



Research Article

Effect of Plant Extracts (Fennel and Chamomile) on Menstrual Cycles and Endometrial Thickness: A Clinical Trial

Mitra Mahdavian^{1*} , Afrooz Kolahdoozian², Malihe Samadi Kazemi³ , Mahboobeh Ghabel⁴ , Akram Aslani⁴

¹ PhD in Reproductive health, Faculty of nursing and midwifery, Midwifery Department, Bojnourd Branch, Islamic Azad university, Bojnourd, Iran.

² Gynecology and obstetrics surgeon, Gynecology and midwifery group, Mashhad university of medical science, Mashhad, Iran.

³ PhD in chemistry, faculty of science, Bojnourd Branch, Islamic Azad university, Bojnourd, Iran.

⁴ Instructor, Faculty of nursing and midwifery, Midwifery Department, Bojnourd Branch, Islamic Azad university, Bojnourd, Iran.

* **Corresponding author:** Seyed Ali Hadian, Assistant Professor, Department of Psychology, Khomeinishahr Branch, Islamic Azad University, Khomeinishahr, Isfahan, Iran. Email: Hadian@iaukhsh.ac.ir

DOI: [10.32592/cmja.14.2.22](https://doi.org/10.32592/cmja.14.2.22)

How to Cite this Article:

Mahdavian M, Kolahdoozian A, Samadi Kazemi M, Ghabel M, Aslani A. Effect of Plant Extracts (Fennel and Chamomile) on Menstrual Cycles and Endometrial Thickness: A Clinical Trial. Complement Med J. 2024;14(2): 22-30. DOI: [10.32592/cmja.14.2.22](https://doi.org/10.32592/cmja.14.2.22)

Received: 13 Nov 2023

Accepted: 09 Sep 2024

Keywords:

Chamomile

Endometrial thickness

Fennel

Menstrual cycles

Plant extracts

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: In general, infertility in a couple is defined as the inability to conceive after one year of regular intercourse, considering timing, technique, and without the use of contraceptive methods. This condition affects 10%-15% of couples, and endometrial thickness is one of the factors affecting fertility. The present study aimed to assess the effects of fennel and chamomile on endometrial thickness and menstrual cycles.

Materials and Methods: The current study employed a quasi-experimental design with parallel group allocation. Married women presenting with infertility and menstrual irregularities were recruited with informed written consent and randomly assigned to either herbal extract or placebo groups. Initially, participants completed a demographic questionnaire, and their menstrual cycles were assessed, with endometrial thickness measured via ultrasound. Participants were then randomly provided with a bottle containing either 120 mg of fennel extract and 1000 mg of chamomile extract, or a placebo. After 12 weeks, endometrial thickness and menstrual cycle parameters were re-evaluated using ultrasound. The data were analyzed in SPSS software (version 26). In order to compare normally distributed quantitative variables across groups, the Mann-Whitney test and independent t-test were employed, while the Wilcoxon test and paired t-test were utilized for before-and-after comparisons. The significance level was set at 0.05 for all tests."

Results: In the present study, there was no statistically significant difference in age between the intervention and placebo groups. After the intervention, menstrual cycle duration (19.97 vs. 47.88), frequency (44.59 vs. 21.72), and amount of bleeding (39.65 vs. 26.97), as well as endometrial thickness (8.970 ± 0.986 vs. 4.750 ± 0.977) demonstrated a statistically significant difference between the intervention and placebo groups ($P=0.0001$). In addition, there was a statistically significant difference between the intervention groups before and after the intervention.

Conclusion: Based on the research findings, the 12-week use of the combined medication of chamomile and fennel resulted in the regularization of menstrual cycles and an increase in endometrial thickness.

INTRODUCTION

Infertility is defined as the inability to achieve pregnancy after one year of appropriate sexual intercourse without contraception, affecting 10%-15% of couples. The overall infertility rate in Iran has been reported to be 13.2%, with 5.2% being primary infertility and 3.2% being secondary infertility. Globally, the rate of infertility has increased by 50% since 1995. Epidemiological studies in the United States illustrated that the prevalence of infertility decreased from 8.5% in 1982 to 7.4% in 2002, which can be attributed to the use of assisted reproductive technologies. According to the World Health Organization, the global prevalence of infertility is reported to be 12%-15%; nonetheless, the statistics vary due to different definitions of infertility. In Iran, the range of infertility prevalence has been reported to be 2%-20% in different studies.

Infertility can be caused by various factors, with hormones, particularly estrogen, playing a crucial role. Estrogen is one of the two main sex steroid hormones in women, secreted by the ovaries. Most hypothalamus-ovary regulations are affected by the two hormones: estrogen and progesterone. Estrogen has a key role to play in maintaining pregnancy and regulating the growth and differentiation of endometrial cells.

The human endometrium is a unique, elastic, dynamic, and hormone-sensitive tissue that undergoes cyclical changes, including proliferation, differentiation, destruction, and regeneration during the menstrual cycle. It is believed that a thin endometrium can reduce its receptivity. The success of blastocyst implantation, both in natural and in vitro fertilization (IVF) cycles, depends on appropriate endometrial receptivity. Endometrial thickness is used as an indirect index of endometrial receptivity, and studies have pointed to a positive relationship between endometrial thickness, blastocyst implantation, and pregnancy success rates.

Some studies have reported positive fertility outcomes with the use of estrogen to increase endometrial thickness. A wide array of studies have reported the minimum required endometrial thickness to be between 6 and 11 millimeters. Therefore, it seems that adequate endometrial development and appropriate thickness play an important role in the occurrence and success of pregnancy. One of the infertility problems related to the endometrium may be a decrease in estrogen secretion. Given the side effects of chemical drugs used in the treatment of infertility and the greater tendency of women to use herbal medicines, the present study aimed to assess the effect of the herbal combination of fennel and chamomile on endometrial thickness and menstrual cycles.

