تاریخ چاپ: تابستان ۱۳۹۱

بررسی اثرات عصارهٔ هیدروالکلی زنجبیل بر فرآیند اسپرماتوژنز و محور هورمونی هیپوفیز - گوناد موش سوری نابالغ

فاطمه رحمانیان، *وحید حمایت‌خواه جهرمی، حسین کارگر:
دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، گروه زیست‌شناسی

چکیده

زنجبیل، از گیاهان دارویی است که بیش‌ترین آنتی‌اکسیدانت‌ها (ویتامین‌های B، C و E) را دارد و در تقویت قوهٔ جنسی نیز مؤثر است. هدف از این تحقیق، بررسی تأثیر عصارهٔ زنجبیل بر محور هورمونی هیپوفیز- گوناد و فرآیند اسپرماتوژنز در موش‌های سوری نابالغ نژاد Balb /C است. موش سوری نر نابالغ (۲۸ سر)، با وزن تقریبی ۱۸- ۱۵ گرم و محدودهٔ سنی۳۰- ۲۵روزه، به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۷ تایی کنترل، شم و آزمایشی ۱و۲ تقسیم شدند. گروه‌های آزمایشی ۱و۲ بعد از تعیین دوز کشندهٔ عصارهٔ زنجبیل به‌مدت دو هفته به‌ترتیب ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از عصارهٔ هیدروالکلی زنجبیل تهیه شده به‌روش پرکولاسیون، به‌صورت تزریق درون‌صفاقی (IP) دریافت کردند و در مدت زمان ذکر شده، گروه شم، آب مقطر (IP) دریافت کرد. گروه کنترل از آب و غذای استاندارد آزمایشگاهی استفاده کرد. پس از ۱۴ روز تزریق، موش‌ها با اتر بیهوش شدند و غلظت هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH با استفاده از کیت ELISA اندازه‌گیری و تعداد اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت‌ها، اسپرماتید، اسپرم، لیدیگ و سرتولی در بیضهٔ خارج شده با روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین شمارش گردید. نتایج به‌دست آمده نشان داد در مقایسه با گروه کنترل و شم، مقادیر سرمی LH در گروه آزمایشی ۲ و هورمون FSH در هر دو گروه آزمایشی کاهش معنی‌دار ($P<0/05$) و میزان تستوسترون در گروه آزمایشی ۲ افزایش معنی‌دار ($P<0/05$) دارد. همچنین تعداد سلول‌های لیدیگ و اسپرماتوسیت در گروه آزمایشی ۲ و تعداد سلول‌های اسپرماتید و اسپرماتوزوییید در هر دو گروه آزمایشی، در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم افزایش معنی‌دار ($P<0/05$) دارد. بنا بر این احتمال می‌رود که فنیل پروپانوییدها و سرکویی‌ترپن‌های موجود در زنجبیل از طریق افزایش هورمون تستوسترون و LH و تکثیر سلول‌های لیدیگ از طریق تأثیر بر محور هیپوفیز- گوناد موجب تکثیر سلول‌های جنسی در لوله‌های منی‌ساز گردد.

مقدمه

بر اساس آمارهای موجود، ناباروری و مشکلات مربوط به آن در زندگی ۳۵ درصد از زوجین مشاهده می‌شود که شایع‌ترین علت آن، ناتوانی مردان در تولید تعداد کافی از اسپرم‌های سالم و فعال است. نقش گیاهان

واژه‌های کلیدی: عصارهٔ زنجبیل، لیدیگ، تستوسترون، اسپرماتوژنز، موش سوری نابالغ
دریافت ۸۹/۸/۱ پذیرش۹۱/۲/۵
*نویسنده مسئول hemayatkhahr@jia.ac.ir

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-07-22]

دارویی از جمله زنجبیل[۱] در باروری مردان در طب سنتی مناطق مختلف دنیا ذکر شده است [۱]. از مهم‌ترین ترکیبات زنجبیل می‌توان به جینجرول[۲]، شوگائول[۳] و سزکویی‌ترپن‌ها[۴] اشاره کرد.

