

# اثر متفورمین و عصاره ریزوم زنجبیل بر عملکرد محور هیپوفیز - گوناد در موش های صحرایی ماده بالغ با اختلال تخمدان پلی کیستیک

محبوبه فروزنده، سید ابراهیم حسینی\*

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

تاریخ وصول: ۱۳۹۶/۳/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۱۳

## چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از شایع ترین علل ناباروری در زنان است. با توجه به شیوع PCOS در سراسر جهان، این مطالعه با هدف مقایسه اثر متفورمین با زنجبیل بر عملکرد محور هیپوفیز- گوناد در موش های صحرایی ماده بالغ PCOS بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی از ۷۲ سر موش صحرایی ماده بالغ استفاده گردید که به گروه های کنترل، شاهد PCOS و ۷ دسته تجربی PCOS دریافت کننده متفورمین به تنهایی با دوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، زنجبیل با دوزهای ۳۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زنجبیل با دوزهای ۳۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. کلیه تجویزها برای مدت ۲۸ روز و به صورت گاواژ انجام شد. پس از خون گیری از حیوانات جهت اندازه گیری هورمون های LH، FSH، استروژن، پروژسترون و تستوسترون، تخمدان های آنها خارج و پس از تهیه مقاطع بافتی فولیکول ها شمارش گردیدند. داده های آماری با استفاده از آزمون های آنوا و  $nhk:k$  تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته ها:** لتریوزول با ایجاد PCOS باعث افزایش فولیکول های آترتیک، تستوسترون، استروژن و کاهش سایر فولیکول ها و هورمون FSH در سطح  $p < 0/01$  شد و متفورمین و زنجبیل به تنهایی و با یکدیگر باعث کاهش فولیکول های آترتیک و افزایش سایر فولیکول ها و هورمون FSH در سطح  $p < 0/01$  شدند. همچنین مصرف هم زمان متفورمین و زنجبیل باعث کاهش تستوسترون و استروژن در سطح  $p < 0/01$  نسبت به گروه شاهد شد.

**نتیجه گیری:** تجویز متفورمین و عصاره ریزوم زنجبیل به تنهایی و یا با یکدیگر باعث افزایش هورمون FSH و فولیکول های بدوی، اولیه، ثانویه، گراف، جسم زرد و کاهش فولیکول های آترتیک در حیوانات با اختلال تخمدان پلی کیستیک ناشی از تجویز لتریوزول می شود، همچنین متفورمین و عصاره زنجبیل هرکدام به تنهایی تأثیر معنی داری بر میزان هورمون های استروژن و تستوسترون در این حیوانات ندارند در حالی که تجویز هم زمان هر دو باعث کاهش هورمون های استروژن و تستوسترون در حیوانات مبتلا به اختلال تخمدان پلی کیستیک می شود.

**واژه های کلیدی:** تخمدان پلی کیستیک، متفورمین، زنجبیل، FSH، LH، استروژن، پروژسترون، تستوسترون

\* نویسنده مسئول: سید ابراهیم حسینی، شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، گروه زیست شناسی

Email: ebrahim.hossini@yahoo.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از شایع‌ترین علل ناباروری و یکی از اختلالات آندوکراین شایع است که در درصد بالایی از زنان مشاهده می‌شود (۱ و ۲). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یکی از بیماری‌هایی است که باعث ایجاد اختلال در عملکرد صحیح سیستم تولید مثلی زنان و در تعادل متابولیک بدن می‌گردد (۳). فاکتورهایی نظیر استرس‌های اکسیداتیو، شاخص‌های التهابی، تغذیه و عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بروز فنوتیپ بالینی اختلال سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بازی می‌کنند (۴). امکان ابتلا به اختلالات سندروم متابولیک نظیر دیابت، افزایش فشارخون و هیپرکلسترولمی در زنان با اختلال سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد (۵). در زنان جوان با اختلال سندرم تخمدان پلی‌کیستیک امکان ابتلا به سرطان آندومتر رحم افزایش می‌یابد (۶). نشان داده شده است که در زنان مبتلا به بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک میزان هورمون‌های تستوسترون، استرادیول و هم‌چنین میزان قند خون و وزن بدن افزایش می‌یابد و استفاده از متفورمین باعث بهبود شاخص‌های مذکور می‌شود (۷ و ۸). در ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان در سنین باروری بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده می‌شود که برای درمان آن از داروهایی نظیر متفورمین و غذاهایی که باعث افزایش حساسیت سلول‌های بدن به انسولین می‌گردند استفاده می‌شود (۹). نتایج یک مطالعه نشان داد که مصرف متفورمین باعث کاهش قابل توجه وزن و

شاخص توده بدنی، قندخون ناشتا، سطح سرمی گلیسیریدها و کلسترول تام و هم‌چنین کاهش مقاومت به انسولین می‌شود (۱۰). متفورمین یکی از ترکیب‌هایی است که دارای ویژگی‌های ضدسرطانی می‌باشد و مقاومت به انسولین را به شدت کاهش می‌دهد (۱۱). متفورمین دارویی با خواص آنتی‌اکسیدان قوی است که می‌تواند در درمان دیابت حاملگی بدون داشتن عوارض پیری ناتال مورد استفاده قرار گیرد (۱۲ و ۱۳). متفورمین باعث بهبود سیکل قاعدگی در بیماران مبتلا به اختلال تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود و موجب افزایش اثر داروهای مؤثر در برانگیختن تخمک‌گذاری، به خصوص در زنان مبتلا به این اختلال می‌گردد (۱۴).

