

مقایسه اثر رژیم گیاهی گرده خرما با رژیم دارویی لتروزول+تاموکسیفن در درمان

زنان نابارور: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور

دکتر اطهر راسخ جهرمی^۱، اسراء انصاری^{۲*}، زهرا زارعی بابا عربی^۳، ناصر حاتمی^۴، نوید کلانی^۵

۱. متخصص زنان و نازایی، مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۲. کارشناس ارشد مامایی، مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۳. کارشناس مامایی، مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۴. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۵. مربی گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات مؤلفه‌های اجتماعی نظام سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۰۴

خلاصه

مقدمه: ناباروری زنان وضعیتی است که با وجود تلاش در طول یک سال، قادر به باروری نیستند. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر رژیم گیاهی گرده خرما (حاضر با اتکا به ویژگی‌های مفید گرده خرما در جهت درمان ناباروری) با رژیم دارویی لتروزول+تاموکسیفن در درمان زنان نابارور انجام گرفت.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور در سال ۱۳۹۸ بر روی ۱۲۸ نفر از زنان نابارور ساکن شهرستان جهرم انجام شد. افراد در دو گروه دریافت رژیم دارویی لتروزول+تاموکسیفن و گیاهی گرده خرما قرار گرفتند. گروه کنترل؛ رژیم درمان ناباروری لتروزول+تاموکسیفن و گروه آزمون، رژیم گیاهی گرده خرما را به صورت کپسول‌های ۵۰۰ میلی گرمی ۳ بار در روز، از روز سوم قاعدگی دریافت کردند. نتایج بر اساس سونوگرافی و آزمایشات خون جمع‌آوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های تی تست، آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون دانکن انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تعداد فولیکول‌ها، اندازه فولیکول‌ها، ضخامت آندومتر، FSH و LH در هر دو گروه کنترل و آزمون، افزایش معنی‌داری یافت، اما این افزایش‌ها در گروه کنترل بیشتر بود. با این وجود بر اساس نتایج تست β -HCG، ۱۴ نفر (۲۱/۸۷٪) در گروه کنترل و ۱۰ نفر (۱۵/۶۲٪) در گروه آزمون مثبت بودند ($p=0/651$). در حالی β -HCG همراه با دوقلوئی فقط در ۴ نفر (۶/۲۵٪) از افراد گروه آزمون مشاهده شد، در گروه کنترل هیچ موردی دوقلوئی وجود نداشت ($p=0/154$). ارتباط معنی‌داری بین وضعیت حاملگی، بین دو گروه کنترل و آزمون وجود نداشت ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری: مصرف گرده خرما باعث افزایش تعداد و اندازه فولیکول‌ها و ضخامت آندومتر می‌شود. هرچند افزایش این فاکتورها در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دارو لتروزول+تاموکسیفن کمتر بود، اما تفاوتی در موفقیت ایجاد بارداری بین دو گروه وجود نداشت که نشان می‌دهد این ترکیب دارویی ظرفیت انجام تحقیقات گسترده‌تری برای توسعه دارویی دارد.

کلمات کلیدی: بارداری، تاموکسیفن، زنان نابارور، گرده خرما، لتروزول

* نویسنده مسئول مکاتبات: اسراء انصاری؛ مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران. تلفن:

Asra.Ansari90@gmail.com، پست الکترونیک: ۰۹۱۷۱۸۳۶۰۶۷

مقدمه

ناباروری به معنای بارور نشدن یک زوج پس از ۶ ماه تا یک سال تماس جنسی منظم، بدون استفاده از روش‌های پیشگیری کننده از بارداری تعریف می‌شود و ۴۰٪ از علل ناباروری به زنان اختصاص دارد (۱). تقریباً ۱۲٪ از جمعیت جهان نابارورند. ناباروری می‌تواند علل متنوعی داشته باشد. بسته به بروز مشکل در جنس زن یا مرد، مشکلات به‌طور کلی به دو دسته مردانه و زنانه تقسیم می‌شوند که در این بین میزان مشکلات در زنان نسبت به مردان بیشتر است (۲). پاتوفیزیولوژی ناباروری بسته به نوع مشکل می‌تواند به‌علل اختلال در تخمک‌گذاری، اختلال در لوله‌های رحمی اختلال در تخمک‌گذاری، اختلال در لوله‌های رحمی، اندومترئوز و اختلال در گردن رحم یا رحم دسته‌بندی شود (۳-۶). مشکلات دستگاه ایمنی بدن و کیفیت پایین تخمک و عوامل ناشناخته نیز از دیگر عوامل دخیل در بروز ناباروری هستند (۷، ۸). درمان به‌علت زمینه‌ای بستگی دارد. مثلاً در زنانی که مبتلا به اختلال تخمک‌گذاری هستند، برای به‌دست آوردن تعداد کافی تخمک به‌منظور انجام سیکل درمانی، نیازمند استفاده از روش‌هایی مانند تزریق اسپرم داخل تخمک، لقاح آزمایشگاهی و تلقیح داخل رحمی می‌شوند (۹). تخمک‌گذاری، یکی از فرآیندهای مهم در تولید مثل می‌باشد و اختلالات ایجاد شده در آن منجر به نازایی می‌گردد. برای تحریک تخمک‌گذاری داروهای متعددی وجود دارد. متداول‌ترین و شایع‌ترین دارو در تحریک تخمک‌گذاری، کلومیفن سیترات می‌باشد. در مواقعی که سطح استروژن و گنادوتروپین‌ها، هورمون محرک فولیکول و هورمون لوتئینی مترشح از هیپوفیز طبیعی است، ولی اختلال در تخمک‌گذاری وجود دارد مانند افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کلومیفن سیترات داروی مناسبی برای تحریک تخمک‌گذاری می‌باشد (۱۰). لتروزول که تحت نام تجاری Femara و به شکل قرص‌های ۲/۵ میلی‌گرمی در بازار موجود می‌باشد، مهارکننده آروماتاز است. این دارو مانع تبدیل آندروژن به استروژن شده و در نتیجه محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، از بازخورد منفی استروژن رها شده و با افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها رشد

