

# بررسی اثر دارچین بر سندرم تخمدان پلی کیستیک: مرور سیستماتیک

دکتر مرضیه ساعی قره‌ناز<sup>۱</sup>، دکتر فهیمه رضانی تهرانی<sup>۲\*</sup>

۱. دکترای سلامت باروری، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استاد، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

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

## خلاصه

**مقدمه:** تاکنون اثربخشی انواع گیاهان دارویی بر علائم بالینی و غیر بالینی سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثربخشی دارچین بر سندرم تخمدان پلی کیستیک به صورت مرور سیستماتیک انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مرور سیستماتیک جستجوی مطالعات در پایگاه‌های ایرانی و بین‌المللی PubMed، Scopus، IranDoc، SID، Magiran، Cochrane library، web of science، در ماه فوریه ۲۰۲۰ انجام شد. جهت جستجو از واژه‌های سندرم تخمدان پلی کیستیک، دارچین، گیاه دارویی و واژه‌های معادل انگلیسی استفاده شد. در این مطالعه، انواع مطالعات تجربی و نیمه تجربی انسانی و حیوانی که با هدف بررسی اثر دارچین بر جنبه های مختلف سندرم تخمدان پلی کیستیک بود، وارد شدند.

**یافته‌ها:** در این مطالعه مرور سیستماتیک ۵۸۸ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که در نهایت ۸ مقاله پژوهشی اصیل از نوع انسانی، ۱ مقاله به صورت مقاله ارائه شده در کنگره و ۳ مقاله از نوع حیوانی دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند. در زمینه پیامد اولیه مورد بررسی، یک مطالعه بهبود معنادار در وضعیت تکرر سیکل قاعدگی (بهبود وضعیت الیگومنوره) را گزارش کرده بود، همچنین ۶ مطالعه بهبود معناداری در شاخص‌های متابولیک و یک مطالعه کاهش سطح آنتی مولرین هورمون را گزارش کردند. در زمینه مطالعات حیوانی، بهبود شاخص‌های متابولیک، سطوح هورمونی و بلوغ فولیکول گزارش شده بود.

**نتیجه گیری:** نتایج اکثریت مطالعات انسانی و حیوانی حاکی از این بود که مصرف دارچین می‌تواند در بهبود شاخص های متابولیک و برخی علائم بالینی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مؤثر باشند، اما توصیه می‌شود مطالعات کارآزمایی بالینی گسترده در جهت تعیین اثربخشی و دوز آن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شود.

**کلمات کلیدی:** دارچین، سندرم تخمدان پلی کیستیک، مرور سیستماتیک

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضانی تهرانی؛ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن:

۰۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰؛ پست الکترونیک: fah.tehrani@gmail.com

## مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)<sup>۱</sup> یک اختلال غدد درون ریز و متابولیسم شایع (۲۱-۴٪) در زنان سنین باروری است (۱، ۲). سندرم تخمدان پلی کیستیک، به صورت مجموعه‌ای از اختلالات، شامل افزایش آندروژن‌ها (علائم بالینی، بیوشیمیایی)، عدم تخمک‌گذاری و یا الیگواوولاسیون<sup>۲</sup>، رؤیت کیست‌های کوچک و فراوان در نمای سونوگرافی تخمدان‌ها مشخص می‌شود (۳، ۴). در دوران‌های متفاوت زندگی فاکتورهای متعددی زمینه‌ساز بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک هستند که شامل رژیم غذایی، عوامل محیطی، فعالیت بدنی، عوامل ژنتیکی و عوامل نورواندوکرینی می‌باشند (۵). بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک ممکن هست در طولانی مدت با عوارض نامطلوب نظیر ناباروری، فشارخون بارداری، پره‌کلامپسی، دیابت بارداری، عوارض قلبی-عروقی، دیابت، سرطان، فشارخون و عوارض روانی همراه باشد (۶). بروز علائم و عوارض این بیماری منجر به اختلال در جنبه‌های مختلف کیفیت زندگی افراد می‌شود (۷-۱۰).

با وجود تلاش‌های گسترده محققان در نقاط مختلف دنیا، تاکنون هیچ داروی تأیید شده از سوی سازمان غذا و دارو آمریکا برای درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک گزارش نشده است، اگرچه برخی مداخلات دارویی برای کنترل علائم سندرم تخمدان پلی کیستیک استفاده می‌شود. مداخلات مربوط به اصلاح سبک زندگی اولین خط درمانی در مبتلایان به این سندرم می‌باشد؛ علاوه بر این درمان موضعی مربوط به زیبایی و درمان‌های دارویی دیگر نظیر متفورمین، قرص‌های ضدبارداری خوراکی، آنتی‌آندروژن‌ها نیز از جمله داروهای تجویز شده از سوی متخصصان می‌باشند (۱۱). نتایج مطالعات مروری نشان می‌دهند که تاکنون انواع مداخلات مربوط به ورزش و فعالیت بدنی، رژیم غذایی، طب فشاری، مکمل‌های غذایی به عنوان مداخلات درمانی غیردارویی مورد بررسی قرار گرفته‌اند که برخی از آنها اثر بهبود دهنده در سطوح هورمونی، شاخص‌های متابولیک و

شاخص‌های آنتروپومتریک گزارش کرده‌اند (۱۲). گیاهان دارویی، یکی از گزینه‌های انتخابی جهت بهبود علائم بالینی سندرم تخمدان پلی کیستیک از سوی محققان می‌باشد که اخیراً مطالعات متعددی به بررسی اثر انواع گیاهان دارویی بر علائم بالینی و غیربالینی سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته‌اند (۱۵-۱۳).

دارچین<sup>۳</sup> ادویه‌ای است که از هزاران سال قبل جهت اهداف درمانی از آن استفاده می‌شد. تاریخچه مصرف آن به هزاره سوم قبل از میلاد و قرون وسطایی مربوط می‌شود (۱۶). دارچین از گیاهان مناطق گرمسیری و از خانواده Lauraceae می‌باشد، این گیاه حاوی روغن و مشتقاتی مانند سینامالدهید<sup>۴</sup>، اسید سینامیک<sup>۵</sup> و سینامیت<sup>۶</sup> می‌باشد (۱۷).