از زنجبیل در جلوگیری از حالت تهوع [۲]، [۳]، درمان نفخ، سوءهاضمه و زخم معده [۴]، حذف کلسترول از بدن [۵] و کاهش فشار خون [۶] استفاده می‌شود. همچنین ریشهٔ زنجبیل و ترکیبات اصلی پلی‌فینیلیک که دارای مواد آنتی‌اکسیدانی هستند در ضد التهاب [۷]، [۸]، [۹] و مهار سلول‌های سرطانی تخمدان نقش دارد [۱۰]. مصرف پیاز و زنجبیل باعث افزایش قدرت تحرک و زیست اسپرم‌ها می‌شود [۱۱].

اختلال در مورفولوژی یا تعداد سلول‌های جنسی می‌تواند موجب اختلالاتی در سیستم تولید مثلی و ناباروری گردد. با توجه به اهمیت فرآیند تولید مثل، شناخت عواملی که بر عمل‌کرد محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گوناد اثر می‌گذارد، به‌خصوص در نوجوانان و جوانان بسیار مهم و ضروری است؛ زیرا در صورت قرار گرفتن در معرض چنین عواملی باید راهی برای جبران کاهش باروری یا ناباروری یافت. با بررسی‌های به‌عمل آمده، مشخص شد که در مورد اثرات این گیاه بر سیستم تولید مثلی نر تحقیقاتی انجام شده است. بر اساس این پژوهش‌ها، ترکیبات موجود در زنجبیل (جینجرول‌ها و سزکویی‌ترپن‌ها) با مهار مسیرهای لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز از تولید آراشیدونیک‌اسید جلوگیری می‌کنند و مهار تولید آراشیدونیک‌اسید به‌نوبهٔ خود موجب مهار تولید پروستاگلاندین‌ها می‌شود. با توجه به نقش پروستاگلاندین‌ها در تولید گنادوتروپین‌ها، این ترکیبات موجود در زنجبیل از اثر خودتنظیمی منفی گونادوتروپین‌ها بر ترشح هورمون تستوسترون جلوگیری می‌کنند [۸]. بنا بر این هدف از این تحقیق، بررسی اثر عصارهٔ زنجبیل بر غلظت سرمی هورمون تستوسترون و گونادوتروپین‌ها و روند اسپرماتوژنز در موش سوری نابالغ است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی از تعداد ۲۸ سر موش سوری نر نابالغ نژاد Balb/C با وزن ۱۸ -۱۵گرم و محدودهٔ سنی ۳۰- ۲۵ روزه استفاده شد که از مؤسسهٔ تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی شیراز خریداری شده بودند. حیوانات به مدت دو هفته برای سازش با محیط جدید در خانهٔ حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جهرم نگهداری شدند. درجهٔ حرارت محیط $۲۵ \pm ۲^{\circ}C$ و دورهٔ تاریکی- روشنایی به‌صورت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی انتخاب گردید. غذای استفاده شده در طول آزمایش،غذای استاندارد حیوان (*pellet*) و آب آشامیدنی آن‌ها، آب لوله‌کشی شهر بود. کف قفس‌ها از خاک اره و تراشهٔ چوب پوشیده شده بود و هفته‌ای دو بار شستشو و ضدعفونی می‌شد. نمونه‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۷ تایی شامل گروه‌های کنترل، شم (شاهد) و آزمایشی ۱و۲ تقسیم شدند. گروه‌های آزمایشی۱و۲ هرکدام به‌ترتیب به‌مدت دوهفته دوزهای

۱. *Zingiber officinale* Roscoe ۲. Gingerol ۳. Shogaol ۴. Sesquiterpenes

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-07-22]

۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم از عصارهٔ هیدروالکلی زنجبیل به‌صورت تزریق درون صفاقی (IP) دریافت کردند. در مدت زمان ذکر شده گروه شم آب مقطر به‌صورت (IP) دریافت کرد. گروه کنترل از آب و غذای استاندارد آزمایشگاهی در طی دورهٔ آزمایش استفاده کرد. برای تهیهٔ عصارهٔ زنجبیل به‌روش پرکولاسیون یک کیلوگرم ریزوم زنجبیل تازه را خشک کرده و آن را با آسیاب برقی به‌صورت پودر در آوردیم، سپس مقدار ۱۰۰ گرم پودر در ۸۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۷۰% حل شد. محلول حاصل به‌مدت ۷۲ ساعت در پرکولاتور در دمای اتاق نگهداری شد. سپس عصاره‌گیری با قیف، انجام شد. برای خشک کردن عصاره و تهیهٔ پودر خالص، مادهٔ تهیه شده به‌مدت ۲۴ ساعت در بن‌ماری و ۲۴ ساعت در دسیکاتور قرار گرفت تا با پمپ خلأ، آب، الکل و مواد اضافی دیگر تبخیر شود. پس از به‌دست آوردن عصارهٔ پودری کاملاً خشک و عاری از الکل برای تهیهٔ دارو، با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم مقدار ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم از عصاره در ظرف جداگانه، در یک سی‌سی آب مقطر حل گردید. برای جلوگیری از آلودگی، عصاره در یخچال نگهداری می‌شد. پس از اتمام تزریقات از قلب جانور خون‌گیری شد. خون گرفته شده، در دستگاه سانتریفیوژ به‌مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه قرار گرفت. سپس سرم آن جدا و به لوله‌های آزمایش دیگری منتقل گردید. لوله‌ها درون فریزر با دمای ۲۰c- درجهٔ سانتی‌گراد قرار گرفتند. غلظت هورمون‌های FSH و LH به‌وسیلهٔ کیت هورمونی مخصوص RAT ساخت شرکت DRG کشورآلمان به‌روش ELISA اندازه‌گیری شد. به‌منظور انجام مطالعات استریولوژیک، بیضه‌ها خارج و در پتری‌دیش حاوی سرم فیزیولوژیک قرار گرفتند تا تمامی بافت‌های اضافی و خونی چسبیده به آن‌ها جدا شوند، سپس بیضه‌ها در ظرف‌های حاوی فیکساتیو فرمالین۱۰% قرار داده شدند تا برای تهیهٔ بافت و مقطع‌گیری آماده شوند. برش‌های میکروسکوپیک به ضخامت ۵ میکرومتر از آن‌ها تهیه و پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، نمونه‌ها برای مطالعات میکروسکوپی نوری آماده شدند. در بررسی‌های میکروسکوپی تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید، اسپرماتوزویید، سرتولی و بینابینی با استفاده از روش شمارش نقطه‌ای بررسی شد. برای تجزیه و تحلیل نتایج به‌دست آمده از برنامهٔ آماری spss نسخهٔ ۱۷ و برای بررسی و مقایسهٔ میانگین‌های به‌دست آمده، از تست آماری ANOVA و آزمون T- student استفاده شد.

نتایج

نتایج به‌دست آمده نشان داد که مقادیر سرمی هورمون LH در گروه آزمایشی۲ و هورمون FSH نیز در هر دو گروه آزمایشی در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم کاهش معنی‌دار (P<۰/۰۵) دارد (جدول۱).

نتایج هورمون تستوسترون در گروه آزمایشی ۲ در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم افزایش معنی‌دار نشان داد (جدول۱).

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-07-22]

بررسی تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت و لیدیگ در گروه آزمایشی۲ در مقایسه با گروه کنترل و شم افزایش معنی‌دار (P<۰/۰۵) نشان داد (جدول ۲).

همچنین بررسی تعداد سلول‌های اسپرماتید و اسپرماتوزویید در گروه‌های آزمایشی، در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم افزایش معنی‌دار (P<۰/۰۵) نشان داد (جدول۲).