فولیکولی تحریک می‌شود (۱۱). Phoenix dactylifera که معمولاً به‌عنوان خرما شناخته می‌شود، یک گیاه نخستین است (۱۲). گرده نخل، پودری سفیدرنگ است که از تاره درخت نخل نر گرفته می‌شود (۱۳). در تحقیقاتی که انجام شده، مشخص گردیده که دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره دانه گرده خرما می‌تواند در افزایش نرخ باروری موش‌های نر تأثیر داشته باشد و استفاده دوزهای بیشتر می‌تواند میزان استروژن و پروژسترون را به‌طور قابل توجهی افزایش دهد (۱۴). مواد مؤثره موجود در گرده خرما شامل ۵۰٪ قند ساکارز، قند تغییر یافته، لکوتوسیانیدین و ویتامین‌هایی نظیر A و B و به‌مقدار ناچیزی ویتامین‌های E و C، املاح معدنی مانند روی، منگنز، کلسیم، منیزیم، فسفر، مس، کربن، گوگرد و آهن است (۱۴). مطالعه یوسفی‌زاده و همکاران (۲۰۱۷) تحت عنوان تأثیر کپسول گرده خرما بر ارگاسم و رضایت‌مندی جنسی زنان یائسه، نشان داد که مصرف کپسول گرده خرما باعث بهبود ارگاسم زنان یائسه می‌شود، اما بر حیطة رضایت‌مندی جنسی تأثیری ندارد (۱۵). با توجه به آنچه گفته شد مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه اثر رژیم گیاهی گرده خرما با رژیم دارویی لتروزول+تاموکسیفن در درمان زنان نابارور، انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه‌کور در سال ۱۳۹۸ بر روی ۱۲۸ نفر از زنان نابارور ساکن شهرستان جهرم که طی مدت ۳ ماه به کلینیک زنان شهرستان جهرم مراجعه کردند، انجام شد. نمونه‌گیری به‌روش آسان و با تخصیص تصادفی انجام شد.

از نظر ملاحظات اخلاقی، قبل از ورود بیماران به مطالعه، در مورد روند تحقیق توضیح داده شد و رضایت آگاهانه از آنها به‌دست آمد. در تمام مراحل مطالعه، محققان به اصول اعلامیه هلسینکی و محرمانه بودن اطلاعات بیمار پایبند بودند. تمام هزینه‌های این پروژه توسط محققان تحت پوشش قرار گرفت و هیچ هزینه اضافی برای بیماران ایجاد نشد. این مطالعه با شماره "IR.JUMS.REC.1397.03514" در شورای

تخمک‌گذاری مزمن ناشی از سایر بیماری‌های جراحی و فاکتورهای لوله‌ای و بیماری‌های داخلی مانند بیماری‌های غدد درون‌ریز (مانند سندرم کوشینگ، هیپرپلازی آدرنال، کم‌کاری تیروئید، دیابت نوع I)، می‌باشد. معیارهای خروج از مطالعه نیز زنان مبتلا به فشارخون قبلی یا دیابت درمان نشده بود.

