

## تأثیر روغن گل مغربی (evening primrose oil) بر

## سندرم تخمدان پلی کیستیک القا شده به وسیله

## استرادیول والرات در موش صحرایی

فرناز زند وکیلی<sup>۱</sup>، شمسی زارع<sup>۱\*</sup>، کاوه رحیمی<sup>۲</sup>، مسلم ریاحی<sup>۲</sup><sup>۱</sup>گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی سنندج، سنندج، ایران، <sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۶/۳/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۸/۱۶

## چکیده:

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از مهم‌ترین اختلالات تولید مثلی و اندوکراین در زنان می‌باشد. گل مغربی از گیاهان فیتواستروژنیک است، گزارش‌های مثبتی در رابطه با اثرات ترکیب‌های فیتواستروژنیک بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز وجود دارد. با توجه به عوارض داروهای موجود هدف از این مطالعه بررسی اثر روغن گل مغربی (EPO) بر تغییرات هورمون‌های جنسی و سطح گلوکز و انسولین سرم و حساسیت به انسولین در سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد اسپراگ داوولی که دارای چرخه جنسی منظم بودند در پنج گروه ۶ تایی تقسیم شدند. گروه اول: کنترل، گروه دوم: کنترل درمان که به مدت ۲۱ روز روغن گل مغربی را با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ دریافت می‌کردند. گروه سوم: القا PCOS با استفاده از استرادیول والرات. گروه چهارم: پس از القای PCOS به مدت ۲۱ روز روغن گل مغربی را با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ دریافت می‌کردند. گروه پنجم: پس از القای PCOS به مدت ۲۱ روز روغن گل مغربی را با دوز ۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ دریافت می‌کردند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تکمیلی دانکن تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میزان هورمون FSH در گروه چهارم و پنجم نسبت به سوم افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ). سطوح هورمون‌های LH و تستوسترون در گروه چهارم و پنجم به طور معنی‌داری کمتر از گروه سوم بود ( $p < 0.05$ ). در مقایسه میزان FSH و LH بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری دیده نشد. میزان انسولین و گلوکز سرم در گروه چهارم و پنجم به طور معنی‌داری کمتر از گروه سوم بود ( $p < 0.05$ ). همچنین حساسیت به انسولین در گروه‌های تیمار بیشتر از گروه سوم بود ( $p < 0.05$ ). در مقایسه بین سایر گروه‌ها از نظر میزان انسولین، گلوکز و حساسیت به انسولین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** روغن گل مغربی با تغییر غلظت هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند موجب کاهش عوارض ناشی از این تغییرات هورمونی گردد. همچنین روغن گل مغربی موجب کاهش انسولین و گلوکز سرم و افزایش حساسیت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود. با مطالعه‌های کامل‌تر در این زمینه می‌توان روغن گل مغربی را جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی در درمان PCOS توصیه کرد.

**واژه‌های کلیدی:** سندرم تخمدان پلی کیستیک، روغن گل مغربی، هورمون‌های جنسی، انسولین، گلوکز

\* نویسنده مسئول: شمسی زارع، سنندج، دانشگاه علوم پزشکی سنندج، گروه زنان و زایمان

Email: shamsi.zare66@gmail.com

## مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از شایع‌ترین و پیچیده‌ترین اختلالات هورمونی می‌باشد که تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد زنان در سنین باروری به آن مبتلا می‌شوند. از لحاظ تاریخی اختلاف نظر زیادی در مورد تعریف ویژگی‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وجود داشته است. موسسه ملی بهداشت جهانی (HIN) در سال ۱۹۹۰ سه ویژگی کلیدی لازم برای تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شامل: اختلال تخمک‌گذاری، هیپرآندروژنیسم و علایم بالینی مرتبط با هیپرآندروژنیسم را عنوان کرده است (۱).

ویژگی‌های این سندرم شامل: ویژگی‌های بالینی (اختلالات قاعدگی، پر مویی، آکنه، طاسی، ناباروری) تغییرات هورمون‌های غدد درون‌ریز (فزایش سطح آندروژن، استروژن، پرولاکتین و کاهش میزان هورمون پروژسترون) و اختلالات متابولیک مقاومت انسولین، چاقی، اختلالات مربوط به چربی خون و دیابت نوع دو می‌باشد. هر چند گاهی میزان هورمون استرادیول در این بیماری ممکن است تغییر نکند (۲ و ۳).

