

تأثیر گیاه خارخسک بر قدرت باروری مردان: مرور سیستماتیک و متاآنالیز

فاطمه گودرزی^۱، دکتر عطیه محمدزاده وطنچی^۲، دکتر خدیجه میرزایی
نجم آبادی^{۳*}

۱. دانشجوی دکتری تخصصی بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۰۷

خلاصه

مقدمه: ناباروری، یکی از مشکلات شایع در سطح جهان است. در کنار توجه اخیر به داروهای مکمل و طب جایگزین برای درمان ناباروری از جمله ناباروری مردان، تأثیر تعدادی از داروهای گیاهی بر پارامترهای اسپرم مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاضر با هدف بررسی تأثیر گیاه خارخسک بر قدرت باروری مردان انجام شد. روش کار: در این مطالعه مرور سیستماتیک پایگاه داده‌های الکترونیک شامل PubMed، Web of science، google scholar، Scopus، Sid، Cochrane، Magiran و Iranmedex با واژه‌های Tribulus Terrestris، Sperm parameters، Infertility، Fertility، Oligo Azoospermia و نازایی، ناباروری و خارخسک بدون محدودیت زمان و زبان جستجو شدند. مطالعات منتشر شده تا تاریخ ۱۸ آذر ۱۳۹۶ وارد مطالعه شدند. در پایان ۹ مقاله وارد مطالعه شد که ۴ مطالعه قابلیت انجام متاآنالیز را داشتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار comprehensive (نسخه ۲) انجام شد. برای بررسی سوگیری انتشار از آزمون Egger و برای بررسی همگنی مطالعات از آزمون کوکران و شاخص I² استفاده شد.

یافته‌ها: از مجموع ۱۰۷۵ مقاله به دست آمده، ۹ مقاله وارد مطالعه شد که ۴ مقاله قابلیت متاآنالیز داشت. ترکیب داده‌ها نشان داد که استفاده از گیاه خارخسک در مردان با افزایش پارامترهای غلظت اسپرم و بهبود شکل طبیعی اسپرم و تحرک اسپرم همراه است.

نتیجه‌گیری: گیاه خارخسک بر پارامترهای اسپرم و عملکرد جنسی در مردان مؤثر است و می‌تواند به‌عنوان طب مکمل در کنار درمان‌های دیگر، در افراد مبتلا به ناباروری با علت مردانه استفاده شود.

کلمات کلیدی: باروری، خارخسک، مرور سیستماتیک، ناباروری مردان

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر خدیجه میرزایی نجم‌آبادی؛ مرکز تحقیقات سلامت پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن:

۰۵۱-۳۸۵۹۱۵۱۱؛ پست الکترونیک: MirzaiiKH@mums.ac.ir

مقدمه

آزاد پیشگیری کرده و باعث کاهش استرس اکسی‌داتیو می‌شوند، به این وسیله از آسیب به اسپرم پیشگیری می‌کنند و باعث افزایش کیفیت اسپرم می‌شوند (۱۱). انواع گوناگونی از گیاهان برای بهبود باروری مردان استفاده شده است (۱۲). در این میان گیاه خارخسک^۱ از خانواده زیگوفیلیاسیا^۲ که اغلب در مناطق گرمسیری جهان رشد می‌کند نیز به‌عنوان محرک جنسی و درمان الیگوزواسپرمی^۳ مورد استفاده قرار گرفته است. این گیاه شامل چندین ترکیب شیمیایی فعال مانند استروئیدها، ساپونین‌ها، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها، اسیدهای چرب اشباع نشده، ویتامین‌ها، تانن‌ها و غیره می‌باشد. مولکول‌های اصلی خارخسک از نوع فوروانتانول هستند که به نام پروتوادوسین است که این ترکیبات به‌طور گسترده‌ای برای درمان بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعات متعدد گزارش شده است که استفاده از عصاره گیاه خارخسک در انسان و حیوانات باعث افزایش میل جنسی و اسپرماتوژنز می‌شود (۱۳). مطالعاتی که بر روی نمونه انسانی انجام شده است و اثر این گیاه را بر ناباروری مردان بررسی کرده‌اند، درباره تأثیر آن بر پارامترهای مایع منی و نتایج باروری نتایج متناقضی گزارش کرده‌اند. لذا مطالعه مروری حاضر با هدف دستیابی به نتیجه‌ای قاطع و قانع‌کننده در این زمینه با رویکرد مبتنی بر شواهد با بررسی نظامند شواهد موجود انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مروری که با هدف بررسی تأثیر گیاه خارخسک بر روی نمونه‌های انسانی و اثر این گیاه بر قدرت باروری در مردان نابارور و سالم انجام شد، برای یافتن مقالات مرتبط پایگاه‌های الکترونیک PubMed، Web of science، google scholar، Scopus، Cochrane، SID، Iranmedex و Magiran بر اساس کلیدواژه‌های Mesh شامل Tribulus Terrestris، Fertility، Sperm parameters، Infertility.

ناباروری یکی از مشکلات شایع در سطح جهان است و به‌صورت عدم وقوع بارداری پس از یک سال مقاربت جنسی منظم بدون محافظت تعریف شده است که حدود ۸-۱۲٪ زوجین سراسر جهان را تحت تأثیر قرار داده است (۳-۱). ۵۰-۴۰٪ موارد ناباروری ناشی از علت مردانه است (۴، ۵). توانایی تولید مثل در مردان شامل تولید اسپرم است که این اسپرم باید طبیعی (کیفیت) و در تعداد کافی (کمیت) باشد و همراه با این شرایط میل و توانایی برای برقراری ارتباط جنسی با شریک جنسی نیز وجود داشته باشد (۶). علل عمده ناباروری مردان شامل: اختلالات ژنتیکی، واریکوسل، کاهش تولید اسپرم، کاهش پارامترهای کیفیت اسپرم، اختلالات غدد درون‌ریز، شرایط ایمنولوژیک، انسداد مجرای تناسلی، گنادوتوکسین‌ها، سرطان پروستات، سکتة مغزی، عفونت، اختلال و ناتوانی جنسی مردان و اختلال عملکرد نعوظ می‌باشد (۷). ناباروری عامل مردان را می‌توان با کمک اسپرموگرام که بخشی از ارزیابی اولیه یک زوج نابارور است، بررسی کرد (۵). ۹۰٪ مشکلات ناباروری مردان مربوط به شمارش اسپرم است و بین پارامترهای مایع منی غیرطبیعی و تعداد اسپرم ارتباط مثبت وجود دارد (۸). درمان‌های مختلف مانند جراحی، مواد شیمیایی و داروهای گیاهی و روش‌های آزمایشگاهی برای کمک به باروری در دسترس هستند (۶). در سال‌های اخیر داروهای مکمل و جایگزین برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله ناباروری مرد توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند (۹). بر اساس مطالعات متعدد، تعدادی از داروهای گیاهی تأثیر مثبتی بر پارامترهای اسپرم دارند (۵). در یک مطالعه کوهورت که در آمریکا انجام شد، ۲۹٪ زوجینی که در جستجوی باروری بودند، از طب مکمل و جایگزین استفاده کرده و در این میان ۱۷٪ آنها از طب گیاهی استفاده کرده بودند (۱۰). درمان‌های جایگزین مانند گیاهان دارویی نسبت به سایر درمان‌ها دارای مزایای بیشتری هستند، آنها کمتر تهاجمی بوده و از نظر جسمی و روانی هزینه کمتری دارند (۵). برخی گیاهان دارویی قدرت باروری مردان را به‌واسطه فعالیت آنتی‌اکسیدانی بهبود می‌دهند و از تشکیل رادیکال‌های

