

بررسی اثر شربت ماءالعسل مرکب بر سندرم تخمدان پلی کیستیک القایی توسط استرادیول والرات در موش صحرایی ماده

دکتر مژگان تن ساز^{۱،۲}، دکتر مریم بهمن^{۱،۳}، دکتر محمود خدادوست^۴، دکتر سید شمس الدین اطهاری^۵،
دکتر سعادت غفارزاده^۶، دکتر حانیه کشف رودی^۱، دکتر رسول چوپانی^{۱،۲*}

۱. مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه طب سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دکترای تخصصی طب سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
۴. دانشیار گروه طب سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. استادیار گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۶. دکترای تخصصی پاتولوژی دامپزشکی، گروه دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شبستر، شبستر، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۹/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک در ۱۰-۵٪ زنان سنین باروری وجود دارد و با اختلال قاعدگی، هیپرآندروژنیسم و کیست تخمدان مشخص می‌گردد. فرآورده‌های طب سنتی ایرانی می‌تواند در درمان این سندرم، مؤثر باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر شربت ماءالعسل مرکب بر سندرم تخمدان پلی کیستیک القایی توسط استرادیول والرات در موش صحرایی ماده انجام شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی که توسط مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و در سال ۱۳۹۶ در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بر روی موش‌های صحرایی ماده انجام شد، از شربت ماءالعسل مرکب (عسل، دارچین، زعفران، خولجان، زنجبیل، هل، جوزبوا، بسباسه، مصطکی) استفاده شد. ۳۰ سر موش صحرایی ماده به ۵ گروه ۶ تایی کنترل منفی، کنترل مثبت و سه گروه درمانی (دریافت کننده ماءالعسل با دوز ۱ میلی لیتر/کیلوگرم، ماءالعسل با دوز ۲ میلی لیتر/کیلوگرم و متفورمین) تقسیم شدند. سندرم تخمدان پلی کیستیک با تزریق استرادیول والرات القاء شد. در پایان مداخله موش‌ها یوتانازی شده و اندازه‌گیری هورمون‌ها و بررسی بافت‌شناسی تخمدان انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون‌های کروسکال-والیس و آزمون تعقیبی دان-بونفرونی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در پایان مطالعه، وزن تخمدان در گروه متفورمین و ماءالعسل ۲ بالاتر از گروه بدون درمان بود. در وزن بدن و چربی دور شکمی تغییری حاصل نشد. افزایش میزان پروژسترون در هر سه گروه درمانی ($p=0/002$) و کاهش میزان استروژن در گروه متفورمین نسبت به بدون درمان ($p=0/021$)، به‌طور معناداری مشاهده شد. در بررسی نمونه‌های بافتی تخمدان، کاهش تعداد کیست‌های تخمدان در گروه ماءالعسل ۱ ($p=0/001$)، و افزایش تعداد جسم زرد و فولیکول‌های انترال در گروه‌های ماءالعسل ۱ و ۲ نسبت به گروه بدون درمان معنادار بود ($p=0/010$). تعداد فولیکول گراف در گروه‌ها تفاوت معناداری نداشت ($p=0/083$).

نتیجه‌گیری: ماءالعسل مرکب در بهبود وضعیت هورمونی و بافت‌شناسی در سندرم تخمدان پلی کیستیک به اندازه متفورمین و در مواردی بیشتر از آن مؤثر است.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، سندرم متابولیک، طب سنتی ایران، ماءالعسل

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر رسول چوپانی؛ دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۷۷۳۵۲۱؛ پست الکترونیک: rchoopani@sbmu.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک^۱ در ۱۰-۵٪ زنان در سنین باروری وجود دارد و از شایع‌ترین علل ناباروری زنان است. این سندرم در ۷۵٪ زنانی که به دلیل فقدان تخمک‌گذاری دچار ناباروری هستند، مشاهده می‌شود و با اختلال قاعدگی، هیپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی و وجود کیست‌های متعدد در تخمدان مشخص می‌گردد. سندرم تخمدان پلی کیستیک با اختلالات سوخت‌وساز و مقاومت به انسولین همراه است و ممکن است زمینه‌ساز سرطان‌های حساس به هورمون باشد (۱). زنان دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک، چه آنها که به‌طور طبیعی و چه آنها که با استفاده از روش‌های کمکی باردار می‌شوند، در معرض خطر سقط جنین هستند. در زنان دارای تخمدان پلی کیستیک، میزان سقط جنین در سه ماهه اول بارداری ۳۰-۵۰٪ و سه برابر میزان سقط در حالت معمول است. حدود ۳۶-۸۲٪ زنان دچار سقط‌های مکرر به سندرم تخمدان پلی کیستیک مبتلا هستند (۲). هدف اصلی در درمان این سندرم، تنظیم سیکل‌های قاعدگی، ایجاد تخمک‌گذاری طبیعی و در نهایت باروری است. درمان سندرم شامل رژیم غذایی کم‌کالری، ورزش، درمان دارویی (اسپیرونولاکتون، گلیتازون‌ها، کلومیفن و متفورمین) و همچنین جراحی می‌باشد که هر یک دارای عوارضی است (۱). با توجه به شیوع و اهمیت این سندرم و نقص‌ها و عوارض جانبی درمان‌های طب جدید، استفاده از روش‌های درمان جایگزین و مکمل منطقی به نظر می‌رسد (۴). بر این اساس مطالعات گیاهی متعددی برای رفع علائم کلینیکی و آزمایشگاهی این بیماری انجام گرفته که از داروهای گیاهی به‌صورت منفرد یا مرکب استفاده شده است (۵-۷).

عسل یکی از موادی است که از گذشته‌های دور به‌عنوان یک ماده دارویی مؤثر در درمان بیماری‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته است (۸، ۹). یکی از روش‌هایی که در کتب طب سنتی ایران ثبت شده، استفاده از عسل به شکل ماءالعسل است. ماءالعسل که یک لغت عربی است، در زبان فارسی «آب انگبین»، در زبان رومی «ملیپون» و در یونانی «ماءالقرطن» نام دارد (۱۰، ۱۱). برای تهیه