تاکنون در مطالعات کارآزمایی متعدد اثرات درمانی و محافظتی دارچین بر اختلالات شناختی، دیابت، سرطان، فشارخون و اثرات ضد میکروبی آن مورد بررسی قرار گرفته است (۱۶، ۱۸). اخیراً مطالعات اثربخشی دارچین بر سیستم غدد درون ریز و باروری زنان نظیر سندرم تخمدان پلی کیستیک و دیسمنوره و نیز هیپرگلیسمی، اختلال در وضعیت لیپیدها و وضعیت‌های التهابی و دردهای دوره‌ای پستان، سرطان پستان و اختلال عملکرد جنسی مورد بررسی قرار داده‌اند (۲۲-۱۹). شواهد نشان می‌دهند که دارچین دارای ترکیبات فنولیک، فلاونوئیدها بوده و نیز دارای اثرات ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۱۷)، لذا با توجه به محتویات دارچین ممکن هست در بهبود برخی علائم سندرم تخمدان پلی کیستیک مؤثر باشد. از آنجایی که تاکنون مطالعات تجربی انسانی و حیوانی متعددی به بررسی اثربخشی دارچین بر سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته‌اند و از طرفی از آنجا که تمایل به مصرف داروهای شیمیایی توسط بیماران کمتر می‌باشد؛ به طوری که محققان و دانشمندان بر آن شده‌اند به بررسی گیاهان دارویی جهت درمان بیماری بپردازند، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی دارچین بر پیامدهای

<sup>3</sup> cinnamon

<sup>4</sup> cinnamaldehyde

<sup>5</sup> cinnamic acid

<sup>6</sup> cinnamate

<sup>1</sup> Polycystic ovary syndrome

<sup>2</sup> Oligo-anovulation

نامطلوب سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به صورت مرور سیستماتیک انجام شد تا گامی در جهت دستورالعمل‌های بالینی و اجرای فازهای مداخلاتی باشد.

## روش کار

این مطالعه مرور سیستماتیک بر اساس چک‌لیست پریزما (PRISMA)<sup>1</sup> نوشته شده است (۲۳). در این مطالعه، مطالعات تجربی و نیمه‌تجربی (انواع مقالات چاپ شده پژوهشی اصیل، کوتاه فرم، کنفرانس‌های علمی) که با هدف بررسی اثر دارچین بر جنبه‌های مختلف سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند، وارد شدند. شرکت‌کنندگان مطالعات شامل: زنان سنین باروری مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند که ابتلاء به سندرم بر اساس هرگونه معیار بالینی استاندارد (نظیر معیار روتردام، معیار مؤسسه ملی سلامت، معیار انجمن فزونی آندروژن) تشخیص داده شده بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: ابتلاء به بیماری هیپرپلازی مادرزادی آرنال، سندرم کوشینگ، هیپرپرولاکتینمی، اختلالات تیروئیدی، تومور مترشحه آندروژن بود. همچنین مطالعات حیوانی شامل مطالعاتی که مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در حیوانات القا<sup>۲</sup> شده بودند.

انواع مداخلات شامل مداخلات مربوط به مصرف دارچین به اشکال مختلف کپسول، شربت، قطره، پودر، عصاره و غیره بود که طبق روش‌های استاندارد داروسازی تهیه شده بودند. گروه‌های مقایسه نیز شامل دارونما، داروهای گیاهی، متفورمین، قرص‌های خوراکی ضدبارداری و یا هرگونه درمان دارویی استاندارد دیگر بود.

پیامد اولیه مورد بررسی در این مطالعه شامل اثر مداخله بر علائم بالینی (بی‌نظمی سیکل قاعدگی، آکنه و هیرسوتیسم، وزن) و پاراکلینیکی (سطوح هورمون‌ها و شاخص‌های متابولیکی) و پیامد ثانویه مورد بررسی در این مطالعه شامل تأثیر بر کیفیت زندگی، سبک زندگی و اختلالات روان‌شناختی بود.

جستجوی مطالعات در پایگاه‌های ایرانی و بین‌المللی PubMed، Scopus، web of science

IranDoc، SID، Cochrane library Magiran، در ماه فوریه ۲۰۲۰ (بدون اعمال محدودیت زمانی) انجام شد. همچنین جستجوی دستی در منابع مربوط به مقالات استخراج شده انجام شد. محدودیت زبان انگلیسی و زبان فارسی در این مطالعه اعمال شده است.

جهت جستجوی مطالعات از کلیدواژه‌های فارسی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، دارچین و گیاه دارویی و کلیدواژه‌های لاتین Cinnamomum zeylanicum، Cinnamomum Cinnamomum aromaticum، Cinnamomum camphora، Lauraceae، Herbal Medicine، Polycystic Ovary Syndrome، Stein-Leventhal Ovary Syndrome، Sclerocystic Ovary Syndrome، Sclerocystic Polycystic Syndrome، Ovarian Degeneration، PCOS و عملگرهای OR و AND استفاده شد.

در ابتدا جستجو توسط دو نفر محقق انجام شد تا مطالعات مربوط به هدف مطالعه، در پایگاه داده‌های ملی و بین‌المللی استخراج شوند. تمام مقالات حاصل از هر پایگاه داده در نسخه ۸ نرم‌افزار اندنوت وارد شدند. در مرحله بعد، بعد از حذف مقالات تکراری، عنوان و چکیده تمام مقالات مورد ارزیابی قرار گرفتند. در نهایت متن کامل مقالات مرتبط مورد بررسی قرار گرفت و مقالات دارای معیار ورود انتخاب شدند. لازم به ذکر است در صورت اختلاف نظر از طریق مذاکره با نفر سوم برطرف شد.

در مطالعات انسانی جهت بررسی کیفیت روش‌شناختی مطالعات از ابزار کاکرین استفاده شد. این ابزار مطالعات کارآزمایی بالینی را از نظر تصادفی‌سازی، پنهان‌سازی در تخصیص، کورسازی (شرکت‌کنندگان، ارزیاب، پرسنل درمان)، گزارش انتخابی پیامدها، گزارش نتایج و سایر تورش‌ها مورد بررسی قرار می‌دهد (۲۴). در مطالعات حیوانی جهت بررسی کیفیت روش‌شناختی مطالعات از ابزار سیرکل<sup>۳</sup> استفاده شد. این ابزار نسخه تعدیل شده ابزار کاکرین می‌باشد که در مطالعات حیوانی قابل