¹ Tribulus Terrestris

² Zygophyllaceae

³ Oligoazospermia

Oligo Azoospermia و کلیدواژه‌های فارسی نازایی، ناباروری، خارخسک و ترکیب این کلمات با عملگرهای AND و OR بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۱۸ آذر ماه ۱۳۹۶ بر اساس پروتکل PRISMA مورد جستجو قرار گرفتند. همچنین برای دستیابی به متون بیشتر، منابع مقالات مرتبط نیز بررسی شد.

معیار ورود مقالات شامل مقالاتی بود که به زبان فارسی یا انگلیسی منتشر شده بودند، محتوای آنها، بررسی تأثیر گیاه Tribulus Terrestris بر پارامترهای اسپرموگرام مردان بود، مقاله اصلی پژوهشی بوده و مورد داوری قرار گرفته باشد، لذا متونی که به صورت نامه به سردبیر، خلاصه مقالات، مقالات ارائه شده در کنفرانس و همایش‌ها و گزارش موارد بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت مطالعات کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات تجربی و نیمه‌تجربی انجام شده بر روی نمونه‌های انسانی، مبتنی بر تأثیر گیاه خارخسک بر قدرت باروری در مردان نابارور و سالم، وارد مطالعه شدند.

در جستجوی سیستماتیک پایگاه داده‌ها، ۱۰۷۵ مقاله با احتمال ارتباط با موضوع شناسایی شدند. بعد از بررسی عناوین مقالات، ۱۷۰ مقاله تکراری بودند که از مطالعه حذف شدند. عناوین و خلاصه ۹۰۵ مقاله باقی‌مانده مورد بررسی قرار گرفت. ۸۴۱ مقاله به علت عدم ارتباط با موضوع مورد بررسی، حذف شدند. سپس متن کامل ۶۴ مقاله باقی‌مانده بررسی شد. ۵۵ مقاله معیار ورود به مطالعه را نداشتند و حذف شدند. در نهایت ۹ مقاله برای ارزیابی کیفیت مقالات باقی ماند که نتایج در فلوجارت (شکل ۱) آمده است (۱۲، ۲۲-۱۵) و از بین این مطالعات، ۴ مطالعه معیار لازم برای متاآنالیز را داشتند.

ارزیابی کیفیت مقالات با استفاده از چک لیست 2010 CONSORT انجام شد. چک لیست 2010 CONSORT شامل ۲۵ آیتم برای ارزیابی ۶ بخش عنوان و چکیده، مقدمه، روش، یافته‌ها، بحث و سایر اطلاعات است. در این چک لیست برخی آیتم‌ها، چند سؤال به عنوان زیرمجموعه دارند که در مجموع ۳۷ سؤال در چک‌لیست برای ارزیابی تمام قسمت‌های مقاله وجود دارد. امتیازدهی به سؤالات به صورت مقیاس

دوسطحی (فقدان معیار مورد سؤال=۰ و وجود معیار مورد سؤال=۱) بود (۲۳). ارزیابی مقالات توسط ۲ نفر به صورت جداگانه انجام شد. در مواردی که مورد اختلاف نظر واقع می‌شد، نظر نفر سوم مدنظر قرار می‌گرفت. مقالاتی که از چک لیست CONSORT 2010 امتیاز ۱۵ و بیشتر دریافت کردند، کیفیت خوب و امتیاز کمتر از ۱۵ به عنوان کیفیت ضعیف در نظر گرفته شد. از مجموع ۹ مقاله، ۸ مقاله امتیاز ۱۵ و بیشتر کسب کردند. برای ارزیابی خطر سوگیری مطالعات از ابزار ارزیابی خطر سوگیری اختصاصی مطالعات غیرتصادفی که در سال ۲۰۱۴ توسط گروه کوکران طراحی شده است، استفاده شد. (۲۴).

داده‌ها توسط ۲ نفر به صورت جداگانه از متن کامل مطالعات استخراج شدند. این اطلاعات شامل نویسنده، اول، سال انتشار، کشور، طراحی مطالعه، حجم نمونه، مداخله انجام شده، طول مدت مداخله، مقیاس و ابزار اندازه‌گیری، نتایج، عوارض جانبی و امتیاز بر اساس چک لیست کانسورت بود. پس از استخراج داده‌ها، مجدداً داده‌های استخراج شده بازنگری شدند (جدول ۳).