زنجبیل با نام علمی *Zingiber officinale* از خانواده Zingiberaceae، از جمله گیاهان دارویی مهم می‌باشد که از دیرباز تاکنون به عنوان طعم دهنده مواد غذایی و در جهت درمان برخی از بیماری‌ها مورد استفاده انسان‌ها قرار می‌گیرد. اسانس ریزوم گیاه زنجبیل، حاوی بیش از ۴۶ نوع ترکیب مختلف نظیر: جینجرون، جینجرویل، جینجرادیول، زینجبیرون، ترپن، فلاندرین، دکستروکامفن و سسکی ترپن می‌باشد که اکثراً دارای خواص آنتی‌اکسیدان می‌باشند (۱۵). مطالعه‌ها نشان داده‌اند که زنجبیل باعث افزایش انسولین و کاهش گلوکز، تری‌گلیسرید و چربی خون در موش‌های صحرایی می‌شود (۱۶ و ۱۷). در یک بررسی نشان داده شد که زنجبیل مانع بروز اثرات سمی بیس فنل A بر عملکرد بیضه می‌شود (۱۸).

مطالعه‌های دیگر ما نشان داد که مصرف زنجبیل در دوره‌های پری ناتال و نئوناتال باعث افزایش هورمون‌های استروژن، پروژسترون و هورمون‌های LH و FSH و فولیکول‌های تخمدانی در فرزندان ماده بالغ و همچنین باعث افزایش میزان هورمون تستوسترون و سلول‌های دودمانی جنسی فرزندان نر بالغ موش‌های صحرایی می‌شود (۲۰ و ۱۹). نشان داده شده است که عصاره ریزوم زنجبیل با داشتن ترکیب‌های فلاونوئیدی نظیر؛ جینجرول‌ها، سرکویپترینها، سلنیوم و احتمالاً با تحریک ترشح سروتونین باعث افزایش معنی‌دار در میزان هورمون انسولین و کاهش آنزیم‌های کبدی در فرزندان نر و ماده مادرانی می‌شود که در دوران بارداری از عصاره ریزوم این گیاه استفاده نموده‌اند می‌گردد (۲۱). عصاره زنجبیل در تحریک قاعدگی و رفع بی‌نظمی‌های عادات ماهیانه، افزایش میل جنسی و به دلیل داشتن خاصیت آنتی‌کولینرژیک و ضد هیستامینی، در کاهش حالت تهوع و استفراغ زمان بارداری مؤثر است (۲۲). در یک مطالعه در دانشگاه میشیگان آمریکا نشان داده شد که جینجرول که یکی از ترکیب‌های موجود در عصاره ریزوم زنجبیل است، باعث مرگ سلول‌های سرطانی تخمدان می‌گردد (۲۳). عصاره ریزوم زنجبیل از طریق بیوسنتز پروتئین‌ها و متابولیسم آمینواسیدها و کربوهیدرات‌ها مانع اثر برخی از مواد سمی در بدن می‌شود (۲۴). لتروزول باعث افزایش شاخص‌های اکسیدانت در بدن می‌شود و یکی از داروهایی است که در القاء سندرم

تخمدان پلی‌کیستیک مؤثر است (۲۵). با توجه به شیوع نسبتاً بالای بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در بین زنان در سراسر جهان و هم‌چنین با عنایت به افزایش میزان قند خون در این بیماران و عوارض جانبی استفاده از داروهای شیمیایی کاهش دهنده قندخون نظیر متفورمین که در درمان این اختلال کاربرد دارند و به علاوه با توجه به استفاده از ریزوم زنجبیل در جهت کاهش قند خون و در درمان برخی از اختلالات سیستم تولید مثلی و هم‌چنین عدم وجود عوارض جانبی گزارش شده برای ریزوم گیاه زنجبیل، این مطالعه با هدف مقایسه اثر داروی ضد دیابت متفورمین با زنجبیل به تنهایی و با یکدیگر بر تعداد فولیکول‌های تخمدانی و بر میزان سرمی هورمون‌های استروژن، پروژسترون، تستوسترون، LH و FSH در موش‌های صحرایی ماده بالغ مبتلا به اختلال تخمدان پلی کیستیک انجام گردید.

#### روش بررسی

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۵ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. در این مطالعه از ۷۲ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۹۰ تا ۲۰۰ گرم و سن ۱۲۰ 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  $20 \pm 2$  درجه سلسیوس و در شرایط ۱۲ ساعت

روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه داری شدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی در مورد حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این پژوهش پس از هم سیکل نمودن موش‌ها (۲۶)، جهت القا سندرم تخمدان پلی کیستیک، حیوانات به مدت ۲۸ روز تحت تیمار خوراکی روزانه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی لتروزول تهیه شده از شرکت Novartis کشور سوئیس به عنوان مهارکننده آروماتاز قرار گرفتند (۲۸ و ۲۷). در این مطالعه برای تولید ریشه گیاه زنجبیل مقداری از ریزوم این گیاه از فروشگاه تهیه و پس از ایجاد شرایط رشد گیاه، در گلخانه کشت داده شد و به وسیله متخصصین دانشگاه شیراز، گیاه تأیید گردید و به آن شماره هرباریوم ۲۴۹۹۹ اختصاص داده شد. در این بررسی برای تهیه عصاره ریشه زنجبیل از روش پرکولاسیون استفاده شد. برای این کار به مقدار کافی ریشه گیاه زنجبیل تهیه و پس از تمیز و خشک کردن، آسیاب نموده تا به صورت پودر در آید و سپس مقدار کافی از پودر به دست آمده را، به مدت ۷۲ ساعت با ۱۰۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۵۰ درصد در دستگاه پرکولاتور ریخته تا به خوبی مورد خیس خوردن قرار گیرد، سپس شیر پرکولاتور باز گردید تا مایع قطره قطره به ظرف پایین وارد گردد. جهت پیش‌گیری از خشک شدن پودر گیاه، به طور مداوم حلال (الکل) را به کمک پیپت به بالای ظرف اضافه گردید. بعد از این مرحله مایع به دست آمده در زیر پرکولاتور که حاوی حلال الکی و ماده استخراجی تام