METHODS

This quasi-experimental study with a parallel group design was conducted on 66 infertile women aged 20-45 years referring to general and specialized treatment centers in Bojnourd during 2021-2022. Sampling was performed purposively with informed written consent. The inclusion criteria were infertility (no pregnancy for one year after unprotected sexual intercourse), an age range of 20-45 years, and a medical diagnosis of menstrual cycle disorders

and unsuitable endometrial conditions due to hormonal disturbances, especially estrogen. The participants were randomly assigned to two groups: the first group received the herbal combination of fennel and chamomile, while the second group received a placebo (distilled water and brown color) for 12 weeks. The dose of the herbal combination was based on previous studies: 120 mg of fennel and 1000 mg of chamomile per day. The preparation stages of the drug included plant entry, identification, extraction, formulation, pasteurization, in-process testing, packaging, and final microbiological confirmation.

At the beginning, a demographic questionnaire was completed, and the endometrial thickness was then determined using ultrasound. The study was conducted in a triple-blind manner; that is, only the drug-manufacturing laboratory was aware of the bottle contents, and the subjects, researcher, and statistical analyst remained unaware of it until the end of the statistical analyses. After 12 weeks, the endometrial thickness and menstrual cycles were re-evaluated. The data were analyzed in SPSS software (version 26). In order to compare normally distributed quantitative variables across groups, the Mann-Whitney test and independent t-test were employed, while the Wilcoxon test and paired t-test were utilized for before-and-after intervention. The significance level was set at 0.05 for all tests."

RESULTS

The obtained results pointed out that before the intervention, there was no significant statistical difference between the two groups in terms of the duration, frequency, and amount of menstrual bleeding, as well as endometrial thickness. Nevertheless, after the intervention, there was a statistically significant difference between the two groups in the duration, frequency, and amount of menstrual bleeding, as well as endometrial thickness. After the intervention, menstrual cycle duration (19.97 vs. 47.88), frequency (44.59 vs. 21.72), and amount of bleeding (39.65 vs. 26.97), as well as endometrial thickness (8.970 ± 0.986 vs. 4.750 ± 0.977) and "endometrial thickness (0.986 ± 0.970 vs. 0.977 ± 0.750)" highlighted a statistically significant difference between the intervention and placebo groups ($P=0.0001$). Furthermore, in the intervention group, a statistically significant difference was observed in the duration, frequency, and amount of bleeding, as well as endometrial thickness, before and after the intervention; however, no such difference was detected in the placebo group.

CONCLUSION

As evidenced by the results of this study, the plant extracts of fennel and chamomile were effective in improving menstrual cycle parameters and increasing endometrial thickness in infertile women; therefore, they can be proposed as a suitable and safe therapeutic method in this regard. Given the side effects of available chemical drugs, the use of this herbal combination can be an appropriate alternative for the treatment of infertility related to endometrial factors.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

this study was approved by the Research Ethics Committee of Islamic Azad University, Bojnourd Branch (Ethics code: IR.IAU.BOJNOURD.REC.1399.029). All participants completed the written

consent form. They were assured that the questionnaire was anonymous and that their information would be confidential and analyzed only for research purposes. Moreover, the authors emphasized that participation or non-participation in this study will not harm them and the process of receiving services.

Funding

There was no funding support.

Authors' Contributions

The authors contributed equally to the conceptualization and writing of the article. All of the authors approved the content of the manuscript and agreed on all aspects of the work.

Conflict of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

The researchers would like to thank the Growth Center of Islamic Azad University, Bojnord branch.



تأثیر داروی ترکیبی گیاهی بر قاعدگی: تأثیر عصاره گیاهی (رازیانه و بابونه) بر سیکل‌های قاعدگی و ضخامت آندومتر (یک کار آزمایشی بالینی)

میترا مهدویان^{۱*}، افروز کلاهدوزیان^۲، ملیحه صمدی کاظمی^۳، محبوبه قابل^۴، اکرم اصلانی^۴

^۱ دکترای تخصصی بهداشت باروری، گروه مامایی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد، ایران.

^۲ پزشک متخصص و جراح زنان و مامایی، گروه زنان مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۳ دکترای تخصصی شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد، ایران.

^۴ کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد، ایران.

* نویسنده مسئول: میترا مهدویان، دکترای تخصصی بهداشت باروری، گروه مامایی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد، ایران. ایمیل: mitramahdavian1971@gmail.com

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۱۹

واژگان کلیدی:

عصاره گیاهی

رازیانه

بابونه

سیکل‌های قاعدگی

ضخامت آندومتر

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

مقدمه: به‌طور کلی در یک زوج، ناباروری عدم توانایی برای بارداری بعد از یک سال مقاربت صحیح از نظر زمانی، تکنیکی و بدون استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری شناخته می‌شود که ۱۰ تا ۱۵٪ زوجها را گرفتار می‌کند و ضخامت آندومتر یکی از عوامل تأثیرگذار بر میزان باروری است. این مطالعه به بررسی تأثیر رازیانه و بابونه بر ضخامت آندومتر و سیکل‌های قاعدگی می‌پردازد.

روش کار: تحقیق حاضر یک مطالعه نیمه‌تجربی از نوع طراحی گروه‌های موازی است. خانم‌های متأهل مراجعه‌کننده با کسب رضایت کتبی آگاهانه جهت مشکلات نازایی و نامنظمی سیکل‌های قاعدگی، انتخاب و به‌صورت تصادفی به دو گروه مصرف عصاره مخلوط گیاهی و دارونما تقسیم شدند. ابتدا پرسش‌نامه اطلاعات دموگرافیک تکمیل و سپس بررسی سیکل‌های قاعدگی انجام و با استفاده از سونوگرافی ضخامت آندومتر تعیین شد. سپس به هر نمونه پژوهش، یک شیشه به‌طور تصادفی که حاوی عصاره گیاهی ۱۲۰ میلی‌گرم رازیانه و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بابونه و یا دارونما بود، داده شد. در پایان ۱۲ هفته مجدداً سونوگرافی جهت تعیین ضخامت آندومتر و بررسی سیکل‌های قاعدگی انجام شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ۲۶ استفاده شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی نرمال در گروه‌ها از آزمون تی مستقل و متغیرهای رتبه‌ای از آزمون رتبه‌ای من‌ویتنی و مقایسه قبل و بعد، از آزمون ویل کاکسون و تی زوجی استفاده گردید. سطح معنی‌داری در همه آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در پژوهش حاضر از نظر سنی بین دو گروه مداخله و دارونما اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. بعد از مداخله از نظر طول مدت قاعدگی (۱۹/۹۷ در مقابل ۴۷/۸۸)، دفعات قاعدگی (۴۴/۵۹ در مقابل ۲۱/۷۲) و میزان خون‌ریزی (۳۹/۶۵ در مقابل ۲۶/۹۷) سیکل‌های قاعدگی و ضخامت آندومتر (۸/۹۷۰±۰/۹۸۶ در مقابل ۴/۷۵۰±۰/۹۷۷) دو گروه مداخله و دارونما اختلاف آماری معنی‌دار داشتند (۰/۰۰۱ = P). همچنین در گروه مداخله اختلاف آماری معنی‌داری قبل و بعد از مصرف دارو وجود داشت.

