

الله الرحمن الرحيم



دانشگاه پیام نور  
دانشکده علوم پایه  
گروه علمی زیست‌شناسی

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد  
در رشته علوم جانوری - گرایش تکوین

عنوان پایان نامه :

**تأثیر داروی گیاهی NOFODA بر پارامترهای  
اسپرم مردان نابارور**

استاد راهنمای اول :

سرکار خانم دکتر مینا رضانی

استاد راهنمای همکار:

جناب آقای دکتر محمدعلی خلیلی

نگارش:

آرزو خردمهر

شهریور ۱۳۸۹

## تقدیم به مادر یگانه ام

او که با صبر و بردباری پدری را نیز همچون مادری در حقم تمام کرد  
بهترین واژه های ذهنم نثار او

## تقدیم به روان پاک پدرم

او که با تمام دوران زندگییم بودنش را در کنارم در عین تمام نبودن هایش با نهایت وجود احساس کردم ، به راستی که  
جای سبز ولی خالیش همیشه مشوق من بوده است

## تقدیم به برادران عزیزم

که بهترین خاطرات کودکی را برایم تداعی می کنند که همیشه و همه جا یاریم نموده اند ، امیدوارم زندگیشان

همیشه بهار و سبز باشد

با عرض سپاس و تشکر فراوان خدمت استاد و راهنمای گرانقدرم جناب آقای دکتر محمد علی خلیلی که با وجود مشغله های فراوان در تمام مراحل تکمیل این پروژه لطف ایشان همواره شامل حال اینجانب بود لازم می دانم از ریاست محترم مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری یزد جناب آقای دکتر افلاطونیان و نیز از مدیریت محترم مرکز جناب آقای دکتر عبدلی و پرسنل این مرکز قدر دانی به عمل آورم

## چکیده

**مقدمه :** حدود ۴۰ درصد موارد ناباروری مربوط به فاکتور مردانه است. در سال های اخیر استفاده روز افزون از داروهای گیاهی موجب افزایش تحقیقات برای شناسایی ترکیبات موثر آنها شده است. در این تحقیق وضعیت پارامترهای اسپرم مردان نابارور پس از مصرف داروی گیاهی ترکیبی "NOFODA" شامل گیاه خارخاسک، بادام، بذر شاهی، بذر تره، ریشه گیاه ثعلب، گرده نخل و میوه انجیر مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش:** در این مطالعه تجربی، پارامترهای اسپرم ۶۰ مرد نابارور ۲۳ تا ۴۰ ساله به روش تصادفی انتخاب و بر طبق پروتکل سازمان بهداشت جهانی مورد بررسی قرار گرفت. نیمی از این افراد به مدت ۳ ماه، ۵۰۰ گرم دارو گیاهی بر طبق دستور هفته ای ۳ مرتبه و بقیه افراد دارونما مصرف نمودند. هر دو گروه هیچ دارویی برای بهبود وضعیت خود طی این دوره مصرف نکردند. بعد از مصرف ۳ ماهه این دارو مقایسه پارامترهای اسپرمی قبل و بعد از مصرف دارو در گروه مورد و گروه شاهد صورت گرفت. داده ها بوسیله آزمون t-test و به کمک نرم افزار SPSS 16.0 ارزیابی شد

**نتایج:** نتایج بعد از مصرف خوراکی دارو، حاکی از افزایش درصد میانگین تحرک پیشرونده در گروه مورد از  $36/60 \pm 16/13$ ٪ به  $48/06 \pm 19/63$ ٪ ( $P < 0/001$ ) و تعداد اسپرم از  $42/91 \pm 29/95$  به  $51/05 \pm 32/86$  میلیون ( $p < 0/05$ ) بود. اما تفاوت معنی داری در مرفولوژی طبیعی ( $18/83 \pm 8/59$ ٪ به  $20/00 \pm 12/94$ ٪) مشاهده نشد. پارامترهای اسپرمی تحرک و تعداد اسپرم در گروه مورد آزمایش در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی داری مشاهده شد. همچنین در طول دوره در مان هیچ گونه عوارض جانبی در بیماران مشاهده نشد.