بود، به کمک دستگاه روتاری، حلال اضافی از آن جدا، تا کاملاً تغلیظ گردد. سپس به کمک دسیکاتور و پمپ خلاء عصاره به صورت پودر در آورده شد. در این تحقیق نمونه‌ها به ۹ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل (فاقد تیمار)، شاهد سندرم تخمدان پلی کیستیک (تحت تیمار با حلال دارو) و ۷ دسته تجربی که پس از القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک با تجویز لتروزول (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به ترتیب دریافت کننده دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین، دوزهای ۳۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکی ریشه گیاه زنجبیل و دریافت کننده عصاره هیدروالکی ریشه گیاه زنجبیل با دوزهای ۳۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه متفورمین با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. کلیه تجویز به مدت ۲۸ روز و به صورت گاوآژ انجام گردید (۲۹ و ۲۸). در این بررسی جهت سنجش میزان سرمی هورمون‌های 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 نگه داری شدند و آن گاه 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 برودت ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری‌های هورمونی نگه‌داری گردیدند. در این

$$N = N_v \cdot V_{(Ref)}$$

در این بررسی  $N$  تعداد کل،  $N_v$  تعداد اجزا در واحد حجم،  $V_{(Ref)}$  حجم کل بافت (نمونه) که نتیجه استفاده از روش کاوالیری است و نیز  $V$  حجم،  $\hat{a}P$  مجموع نقاط برخورد کرده با قسمت مورد نظر،  $a(P)$  مساحت اطراف هر نقطه،  $t$  ضخامت برش‌ها و  $a(P)X_p$  حجم متعلق به فضای اطراف یک نقطه تقاطعی می‌باشد. نتایج حاصل از اندازه‌گیری میزان سرمی هورمون‌های جنسی و شمارش تعداد فولیکول‌های تخمدانی در گروه‌های مختلف و پس از اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها از طریق آزمون اسمیرنوف کالموگراف، داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری واریانس یک طرفه (آنوا) و دانکن تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

نتایج حاصل از آنالیز داده‌های این مطالعه نشان داد که لتروزول با ایجاد اختلال سندروم تخمدان پلی‌کیستیک باعث کاهش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه، گرآف، جسم زرد و افزایش تعداد فولیکول‌های آترتیک شده نسبت به گروه کنترل در سطح  $p < 0.01$  می‌گردد در حالی که استفاده از داروی متفورمین و هم چنین عصاره زنجبیل در هر ۳ دوز مصرفی به تنهایی باعث افزایش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، گرآف، جسم زرد و کاهش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های آترتیک نسبت به گروه شاهد با اختلال تخمدان پلی‌کیستیک در سطح  $p < 0.01$

بررسی میزان هورمون‌های FSH, LH 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 FSH, LH 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 مقاطع بافتی به ترتیب مراحل آب‌گیری به وسیله اتانول، شفاف سازی با الکل گزلیول و قالب‌گیری انجام گردید و سپس با کمک دستگاه میکروتوم دوار (LEIYZ استرالیا مدل ۱۵۱۲) مقاطع بافتی با ضخامت ۵ میکرونی تهیه و سپس جهت رنگ‌آمیزی مقاطع تهیه شده از روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین استفاده شد. پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی آنها با کمک میکروسکوپ نیکون ساخت کشور ژاپن اقدام به شمارش فولیکول‌های فوق گردید. در این بررسی برای محاسبه تعداد فولیکول‌ها (محاسبه استریولوژیک تعداد فولیکول‌های تخمدانی) از تکنیک دیسکتور فیزیکی استفاده گردید. بر این اساس تعداد فولیکول‌ها با استفاده از فرمول زیر تعداد فولیکول‌های تخمدانی محاسبه گردید و با ضرب نمودن تعداد فولیکول‌ها در حجم مرجع، تعداد کل فولیکول‌ها به دست آمد (۳۰).

پروژسترون فاقد تأثیر معنی‌دار می‌باشد. همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که متفورمین و عصاره زنجبیل در هر ۳ دوز مصرفی به تنهایی و با یکدیگر باعث افزایش معنی‌دار هورمون FSH نسبت به گروه شاهد با اختلال تخمدان پلی کیستیک در سطح  $p < 0.01$  می‌شود. به علاوه متفورمین و عصاره زنجبیل با یکدیگر باعث کاهش معنی‌دار هورمون استروژن نسبت به گروه شاهد با اختلال تخمدان پلی کیستیک در سطح  $p < 0.01$  می‌شود. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که متفورمین و عصاره زنجبیل به تنهایی تأثیر معنی‌داری بر میزان سرمی هورمون تستوسترون در موش‌های صحرایی با اختلال تخمدان پلی کیستیک ندارد در حالی که مصرف هم زمان این دو با یکدیگر باعث کاهش معنی‌دار تستوسترون نسبت به گروه شاهد با اختلال تخمدان پلی کیستیک در سطح  $p < 0.01$  می‌شود (جدول ۲).