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های پژوهش، استفاده ۱۲ هفته‌ای از داروی ترکیبی بابونه و رازیانه باعث مرتب شدن سیکل‌های قاعدگی و افزایش ضخامت آندومتر شد.

به طور کلی در یک زوج ناباروری به عنوان عدم توانایی برای بارداری بعد از یک سال مقاربت صحیح از نظر زمانی، تکنیکی و بدون استفاده از روش های پیشگیری از بارداری شناخته می شود که ۱۰ تا ۱۵٪ زوج ها را گرفتار می کند. براساس تحلیل داده های ملی بررسی سلامت و جمعیت در سال ۲۰۰۰، چهار درصد از زنان ده سال پس از ازدواج بدون فرزند باقی می ماند؛ این میزان در سال ۲۰۱۱ به ۶/۵ درصد افزایش یافته است (۱-۴).

میانگین کلی ناباروری در ایران ۱۳/۲٪ گزارش شد. فراوانی کلی ناباروری اولیه در ایران ۵/۲٪ و ناباروری ثانویه ۳/۲٪ است (۱، ۳، ۴). میزان آن در جهان از سال ۱۹۹۵ تاکنون ۵۰٪ افزایش یافته است (۶). نتایج بررسی های اپیدمیولوژیک در آمریکا نشان می دهد که شیوع ناباروری از ۸/۵٪ در سال ۱۹۸۲ به ۷/۴٪ در سال ۲۰۰۲ به دلیل استفاده از فناوری های کمک باروری کاهش یافته است (۷). طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، شیوع ناباروری در کل دنیا ۱۲ تا ۱۵ درصد گزارش شده است به دلیل تعاریف مختلف از ناباروری، آمارهایی که در مورد برآورد ناباروری ارائه و منتشر می شود نیز متفاوت است. کشور ما نیز از این امر مستثنا نیست و دامنه آن در مطالعات مختلف از ۲ درصد (اسدی و همکاران، ۲۰۱۹) تا ۲۰ درصد (آخوندی و همکاران) گزارش شده است.

بروز ناباروری ناشی از عوامل مختلفی است که از آن جمله هورمون ها و تأثیر آن ها در عملکرد دستگاه تناسلی زنان از اهمیت خاصی برخوردار است. استروژن یکی از دو هورمون جنسی استروئیدی در زنان است که به وسیله تخمدان ترشح می شود. اکثر تنظیم های هیپوفیزی تخمدان با تأثیر دو هورمون استروژن و پروژسترون صورت می گیرد. استروژن در نگهداری بارداری نقش مهمی ایفا می کند. علاوه بر این، استروژن رشد و تمایز سلول های آندومتر را نیز تنظیم می کند (۸). به طور کلی، جنبه های مختلف باروری، شکل گیری فولیکول ها و بلوغ تخمک ها تحت تأثیر استروژن و گنادوتروپین های هیپوفیزی شامل LH، صورت می گیرد. پاسخ تخمدان به تحریک Follicle Stimulating (FSH) و Luteinizing Hormone (LH) صورت گرفته و همچنین تخمک گذاری در سیکل های لقاح خارج رحمی (IVF) In vitro fertilisation با میزان هورمون استروژن کاملاً مرتبط است (۵).

از طرف دیگر، آندومتر رحم انسان، بافتی منحصربه فرد، پرکشش، دینامیک و حساس به هورمون های تخمدانی است که در طی سیکل قاعدگی دچار تغییرات دوره ای شامل تکثیر، تمایز، تخریب و رشد مجدد می شود. گفته می شود که ضخامت کم آندومتر قدرت پذیرش آن را کاهش می دهد (۸).

قابلیت پذیرش آندومتر برای لانه گزینی موفق، هم در سیکل های حاملگی طبیعی و هم در سیکل های باروری آزمایشگاهی ضروری است (۹). ضخامت آندومتر از جمله پارامترهایی است که می تواند به عنوان شاخصی غیرمستقیم از قابلیت پذیرش آن مورد استفاده قرار گیرد (۱۰). بنابراین، مطالعات بسیاری قابلیت پذیرش آندومتر را از طریق سنجش ضخامت آن بررسی کرده اند. برخی از این مطالعات نظیر بررسی های اوسمنکا و همکاران (۲۰۱۲)، یوکو و همکاران (۲۰۱۱) و چن و همکاران (۲۰۱۰) نشان داده اند که بین ضخامت آندومتر و لانه گزینی بلاستوسیت و نرخ حاملگی موفق رابطه مثبت وجود دارد (۶، ۱۰-۱۲). در برخی از مطالعات با استفاده از استروژن جهت افزایش

ضخامت آندومتر نتایج مثبت باروری گزارش شده است (۱۴، ۱۳).

مطالعات مختلف، حداقل ضخامت ضروری را بین ۶ تا ۱۱ میلی متر گزارش کرده اند. بنابراین، به نظر می رسد که توسعه کافی آندومتر و ضخامت مناسب آن نقش مهمی در وقوع حاملگی و موفقیت آن دارد (۱۵). یکی از مشکلات ناباروری ناشی از آندومتر می تواند مربوط به کاهش ترشحات استروژن باشد (۱۶). در مطالعه ای که جهت بررسی ضخامت آندومتر در سال ۲۰۱۲ انجام گرفت، به یک گروه از خانم ها فقط کلومیفن و به گروه دیگر کلومیفن و اضافه استروژن واژینال داده شد؛ در گروهی که به طور هم زمان از کلومیفن و استروژن واژینال استفاده کرده بودند، ضخامت آندومتر بیشتر بود (۱۷).