از دلایل بروز PCOS می‌توان به نقص در عملکرد محور هیپوتالموس - هیپوفیز، عملکرد تخمدان و فعالیت انسولین اشاره کرد (۴). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با افزایش ترشح غیرطبیعی گنادوتروپین‌های LH و FSH، افزایش ترشح استروئیدهای تخمدان (تستوسترون، آندروستندیون و دهیدرواپی آندروسترون) و مقاومت به انسولین و

افزایش گلوکز خون همراه است. افزایش وزن و چاقی در ۲۸ تا ۷۸ درصد از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دیده شده است (۱۵ و ۶). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به لحاظ اختلالات اندوکرینی و تولید مثلی نیازمند توجهات پزشکی ویژه ای است (۷). در معرض بودن طولانی مدت لایه اندومتریموم با هورمون LH ریسک ابتلا به سرطان اندومتر رحم را افزایش می‌دهد (۸). روش‌های درمانی مختلفی برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مطرح شده‌اند؛ مانند تغییر شیوه زندگی، جراحی و مصرف دارو که در حال حاضر شناخته شده ترین روش درمانی استفاده از داروهای مانند کلومیفن سیترات، متفورمین، لتروزول و تاموکسیفن است که با اثر بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز موجب تغییر الگوی آزاد شدن گنادوتروپین‌ها می‌گردند (۹).

امروزه استفاده از گیاهان دارویی با توجه به عوارض و خطرات داروهای شیمیایی به ویژه در مادران در سنین باروری و دوره بارداری، به طور قابل توجهی مد نظر محققین قرار گرفته است. با این حال خود داروهای گیاهی با توجه به این که حاوی ترکیب‌های مختلفی هستند، ممکن است در کنار فواید درمانی که دارند، اثرات توکسیک بر روی بدن داشته باشند. بنابراین در استفاده از عصاره‌های گیاهی، خالص‌سازی و اطلاع از ترکیب‌های موجود در آن می‌تواند مفید واقع شود. گیاه استروژنیک گل مغربی با نام علمی *Oenothera biennis* از گذشته کاربرد دارویی زیادی در قبایل بومی آمریکا و سایر نقاط جهان

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد اسپراگ داوولی با وزن ( $200 \pm 20$  گرم) استفاده شد. حیوانات در جعبه‌های مخصوص تحت شرایط دمایی  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته نگه داری شدند. آب و غذا به صورت آزادانه در اختیار حیوانات قرار داشت. تمام مراحل این آزمایش بر اساس پروتکل مصوب کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سنندج با کد (۱۱،۱۱،۹۵) انجام شد.

حیوانات قبل از آغاز مطالعه و همچنین قبل از انجام خون‌گیری به مدت ۱۴ روز از نظر نظم مراحل سیکل جنسی مورد ارزیابی قرار گرفتند. این کار از طریق تهیه اسمیر واژنی و مشاهده سلول‌های موجود در اسمیر در زیر میکروسکوپ نوری انجام گرفت. در موش صحرایی آزمایشگاهی طول دوره استروس ۴ یا ۵ روز می‌باشد و دارای چهار مرحله پرو استروس، استروس، مت استروس و دی استروس است. در نهایت حیواناتی که دارای چرخه جنسی منظمی بودند برای مطالعه انتخاب شدند.

برای القا سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از استرادیول والرات به صورت تک دوز استفاده گردید. استرادیول والرات با دوز ۲ میلی‌گرم در ۲/۰ میلی‌لیتر روغن کنجد به عنوان حلال حل شد و به صورت زیر پوستی در سطح شکمی کشاله ران تزریق گردید. در این روش معمولاً پس از گذشت ۶۰ روز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با نا منظم شدن سیکل استروس و

داشته است و امروزه مطالعه‌های جدیدی روی خواص درمانی آن صورت گرفته است (۱۰).

