروزول باعث ایجاد PCOS می‌گردد و در نتیجه آن وزن بدن و میزان سرمی‌هورمون‌های تستوسترون، LH و تعداد فولیکول‌های کیستیک افزایش و میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون و تعداد فولیکول‌های بدوی، پره‌آنترال، آنترال، گراف و جسم زرد کاهش می‌یابد در حالی که در موش‌های PCOS، مصرف داروهای متفورمین و جینسینگ به تنهایی و یا با یکدیگر از افزایش وزن بدن و میزان سرمی‌هورمون‌های تستوسترون، کاهش میزان هورمون‌های استروژن و پروژسترون و تعداد فولیکول‌های بدوی، پره‌آنترال، آنترال، گراف و جسم زرد جلوگیری می‌نماید.

هم سو با نتایج این بررسی نشان داده شده است که داروهای مهارکننده آنزیم آروماتاز نظیر لتروزول با کاهش فعالیت آنزیم آروماتاز باعث ایجاد اختلال در استروئیدوژنز تخمدان و در نهایت سبب

هیپوفیز باعث افزایش FSH و تخمک‌گذاری بهینه می‌شود(۴۰).

در مطالعه‌ای دیگر نیز نشان داده شد که لتروزول برای القاء تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که از نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری رنج می‌برند مناسب می‌باشد(۴۱). تا حدودی هم سو با نتایج این مطالعه نشان داده شده است که PCOS با علایمی مانند اختلالات متابولیک به خصوص چاقی و مقاومت به انسولین، ناباروری، بی‌نظمی‌های قاعدگی، عدم تخمک‌گذاری، حضور تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی همراه می‌باشد (۱۱-۱۰)، لذا احتمالاً افزایش وزن در گروه دریافت‌کننده لتروزول به دلیل ایجاد شرایط PCOS و اختلالات متابولیکی ناشی از آن و چاقی می‌باشد.

با توجه به اثر درمانی داروی متفورمین در درمان دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین(۲۱ و ۲۰)، لذا با توجه به اثر بیماری دیابت در بروز PCOS احتمالاً در پژوهش حاضر نیز داروی متفورمین از طریق کاهش قند خون باعث بهبود PCOS شده است. همچنین هم‌سو با نتایج این بررسی در یک مطالعه دیگر نیز نشان داده شد که جهت بهبود سیکل قاعدگی و افزایش تخمک‌گذاری، متفورمین را می‌توان به تمام بیماران PCOS بدون توجه به مقاوم و یا غیر مقاوم بودن به انسولین تجویز کرد و در ضمن شاخص توده بدنی، پیش‌بینی‌کننده بهتری در میزان پاسخ دهی به این دارو می‌باشد(۴۲)، لذا احتمالاً در پژوهش حاضر نیز این دارو با اصلاح شاخص توده بدنی و کاهش وزن به

بهبود شرایط PCOS منجر شده است. هم سو با نتایج مطالعه حاضر در مطالعه‌ای که به وسیله ثابت قدم و همکاران انجام شد مشخص گردید که جینسینگ در موش‌های صحرایی که با استفاده از استرادیول والرات دچار سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شده‌اند، سبب افزایش میزان غلظت هورمون‌های استروژن و پروژسترون شده است(۴۳). نتایج یک بررسی مشخص نمود که گیاه جینسینگ در موش‌های صحرایی حاوی ماده‌ی پایین آورنده گلوکز خون و کاهش دهنده‌ی عوارض ناشی از دیابت از جمله کنترل چربی‌های خون می‌باشد(۴۴)، لذا در پژوهش حاضر نیز احتمالاً عصاره گیاه جینسینگ با اصلاح شاخص توده بدنی و وزن بدن سبب بهبود شرایط PCOS شده است. نشان داده شده است که افزایش استرس اکسیداتیو در بافت تخمدان می‌تواند منجر به ایجاد مدل PCOS گردد(۴۵). از طرف دیگر در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که سم زنبور عسل با اثرات آنتی‌اکسیداتیو و ضد التهابی در موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک باعث افزایش تعداد فولیکول‌های کوچک و پیدایش اجسام زرد در تخمدان شده است(۴۶). همچنین در یک بررسی دیگر نیز بیان شد که کورکومین با اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود می‌تواند در تعدیل علایم PCOS مؤثر واقع شده و باعث آغاز مجدد اوولاسیون گردد(۴۷). از آن جا که عصاره گیاه جینسینگ دارای اثرات آنتی‌اکسیدانت فراوان از طریق تحریک بیان ژن‌های آنزیم‌های با خاصیت آنتی‌اکسیدانت می‌باشد(۴۸)، لذا در پژوهش حاضر بهبود شرایط PCOS در موش‌های بیمار

می‌شوند، لذا با توجه به آن که بین اثر عصاره جینسینگ و متفورمین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد و با عنایت به اثرات جانبی داروی شیمیایی متفورمین توصیه می‌شود با انجام تحقیق‌های تکمیلی از گیاه جینسینگ در درمان PCOS در نمونه‌های انسانی نیز استفاده نمود.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز می‌باشد، بدین وسیله نویسندگان از همکاری حوزه معاونت پژوهش دانشگاه در جهت اجرای آن تقدیر و تشکر می‌نمایند.