ماءالعسل روش‌های مختلفی در منابع طب سنتی ایران توصیه شده که در آنها میزان آب و عسل مصرفی و افزودنی‌هایی که بسته به کاربرد دارو به آن اضافه می‌شده است، متفاوت است. حکما بر اساس نوع بیماری و کاربردهای متفاوت ادویه‌هایی مانند زنجبیل، خولجان، دارچین، مصطکی، زعفران، میخک، فلفل، گلاب و هل را به فرمولاسیون ماءالعسل اضافه می‌کردند (۱۱، ۱۲). طبق متون طب سنتی، شربت ماءالعسل دارای اثراتی مانند افزایش میل و قدرت جنسی، تسهیل زایمان و ایجاد قاعدگی بوده و ادویه‌های موجود در این شربت (مانند زنجبیل، دارچین، زعفران، جوزبوا، بسباسه، مصطکی، هل و عسل) در درمان اختلالات جنسی و ناباروری مؤثر ذکر شده است (۱۷-۱۳). ماءالعسل دارای خاصیت تنقیه و تحلیل بلغم بوده و موجب دفع ماده بیماری است و در درمان بسیاری از بیماری‌های ناشی از اخلاط زائد بلغمی مؤثر است (۱۸، ۱۹). مطالعات انجام شده اثر این دارو را در بیماری‌های با پاتوفیزیولوژی غلبه بلغم مانند آسم، یبوست و زخم معده اثبات کرده است (۲۱-۱۹). با توجه به اینکه غلبه خلط بلغم در فیزیوپاتولوژی سندرم تخمدان پلی کیستیک نقش برجسته‌ای دارد، به‌نظر می‌رسد که در درمان این بیماری نیز مؤثر باشد (۲۵-۲۲). همچنین این دارو در درمانگاه‌های طب سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر شربت ماءالعسل مرکب بر سندرم تخمدان پلی کیستیک القایی توسط استرادیول والرات در موش صحرایی ماده طراحی شد.

روش کار

این مطالعه تجربی توسط مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و در سال ۱۳۹۶ در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بر روی موش‌های صحرایی ماده انجام شد.

روش تهیه و تعیین دوز فرآورده ماءالعسل مرکب

در این طرح از شربت ماءالعسل مرکب ساخت شرکت داروسازی نیاک با شماره سری ساخت ۹۷۳۰۹ استفاده شد که ترکیب عسل و عصاره گیاهان زنجبیل، دارچین، زعفران، خولجان، هل، جوز بوا، بسباسه، مصطکی

¹ Polycystic ovary syndrome

گروه کنترل منفی: حاوی ۶ سر موش دریافت‌کننده روغن کنجد (حلال استرادیول والرات)
 گروه کنترل مثبت: حاوی ۶ سر موش مبتلا به PCOs (به‌وسیله استرادیول والرات) بدون درمان
 گروه تیمار ۱: حاوی ۶ سر موش مبتلا به PCOs (به‌وسیله استرادیول والرات) همراه با درمان ماءالعسل مرکب به‌صورت خوراکی دوز ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم.
 گروه تیمار ۲: حاوی ۶ سر موش مبتلا به PCOs (به‌وسیله استرادیول والرات) همراه با درمان ماءالعسل مرکب به‌صورت خوراکی دوز ۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم.
 گروه تیمار ۳: حاوی ۶ سر موش مبتلا به PCOs (به‌وسیله استرادیول والرات) همراه با درمان ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین.
 بعد از گروه‌بندی و اطمینان از بیماری موش‌های گروه‌های ۳ و ۴، به‌مدت ۱۴ روز به‌صورت گاوآژ هر روز یک دوز مشخص شده ماءالعسل و گروه ۵ متفورمین را دریافت کردند.
 بعد از اتمام تیمار در روز ۱۷۵ام، موش‌ها جدا شده و یک هفته بعد برای مراحل بافت‌شناسی و آزمایشات به‌وسیله اثر یوتانازی شدند. نمونه‌گیری خون از قلب برای بررسی هورمونی انجام شده و بررسی هورمونی و هیستوپاتولوژی در آزمایشگاه دکتر جمالی زواره‌ای در تهران انجام شد. هورمون پروژسترون با کیت آزمایشگاهی mybiosource (Cat number:MBS762170) و استرادیول با کیت آزمایشگاهی Eliza kit 17 beta (number:ab108667) kit Abcam Estradiol اندازه‌گیری شد. چربی شکمی جدا شد، وزن چربی شکمی و تخمدان با ترازوی AND مدل GF3000 اندازه‌گیری و بافت‌های تخمدان و رحم برای مقطع‌گیری و بررسی آماده شد و توسط متخصص پاتولوژی دامپزشکی و با میکروسکوپ بیولوژی ساخت چین مدل optica, EX-30 در آزمایشگاه بررسی شد. از نظر ملاحظات اخلاقی، این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.RETECH.REC.1395.900 تأیید شد و مطابق شیوه‌نامه اخلاق در مطالعات تجربی انجام گرفت. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار

می‌باشد و در سازمان غذا و داروی وزارت بهداشت به شماره license number:S-94-0425 ثبت شده است (۲۶).

محاسبه دوز خوراکی ماءالعسل برای موش‌ها

دوز داروی تجویز شده برای انسان بالغ ۶۰ کیلوگرمی ۳۰ سی‌سی می‌باشد (۲۶) که دوز تجویز شده با توجه به وزن موش‌ها به ازای هر کیلوگرم ۱ میلی‌لیتر و برای بررسی دوز مؤثر، به ۲ دوز ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم و ۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم تعیین شد.

در این مطالعه تجربی که در فاصله تیر ماه تا شهریور ماه سال ۱۳۹۶ در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد، ۳۰ سر موش صحرایی ماده بالغ (Rat) با سن ۸-۶ هفته و وزن 20 ± 280 گرم، از انستیتو پاستور ایران خریداری و به‌مدت یک هفته به‌صورت قرنطینه برای ایجاد سازگاری با محیط نگهداری و سپس وارد مطالعه شدند. حیوانات در حیوانخانه در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۵-۴۵٪ و چرخه طبیعی روشنایی-تاریکی (۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب) در محیط مناسب نگهداری و آب لوله‌کشی و رژیم غذایی استاندارد و به میزان کافی در اختیار همه موش‌ها گرفت. برای القای سندرم تخمدان پلی کیستیک از روش القاء با هورمون استرادیول والرات (EV) استفاده شد. حیوانات انتخاب شده پس از تست اسمیر واژینال، دارای ۳ دوره متوالی منظم سیکل استروس بودند. تعداد ۲۴ سر از رت‌های ماده در مرحله استروس سیکل تولیدمثلی، دوز ۲ میلی‌گرم EV که در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن کنجد حل شده بود، به‌صورت زیرپوستی و یک‌بار تزریق در ناحیه کشاله ران، در سطح شکمی دریافت کردند. ۶ سر دیگر نیز به‌عنوان کنترل سالم در نظر گرفته شدند. پس از تزریق، تست اسمیر واژینال تا تغییرات سیکل استروس و نامنظم شدن آن و رسیدن به مرحله اسمیر واژینال شاخی پایدار (PVC)^۱ که معمولاً ۶۰ روز پس از تزریق EV بود، ادامه پیدا کرد. پس از سپری شدن ۶۰ روز، رت‌ها به ۵ گروه تقسیم شدند:

¹ Persistent Vaginal Cornification

آماري SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون‌های کروسکال-والیس و آزمون تعقیبی دان-بونفرونی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی وزن بدن، وزن تخمدان و چربی شکمی

بررسی وزن بدن، وزن تخمدان و اندازه‌گیری میزان چربی شکمی در موش‌ها انجام شد. به‌منظور مقایسه وزن بدن موش‌ها در گروه‌های مورد بررسی از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج آن، اختلاف معناداری بین وزن بدن موش‌های ۵ گروه مشاهده نشد ($p=0/09$). برای مقایسه چربی شکمی موش‌ها در گروه‌های مورد بررسی، از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج آن، اختلاف معناداری بین چربی شکمی موش‌های ۵ گروه مشاهده شد ($p=0/006$) که با توجه به نتایج آزمون دان-بونفرونی این اختلاف مربوط به گروه سالم و متفورمین ($p<0/001$)، گروه سالم و ماءالعسل ۲ ($p=0/009$)، سالم و ماءالعسل ۱ ($p=0/013$) و گروه سالم و بدون درمان ($p=0/011$) بود؛ به‌طوری‌که

میانگین چربی شکمی موش‌های گروه سالم به‌طور معناداری کمتر از میانگین چربی شکمی چهار گروه دیگر بود، درحالی‌که بین گروه‌های درمان با یکدیگر و گروه‌های درمان با بدون درمان اختلاف معناداری وجود نداشت ($p>0/05$).

برای مقایسه وزن تخمدان موش‌ها در گروه‌های مورد بررسی، از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج آن، اختلاف معناداری بین وزن تخمدان موش‌های ۵ گروه مشاهده شد ($p=0/004$) و با توجه به نتایج آزمون دان-بونفرونی این اختلاف مربوط به گروه سالم و بدون درمان ($p=0/001$)، متفورمین و بدون درمان ($p=0/003$) و گروه بدون درمان و ماءالعسل ۲ ($p=0/005$) بود؛ به‌طوری‌که میانگین وزن تخمدان موش‌های گروه بدون درمان به‌طور معناداری کمتر از میانگین وزن تخمدان سه گروه سالم، متفورمین و ماءالعسل ۱ بود، درحالی‌که بین گروه‌های درمانی اختلاف معناداری وجود نداشت ($p>0/05$). مقایسه وزن بدن، وزن تخمدان و چربی شکمی پس از مداخله در گروه‌های مطالعه در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- مقایسه وزن بدن، وزن تخمدان و چربی شکمی پس از مداخله در گروه‌های مطالعه

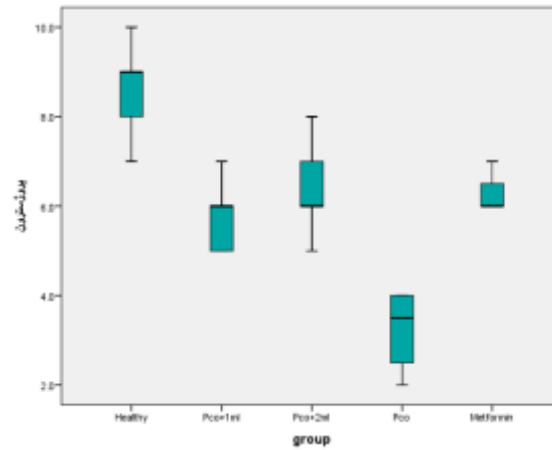
گروه	وزن (گرم)		
	وزن بدن	وزن تخمدان	وزن چربی شکمی
گروه سالم	۲۰۸/۶۶±۲۸/۱۱	۰/۱۸±۰/۰۰۸	۰/۰۰±۰/۰۰
گروه بدون درمان	۲۰۰/۸۳±۱۰/۳۲	۰/۱۲±۰/۰۰۲	۳/۷۰±۱/۲۰
ماءالعسل ۱	۲۲۵/۵۰±۱۴/۴۸	۰/۱۶±۰/۰۰۳	۳/۵۹±۲/۳۳
ماءالعسل ۲	۲۳۴/۴۰±۳۷/۱۶	۰/۱۸±۰/۰۰۲	۳/۹۹±۱/۳۶
متفورمین	۱۹۹/۴۰±۲۶/۲۰	۰/۲۱±۰/۰۰۸	۶/۰۲±۲/۵۳
سطح معنی‌داری	۰/۰۹	۰/۰۰۴	۰/۰۰۶

* آزمون کروسکال والیس، اعداد بر اساس میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

بررسی هورمون‌های تخمدان

به‌منظور مقایسه پروژسترون در گروه‌های مورد بررسی، از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج آن، اختلاف معناداری بین پروژسترون موش‌های ۵ گروه مشاهده شد ($p=0/002$) و با توجه به نتایج آزمون دان-بونفرونی این اختلاف مربوط به گروه سالم و متفورمین ($p=0/019$)، گروه متفورمین و بدون درمان ($p=0/003$)، گروه ماءالعسل ۲ و بدون درمان

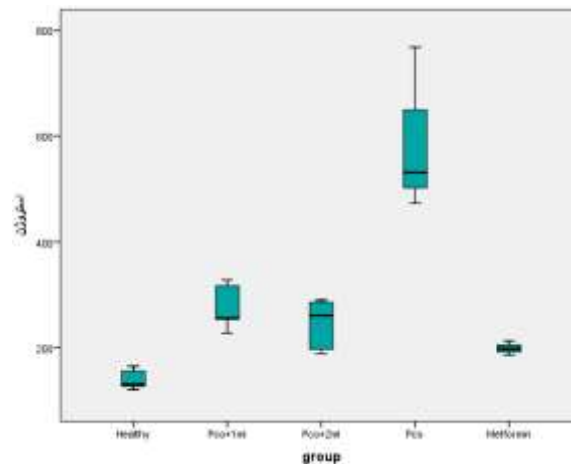
($p=0/001$)، گروه ماءالعسل ۱ و بدون درمان ($p=0/007$)، گروه سالم و بدون درمان ($p<0/001$)، گروه ماءالعسل ۲ و سالم ($p=0/01$) و گروه سالم و ماءالعسل ۱ ($p=0/001$) بود و بین گروه‌های درمانی اختلاف معنادار نبود ($p>0/05$). مقایسه میزان پروژسترون پس از مداخله در گروه‌های مطالعه در نمودار ۱ آمده است.



نمودار ۱- مقایسه میزان پروژسترون پس از مداخله در گروه‌های مطالعه

درمان $(p=0/00)$ ، گروه ماءالعسل ۲ و سالم $(p=0/022)$ و گروه ماءالعسل ۱ و سالم $(p=0/004)$ بود و بین گروه متفورمین با سالم و بین گروه‌های درمانی اختلاف معنادار نبود. تغییرات استرادیول پس از مداخله در گروه‌های مطالعه در نمودار ۲ آمده است.