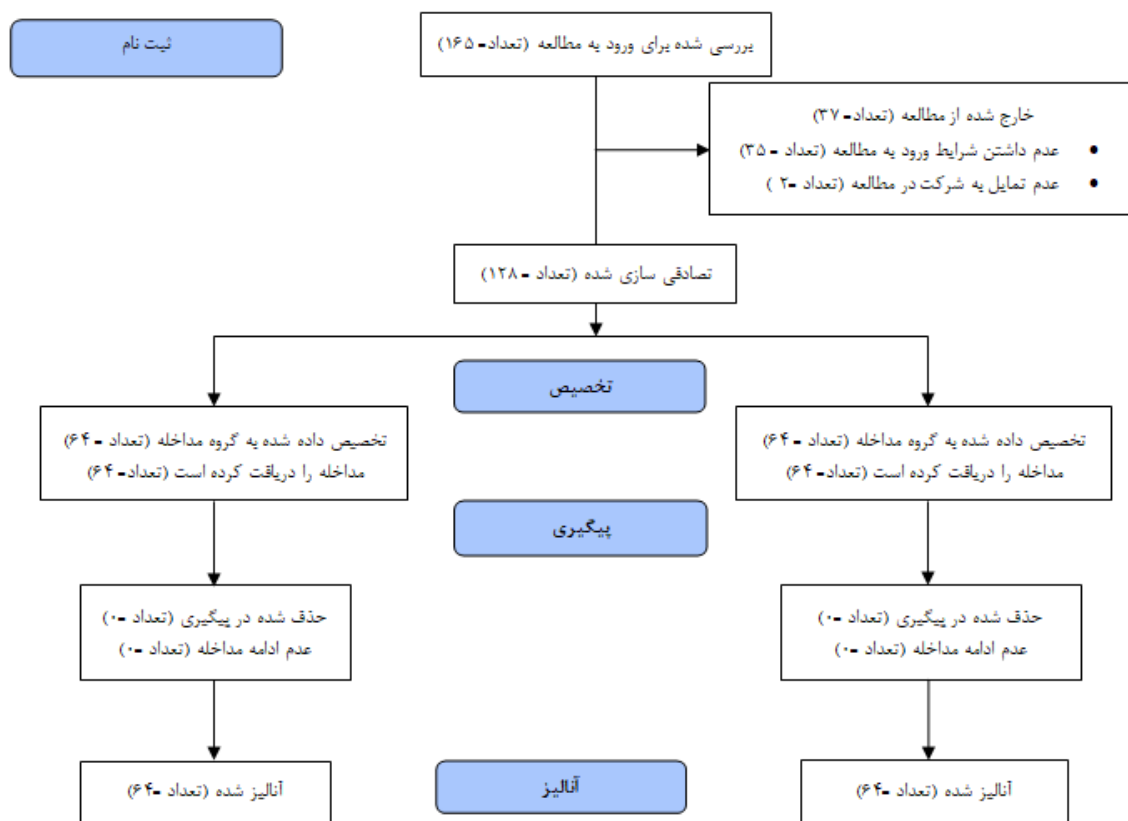
تخصیص تصادفی بیماران پس از بررسی از نظر داشتن شرایط ورود به مطالعه، با استفاده از بلوک‌های مختلف از بیماران بر اساس سن انجام شد. توالی تخصیص توسط یک آمارشناس تولید و توسط یک اپیدمیولوژیست اجرا شد. تصادفی‌سازی هرگز توسط محققین دخیل در این مطالعه انجام نشد و هیچ یک از محققین بالینی نسبت به تعیین نتیجه مطلع نبودند.

روند بیمارگیری در مطالعه حاضر در نمودار کانسورت (نمودار ۱) نشان داده شده است.

اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی جهرم مورد تأیید و تصویب قرار گرفت. همچنین این مطالعه در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با کد "IRCT20150407021653N16" ثبت گردید.

حجم نمونه، با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری ۰/۰۵، توان (۱-بتا) برابر ۰/۸، نسبت حجم نمونه تیمار/شاهد برابر ۱ و نسبت مورد انتظار از حاملگی برابر ۰/۳ در گروه درمان و ۰/۲ در گروه کنترل (بر اساس مطالعه گلدمن و همکاران (۲۰۱۴) و نرخ خروج از مطالعه ۰/۱۰، ۶۴ نفر برای هر گروه در نظر گرفته شد (۱۶).

معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان نابارور که پس از ۱۲ ماه مقاربت بدون پیشگیری سابقه بارداری نداشتند، از جمله زوجینی که زنان از عدم تخمک‌گذاری مزمن مانند PCOS (بر اساس معیارهای کلاسیک آن از جمله هیپرآندروژنیسم، اختلال در تخمک‌گذاری و تخمدان پلی‌کیستیک) رنج می‌برند، اندومترئوز، عدم



شکل ۱- نمودار کانسورت مطالعه

بیماران با مشکل نازایی به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و آزمون تقسیم شدند. در گروه آزمون، رژیم گیاهی گرده خرما خالص به صورت کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی همراه با قرص ضدحساسیت سیتیزین به مقدار ۱۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت جهت پیشگیری از احتمال آلرژی یک ساعت قبل از مصرف کپسول‌های گرده خرما از روز سوم قاعدگی داده شد. به گروه کنترل، رژیم تاموکسیفن ۲ عدد در روز هر کدام با دوز ۱۰ میلی‌گرم و لتروزول ۲ عدد قرص در روز هر کدام با دوز ۲/۵ میلی‌گرم از روز سوم قاعدگی تجویز گردید و در روز هشتم سیکل قاعدگی بیمار، سونوگرافی ترنس واژینال انجام شد.

برحسب اندازه فولیکول‌ها، دوز دارو تنظیم شد؛ در صورتی که سایز فولیکول‌ها کمتر از ۱۸ میلی‌متر بود، درمان تا ۵ روز بعد ادامه می‌یافت و مجدداً روز ۱۲ سیکل، سونوگرافی انجام و بر اساس سایز فولیکول‌ها و قطر آندومتر (سه لایه، شفاف یا غیرشفاف و اکوژن) تصمیم گرفته شد. در صورتی که اندازه فولیکول بین ۲۵-۱۸ میلی‌متر و تعداد آنها در حدود ۵-۴ و کمتر بود، HCG^۱ برحسب اندازه فولیکول، از ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ واحد تزریق گردید. پاسخ به درمان بر اساس سونوگرافی و تجویز تریگر^۲ جهت آزاد شدن تخمک مورد بررسی قرار گرفت. آمپول HCG به هر بیمار از دو گروه مورد مطالعه که به درمان دارویی پاسخ داده و اندازه فولیکول

بزرگ‌تر از ۱۸ میلی‌متر و قطر آندومتر بیشتر از ۷ میلی‌متر و سه لایه و شفاف بود، جهت آزادسازی فولیکول تزریق شد. ارزیابی اثرات داروها با سونوگرافی واژینال مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص بارداری بیماران بر اساس نتایج سونوگرافی و تست β -HCG بود.