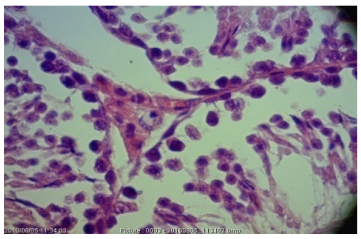
بررسی تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی و سرتولی در گروه‌های آزمایشی در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم اختلاف معنی‌دار نشان نداد (جدول ۲).

جدول۱. نتایج اثر عصارهٔ زنجبیل بر میانگین غلظت هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون (SE± $\overline{X}$)، (n=۷)

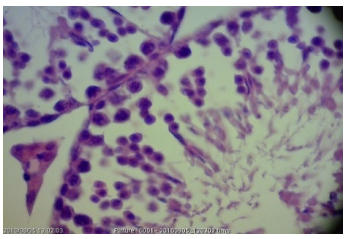
پارامتر / گروه	کنترل	شم	آزمایشی۱	آزمایشی۲	ارزشp
هورمون LH (IU/L)	۰/۰۲۱±۰/۰۰۰۵	۰/۰۲۰±۰/۰۰۰۲	۰/۰۲۰±۰/۰۰۰۲	*۰/۰۱۹±۰/۰۰۰۲	P<۰/۰۵
هورمون FSH (IU/L)	/۰۲۰±۰/۰۰۰۳	۰/۰۲۱±۰/۰۰۰۳	*۰/۰۱۳±۰/۰۰۰۲	*۰/۰۱۰±۰/۰۰۰۳	P<۰/۰۵
هورمون تستوسترون	۰/۱۷±۰/۰۱۸	۰/۱۵۷±۰/۰۲	۰/۱۵۷±۰/۰۲	*۰/۳۱۴±۰/۰۱۴	P<۰/۰۵

جدول۲. نتایج اثر عصارهٔ زنجبیل بر میانگین تعداد سلو ل‌های مورد بررسی (SE± $\overline{X}$)، (n= ۷)

پارامتر / گروه	کنترل	شم	آزمایشی۱	آزمایشی۲	ارزشp
سلول اسپرماتوگونی	۳۵/۲±۱/۵۶	۳۴/۳۵±۱/۶۹	۳۶/۸۰±۲/۶۳	۳۹/۷۲±۱/۰۷	P<۰/۰۵
سلول اسپرماتوسیت	۴۹/۴۲±۲/۶	۴۶/۶۴±۲/۱	۴۷/۳±۱/۲	*۵۸/۴۱±۱/۴۶	P<۰/۰۵
سلول اسپرماتید	۱۲۱/۵۴±۱/۱۱	۱۳۹/۵۱±۰/۹۱	*۱۵۳/۷۱±۳/۵۵	*۱۴۰/۷۵±۴/۸۴	P<۰/۰۵
سلول	۵۷/۰۶±۱/۴۲	۵۲/۷۱±۱/۷۷	*۷۶±۱/ ۸۷	*۷۵/۶۱±۱/۴۲	P<۰/۰۵
سلول سرتولی	۷/۷۸±۰/۲۳	۷/۴۲±۰/۳۶	۷/۹۱±۰/۳۱	۸/۹۰±۰/۳۹	P<۰/۰۵
سلول لیدیگ	۷/۰۲±۰/۲۶	۷/۴۲±۰/۲۰	۷/۳±۰/۳۰	*۷/۸۵±۰/۲۱	P<۰/۰۵

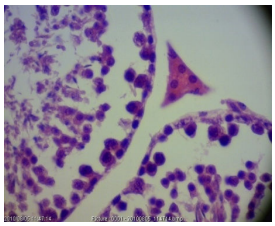


تصویر۱. برش عرضی لوله‌های منی‌ساز در گروه کنترل
بزرگ‌نمایی: ۴۰۰×
رنگ‌آمیزی: هماتوکسیلین- ائوزین