**نتیجه گیری :** مصرف داروی ترکیبی گیاهی "NOFODA" تاثیر مثبتی بر پارامترهای اسپرمی بویژه فاکتور تحرک مردان نابارور دارد. بنابراین تجویز آن جهت بهبود وضعیت پارامترهای اسپرم در پروسه درمان ناباروری توصیه می شود.

**واژگان کلیدی:** داروی گیاهی "NOFODA"، مردان نابارور، پارامترهای اسپرم،

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول مقدمه.....
۲	۱-۱- ناباروری.....
۲	۲-۱- اسپرما توژنز.....
۷	۳-۱- آنالیز مایع انزال (SA).....
۱۰	۴-۱- پارامترهای میکروسکوپی اسپرم.....
۱۰	۱-۴-۱- تعداد اسپرم.....
۱۰	۲-۴-۱- تحرک اسپرم.....
۱۱	۱-۲-۴-۱- الگو بندی تحرک اسپرم.....
۱۲	۳-۴-۱- مرفولوژی.....
۱۳	۵-۱- پارامترهای ماکروسکوپی اسپرم.....
۱۳	۱-۵-۱- حجم.....
۱۳	۲-۵-۱- PH.....
۱۳	۳-۵-۱- ظاهر.....
۱۳	۴-۵-۱- ویسکوزیته.....
۱۴	۶-۱- تاثیر رادیکال های آزاد بر پارامترهای اسپرم.....
۱۷	۷-۱- تاثیر فاکتورهای محیطی بر پارامترهای اسپرم.....
۱۷	۱-۷-۱- آلودگی ها.....
۱۷	۲-۷-۱- زنواستروژن ها و آفت کش ها.....
۱۸	۳-۷-۱- فلزات سنگین.....
۱۸	۴-۷-۱- مصرف سیگار.....
۱۹	۸-۱- تاثیر درمان های خوراکی بر اسپرم.....
۲۰	۱-۸-۱- کارنتین.....
۲۰	۲-۸-۱- اسید آمینه آرژنین.....
۲۱	۳-۸-۱- عنصر روی.....
۲۱	۴-۸-۱- آنتی اکسیدان ها.....
۲۱	۱-۴-۸-۱- ویتامین C.....



۲۲	..... ۲-۴-۸-۱- ویتامین E
۲۲	..... ۳-۴-۸-۱- گلو تاتیون / سلنیوم
۲۳	..... ۴-۴-۸-۱- کوآنزیم Q <sub>10</sub>
۲۳	..... ۵-۸-۱- داروهای گیاهی
۲۵	..... ۹-۱- داروی گیاهی NOFODA
۲۶	..... ۱-۹-۱- گیاه خارخاسک
۲۷	..... ۲-۹-۱- گیاه ثعلب
۲۷	..... ۳-۹-۱- گیاه بادام
۲۸	..... ۴-۹-۱- گیاه شاهی
۲۹	..... ۵-۹-۱- گیاه انجیر
۳۰	..... ۶-۹-۱- گیاه درخت خرما
۳۱	..... ۷-۹-۱- گیاه تره
۳۹	..... فصل دوم مواد و روش ها
۴۰	..... ۱-۲- وسایل مورد نیاز
۴۰	..... ۲-۲- مواد مورد نیاز
۴۱	..... ۳-۲- روش تهیه داروی گیاهی NOFODA
۴۱	..... ۴-۲- ساخت محلولهای مورد نیاز
۴۱	..... ۱-۴-۲- روش ساخت محلولهای رنگ آمیزی
۴۱	..... ۱-۱-۴-۲- ساخت محلول گیمسا
۴۱	..... ۵-۲- روش جمع آوری اسپرم
۴۵	..... ۶-۲- آنالیز مایع انزال طبق WHO
۴۵	..... ۱-۶-۲- آزمایشات میکروسکوپی
۴۵	..... ۱-۱-۶-۲- ظاهر
۴۵	..... ۲-۱-۶-۲- حجم
۴۵	..... ۳-۱-۶-۲- ویسکوزیته
۴۵	..... ۴-۱-۶-۲- آگلوتاسیون
۴۵	..... ۲-۷-۲- آزمایشات میکروسکوپی