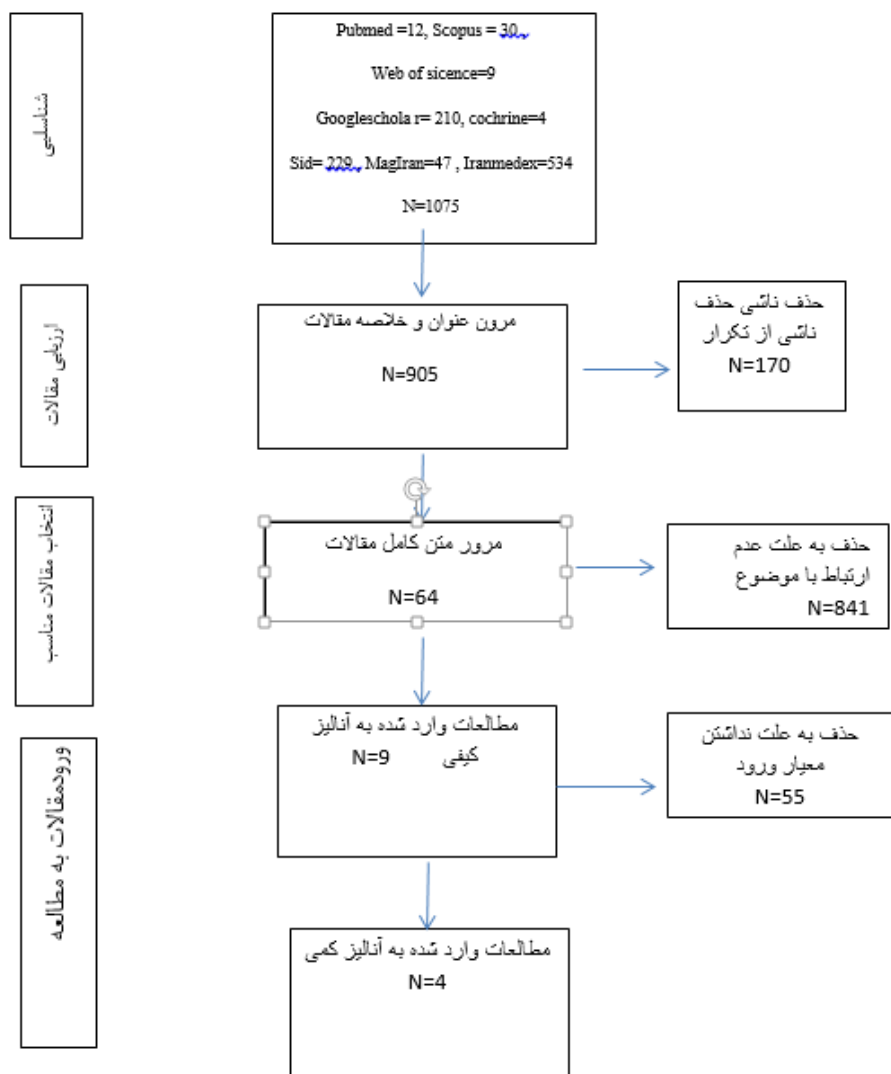
در این مطالعه برای تفسیر و تحلیل نتایج از اندازه اثر استفاده شد. برای بررسی همگنی مطالعات از آزمون کوکران و شاخص I^2 استفاده شد. در مواردی که مطالعات ناهمگن بودند ($p < 0.05$) و ($I^2 < 50\%$) از مدل اثر تصادفی استفاده شد. برای بررسی اثر گیاه خارخسک بر پارامترهای باروری مردان از ترکیب اختلاف میانگین، تعداد نمونه و سطح معنی‌داری استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار comprehensive (نسخه ۲) انجام شد. برای بررسی معنی‌داری تفاوت میانگین‌ها از Z Value و P value استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۹ مطالعه با حجم نمونه ۴۸۵ نفر بررسی شدند. در این مطالعات اثر گیاه خارخسک بر پارامترهای اسپرموگرام، قدرت زنده ماندن اسپرم، غلظت هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH، میل جنسی و دفعات مقاربت بررسی شده بود که در این بین، ۴ مقاله

اسپرم و شکل طبیعی اسپرم را نشان می‌دهد. در این مطالعه از مدل اثر تصادفی استفاده شد که بر اساس نتایج آن مشخص گردید که گیاه خارخسک با فاصله اطمینان ۹۵٪ میزان غلظت اسپرم را افزایش می‌دهد ($p=0/002, Z=3/14$). همچنین با فاصله اطمینان ۹۵٪ باعث بهبود شکل طبیعی اسپرم می‌شود ($Z=2/54, p=0/01$) و با فاصله اطمینان ۹۵٪ باعث بهبود در تحرک اسپرم می‌شود ($p=0/000, Z=5/66$) (شکل ۴).

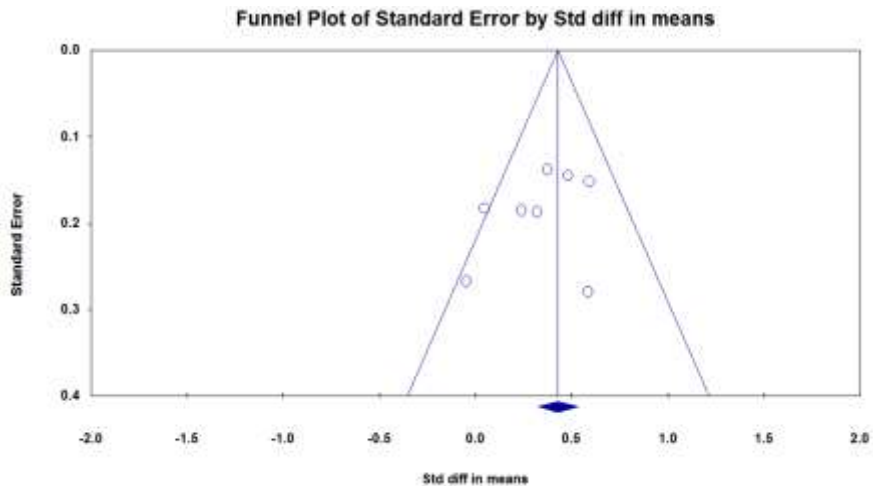
قابلیت متاآنالیز داشتند (۱۲، ۱۵، ۱۹، ۲۱). نتایج همگن بودن مطالعات در شکل ۲ بیان شده است. در پارامترهای غلظت اسپرم ($I^2=48/28, p=0/12$)، تحرک اسپرم ($I^2=0/00, p=0/13$) و شکل اسپرم ($I^2=46/39, p=0/13$) همگنی مطالعات تأیید شد. به علت اینکه تعداد مطالعاتی که در متاآنالیز وارد شدند محدود بود، بررسی سوگیری انتشار دارای محدودیت بود. سوگیری انتشار با آزمون Egger بررسی شد که معنی‌دار نبود ($p=0/445$) که نشان دهنده عدم سوگیری انتشار بود. شکل ۳ سوگیری انتشار مقالات برای سه پارامتر غلظت اسپرم، تحرک