همچنین استروژن و پروژسترون به عنوان هورمون های تنظیم کننده سیکل قاعدگی به حساب می آیند و ترشح نامناسب آن ها در طول یک سیکل می تواند به آشفتگی هایی در سیکل های قاعدگی در دوران باروری منجر شود (۵). ولی آنچه مسلم است، این که با مصرف هورمون های استروژن، آگروژن، احتمال بروز بسیاری عوارض جانبی برای خانم ها وجود دارد. با استفاده از این هورمون ها ریسک ابتلا و بروز سکت های قلبی و سرطان سینه و رحم افزایش می یابد. در نتیجه باید با کمترین مقدار ممکن تجویز شوند و چنان که در تجربیات سال های اخیر به وفور مشاهده شده، حتی استفاده از هورمون درمانی هم به دلیل داشتن عوارض فراوان تقریباً منسوخ و کنار گذاشته شده است و نه بیمار و نه پزشک به استفاده از آن، به خصوص در طولانی مدت، تمایلی ندارند (۱۸). با توجه به عوارض داروهای شیمیایی مورد مصرف در ناباروری و تمایل بیشتر خانم ها به استفاده از داروهای گیاهی، در این مطالعه به بررسی دو گیاه رازیانه و بابونه پرداخته شده است.

رازیانه از گروه گیاهان چتریان معطر است که ترکیب های شاخص این گیاه ترانس آنتول، لیمون و فنچون هستند با نام علمی *Foeniculum vulgare* و سرشار از فیتواستروژن ها از جمله لیگنان است. قسمت های مور استفاده رازیانه، ریشه، برگ و میوه این گیاه است. بسیاری از پژوهشگران اثرات رازیانه را روی دستگاه تناسلی جنس ماده و غدد پستانی، به خواص استروژنی آنتول موجود در اسانس نسبت می دهند و معتقد هستند که پلیمرهای آنتول مانند دی آنتول و فتوآنتول به عنوان فیتواستروژن عمل می کنند. این گیاه در درمان دردهای دیسمنوره و دردهای گوارشی، اثر بر رشد بیضه ها، افزایش وزن غدد پستانی، پوکی استخوان و درمان پرمویی به کار می رود و گیاهی است که به عنوان عامل استروژنی استفاده می شود (۱۹). در مطالعه مروری باقری نیا (۲۰۲۲) تأثیر مثبت رازیانه به عنوان یک فیتواستروژن در اشکال مختلف روی سلامت جنسی زنان یائسه گزارش شد (۲۰). بابونه داروی گیاهی قدیمی بوده و با نام علمی *Matricaria chamomilla* در سراسر جهان شناخته شده است. برخی مطالعات نشان داده اند که عصاره بابونه به سبب داشتن ترکیبات فیتواستروژنی گاهی به عنوان آگونیست ضعیف استروژن و پروژسترون عمل می کند (۱۹). در مطالعه کسمتی و همکاران (۲۰۰۹) مشخص شد ترکیب های فیتواستروژنیک عصاره بابونه در ایجاد اثر تسکینی بابونه در برخی علائم قطع مصرف مورفین سهیم هستند (۲۱).

قابل ذکر است که در تحقیقی که با استفاده از عصاره ترکیبی سه گیاه زعفران، رازیانه و بابونه جهت رفع علائم یائسگی در دوران یائسگی و تنظیم سیکل های قاعدگی در دوران قبل یائسگی انجام گرفته است، میزان استروژن گروه ها در هفته اول اختلاف آماری معنی دار نداشتند، ولی ۱۲ هفته پس از مصرف دارو با هم اختلاف آماری معنی دار داشتند (۲۲).

با توجه به اینکه یکی از بزرگترین معضلات ایجاد شده در زمینه مشکلات زنان و مامایی در حال حاضر نازایی است و سالانه هزینه بسیار بالایی صرف انجام درمان های تخصصی ناباروری می شود که ممکن است در مواردی بی نتیجه باشد و صرف هزینه های کلان را به دنبال داشته باشد و از طرف دیگر

عصاره‌گیری و پس از تبدیل کردن به عصاره خشک به صورت قطره خوراکی ساخته شد. مراحل ساخت دارو به ترتیب شامل ورود گیاه، شناسایی گیاه، عصاره‌گیری، فرمولاسیون، پاستوریزاسیون، تست‌های طی فرایند، بسته‌بندی، تست‌های نهایی میکروبیولوژیک و تأیید نهایی بود. سپس پرسش‌نامه اطلاعات دموگرافیک و پرسش‌نامه بررسی سیکل‌های قاعدگی که شامل پرسش از طول مدت قاعدگی، میزان خون‌ریزی و تعداد دفعات قاعدگی در ماه براساس گفته بیمار (نرمال، بیشتر از حد نرمال و کمتر از حد نرمال) بود، تکمیل و با استفاده از سونوگرافی ضخامت آندومتر تعیین شد. پس از پایان ۱۲ هفته، مجدداً تاحداً مکان سونوگرافی توسط همان سونوگرافست و همان دستگاه جهت تعیین ضخامت آندومتر و تکمیل پرسش‌نامه قاعدگی جهت بررسی سیکل‌های قاعدگی انجام گرفت.

با انجام مطالعه مقدماتی که در مطالعه قبلی و استفاده از فرمول

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

تعداد نمونه براساس پرسش‌نامه سنجش علائم یائسگی حدود ۲۶ نفر بود که در اینجا

$$S_2=20 \text{ و } S_1=20$$

$$\mu = 2\mu_0, 101 = 31$$

$$Z_{1-\alpha} = 2/58, Z_{1-\beta} = 1/64 \text{ با توان } 90\%$$

تعیین شد (۲۲). در این مطالعه با احتساب ۱۰٪ ریزش نمونه‌ها، تعداد نمونه در هر گروه حدود ۳۰ نفر تعیین شد. در این مطالعه ۳۴ نفر در هر گروه وارد مطالعه شدند که در گروه درمان ریزشی نداشتیم، ولی در گروه دارونما ۲ نفر ریزش به دلیل عدم تغییر در سیکل‌های قاعدگی وجود داشت. هیچ‌یک از نمونه‌های پژوهش عارضه جانبی ذکر نکردند.