۴۶	..... ارزیابی تحرک
۴۶	..... روش کار
۴۶	..... ارزیابی مرفولوژی
۴۷	..... رنگ آمیزی گیمسا
۴۷	..... روش کار
۴۸	..... بررسی تعداد اسپرم
۴۸	..... روش استفاده از لام نئوبار
۴۸	..... آنالیز آماری داده‌ها
۵۱	..... فصل سوم نتایج
۵۲	..... ۱-۳ نتایج اثر دارونما بر پارامترهای اسپرم در گروه شاهد
۵۳	..... ۲-۳ مقایسه نتایج پارامترهای اسپرم بین دو گروه مورد و شاهد قبل از مصرف
۵۳	..... ۳-۳ نتایج اثر داروی NOFADA بر پارامترهای اسپرم در گروه مورد
۵۴	..... ۴-۳ مقایسه نتایج پارامترهای اسپرم بین دو گروه مورد و شاهد بعد از مصرف
۵۵	..... ۵-۳ بررسی میزان حاملگی در گروه مورد و شاهد
۵۶	..... ۵-۳ نتایج کلی
۶۲	..... فصل چهارم بحث
۶۳	..... ۱-۴ تاثیر داروی NOFADA بر روی تحرک اسپرم در مردان با اسپرموگرام غیر طبیعی
۶۵	..... ۲-۴ تاثیر داروی گیاهی NOFADA بر مرفولوژی طبیعی اسپرم در مردان نابارور
۶۶	..... ۳-۴ تاثیر داروی گیاهی NOFADA بر غلظت اسپرم در مردان نابارور
۶۸	..... ۴-۴ نتیجه گیری
۶۹	..... پیشنهادات
۷۰	..... منابع

## فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- مراحل اسپرمتوزنز در توبول‌های سمینیفیر.....	۴
شکل ۲-۱- اسپرم با مورفولوژی طبیعی.....	۵
شکل ۳-۱- گیاه خارخاسک.....	۳۲
شکل ۴-۱- گیاه ثعلب پنجه.....	۳۳
شکل ۵-۱- گیاه بادام.....	۳۴
شکل ۶-۱- گیاه شاهی.....	۳۵
شکل ۷-۱- گیاه انجیر.....	۳۶
شکل ۸-۱- گیاه خرما.....	۳۷
شکل ۹-۱- گیاه تره.....	۳۸
شکل ۱-۲- بسته های داروی گیاهی NOFODA.....	۴۳
شکل ۲-۲- چگونگی شمارش اسپرم در لام نئوبار.....	۵۱
شکل ۱-۳- : شمایی از رنگ آمیزی گیمسا برای ارزیابی مورفولوژی نمونه‌ها.....	۶۲

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱: خصوصیات پارامترهای نمونه انزال طبیعی مطابق با استانداردهای سازمان بهداشت جهانی (WHO-۱۹۹۹).....	۹
جدول ۱-۳-مقایسه میانگین پارامترهای اسپرم مردان نابارور قبل و بعد از مصرف دارونما در گروه شاهد.....	۵۸
جدول ۲-۳-مقایسه میانگین پارامترهای اسپرم مردان نابارور قبل از مصرف بین دو گروه مورد و شاهد.....	۵۹
جدول ۳-۳-مقایسه میانگین پارامترهای اسپرم مردان نابارور قبل و بعد از مصرف داروی NOFADA در گروه مورد.....	۶۰
جدول ۳-۴- مقایسه میانگین پارامترهای اسپرم مردان نابارور بعد از مصرف دارونما در گروه شاهد و داروی گیاهی در گروه مورد.....	۶۱

## فهرست نمودار

صفحه	عنوان
۴۴	نمودار ۱-۲-مراحل بررسی نمونه‌های انزال در دو گروه شاهد و مورد.....

## فهرست فرمول

صفحه	عنوان
۵۰	فرمول ۱-۲- تعیین غلظت اسپرمها برای هر میلی لیتر مایع انزال.....
۴۹	فرمول ۲-۲- تعیین تعداد کل اسپرم در هر انزال.....