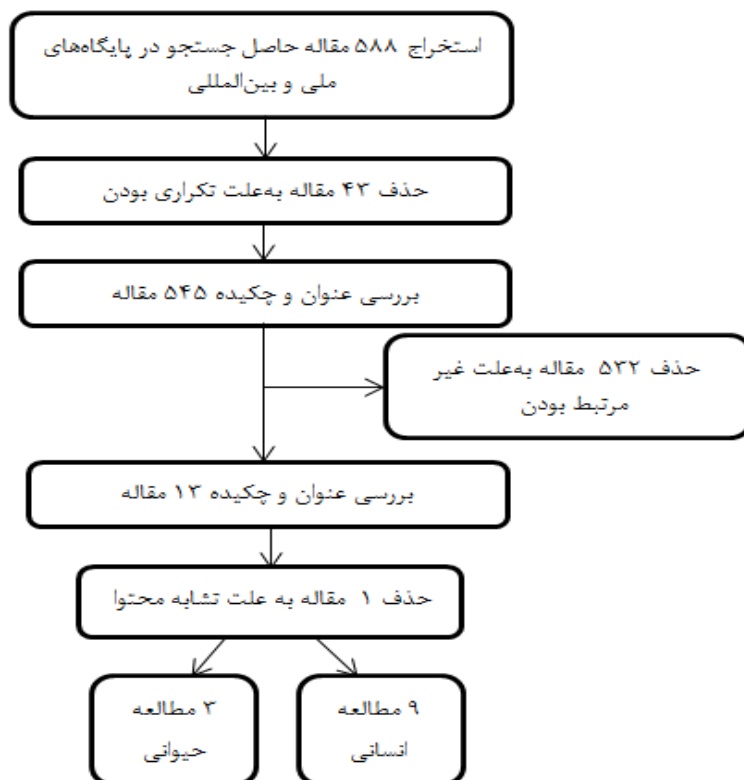
<sup>1</sup> Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

<sup>2</sup> PCOS-induced animal

<sup>3</sup> SYRCLE's risk of bias tool for animal studies



استفاده می‌باشد (۲۵). شکل ۱ تعداد مطالعات جستجو شده و روند انتخاب مطالعات را نشان می‌دهد.



شکل ۱- روند انتخاب مقالات

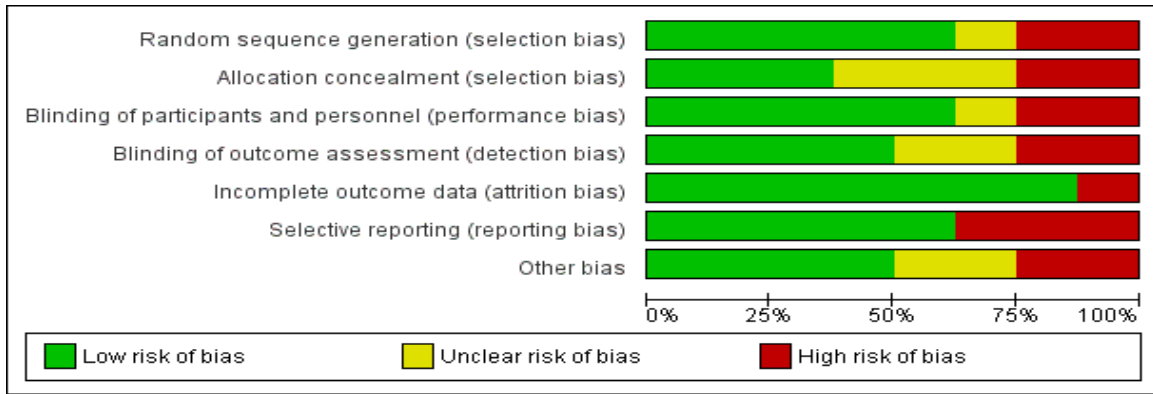
که پس از حذف ۴۳ مقاله به علت تکراری بودن و ۵۳۲ مقاله به علت غیرمرتبط بودن، در نهایت تعداد ۸ مقاله پژوهشی اصیل از نوع انسانی، ۱ مقاله به صورت مقاله ارائه شده در کنگره و ۳ مقاله از نوع حیوانی دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند (۲۶). در همه مطالعات انسانی از معیار روتردام جهت تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک استفاده کرده بودند. تعداد کل شرکت کنندگان در مطالعات انسانی ۵۲۹ نفر بود. جدول ۱ مشخصات مطالعات انسانی و حیوانی وارد شده در مرور سیستماتیک را نشان می‌دهد. تمام مطالعات از کیفیت متدولوژی مناسبی برخوردار بودند.

جهت استخراج و مدیریت داده‌ها، دو محقق به‌طور مستقل داده‌ها را از مطالعات دارای معیارهای ورود استخراج کردند. موارد فرم استخراج داده‌ها شامل: مشخصات مطالعه (نویسندگان، سال انتشار، نوع مطالعه، ابزار مورد استفاده در مطالعات)، مشخصات شرکت‌کننده، اطلاعات مربوط به پیامد اولیه و ثانویه بود.

در این مطالعه مرور سیستماتیک به جهت ناهمگن بودن داده‌ها، یافته‌ها به صورت سیستماتیک گزارش شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه مرور سیستماتیک در جستجوی پیشرفته از پایگاه‌های اطلاعاتی، ۵۸۸ مقاله به دست آمد