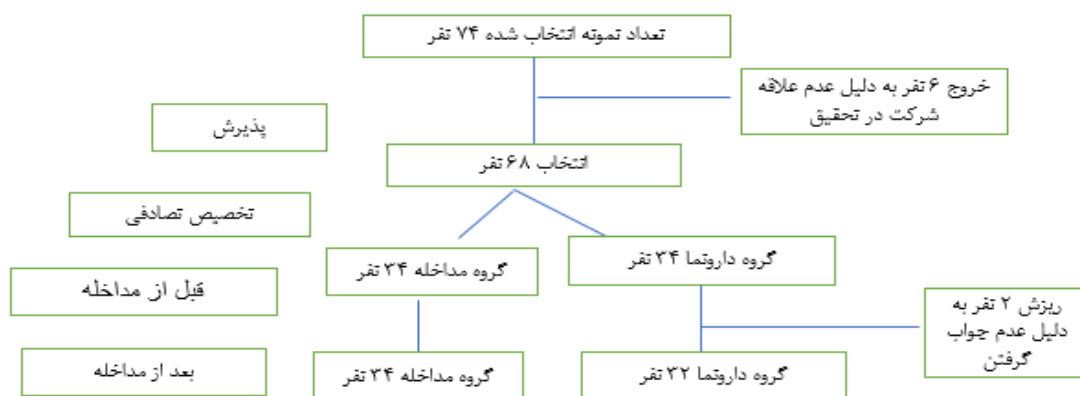
در این پژوهش جهت برآورد اعتبار درونی مطالعه، محقق در هنگام طراحی مطالعه متغیرهای موردبررسی و روش اندازه‌گیری آن‌ها را به‌طور دقیق تعریف کرد. همچنین، محقق از روش نمونه‌گیری به صورت تخصیص تصادفی افراد در گروه‌ها استفاده کرد.

مطالعه از طول مدت متناسب برخوردار بود و به‌درازا نکشید. احتمال خطر ریزش نمونه در این مطالعه تا حد همان ۱۰٪ که گفته شده، بود و افزایش نیافت که خود متضمن روایی داخلی مطالعه است. در مطالعه حاضر به دلیل سه‌سو ناآگاه بودن هیچ‌یک از نمونه‌ها، پژوهشگر و تحلیلگر آماری از محتویات شیشه‌ها اطلاعی نداشتند و فقط داروساز اطلاع داشت. بنابراین خطر انتشار و تقلید و رقابت جبرانی توسط پاسخ‌دهندگانی که مداخلات مطلوب کمتری دریافت کرده‌اند نیز بدین ترتیب به حداقل رسید که این موارد خود نشان‌دهنده روایی داخلی مطالعه است.

حتی با وجود موفقیت درمان، عوارض جانبی حاصل از درمان‌ها وجود دارد و ممکن است سلامت زنان را کاهش دهد، با توجه به گیاهی بودن عصاره بالا، علاوه بر میزان موفقیت بالا، عوارض جانبی در این مطالعه دیده نشد. تحقیق حاضر با توجه به خواص رازیانه و بابونه و فیتواستروژن بودن آن‌ها و با هدف تعیین تأثیر داروی ترکیبی گیاهی (رازیانه و بابونه) بر ضخامت آندومتر و سیکل‌های قاعدگی انجام شد.

روش کار

تحقیق حاضر یک مطالعه نیمه تجربی از نوع طراحی گروه‌های موازی است که نمونه‌گیری مبتنی بر هدف و واحدهای پژوهش از میان خانم‌های مراجعه‌کننده به مراکز درمانی عمومی و مطب‌های تخصصی شهرستان بجنورد در فاصله سال‌های ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱ و با رضایت کتبی آگاهانه، جهت مشکلات نازایی انتخاب شدند. از تعداد ۶۶ نفر خانم که دارای معیارهای ورود از جمله نازایی (عدم بارداری پیشتر از ۱ سال بعد از نزدیکی جنسی بدون محافظت)، سن ۲۰-۴۵ سال و تشخیص پزشکی مبنی بر اختلال سیکل‌های قاعدگی و شرایط نامناسب آندومتر به دلیل اختلال در ترشح هورمون‌ها، به خصوص استروژن بودند، به صورت تخصیص تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. به این شکل که در اختیار نمونه‌ها به ترتیب ورودشان به مطالعه، دو پاکت قرار می‌گرفت و یکی از پاکت‌ها توسط نمونه‌ها انتخاب می‌شد. برنامه‌ریزی به صورت انتخاب تصادفی و براساس استفاده از توالی تخصیص تصادفی با باز کردن پاکت‌ها بود. سپس، هریک از نمونه‌ها با باز کردن پاکت‌های در بسته، چنانچه داخل پاکت حرف A بود، وارد گروه A و چنانچه داخل پاکت حرف B بود، وارد گروه B می‌شدند. نسبت ورود هریک از گروه‌ها مساوی (۱:۱) بوده و در نحوه چگونگی قرار گرفتن در یکی از دو گروه هم انتخاب از قبل تعیین شده‌ای وجود نداشت. به هر نفر گروه A، یک شیشه دارو با برچسب A و به هر نفر در گروه B یک شیشه دارو با برچسب B که در مرکز رشد زده شده بود، داده شد. از آنجایی که مطالعه سه‌سویه کور بود، فقط آزمایشگاه ساخت دارو از محتویات بطری‌ها مطلع بود و واحدهای پژوهش، پژوهشگر و تحلیلگر آماری تا بعد از پایان آنالیزهای آماری از محتویات آن‌ها آگاهی نداشتند. گروه اول (A) داروی گیاهی به صورت قطره خوراکی و گروه دوم دارونما (B) (حاوی آب مقطر و رنگ خوراکی قهوه‌ای) را به مدت ۱۲ هفته روزانه ۲ میلی لیتر باید مصرف می‌کردند. میزان دز مصرفی عصاره ترکیبی رازیانه و بابونه براساس کارآزمایی بالینی قبلی ۱۲۰ میلی گرم رازیانه و ۱۰۰۰ میلی گرم بابونه در روز بود (۲۲). گیاه در مرکز رشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد



۱۹۶±۴,۲۵۰ بود (P=۰/۹۲۶).

با استفاده از آزمون من‌ویتنی و تی مستقل در بررسی تفاوت‌های بین گروهی، در دو گروه قبل از مداخله از نظر طول مدت، تعداد دفعات و میزان خونریزی قاعدگی و ضخامت آندومتر اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. ولی بعد از مداخله از نظر طول مدت، تعداد دفعات و میزان خونریزی قاعدگی و ضخامت آندومتر، اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت (جدول ۱).