می‌شود. به علاوه نتایج این بررسی نشان داد که متفورمین باعث افزایش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های ثانویه نسبت به گروه شاهد با اختلال تخمدان پلی کیستیک در سطح  $p < 0.05$  می‌گردد و عصاره زنجبیل به تنهایی دارای اثر معنی‌داری بر تعداد فولیکول‌های ثانویه نسبت به گروه شاهد با اختلال تخمدان پلی کیستیک نمی‌باشد. نتایج نشان داد که مصرف هم زمان عصاره زنجبیل در هر ۳ دوز مورد استفاده با داروی متفورمین باعث افزایش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های بدوی و جسم زرد نسبت به گروه کنترل به ترتیب در سطح  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  می‌گردد (جدول ۱). همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که لئوروزول با ایجاد اختلال تخمدان پلی کیستیک باعث کاهش معنی‌دار هورمون FSH و افزایش معنی‌دار میزان سرمی هورمون‌های استروژن و تستوسترون نسبت به گروه کنترل در سطح  $p < 0.01$  می‌گردد در حالی که بر میزان سرمی هورمون‌های LH و

جدول ۱: مقایسه تعداد فولیکول‌های تخمدانی در گروه‌های مختلف (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

فولیکولها	فولیکول بدوی	فولیکول اولیه	فولیکول ثانویه	فولیکول گراف	جسم زرد	فولیکول اترتیک
کنترل	۲/۱۵ $\pm$ ۰/۳۰	۲/۱۰ $\pm$ ۰/۵۰	۲/۵۰ $\pm$ ۰/۱۱	۴/۲۰ $\pm$ ۰/۱۲	۵/۰ $\pm$ ۰/۱	۲/۰۱ $\pm$ ۰/۱۱
لئوروزول ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (pcos)	۱/۱۰ $\pm$ ۰/۱۰**	۰/۵۰ $\pm$ ۰/۱۲**	۱/۲۵ $\pm$ ۰/۰۷**	۰/۷۵ $\pm$ ۰/۰۴**	۱/۷۵ $\pm$ ۰/۰۴**	۴/۴۵ $\pm$ ۰/۰۴**
متفورمین ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم +pcos	۲/۵۰ $\pm$ ۰/۲۰**	۲/۰۲ $\pm$ ۰/۲۱**	۲/۰ $\pm$ ۰/۰۹**	۲/۰۵ $\pm$ ۰/۰۹**	۵/۲ $\pm$ ۰/۰۹**	۲/۷۵ $\pm$ ۰/۰۹**
زنجبیل ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم +pcos	۲/۱۰ $\pm$ ۰/۳۰**	۱/۰۱ $\pm$ ۰/۰۸**	۱/۲۵ $\pm$ ۰/۰۳**	۲/۰۳ $\pm$ ۰/۰۳**	۴/۲۵ $\pm$ ۰/۰۳**	۳/۳۵ $\pm$ ۰/۰۳**
زنجبیل ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم +pcos	۲/۲۰ $\pm$ ۰/۴۰**	۱/۰۵ $\pm$ ۰/۰۴**	۱/۷۵ $\pm$ ۰/۰۴**	۲/۵۱ $\pm$ ۰/۰۳**	۴/۵ $\pm$ ۰/۰۴**	۳/۰۴ $\pm$ ۰/۰۴**
زنجبیل ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم +pcos	۲/۵ $\pm$ ۰/۳۵**	۱/۷ $\pm$ ۰/۰۴**	۱/۹ $\pm$ ۰/۰۴**	۲/۸ $\pm$ ۰/۰۳**	۴/۸ $\pm$ ۰/۰۳**	۲/۷۸ $\pm$ ۰/۰۳**
زنجبیل ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم +متفورمین وpcos	۵/۲۵ $\pm$ ۰/۳۰**	۲/۵ $\pm$ ۰/۰۹**	۲/۷ $\pm$ ۰/۰۹**	۲/۵ $\pm$ ۰/۰۹**	۶/۷۵ $\pm$ ۰/۰۹**	۲/۰ $\pm$ ۰/۰۹**
زنجبیل ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم +متفورمین وpcos	۶/۷۵ $\pm$ ۰/۲۰**	۳/۰ $\pm$ ۰/۰۲**	۳/۰ $\pm$ ۰/۰۲**	۴/۰ $\pm$ ۰/۰۲**	۶/۲۵ $\pm$ ۰/۰۲**	۱/۵ $\pm$ ۰/۰۲**
زنجبیل ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم +متفورمین وpcos	۶/۷ $\pm$ ۰/۲۰**	۳/۲ $\pm$ ۰/۱۵**	۳/۳۰ $\pm$ ۰/۰۹**	۴/۲ $\pm$ ۰/۰۳**	۶/۵ $\pm$ ۰/۰۳**	۱/۳ $\pm$ ۰/۰۳**

\* و \*\* نشان دهنده اختلاف معنادار با گروه کنترل به ترتیب در سطح  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  و \$ و \$\$ نشان دهنده اختلاف معنادار با گروه شاهد به ترتیب در سطح  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$

جدول ۲. مقایسه میانگین سطح سرمی هورمون‌های FSH, LH, استروژن، پروژسترون و تستوسترون در گروه‌های مختلف (میانگین ± انحراف معیار)