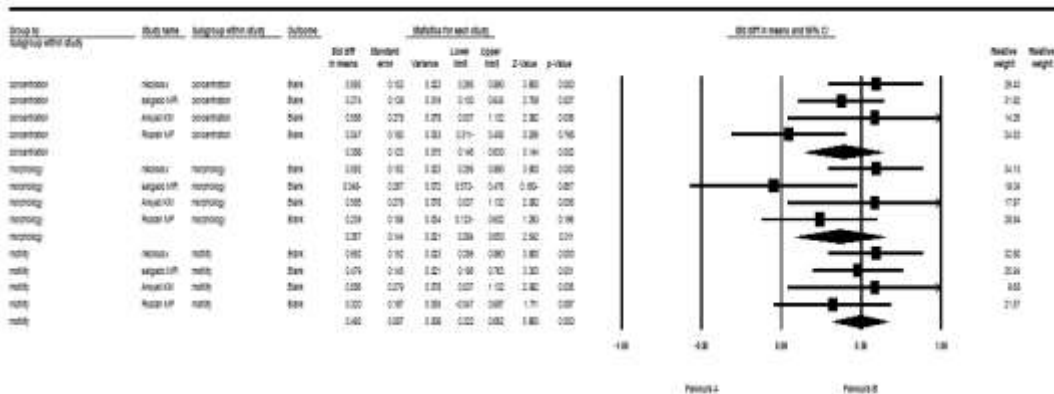
شکل ۱- فلوچارت بررسی مطالعات

Group	Effect size and 95% confidence interval					Test of null (2-Tail)		Heterogeneity			Tau squared				
	Number Studies	Point estimate	Standard error	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	I ² -value	d (H)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Fixed effect analysis															
concentration	4	0.391	0.085	0.220	0.559	4.627	0.000	5.851	0	0.133	48.299	0.029	0.080	0.003	0.173
moisture	4	0.387	0.183	0.020	0.754	2.062	0.040	5.596	0	0.133	48.299	0.030	0.080	0.003	0.170
moths	4	0.482	0.087	0.308	0.656	5.580	0.000	1.354	0	0.137	3.008	0.080	0.026	0.051	0.080
Random effects analysis															
concentration	4	0.380	0.123	0.095	0.748	3.144	0.002								
moisture	4	0.367	0.144	0.021	0.694	2.542	0.011								
moths	4	0.482	0.087	0.308	0.656	5.580	0.000								

شکل ۲- تجزیه و تحلیل زیرگروهی اثر گیاه خارخسک بر پارامترهای اسپرم (غلظت اسپرم، شکل طبیعی اسپرم و تحرک اسپرم). SMD، اختلاف استاندارد در میانگین؛ CI، فاصله اطمینان.



شکل ۳- سوگیری انتشار مقالات برای سه پارامتر غلظت اسپرم، تحرک اسپرم و شکل طبیعی اسپرم



Meta Analysis

شکل ۴- تأثیر گیاه خارخسک بر پارامتر غلظت اسپرم، شکل طبیعی اسپرم و تحرک اسپرم. خط افقی ۹۵٪ CI را نشان می‌دهد، ■ تخمین نقطه (اندازه مربع مطابق با وزن آن است)؛ ♦ ترکیب اثر کلی درمان

نتایج ۵ مطالعه دیگر که قابلیت متآنالیز را نداشتند، به شرح زیر می‌باشد.

اثر گیاه خارخسک بر پارامترهای اسپرموگرام:

غلظت اسپرم: در بررسی این پارامتر، دو مطالعه قابلیت متآنالیز نداشتند. در مطالعه سیتیواون و همکاران (۱۹۹۶) با استفاده از آزمون تی زوجی، بین اختلاف میانگین غلظت اسپرم در گروه درمان با گیاه خارخسک و اختلاف میانگین گروه پلاسبو اختلاف آماری معنی‌داری گزارش نشد ($p < 0.05$) (۲۲). همچنین در مطالعه سلاندی و همکاران (۲۰۱۲) در گروه درمان با گرانول حاوی عصاره گیاه خارخسک، تعداد کل اسپرم نسبت به قبل از درمان بهبود یافت که از نظر آماری معنی‌دار بود ($p \leq 0.01$) که این تغییر را در گروه پلاسبو نیز مشاهده کردند و تعداد کل اسپرم نسبت به قبل از درمان بهبود یافت که از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.01$)، اما در مقایسه دو گروه درمان و پلاسبو اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$) (۱۸).

تحرک اسپرم:

در مطالعه سیتیواون و همکار (۱۹۹۶) اختلاف میانگین حرکت اسپرم به‌صورت سریع و خطی و همچنین اختلاف میانگین حرکت در جای اسپرم در گروه درمان با گیاه Tribulus Terrestris و پلاسبو اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($p > 0.05$) (۲۲). در مطالعه سلاندی و همکاران (۲۰۱۲) نیز درصد تحرک سریع و خطی پیشرونده اسپرم پس از استفاده از گرانول حاوی گیاه خارخسک به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p < 0.05$) (۱۸). در مطالعه خالقی و همکاران (۲۰۱۷) انکوبه کردن اسپرم با عصاره گیاه خارخسک در غلظت‌های ۴۰ و ۵۰ میکروگرم به‌مدت ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه باعث افزایش محسوس تحرک اسپرم نسبت به گروه کنترل شد که اختلاف آنها از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.01$) (۲۰). اسد مبین و همکاران (۲۰۱۷) نیز در مطالعه خود نشان دادند که اضافه کردن عصاره گیاه خارخسک به مایع منی پس از انجماد به‌مدت ۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه باعث افزایش معنی‌دار تحرک پیشرونده اسپرم نسبت به گروه کنترل می‌شود ($p < 0.01$) (۱۷).

شکل اسپرم:

سیتیواون و همکار (۱۹۹۶) بین اختلاف میانگین شکل طبیعی اسپرم در گروه درمان و گروه پلاسبو اختلاف معنی‌داری مشاهده نکردند ($p > 0.05$) (۲۲). همچنین در مطالعه سلاندی و همکاران (۲۰۱۲) بهبود درصد اسپرم‌های غیرطبیعی نسبت به قبل از درمان در گروه درمان با گرانول گیاه خارخسک از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.001$) (۱۸).