با استفاده از آزمون ویل کاکسون و تی زوجی در بررسی تفاوت‌های درون گروهی، در گروه مداخله در قبل و بعد از مداخله از نظر طول مدت، تعداد دفعات و میزان خونریزی قاعدگی و ضخامت آندومتر تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود داشت (جدول ۲).

با استفاده از آزمون ویل کاکسون و تی زوجی در بررسی تفاوت‌های درون گروهی، در گروه دارونما در قبل و بعد از مداخله، به غیر از طول مدت خونریزی از نظر تعداد، دفعات قاعدگی و ضخامت آندومتر تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت (جدول ۳).

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ۲۶ استفاده شد. در توزیع متغیرهای کمی نرمال از آزمون‌های پارامتری و در غیرنرمال و رتبه‌ای از آزمون‌های ناپارامتری استفاده شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی نرمال (ضخامت آندومتر) در گروه‌ها از آزمون تی مستقل و متغیرهای رتبه‌ای (طول، دفعات و میزان خونریزی قاعدگی) از آزمون رتبه‌ای من‌ویتنی و جهت مقایسه قبل و بعد در متغیرهای رتبه‌ای از آزمون ویل کاکسون و در متغیرهای نرمال از آزمون تی زوجی استفاده گردید. سطح معنی‌داری در همه آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در پژوهش حاضر از نظر سنی بین دو گروه مداخله و دارونما اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت، به طوری که در گروه مداخله میانگین سنی ۲۶,۱۴۷±۴,۳۴۲ و در گروه دارونما میانگین سنی

جدول ۱: مقایسه دو گروه قبل و بعد از مداخله (تفاوت بین گروهی)

موارد/گروه	میانگین رتبه طول مدت قاعدگی	میانگین رتبه تعداد دفعات قاعدگی	میانگین رتبه میزان خونریزی قاعدگی	میانگین و انحراف معیار ضخامت آندومتر
مداخله	قبل از مداخله ۳۳/۵۹ بعد از مداخله ۱۹/۹۷	قبل از مداخله ۳۳/۳۲ بعد از مداخله ۴۴/۵۹	قبل از مداخله ۳۳/۳۵ بعد از مداخله ۳۹/۶۵	قبل از مداخله ۴/۹۷± ۱/۰۸۶ بعد از مداخله ۸/۷۶± ۰/۹۸۶
دارونما	۳۳/۴۱ ۴۷/۸۸	۳۳/۶۹ ۲۱/۷۲	۳۳/۶۶ ۲۹/۶۷	۴/۷۵± ۱/۰۷۷ ۴/۶۸± ۰/۹۷۷
P-Value	P=۰/۹۳۸	P=۰/۹۰۸	P=۰/۹۳۶	P=۰/۸۵۴

آزمون من‌ویتنی، آزمون تی مستقل، * نشانه ارتباط معنی‌دار P< ۰/۰۵

جدول ۲: مقایسه قبل و بعد مداخله در گروه مداخله (تفاوت درون گروهی)

موارد	میانگین رتبه طول مدت قاعدگی	میانگین رتبه تعداد دفعات قاعدگی	میانگین رتبه میزان خونریزی قاعدگی	میانگین و انحراف معیار ضخامت آندومتر
	رتبه مثبت ۱۷/۵۰ رتبه منفی ۰	رتبه مثبت ۰ رتبه منفی ۱۵/۵۰	رتبه مثبت ۱۷ رتبه منفی ۱۷	قبل از مداخله ۴/۹۷± ۱/۰۸۶ بعد از مداخله ۹/۷۶± ۰/۹۸۵
P-Value	* P=۰/۰۰۱	* P=۰/۰۰۱	* P=۰/۰۰۱	* P=۰/۰۰۱

آزمون ویلککسون و تی زوجی، * نشانه ارتباط معنی‌دار P< ۰/۰۵

جدول ۳: مقایسه قبل و بعد از مداخله در گروه دارونما (تفاوت درون گروهی)

موارد	میانگین رتبه طول مدت قاعدگی	میانگین رتبه تعداد دفعات قاعدگی	میانگین رتبه میزان خونریزی قاعدگی	میانگین و انحراف معیار ضخامت آندومتر
	رتبه مثبت ۱۶/۵۰ رتبه منفی ۲	رتبه مثبت ۲ رتبه منفی ۱۵/۵۰	رتبه مثبت ۱۷ رتبه منفی ۲/۵۰	قبل از مداخله ۴/۷۵± ۱/۰۷۷ بعد از مداخله ۴/۶۸± ۰/۹۷۷
P-Value	* P=۰/۰۰۱	P=۰/۵۶۴	P=۰/۲۷۶	P=۰/۴۸۸

آزمون ویل کاکسون و تی زوجی، * نشانه ارتباط معنی‌دار P< ۰/۰۵

دارونما دو گروه از نظر طول مدت، دفعات و میزان خونریزی سیکل‌های قاعدگی دارای اختلاف معنی‌دار شدند. هورمون‌هایی که در یک سیکل طبیعی جنسی بر روی تغییرات رحم تأثیر دارند، پروژسترون و استروژن‌اند که از تخمدان‌ها ترشح می‌شوند. ترشح درست و تعادل هورمون‌ها، به خصوص استروژن و پروژسترون، نقش اساسی در تنظیم سیکل‌های قاعدگی دارند (۴). در این مطالعه داروی گیاهی ترکیبی احتمالاً باعث افزایش میزان استروژن و تنظیم سیکل‌ها می‌شود. این نتایج احتمالاً به دلیل خاصیت فیتواستروژنی این گیاهان است؛ چراکه فیتواستروژن‌ها می‌توانند به عنوان آگونیست ضعیف استروژن عمل کنند و با افزایش سطح استروژن، ضخامت آندومتر را افزایش دهند و سیکل‌های قاعدگی را تنظیم کنند. همچنین، این داروی گیاهی عوارض جانبی کمتری نسبت به تجویز داروهای استروژنی دارد.