شکل ۲- بررسی تورش مطالعات انسانی

جدول ۱- مشخصات مطالعات انسانی و حیوانی وارد شده در مرور سیستماتیک

نویسنده/سال/منبع	نوع مطالعه	شرکت کنندگان	مداخله	یافته‌ها	عوارض
برزویی و همکاران (۲۰۱۷) (۲۷)	کارآزمایی بالینی دوسوکور	۸۴ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک چاق یا دارای اضافه وزن	گروه مداخله (۴۲ نفر) روزانه ۳ کیسول حاوی ۵۰۰ میلی گرم دارچین روزانه تا ۸ هفته؛ گروه دارونما (۴۲ نفر) کیسول دارونما	در گروه مداخله مالون دی‌آلدئید به میزان معناداری کاهش و میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی به‌طور معناداری افزایش و سطح کلسترول تام و کلسترول با دانسیته پایین و دانسیته بالا بهبود پیدا کرده بود، اما سطح تری‌گلیسیرید تفاوت معناداری نداشت.	عدم گزارش عوارض دارویی
ونگ و همکاران (۲۰۰۷) (۲۸)	مطالعه پایلوت کارآزمایی بالینی	۵۰ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک	گروه مداخله روزانه ۳ کیسول حاوی ۳۳۳ میلی گرم دارچین روزانه تا ۸ هفته، گروه دارونما کیسول دارونما	در گروه مداخله کاهش معنادار در سطح خونی گلوکز ناشتا از ۹۵/۸۳-۷۹/۶۷ میلی گرم در دسی‌لیتر بود. شاخص‌های کمی حساسیت به انسولین به‌طور معناداری افزایش (۰/۳۸-۰/۳۵) و شاخص مقاومت به انسولین کاهش (۲/۵۷-۱/۴۳) یافته بود. در این مطالعه تغییر معناداری در سطوح تستوسترون خون وجود نداشت.	عدم گزارش عوارض دارویی
ویوکو و همکار (۲۰۱۷) (۶۲)	کارآزمایی بالینی دوسوکور	۳۸ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک	۲۰ نفر گروه متفورمین و ۱۸ نفر گروه DLBS3233 (دارچین و لاژوسترومی) به مدت ۶ ماه	کاهش سطوح سرمی آنتی‌مولرین هورمون در گروه دریافت‌کننده متفورمین بیشتر بود، اما عوارض در گروه متفورمین به‌طور معناداری بیشتر از گروه DLBS3233 بود.	۵/۶٪ اسهال در گروه DLBS3233
پارسه و همکاران (۲۰۱۹) (۲۹)	نیمه‌تجربی	۴۰ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک	گروه مداخله چهار گروه ۱۰ نفری به گروه‌های تمرین ترکیبی و مصرف مکمل دارچین، تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل دارچین و کنترل تقسیم شدند. روزانه ۳ کیسول حاوی ۵۰۰ میلی گرم دارچین روزانه تا ۶ هفته	شاخص توده بدنی، درصد چربی و مقاومت به انسولین در گروه تمرین و تمرین-مکمل کاهش یافت ( $p \leq 0/05$ ). همچنین مصرف دارچین همراه با تمرینات در شاخص‌های ترکیب بدنی و مقاومت به انسولین مؤثر بود ( $p \leq 0/05$ ). تغییرات در توده بدون چربی در هیچ یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود ( $p \leq 0/05$ ). همراهی تمرینات ترکیبی با مکمل دارچین توانست تأثیرات بیشتری بر کاهش شاخص توده بدن داشته باشد.	-
کورت و همکار (۲۰۱۴) (۶۳)	کارآزمایی بالینی دوسوکور	۴۵ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک	گروه مداخله روزانه ۳ کیسول حاوی ۵۰۰ میلی گرم دارچین روزانه تا ۶ ماه گروه دارونما کیسول دارونما	در این مطالعه ۲۶ نفر از زنان تا ۳ ماه و ۱۷ نفر تا ۶ ماه در روند مداخله شرکت داشتند. نتایج نشان داد که تکرر سیکل قاعدگی در گروه مداخله بیشتر از گروه دارونما بود و وضعیت سیکل قاعدگی بهبود یافته بود. سطوح پروژسترون بالای ۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر در فاز لوتئال سیکل قاعدگی تأییدکننده سیکل قاعدگی همراه با تخمک‌گذاری بود. سطوح آندروژن‌ها و انسولین تفاوت معناداری نداشت.	عوارض جانبی شامل سردرد (۴ بیمار)، علائم سوزش سردل (۲ بیمار)، گرفتگی قاعدگی (۲ بیمار) و حالت تهوع با اسهال (۱ بیمار). تمام حوادث جانبی در طول دوره مطالعه برطرف شده و هیچ‌گونه عارضه جانبی جدی گزارش نشده است.

۱ مورد راش و خارش پوستی ۵ روز بعد از مصرف دارو وجود داشت که از مطالعه خارج شد.	انسولین ناشتا ( $P=0/024$ ) و مدل هوموستاز ارزیابی مقاومت به انسولین ( $P=0/014$ ) پس از ۱۲ هفته در گروه دارچین در مقایسه با دارونما کاهش یافت. همچنین در گروه دارچین کاهش معنی داری لیپوپروتئین با چگالی کم ( $P=0/004$ ) در مقایسه با سطوح پایه وجود داشت که باعث اختلاف معنی داری با دارونما شد ( $P=0/0$ ).	گروه مداخله روزانه ۳ کیسول حاوی ۵۰۰ میلی گرم دارچین روزانه تا ۱۲ هفته بعد از مصرف ۱۰ میلی گرم پروژسترون از روز ۱۵ سیکل قاعدگی تا ۱۰ روز گروه دارونما کیسول دارونما	۶۶ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک	کارآزمایی بالینی دوسوکور	حاجی منفردنژاد و همکاران (۲۰۱۸) (۳۰)
عدم گزارش عوارض دارویی	دارچین باعث کاهش معنی دار قند خون ناشتا، انسولین، مدل هوموستاز ارزیابی مقاومت به انسولین، کلسترول تام و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم و وزن و افزایش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا در مقایسه با دارونما شد ( $P<0/05$ ). تری گلیسیرید سرم و شاخص توده بدنی در مقایسه با مقادیر پایه به طور معنی داری در گروه دارچین کاهش یافت (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/002$ ). هیچ تغییر معنی داری در آدیپونکتین سرم در هر دو گروه مشاهده نشد.	گروه مداخله (۴۲ نفر) روزانه ۳ کیسول حاوی ۵۰۰ میلی گرم دارچین روزانه تا ۸ هفته گروه دارونما (۴۲ نفر) کیسول دارونما	۸۴ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک چاق یا دارای اضافه وزن	کارآزمایی بالینی دوسوکور	برزویی و همکاران (۲۰۱۸) (۶۴)
عدم گزارش عوارض دارویی جدی	در گروه درمان ترکیبی الیگومنوره ۳۲/۹٪ نسبت به گرون کنترل کاهش یافته بود. سایر شاخص‌ها بهبود قابل توجهی برای شاخص توده بدنی ( $P<0/01$ )، انسولین ( $P=0/02$ ) و هورمون لوتئینه کننده ( $P=0/04$ )؛ فشارخون ( $P=0/01$ )؛ کیفیت زندگی ( $P<0/01$ )؛ افسردگی، اضطراب و استرس ( $P<0/01$ ) و میزان بارداری ( $P=0/01$ ) مشاهده شد.	گروه مداخله قرص حاوی دارچین، گلیسرین گلابرا، هایپریریکوم پرفراتوم، پئونیا لاکتیفلورا و قرص دوم حاوی ۱۳/۵ گرم تریبولوس به همراه مداخله سبک زندگی و گروه بعدی فقط مداخله سبک زندگی دریافت کردند. مدت مداخله ۳ ماه	۱۲۲ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک	کارآزمایی بالینی	آرننز و همکاران (۲۰۱۷) (۳۱)
گزارش در دسترس نیست	در گروه مداخله کاهش معناداری در مقاومت به انسولین و مدل هوموستاز ارزیابی مقاومت به انسولین مشاهده شد. کاهش معناداری در شاخص توده بدنی در گروه درمان مشاهده شد.	گروه مداخله قرص ۵۰۰ میلی گرم دارچین دو بار در روز و قرص ۵۰۰ میلی گرم متفورمین دو بار در روز و گروه دارونما پلاسبو به مدت یک سال دریافت کردند.	۱۱۲ نفر از نوجوانان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک	کارآزمایی بالینی دوسوکور	صالح پور و همکاران (۲۰۱۵) (۲۶)
-	متفورمین و زنجبیل به تنهایی و با یکدیگر باعث کاهش فولیکول‌های آترتیک و افزایش سایر فولیکول‌ها و هورمون محرک فولیکولی شدند و مصرف همزمان متفورمین و زنجبیل باعث کاهش معنادار تستوسترون و استروژن شده بود.	نمونه‌ها به ۹ گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل و ۷ گروه تجربی القاء شده سندرم تخمدان پلی کیستیک دسته تجربی PCOS دریافت کننده متفورمین به تنهایی با دوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم؛ زنجبیل با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و گروه‌های ترکیبی	۷۲ موش صحرایی ماده بالغ	تجربی	فروزنده و همکاران (۲۰۱۷) (۳۲)
-	مکمل دارچین مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد. تفاوت معنی داری از نظر سطح سرمی تستوسترون تام ( $0/033$ ، $0/09$ )، نانوگرم در میلی لیتر، در گروه کنترل، گروه DHEA و دارچین ( $0/052$ ، $0/011$ ) نانوگرم در میلی لیتر و گروه DHEA ( $0/015$ - $0/079$ ) وجود دارد.	۱۰ موش گروه کنترل ۲۵ موش گروه DHEA و ۲۵ موش گروه دارچین	۶۰ موش صحرایی ماده بالغ	تجربی	دوو و همکاران (۲۰۱۸) (۳۳)
-	با توجه به سطح گلوکز خون، انسولین، FSH LH و تستوسترون در سطح پلاسما، تغییر معنی داری بین گروه‌های G1 و G2 مشاهده شد، درحالی که	گروه کنترل (G1)، گروه PCOS بدون هیچ درمانی (G2)، موش‌های صحرایی	۳۲ موش ماده در گروه ۸ تایی	تجربی	خدایارفر و همکاران (۲۰۱۹) (۳۴)