برای کورسازی، داروها در بسته‌های متفاوتی که حاوی توضیحات دارویی نحوه مصرف دارو بر اساس رنگ کپسول‌ها بود، قرار داده شد که توسط دستیار بالینی که اطلاعی از نوع بسته‌ها نداشت، به بیماران تخصیص داده شد. بیماران نیز نام داروی مورد استفاده را نمی‌دانستند. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های تی تست، آنالیز واریانس یک‌طرفه و همچنین آزمون دانکن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بیماران در دو گروه ۶۴ نفر دریافت رژیم دارویی و گیاهی گرده خرما قرار گرفتند. افراد دو گروه کنترل و شاهد از نظر میانگین سنی همسان بودند و تفاوت معنی‌داری بین میانگین سنی دو گروه وجود نداشت ($p=0/156$) که در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- متغیرهای زمینه‌ای بیماران بررسی شده در مطالعه

متغیر	گروه مداخله	گروه کنترل
	میانگین±انحراف معیار	میانگین±انحراف معیار
سن	۲۷/۳۷±۶/۸۶	۲۶/۰۳±۳/۱۱
شاخص توده بدنی	۲۵/۸۴±۳/۶۹	۲۷/۵±۴/۵۷

معنی‌داری بین وضعیت حاملگی، از نظر باردار بودن یا نبودن یا دوقلویی وجود نداشت ($p>0/05$). میزان OHSS در گروه مداخله و کنترل به ترتیب صفر و ۱ بود ($p=0/094$). در گروه مداخله ۱ مورد (۱/۵۶) و در گروه کنترل ۲ مورد (۳/۱۲) سقط جنین وجود داشت ($p=0/861$). بنابراین بین میزان OHSS یا سقط جنین در دو گروه ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p>0/05$).

تشخیص بارداری بیماران بر اساس نتایج سونوگرافی و تست β -HCG انجام شد. بر اساس نتایج جدول ۲ در مورد نتایج تست β -HCG، ۱۴ نفر (۲۱/۸۷) در گروه کنترل و ۱۰ نفر (۱۵/۶۲) در گروه آزمون مثبت بودند ($p=0/651$). در حالی که β -HCG همراه با دوقلویی فقط در ۴ نفر (۶/۲۵) از افراد گروه آزمون مشاهده شد، در گروه کنترل هیچ موردی دوقلویی وجود نداشت ($p=0/154$). بین دو گروه کنترل و آزمون ارتباط

جدول ۲- پیامدهای بالینی در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه مداخله (تعداد=۶۴) تعداد (درصد)	گروه کنترل (تعداد=۶۴) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
حاملگی شیمیایی	۱۰ (۱۵/۶۲)	۱۴ (۲۱/۸۷)	۰/۶۵۱
دوقلویی	۰ (۰)	۴ (۶/۲۵)	۰/۱۵۴
وقوع OHSS	۰ (۰)	۱ (۱/۵۶)	۰/۰۹۴
وقوع سقط	۱ (۱/۵۶)	۲ (۳/۱۲)	۰/۸۶۱

نسبت به گروه مداخله مشاهده شد ($p=0/001$). همچنین بر اساس نتایج این آزمون برای اندازه فولیکول‌ها، افزایش بیشتری در میانگین اندازه فولیکول‌های گروه کنترل نسبت به گروه مداخله مشاهده شد ($p=0/001$)، اما تفاوت معنی داری در میانگین اندازه فولیکول‌ها پس از مداخله وجود نداشت ($p=0/37$)، در حالی که مداخلات انجام شده تفاوتی از نظر میزان تغییرات میانگین ضخامت آندومتر در دو گروه کنترل و آزمون نشان نداد ($p=0/269$)؛ با این وجود گروه کنترل دارای میانگین ضخامت آندومتر کمتری از گروه کنترل بودند ($p=0/001$).