به‌منظور مقایسه استروژن در گروه‌های مورد بررسی از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج آن، اختلاف معناداری بین استروژن موش‌های ۵ گروه مشاهده شد $(p=0/002)$ و با توجه به نتایج آزمون دان-بونفرونی این اختلاف مربوط به گروه متفورمین و بدون درمان $(p=0/021)$ ، گروه سالم و بدون



نمودار ۲- مقایسه میزان استرادیول پس از مداخله در گروه‌های مطالعه

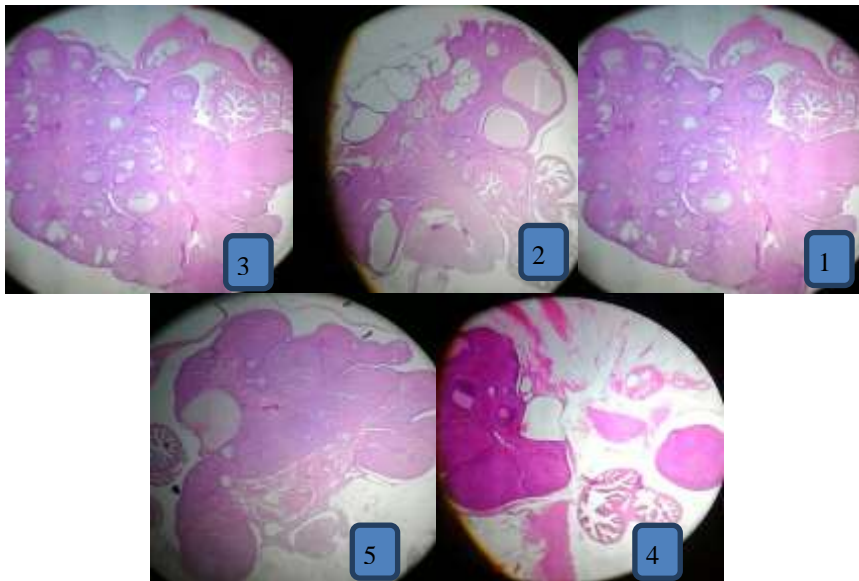
به‌منظور مقایسه تعداد جسم زرد موش‌ها در گروه‌های مورد بررسی از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج این آزمون، اختلاف معناداری بین تعداد جسم زرد موش‌های ۵ گروه مشاهده شد $(p=0/010)$ و با توجه به نتایج آزمون دان-بونفرونی، این اختلاف مربوط به گروه ماءالعسل ۱ و بدون درمان $(p=0/011)$ ، گروه سالم و بدون درمان $(p=0/006)$ و گروه ماءالعسل ۲ و بدون درمان $(p=0/006)$ بود.

بررسی پاتولوژی تخمدان‌ها

به‌منظور مقایسه تعداد کیست‌های تخمدان در گروه‌های مورد بررسی از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج آن، اختلاف معناداری بین تعداد کیست‌های تخمدان موش‌های ۵ گروه مشاهده شد $(p=0/004)$ و با توجه به نتایج آزمون دان-بونفرونی، این اختلاف مربوط به گروه ماءالعسل ۱ و بدون درمان $(p=0/001)$ و گروه سالم و بدون درمان $(p=0/001)$ بود.

به منظور مقایسه تعداد فولیکول گراف موش‌ها در گروه‌های مورد بررسی از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج این آزمون، اختلاف معناداری بین تعداد فولیکول گراف موش‌های ۵ گروه مشاهده نشد ($p=0/083$). به منظور مقایسه فولیکول آنترال موش‌ها در گروه‌های مورد بررسی از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد که با توجه به نتایج این آزمون، اختلاف معناداری بین فولیکول آنترال موش‌های ۵ گروه مشاهده

شد ($p=0/039$) و با توجه به نتایج آزمون دان-بونفرونی، این اختلاف مربوط به گروه ماءالعسل ۱ و بدون درمان ($p=0/031$)، گروه سالم و بدون درمان ($p=0/029$)، گروه ماءالعسل ۲ و گروه ماءالعسل ۱ ($p=0/028$) و گروه ماءالعسل ۲ و سالم ($p=0/026$) بود و بین متفورمین و ماءالعسل اختلاف معنادار نبود. نمونه پاتولوژی تخمدان پس از درمان در شکل ۱ و مقایسه پاتولوژی نمونه‌های بافتی تخمدان در جدول ۳ آمده است.



شکل ۱- نمونه هسیتوپاتولوژی تخمدان پس از درمان. ۱. گروه سالم: فولیکول کیستیک ۰، فولیکول آنترال ۵، فولیکول گراف ۴، جسم زرد ۳، ۲. گروه بدون درمان: فولیکول کیستیک ۱۱، فولیکول آنترال ۱، فولیکول گراف ۰، جسم زرد ۰، ۳. گروه ماءالعسل ۱: فولیکول کیستیک ۰، فولیکول آنترال ۵، فولیکول گراف ۱، جسم زرد ۱، فولیکول آنترال ۱، فولیکول کیستیک ۰، ۴. گروه ماءالعسل ۲: فولیکول کیستیک ۱، فولیکول آنترال ۲، فولیکول گراف ۰، جسم زرد ۳، ۵. گروه متفورمین: فولیکول کیستیک ۱، فولیکول آنترال ۲، فولیکول گراف ۰، جسم زرد ۳

جدول ۳- مقایسه پاتولوژی تخمدان پس از مداخله در گروه‌های مطالعه

تعداد فولیکول آنترال (میانگین \pm انحراف معیار)	تعداد فولیکول گراف (میانگین \pm انحراف معیار)	تعداد جسم زرد (میانگین \pm انحراف معیار)	تعداد کیست (میانگین \pm انحراف معیار)	متغیر گروه
۴/۷۵ \pm ۲/۰۶	۱/۵۰ \pm ۱/۷۳	۴/۷۵ \pm ۱/۵۰	۰/۰۰ \pm ۰/۰۰	گروه سالم
۲/۰۰ \pm ۱/۴۱	۰/۶۰ \pm ۰/۸۹	۰/۰۰ \pm ۰/۰۰	۸/۰۰ \pm ۲/۰	گروه بدون درمان
۴/۵۰ \pm ۱/۰۰	۱/۷۵ \pm ۰/۹۵	۴/۲۵ \pm ۱/۲۵	۰/۰۰ \pm ۰/۰۰	ماءالعسل ۱
۱/۷۵ \pm ۰/۹۵	۰/۰۰ \pm ۰/۰۰	۵/۲۵ \pm ۲/۰۶	۱/۵۰ \pm ۱/۲۹	ماءالعسل ۲
۴/۰۰ \pm ۱/۴۱	۰/۵۰ \pm ۰/۷۰	۲/۰۰ \pm ۱/۴۱	۱/۰۰ \pm ۱/۴۱	متفورمین
۰/۰۳	۰/۸۳	۰/۰۱	۰/۰۰۴	سطح معنی‌داری