PCOS با مصرف روزانه عصاره هیدروالکلی دارچین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی) به مدت ۲ هفته (G3) و گروه بدون PCOS با مصرف روزانه عصاره (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۲ هفته (G4)

گروه‌های G3 و G4 نسبت به گروه G2 کاهش قابل توجهی در این پارامترها نشان داد. علاوه بر این، سطح استروژن در پلازما در مقایسه با G1 در G2 به‌طور قابل توجهی کاهش یافت. در حالی که در G2 و G1، در مقایسه با گروه PCOS به‌طور قابل توجهی بالاتر بود. سرانجام، تعداد فولیکول‌ها در گروه PCOS کاهش یافت.

تستوسترون، استرادیول، LH، FSH، FBS و انسولین و نیز در تسکین عوارض PCOS تأثیر مفیدی داشت (۳۴).

### بحث

نتایج این مطالعه مروری نشان داد که در زمینه پیامد اولیه مورد بررسی (شاخص‌های بالینی و غیربالینی بیماری)، در یک مطالعه بهبود معنادار در وضعیت تکرر سیکل قاعدگی (بهبود وضعیت الیگومنوره)، در ۶ مطالعه بهبود معنادار در شاخص‌های متابولیک و در یک مطالعه کاهش سطح آنتی‌مولرین هورمون گزارش شده بود. در زمینه پیامدهای ثانویه، در یک مطالعه بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در گروه مداخله و در یک مطالعه اثربخشی بر کیفیت زندگی، فشارخون و اضطراب مورد بررسی قرار گرفته بود و به‌طور کلی نتایج اکثریت مطالعات انسانی و حیوانی حاکی از این بود که مصرف دارچین می‌تواند در بهبود شاخص‌های متابولیک و برخی علائم بالینی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک مؤثر باشند. اما نکته قابل توجه این است که شواهد موجود نشان می‌دهد که علی‌رغم وجود ایمنی در صورت استفاده از دارچین به‌عنوان یک ادویه و یا ماده طعم‌دهنده، مصرف آن ممکن است با عوارض جانبی قابل توجهی در صورت مصرف داروهای با دوزهای بیشتر یا طولانی‌تر همراه باشد، لذا توصیه شده است دوز و مدت زمان استفاده از نظر بالینی کنترل شود (۳۵).

حدود سه چهارم مردم جهان جهت رفع مشکلات بهداشتی خود از گیاهان دارویی استفاده می‌کنند (۳۶). دارچین به‌عنوان ادویه در زندگی روزمره و اغلب بدون اثرات جانبی استفاده می‌شود. گزارش‌های متعددی از خواص دارچین به‌عنوان آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضدسرطان و فعالیت‌های ضددیابتی وجود دارد (۱۷). دارچین حاوی اسیدهای فوربلیک، کافئیک، گالیک، وانیلیک، پروتوکاتوئیک و پلی‌فنول‌ها می‌باشد. داده‌های

در زمینه پیامد اولیه مورد بررسی (شاخص‌های بالینی و غیربالینی بیماری)، در مطالعه آرنتز و همکاران (۲۰۱۷) بهبود معناداری در وضعیت تکرر سیکل قاعدگی (بهبود وضعیت الیگومنوره) گزارش شد. همچنین در مطالعه برزویی و همکاران (۲۰۱۷)، ونگ و همکاران (۲۰۰۷)، پارسه و همکاران (۲۰۱۷)، حاجی منفردنژاد و همکاران (۲۰۱۸)، آرنتز و همکاران (۲۰۱۷) و صالح‌پور و همکاران (۲۰۱۵) بهبود معناداری در شاخص‌های متابولیک و در مطالعه ویوکو کاهش سطح آنتی‌مولرین هورمون (۶۲) گزارش شد (۲۶-۳۲، ۳۵). در زمینه پیامدهای ثانویه، مطالعه برزویی و همکاران (۲۰۱۷) بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در گروه مداخله و در مطالعه آرنتز و همکاران (۲۰۱۷) اثربخشی بر کیفیت زندگی، فشارخون و اضطراب مورد بررسی قرار گرفته بود. اگرچه در این مطالعه گروه مداخله حاوی دارچین، گلیسرین گلابرا، هایپریکوم پرفراتوم، پئونیالاکتیفلورا و مداخله سبک زندگی همزمان دریافت می‌کردند (۲۶، ۳۱).

از جمله عوارض دارویی گزارش شده در این مطالعات سردرد، علائم سوزش سردل و حالت تهوع، اسهال، راش و خارش پوستی بود. اگرچه اغلب مطالعات عوارض دارویی گزارش نکرده بودند. حداقل و حداکثر مدت زمان مداخله در مطالعات ۶ هفته تا ۱۲ ماه بود.

در مطالعات حیوانی، در مطالعه فروزنده و همکار (۲۰۱۷) متفورمین و زنجبیل به‌تنهایی و با یکدیگر باعث کاهش فولیکول‌های آترتیک و افزایش سایر فولیکول‌ها و هورمون محرک فولیکولی در موش‌ها شدند و مصرف همزمان متفورمین و زنجبیل باعث کاهش معنادار تستوسترون و استروژن شده بود (۳۲). در مطالعه دوو و همکاران (۲۰۱۸) مکمل دارچین، مقاومت به انسولین را در موش‌ها بهبود بخشید (۳۳). در مطالعه خدایارفر و همکاران (۲۰۱۹) نیز عصاره هیدروالکلی دارچین در تنظیم سطح پلاسمایی

کیستیک مشخص شود (۴۱). با توجه به موارد ذکر شده، شواهد در زمینه اثر دارچین بر هیرسوتیسم در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ناکافی می باشد (۴۲)؛ چراکه هورمون های جنسی نقش مهمی در بروز تظاهر هیرسوتیسم در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دارند.