# فصل اول

## مقدمه

بشر در طول تاریخ با مشکل ناباروری مواجه بوده و بدین جهت همیشه به دنبال راه حلی جهت برطرف نمودن این معضل بوده است پدیده ناباروری مسئله‌ای فراگیر بوده و طبق آمار منتشره از طرف سازمان بهداشت جهانی حدود ۱۰٪ از زوجین گرفتار این معضل می‌باشند. امروزه همچنین ثابت شده که در ۴۰ تا ۵۰٪ موارد مردان به نحوی در ناباروری دخیل هستند (Adrain, 2001). عدم برخورد صحیح با این مسئله می‌تواند منجر به بروز مشکلات روحی، روانی و اجتماعی گردد. متأسفانه در کشور ما نیز بیش از یک میلیون زوج از این مشکل رنج برده و گاهی زندگی پر از امید و آرزوی آنها دستخوش حوادث ناگوار می‌شود.

## ۱-۱- ناباروری<sup>۱</sup>

احتمال بارداری در هر سیکل ماهانه تعریف می‌شود: به ناتوانی زوج به باردار شدن در طی یک سال مقاربت بدون جلوگیری، ناباروری اطلاق می‌گردد. اگر یک و یا هر دو همسر از یک مشکل غیرقابل درمان رنج ببرند، این زوج را عقیم<sup>۲</sup> می‌نامند و اگر به علل نامعلوم باروری ضعیف داشته باشند واژه subfertile (کاهش در قدرت باروری) اطلاق می‌شود. این زوجین ممکن است خود به خود یا با درمان دارویی بارور شده و صاحب فرزند شوند. به طور کلی احتمال حاملگی در هر سیکل ماهانه در زوجینی که هیچگونه وسیله جلوگیری استفاده نکنند، بین ۲۰ الی ۲۵ درصد می‌باشد. براساس تحقیقات صورت گرفته اکثر زوجین در اولین سال و حداقل ۶۰ درصد آنها طی ۶ ماه اول زندگی زناشویی بدون جلوگیری صاحب فرزند خواهند شد (وحیدی و همکاران، ۱۳۷۵).

حدود ۵۰٪ موارد ناباروری مربوط به فاکتورهای مردانه است و تقریباً ۱۵-۱۰٪ موارد ناباروری علت نامشخص دارد. به طور کلی علل ناباروری در مردان نظیر بیماری‌های مادرزادی، اختلالات هورمونی، عوامل محیطی، نواقص ژنتیکی و تغذیه‌ای می‌توانند موجب کاهش باروری شده و یا در عملکرد طبیعی بیضه اختلال ایجاد کنند که سبب بروز علائمی شامل عدم تولید اسپرم و تعداد بسیار کم یا کیفیت بد اسپرم تولید شده می‌گردد (Adrain, 2001). قطعاً با تشخیص به هنگام عوارض و با تلاش در صدد رفع آنها می‌توان در بهبود وضعیت فرد تمحیدات لازم را صورت داد.

## ۱-۲- اسپرماتوزنز<sup>۳</sup>

منشاء مشترک اسپرماتوزوئید و تخمک سلول‌های جنسی اولیه<sup>۴</sup> است. در جریان تشکیل جنین، سلول‌های جنسی اولیه در حدود هفته پنجم جنینی از کیسه زرده مشتق می‌شوند و از طریق آلانتوئیس