حجم مایع منی:

این پارامتر در ۴ مطالعه بررسی شد. در مطالعه نیکولاوو و همکاران (۲۰۰۰) افزایش معنی‌دار در میانگین حجم مایع منی پس از درمان با گیاه خارخسک مشاهده شد ($p < 0.001$) (۱۵). در مطالعه سیتیواون و همکار (۱۹۹۶) اگرچه اختلاف میانگین حجم مایع منی در گروه درمان نسبت به گروه کنترل بیشتر بود، اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.05$) (۲۲). سلاندی و همکاران (۲۰۱۲) نیز نتیجه مشابهی گزارش کردند و بیان کردند که در گروه درمان در حجم مایع منی بهبود مشاهده شد که نسبت به قبل از درمان و نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود ($p > 0.05$) (۱۸). سالگادو و همکاران (۲۰۱۷) نیز اختلاف معنی‌داری بین میانگین حجم مایع منی قبل و پس از درمان مشاهده نکردند ($p = 0.12$) (۱۲).

زمان مایع شدن مایع منی:

این پارامتر در ۳ مطالعه بررسی شد. نیکولاوو و همکاران (۲۰۰۰) کاهش معنی‌دار میانگین زمان مایع شدن را پس از درمان نسبت به قبل از درمان، گزارش کردند ($p < 0.001$) (۱۵). در مطالعه سالگادو و همکاران (۲۰۱۷) میانگین زمان پس از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش یافت و این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود ($p = 0.01$) (۱۲). سلاندی و همکاران (۲۰۱۲) نیز در مطالعه خود بهبود زمان مایع شدن مایع منی را در گروه درمان گزارش کردند، اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.05$) (۱۸).

قابلیت حیات اسپرم:

دو مطالعه این پارامتر را بررسی کردند. اسد مبین و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که انکوبه کردن مایع منی پس از انجماد با غلظت‌های ۴۰ و ۵۰ میکروگرم از

عصاره گیاه خارخسک به مدت ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه نسبت به گروه کنترل باعث افزایش معنی‌دار قابلیت حیات اسپرم می‌شود ($p < 0/01$) (۱۷). در مطالعه خالقی و همکاران (۲۰۱۷) نیز انکوبه کردن اسپرم با غلظت‌های ۴۰ و ۵۰ میکروگرم از عصاره گیاه خارخسک پس از ۶۰ دقیقه نسبت به گروه کنترل باعث افزایش قابلیت حیات اسپرم شد، اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0/05$)، اما پس از ۱۲۰ دقیقه باعث افزایش معنی‌دار قابلیت حیات اسپرم شد ($p < 0/05$) (۲۰).

اثر گیاه خارخسک بر سطح هورمون‌ها:

در مطالعه آرسیاد و همکاران (۱۹۹۶) سطح هورمون FSH پس از درمان با گیاه خارخسک تغییر نکرد. میانگین غلظت هورمون LH و میانگین غلظت هورمون تستوسترون پس از درمان افزایش یافت (۱۷). در مطالعه سالگادو و همکاران (۲۰۱۷) میانگین غلظت دی هیدروتستوسترون نسبت به قبل از درمان افزایش معنی‌داری یافت ($p = 0/02$)، اما میانگین غلظت هورمون دی هیدرو اپی‌اندرستدیون ($p = 0/42$)، FSH ($p = 0/27$)، LH ($p = 0/97$)، تستوسترون کل ($p = 0/84$) و آزاد ($p = 0/1$) نسبت به قبل درمان تغییر معنی‌داری نکرد (۱۹). در مطالعه سیلاندی و همکاران (۲۰۱۲) در گروه درمان با گیاه خارخسک، سطح هورمون تستوسترون افزایش یافت، ولی سطح

هورمون‌های LH و FSH کاهش نشان داد، اما اختلاف هم نسبت به قبل از درمان و هم در مقایسه با گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ($p > 0/05$) (۱۸). رثایه و همکاران (۲۰۱۷) تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین غلظت هورمون تستوسترون آزاد ($p = 0/07$)، تستوسترون کل ($p = 0/84$) و هورمون LH ($p = 0/83$) قبل و بعد از درمان با گیاه Tribulus Terrestris مشاهده نکردند (۲۱).

اثر گیاه خارخسک بر عملکرد جنسی:

این موضوع در ۳ تا از مطالعات بررسی شده بود. آرسیاد و همکاران (۱۹۹۶) بیان کردند که پس از درمان با گیاه خارخسک در ۸۰٪ از موارد نعوظ و در ۶۷٪ موارد انزال نسبت به قبل از درمان بهبود یافت (۱۹). سیتیوان و همکاران (۱۹۹۶) نیز دریافتند که پس از درمان، فراوانی دفعات مقاربت در ۶۶٪ موارد افزایش معنی‌داری داشت ($p < 0/05$) که در گروه پلاسبو نیز افزایش فراوانی دفعات مقاربت مشاهده شد، اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0/05$) (۲۲). در مطالعه سیلاندی و همکاران (۲۰۱۲) نیز در گروه درمان با گیاه خارخسک، فراوانی دفعات مقاربت نسبت به قبل از درمان بهبود معنی‌داری داشت ($p < 0/05$)، اما در گروه پلاسبو اختلاف معنی‌دار نبود ($p > 0/05$) (۱۸).

جدول ۳- مشخصات مطالعات وارد شده به مرور سیستماتیک

نویسنده / سال / رفرنس	طرح	مشارکت کننده	مداخله	گروه کنترل	مقایسه پایه	مقیاس	نتایج	امتیاز کانسورت
ستیوان و همکار (۱۹۹۶) (۲۲)	کارآزمایی بالینی تصادفی	۳۰ مرد نابارور	دریافت قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی از عصاره Tribulus Terrestris سه بار در روز به مدت ۶۰ روز	۱۵ نفر قرص پلاسبو ۳ بار در روز به مدت ۶۰ روز	بله	معیار Strict برای غلظت اسپرم و رنگ‌آمیزی Saffranin/Cresyl violet staining assay برای مورفولوژی	افزایش معنی‌دار تحرک اسپرم و اسپرم با واکنش آکروزومی مناسب و فراوانی دفعات مقاربت در گروه درمان	۲۰
سلندی و همکاران (۲۰۱۲) (۱۸)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۷۲ مرد مبتلا به Oligozoospermia	۳۵ نفر مصرف گرانول حاوی ۶ گرم Tribulus Terrestris دو بار در روز برای ۶۰ روز	۲۷ نفر مصرف گرانول حاوی پلاسبو	بله	استفاده از اسپرم‌گرام بر اساس راهنمای WHO، اندازه‌گیری هورمون پرسشنامه ارزیابی کیفیت زندگی جنسی	افزایش معنی‌دار تعداد اسپرم در دو گروه، اما در مقایسه گروه‌ها معنی‌دار نبود. افزایش معنی‌دار حرکت پیشرونده اسپرم در گروه درمان، کاهش معنی‌دار شکل غیرطبیعی اسپرم در گروه درمان، افزایش معنی‌دار اسپرم‌هایی که تحرک پیشرونده داشتند در گروه درمان، عدم تغییر معنی‌دار در فراوانی دفعات	۲۷

