

اثر عصاره ایزوفلاون شبدر قرمز بر علایم یائسگی

کبری صالحی^۱، سهیلا احسان پور*^۲، دکتر بهزاد ذوالفقاری^۳، زهرا صالحی^۴، منصوره هنرجو^۵

۱- کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ۲- کارشناس ارشد مامایی و آموزش پزشکی، مربی و عضو هیأت علمی گروه آموزش پزشکی، مرکز تحقیقات آموزش علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ۳- استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده علوم دارویی و داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ۴- دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری، گروه پرستاری بزرگسالان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ۵- کارشناس مامایی، مرکز بهداشتی درمانی نواب صفوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

چکیده

زمینه و هدف: علایم یائسگی سلامت روانی، جسمانی، عاطفی، عملکرد اجتماعی و روابط خانوادگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به دلیل عوارض نامطلوب هورمون‌درمانی جایگزین، تمایل به سایر درمان‌های جایگزین در تسکین این علایم افزایش یافته و استفاده از گیاهان دارویی نظیر فیتواستروژن‌ها مطلوب به نظر می‌رسند. این مطالعه به منظور تعیین اثر عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز بر علایم یائسگی انجام شد. **روش بررسی:** این کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه‌سوکور روی ۷۲ زن یائسه مراجعه کننده به مرکز بهداشتی - درمانی شهید نواب صفوی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از آبان ماه ۱۳۸۹ لغایت فروردین ماه ۱۳۹۰ انجام شد. زنان پس از ۲ هفته مشاهده و تعیین نمره اولیه علایم یائسگی با استفاده از شاخص یائسگی کوپرمین (گرگرفتگی و تعریق، احساس گزگز یا بی‌حسی اندام‌ها، بی‌خوابی، عصبانیت، افسردگی، سرگیجه، ضعف و خستگی، دردهای مفصلی و عضلانی، سردرد، تپش قلب و احساس مور مور شدن)؛ به صورت تصادفی در دو گروه ۳۶ نفری دارونما و مداخله (مصرف کننده کپسول حاوی ۴۵ میلی‌گرم عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز) قرار گرفتند. آزمودنی‌ها به مدت ۸ هفته روزانه یک کپسول مصرف نمودند و علایم یائسگی را به صورت هفتگی ثبت نمودند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزاری آماري SPSS-18، ANOVA، independent t-test، Mann-Whitney test تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۵۵ نفر از زنان (۲۷ نفر از گروه دارونما و ۲۸ نفر از گروه مداخله) مطالعه را به اتمام رساندند. میانگین سنی گروه‌های دارونما ۵۳/۹۲±۳/۲۱ سال و مداخله ۵۲/۹۶±۳/۰۷ سال بود. میانگین سن هنگام یائسگی در گروه‌های دارونما و مداخله به ترتیب ۵۱/۳۸±۲/۶۳ سال و ۵۰/۰۵±۱/۱۷ سال بود. میانگین مدت زمان سپری شده از یائسگی در گروه‌های دارونما ۲/۶۹±۱/۴۷ سال و گروه مداخله ۲/۶۶±۱/۶۵ سال تعیین شد. میانگین عوارض یائسگی در پایان هفته دهم در گروه مداخله ۱۳/۸۷±۷/۲۲ و در گروه دارونما ۱۶/۴۴±۱۱/۵۹ تعیین گردید که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مصرف کپسول‌های حاوی عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز به مدت ۸ هفته سبب کاهش عوارض یائسگی زنان یائسه می‌شود.

کلید واژه‌ها: عوارض یائسگی، فیتواستروژن‌ها، شبدرقرمز، ایزوفلاون

* نویسنده مسئول: سهیلا احسان پور، پست الکترونیکی ehsanpour@nm.mui.ac.ir

نشانی: اصفهان، خیابان هزارجریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه مامایی، تلفن ۰۳۱۱-۷۹۲۲۹۴۷، نمابر ۶۶۹۹۳۹۸