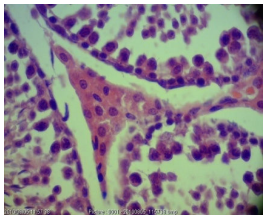


تصویر۲. برش عرضی لوله‌های منی‌ساز در گروه آزمایشی۱
بزرگ‌نمایی: ۴۰۰×
رنگ‌آمیزی: هماتوکسیلین- ائوزین

در مقایسهٔ مقاطع لوله‌های اسپرم‌ساز گروه کنترل و گروه آزمایشی۱، افزایش در تعداد سلول‌های اسپرماتید و اسپرماتوزویید دیده می‌شود.



تصویر۳. برش عرضی لوله‌های منی‌ساز در گروه کنترل
بزرگ‌نمایی: ۴۰۰×
رنگ‌آمیزی: هماتوکسیلین- ائوزین



تصویر۴. برش عرضی لوله‌های منی‌ساز در گروه آزمایشی ۲
بزرگ‌نمایی: ۴۰۰×
رنگ‌آمیزی: هماتوکسیلین- ائوزین

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-07-22]

در مقایسهٔ مقاطع لوله‌های اسپرم ساز گروه کنترل و گروه آزمایشی ۲، افزایش در تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت، اسپرماتید، اسپرماتوزویید و بینابینی دیده می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری

گیاهان دارویی به‌دلیل ماهیت طبیعی و وجود ترکیبات همولوگ دارویی در کنار هم، با بدن سازگاری دارند و معمولاً فاقد عوارض ناخواسته هستند، بنا بر این برای مصرف طولانی بسیار مناسب‌اند. زنجبیل از گیاهان دارویی با ارزش و دارای خواص متعدد است. این گیاه، ضدتهوع، مقوی قلب، محرک سیستم ایمنی و محرک هضم غذا و نیز حاوی بیش‌ترین آنتی‌اکسیدان‌ها (جینجیرول‌ها و شوگائول‌ها) است. با توجه به این‌که دربارهٔ اثر زنجبیل بر فرآیند اسپرماتوژنز وسیستم تولید مثلی تحقیقات اندکی انجام شده است، دراین تحقیق، تأثیر عصارهٔ زنجبیل بر محور هورمونی هیپوفیز- گوناد و فرآیند اسپرماتوژنز در موش سوری نابالغ نژاد Balb/C بررسی گردید.

نتایج به‌دست آمده نشان داد در مقایسه با گروه کنترل و شم، مقادیر سرمی LH در گروه آزمایشی ۲ و هورمون FSH در هر دو گروه آزمایشی کاهش معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) و میزان تستوسترون در گروه آزمایشی ۲ افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) دارد. هم‌چنین تعداد سلول‌های لیدیگ و اسپرماتوسیت در گروه آزمایشی ۲ و تعداد سلول‌های اسپرماتید و اسپرماتوزویید در هر دو گروه آزمایشی، در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) دارد. این مسئله می‌تواند به‌علت اثر ترکیبات زنجبیل بر محور هورمونی هیپوفیز- گوناد و فرآیند اسپرماتوژنز باشد.

جینجیرول‌ها و شوگائول‌ها تحریک کنندهٔ آندروژن‌ها هستند و می‌توانند هورمون تستوسترون را افزایش دهند [۱۱]. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که جینجرول‌ها و سزکویی‌ترپن‌ها با مهار مسیرهای لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز از تولید آراشیدونیک اسید جلوگیری می‌کنند و مهار تولید آراشیدونیک اسید به‌نوبهٔ خود موجب مهار تولید پروستاگلاندین‌ها می‌شود. با توجه به نقش پروستاگلاندین‌ها در تولید گنادوتروپین‌ها، این ترکیبات موجود در زنجبیل از اثر خودتنظیمی منفی گونادوتروپین‌ها بر ترشح هورمون تستوسترون جلوگیری می‌کنند. بنا بر این با افزایش دوز زنجبیل در گروه‌های آزمایشی، افزایش هورمون تستوسترون مشاهده می‌شود [۸]، [۱۲].