مطالعات بسیاری اثر ضخامت آندومتر را بر میزان موفقیت بارداری در زنان نازایی که تحت درمان با روش‌های کمک‌باروری قرار می‌گیرند،

بحث

با توجه به اینکه خانم‌های زیادی در طول دوران باروری خود دچار مشکلات به هم‌ریختگی سیکل‌های قاعدگی، اعم از کم و زیاد شدن طول مدت، کاهش یا افزایش تعداد دفعات و کاهش یا افزایش شدید خونریزی قاعدگی می‌شوند که بالطبع باعث تأثیر منفی روی زندگی روزمره، افزایش تنش و احتمال ایجاد ناباروری می‌شود، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر داروی ترکیبی گیاهی (رازپانه و بابونه) بر ضخامت آندومتر و سیکل‌های قاعدگی انجام شد.

قاعدگی در زنان همراه با تغییر در میزان هورمون‌های استروژن و پروژسترون رخ می‌دهد (۵). تعادل ترشح هورمون‌ها باعث تنظیم سیکل‌های قاعدگی می‌شود. در این مطالعه بین دو گروه قبل از مداخله از نظر طول مدت، تعداد دفعات و میزان خونریزی قاعدگی اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. ولی پس از ۱۲ هفته مصرف دارو و

و استروژن واژینال استفاده کرده بودند، ضخامت آندومتر بیشتر بود (۱۷). برخلاف مطالعه ما، در یک مطالعه سیستماتیک، رویو در سال ۲۰۱۹ به بررسی تأثیر فیتواستروژن بر ضخامت آندومتر و دانسیته پستان در دوران قبل و بعد از منوپوز پرداخته و به این نتیجه رسیده بود که فیتواستروژن‌ها تأثیری بر ضخامت آندومتر و دانسیته پستان در این دوران ندارند (۲۸). این اختلاف شاید به دلیل زمان منوپوز و یا قبل منوپوز بودن نمونه‌ها باشد.

محدودیت‌های پژوهش

از محدودیت‌های مطالعه زمان کم و در نتیجه استفاده از تعداد محدودتر نمونه‌هاست. اگر این تحقیق با تعداد بیشتری و مدت زمان طولانی‌تر طراحی شود، می‌توان به نتایج قابل توجه‌تری دست یافت که قابل تعمیم به جمعیت بیشتری هم باشد.

نتیجه‌گیری

بر اساس این مطالعه، می‌توان استفاده از عصاره ترکیبی رازیانه و بابونه به عنوان یک عصاره گیاهی بدون عوارض جانبی جهت افزایش شانس باروری در خانم‌هایی که دچار نازایی به دلیل مشکلات اندومتری و یا سیکل‌های نامنظم قاعدگی هستند، پیشنهاد کرد. با توجه به تعداد کم نمونه، بهتر است در پژوهش‌های بیشتر و بزرگ‌تر، نتایج این مطالعه تکرار و تأیید شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز رشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد جهت کمک به عصاره‌گیری داروها تقدیر و تشکر می‌شود.

حامی مالی

در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشت.

سهم نویسندگان

در این مطالعه ۷۰ درصد سهم نویسنده مسئول و سایر نویسندگان به یک نسبت سهم داشتند.

تضاد منافع

در این مطالعه هیچ تضاد منافی وجود نداشت.

References

- Asadi F, Mirshekarlou SJ, Rahimi F. A Comparative Study of the National Infertility Registry System and the Proposed Model for Iran. *Crescent Journal of Medical & Biological Sciences*. 2019;6(3).
- Akhondi MM, Ranjbar F, Shirzad M, Behjati Ardakani Z, Kamali K, Mohammad K. Practical Difficulties in Estimating The Prevalence of Primary Infertility in Iran. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(2):113-17. doi: 10.22074/ijfs.2019.5583 pmid: 31037921
- Razeghi-Nasrabad HB, Abbasi-Shavazi MJ, Moeinifar M. Are we facing a dramatic increase in voluntary and involuntary childlessness in Iran that leads to lower fertility?. *Crescent Journal of Medical & Biological Sciences*. 2020;7(2).
- Direkvand Moghadam A, Delpisheh A, Sayehmiri K. The prevalence of infertility in Iran, a systematic review. *IJOGL*. 2013;16(81):1-7. doi: 10.22038/ijogi.2014.2231
- JS. B. Novak's Gynecology. Edition t, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2020:32.
- Peiravi T, Yeganeh Vand H, Ebrahimi M. The Effect of GnRH Agonist (Buserelin) Administration on the Uterus Endometrial and Steroidal Hormones of Prepubertal Female Rat. *J North Khorasan Univ Med Sci*. 9(3):299-304. doi: 10.29252/NKJMS-09031
- Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982–2002. *Fertility and sterility*. 2006;86(3):516-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.02.129
- Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertility and sterility*. 2012;97(5):1028-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039
- Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertility and sterility*. 2011;96(3):530-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1097
- Osemwenkha A, Osaikhuwuomwan J. Correlation between endometrial thickness and IVF outcome in an African population. *Gynecol Obstet*. 2012;2(2):119.
- Wiweko B. Not only embryo quality but also Endometrial Thickness Contributes to IVF outcome: a retrospective study of all IVF cycles in Yasmin Clinic, Jakarta, Indonesia. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;1(34).
- Chen S-L, Wu F-R, Luo C, Chen X, Shi X-Y, Zheng H-Y, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:1-7. doi: 10.1186/1477-7827-8-30
- Hasanpur A, Afshari F, Issabeagloo E. The assesment of morphological changes of ovary and fallopian tube after aplication of Antiprogesterone and Esterogen in the

بررسی کرده و بر آن تأکید داشته‌اند. در مطالعه حاضر با مصرف ۱۲ هفته داروی ترکیبی حاوی بابونه و رازیانه ضخامت آندومتر نسبت به گروهی که از دارونما استفاده کردند، افزایش قابل‌ملاحظه‌ای داشت. در مطالعه داور و همکاران (۲۰۱۹) تحت عنوان «مقایسه مصرف واژینال یا خوراکی استروژن جهت افزایش ضخامت آندومتر و جلوگیری از سقط‌های زودرس» محققان به این نتیجه رسیدند که استروژن باعث افزایش ضخامت آندومتر می‌شود (۲۳). در مطالعه بیرت و همکاران (۲۰۱۲) هم بیشترین درصد بارداری در ضخامت ۹/۲ تا ۱۱/۷ میلی‌متر گزارش شده است (۲۴). نجات و همکاران (۲۰۲۰) هم در مطالعه‌ای که انجام دادند، گزارش افزایش موفقیت در IVF به دلیل افزایش ضخامت آندومتر با تکنیک تحریک نوروماسکولار را داده‌اند (۲۵).