وصول مقاله: ۹۰/۱۰/۲۶، اصلاح نهایی: ۹۰/۱۲/۲۳، پذیرش مقاله: ۹۱/۱/۲۳

مقدمه

گرگرفتگی از شایع‌ترین علایمی است که در ارتباط با یائسگی دیده شده و با وقوع در شب، سبب بیدار شدن‌های مکرر فرد می‌گردد. این علامت می‌تواند تا ماه‌ها، هر شب تکرار شود و باعث خستگی جسمی، محرومیت از خواب و خستگی روانی شود. از میان زنان مبتلا به گرگرفتگی، ۸۵ درصد به مدت بیش از یک‌سال و ۵۰-۲۵ درصد آنها به مدت ۵ سال این عارضه را تحمل می‌کنند (۳) و در ۲۰ درصد از زنان هم ممکن است تا ۱۵ سال پس از یائسگی باقی بماند (۴).

پس از یائسگی، تولید استروژن از تخمدان به مقدار زیادی کاهش می‌یابد. بنابراین علایم و بیماری‌های ناشی از کمبود استروژن در این دوران به ویژه علایم وازوموتور از اهمیت زیادی در سلامت زنان برخوردار است (۱). تمامی زنان این عوارض را تجربه نمی‌کنند و تخمین زده می‌شود که ۷۵ درصد از زنان پس از یائسگی عوارض شدیدی دارند که تا سال‌ها باقی می‌ماند و در برخی از موارد زندگی روزمره را مختل می‌کند (۲).

نقص و کمبود استروژن و نیز شدید بودن عوارض یائسگی می‌تواند باعث افسردگی، اضطراب و اختلالات خلقی شود که از بیماری‌های شایع و ناتوان کننده‌ای است که پیامدهای فردی، اجتماعی و اقتصادی به دنبال دارد. در واقع وجود علائم وازوموتور از عوامل زمینه‌ساز مشکلات روانی محسوب می‌شود. در زنان میانسال، علائم افسردگی متناسب با شدت علائم جسمانی حاصل از یائسگی و پس از آن است. حتی سفتی و درد مفاصل هم با خلق گرفته و پایین ارتباط دارد. در مقایسه با مردان، زنان بیشتر در معرض خطر اختلالات افسردگی قرار دارند (۵). در یک مطالعه جمعیتی ۵۱ درصد زنان در دوران یائسگی طی کمتر از ۶ ماه دچار افسردگی شده بودند و ۲۲ درصد از آنها افسردگی را به عنوان یک مشکل جدی بیان نمودند (۶).

به‌طور کلی زنان از گروه‌های آسیب‌پذیر در هر جامعه‌ای محسوب می‌شوند و شرایط فیزیولوژیک زنان از جمله یائسگی آنها را در گروه پرخطر قرار می‌دهد (۸ و ۷). بنابراین پیشگیری و درمان صحیح عوارض یائسگی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۹).

در حال حاضر اختلالات و عوارض مربوط به یائسگی به‌طور مرسوم با استروژن صناعی مورد درمان قرار می‌گیرد (۱۰)؛ اما پذیرش طولانی مدت این روش درمانی اندک است و عمده‌ترین علت آن هم، نگرانی‌های مربوط به عوارض اثربخشی است. این رژیم درمانی حوادث قلبی - عروقی و سرطان پستان را افزایش داده است (۵) که سبب کاهش استفاده از این روش درمانی و در مقابل، افزایش تمایل به درمان‌های جایگزین در تسکین علائم یائسگی شده است (۱۱). از میان درمان‌های جایگزین، گیاهان دارویی و در بین آنها، گیاهان دارای استروژن (فیتواستروژن‌ها)، درمان‌های مطلوب‌تری محسوب می‌شوند (۱۲ و ۱۳). فیتواستروژن‌ها آگونیست‌های ضعیف استروژن هستند و در موقعی که میزان استروژن در بدن کم است؛ اثرات استروژنیکی خود را قوی‌تر ارایه می‌کنند (۱۴). شبدر قرمز (*Trifolium pratense*) از جمله فیتواستروژن‌هایی است که در کشورهای دیگر مورد مطالعه قرار گرفته است و احتمالاً می‌تواند اثرات مطلوبی نه تنها در تسکین عوارض یائسگی بلکه در سیستم قلبی - عروقی و اسکلتی داشته باشد (۵). بخش‌های هوایی این گیاه منبع غنی یکی از فیتواستروژن‌های مهم به نام ایزوفلاون (Isoflavone) می‌باشد (۱۱). این گیاه ارزان و در دسترس بوده و احتمالاً منبع بسیار مناسبی برای تهیه مکمل‌های غذایی غنی از ایزوفلاون برای زنانی است که از عوارض مربوط به یائسگی رنج می‌برند (۱۵). شواهد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده در مورد اثر شبدرقرمز در حیطة یائسگی متناقض است (۱۶). در برخی از مطالعات شبدرقرمز در بهبود عوارض یائسگی مؤثر بود (۱۷) و برخی آن را بی‌اثر دانستند