مصرف اسیدهای چرب ضروری موجب بهبود لیپیدهای پلاسما و آندروژن‌ها در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شده است (۱۱). مصرف خوراکی روغن گل مغربی به فرم خوراکی موجب کاهش حالت گرگرفتگی در زنان یائسه شده است (۱۰). روغن گل مغربی از افزایش اتساع وابسته به اندوتلیوم در موش‌های صحرایی دیابتی جلوگیری می‌کند. بنابراین ممکن است ارتباط درمانی بالقوه در جهت کاهش عوارض میکروواسکولار دیابتی داشته باشد (۱۲). بهبود وضعیت قند خون و پروفایل لیپیدی در زنان با دیابت حاملگی پس از مصرف روغن گل مغربی گزارش شده است (۱۳). گاما لینولئیک اسید موجود در روغن گل مغربی دارای اثرات ضد التهابی می‌باشد (۱۴). ویتامین E همراه با روغن گل مغربی موجب کاهش درد پستان در زنان مبتلا به ماستالژی دوره‌ای شده است (۱۵).

با توجه به عوارض هورمون درمانی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استفاده از داروهای گیاهی که دارای اثرات درمانی با عوارض کمتر باشند در حال گسترش می‌باشد.

هدف از این مطالعه بررسی اثر روغن گل مغربی (EPO) بر سطح هورمون‌های جنسی (LH، FSH) و تستوسترون و غلظت انسولین و گلوکز سرم و همچنین حساسیت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در موش صحرایی ماده بود.

رسیدن به مرحله اسمیر واژینال شاخی پایدار القا می‌شود (۱۷). القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با تهیه اسمیر واژنی مورد تأیید قرار گرفت. پس از تأیید القای کیست تخمدانی، درمان با روغن گل مغربی به مدت ۲۱ روز به صورت تجویز خوراکی انجام شد.

روغن گل مغربی استفاده شده در این مطالعه از گل گیاه مغربی به دست آمده است. بر اساس اطلاعات فیتوشیمیایی شرکت سازنده هر کیپسول ژلاتینی حاوی ۷۰ تا ۱۴۰ میلی گرم ماده مؤثره گاما لینولنیک اسید (Gamma-linolenic acid (GLA) می‌باشد.

موش‌های صحرایی ماده در پنج گروه آزمایشی (۶ تایی) تقسیم شدند؛ گروه اول، موش‌های این گروه تحت هیچ تیماری قرار نداشتند. گروه دوم، موش‌هایی این گروه روغن گل مغربی را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۱ روز به صورت گاواژ دریافت کردند. گروه سوم، در این گروه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شد و هیچ درمانی صورت نگرفت. گروه چهارم، موش‌های این گروه پس از القا سندرم تخمدان پلی‌کیستیک روزانه روغن گل مغربی را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۱ روز به صورت گاواژ دریافت کردند و گروه پنجم، موش‌های این گروه پس از القا سندرم تخمدان پلی‌کیستیک روزانه روغن گل مغربی را با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۱ روز به صورت گاواژ دریافت کردند.

پس از پایان دوره مطالعه حیوانات به وسیله اتر بیهوش شدند و خون‌گیری از قلب انجام شد. سرم خون‌ها مربوط به هر موش صحرایی با استفاده از سانتریفیوژ جدا شد و در دمای ۲۰- برای دوره کوتاه مدت نگهداری شد. سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH و با استفاده از روش کیت الیزا (CUSABIO Elisa kit) و تستوسترون با استفاده از کیت الایزا (شرکت IBL آلمان) مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین سطح انسولین سرم با استفاده از کیت اختصاصی (MONOBIND Elisa kit) و گلوکز با استفاده از روش آنزیمی در سرم به منظور تغییرات احتمالی اندازه‌گیری شد. برای تعیین حساسیت به انسولین از شاخص (QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index) استفاده گردید که یک شاخص قابل اطمینان برای حساسیت به انسولین است و در آن از قندخون و غلظت انسولین پلاسمای ناشتا و با توجه به رابطه زیر برای تعیین حساسیت به انسولین استفاده می‌گردد

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{fasting insulin, } \mu\text{U/ml}) + \log (\text{fasting glucose, mg/dl})]$$

(۱۹ و ۲۰).