---

1 - Infertility

2 -Sterile

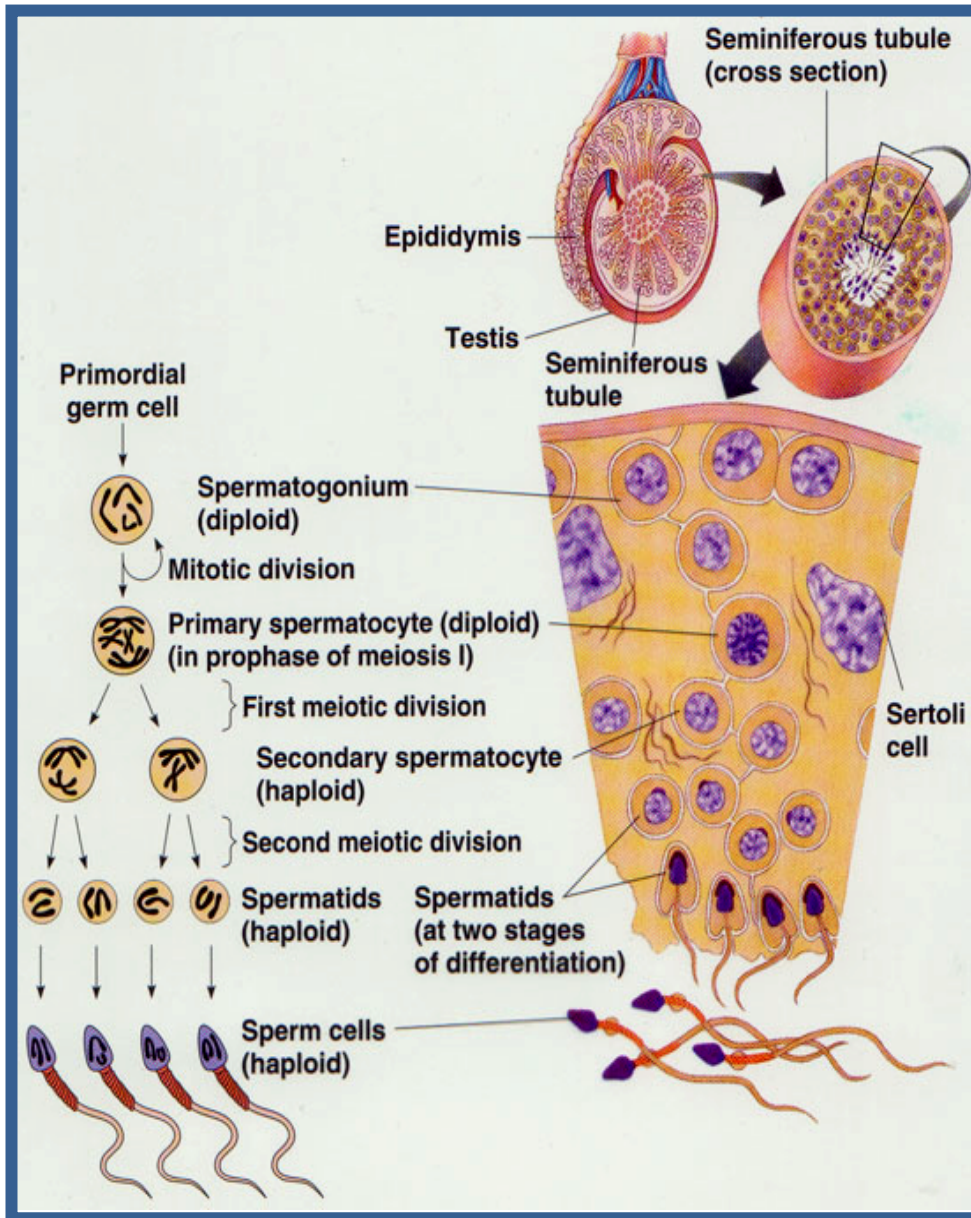
3 -Spermatogenesis

4 - Primordial Germ Cells

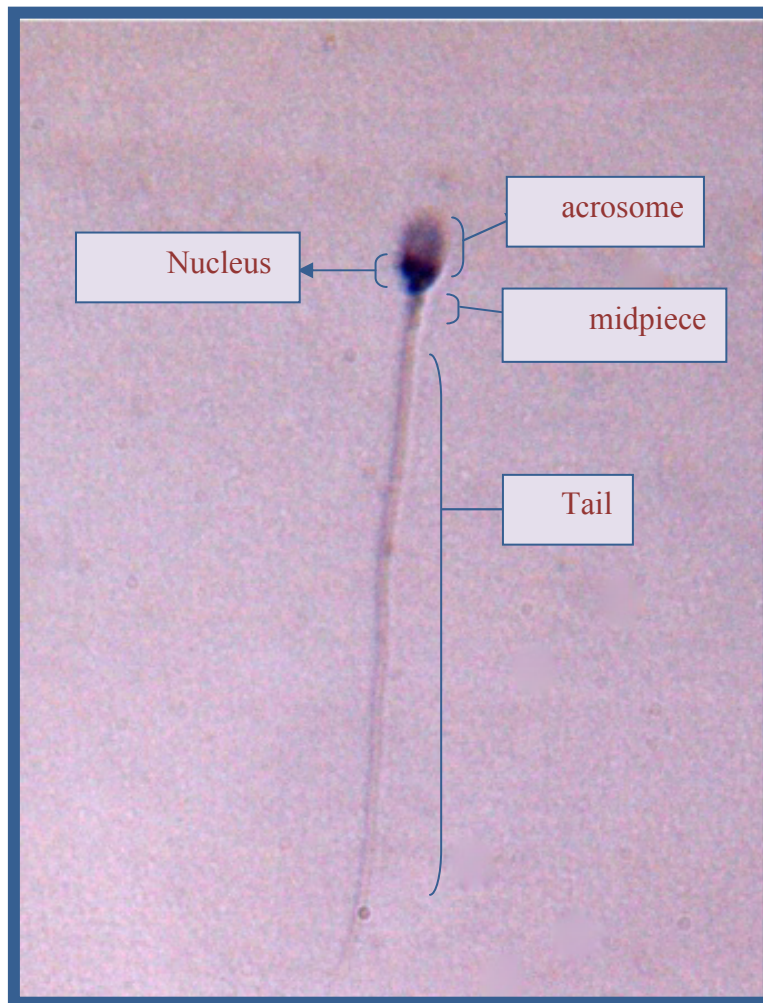


به آندودرم روده خلفی مهاجرت و به دنبال آن وارد مزانتر پستی شده و در نوارهای تناسلی<sup>۱</sup> جنین جای می‌گیرند و به صورت سلول‌های جنسی نابالغ به نام اسپرماتوگونی<sup>۲</sup> در می‌آیند که در دو یا سه لایه سطوح داخلی توبول‌های سمینفر قرار می‌گیرند. طناب‌های جنسی<sup>۳</sup> در دوران جنینی شکل می‌گیرند. سلول‌های غیر جنسی کوچک تر، در اوایل دوران جنینی تکثیر یافته و سلول‌های سرتولی<sup>۴</sup> (پشتیبان) را می‌سازند. اسپرماتوزنز روند تشکیل اسپرماتوزوئیدهاست که از سلول‌های اسپرماتوگونی، با آغاز سن بلوغ، در توبول‌های سمینفر و در نتیجه تحریک توسط هورمون‌های گونادوتروپین هیپوفیز قدامی شروع شده و در سراسر دوران باقیمانده زندگی ادامه می‌یابد (Esteves, 2000). در طی دوره میوز، اسپرماتوگونی‌ها تقسیم شده و اسپرماتیدها را تشکیل می‌دهند که سرانجام تغییر یافته و به صورت اسپرماتوزوئیدها (اسپرم) در می‌آیند (شکل ۱-۱). هنگامی که اسپرماتیدها تشکیل می‌شوند کماکان دارای ویژگی‌های معمولی سلول‌های اپیتلیوئید هستند اما به زودی اسپرماتید شروع به تفکیک و دراز شدن کرده و به اسپرماتوزوئید تبدیل