تاکنون مدل های حیوانی مختلفی جهت بررسی اثرات درمانی و مکانیسم های مربوطه انجام شده است (۴۶-۴۳). داروهای گیاهی به دلیل محتوای متعدد خود می توانند علاوه بر اثربخشی در بهبود علائم بالینی، در کاهش عوارض دیگر بیماری نظیر ناباروری و عوارض قلبی و عروقی سندرم تخمدان پلی کیستیک اثر داشته باشند (۴۷). مدل های حیوانی نقش مهمی در بررسی مکانیسم های اثر انواع درمان ها دارند، به جهت اهمیت بالای مصرف داروهای غیرشیمیایی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تاکنون محققان در انواع مدل های حیوانی سندرم تخمدان پلی کیستیک به بررسی اثر گیاهان دارویی مختلف پرداخته اند (۳۴، ۴۸، ۴۹).

در این مطالعه در زمینه پیامد اولیه مورد بررسی، یک مطالعه بهبود معناداری در وضعیت تکرر سیکل قاعدگی (بهبود وضعیت الیگومنوره) گزارش کرده بود. هم راستا با نتایج این مطالعه، یافته های مطالعه مرور سیستماتیک معینی و همکاران (۲۰۱۸) در زمینه گیاهان دارویی ایرانی در درمان الیگومنوره و آمنوره نشان داد که ۱۹۸ گیاه دارویی ایرانی وجود دارد که ۸۷ مورد از آنها در درمان الیگومنوره و آمنوره مؤثر هستند. داروهای متعارف شامل ویتاگنوس، شنبلیله، دارچین، گل صدتومانی علفی، کنجد، نعنایونه، گزنه دویانه در درمان الیگومنوره و آمنوره کاربرد دارند (۵۰). برخی گیاهان دارویی چینی نیز در درمان الیگومنوره مورد بررسی قرار گرفته اند (۵۱).

همچنین در مطالعه حاضر، ۶ مطالعه بهبود معناداری در شاخص های متابولیک و یک مطالعه کاهش سطح آنتی مولرین هورمون را گزارش کردند. در زمینه پیامدهای ثانویه، در یک مطالعه بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی در گروه مداخله و در یک مطالعه

محدود و متناقض از مطالعات انسانی در مورد ارزیابی مکمل دارچین برای کاهش التهاب، برای کنترل علائم دیسمنوره و PCOS و برای بهبود پروفایل های لیپیدی در بیماران وجود دارد (۱۹، ۳۶). دارچین به عنوان تقویت کننده عملکرد گیرنده انسولین بوده و توانایی تحریک اتوفسفوریلاسیون گیرنده انسولین و مهار پروتئین تیروزین فسفاتاز I را دارد (۳۳). نتایج مطالعه متآنالیز آکلین (۲۰۱۲) نشان داد که دارچین اثر قابل توجهی در کنترل گلیسمیک (HbA1c) و گلوکز خون ناشتا) دارد (۳۷). در مطالعه متآنالیز موسوی و همکاران (۲۰۲۰) مصرف دارچین با کاهش وزن بدن، کاهش شاخص توده بدنی، کاهش توده چربی بدن و کاهش دور کمر همراه بود و همچنین و مصرف روزانه با دوز ۲ گرم و بیشتر، با کاهش چشمگیر توده چربی بدن همراه بود (۳۸).

شواهد نشان می دهند که دارچین از طریق مکانیسم های مختلف (آنتی دیابتی، آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی، آنتی هیپرلیپیدمی و ضدچاقی) بر جلوگیری از بروز عوارض متابولیک نقش دارد (۳۹). اما به طور کلی، اثرات متابولیکی مفید دارچین بحث برانگیز است. ممکن است دلایل مختلف زیادی برای اختلافات مشاهده شده در مطالعات انسانی تا به امروز وجود داشته باشد. یکی از احتمالات ممکن، تغییر در نوع دارچین مورد استفاده باشد. بسیاری از گونه های مختلف دارچین از نظر تجاری در دسترس هستند، ولی ممکن است از نظر خواص و تأثیرات آنها متفاوت باشد. علاوه بر این، ترکیب شیمیایی انواع دارچین ممکن است بر اساس محیط جغرافیایی که رویش می کند و نیز مراحل آماده سازی تحت تأثیر قرار گیرد (۴۰).

یکی از نکات قابل توجه در شواهد موجود این می باشد که دارچین اثر قابل توجهی بر سطوح تستوسترون ندارد، این در حالی است که هیپرآندروژنیسم یکی از مشکلات اصلی افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشد. اگرچه به نظر می رسد مطالعات موجود در این زمینه ناکافی می باشد و نیاز به مطالعات جامع تری می باشد که مکانیسم اثر دارچین بر سطوح انواع مختلف آندروژن ها در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی -



اثربخشی بر کیفیت زندگی، فشارخون و اضطراب مورد بررسی قرار گرفته بود. در مطالعات حیوانی، در مطالعه فروزنده و همکاران (۲۰۱۷) متفورمین و زنجبیل به‌تنهایی و با یکدیگر باعث کاهش فولیکول‌های آترتیک و افزایش سایر فولیکول‌ها و هورمون محرک فولیکولی در موش‌ها شدند و مصرف همزمان متفورمین و زنجبیل باعث کاهش معنادار تستوسترون و استروژن شده بود (۳۲). در مطالعه دوو و همکاران (۲۰۱۸) مکمل دارچین مقاومت به انسولین را در موش‌ها بهبود بخشید (۳۳). یکی از مکانیسم‌های مطرح شده اثر دارچین بر شاخص‌های متابولیک و دیابت به این صورت است که دارچین فعالیت هیپوگلیسمی دارد و مکانیسم‌های متعدد شامل تحریک آزادسازی انسولین و سیگنالینگ گیرنده انسولین، فعال‌سازی و تنظیم آنزیم‌های موجود در متابولیسم کربوهیدرات، گلیکولیز، گلوکونوژنز، تحریک جذب گلوکز سلولی و افزایش گیرنده انتقال‌دهنده گلوکز بیان شده است (۵۲). در مطالعه کارتولو و همکاران (۲۰۱۶) که به‌صورت کوتاه فرم چاپ شده بود، مصرف روزانه یک کپسول DLBS3233 (دارچین و لاژوسترومی) ۱۰۰ میلی‌گرمی در ۱۴ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به‌مدت ۳۰ روز منجر به بهبود روند بلوغ فولیکول‌ها شده بود (۵۳). مطالعه مرور سیستماتیک عباسیان و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که گیاهان دارویی حاوی فیتواستروژن‌ها منجر به بهبود اختلالاتی نظیر هیپراندرونیسم، مقاومت به انسولین و بهبود روند تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود و تاکنون گیاهان دارویی متعدد نظیر شیرین‌بیان، رازیانه، نعنای فلفلی، چای سبز، تمشک، بابونه، نارگیل و غیره مورد بررسی قرار گرفته است که اکثر آنها از طریق تأثیر بر سطوح هورمونی، وزن و مورفولوژی تخمدان اثر گذاشته بودند (۵۴).