* آزمون کروسکال والیس

بحث

در مطالعه حاضر اثر مقایسه‌ای شربت ماء‌العسل و متفورمین بر تعداد فولیکول‌ها و هورمون‌های تخمدانی مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج به‌دست آمده، در گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه سالم، فولیکول‌های آنترال و جسم زرد به‌طور معناداری کمتر و تعداد کیست‌ها به‌طور معناداری بیشتر بود. همچنین در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، تیمار موش‌های صحرائی با غلظت‌های مذکور ماء‌العسل، موجب افزایش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های آنترال و جسم زرد شد که در گروه متفورمین تفاوت معناداری مشهود نبود. در کاهش تعداد کیست‌ها در مقایسه بین گروه ماء‌العسل ۱ با گروه بدون درمان تفاوت معناداری وجود داشت. بنابراین ماء‌العسل در مقایسه با متفورمین باعث کاهش بیشتر کیست و افزایش جسم زرد شده بود. همچنین تفاوت معنی‌دار در گروه‌های ماء‌العسل ۱ و ۲ میلی‌لیتر در مقایسه با گروه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نشان‌دهنده بهبود علائم پاتولوژیک با درمان بود. در بررسی هورمون‌های تخمدان تیمار موش‌های صحرائی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک با غلظت‌های مذکور، ماء‌العسل و متفورمین موجب افزایش معنی‌دار هورمون پروژسترون در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک شد. در هر سه گروه درمانی میزان استروژن نسبت به گروه بدون درمان کمتر بود که در مقایسه گروه متفورمین با بدون درمان این اختلاف معنادار بود.

در مطالعه نابیونی و همکاران (۲۰۱۵)، رت‌های مبتلا به PCOs القایی با استرادیول والرات با کورکومین درمان شدند که موجب افزایش هورمون‌های FSH و پروژسترون و کاهش LH، استرادیول و تستوسترون شد. همچنین فولیکول‌های بدوی کاهش و اجسام زرد افزایش داشتند که با نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر هم‌سو بود (۲۷).

در مطالعه کریمی و همکاران (۲۰۱۶) تجویز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره گرده خرما در رت‌های مبتلا به PCOs القایی توسط استرادیول والرات موجب

افزایش هورمون‌های FSH و پروژسترون و کاهش LH و استرادیول شد. همچنین در بررسی هیستولوژیک تخمدان در گروه درمان، کاهش معنادار کیست‌های فولیکولی و افزایش فولیکول‌های اولیه، آنترال، فولیکول گراف و تعداد جسم زرد نسبت به گروه بدون درمان مشاهده شد (۲۸). در مطالعه ساسیکالا و همکار (۲۰۰۹) القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک توسط لتروزول در موش‌های صحرائی موجب کاهش رشد و نمو فولیکول‌ها نسبت به گروه کنترل شد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۹).

در مطالعات انجام شده تجویز دارچین موجب بهبود علائم بیماران مبتلا به PCOs و وضعیت هورمونی آنان شده است (۳۰). همچنین بر شاخص‌های سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین در این بیماران مانند FBS، HOMA-IR¹، LDL مؤثر بوده است (۳۱). شمس و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که عصاره شیرین‌بیان در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موجب کاهش معنی‌دار میزان هورمون‌های تستوسترون و استروژن در گروه درمان نسبت به گروه PCOs می‌شود. همچنین اووسیت‌های بالغ، درصد لقاح، جنین‌های دو سلولی و تعداد بلاستوسیست‌ها در گروه‌های درمانی نسبت به PCOs افزایش معنی‌دار نشان داده است (۳۲). نتایج حاصل از این تحقیقات به اثرات فیتواستروژنی و خواص آنتی‌اکسیدانی گیاه شیرین‌بیان تکیه دارند. از آنجا که زنجبیل، دارچین، هل و زعفران موجود در ماء‌العسل دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشند، اثرات این دارو در تنظیم هورمونی و اصلاح هیستوپاتولوژی تخمدانی در این مطالعه را می‌توان به خاصیت آنتی‌اکسیدانی اجزای آن مربوط دانست (۳۳). در برخی مطالعات نشان داده شده که ترکیبات فلاونوئیدی موجب تنظیم هورمون‌های تخمدانی می‌شوند. احتمالاً این ترکیبات بر کاهش گنادوتروپین‌ها و عملکرد برخی از آنزیم‌ها در مسیر سنتز استروئید تأثیر گذاشته و باعث کاهش ترشح استروژن و پروژسترون می‌شوند (۳۴-۳۶). همچنین فلاونوئیدها می‌توانند به‌طور رقابتی

¹ homeostatic model assessment insulin resistance

اتصال Flunitrazepam - که یک مشتق بنزودیازپین است - را به جایگاه گیرنده GABA مهار کرده و از این طریق باعث کاهش ترشح LH شوند (۳۷). زنجبیل، دارچین و هل که از مواد سازنده ماءالعسل مرکب هستند، حاوی فلاونوئید می‌باشند و می‌توان تأثیر دارو بر محور هورمونی هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان را مکانیسم تغییرات هورمونی در مطالعه حاضر دانست. در مطالعه مختاری و همکاران (۲۰۱۴)، عصاره هیدروالکلی زعفران سبب افزایش فولیکول بالغ در موش‌های ماده شد. مکانیسم این اثر، تغییرات هورمونی ایجاد شده به‌وسیله زعفران گزارش شده است. در مطالعه حاضر نیز تعداد فولیکول‌های انترال و جسم زرد در گروه تحت درمان با ماءالعسل (حاوی زعفران) افزایش یافت (۳۴). در مطالعه پویان‌منش و همکاران (۲۰۱۳) نیز درمان با زهر زنبور عسل موجب افزایش جسم زرد و کاهش آنتی‌مولارین در رت‌های مبتلا به PCOS نسبت به گروه کنترل شد (۳۸).