می‌شود. هر اسپرماتوزوئید از یک سر و یک دم تشکیل می‌شود (شکل ۱-۲). سر از هسته متراکم با یک لایه نازک از سیتوپلاسم و لایه غشای سلول در اطراف سطحش تشکیل می‌شود. غشاء پلاسمائی ساختمان پیوسته‌ای است که درانتقال مواد غذایی به داخل سلول نقش فعال دارد. در سطح خارجی دو سوم قدامی سر یک کلاهک ضخیم موسوم به آکروزوم قرار دارد که به طور عمده از دستگاه گلژی ساخته شده است. آکروزوم محتوی تعدادی آنزیم مشابه آنزیم‌های لیزوزوم سلول‌های عادی شامل هیالورونیداز (که می‌تواند فیلامان‌های پروتئوگلیکانی بافت‌ها را هضم کند) و آنزیم‌های پروتئولیتیک قوی (که می‌تواند پروتئین‌ها را هضم کنند) هستند (Junqueira, 2005).

- 
- 1 - Germinal Ridge
  - 4- Spermatogony
  - 3 -Sex Cords
  - 4 - Sertoli



شکل ۱-۱- مراحل اسپرماتوژنز در توبول‌های سمینیفیر. سلول‌های سرتولی مجاور توسط اتصالات انسدادی که توبول‌های سمینیفیر را به دو محوطه تقسیم می‌کنند و جلوی عبور مواد بین هر دو محوطه را می‌گیرد، به هم متصل می‌شوند. محوطه قاعده‌ای شامل فضای بینابینی و فضایی است که توسط اسپرماتوگونی‌ها اشغال شده‌اند. محوطه جنب مجرای شامل مجرای لوله‌ای و فضای بین سلولی است که پایین‌تر از سطح اتصالات انسدادی است. در این محوطه اسپرماتوسیت‌ها، اسپرماتیدها، و اسپرم‌های قرار دارند (www.google.com).