گروه‌ها	هورمون‌ها	FSH (واحد بین المللی بر لیتر)	LH (واحد بین المللی بر لیتر)	استروژن (پیکوگرم بر میلی لیتر)	پروژسترون (نانوگرم بر میلی لیتر)	تستوسترون (نانوگرم بر میلی لیتر)
کنترل		۱/۵۰ ± ۰/۱۱	۰/۳۴ ± ۰/۰۱	۳۷/۲ ± ۷/۱۴	۱۴/۷۱ ± ۳/۴۰	۰/۱۷ ± ۰/۰۸
لتروزول ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (pcos)		۰/۴۵ ± ۰/۰۷**	۰/۳۶ ± ۰/۰۴	۶۷/۲۰ ± ۱/۵۰**	۱۲/۶۵ ± ۳/۵۰	۰/۳۴ ± ۰/۰۶**
متفورمین ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + pcos		۰/۶۹ ± ۰/۰۲**§§	۰/۳۵ ± ۰/۰۱	۶۳/۲ ± ۲/۱۳	۱۱/۳۸ ± ۲/۴۰	۰/۳۳ ± ۰/۰۲**
زنجبیل ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + pcos		۰/۵۹ ± ۰/۰۲*§	۰/۳۷ ± ۰/۰۳	۶۰/۲۵ ± ۹/۷۰	۱۰/۲۸ ± ۲/۱۰	۰/۳۴ ± ۰/۰۲**
زنجبیل ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + pcos		۰/۷۴ ± ۰/۰۳**§§	۰/۳۶ ± ۰/۰۱	۵۶/۹۷ ± ۳/۰۵	۱۱/۱۷ ± ۱/۶۰	۰/۳۳ ± ۰/۰۳**
زنجبیل ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + pcos		۰/۸۲ ± ۰/۰۲**§§	۰/۳۳ ± ۰/۰۲	۵۳/۲۷ ± ۲/۵۰	۱۱/۲۸ ± ۱/۵۰	۰/۳۳ ± ۰/۰۴**
زنجبیل ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + متفورمین و pcos		۰/۹۲ ± ۰/۰۴§§	۰/۳۵ ± ۰/۰۱	۴۴/۰ ± ۳/۹۱§§	۱۳/۰۲ ± ۳/۸۰	۰/۱۷ ± ۰/۰۳§§
زنجبیل ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + متفورمین و pcos		۰/۹۰ ± ۰/۱۳§§	۰/۳۱ ± ۰/۰۲	۴۶/۰ ± ۲/۴۵§§	۱۷/۱۷ ± ۲/۲۰	۰/۱۳ ± ۰/۰۱§§
زنجبیل ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + متفورمین و pcos		۰/۹۹ ± ۰/۱۳§§	۰/۳۰ ± ۰/۰۳	۴۰/۵ ± ۱/۲۱§§	۱۷/۲۵ ± ۲/۵۰	۰/۱۴ ± ۰/۰۳§§

\* و \*\* نشان دهنده اختلاف معنادار با گروه کنترل به ترتیب در سطح  $P < 0.01$  و  $P < 0.05$

§ و §§ نشان دهنده اختلاف معنادار با گروه شاهد به ترتیب در سطح  $P < 0.01$  و  $P < 0.05$

#### بحث

داروهای مهارکننده آنزیم آروماتاز نظیر لتروزول از طریق کاهش فعالیت این آنزیم و با ایجاد اختلال در تولید هورمون‌های استروئیدی تخمدان، در نهایت سبب القاء تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود (۳۱). از آن جا که آنزیم آروماتاز بیوسنتز استروژن از آندروژن را کاتالیز می‌کنند، لذا کاهش فعالیت این آنزیم با مهار آروماتیزاسیون تستوسترون به استرادیول باعث افزایش میزان تستوسترون و کاهش میزان استروژن می‌گردد (۳۲). همسو با نتایج مطالعه حاضر در یک بررسی دیگر نیز نشان داده شد که عصاره گیاهانی نظیر جینسینگ که همانند عصاره ریزوم زنجبیل حاوی ترکیب‌های آنتی‌اکسیدان فراوانی است، مانع اثر داروی لتروزول بر میزان هورمون‌های تستوسترون، استروژن، پروژسترون و فولیکول‌های تخمدانی می‌گردد (۳۳). از آن جا که بیماری دیابت و مقاومت به انسولین اولین نشانه مهم اختلال تخمدان پلی‌کیستیک

نتایج این مطالعه نشان داد که القاء اختلال تخمدان پلی‌کیستیک از طریق تجویز داروی لتروزول در موش‌های صحرایی ماده بالغ باعث کاهش میزان سرمی هورمون FSH، افزایش هورمون‌های استروژن و تستوسترون و کاهش تعداد فولیکول‌های تخمدانی بدوی، اولیه، ثانویه، گرآف، جسم زرد و افزایش فولیکول‌های آترتیک می‌شود و تیمار با متفورمین و زنجبیل باعث بهبود شاخص‌های مذکور می‌گردد. همسو با بخشی از نتایج حاصل از مطالعه ما در یک مطالعه دیگر نشان داده شد در موش‌های صحرایی که از طریق تیمار با استرادیول به اختلال تخمدان پلی‌کیستیک مبتلا شده بودند، میزان سرمی هورمون‌های FSH، LH، تستوسترون و استرادیول افزایش می‌یابد (۸). هم سو با نتایج این بررسی داده‌های حاصل از یک مطالعه دیگر نشان داد که