مسیر التهابی، یکی از مسیرهای مهم در بروز انواع متعدد بیماری‌ها می‌باشد؛ به‌صورتی که یکی از مکانیسم‌های مطرح شده در پاتولوژی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، التهاب مزمن با شدت کم می‌باشد. از طرفی افزایش چربی شکمی بار التهاب را در این افراد افزایش می‌دهد (۵۵). نتایج مطالعه متآنالیز اسکوبار و همکاران (۲۰۱۱)

نشان داد که فاکتورهای التهابی نظیر پروتئین واکنشی C در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سطوح بالایی دارد (۵۶). در همین راستا نتایج مطالعه متآنالیز والیانو و همکاران (۲۰۱۹) دیگر نشان داد که مصرف مکمل‌های دارچینی با کاهش سطوح پروتئین واکنشی C همراه بود (۵۷). اگرچه این مطالعه در جمعیت مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نبود. این درحالی هست که مطالعات متعدد اثر ضدالتهابی دارچین را تأیید کرده‌اند (۵۸، ۵۹)، لذا به‌نظر می‌رسد بخشی از اثرات درمانی و بهبود دهنده دارچین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ناشی از اثرات ضدالتهابی آن باشد.

نتایج تحقیقات در زمینه گیاهان دارویی چینی گسترده می‌باشد و تاکنون مطالعات متعددی اثر انواع گیاهان دارویی چینی بر بهبود علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ناباروری ناشی از آن مورد بررسی قرار داده‌اند (۴۷، ۶۰). این درحالی است که محققان چینی دستورالعمل‌هایی در جهت استفاده از گیاهان دارویی در درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تدوین کرده‌اند (۶۱).

نتایج مطالعه حاضر می‌تواند در تدوین دستورالعمل‌های بالینی گیاهان دارویی درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و اجرای فازهای مداخلاتی گسترده درمانی مورد استفاده قرار بگیرد که از جمله نقاط قوت مطالعات مروری سیستماتیک می‌باشد. از جمله محدودیت‌های این مطالعه این بود که به‌دلیل عدم همگونی (دوزهای تجویز شده، طول مدت مصرف دارو، نوع شکل دارویی و پیامدهای مورد بررسی در مطالعات متفاوت بود)، امکان انجام متآنالیز وجود نداشت. پیشنهاد می‌شود مطالعات کارآزمایی متعددی در این زمینه انجام شود. از آنجایی که تاکنون داروی واحدی وجود ندارد که در جهت درمان عوارض و علائم مختلف سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استفاده شود و با توجه به عدم درمان و تمایل افراد به عدم مصرف داروهای شیمیایی، به‌نظر می‌رسد انجام مطالعات کارآزمایی گسترده جهت تعیین دوز اثربخش داروهای با محتوای گیاهی از جمله دارچین ضروری می‌باشد. از دیگر محدودیت‌های مطالعه، اعمال

متابولیک و برخی علائم در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مؤثر باشند، اما توصیه می‌شود مطالعات کارآزمایی بالینی گسترده در جهت تعیین اثربخشی و دوز آن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شود.

محدودیت زبان (فارسی و انگلیسی) در مطالعات بود (۴۷).

## نتیجه‌گیری

نتایج اکثریت مطالعات انسانی و حیوانی حاکی از این بود که مصرف دارچین می‌تواند در بهبود شاخص‌های

## منابع

- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016; 106(1):6-15.
- Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(11):2589.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction* 2004; 19(1):41-7.
- Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 14<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
- Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc* 2019; 3(8):1545-1573.
- Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health* 2015; 7:745-63.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2018; 33(9):1602-18.
- Taghavi SA, Bazarganipour F, Hugh-Jones S, Hosseini N. Health-related quality of life in Iranian women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2015; 15:111.
- Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, Legro RS, Huddleston HG, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Association among depression, symptom experience, and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(3):279.e1-279.e7.
- Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, Mohsin M. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2019; 14(10):e0223329.
- Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2017; 88(6):371-395.
- Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H, et al. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2019; 25(2):243-256.
- Liao WT, Su CC, Lee MT, Li CJ, Lin CL, Chiang JH, et al. Integrative Chinese herbal medicine therapy reduced the risk of type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome: A nationwide matched cohort study. *J Ethnopharmacol* 2019; 243:112091.
- Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17(1):500.
- 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):863-877.
- Singletary K. Cinnamon: overview of health benefits. *Nutrition Today* 2008; 43(6):263-6.
- Rao PV, Gan SH. Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014; 2014.
- Ranasinghe P, Galappaththy P. Health benefits of Ceylon cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a summary of the current evidence. *Ceylon Med J* 2016; 61(1):1-5.
- Singletary K. Cinnamon: Update of Potential Health Benefits. *Nutrition Today* 2019; 54(1):42-52.
- Gharaiy NR, Shahnazi M, Kia PY, Javadzadeh Y. The Effect of Cinnamon on Cyclical Breast Pain. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2017; 19(6).
- Aghamohammadi D, Fakhari S, Bilehjani E, Hassanzadeh S. The effects of honey and cinnamon mixture on improving the quality of life in breast cancer. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences* 2017; 4(2):74-9.