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (آنوا) و تست تکمیلی دانکن تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

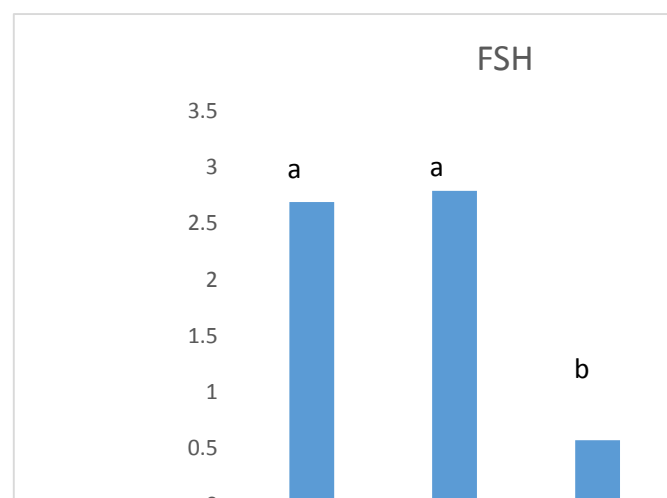
در گروه سوم (PCOS) که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده بود غلظت هورمون FSH به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش پیدا کرد.

در گروه های چهارم (PCOS) به همراه ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره گل مغربی) و پنجم (PCOS) به همراه ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره گل مغربی) غلظت هورمون FSH به طور معنی داری بیشتر از گروه سوم بود. در مقایسه دو غلظت استفاده شده روغن گل مغربی در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک تفاوت معنی داری مشاهده نشد (نمودار ۱).

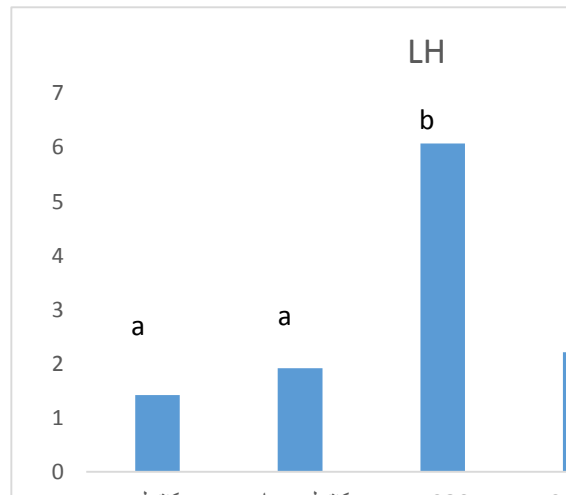
در گروه سوم (PCOS) غلظت هورمون LH به طور معنی داری در مقایسه با گروه شاهد افزایش پیدا کرد. در گروه های چهارم (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره روغن گل مغربی) و پنجم (PCOS) به همراه ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره گل مغربی) غلظت هورمون LH به طور معنی داری کمتر از گروه سوم بود. هم چنین در مقایسه دو غلظت استفاده شده روغن گل مغربی در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک در این مطالعه تفاوت معنی داری مشاهده نشد (نمودار ۲).  
در گروه سوم (PCOS) غلظت هورمون تستوسترون به طور معنی داری در مقایسه با گروه شاهد افزایش پیدا کرد. در گروه های چهارم (۱۰۰

میلی گرم بر کیلوگرم عصاره گل مغربی) و پنجم (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره گل مغربی) غلظت هورمون تستوسترون به طور معنی داری کمتر از گروه سوم بود. هم چنین در مقایسه دو غلظت استفاده شده روغن گل مغربی در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش بیشتر تستوسترون در مقایسه با دوز ۲۰۰ میلی گرم شد، اما این اختلاف معنی دار نبود (نمودار ۳).