مقاربت، غلظت هورمون تستوسترون، LH و FSH در دو گروه							
۱۸	انکوبه کردن مایع منی با غلظت ۴۰ و ۵۰ میکروگرم گیاه ۶ گرم Tribulus Terrestris باعث افزایش معنی‌دار تحرک اسپرم و افزایش قابلیت حیات اسپرم شد.	آنالیز میکروسکوپی اسپرم بر اساس اصول WHO	بله	از هر فرد یک نمونه بدون اضافه کردن عصاره گیاه ۶ گرم Tribulus Terrestris	انکوبه کردن ۳ نمونه با غلظت‌های ۲۰، ۴۰ و ۵۰ میکروگرم عصاره گیاه Tribulus Terrestris و بررسی پارامترهای اسپرم در فواصل ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه پس از انکوبه کردن	۴۰ مرد با باروری نرمال	خالقی و همکاران (۲۰۱۷) (۲۰)
۱۹	انکوبه کردن مایع منی به مدت ۶۰ دقیقه با غلظت ۴۰ و ۵۰ میکروگرم عصاره Tribulus Terrestris قبل از انجماد باعث افزایش معنی‌دار تحرک اسپرم می‌شود. انکوبه کردن با غلظت ۴۰ و ۵۰ عصاره Tribulus Terrestris پس از انجماد در تمام زمان‌ها باعث افزایش معنی‌دار تحرک اسپرم می‌شود و در زمان ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه قابلیت حیات اسپرم را افزایش معنی‌دار می‌دهد.	آنالیز میکروسکوپی اسپرم بر اساس اصول WHO	بله	۲ نمونه مایع منی هر فرد یکی به صورت منجمد و یکی بدون انجماد و عدم انکوبه با گیاه Tribulus Terrestris	انکوبه کردن سه نمونه از هر فرد قبل از انجماد با غلظت‌های ۲۰، ۴۰ و ۵۰ میکروگرم عصاره Tribulus Terrestris و انکوبه کردن سه نمونه از مایع منی هر فرد پس از انجماد با غلظت‌های ۲۰، ۴۰ و ۵۰ میکروگرم عصاره بررسی آنها در فاصله ۱۵ و ۳۰ و ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه از انکوبه کردن	۸۰ مرد بارور	اسد مبینی و همکاران (۲۰۱۷) (۱۷)
۱۵	میانگین غلظت هورمون‌ها (تستوسترون آزاد و توتال و LH) و پارامترهای اسپرموگرام قبل و پس از درمان اختلاف معنی‌دار نداشتند.	اسپرموگرام و اندازه‌گیری سطح هورمون تستوسترون و LH	بله	-	مصرف ۷۵۰ گرم از عصاره Tribulus Terrestris در ۳ دوز منقسم در روز برای ۹۰ روز	۳۰ مرد با ناباروری با علت ناشناخته	رنایاه و همکاران (۲۰۱۷) (۲۱)
۲۲	وزن و چربی بدن و غلظت اسپرم تغییر معنی‌دار نداشت. هورمون دی هیدروتستوسترون و تحرک اسپرم افزایش معنی‌دار داشت.	استفاده از تکنیک DEXA برای بررسی دانسته استخوان، توده چربی بدن، آزمایش خون برای اندازه‌گیری غلظت هورمون‌ها و اسپرموگرام	بله	-	دریافت روزی ۳ قرص حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم Tribulus Terrestris به مدت ۸۴ روز	۶۷ مرد نابارور	سالگادو و همکاران (۲۰۱۷) (۱۲)
۱۵	افزایش معنی‌دار تحرک اسپرم و مورفولوژی اسپرم، اما به سطح نرمال طبق اصول WHO نرسیدند. افزایش سطح هورمون تستوسترون و LH، افزایش میل جنسی در ۸۰٪ موارد و بهبود کیفیت نعوض در ۸۷٪ موارد	آنالیز میکروسکوپی اسپرم بر اساس اصول WHO	بله	-	مصرف ۳ بار در روز و هر بار دو قرص Tribesstan (حاوی عصاره Tribulus Terrestris) به مدت ۶۰ روز	۱۵ مرد مبتلا به الیگواسپرمی ایدیوپاتیک متوسط	آرسیاد (۱۹۹۶) (۱۹)
۱۵	پارامترهای مایع منی شامل حجم، غلظت اسپرم، تحرک اسپرم و مورفولوژی به صورت معنی‌داری افزایش یافت.	بررسی پارامترهای اسپرم با Spermokine و SKM 200 استفاده از α -amylase	بله	-	مصرف ۳ قرص Tribesstan (حاوی عصاره Tribulus Terrestris) به مدت ۹۰ روز	۵۱ مرد نابارور	نیکولوا و همکار (۲۰۰۰) (۱۵)
۱۴	تأثیر کمی بر تیترا آنتی‌بادی به‌خصوص در افرادی که تیترا بالا داشتند، داشت.	آنالیز میکروسکوپی اسپرم بر اساس اصول WHO و اندازه‌گیری تیترا آنتی‌بادی با استفاده از روش کبیریک و همکاران	بله	-	مصرف ۳ قرص Tribesstan (حاوی عصاره Tribulus Terrestris) به مدت ۹۰ روز و در صورت عدم وقوع حاملگی تکرار دوره	۱۰۰ مرد که آنتی‌بادی ضد اسپرم داشتند و اگلوتیناسیون داشتند و ۱۰۰ زنی که تست Post coital ضعیف داشتند	استنیسلا و همکار (۲۰۰۰) (۱۶)

بحث

در این مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز که با هدف بررسی تأثیر گیاه خارخسک بر باروری مردان انجام شد، متآنالیز داده‌های اولیه نشان داد که استفاده از گیاه خارخسک در مردان باعث افزایش پارامترهای غلظت اسپرم، بهبود شکل طبیعی اسپرم و تحرک اسپرم می‌شود. ۴ مطالعه‌ای که داده‌های آنها مورد تحلیل قرار گرفت (۱۰، ۱۳، ۱۷، ۱۹)، کارآزمایی تک گروهه قبل و بعد بودند. در مطالعه سالندی و همکاران (۲۰۱۲) نیز مصرف گیاه خارخسک باعث افزایش در بهبود غلظت اسپرم و شکل نرمال اسپرم شده بود (۱۸). در مطالعه سیتیواون و همکاران (۱۹۹۶) پارامترهای غلظت اسپرم و تحرک اسپرم نسبت به قبل از درمان و نسبت به گروه پلاسبو تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۲). همچنین در مرور سیستماتیک مطالعات، شواهدی مبتنی بر تأثیر گیاه خارخسک بر بهبود قابلیت زنده ماندن اسپرم و زمان مایع شدن مایع اسپرم وجود داشت.