در فصل ۲۱ از کتاب قانون در طب، علائمی مانند تأخیر پرپود و کیست‌های صلب و سخت تخمدان تحت عنوان احتباس طمث بحث شده است که با علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک قابل تطبیق است (۶، ۱۴، ۲۲). مهم‌ترین علت احتباس طمث، تغییر مزاج رحم و تخمدان‌ها و ایجاد سوءمزاج سرد در آنهاست که در بسیاری از موارد به‌علت تجمع ماده بلغمی در رحم و تخمدان‌ها می‌باشد (۲۳، ۳۹). بنابراین گیاهانی که دارای مزاج گرم و خاصیت تحلیل و دفع بلغم باشند، در درمان این بیماری مؤثر می‌باشند (۶، ۷). حکمای طب سنتی ایرانی از عسل در درمان بیماری‌ها به شکل‌های مختلفی استفاده می‌کردند. در موارد بسیاری عسل به شکل ماءالعسل استفاده شده است. ماءالعسل مقوی اعضای سرد و برطرف‌کننده سوءمزاج سرد اعضاء و بدن است و موجب برقراری قاعدگی می‌شود. همچنین دارای خاصیت تنقیه و تحلیل بلغم بوده و موجب دفع ماده بیماری است و در درمان بسیاری از بیماری‌های ناشی از اخلاط زائد بلغمی مؤثر است (۱۱، ۱۴، ۱۸، ۱۹). اجزای ماءالعسل مرکب نیز هر یک دارای خواص مشابه ترکیب هستند. عسل دارای مزاج گرم و خشک،

موجب تنقیه و پاک‌سازی بلغم، مقوی نیروی جنسی و برقرار کننده حیض است. زعفران دارای مزاج گرم و خشک، مقوی نیروی جنسی، موجب تحلیل خلط بلغم و از بین برنده سفتی و سختی رحم و تخمدان است. دارچین دارای مزاج گرم و خشک، مقوی نیروی جنسی و برقرارکننده حیض است. زنجبیل دارای مزاج گرم و خشک، مقوی نیروی جنسی و موجب خروج اخلاط زائد و رفع ورم سرد خصوصاً از اندام‌های تناسلی است. خولنجان دارای مزاج گرم و خشک و مقوی نیروی جنسی است. هل با مزاج گرم و خشک و دارای خاصیت تحلیل است. جوز بوا دارای مزاج گرم و خشک، مقوی نیروی جنسی و دستگاه هاضمه است و در رفع ورم‌های اعضاء کاربرد دارد. بسباسه دارای مزاج گرم و خشک بوده و دارای خواص تقویت نیروی جنسی، تقویت رحم و رفع سوءمزاج سرد و رطوبی آن، زیاد کننده منی و کمک به باروری است. مصطکی دارای مزاج گرم و خشک و خاصیت تقویت گوارش، کبد، مغز و قلب بوده و در تقویت رحم و تحلیل رطوبات آن و نیز برطرف کردن ورم‌های سرد رحم مفید است (۱۵، ۴۰). اثرات گوارشی مصطکی در درمان سوءهاضمه، زخم پپتیک و یبوست در مطالعات اثبات شده است (۱۸، ۲۰، ۴۱). بنابراین ماءالعسل مرکب با داشتن عسل و سایر مفردات با مزاج گرم و خشک، مقوی نیروی جنسی و نیز خاصیت تنقیه و تحلیل دارای خاصیت ضدبلغم بوده و اثرات درمانی آن در بیماری‌هایی با منشأ بلغم اثبات شده است (۱۹، ۲۱)، بنابراین می‌تواند در رفع جنبه‌های مختلف PCOS نیز مؤثر باشد. تخمدان‌ها در PCOS دچار افزایش حجم، سفتی و سختی می‌شوند که بر طبق منابع طب سنتی در گروه ورم‌های تخمدان دسته‌بندی می‌شود (۳۹). ماءالعسل دارای خاصیت تحلیل است که باعث رفع ورم تخمدان‌ها و سفتی و بزرگی آنها می‌شود (۴۰). در مکانیسم ورم تخمدان ماده بلغمی دخیل است. از راه‌های درمانی این بیماری خارج کردن ماده بیماری و بلغم از بدن است. ماءالعسل دارای خاصیت تنقیه، پاک‌سازی و خارج کردن ماده مرض است و می‌تواند در رفع علت این بیماری مؤثر باشد (۱۸).

عظیمی و همکاران (۲۰۱۴) اثرات ضد استرس اکسیداتیو، افزایش حساسیت به انسولین و ضد التهابی در زعفران، دارچین، زنجبیل و هل به اثبات رسید (۳۳). بنابراین با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی اثبات شده در اجزاء ماءالعسل مرکب، می‌توان اثرات درمانی آن در PCOS را توجیه کرد. با توجه به موارد فوق می‌توان گفت که ماءالعسل مرکب دارای ترکیباتی است که می‌تواند در درمان جنبه‌های متعددی از بیماری PCOS مفید باشد. مطالعه حاضر اولین مطالعه در مورد اثر ماءالعسل در PCOS و تأمین مدارک و شواهد بر آن است و می‌تواند مقدمه‌ای بر کارآزمایی بالینی در این زمینه باشد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، عدم بررسی اثر ماءالعسل در باروری در رت‌ها و تأثیر آن بر سندرم متابولیک در این بیماری بود. همچنین مطالعات دقیق‌تر هیستوپاتولوژی در پژوهش‌های بعدی پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر ماءالعسل مرکب در درمان جنبه‌های مختلف بیماری PCOS و فیزیوپاتولوژی این سندرم اثراتی برابر با متفورمین و در مواردی بهتر از آن داشت. به نظر می‌رسد برنامه‌ریزی برای مطالعات انسانی در اثبات استفاده از این فرآورده طب سنتی ایرانی در درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کمک‌کننده است.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد ۹۳۱۰ می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌شود. از نظر تعارض منافع، در این مقاله هیچ گونه تعارض منافی وجود نداشت.