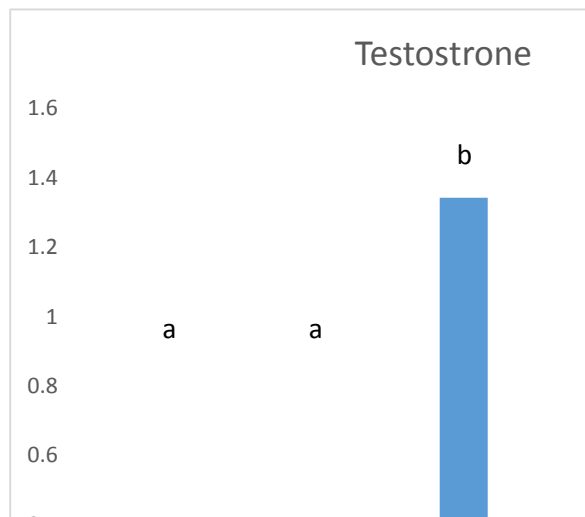
غلظت گلوکز و انسولین سرم در گروه های چهارم (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره گل مغربی) و پنجم (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره گل مغربی) به طور معنی داری کمتر از گروه سوم (PCOS) مشاهده گردید ( $p < 0.05$ ). هم چنین میزان حساسیت به انسولین در گروه سوم (PCOS) کمتر از گروه های چهارم و پنجم مشاهده شد که میانگین و خطای استاندارد میانگین مربوط به گروه های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است ( $p < 0.05$ ).



نمودار ۱: مقایسه غلظت هورمون FSH بر حسب نانوگرم بر میلی لیتر بین گروه های مختلف. حروف نامشابه اختلاف سطح معنی داری را بین گروه ها نشان می دهد ( $p < 0.05$ )



نمودار ۲: مقایسه غلظت هورمون LH بر حسب نانوگرم بر میلی لیتر بین گروههای مختلف، حروف نامشابه معنی داری بین گروه ها را نشان می دهد ( $p < 0.05$ )



نمودار ۳: غلظت هورمون تستوسترون بر حسب نانوگرم بر میلی لیتر حروف نامشابه سطح معنی داری بین گروه های مورد مطالعه را نشان می دهد ( $p < 0.05$ )

جدول ۱: میانگین غلظت گلوکز و انسولین در سرم و میزان حساسیت به انسولین QUICKI به صورت (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) حروف نامشابه سطح معنی داری بین گروه های مختلف را نشان می دهد ( $p < 0.05$ )

	گلوکز سرم (mean $\pm$ SEM)	انسولین سرم (mean $\pm$ SEM)	QUICKI (mean $\pm$ SEM)
کنترل	۱۶۹/۸۰ $\pm$ ۱۰/۱۲ a	۹/۱۱ $\pm$ ۱/۰۱ a	۰/۳۱ $\pm$ ۰۰ a
کنترل درمان	۱۷۰/۲ $\pm$ ۹/۸۹ a	۱۰/۱۸ $\pm$ ۱/۲۱ a	۰/۳۰ $\pm$ ۰۰ a
PCOS	۲۵۰/۷۵ $\pm$ ۱۳/۰۸ b	۱۵/۰۷ $\pm$ ۱/۰۵ b	۰/۲۸ $\pm$ ۰۰ b
PCOS+100 mg/kg EPO	۱۴۳/۲ $\pm$ ۸/۴۲ a	۹/۴۹ $\pm$ ۱/۳۴ a	۰/۳۱ $\pm$ ۰۰ a
PCOS+200 mg/kg EPO	۱۷۱/۷۵ $\pm$ ۱۱/۱۱ a	۱۰/۷۵ $\pm$ ۱/۷۰ a	۰/۳۰ $\pm$ ۰۰ a

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پس از القای سندرم تخمدان پلی کیستیک سطح هورمون‌های تستوسترون و LH افزایش و میزان هورمون FSH کاهش می‌یابد. استرادیول والرات از طریق اختلال در تنظیم گنادوتروپین‌های هیپوفیزی در القای سندرم تخمدان پلی کیستیک نقش دارد. تغییرات دیده شده در سطح هورمون‌های جنسی مطابق با سایر مطالعه‌ها در این زمینه می‌باشد (۱۶ و ۱۷). در این پژوهش روغن گل مغربی موجب بهبود وضعیت هورمون‌های جنسی و نیز کاهش غلظت گلوکز و انسولین سرم و افزایش حساسیت انسولین در سندرم تخمدان پلی کیستیک شد.