اندازه‌گیری متغیرهای مطالعه در دو تاریخ قبل و پس از شروع رژیم دارویی انجام شد. تعداد فولیکول‌ها، اندازه فولیکول‌ها و ضخامت آندومتر در دو مرحله اندازه‌گیری شد که بر اساس نتایج آزمون تی تست، تعداد فولیکول‌ها، اندازه فولیکول‌ها و ضخامت آندومتر در تمام بیماران مورد مطالعه متعاقب درمان افزایش معنی داری یافت ($p<0/05$). در مقایسه بین گروه‌های مطالعه از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه کوواریانس استفاده شد که بر اساس نتایج آن، تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه کنترل و آزمون پس از انجام مداخلات از نظر متغیر تعداد فولیکول‌ها وجود داشت؛ به این صورت که افزایش بیشتری در میانگین تعداد فولیکول‌های گروه کنترل

جدول ۳- میانگین متغیرهای مطالعه بر اساس آزمون تی دوتایی و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه

متغیر	قبل از درمان			بعد از درمان			سطح معنی داری**
	گروه کنترل	گروه مداخله	کل	گروه کنترل	گروه مداخله	کل	
تعداد فولیکول‌ها	۱/۱۲±۰/۰۳	۴/۸۷±۰/۴*	۳±۰/۲۸۷	۱۴/۴۲±۵/۵۷	۱۰/۰۸±۳/۲۶*	۱۲/۲۵±۵/۰۳	۰/۰۰۱
سایز فولیکول‌ها	۰/۴±۱/۵۹	۴/۸۷±۰/۴*	۲/۶۴±۲/۵۳	۸/۶۴±۴/۴۴	۸/۳۷±۱/۶	۸/۵۱±۳/۳۳	۰/۰۰۱
ضخامت آندومتر	۳/۱۴±۰/۵۶	۳/۲۷±۰/۴۹	۳/۲±۰/۵۳	۸/۲۹±۱/۵۲	۷/۷۶±۱/۲۹*	۸/۰۶±۱/۴	۰/۰۰۱
FSH	۵/۴۴±۱/۵۸	۵/۳۵±۱/۵۶	۵/۳۵±۱/۵۷	۵/۲۸±۱/۴۹	۵/۲۸±۱/۴۹	۵/۲۸±۱/۴۹	۰/۰۰۱
LH	۴/۵۳±۶/۳*	۹/۸۸±۳/۶۳	۵/۹±۱/۵۴	۵/۷±۱/۷۴	۵/۷±۱/۷۴	۵/۷±۱/۷۴	۰/۰۰۱
DHEA	۱۴۴/۱۴±۷۱/۶۲	۱۵۹/۱۵±۶۷/۱۴	۱۵۹/۱۵±۶۷/۱۴	۱۵۲/۶۱±۶۸/۲۸	۱۵۲/۶۱±۶۸/۲۸	۱۵۲/۶۱±۶۸/۲۸	۰/۱۵۸
TSH	۲/۶۱±۰/۹۸	۲/۸۵±۰/۹۹	۲/۸۵±۰/۹۹	۲/۷۳±۰/۹۹	۲/۷۳±۰/۹۹	۲/۷۳±۰/۹۹	۰/۱۵۸

* تفاوت آماری معنی دار میانگین دو گروه در هر با استفاده از آزمون تی مستقل، ** آزمون تی دوتایی از میانگین کل نمونه‌ها قبل و بعد از مداخله

مداخله داشت ($p=0/001$). در حالی که مداخلات انجام شده تفاوتی از نظر میزان تغییرات میانگین DHEA^۱ و TSH^۲ در دو گروه کنترل و مداخله نشان نداد ($p>0/05$).

متغیرهای هورمونی نیز در دو مرحله قبل و پس از درمان اندازه‌گیری شد که نتایج آن در جدول ۳ آمده است. در مقایسه بین گروه‌های مطالعه از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد که بر اساس نتایج آن، کاهش بیشتری در سطح FSH در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($p=0/001$)، در حالی که LH در گروه کنترل کاهش بیشتری نسبت به گروه

¹ Dehydroepiandrosterone

² Thyroid stimulating hormone

بحث

این مطالعه در مورد مقایسه رژیم دارویی لتروزول با رژیم گیاهی گرده خرما به عنوان روش‌های درمان ناباروری صورت گرفت. هدف از انجام این مطالعه این بود که بتوان با روش‌های درمانی با قابلیت دسترسی آسان‌تر، هزینه و عوارض کمتر، ناباروری را که یکی از مشکلات مهم پیش‌روی افراد مبتلا به ناباروری است، درمان نمود. تاکنون در هیچ مطالعه‌ای این رژیم گیاهی و دارویی در نمونه انسانی مورد مقایسه قرار نگرفته است. آنچه که این طرح را از سایر طرح‌ها متمایز می‌کند، این است که در هیچ مطالعه دیگری، یک رژیم گیاهی با یک رژیم دارویی شیمیایی در این زمینه مورد مقایسه قرار نگرفته است. این مطالعه بر روی نمونه انسانی انجام شد که این خود یک وجه تمایز دیگر این مطالعه است. اثربخشی این ترکیب با بررسی پارامترهای مربوط به باروری مانند سایر فولیکول غالب، ضخامت آندومتر و در نهایت میزان باروری مشخص شده است. در مطالعه حاضر، در بررسی اندازه فولیکول‌های سمت چپ مشخص شد که در سیکل اول و دوم درمان، تفاوت معنی‌داری در این مقدار وجود نداشت، در حالی که در سیکل سوم، گرده خرما باعث افزایش اندازه فولیکول شد. در بررسی اندازه فولیکول‌های سمت راست مشخص گردید که در سیکل اول و دوم درمان، تفاوت معنی‌داری در این مقدار وجود نداشت، در حالی که در سیکل سوم، گرده خرما باعث افزایش اندازه فولیکول شد. در تخمدان راست در سیکل اول تفاوتی وجود نداشت، اما در سیکل دوم، لتروزول میانگین بیشتری داشت. در سیکل سوم نیز لتروزول به صورت معنی‌داری مقدار بالاتری داشت. اندازه فولیکول‌ها و ضخامت آندومتر متعاقب درمان با لتروزول (گروه کنترل) و همچنین درمان با گرده خرما (گروه آزمون) نسبت به قبل از انجام مداخله افزایش یافت که نشان‌دهنده مؤثر بودن هر دو روش در درمان ناباروری بود که نتایج حاصل مطالعه حاضر با نتایج مطالعه ظهیری سروری و همکاران (۲۰۱۳) که نشان‌دهنده اثر مثبت کلومیفن بر حاملگی در زنان نابارور ناشی از اختلال تخمک‌گذاری بود و همچنین مطالعه حسینی و همکاران (۲۰۱۴) که نشان‌دهنده اثر عصاره آبی دانه گرده نخل بر میزان