مکانیسم ایجاد PCOS ناشناخته است. عوامل ژنتیک و محیطی در آن دخیل شناخته شده‌اند (۴۲). التهاب نقش مهمی در ایجاد این بیماری دارد و استرس اکسیداتیو عامل مؤثری در تغییر ساختار فولیکولی، پرولیفراسیون و هیپرپلازی مزانشیم تخمدان است؛ بنابراین داروهای ضد التهاب و آنتی‌اکسیدان از جمله درمان‌های این بیماری شناخته شده‌اند (۲۷، ۲۸، ۴۳). عسل دارای خاصیت آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب و ضدباکتری است که با اثر روی رسپتورهای سیستم اتونوم اعمال می‌شود (۴۴، ۴۵). دارچین با اثر روی فاکتورهای التهابی مانند IL-6، IL-8 و TNF- α دارای خاصیت ضد التهاب است (۴۶). در مطالعه هانگ و همکاران (۲۰۱۲) تجویز عصاره آبی دارچین در موش به‌طور قابل توجهی سطح سرمی TNF- α و IL-6 را کاهش داده و موجب کاهش تولید لیپوساکارید ناشی از تومور شد (۴۷). خاصیت ضد التهابی زنجبیل با اثر مستقیم بر IL-4، IL-5، IL-8 در مطالعات اثبات شده است (۴۸). جوزبوا و بسباسه دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی، ضد التهاب، ضد تومور و ضد دیابت بوده و اثرات حفاظتی بر کبد و مغز دارند. همچنین اثرات ضد آلرژی و پیشگیری‌کننده این گیاه از آسم در مطالعات حیوانی اثبات شده است (۵۲-۴۹). در مطالعه تاج‌الدین و همکاران در سال ۲۰۰۵ عصاره الکلی جوزبوا موجب بهبود فعالیت‌های جنسی در رت‌های نر شد که به اثر این گیاه در تحریک عصبی رت‌ها نسبت داده شد (۵۳). مصطکی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب، ضد میکروب، ضد قارچ و ضد سرطان بوده و با کاهش لیپیدها موجب حفاظت از قلب می‌شود (۵۴، ۵۵). در مطالعات، مصطکی دارای اثرات گوارشی مانند درمان بیماری کرون و زخم پپتیک بوده است (۵۶). همچنین اثرات این گیاه در بهبود ضایعات پوستی لیشمانیا و واژینیت تریکومونایی اثرات ضد انگلی آن را به اثبات رسانده است (۵۷). در مطالعه

1. Brock B, Smidt K, Ovesen P, Schmitz O, Rungby J. Is metformin therapy for polycystic ovary syndrome safe during pregnancy?. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2005; 96(6):410-2.
2. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(2):524-9.
3. Cristello F, Cela V, Artini PG, Genazzani AR. Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology* 2005; 21(6):340-52.
4. Sayehmiri F, Kiani F, Maleki F, Ahmadi M, Shohani M. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(115):11-21.
5. Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, Nasimi Doost Azgomi A, Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *DARU* 2019; 27(2):863-77.
6. Bahman M, Hajimehdipoor H, Bioos S, Hashem-Dabaghian F, Afrakhteh M, Tansaz M. Effect of Aslgh Capsule, a Traditional Compound Herbal Product on Oligomenorrhea in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Three-Arm, Open-label, Randomized, Controlled Trial. *Galen Medical Journal* 2019; 8:1261.
7. Naeimi SA, Hajimehdipoor H, Saber S. Comparing the Effect of Nigella sativa oil Soft Gel and Placebo on Oligomenorrhea, Amenorrhea and Laboratory Characteristics in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome, a Randomized Clinical Trial. *Research Journal of Pharmacognosy* 2020; 7(1):49-59.
8. Zumla A, Lulat A. Honey-a remedy rediscovered. *J Roy Soc Med* 1989; 82(7):384-5.
9. Najafi M, Gharakhani A, Ghavemi H, Eteraf Oskouei T. Protective effect of natural honey applied during ischemia and reperfusion on infarct size in ischemic heart. *Physiology and Pharmacology* 2007; 11(3):238-43.
10. Bioos S. Infertility and contraception in Iranian traditional medicine. 1th ed. qom: esmailian; 1389. P. 220.
11. Chaghmini M. *Qanoonche fi al-Tib*. 1th ed. Tehran: Abazh; 2010. P. 346.
12. Tonkaboni M. *Tohfeh al-momenin*. 1th ed. Tehran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2007. P. 765.
13. Arzani M. *Tebb-E-Akbari*. 1th ed. Qom: Jalal al- Din; 2008. P. 910.
14. Avicenna. *Qanun fi al -Tibb* 1th ed. Beirut: Dar Ehia Al-Tourath Al-Arabi; 2005.
15. Aghili Khorasani M. *Makhzan-al-Advia*. 2th ed. Tehran: Research Institute for Islamic and Complementary Medicine, Iran University of Medical Sciences; 2010.
16. Al-Nafis I. *Al-Shamel fi Sanaat Al-Tebieh*. 1th ed. Tehran: Central Library of University of Tehran Publications; 2013. P. 274.
17. Mahroozade S, Sohrabvand F, Bios S, Nazem I, Nazari SM, Dabaghyan FH, Taghavi Shirazi M, Iranzad Asl M. Male infertility in Iranian traditional medicine, causes, treatment and compares it with modern medicine. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 18(183):1-11.
18. Iqbal SF, Parray SA, Wadud A, Jahan N. Concept Of Gastric Ulcer (qarhe medah) In Unani System Of Medicine: A Review. *International Journal of Industrial Pharmacy and Bio Sciences* 2012; 1:132-43.
19. Monis M, Sofi G, Baig Z, Ahmad P. Role of Ilaj bid Dawa with Rationalising of Usoole Ilaj in the Treatment of Falij-A Pharmacological Perspective. *International Journal of Pharmaceutics & Pharmacology* 2017; 1(4):119-26.
20. Motaharifard MS, Jafari Z, Paknejad MS, Oveidzadeh L, Karimi M. Prevention and treatment of constipation in children from the perspective of Iranian traditional medicine. *Journal of integrative medicine* 2016; 14(6):429-35.
21. Sadr S, Kaveh N, Choopani R, Kaveh S, Dehghan S. Effect of Exercise on Asthma from Iranian Traditional Medicine Perspective. *Traditional and Integrative Medicine* 2019.
22. Bahman M, Tansaz M. A review on Iranian Traditional Medicine about Leech Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *Iran J of Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(6):75-84.
23. Bahman M, Bioos S, Hajimehdipoor H, Hashem-Dabaghian F, Afrakhteh M, Tansaz M. A study on the frequency of common symptoms of humors excess and uterine temperament in patients with oligomenorrhea. *INDO American Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 5(1):592-9.
24. Firdose KF, Shameem I. An approach to the management of poly cystic ovarian disease in Unani system of medicine: A review. *Int j appl res* 2016; 2(6):585-90.
25. Majeedi SF, Shameem I, Roqaiya M. Efficacy of Asparagus recemosus (Satavar) in stimulating follicular growth and ovulation in anovulatory infertility: a randomized controlled trial. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 2016; 5(2):310-6.
26. Sadr S, Kaveh S, Choopani R, Bayat H, Mosaddegh M. Efficacy and Safety of Iranian Poly Herbal Formulation (Compound Honey Syrup) in Pediatric Patients with Mild to Moderate Asthma: A Randomized Clinical Trial. *Galen Medical Journal* 2017; 6(4):291-301.
27. Nabiuni M, Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh L. The effect of curcumin on the estradiol valerate-induced polycystic ovary in rats. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2015; 18(6):515-23.