هر دو غلظت‌های روغن گل مغربی موجب افزایش معنی‌دار غلظت هورمون FSH در مقایسه با گروه کنترل گردیدند. همچنین هر دو غلظت استفاده شده روغن گل مغربی موجب کاهش غلظت LH در مقایسه با گروه کنترل شدند. تصور می‌شود که تأثیر روغن گل مغربی بر هورمون‌های FSH و LH به واسطه وجود مقادیر زیاد گامالینولئیک اسید موجود در آن باشد. گامالینولئیک اسید در بدن به آراشیدونیک اسید تبدیل می‌شود. آراشیدونیک اسید در کشت سلول‌های هیپوفیز قدامی در موش صحرایی موجب تغییر در فعالیت تحریکی GnRH می‌گردد. آراشیدونیک اسید نقش تنظیمی در آزادسازی

گنادوتروپین‌ها نقش دارد و موجب تنظیم ترشح FSH و LH می‌گردد (۱۸).

روغن گل مغربی موجب کاهش غلظت تستوسترون در گروه‌های درمانی در مقایسه با گروه کنترل شد. گزارش‌های مختلفی نشان داده‌اند که آراشیدونیک اسید و متابولیت‌های آن نقش مهمی را در تنظیم بیان و عملکرد استروئیدوژنیز ایفا می‌کنند (۲۴ و ۲۱-۱۹). بنابراین ممکن است روغن گل مغربی با اثر بر محور عصبی ترشح گنادوتروپین‌ها از طریق کاهش LH موجب کاهش هورمون تستوسترون در تخمدان پلی کیستیک شود.

مطالعه‌های مختلفی در رابطه با اثر گیاهان دارویی بر تغییرات غلظت هورمون‌های جنسی در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک صورت گرفته است. عصاره رازیانه باعث افزایش غلظت سرمی هورمون محرک فولیکولی و کاهش هورمون LH و تستوسترون در سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌شود (۲۲). استفاده دراز مدت از عصاره‌های گیاهی که حاوی فیتواستروژن‌ها هستند می‌تواند با اثر فیدبک منفی بر LH، سطح تستوسترون را کاهش دهند (۲۳). شیرین بیان موجب کاهش غلظت تستوسترون و LH در سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌گردد (۲۴). در مطالعه‌ای گیاه پنج انگشت موجب افزایش سطح سرمی هورمون پروژسترون و کاهش هورمون تستوسترون در حیوانات مبتلا به کیست‌های تخمدانی گردید، اما

تأثیری بر میزان هورمون‌های استرادیول و دهیدرواپی آندروسترون نداشت (۲۵).

در ۷۰ درصد از زنانی که به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مبتلا می‌گردند مقاومت به انسولین و در ۱۰ درصد از آنها دیابت ملیتوس، مشاهده شده است (۲۸-۲۶). روغن گل مغربی توانست موجب کاهش معنی‌دار گلوکز و انسولین سرم در مقایسه با گروه کنترل گردد. همچنین روغن گل مغربی موجب افزایش حساسیت به انسولین (QUICKI) در مقایسه با گروه کنترل شد. در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و ظرفیت دفاعی آنتی‌اکسیدانی از بین می‌رود. استرس اکسیداتیو زمینه‌ساز بسیاری از عوارض ناشی از کیست‌های تخمدانی از جمله کاهش حساسیت به انسولین می‌باشد. استرس اکسیداتیو موجب افزایش تولید سوپراکسید می‌گردد. سوپراکسید از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلفی منجر به تولید گونه‌های آزاد اکسیژن فعال می‌شود (۳۱-۲۹). در مطالعه جمیلیان و همکاران بیان شده است که روغن گل مغربی همراه با ویتامین D می‌تواند موجب بهبود شرایط پروفایل‌های متابولیک به ویژه کاهش فاکتور التهابی و افزایش نیتریک‌اکساید و توتال آنتی‌اکسیدان در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری گردد (۱۳). وان و همکاران گزارش کرده‌اند که رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب اشباع نشده مانند لینولئیک اسید موجب حفاظت در برابر دیابت نوع دو و کنترل وضعیت گلاسمیک می‌گردد (۳۲). بنابراین به نظر می‌رسد که روغن گل

مغربی به واسطه افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی موجب افزایش حساسیت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود.