به حساب می‌آیند (۳۴) و با توجه به آن که در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که استفاده از ریزوم زنجبیل باعث بهبود فنوتیپ بیماری تخمدان پلی‌کیستیک می‌گردد و با توجه به آن که عوامل افزایش دهنده حساسیت به انسولین، منجر به بهبود بیماری تخمدان پلی‌کیستیک می‌شوند، لذا با عنایت به اثرات آنتی‌دیابتیک و آنتی‌لیپیدمیک زنجبیل در موش‌های صحرایی (۱۷ و ۱۶)، بنابراین احتمالاً ریزوم گیاه زنجبیل از طریق این اثرات خود باعث بهبود اختلال تخمدان پلی‌کیستیک شده است. نشان داده شده است که با افزایش سرتونین، غلظت هورمون‌های گنادوتروپینی کاهش می‌یابد (۳۵)، لذا احتمالاً در پژوهش حاضر نیز با توجه به اثرات آنتی‌سروتونریک جینجرول موجود در زنجبیل (۳۶) عصاره ریزوم زنجبیل با کاهش میزان سروتونین موجب افزایش غلظت هورمون FSH شده است. همسو با بخشی از نتایج این بررسی داده‌های مطالعه دیگر ما نشان داد که مصرف زنجبیل در دوران بارداری و شیردهی باعث افزایش هورمون‌های FSH، LH، استروژن، پروژسترون و فولیکول‌های تخمدانی در فرزندان بالغ ماده موش‌های صحرایی می‌شود (۱۹). همسو با نتایج این مطالعه داده‌های یک بررسی دیگر بر روی دختران جوان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک نشان داد که متفورمین باعث کاهش معنی‌دار هورمون تستوسترون و ناهمسو با نتایج این مطالعه نشان داده شد که متفورمین به ترتیب باعث کاهش معنی‌دار و فاقد تأثیر معنی‌داری بر میزان

هورمون‌های پروژسترون و FSH می‌باشد (۳۷). در یک پژوهش دیگر نیز نشان داده شد که متفورمین باعث کاهش میزان تستوسترون می‌شود (۳۸). بر اساس نتایج حاصل از یک مطالعه متفورمین اثر خود بر میزان هورمون FSH را از طریق اثر مستقیم بر بیان ژن این هورمون اعمال می‌نماید (۳۶). در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که متفورمین باعث کاهش هورمون‌های آندروژنیک در گردش از طریق کاهش میزان هورمون LH می‌گردد (۴۰). نشان داده شده است در بیماران مبتلا به اختلال تخمدان پلی‌کیستیک که میزان انسولین و قند خون بالا است و همچنین در بیماران مقاوم به انسولین شرایط هیپرآندروژنیسم مشاهده می‌گردد (۴۲ و ۴۱). بنابراین با توجه به اثرات متفورمین و زنجبیل در کاهش مقاومت به انسولین (۱۷ و ۱۶، ۱۰) احتمالاً اثرات این دو ترکیب بر کاهش میزان سرمی آندروژن‌ها را می‌توان به نقش آنها در کاهش میزان قند و مقاومت به انسولین نسبت داد. نشان داده شده است که فنوتیپ بیماری تخمدان پلی‌کیستیک همراه با هیپرآندروژنیسم می‌باشد و استفاده از متفورمین در بهبود این وضعیت مؤثر است (۴۳). بر اساس نتایج حاصل از داده‌های یک پژوهش به نظر می‌رسد که استفاده از متفورمین در بیماران با اختلال تخمدان پلی‌کیستیک در القا تخم‌گذاری و بارداری مؤثر باشد (۴۴). تا حدودی همسو با داده‌های این مطالعه در پژوهش پوررستمی و همکاران نشان داده شد که ایجاد اختلال صرع در موش‌های صحرایی باعث کاهش سطح هورمون



تستوسترون و فولیکول‌های آرتیک و کاهش هورمون FSH و فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه، گرآف، جسم زرد و افزایش فولیکول‌های آرتیک می‌گردد در حالی که تجویز متفورمین و عصاره ریزوم زنجبیل به تنهایی و یا با یکدیگر باعث افزایش هورمون FSH و فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه، گرآف، جسم زرد و کاهش فولیکول‌های آرتیک در حیوانات با اختلال تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود هم‌چنین نتایج این بررسی نشان داد که متفورمین و عصاره زنجبیل هرکدام به تنهایی تأثیر معنی‌داری بر میزان هورمون‌های استروژن و تستوسترون ندارند، در حالی که تجویز همزمان هر دو باعث کاهش هورمون‌های استروژن و تستوسترون در حیوانات مبتلا به اختلال تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود.

#### تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری دانشگاه آزاد اسلامی شیراز می‌باشد، نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز که امکانات لازم جهت انجام این تحقیق را فراهم نمودند، تقدیر و تشکر بنمایند.

پروژسترون، تعداد فولیکول‌های در حال رشد، ضخامت مخاط و غدد مخاطی و افزایش سطح هورمون استروژن، تعداد فولیکول‌های آرتیک و کیست‌های تخمدانی می‌شود، در حالی که تیمار با عصاره هیدروالکی زنجبیل باعث بهبود این پارامترها می‌شود (۲۶). نشان داده شده است که افزایش استرس اکسیداتیو منجر به تشکیل بیشتر کیست‌های تخمدانی در حیوانات با اختلال تخمدان پلی‌کیستیک می‌گردد (۴۵) و لتروزول نیز احتمالاً از این طریق در القاء سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مؤثر است (۲۵). در یک بررسی نشان داده شد که در حیوانات با اختلال تخمدان پلی‌کیستیک شاخص‌های استرس اکسیداتیو، میزان سرمی هورمون‌های تستوسترون و FSH افزایش و پروژسترون، استروژن و LH کاهش می‌یابد (۳۱). در یک بررسی نشان داده شد که کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو باعث بهبود فنوتیپ اختلال تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود (۴۶). لذا با توجه به اثرات آنتی‌اکسیداتی قوی عصاره زنجبیل و هم‌چنین نقش متفورمین در افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان بدن (۱۵ و ۱۳)، بهبود شاخص‌های تخمدان پلی‌کیستیک در حیوانات تحت تیمار با عصاره زنجبیل دور از انتظار نیست.

#### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز داروی لتروزول با ایجاد اختلال تخمدان پلی‌کیستیک باعث افزایش میزان سرمی هورمون‌های استروژن،

**REFERENCES:**

- 1.Hany L. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2010; 1(3): 117–28.
- 2.Abu Hashim H, Foda O, Ghayaty E. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2015; 94: 921-30.
- 3.Weadick CJ, Sommer RJ. Mating system transitions drive life span evolution in pristinichus nematodes. *The American Naturalist* 2016; 187(4): 517-31.
- 4.Arif M, Thakur S, CDatta K. Implication of thymoquinone as a remedy for polycystic ovary in rat. *Pharmaceutical Biology* 2016; 54(4): 674-85.
- 5.Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 5: CD003053.
- 6.Ruijin S, Xin Li, Håkan B. Promising clinical practices of metformin in women with PCOS and early-stage endometrial cancer. *Biochimica et Biophysica Acta Clinical* 2014; 2(1): 7–9.
- 7.John EN. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358(1): 47-54.
- 8.Mesbah F, Bahri A, Ghasemi E, Talaei Khozani T, Mirkhani H , Parsanezhad ME. The effects of metformin on ovum implantation and pregnancy outcome in rats with induced PCOS. *Tehran University Medical Journal* 2011; 63(3): 191-7.
- 9.Lee R. Drug treatments for polycystic ovary syndrome. *American Academy of Family Physicians* 2009; 79(8): 671-6.
- 10.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 Medica Indonesiana* 2012; 44(1): 16-22.
- 11.Ben Saha I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug?. *Molecular Cancer Therapeutics* 2010; 9(5): 1092-9.
- 12.Janet A, Rowan MB, Ch B, William M. Hague MD, Malcolm R, et al. Wanzhen gaometformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008; 258(19): 2003–15.
- 13.Rafieian-Kopaei M, Ghaed-Amini F, Nasri H. Metformin and renal protection. *Journal of Isfahan Medical School* 2014; 32(307): 1832-7
- 14.Brock B, Smidt K, Ovesen P, Schmitz O, Rungby J. Is metformin therapy for polycystic ovary syndrome safe during pregnancy?. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2005; 96(6): 410-12.
- 15.Amiri H, Mohammadi M, Sadatmand S, Taheri E. Study the chemical composition of essential oil of ginger (*Zingiber officinale*) and antioxidant and cell toxicity. *Journal of Medicinal Plants* 2016; 2(58): 89-98.
- 16.Farzin D, Fathiazad FMF. Antidepressant effect of methanolic ginger extract in diabetic mice using forced-swim test. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2013; 32(98): 208-20.
- 17.Nammi S, Sreemantula S, Roufogalis BD. Protective effects of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizome on the development of metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2009;104(5): 366-73.
- 18.Shariatzadeh S, Hasanvand A, Fallah Huseini H. The protective effect of ginger extract against bisphenol a-induced testicular toxicity in nmri mice. *Journal of Medicinal Plants* 2016; 2(58) : 151-63.
- 19.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 off spring of rats. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2015; 17(7): 74-80.
- 20.Hosseini SE, Jahandidea A, Mehrabani D. Effect of alcoholic extract of Ginger during fetal life and breastfeeding on serum level of testosterone, LH, FSH and spermatogenic cells line in male mature offspring rats. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2015; 17(1): 29-35.
- 21.Hosseini S, Khosrofarid M, Mehrabani D, Fathi A, Rafieirad M. Perinatal and neonatal effects of rhizome extract of ginger on levels of insulin and ALT, AST, ALP on adult children of first-generation female rats. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences* 2015; 7(2): 299-307.