طبق نتایج به‌دست آمده در این تحقیق، افزایش سلول‌های لیدیگ می‌تواند موجب افزایش ترشح هورمون تستوسترون شود. افزایش تستوسترون، بر روی سلول‌های تولید کنندهٔ LH و FSH واقع در هیپوفیز پیشین با اثر خودتنظیمی منفی، باعث پایین آمدن سطح سرمی هورمون‌های LH و FSH می‌شود که این تغییرات بر هیپوتالاموس و سلول‌های تولید کنندهٔ GnRH اثر می‌کند و میزان هورمون تولید شدهٔ GnRH کاهش می‌یابد که به‌نوبهٔ خود باعث کاهش هورمون‌های LH و FSH می‌شود [۱۳].

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-07-22]

بر اساس گزارش‌های موجود، روند اسپرماتوژنز به برخی تداخل‌های سلول به سلول بستگی دارد که از آن جمله می‌توان به تداخل عمل سلول‌های لیدیگ و سرتولی اشاره کرد. تحقیقات نشان می‌دهد که لوله‌های منی‌ساز عمل‌کرد ترشحی تعداد و تمایز سلول‌های لیدیگ را کنترل می‌کنند. همچنین پیشنهاد شده است که سلول‌های جنسی در مراحلی از روند اسپرماتوژنز، حساسیت سلول‌های دور لوله‌ای به هورمون‌های اندروژنیک را تعیین می‌کنند. طبق تحقیقات به‌عمل آمده، تزریق هورمون‌های LH و hCG باعث تغییر گردش خون بیضه می‌شود. پاسخ به هورمون hCG به‌حضور سلول‌های لیدیگ وابسته است که جریان خون بیضه را شدیداً کنترل می‌کنند [۱۴].

در تحقیق حاضر، تعداد سلول‌های لیدیگ، اسپرماتید و اسپرم در گروه آزمایشی در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم افزایش معنی‌دار دارد. با توجه به ارتباط بسیار نزدیک بین عمل‌کرد سلول‌های لیدیگ و سلول‌های جنسی در لوله‌های منی‌ساز و نیز کنترل تمایز و ترشحات سلول‌های لیدیگ با لوله‌های منی‌ساز، باید پذیرفت که افزایش سلول‌های لیدیگ باعث افزایش پیشرفت روند اسپرماتوژنز شده است. جینجرول‌ها و شوگائول‌ها و سزکویی‌ترپن‌های موجود در زنجبیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند و موجب حذف رادیکال‌های آزاد و حذف متابولیت‌های فعال در بدن می‌گردد. این مسئله موجب ترمیم DNAهای شکسته شده و آسیب دیده می‌شود. این ترکیبات موجب می‌شوند که سلول‌های ژرمینال به تقسیمات میوزی و میتوزی خود ادامه دهند [۱۵].

علاوه بر این، آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت در حفاظت اسپرم‌ها در بافت بیضه و اپیدیدیم نقش ویژه‌ای ایفا می‌کند و کاهش این آنزیم در بدن سبب نازایی می‌گردد. این آنزیم با قرار گرفتن در غشای پلاسمایی اسپرم، هستهٔ اسپرم و مایع اپیدیدیم را از گزند رادیکال‌های آزاد حفظ می‌کند و سبب بلوغ نهایی و تکامل اسپرم‌ها می‌شود [۱۱]. بررسی‌ها نشان می‌دهد مصرف زنجبیل به مقدار چشمگیری میزان آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش می‌دهد و با تکثیر و تمایز اسپرم‌ها باعث افزایش باروری می‌گردد [۱۵].

بر اساس نتایج این تحقیق، زنجبیل قادر است از طریق افزایش تعداد سلول‌های لیدیگ و افزایش هورمون تستوسترون باعث تکثیر سلول‌های زاینده و جنسی در موش سوری نابالغ گردد.