دریافت کننده عصاره گیاه جینسینگ را می‌توان به خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داد. به علاوه مطالعه دیگر نشان داد که برگ گیاه جعفری احتمالاً از طریق تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس‌های اکسیداتیو باعث افزایش سلول‌های دودمانی جنسی می‌گردد (۴۹) و از آن جا که عصاره گیاه جینسینگ نیز دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی است، لذا احتمالاً در پژوهش حاضر نیز این گیاه از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی باعث افزایش فولیکول‌های تخمدانی و به دنبال آن افزایش هورمون‌های جنسی شده است. در یک بررسی نشان داده شد که سیکلوفسفامید با مسمومیت تخمدانی باعث افزایش فولیکول‌های آترتیک می‌شود در حالی که عصاره جینسینگ مانع اثر منفی سیکلوفسفامید بر بافت تخمدان و در نتیجه کاهش تعداد فولیکول‌های آترتیک می‌گردد (۳۰).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که لتروزول با ایجاد PCOS باعث افزایش وزن بدن، و تعداد فولیکول‌های کیستیک و کاهش فولیکول‌های تخمدانی می‌شود و احتمالاً از طریق کاهش فولیکول‌های فعال تخمدانی باعث کاهش هورمون‌های جنسی می‌شود و به دلیل کاهش میزان سرمی هورمون پروژسترون و حذف اثر فیدبک منفی آن بر ترشح هورمون LH باعث افزایش میزان سرمی این هورمون می‌گردد، اما متفورمین و جینسینگ به تنهایی و یا با یکدیگر مانع اثر این دارو

REFERENCES

1. Weadick CJ, Sommer RJ. Mating system transitions drive life span evolution in pristinichus nematodes. *The American naturalist* 2016; 187(4): 517-31.
2. Ersoy AO, Tokmak A, Ozler S, Oztas E, Ersoy E, Celik HT, et al. Are progesterone levels associated with polycystic ovary syndrome and its possible metabolic effects in adolescents and young women? *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294(2): 403-9.
3. Yousuf SD, Ganie M A, Zargar M A, Parvez T, Rashid F. The ICAM-1 Gly241Arg Polymorphism is Not Associated With Polycystic Ovary Syndrome - Results from a Case Control study in Kashmir, India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2016; 17(3): 1583-8.
4. Singh P, Srivastava RK, Krishna A. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist on ovarian activity in a mouse model for polycystic ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 163(1): 35-44.
5. Carlus SJ, Sarkar S, Bansal K, Singh V, Singh K, Jha RK, et al. Is MTHFR 677 C>T polymorphism clinically important in polycystic ovarian syndrome (PCOS)? A case-control study, meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151510
6. Jia L, Li J, He B, Jia Y, Niu Y, Wang C, et al. Abnormally activated one-carbon metabolic pathway is associated with mtDNA hypermethylation and mitochondrial malfunction in the oocytes of polycystic gilt ovaries. *Sci Rep* 2016; 6: 1-11.
7. Singh P, Srivastava RK, Krishna A. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist on ovarian activity in a mouse model for polycystic ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 157(16): 1-7.
8. Khadilkar SS. Polycystic ovarian syndrome: Is It Time to Rename PCOS to HA-PODS?. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India* 2016; 66(2): 81-7.
9. Arif M, Thakur SC, Datta K. Implication of thymoquinone as a remedy for polycystic ovary in rat. *Pharmaceutical Biology* 2016; 54(4): 674-85.
10. Yang B, Sun ZJ, Chen B, Zhang J, Zhao H, Li C W, et al. Statin ameliorates endothelial dysfunction and insulin resistance in Tibet women with polycystic ovary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20(6): 1185-91.
11. Suvarna Y, Maity N, Kalra P, Shivamurthy M. Comparison of efficacy of metformin and oral contraceptive combination of ethinyl estradiol and drospirenone in polycystic ovary syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2016; 17(1): 6-9.
12. Lee BH, Indran IR, Tan HM, Li Y, Zhang Z, Li J, et al. A dietary medium-chain fatty acid, decanoic acid, inhibits recruitment of Nur77 to the Hsd3b2 promoter in vitro and reverses endocrine and metabolic abnormalities in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2016; 157(1): 382-94.
13. Oliveira FR, Rezende MB, Faria NF, Dias TR, Oliveira WC, Rocha AL, et al. Associação entre lipid accumulation product (LAP) e hirsutismo na síndrome do ovário policístico. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia : revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia* 2016; 38(2): 71-6.
14. Ankolkar M, Balasrinor NH. Endocrine control of epigenetic mechanisms in male reproduction. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 2016; 25(1): 65-70.
15. Dunaif A. Perspectives in polycystic ovary syndrome: from hair to eternity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; 101(3): 759-68.
16. Morris S, Grover S, Sabin MA. What does a diagnostic label of 'polycystic ovary syndrome' really mean in adolescence? a review of current practice recommendations. *Clinical Obesity* 2016; 6(1): 1-18.
17. Vannuccini S, Clifto VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human Reproduction Update* 2016; 22(1): 104-15.
18. Peng Z, Sun Y, Lv X, Zhang H, Liu C, Dai S. Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148531.
19. Zhu RY, Wong Y C, Yong EL. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. Best practice and research. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 37(8): 25-37.
20. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology* 2011; 60(6): 910-20.
21. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56(1): 6-10.