شکل ۱-۲- اسپرم با مرفولوژی طبیعی. ویژگی اصلی اسپرم سر آن است که عمدتاً محتوی کروماتین هسته‌ای متراکم است. حجم کاهش یافته هسته به اسپرم اجازه می‌دهد که حرکت بیشتری داشته باشد و شاید ژنوم اسپرم را از صدمات احتمالی در حین عبور به طرف تخمک حفظ کند.

این آنزیم‌های پروتولایتیک در واکنش آکروزومی و نفوذ اسپرم به پوشش خارجی محاط کننده تخمک و بارور کردن آن نقش اصلی را بازی می‌کنند. در بخش دم که تاژک نامیده می‌شود، نیروی حرکتی لازم برای رسیدن اسپرم به تخمک و نفوذ به داخل زوناپلوسیدا<sup>۱</sup> فراهم می‌شود. دم اسپرم دارای سه بخش عمده است:

- ۱- یک اسکلت مرکزی متشکل از یازده میکروتوبول که روی هم اکسونم نامیده می‌شود.
  - ۲- یک غشای سلولی نازک که اکسونم را می‌پوشاند
  - ۳- مجموعه‌ای از میتوکندری‌ها که اکسونم را در بخش ابتدایی دم (موسوم به تنه) احاطه می‌کنند. بخش میانی اسپرم حاوی میتوکندری است که ATP<sup>۲</sup> لازم برای حرکت دم و در نتیجه حرکت اسپرم و حفظ تعادل اسمزی را تولید می‌کند (Hashemi et al, 2005).
- حرکت دم به طرف عقب و جلو (حرکت تاژکی) موجب تامین تحرک برای اسپرم می‌شود. این حرکت از یک حرکت لغزشی طولی ریتمیک بین توبول‌های قدامی و خلفی که اکسونم را تشکیل می‌دهند ناشی می‌شود. اسپرمها در توبول‌های سمینفر غیر متحرک بوده و نمی‌توانند تخمک را بارور کنند. بعد از انزال اسپرمها متحرک شده و نیز قادر به بارور کردن تخمک می‌شوند که روند بالغ شدن<sup>۳</sup> نامیده می‌شوند. سلول‌های سرتولی و اپیتلیوم اپیدیدیم یک مایع مغذی ویژه ترشح می‌کنند که همراه با اسپرمها انزال می‌شوند. این مایع محتوی هورمون‌ها (تستوسترون و استروژن‌ها)، آنزیم‌ها و مواد مغذی ویژه است که برای بالغ شدن اسپرمها لازم هستند (Junqueira, 2005).
- تخمین زده شده است که ۶٪ از مردان جوان نابارورند (Purvis, 1992). ۸۵-۸۰٪ زوجها بعد از یک سال به طور طبیعی باردار می‌شوند با این وجود ۱۵٪ در دستیابی به اولین بارداری خود نا کام‌اند که در این میان تقریباً نیمی از این درصد به فاکتورهای مردانه تعلق دارد. ۹۰-۴۰٪ نقایص در تولید اسپرمها ناشناخته‌اند، نقایص آناتومیکی نظیر واریکوسل<sup>۴</sup>، انسداد مجاری<sup>۵</sup> یا بی نظمی در انزال<sup>۶</sup>، عواملی مانند سموم محیط زندگی و کار، مصرف مواد مخدر، مشروبات الکلی، حرارت، مواد رادیو اکتیو هم باید در ناباروری مد نظر داشت. ناهنجاری‌های اندوکرینی مانند هایپر و هیپوتیروئیدیسم<sup>۷</sup> یا هیپوگنادیسم<sup>۸</sup>، مصرف داروهایی نظیر فنی توئین<sup>۹</sup>،

---

1 - Zona Pllucida  
2 - Adenosine Three Phosphate  
3 -Maturation  
4 -Varicocele  
5- Ductal Obstruction  
6- Ejaculatory Disorder  
7 -Hyper- And Hypothyroidism  
8- Hypogonadism  
9- Phenytain