پژوهش حاضر برای افرادی برنامه‌ریزی شده که در تولید اسپرم توانایی کمی دارند. به‌نظر می‌رسد استفاده از زنجبیل به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت، احتمالاً می‌تواند راهی برای کاهش ناباروری در مردان باشد.

منابع

1. R. Grzanna, L. Lindmark, C. G. Frondoza, "Ginger-anherbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions", J Med Food, 8 (2) (2005)125-32.
2. D. B. Mowrey, D. E. Clayson, "Motion sickness, ginger and Psychophysics", The Lancet, 20 (1982) 655-657.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-07-22]

3. J. Stewart, M. J. Wood, C. D.Wood, M. E. Mims, "Effects of ginger on motion sickness susceptibility and gastric function", Pharmacol, 42 (1991) 111.

4. M. A. Al-Yahya, S. Rafatullah, J. S. Morsa, A. M.Ageel, N. S. Parmar, M. Tariq, "Gastroprotective activity ofginger, *Zingiber officinale Roscoe* in albino rats", Am J Chinese Med 17 (1989) 51.

5. K. Srinivasan, K. Sambaiah, "The effect of spicies on cholesterol 7alpha-hydroxylase, activity and on serum and hepatic cholesterol levels in the rat", Int J Vitamin Nure Res, 67 (1999) 363-369.

6. M. Tanabe, Y. D. Chen, K. Saits, Y. Kano, "Cholesterol biosynthesis inhibitory component from *Zingiber officinale Roscoe*", Chem Pharm Bull, 41 (1993) 710.

7. R. D. Altman, K. C. Marcussen, "Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis", Arthritis-rheum. 44 (11) (2001) 2531-8.

8. A. Murakami, D. Takahashi, T. Kinoshita, K. Koshmizu, H. W. Kim, A. Yoshihiro, Y. Nakamura, S. Jiwajinda, J. Terao, H. Ohigashi, "Zerombone a shoutheast Asian ginger sesguiterpene, markedly suppresses free radical generation, proinflammarory protein production, and cancer cell proliferation accompanied by apoptosis: the alpha, beta-unsaturated carbonyl group is a prerequisite", Carcinogenesis, 23950 (2002) 795-802.

9. M. Thomson, K. K. Al-Qattan, S. M. Al-Sawan, M. A. Alnaqeeb, I. Khan, M. Ali, "The use of ginger (*Zingiber officinale Rosc*.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent", Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 67 (6) (2002) 475-478.

10. R. B. Ness, J. A. Grisso, C. Cottreau, J. Klapper, R. Vergona, J. E. Wheeler, M. Morgan, J. J. Chlesselman, "Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer", J Epidemiol. 11 (2000) 111-117. doi: 10.1097.

11. A. Khaki, F. Fathiazad, M. Nouri, A. A. Khaki, "The effects of Ginger on spermatogenesis and sperm parameters of rat. Iranian Journal of Reproductive Medicine", Vol (7) (2009) 7-12.

12. S. H. Yogeshwer,P. Sahdeo, T. Chitra, S. Madhulika, G. Jasmine, K. Neetu, "In vitro and in vivo modulation of testosterone mediated alterations in apoptosis related proteins by [6]-gingerol", Science Direct. (168) (2007) 1492-1502.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-07-22]

13. J. F. Norman, J. M. Way, "Some ecological observation on the use of date pollen in hypothalamic hormones", Endocrinol. Vol (2) (1998) 532-548.
14. A. J. Bernard, E. Damber, A. Widmark, "Hormonal control of testicular blood flow. Mol.Cellu", Endocrinol. Vol (50) (2005) 123-133.
15. P. Krishna, K. Polasa, N. Kota, "Alteration in antioxidant status of rats following intake of ginger through diet", Science Direct, 106 (2007) 991-996.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-07-22]