باروری موش‌ها بود، هم‌خوانی داشت (۱۷، ۱۸). این اثر گرده خرما بر درمان ناباروری را می‌توان به مواد مؤثره شناخته شده موجود در گرده خرما نسبت داد. گرده خرما حاوی ویتامین‌هایی نظیر A است و از آنجایی که منیزیم، روی و ویتامین A برای تولید سلول تخم مورد نیاز است، می‌توان این اثر درمانی ناشی از گرده خرما را به وجود ویتامین A فراوان در گرده خرما نسبت داد (۱۹). در این مطالعه اندازه فولیکول‌ها پس از مداخله در گروه کنترل، افزایش بیشتری نسبت به گروه آزمون داشت که نشان‌دهنده تأثیر بیشتر رژیم درمانی لتروزول بر تعداد و اندازه فولیکول‌ها در تخمدان زنان نابارور در مقایسه با رژیم درمانی گرده خرما بود. در مداخلات انجام شده، تفاوتی از نظر تغییر میانگین ضخامت آندومتر در دو گروه کنترل و آزمون پس از انجام مداخلات وجود نداشت که نشان‌دهنده اثر یکسان دو رژیم درمانی بر میانگین ضخامت آندومتر است که با نتایج مطالعه عباسیان و همکاران (۲۰۱۸) مغایرت داشت (۲۰). در مطالعه حاضر در بررسی متغیرهای هورمونی در دو مرحله قبل و پس از درمان، سطح هر دو هورمون LH و FSH در هر دو گروه مورد مطالعه کاهش یافت که نشان‌دهنده اثر مطلوب این دو رژیم در درمان ناباروری زنان مورد مطالعه بود که با نتایج مطالعه احمدی و همکاران (۲۰۱۹) که به بررسی بافت‌شناسی اثر عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه شیرین‌بیان (این گیاه دارای فلاونوئیدهای مشابه با گرده خرما بود) بر ساختار تخمدان موش پرداختند، هم‌خوانی داشت (۲۱). از آنجایی که مطالعات مختلفی همانند مطالعه کی و همکار (۲۰۱۳) و همچنین وانگ و همکاران (۲۰۰۲) اثر فلاونوئیدها بر تغییرات هورمون‌های LH و FSH را بررسی کرده‌اند (۲۲، ۲۳)، این مطالعه نشان داد گرده خرما می‌تواند میزان سرمی هورمون‌های LH و FSH را کاهش دهد که آنها این خاصیت را به فلاونوئیدهای موجود در این گرده نسبت داده‌اند. در مطالعه حاضر، سطح FSH در گروه آزمون پس از انجام مطالعه کاهش بیشتری نسبت به گروه کنترل داشت، در حالی که سطح هورمون LH در گروه کنترل کاهش بیشتری نسبت به گروه آزمون داشت که با نتایج مطالعه حسینی و

آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی شامل انواع مختلف ویتامین‌ها و مواد معدنی مانند روی و سلنیوم هستند. بنابراین، آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند با کاهش استرس اکسیداتیو، علائم PCOS^۲ را بهبود ببخشند (۳۰). در مطالعه راسخ و همکاران (۲۰۱۵) که با هدف اثر گرده نخل بر اسپرم مردان نابارور انجام شد، به افرادی که معیار ورود به مطالعه را داشتند، مقدار ۷ گرم گرده نخل حل شده در شیر به صورت یک روز درمیان به مدت ۶۰ روز داده شد. قبل و پس از درمان، نمونه آنالیز سمن بیماران جمع‌آوری گردید. بر اساس نتایج این مطالعه، بهبود در پارامترهای سمن (تعداد، حرکت و مورفولوژی) مشاهده شد. تفاوت اساسی این مطالعه با مطالعه حاضر این بود که در مطالعه راسخ، ناباروری در جنس مذکر را مورد بررسی قرار داده بود، اما به‌طور کلی از نظر مدنظر قرار دادن بهبود فاکتورهای لازم جهت درمان ناباروری و همچنین نمونه انسانی با مطالعه حاضر وجه اشتراک داشت (۳۱).