همچنین شواهدی مبنی بر تأثیر گیاه خارخسک بر افزایش سطح هورمون تستوسترون موجود می‌باشد، اما درباره تأثیر گیاه خارخسک بر سطح هورمون LH و FSH شواهد کافی وجود ندارد. گیاه خارخسک دارای سه ماده فعال فیتوشیمیایی شامل دایسین، پروتودیوسین و دیوسژنین می‌باشد. پروتودیوسین یک ترکیب با پتانسیل تقویت تولید طبیعی تستوسترون است و تولید تستوسترون را افزایش می‌دهد (۲۵).

اگرچه مکانیسم دقیق تأثیر گیاه خارخسک بر پارامترهای اسپرم ناشناخته است، اما فرضیه‌هایی در این زمینه مطرح شده است. یک فرضیه مطرح شده این است که مصرف گیاه خارخسک باعث افزایش سطح هورمون تستوسترون می‌شود که آن نیز با افزایش GnRH تولید اسپرم را افزایش می‌دهد (۲۶). افزایش تعداد اسپرم و بهبود شکل طبیعی اسپرم به نظر می‌رسد که با افزایش سطح تستوسترون مرتبط است. یافته‌ها بر این فرضیه منطبق است که گیاه خارخسک در ارتباط با افزایش تولید تستوسترون و افزایش تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون می‌باشد. این فرآیند باعث افزایش تولید اسپرم و افزایش تکامل اسپرم در اپی‌دیدیم و

تبدیل شدن اسپرم به اسپرم بالغ می‌شود (۱۹). فرضیه دیگری که در این زمینه شرح داده شده است، مربوط به فعالیت آنتی‌اکسیدانی گیاه خارخسک است. رادیکال‌های آزاد در ناباروری مردان نقش مهمی دارند و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند از اثرات مضر آنها بر اسپرم جلوگیری کنند (۲۷). عصاره خارخسک حاوی انواع پلی‌فنول‌ها شامل: اسیدفنولیک و فلاونول است. این مولکول‌ها به شدت با فعالیت آنتی‌اکسیدانی مرتبط هستند (۲۸، ۲۹). همچنین مطرح شده است که تأثیر گیاه خارخسک بر پارامترهای اسپرم وابسته به دوز می‌باشد (۳۰).

در بررسی متون، شواهد دلالت بر بهبود عملکرد جنسی پس از مصرف گیاه خارخسک داشتند. درباره مکانیسم این اثر در مطالعات اختلاف نظر وجود دارد. یک فرضیه مطرح در این رابطه، این است که افزایش تولید تستوسترون و LH در ارتباط با بهبود میل و عملکرد جنسی است (۲۵). نیچف و همکار (۲۰۱۶) در بررسی اخیر خود نیز از اثر مثبت خارخسک در مورد میل جنسی و عملکرد نعوظ حمایت کردند، اما درباره اینکه مکانیسم این اثرات به علت خواص تقویت‌کننده آندروژن باشد، تردید و عدم اثبات را مطرح کردند و آن را ناشی از تأثیر این گیاه در تولید اکسید نیتریک دانستند (۳۰).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به تعداد کم مطالعات در این زمینه و تفاوت در طرح مطالعات، اختلاف مطالعات انجام شده در دوز داروی تجویز شده، تفاوت در افراد مورد بررسی، علت ناباروری متفاوت و تفاوت در دوره درمان اشاره کرد. در مطالعه سیتیواون و همکار (۱۹۹۶) دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به میزان ۳ بار در روز تجویز شده بود (۲۲). در مطالعه سالندی و همکاران (۲۰۱۲) دوز ۶ گرم دو بار در روز تجویز شده بود (۱۸). برخی دیگر دوز ۷۵۰ میلی‌گرم را تجویز کرده بودند (۱۲، ۲۱). در سایر مطالعات نیز دوز مشخص نشده بود (۱۵، ۱۶، ۱۹). در مطالعات مختلف تعداد روزهای درمان نیز تفاوت داشت. گیاه در برخی مطالعات به مدت ۶۰ روز (۱۸، ۱۹، ۲۲)، در برخی دیگر به مدت ۹۰ روز (۱۳)، ۱۴، ۱۹ و در مطالعه سالگادو و همکاران (۲۰۱۷) به مدت ۸۴ روز تجویز شده بود (۱۰، ۱۳، ۱۴، ۱۹). علاوه بر این، نمونه‌های مورد بررسی در مطالعات متفاوت بود.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعات به نظر می‌رسد گیاه خارخسک بر پارامترهای اسپرم و عملکرد جنسی در مردان مؤثر است و می‌تواند به عنوان طب مکمل در کنار درمان‌های دیگر، در افراد مبتلا به ناباروری با علت مردانه استفاده شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از جناب آقای دکتر رامین صادقی که در انجام متاآنالیز این مطالعه ما را راهنمایی نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

در برخی مطالعات مردان نابارور بررسی شده بودند (۱۲)، ۱۵، ۱۸، ۱۹، ۲۱، ۲۲)، که علت ناباروری مردانه در برخی مطالعات مشخص نشده بود (۱۲، ۱۵، ۲۱، ۲۲). در گروهی دیگر مردان بارور مورد بررسی قرار گرفته بودند (۱۷، ۲۰). در یک مطالعه مردانی که آنتی‌بادی ضد اسپرم داشتند، بررسی شده بود (۱۶).