- 22.Ziaee A, Oveisi S, Abedini A, Hashemipour S, Karimzadeh T, Ghorbani A. Effect of metformin and pioglitazone treatment on cardiovascular risk profile in polycystic ovary syndrome. *Acta Med Indones* 2012; 44(1): 16-22.
- 23.Nazary T, Bayat R, Sameai H. Effect of metformin on unmarried girls diagnosed with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Reproduction and Infertility* 2005; 6(2):177-86.
- 24.Krishnaiah D, Rosalam S, Nithyanandam R. A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food* 2011; 89(3): 217-33.
- 25.Alizadeh F, Azarnia M, Mirabolghasemi G, Karampoor P. Effect of fruit heracleum persicum extract on changes in serum levels of sex hormones in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Armaghane Danesh* 2015; 20(1): 31-42.
- 26.Pahlevani P, Mosavi S, Rastgoo Haghi A, Lahotian H, Esna Ashari F, Alizadeh Z. Study of the effects of stachys lvanulifolia alcoholic extract on histomorphometry of endometrium in polycystic ovarian syndrome rat model. *Sci J Hamadan Univ Med Sci* 2016; 23 (1) :40-8.
- 27.Baeg IH, So SH. The world ginseng market and the ginseng (Korea). *J Ginseng Res* 2013; 37(1): 1-7.
- 28.Lee SM, Bae BS, Park HW, Ahn NG, Cho BG, Cho YL, Kwak YS. Characterization of korean red ginseng (panax ginseng meyer): history, preparation method, and chemical composition. *J Ginseng Res* 2015; 39(4): 384-91.
- 29.Ji-Hun J, Hyun T P, Tak K, Moon JJ, Sung CL, Seung YN. Therapeutic effect of korean red ginseng extract on infertility caused by polycystic ovaries. *J Ginseng Res* 2011; 35(2): 250-5.
- 30.Nazari F, Johari H, Hemayatkhah Jahromi V, Samanei jahromi E, Kargar H. Effect of hydro-alcoholic extract of ginseng on cyclophosphamide detoxification in ovary tissue of female adult rats. *JJUMS* 2014; 12(3): 23-30.
- 31.Kang KS, Kim HY, Pyo JS, Yokozawa T. Increase in the free radical scavenging activity of ginsengby heat-processing. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(4): 750-4.
- 32.Hosseini E, Jahandideh M. Effects of the alcoholic extract of ginger on sex hormone serum levels and ovarian follicles during pregnancy and lactation in the adult female offspring of rats. *JBUMS* 2015; 17(7): 74-80.
- 33.Kafali H, Iriadam M, Ozardali I, Demir N. Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. *Arch Med Res* 2004; 35(2):103-8.
- 34.Bekyürek T, Liman N, Bayram G. Diagnosis of sexual cycle by means of vaginal smear method in the chinchilla (*Chinchilla lanigera*). *Lab Animal* 2002; 36(1): 51-60.
- 35.Hosseini S, Bastampoor F, Sadeghi H. Effect of hydro-alcoholic extract of parsley (*petroselinum crispum*) leaf on the testicle tissue and sexual dynastic cells of adult male rats. *JBUMS* 2014; 16(9): 36-42
- 36.Hosseini SE, Dalaeli Z. The effect of lithium carbonate on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in adult female Wistar rats. *KAUMS Journal(FEYZ)* 2016; 19 (6) :450-56.
- 37.Hosseini SE, Mehrabani D, Razavi FA. The effect of palm pollen extract on sexual hormones and the numbers of spermatozoa dynastic cell in adult male mice. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services* 2015; 37(5): 26-31
- 38.Jelodar G, Karami E. Effect of hydroalcoholic extract of vitex agnus-castus fruit on ovarian histology in rat with induced polycystic ovary syndrome(PCOS). *JBUMS* 2013; 15(3): 96-102.
- 39.Azargoon A, Alavi Toussy J. Comparison of pregnant and non-pregnant women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in treatment with metformin and letrozole. *Koomesh* 2011; 12(3): 327-33.
- 40.Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health* 2011; 8(3): 25-35.
- 41.Seifi F, Mehdizadeh A, Alavi SH. Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in the treatment of infertility induced by ovulation disorder in patients with polycystic ovarian syndrome. *Medical Sciences* 2010; 20(2): 108-12.
- 42.Lorzadeh N, Ghasem Nejad A, Mohmad Pour J. The effect of metformin on outcome of Intrauterine insemination (IUI) in insulin non-resistant infertile women with polycystic ovarian syndrome. *IJOGL* 2014; 17(128): 1-11.
- 43.Sabet ghadam M, Dehghani N, Danesh pazhouh H, Kargar Jahromi H, Shafiei Jahromi N. Comparison of ginseng extract and metformin on improvement of Polycystic Ovary Syndrome (POS). *Journal of Entomology and Zoology Studies* 2015; 3(3): 501-5.
- 44.Hosseini S, Amoghli Tabrizi B, Mazlom Mogaddam S. Evaluation at ginseng on lipid profiles, liver and renal markers in diabetic rats. *ZUMS Journal* 2011; 19(75) :11-7.