نقطه قوت این مطالعه، مقایسه این ترکیب گیاهی با داروی مورد تأیید برای درمان ناباروری بود که کارایی نسبتاً مناسبی را در جمعیت مناسبی از بیماران نشان داد. نقطه ضعف این مطالعه این بود که ترکیبات مؤثر گرده خرما به صورت مشخص تعیین نشده و نسبت دادن تأثیر درمانی مشاهده شده به کل ترکیب استفاده شده شاید درست نباشد که نیازمند مطالعات بیشتری در آینده است. همچنین استفاده از ترکیبات مؤثر خالص شده می‌تواند احتمال واکنش‌های حساسیتی به این دارو را بکاهد. محدودیت اصلی مطالعه حاضر نیز عدم پیگیری زمانی برای بررسی تعداد تولدهای زنده بود.

نتیجه‌گیری

مصرف گرده خرما باعث افزایش اندازه فولیکول‌های آزاد شده و ضخامت آندومتر می‌شود. هرچند افزایش این فاکتورها در مقایسه با گروه دریافت‌کننده داروی لرتروزول کمتر بود، اما تفاوتی در موفقیت در ایجاد بارداری بین دو گروه وجود نداشت.

همکاران (۲۰۱۴) هم‌خوانی داشت (۱۸). گرده نخل از طریق تجزیه بافت چربی، باعث افزایش اسیدهای چرب آزاد می‌شود و از طرف دیگر دفع کلیوی آلبومین را نیز افزایش می‌دهد و احتمالاً افزایش اسیدهای چرب آزاد با پروژسترون در اتصال به آلبومین رقابت می‌کنند. بنابراین از یک طرف افزایش دفع آلبومین و کاهش اتصال پروژسترون به آلبومین و از طرف دیگر افزایش اسیدهای چرب آزاد متمایل به اتصال به آلبومین، باعث افزایش میزان سطح سرمی هورمون پروژسترون می‌شوند (۲۴). ساپونین موجود در ترکیبات خرما باعث افزایش ترشح FSH می‌شود که نقش مهمی در تنظیم ترشح استرادیول و رشد و نمو فولیکول‌های انترال دارد. تأثیر گرده نخل بر تنظیم سطح LH و FSH می‌تواند باعث رشد فولیکول‌های تخمدانی و هرمون‌های جنسی شود (۲۵). FSH در ترکیب با LH رشد فولیکول قبل از تخمک‌گذاری را تحریک می‌کند و در واقع پاسخ مستقیم به افزایش LH^۱ در سلول‌های گرانولوزا مربوط به گیرنده‌های بیشتر آن نسبت به سلول‌های کومولوس است و افزایش LH فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی متعددی را در سلول‌های گرانولوزا راه‌اندازی می‌کند. بعد از افزایش LH، میزان تولید اینوزیتول تری‌فسفات و همچنین فعالیت فسفولیپاز C و کلسیم داخل سلولی در سلول‌های گرانولوزا افزایش یافته و باعث افزایش تکثیر سلول‌ها می‌شود که احتمالاً افزایش سایز فولیکول‌ها و هورمون‌های جنسی را توجیه می‌کند (۲۶). همچنین گزارش شده است که فیتواستروژن‌ها با ممانعت از اتصال آنزیم آروماتاز به سوبسترا، با آندروژن رقابت می‌کنند (۲۷). گرده نخل حاوی ترکیباتی نظیر بتا-سیستواستروژن، کوئرستین و روتین می‌باشد که دارای فعالیت استروژن‌زایی هستند (۲۸). بنابراین بر اساس این مطالعه، افزایش ضخامت آندومتر با مصرف گرده توجیه می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌ها موادی هستند که با حضورشان در غذا یا بدن حتی در مقادیر بسیار کم، بدن را در برابر انواع مختلفی از آسیب‌های اکسیداتیو که ممکن است در اثر گونه‌های فعال اکسیژن ایجاد گردد، محافظت می‌کنند (۲۹). گرده‌های نخل حاوی انواع

² Polycystic ovary syndrome

¹ Luteinizing hormone

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی پیمانیه دانشگاه علوم پزشکی شهرستان جهرم بابت تأمین تسهیلات لازم برای انجام این تحقیق، تقدیر و تشکر می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منافی را ذکر نکردند.