بنابراین به علت کم بودن تعداد مطالعات به خصوص مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی کور شده برای بررسی اثر گیاه خارخسک بر قدرت باروری مردان و با توجه به محدودیت‌های مطرح شده، لازم است مطالعات بیشتر با طرح کارآزمایی بالینی و تصادفی شده در این زمینه انجام شود تا به نتایج دقیق‌تر و قابل اعتماد دست یافت.

منابع

1. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility; A case control study. *Pak J Med Sci* 2016; 32(6):1340-3.
2. Taghavi R, Tavakkoli TK, Mohammadi S, Kor K. Epidemiologic study 2000 infertile males in urology clinic of Imam Reza hospital of Mashhad. *J Zabol Univ Med Sci Health Serv* 2011; 3(1):11-6. (Persian).
3. Karimi FZ, Taghipour A, Latifnejad Roudsari R, Kimiaee SA, Mazloun SR, Amirian M. Psycho-social effects of male infertility in Iranian women: a qualitative study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2016;19(10):20-32.
4. Maleki-saghooni N, Mirzaei K, Hosseinzadeh H, Sadeghi R, Irani M. A systematic review and meta-analysis of clinical trials on saffron (*Crocus sativus*) effectiveness and safety on erectile dysfunction and semen parameters. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2018;8(3):198.
5. Mohammadi F, Nikzad H, Taherian A, Amini Mahabadi J, Salehi M. Effects of herbal medicine on male infertility. *Anatom Sci J* 2013; 10(4):3-16.
6. Monavari SH, Vaziri MS, Khalili M, Shamsi-Shahrabadi M, Keyvani H, Mollaei H, et al. Asymptomatic seminal infection of herpes simplex virus: impact on male infertility. *J Biomed Res* 2013; 27(1):56-61.
7. Alenezi H, Isa AM, Abu-Rafea B, Madbouly K, Binsaleh S. Pattern of semen fluid abnormalities in male partners of infertile couples in Riyadh, Saudi Arabia. *Can J Urol* 2014; 21(3):7322-5.
8. Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *J Urol* 2002; 167(5):2138-44.
9. Weiss DA, Harris CR, Smith JF. The use of complementary and alternative fertility treatments. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23(3):195-9.
10. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Shindel AW, Wing H, et al. The use of complementary and alternative fertility treatment in couples seeking fertility care: data from a prospective cohort in the United States. *Fertil Steril* 2010; 93(7):2169-74.
11. Roozbeh N, Rostami S, Abdi F. A review on herbal medicine with fertility and infertility characteristics in males. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(13):18-32. (Persian).
12. Salgado RM, Marques-Silva MH, Gonçalves E, Mathias AC, Aguiar J, Wolff P. Effect of oral administration of *Tribulus terrestris* extract on semen quality and body fat index of infertile men. *Andrologia* 2017; 49(5):12655.
13. Gauthaman K, Ganesan AP, Prasad R. Sexual effects of puncturevine (*Tribulus terrestris*) extract (protodioscin): an evaluation using a rat model. *J Altern Complement Med* 2003; 9(2):257-65.
14. Martino-Andrade AJ, Morais RN, Spercoski KM, Rossi SC, Vechi MF, Golin M, et al. Effects of *Tribulus terrestris* on endocrine sensitive organs in male and female Wistar rats. *J Ethnopharmacol* 2010; 127(1):165-70.
15. Nikolova V, Stanislavov R. *Tribulus terrestris* and human reproduction clinical laboratory data. *Comptes Rend Acad Bulgare Sci* 2000; 53(12):12-113.
16. Stanislavov R, Nikolova V. *Tribulus terrestris* and human male fertility: I. Immunological Aspects. *Comptes Rend Acad Bulgare Sci* 2000; 53(10):10-107.

17. Asadmobini A, Bakhtiari M, Khaleghi S, Esmaeili F, Mostafaei A. The effect of Tribulus terrestris extract on motility and viability of human sperms after cryopreservation. *Cryobiology* 2017; 75:154-9.
18. Sellandi TM, Thakar AB, Baghel MS. Clinical study of Tribulus terrestris Linn. in Oligozoospermia: a double blind study. *Ayu* 2012; 33(3):356.
19. Arsyad K. Effect of protodioscin on the quantity and quality of sperms from males with moderate idiopathic oligozoospermia. *Medika* 1996; 22(8):614-8.
20. Khaleghi S, Bakhtiari M, Asadmobini A, Esmaeili F. Tribulus terrestris extract improves human sperm parameters *in vitro*. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22(3):407-12.
21. Roaiah MF, Elkhayat YI, Abd EI Saleh MA, Din SF. Prospective analysis on the effect of botanical medicine (Tribulus terrestris) on Serum testosterone level and semen parameters in males with unexplained infertility. *J Diet Suppl* 2017; 14(1):25-31.
22. Setiawan L. Tribulus terrestris L. extract improves spermatozoa motility and increases the efficiency of acrosome reaction in subjects diagnosed with oligoastheno-teratozoospermia. *Adv Male Reprod Physiol* 1996; 2:105-14.
23. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010; 8(1):18.
24. Bilandzic A, Fitzpatrick T, Rosella L, Henry D. Risk of bias in systematic reviews of non-randomized studies of adverse cardiovascular effects of thiazolidinediones and cyclooxygenase-2 inhibitors: application of a new Cochrane risk of bias tool. *PLoS Med* 2016; 13(4):e1001987.
25. Gauthaman K, Adaikan PG, Prasad RN. Aphrodisiac properties of Tribulus Terrestris extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. *Life Sci* 2002; 71(12):1385-96.
26. Antonio J, Uelmen J, Rodriguez R, Earnest C. The effects of Tribulus terrestris on body composition and exercise performance in resistance-trained males. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000; 10(2):208-15.
27. Alizadeh H, Khaki A, Farzadi L, Nouri M, Ahmadi-Asrbadr Y, Seyed-Ghiasi G, et al. The therapeutic effects of a medicinal plant mixture in capsule form on catalase levels in the semen of men with oligospermia. *Crescent J Med Biol Sci* 2015; 34:9-16.
28. Giovanelli G, Buratti S. Comparison of polyphenolic composition and antioxidant activity of wild Italian blueberries and some cultivated varieties. *Food Chem* 2009; 112(4):903-8.
29. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1 Suppl):230S-42.
30. Neychev V, Mitev V. Pro-sexual and androgen enhancing effects of Tribulus terrestris L.: fact or fiction. *J Ethnopharmacol* 2016; 179:345-55.
- 31.