45. Tahmasebi F, Movahedin M, Mazaheri Z. Poly cystic ovary model as an elevated oxidative stress factor. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(127) :82-91.
46. Kouchesfahani H, Nabyooni M, Adham H. Effect of bee venom on polycystic ovarian syndrome in rats. J Beheshti univ of Med Sci 2010; 15(73): 1-6.
47. Nabiuni M, Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh L. The effect of curcumin on the estradiol valerate-induced polycystic ovary in rats. KAUMS Journal (FEYZ) 2015; 18(6) :515-23.
48. Spandana RK, Kyu-Min C ,Min-Sik J, Lee SH, Sung JH, Seo SK, et al. Pectinase-treated *Panax ginseng* ameliorates hydrogen peroxide-induced oxidative stress in GC-2 sperm cells and modulates testicular gene expression in aged rats. Journal of Ginseng Research 2016; 40(2): 185-95
49. Bastampoor F, Sadeghi H, Hosseini S. The Petroselinum crispum L. hydroalcoholic extract effects on pituitary- gonad axis in adult Rats. Armaghane Danesh 2014; 19(4): 305-13.

Comparison of the Hydro-Alcoholic Extract of Ginseng Root with Metformin in Rats with Polycystic Ovary Syndrome

Shabani T, Hosseini SE*

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Received: 14 Jul 2016 Accepted: 23 Jan 2017

ABSTRACT:

Background & aim: Polycystic ovary PCOS is considered as the most common cause of infertility in women. Due to the side-effects of chemical drugs such as metformin, which is used to treat this disorder, the purpose of this paper was to study the effect of metformin with Ginseng root in this disease treatment.

Methods: In the present experimental study, 50 adult female rats were divided into 5 groups: control, sham PCOS (treated with letrozole) and three experimental groups receiving metformin (500mg/kg), ginseng extracts (500mg/kg) and metformin with Ginseng. All administrations were done as gavage for 28 days. Then, blood samples were taken to measure FSH, LH, estradiol, progesterone and testosterone hormones in animals, follicle ovaries were removed and the tissue sections were counted. The collected data were analyzed via ANOVA and Duncan tests.

Results: The results indicated that letrozole caused a significant increase in the serum level of testosterone, LH, cystic follicles number and the animals' weight but a significant decrease in estrogen, progesterone and ovarian follicles were seen in comparison with the control group ($p \leq 0.001$). But, in rats treated with letrozole, administration of metformin and Ginseng alone and together caused to prevent the effects of this drug on serum level of estrogen, progesterone, testosterone, LH, and cystic-ovarian follicles. No significant difference between the effects of metformin and ginseng was observed.

Conclusion: By making PCOS Letrozole causes increase in weight gain, testosterone, LH and cystic follicles and a decrease in ovarian follicles and ginseng, but metformin and ginseng alone and together prevent the effects of this drug.

Keywords: PCOS, Letrozole, Metformin, Ginseng extracts, Rat

*Corresponding Author: Hosseini SE, Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Email: ebrahim.hossini@yahoo.com

Please cite this article as follows:

Shabani T, Hosseini SE. Comparison of the Hydro-Alcoholic Extract of Ginseng Root with Metformin in Rats with Polycystic Ovary Syndrome. Armaghane-danesh 2017; 21 (11): 1087-1099.