22. Firouzbakht M, Omidvar SH, Azimi H. Comparison between ginger and vitamin B6 efficacy in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy. *Bimonthly Journal of Hormozgan University of Medical* 2008; 12(3): 175-9.
23. Al-Achi A. A current look at Ginger use. *U. S. Pharmacist* 2001; 9: HS13-8.
24. Parvizzadeh N, Sadeghi S, Irani S, Irvani A, Kalayee Z, Rahimi NA, Azadi M, et al. A Metabonomic study of the effect of methanol extract of ginger on raji cells using <sup>1</sup>HNMR Spectroscopy. *Biotechnology Research International* 2014; 2014; Article ID 572534, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/572534>
25. Aydin M, Oktar S, Ozkan OV, Alçin E, Oztürk OH, Nacar A. Letrozole induces hepatotoxicity without causing oxidative stress: the protective effect of melatonin. *Gynecological endocrinology* 2011; 27(4): 209-15.
26. Hosseini SE, Dalaeli Z. The effect of lithium carbonate on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in adult female Wistar rats. *Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2016; 19(6): 450-6.
27. Sushma R, Nazia B, Sumith M, Vasudha B. Beneficial effect of Curcumin in Letrozole induced polycystic ovary syndrome. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2016; 5(2): 116-22.
28. Sushma Reddy P, Begum N, Mutha S, Bakshi V. Beneficial effect of curcumin in letrozole induced polycystic ovary syndrome. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2016; 5(2): 116-22.
29. Poorrostami A, Farokhi F. The Effect of Hydroalcoholic extract of ginger on reproductive system of epileptic female rats treated with lamotrigine. *Qom University of Medical Sciences Journal* 2016; 10(4): 36-47.
30. Allaeian Z, Hemayatkhah Jahromi V, Jamali H, Kargar Jahromi H, Allaeian Jahromi AR. The effect of ecstasy (mdma) on the number of ovary follicles and hormonal axis of pituitary-gonadal in immature rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences* 2013; 2(4): 287-97.
31. Kafali H, Iriadam M, Ozardali I, Demir N. Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. *Archives of Medical Research* 2004; 35(2): 103-8.
32. Jelodar G, Karami E. Effect of hydroalcoholic extract of vitex agnus-castus fruit on ovarian histology in rat with induced polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2013; 15(3): 96-102.
33. Shabani T, Hosseini S. Comparison of the hydro-alcoholic extract of ginseng root with metformin in rats with polycystic ovary syndrome. *Armaghane Danesh* 2017; 21(11): 1087-99.
34. Michael LT. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World Journal of Diabetes* 2011; 2(3): 33-40.
35. Yu Y, Wong AO, Chang JP. Serotonin interferes with Ca and PKC signaling to reduce gonadotropin releasing hormone-stimulated GH secretion in gold fish pituitary cells. *General and Comparative Endocrinology* 2008; 159(1): 58-66.
36. Riyazi A, Hensel A, Bauer K, Geissler N, Schaaf S, Verspohl EJ. The effect of the volatile oil from ginger rhizomes (*Zingiber officinal*) its fraction and isolated compound on the 5-HT<sub>3</sub> receptor complex and the serotonergic system of the rat ileum. *Planta Medica* 2007; 73(4): 355-62.
37. Nazari T, Bayat R, Samiee H. Effect of Metformin on single girl with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Reproduction & Infertility* 2005; 6(2): 177-86.
38. Kumari AS, Haq A, Jaya sundaram R. Metformin monotherapy in lean women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive BioMedicine* 2005; 10(1): 100-4.
39. Oride A, Kanasaki H, Purwana IN, Miyazaki K. Effects of metformin administration on plasma gonadotropin levels in women with infertility, with an in vitro study of the direct effects on the pituitary gonadotrophs. *Pituitary* 2010; 13(3): 236-41.
40. Kurzthaler D, Hadziomerovic-Pekic D, Wildt L, Seeber BE. Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014; 12(1): 98-104.
41. Hadziomerović-Pekić D, Wildt L, Weiss JM, Moeller K, Mattle V, Seeber BE. Metformin, naltrexone, or the combination of prednisolone and antiandrogenic oral contraceptives as first-line therapy in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2010; 94(6): 2385-8.
42. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(9): 783-95.
43. Pourmatroud E, Mohammadjafari R, Roozitalab M. Comparison of metformin and simvastatin administration in women with polycystic ovary syndrome before intra-cytoplasmic sperm injection

cycle: a prospective, randomized, clinical trial study. Iranian Red Crescent Medical 2015; 17(12): e20082.

44.Saftarian L, Motahary N. Effect of Metformin prescription on pregnancy and ovulation in polycystic ovary syndrome, clomiphene citrate-resistant Shariati Hospital. Tehran University Medical Journal 2002; 61 (5): 364-70.

45.Tahmasebi F, Movahedin M, Mazaheri Z. Poly cystic ovary model as an elevated oxidative stress factor. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2015; 25(127) :82-

46.Moti M, Amini L, Mirhoseini Ardakani SS, Kamalzadeh S, Masoomikarimi M, Jafarisani M. Oxidative stress and anti-oxidant defense system in Iranian women with polycystic ovary syndrome. Iranian Journal of Reproductive Medicine 2015; 13(6): 373-8.

# Effects of Metformin and Ginger Rhizome Extract on the Pituitary - Gonad Function in Adult Female Rats With Polycystic Ovary Syndrome

Foroozandeh M<sup>1</sup>, Hosseini SE<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran, <sup>2</sup>Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Received: 16 Jun 2017

Accepted: 4 Jul 2017

## Abstract:

**Background & aim:** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common causes of infertility in women. Due to the prevalence of PCOS in worldwide, the aim of this study is defined to compare the impact of metformin with ginger on pituitary-gonad function in PCOS adult female rats

**Methods:** In this experimental study 72 adult female rats were used. The rats were divided in a control of PCOS and 7 experimental groups of PCOS receiving metformin alone at 150 mg / kg, ginger with 100, 200 and 300 mg/kg doses, and ginger with doses of 100, 200 and 300 mg/kg with metformin at a dose of 150 mg / kg. All prescriptions were performed for 28 days in a gavage. Blood samples were taken from animals to measure the FSH, LH, estrogen, progesterone and testosterone hormones, their ovaries were removed and follicular tissue sections were counted. Statistical data were analyzed using ANOVA and *t* tests.

**Results:** Letrozole induced PCOS increased follicles of atretic, testosterone, estrogen and other follicles and FSH levels at the level of  $P < 0.01$ , and metformin and ginger alone and with each other reduced the number of atretic follicles and increased other follicles and FSH levels at  $p < 0.01$ . Also, consumption of metformin and ginger significantly decreased testosterone and estrogen levels at the level of  $p < 0.01$  compared to the control group.

**Conclusion:** Administration of metformin and extract of rhizome ginger alone or with each other increases FSH and primary follicles, primary, secondary, antral, and corpuscles, and reduction of atretic follicles in animals with polycystic ovary syndrome due to letrozole administration, as well as metformin and ginger extract. There is no significant effect on the level of estrogen and testosterone hormones in these animals, while the simultaneous administration of both decreases estrogen and testosterone levels in animals with polycystic ovarian dysfunction.

**Keyword:** polycystic ovary, metformin, ginger rhizome, progesterone, testosterone, estrogen, FSH, LH.

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

Email: [ebrahim.hossini@yahoo.com](mailto:ebrahim.hossini@yahoo.com)

## Please cite this article as follows:

Foroozandeh M, Hosseini SE. Effects of Metformin and Ginger Rhizome Extract on the Pituitary - Gonad Function in Adult Female Rats With Polycystic Ovary Syndrome. *Armaghane-danesh* 2017; 22 (3): 337-349.