22. Shabaniyan S, Ebrahimbabaei M, Safavi P, Lotfizadeh M. Comparing the effect of rose drop, ginger, and cinnamon on sexual function in depressed women with sexual dysfunction. *Pharmacognosy Research* 2018; 10(3):314.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
24. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343:d5928.
25. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14:43.
26. Salehpour S, Parsay S, Onsouri S, Setavand S. Comparison of cinnamon extract o metformin effect upon nsulin resistance ,apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and body mass index of obese adolsent girls with polycystic ovary syndrome: a double blind placebo controlde trial. *ESPE Abstracts,54th Annual ESPE 2015*; 84 P2-347.
27. Borzoei A, Rafrat M, Niromanesh S, Farzadi L, Narimani F, Doostan F. Effects of cinnamon supplementation on antioxidant status and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome. *J Tradit Complement Med* 2017; 8(1):128-133.
28. Wang JG, Anderson RA, Graham GM 3rd, Chu MC, Sauer MV, Guarnaccia MM, et al. The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2007; 88(1):240-3.
29. Parseh S, Shakerian S, Alizadeh AA. Effect of Chronic Aerobic/Resistive Exercises with Supplementation of Cinnamon on Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome in Ahvaz City in 2017. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2019; 22(1):15-26.
30. 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. *Phytother Res* 2018; 32(2):276-283.
31. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Fahey P, Cheema BS, Bensoussan A. Combined Lifestyle and Herbal Medicine in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Phytother Res* 2017; 31(9):1330-1340.
32. 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):337-49.
33. Dou L, Zheng Y, Li L, Gui X, Chen Y, Yu M, et al. The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1):99.
34. Khodaeifar F, Fazljou SM, Khaki A, Torbati M, Madarek EO, Khaki AA, et al. The Effect of Hydroalcoholic Extract of Cinnamon zeylanicum on Oxidative Damages and Biochemical Change in Adult Rats With Polycystic Ovary Syndrome. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences* 2019; 6(4):511-516.
35. Hajimonfarednejad M, Ostovar M, Raei MJ, Hashempur MH, Mayer JG, Heydari M. Cinnamon: A systematic review of adverse events. *Clin Nutr* 2019; 38(2):594-602.
36. Kumar S, Kumari R, Mishra S. Pharmacological properties and their medicinal uses of Cinnamomum: a review. *J Pharm Pharmacol* 2019; 71(12):1735-1761.
37. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. *Clin Nutr* 2012; 31(5):609-15.
38. Mousavi SM, Rahmani J, Kord-Varkaneh H, Sheikhi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Cinnamon supplementation positively affects obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2020; 39(1):123-133.
39. Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. Cinnamon effects on metabolic syndrome: a review based on its mechanisms. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19(12):1258-1270.
40. Rafehi H, Ververis K, Karagiannis TC. Controversies surrounding the clinical potential of cinnamon for the management of diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(6):493-9.
41. Najafi MN, Kasaian J, Kovatsi L, Leon G, Solout EK, Hashemzaei MA, et al. Phytoestrogens and the polycystic ovary syndrome: a systematic review of clinical evidence and laboratory findings. *Farmacologia* 2018; 66(2):223-9.
42. Anjum F, Mubeen U, Tabasum H, Rehman H. Physiological perspective of Hirsutism in Unani Medicine: An Overview and Update. *International Journal of Herbal Medicine* 2013; 1(3):79-85.
43. Moore AM, Prescott M, Marshall CJ, Yip SH, Campbell RE. Enhancement of a robust arcuate GABAergic input to gonadotropin-releasing hormone neurons in a model of polycystic ovarian syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(2):596-601.
44. Moore AM, Prescott M, Campbell RE. Estradiol negative and positive feedback in a prenatal androgen-induced mouse model of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology* 2013; 154(2):796-806.
45. Osuka S, Nakanishi N, Murase T, Nakamura T, Goto M, Iwase A, et al. Animal models of polycystic ovary syndrome: A review of hormone-induced rodent models focused on hypothalamus-pituitary-ovary axis and neuropeptides. *Reprod Med Biol* 2018; 18(2):151-160.
46. Oakley O, Lin PC, Bridges P, Ko C. Animal models for the study of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology and Metabolism* 2011; 26(3):193-202.
47. Ong M, Peng J, Jin X, Qu X. Chinese Herbal Medicine for the Optimal Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Chin Med* 2017; 45(3):405-422.

48. Jelodar G, Masoomi S, Rahmanifar F. Hydroalcoholic extract of flaxseed improves polycystic ovary syndrome in a rat model. *Iranian journal of basic medical sciences* 2018; 21(6):645.
49. Dawane JS, Pandit V, Khade KS, Suryawanshi SP, Wele A, Pawar M, et al. Study the efficacy of herbal formulation Nišāmalakī in animal model of polycystic ovarian disease syndrome. *Ancient Science of Life* 2017; 37(2):86.
50. Moini Jazani A, Hamdi K, Tansaz M, Nazemiyeh H, Sadeghi Bazargani H, Fazljou SM, et al. Herbal medicine for oligomenorrhea and amenorrhea: a systematic review of ancient and conventional medicine. *BioMed research international* 2018; 2018.
51. Lai L, Flower A, Prescott P, Wing T, Moore M, Lewith G. Standardised versus individualised multiherb Chinese herbal medicine for oligomenorrhoea and amenorrhoea in polycystic ovary syndrome: a randomised feasibility and pilot study in the UK. *BMJ Open* 2017; 7(2):e011709.
52. Adisakwattana S, Lerdsuwankij O, Poputtachai U, Minipun A, Suparpprom C. Inhibitory activity of cinnamon bark species and their combination effect with acarbose against intestinal  $\alpha$ -glucosidase and pancreatic  $\alpha$ -amylase. *Plant Foods Hum Nutr* 2011; 66(2):143-8.
53. Kartolo DA, Suparman ED, Tjandrawinata RR, Susanto L, SUPARMAN E. Clinical experience with DLBS3233, a combination of *Cinnamomum burmannii* and *Lagerstroemia speciosa*, for polycystic ovary syndrome treatment. *Asian J Pharm Clin Res* 2016; 9(2):40-3.
54. 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.
55. González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* 2012; 77(4):300-5.
56. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95(3):1048-58.e1-2.
57. Vallianou N, Tsang C, Taghizadeh M, Davoodvandi A, Jafarnejad S. Effect of cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*) supplementation on serum C-reactive protein concentrations: A meta-analysis and systematic review. *Complement Ther Med* 2019; 42:271-278.
58. Han X, Parker TL. Antiinflammatory Activity of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) Bark Essential Oil in a Human Skin Disease Model. *Phytother Res* 2017; 31(7):1034-1038.
59. Schink A, Naumoska K, Kitanovski Z, Kampf CJ, Fröhlich-Nowoisky J, Thines E, et al. Anti-inflammatory effects of cinnamon extract and identification of active compounds influencing the TLR2 and TLR4 signaling pathways. *Food Funct* 2018; 9(11):5950-5964.
60. Ahmad F, Safuan S. Assessing the Effectiveness of Plant Extracts in Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review. *Mal J Med Health Sci* 2019; 15(2):120-129.
61. Lai L, Flower A, Moore M, Lewith G. Developing clinical practice guidelines for Chinese herbal treatment of polycystic ovary syndrome: A mixed-methods modified Delphi study. *Complement Ther Med* 2015; 23(3):430-8.
62. Wiweko B, Susanto CA. The Effect of Metformin and Cinnamon on Serum Anti-Mullerian Hormone in Women Having PCOS: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10(1):31-36.
63. Kort DH, Lobo RA. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicality in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(5):487.e1-6.
64. Borzoei A, Rafraf M, Asghari-Jafarabadi M. Cinnamon improves metabolic factors without detectable effects on adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018; 27(3):556-563.