### نتیجه‌گیری

در این پژوهش روغن گل مغربی توانست موجب تغییرات مثبت در غلظت هورمون‌های جنسی و افزایش حساسیت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گردد. اثرات دیده شده ممکن است به واسطه میزان بالای اسید چرب ضروری گامالیولئیک موجود در این گیاه باشد. با انجام مطالعه‌های کامل‌تر در این زمینه می‌توان از این ماده گیاهی به منظور پیشگیری و درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در افراد مبتلا به این بیماری بهره گرفت.

### تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی با همکاری بخش زنان دانشگاه علوم پزشکی سمنان و بخش فیزیولوژی دانشگاه شیراز انجام شده است. بدین وسیله از تمام عزیزانی که در انجام این پژوهش همکاری داشته‌اند، صمیمانه قدردانی می‌نمایم.



## REFERENCES

1. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet*. 1988 16;1(8590): 870-872.
2. Elizabeth M, Leslie NS, Critch EA. Managing polycystic ovary syndrome: A Cognitive Behavioral Strategy. *Nursing for Women's Health* 2009; 13(5): 292–300.
3. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(3): 1-17.
4. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1223-36.
5. Traub ML. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World Journal of Diabetes* 2011; 2(3): 33-40.
6. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361(14):1810-2.
7. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003; 70(1): 31-3.
8. Wild RA. Polycystic ovary syndrome: A risk for coronary artery disease?. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4): 35-43.
9. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online* 2002;5 (1):1-7.
10. Farzaneh F, Fatehi S, Sohrabi MR, Alizadeh K. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(5): 1075-9.
11. Kalgaonkar S, Almaro RU, Gurusinghe D, Garamendi EM, Buchan W, et al. Differential effects of walnuts vs almonds on improving metabolic and endocrine parameters in PCOS. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(3): 386-93.
12. Jack AM, Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of diabetes and evening primrose oil treatment on responses of aorta, corpus cavernosum and mesenteric vasculature in rats. *Life Sci* 2002; 71(16): 1863-77.
13. Jamilian M, Karamali M, Taghizadeh M, Sharifi N, Jafari Z, Memarzadeh MR, et al. Erratum to: Vitamin D and evening primrose oil administration improve glycemia and lipid profiles in women with gestational diabetes. *Lipids* 2016; 51(3): 357.
14. Osman M, Badawi E. Evening primrose oil reducing serum lithium concentration. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6(5): 343-4.
15. Pruthi S, Wahner-Roedler DL, Torkelson CJ, Cha SS, Thicke LS, Hazelton JH, et al. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. *Altern Med Rev* 2010; 15(1): 59-67.
16. Zhang Z, Gong F, Lu GX. Plasma level of calcitonin gene-related peptide in patients with polycystic ovary syndrome and its relationship to hormonal and metabolic parameters. *Peptides* 2012; 34(2): 343-8.
17. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10(8): 2107-11.
18. Jiang S, Kuang Y. Clomiphene citrate is associated with favorable cycle characteristics but impaired outcomes of obese women with polycystic ovarian syndrome undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(32): 75-40.
19. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, Camurdan MO, Biberoglu G, Yesilkaya E, et al. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(9): 129–34
20. Wang XJ, Dyson MT, Mondillo C, Patrignani Z, Pignataro O, Stocco DM. Interaction between arachidonic acid and cAMP signalling pathways enhances steroidogenesis and StAR gene expression in MA-10 Leydig tumor cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188(21): 55–63.
21. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, et al. Total n-3 polyunsaturated fatty acid intake is inversely associated with serum C-reactive protein in young Japanese women. *Nutr Res* 2008; 28(5): 309-14.
22. Karampoor P, Azarnia M, Mirabolghasemi G, Alizadeh F. The effect of hydroalcoholic extract of Fennel (*Foeniculum vulgare*) seed on serum levels of sexual hormones in female Wistar rats with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Arak Medical University Journal (AMUJ)* 2014; 17(86): 70-8.