همچنین در مطالعه حاضر تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای در طول مدت، دفعات و میزان خون‌ریزی سیکل‌های قاعدگی در گروه درمان قبل و بعد از مداخله وجود داشت، در صورتی که در گروه دارونما چنین اختلافی قبل و بعد از درمان دیده نشد. همچنین، ضخامت آندومتر در گروه درمان بعد از مداخله افزایش قابل‌ملاحظه‌ای نسبت به قبل درمان داشت. دلیل افزایش ضخامت آندومتر می‌تواند وجود فیتواستروژن‌های بابونه و رازیانه باشد که مانند استرادیول عمل می‌کنند و باعث این افزایش می‌شوند. در مطالعه داور (۲۰۱۵) «ارتباط ضخامت آندومتر با سطح سرمی استرادیول» تنها در گروه سنی زیر ۲۰ سال مشاهده شد (۱۵).

هم‌راستا با داده‌های این مطالعه، در مطالعه مهدویان و همکاران (۲۰۱۹) هم استفاده از فیتواستروژن رازیانه و بابونه به مدت ۱۲ هفته باعث افزایش سطح استروژن خون و منظم شدن سیکل‌های قاعدگی در خانم‌های پره‌منوپوز شد (۲۲). همچنین در بسیاری از مطالعات سطح بالاتر استرادیول با ضخامت بیشتر آندومتر و نرخ بالاتر حاملگی رابطه داشت (۲۶، ۲۷).

همچنین مطالعه‌ای تحت عنوان «اضافه کردن استروژن واژینال به کلومیفن سیرات جهت ضخامت آندومتر» در سال ۲۰۱۲ انجام شد. در این تحقیق به یک گروه از خانم‌ها فقط کلومیفن از روز ۵ تا ۹ و به گروه دیگر کلومیفن به‌اضافه استروژن واژینال داده شد. در پایان پس از اندازه‌گیری ضخامت آندومتر، در گروهی که به‌طور هم‌زمان از کلومیفن

- hyperstimulated mice. *Cell and Tissue Journal*. 2022;**13**(1):45-55. [doi: 10.52547/JCT.13.1.45](#)
14. Mashayekh S, Jalali H, Azernia M. Physalis alkaengi extract on the ovaries and uterus of adult mice Balb/C. *Cell and Tissue Journal*. 2020;**11**(2):113-26. [doi: 10.52547/JCT.11.2.113](#)
15. Davar R, Dehghani Firouzabadi R, Chaman-Ara K. Relation between endometrial thickness with serum estradiol and progesterone levels in patients visited at Ob&Gyn clinic of Shahid Sadoughi hospital. *Iran South Med J*. 2015;**17**(6):1213-22.
16. Zulli K, Bianco B, Mafra FA, Teles JS, Christofolini DM, Barbosa CP. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;**54**(6):567-71. [doi: 10.1590/S0004-27302010000600010](#)
17. Çetinkaya K, Kadanali S. The effect of administering vaginal estrogen to clomiphene citrate stimulated cycles on endometrial thickness and pregnancy rates in unexplained infertility. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012;**13**(3):157. [doi: 10.5152/jtgga.2012.20](#) [pmid: 24592030](#)
18. Shou C, Li J, Liu Z. Complementary and alternative medicine in the treatment of menopausal symptoms. *Chin J Integr Med*. 2011;**17**:883-8. [doi: 10.1007/s11655-011-0932-7](#)
19. Zargar.Ali. Herbal medicines. Tehran: University of tehran. 2014:25.
20. Nia B, Ezgoli, Getty D, Shahri MK, Asgharian, Daichin , et al. Effectiveness of fennel on sexual health of postmenopausal women: a systematic review. *Iranian Journal of Women, Obstetrics and Infertility*. 2022;**25**(3):86-95. [doi: 10.22038/ijogi.2022.20430](#)
21. Kasmety, Moghadam Z, smartness, Ashraf, Abbasi. Comparison of the effects of aqueous and hydroalcoholic extracts of chamomile flowers (*Matricaria recutita* L.) on withdrawal symptoms of morphine in the presence and absence of tamoxifen. *Research of medicinal and aromatic plants of Iran*. 2009;**25**(2):170-81.
22. Mahdavian M, Najmabadi KM, Hosseinzadeh H, Mirzaeian S, Aval SB, Esmaceli H. Effect of the mixed herbal medicines extract (fennel, chamomile, and saffron) on menopause syndrome: a randomized controlled clinical trial. *J Caring Sci*. 2019;**8**(3):181-89. [doi: 10.15171/jcs.2019.026](#) [pmid: 31598511](#)
23. Davar R, Hoseini M, Saeed L. Vaginal compared oral administration of estradiol in women with thin endometrium: A cross-sectional study. *IJRM*. 2020:591-96. [doi: 10.18502/ijrm.v13i8.7500](#)
24. Basirat Z, Esmailzadeh S, Jorsaraei G, Firoozpour M, Abdolhashempour S. Determining the best appropriate level of endometrial thickness in the outcome of intra-cytoplasmic sperm injection. *J Babol Univ Med Sci*. 2012;**14**(4):15-21.
25. Nejat M, Akbarian F, Hematboland E. The effectiveness of biofeedback and neuromuscular stimulation on increasing the endometrial thickness of patients with thin endometrial thickness during frozen embryo transfer. *SJMR*. 2020;**5**(1):27-33. [doi: 10.52547/sjrm.5.1.27](#)
26. McWilliams GD, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertility and sterility*. 2007;**88**(1):74-81. [doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.089](#)
27. Amir W, Micha B, Ariel H, Liat L-G, Jehoshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*. 2007;**87**(4):799-804. [doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.002](#)
28. Mareti E, Abatzi C, Vavilis D, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Effect of oral phytoestrogens on endometrial thickness and breast density of perimenopausal and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2019;**124**:81-8. [doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.023](#)