منابع

- Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New England Journal of Medicine* 1994; 331(12):771-6.
- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry* 2018; 62:2-10.
- Marcoux S, Maheux R, Bérubé S, Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *New England Journal of Medicine* 1997; 337(4):217-22.
- Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Varicocele and male infertility: part II: pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Human reproduction update* 2001; 7(5):473-81.
- Metzger DA, Haney AF. Endometriosis: etiology and pathophysiology of infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1988; 31(4):801-12.
- Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. *Modern trends in preventing infertility. The Journal of reproductive medicine* 1992; 37(2):107-21.
- Eisenberg ML, Lipshultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India* 2011; 27(1):58.
- Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, Thomas Jr AJ, Agarwal A. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertility and sterility* 2000; 73(3):459-64.
- Schieve LA, Devine O, Boyle CA, Petrini JR, Warner L. Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births. *American journal of epidemiology* 2009; 170(11):1396-407.
- Laufer N, Pratt BM, DeCherney AH, Naftolin F, Merino M, Markert CL. The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate on ovulation, fertilization, and development of cultured mouse oocytes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983; 147(6):633-9.
- Bayar Ü, Tanrıverdi HA, Barut A, Ayoğlu F, Özcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertility and sterility* 2006; 85(4):1045-8.
- Hong YJ, Tomas-Barberan FA, Kader AA, Mitchell AE. The flavonoid glycosides and procyanidin composition of Deglet Noor dates (*Phoenix dactylifera*). *Journal of agricultural and food chemistry* 2006; 54(6):2405-11.
- Al-Dous EK, George B, Al-Mahmoud ME, Al-Jaber MY, Wang H, Salameh YM, et al. De novo genome sequencing and comparative genomics of date palm (*Phoenix dactylifera*). *Nature biotechnology* 2011; 29(6):521-7.
- Taleb H, Maddocks SE, Morris RK, Kanekanian AD. Chemical characterisation and the anti-inflammatory, anti-angiogenic and antibacterial properties of date fruit (*Phoenix dactylifera* L.). *Journal of ethnopharmacology* 2016; 194:457-68.
- Yosefzadeh S, Sadeghi S, Rakhshandeh H, Dadghar S, Mazloum S. The Effect of Date Palm Pollen Capsule on orgasm and sexual satisfaction in Menopausal Women: A double-blind controlled clinical trial. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 2017; 20(10): 43-51.
- Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, Reindollar RH. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertility and sterility*. 2014 Jun 1;101(6):1574-81.
- Zahiri Sorouri Z, Asgharnia M, Atrkar Roushan Z, Rafiei Sorouri Z, Dalil Heirati S. Comparison between Tamoxifen and Clomiphene Citrate in Pregnancy Rate in Infertile Women with Ovulation Dysfunction. *journal guilan uni med sci*. 2013; 22 (86) :87-93.
- Hosseini I, Kindness D, Razavi FS. The effect of palm pollen extract on sex hormones and follicle count in adult female BALB / c mice. *Knowledge horizon*. 2014; 20 (3): 139-143.
- Saleh M, Kokoszyński D, Mousa MA, Abuoghaba AA. Effect of Date Palm Pollen Supplementation on the Egg Production, Ovarian Follicles Development, Hematological Variables and Hormonal Profile of Laying Hens. *Animals (Basel)*. 2021 Jan 1;11(1):69.
- Abasian Z, Rostamzadeh A, Mohammadi M, Hosseini M, Rafieian-Kopaei M. A review on role of medicinal plants in polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, neuroendocrine signaling, therapeutic status and future prospects. *Middle East Fertility Society Journal* 2018; 23(4):255-62.
- Ahmadi A, Mostafavi M, Kalantari Hesari A. Histological studies of the effect of licorice root hydroalcoholic

- extract on the structure of polycystic ovary syndrome in mice following hyperandrogenism induced by letrozole. *Studies in Medical Sciences* 2019; 29(12):857-68.
22. Ke J, Duan R. Effects of flavonoids from semen cuscuteae on the hippocampal-hypothalamic-pituitary-ovarian sex hormone receptors in female rats exposed to psychological stress. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40(2):271-4.
 23. Wang J, Wang M, Ou Y, Wu Q. Effects of flavonoids from semen Cuscuteae on changes of beta-EP in hypothalamuses and FSH and LH in anterior pituitaries in female rats exposed to psychologic stress. *Zhong yao cai= Zhongyao cai= Journal of Chinese Medicinal Materials* 2002; 25(12):886-8.
 24. El-Mougy SA, Abdel-Aziz SA, Al-Shanawany M, Omar A. The gonadotropic activity of Palmae in mature male rats. *Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences* 1991; 5:156-9.
 25. Abedi A, Parviz M, Karimian SM, Sadeghipour Rodsari HR. The effect of aqueous extract of Phoenix dactylifera pollen grain on sexual behavior of male rats. *Journal of Physiology and Pharmacology Advances* 2012; 2(6):235-42.
 26. Familiari G, Heyn R, Relucenti M, Nottola SA, Sathananthan AH. Ultrastructural Dynamics of Human Reproduction, from Ovulation to Fertilization and Early Embryo Development1. *International review of cytology* 2006; 249:53-141.
 27. Adlercreutz H, Bannwart C, Wähälä K, Mäkelä T, Brunow G, Hase T, et al. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 1993; 44(2):147-53.
 28. Shariati M, Sharifi E, Kaveh M. The effect of phoenix dactylifera (date-palm) pit powder on testosterone level and germ cells in adult male rats. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research* 2007; 15(61):21-8.
 29. Amany MB, Arafat SM, Soliman HM. Chemical analysis of olive and palm pollen: Antioxidant and antimicrobial activation properties. *Wudpecker J Food Tech* 2013; 1(2):14-21.
 30. Chattopadhyay R, Ganesh A, Samanta J, Jana SK, Chakravarty BN, Chaudhury K. Effect of follicular fluid oxidative stress on meiotic spindle formation in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecologic and obstetric investigation* 2010; 69(3):197-202.
 31. Rasekh A, Jashni HK, Rahmadian K, Jahromi AS. Effect of Palm Pollen on Sperm Parameters of Infertile Man. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS* 2015; 18(4):196-9.