23. Opalka DM, Kaminska B, Piskula MK, Puchajda-Skowronska H, Dusza L. Effects of phytoestrogens on testosterone secretion by Leydig cells. *Br Poult Sci* 2006; 47(2): 237-45.
24. Nadjarzadeh A, Dehghani Firouzabadi R, Vaziri N, Daneshbodi H, Lotfi MH, Mozaffari-Khosravi H. The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2013; 11(8): 665-672.
25. Maryam SH, Nejati V, Najafi GH. Therapeutic effects of licorice extract on in vitro maturation and in vitro fertilization in mice model of polycystic ovary syndrome. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 25(132): 113-21.
26. Jelodar GH, Askari K. Effect of Vitex agnus-castus fruits hydroalcoholic extract on sex hormones in rat with induced polycystic ovary syndrome (PCOS). *Physiology and Pharmacology* 2012; 16(1): 62-9.
27. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77(33): 1095-105.
28. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003; 70(1): 31-3.
29. Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates proliferation of rat ovarian theca- interstitial cells. *Biol Reprod* 2000; 61(4): 993-8.
30. Geppert J, Demmelmair H, Hornstra G, Koletzko B. Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid and dihomo-gamma-linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. *Br J Nutr* 2008; 99(2): 360-9.
31. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research* 2010; 107(9): 1058-70.
32. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis* 2008 15; (7): 37-46.

# The effect of Evening Primrose Oil on Changes in Polycystic Ovary Syndrome Induced by Estradiol Valerate in Rat

Zand Vakili F<sup>1</sup>, Zare SH<sup>1\*</sup>, Rahimi K<sup>2</sup>, Riahi M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Sanandaj University of Medical, Sanandaj, Iran, <sup>2</sup>Department of Physiology, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 28 May 2017

Accepted: 7 Nov 2017

## Abstract

**Background and Aim:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most important reproductive and endocrine disorders in women. Evening primrose oil is a phytosterogenic plants, and there are many reports about the effects of phytoestrogens on the hypothalamus-pituitary axis. Regarding the side effects of existing drugs, the aim of this study was to evaluate the effect of evening primrose oil (EPO) on changes in sex hormones, serum glucose and insulin levels and insulin sensitivity in PCOS.

**Methods:** In this experimental study 30 female Sprague Dawley rats with regular sexual cycle were divided into five groups (n=6). Group 1: control. Group 2: (control treatment) received evening primrose oil gavage at dose of 1000mg/kg for 21 days. Group 3: PCOS induced by estradiol valerate. Group 4: After induction of PCOS received evening primrose oil gavage at dose of 1000mg/kg for 21 days. Group 5: After induction of PCOS received evening primrose oil gavage at dose of 2000mg/kg for 21 days. Finally, blood samples were collected from heart and then sex hormones, glucose and insulin concentrations were determined. The results were analyzed by SPSS software using one-way ANOVA and Duncan 's test.

**Results:** The FSH level increased significantly in the fourth and fifth groups compared to the third (p <0.05). Levels of LH and testosterone levels were significantly lower in the fourth and fifth groups than the third group (p <0.05). There was no significant difference in the level of FSH and LH among the other groups. The serum levels of insulin and glucose in the fourth and fifth groups were significantly lower than the third group (p <0.05). Also, insulin sensitivity was higher in the treatment groups than in the third group (p <0.05). There was no significant difference in insulin, glucose and insulin sensitivity among other groups.

**Conclusions:** By changing the concentration of FSH, LH and testosterone hormones in polycystic ovary syndrome, evening primrose oil, can reduce the complications of these hormonal changes. EPO also reduces insulin and serum glucose and increases insulin sensitivity in PCOS. With more complete studies, Evening primrose oil can be recommended as a good alternative to chemical drugs for the treatment of PCOS.

**Key word:** Polycystic ovary syndrome, Evening primrose oil, Sex hormones, Glucose, Insulin

---

**Corresponding Author:** Zare SH, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Sanandaj, Sanandaj, Iran

**Email:** shamsi.zare66@gmail.com

## Please cite this article as follows:

Zand Vakili F, Zare SH, Rahimi K, Riahi M. The effect of Evening Primrose Oil on Changes in Polycystic Ovary Syndrome Induced by Estradiol Valerate in Rat. *Armaghane-danesh* 2018; 22 (6): 714-724.