28. Karimi Jashni H, Kargar Jahromi H, Bagheri Z. The effect of palm pollen extract on polycystic ovary syndrome (POS) in rats. *Int J Med Res Health Sci* 2016; 5(5):317-21.
29. Sasikala SL, Shamila S. Unique rat model exhibiting biochemical fluctuations of letrozole induced polycystic ovary syndrome and subsequent treatment with allopathic and ayurvedic medicines. *Journal of Cell and Tissue Research* 2009; 9(3):2013.
30. Wang JG, Anderson RA, Graham III GM, Chu MC, Sauer MV, Guarnaccia MM, et al. The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertility and sterility* 2007; 88(1):240-3.
31. Hajimonfarednejad M, Nimrouzi M, Heydari M, Zarshenas MM, Raei MJ, Jahromi BN. Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Phytotherapy Research* 2018; 32(2):276-83.
32. Shamsi M, Nejati V, Najafi G. Therapeutic effects of Licorice extract on in vitro maturation and in vitro fertilization in Mice model of polycystic ovary syndrome. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2016; 25(132):113-21.
33. Azimi P, Ghiasvand R, Feizi A, Hariri M, Abbasi B. Effects of cinnamon, cardamom, saffron, and ginger consumption on markers of glycemic control, lipid profile, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes patients. *The review of diabetic studies: RDS* 2014; 11(3):258-66.
34. Mokhtari M, Ebrahimipour MR, Harfsheno S. The effects of alcoholic extract of *Marrubium vulgare* on hormonal parameters in female rat model of polycystic ovarian syndrome. *Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch* 2014; 24(2):74-80.
35. Jowhari H, Yazdanpour F. Effects of hydro-alcoholic seed extract of *Coriandrum sativum* L. on pituitary-ovary hormones in rat. *Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch* 2013; 22(4):237-43.
36. Hosseini SE, Shariaty M, Tavakoli H. The effect of ethanol extracts of hops on sexual hormone levels and ovarian follicles numbers in Syrian adult mice. *Journal of Animal Physiology and Development* 2014; 7(26):13-19.
37. Amini L, Tehranian N, Movahedin M, Ramezani TF. Effect of *Calligonum Comosum* on Ovarian Histology of Polycystic Ovary Mouse Model. *Journal of Medicinal Plants* 2015; 4(56):115-22.
38. Pouyanmanesh F, Nabiuni M, Nasri S, Nazari Z, Karimzadeh L. The effect of honey bee venom on levels of lipids and anti-mullerian hormone in a rat with polycystic ovarian syndrome. *KAUMS Journal (FEYZ)* 2013; 17(3):239-46.
39. Hafeel MH, Mobeen A, Rizwana AA, Ali M. Concept of Peptic Ulcer in Unani Medicine: A Comprehensive Appraisal. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research* 2018; 5(5):184-8.
40. Aghili Khorasani M. *Gharabadin-e-Kabir*. 1st ed. Tehran: Research Institute for Islamic and Complementary Medicine. Research Institute for Islamic and Complementary Medicine, Tehran University of Medical Sciences; 2012.
41. Babaeian M, Naseri M, Kamalinejad M, Ghaffari F, Emadi F, Feizi A, et al. Herbal remedies for functional dyspepsia and traditional Iranian medicine perspective. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2015; 17(11).
42. Bahman M, Hajimehdipour H, Afrakhteh M, Bioos S, Hashem-Dabaghian F, Tansaz M. The Importance of Sleep Hygiene in Polycystic Ovary Syndrome from the View of Iranian Traditional Medicine and Modern Medicine. *Int J Prev Med* 2018; 9:87.
43. Zafari Zangeneh F, Abdollahi A, Naghizadeh MM, Bagheri M. A low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome: Role of interleukin-1 alpha, 1 beta, 17A and TNF α . *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 17(135):9-15.
44. Liu JR, Ye YL, Lin TY, Wang YW, Peng CC. Effect of floral sources on the antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of honeys in Taiwan. *Food Chemistry* 2013; 139(1-4):938-43.
45. Owoyele BV, Oladejo RO, Ajomale K, Ahmed RO, Mustapha A. Analgesic and anti-inflammatory effects of honey: the involvement of autonomic receptors. *Metabolic brain disease* 2014; 29(1):167-73.
46. Veilleux MP, Grenier D. Determination of the effects of cinnamon bark fractions on *Candida albicans* and oral epithelial cells. *BMC complementary and alternative medicine* 2019; 19(1):1-2.
47. Hong JW, Yang GE, Kim YB, Eom SH, Lew JH, Kang H. Anti-inflammatory activity of cinnamon water extract in vivo and in vitro LPS-induced models. *BMC complementary and alternative medicine* 2012; 12(1):237-45.
48. Podlogar JA, Verspohl EJ. Antiinflammatory Effects of Ginger and Some of its Components in Human Bronchial Epithelial (BEAS-2B) Cells. *Phytotherapy Research* 2012; 26(3):333-6.
49. Abourashed EA, El-Alfy AT. Chemical diversity and pharmacological significance of the secondary metabolites of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). *Phytochemistry Reviews* 2016; 15(6):1035-56.
50. Asgarpanah J, Kazemivash N. Phytochemistry and pharmacologic properties of *Myristica fragrans* Hoyutt.: A review. *African Journal of Biotechnology* 2012; 11(65):12787-93.
51. Narasimhan B, Dhake AS. Antibacterial principles from *Myristica fragrans* seeds. *Journal of medicinal food* 2006; 9(3):395-9.
52. Thuong PT, Hung TM, Khoi NM, Nhung HT, Chinh NT, Quy NT, et al. Cytotoxic and anti-tumor activities of lignans from the seeds of Vietnamese nutmeg *Myristica fragrans*. *Archives of pharmacal research* 2014; 37(3):399-403.

53. Tajuddin, Ahmad S, Latif A, Qasmi IA, Amin KM. An experimental study of sexual function improving effect of *Myristica fragrans* Houtt.(nutmeg). *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2005; 5(1):16-23.
54. Paraschos S, Mitakou S, L Skaltsounis A. Chios gum mastic: a review of its biological activities. *Current medicinal chemistry* 2012; 19(14):2292-302.
55. Nahida AS, Siddiqui AN. *Pistacia lentiscus*: A review on phytochemistry and pharmacological properties. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012; 4(4):16-20.
56. Kakagia D, Papalois A, Lambropoulou M, Papachristou F, Trypsiannis G, Anagnostopoulos C, et al. The Use of *Pistacia Lentiscus* Chia Resin versus Omeprazole in Protecting Male Rats Peptic Mucosa against Cold Restraint Stress. *The Journal of Critical Care Medicine* 2020; 6(2):100-10.
57. Eldin HM, Badawy AF. In vitro anti-*Trichomonas vaginalis* activity of *Pistacia lentiscus* mastic and *Ocimum basilicum* essential oil. *Journal of Parasitic Diseases* 2015; 39(3):465-73.