(۱۸). این تناقض در نتایج، لزوم انجام مطالعات و کارآزمایی‌های بالینی بیشتری را پیشنهاد می‌کند. علاوه بر این در ایران نیز علی‌رغم در دسترس بودن گیاه شبدرقرمز (۱۹)، مطالعه‌ای در مورد اثر این گیاه در یائسگی انجام نشده است و مطالعات موجود در ارتباط با یائسگی، اثر برخی از گیاهان دیگر مانند گل‌ساعتی (۲۰)، والرین (۲۱ و ۲۲)، ویتاگوس (۲۳) را که عملکرد متفاوتی نسبت به این گیاه دارد؛ بر بخشی از عوارض که عمدتاً گرفتگی بوده؛ بررسی کرده‌اند. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز بر علائم یائسگی انجام شد.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه‌سوکور روی ۷۲ زن یائسه مراجعه کننده به مرکز بهداشتی - درمانی شهید نواب صفوی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از آبان ماه ۱۳۸۹ لغایت فروردین ماه ۱۳۹۰ انجام شد.

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار گرفت. همچنین اطلاعات این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره IRCT138902263936N1 ثبت شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۴۵ سال و بالاتر با گذشت زمان حداقل ۱۲ ماه و حداکثر ۵ سال از یائسگی؛ کسب نمره حداقل ۱۵ در مقیاس یائسگی کوپرن (۲۴)؛ تاییدیه سلامت عمومی توسط پزشک مرکز؛ عدم استفاده از درمان‌هایی نظیر هورمون‌درمانی، مکمل‌های غذایی، داروهای گیاهی و هومیوپاتی طی ۶ ماه گذشته؛ داشتن سواد خواندن و نوشتن و تمایل به شرکت در مطالعه بود.

معیار خروج از مطالعه شامل وقوع یائسگی در سن کمتر از ۴۰ سال؛ مصرف داروهای مؤثر بر علائم وازوموتور مانند وراپیرید، کلونیدین، ضدافسردگی‌ها، تاموکسیفن و رالوکسیفن؛ تحت درمان افسردگی؛ تحت درمان با ضد تشنج‌ها، مشتقات ارگوت، فنوتیازین‌ها، بنزودیازپین‌ها، بتابلوکرها، ضد فشارخون‌های مؤثر بر مرکز کنترل کننده فشارخون در طی ۳ ماه قبل از ورود به مطالعه؛ گیاهخواری، منع مصرف هورمون، شاخص توده بدنی بیشتر از ۲۵، ابتلا به هر نوع بیماری و شرکت هم‌زمان در یک کارآزمایی بالینی دیگر، اختلال در متابولیسم و حساسیت به استروژن یا فیتواستروژن‌ها؛ مصرف داروهای کاهش‌دهنده جذب ایزوفلاون در طی مطالعه نظیر آنتی‌بیوتیک‌ها به مدت ۶ هفته و آنتی‌اسیدهای مهارکننده پمپ پروتون؛ بستری شدن در بیمارستان طی پژوهش؛ مصرف کمتر از ۸۰ درصد از داروهای مورد انتظار در یک‌ماه، عدم تمایل به ادامه شرکت در پژوهش؛ بروز هرگونه عارضه احتمالی در طول مطالعه اثرگذار بر سلامتی فرد بود.

انتخاب نمونه‌ها که با احتساب میزان ریزش ۱۰ درصد، ۷۲ نفر

گردید. گلبرگ‌های خشک شده برای انجام مراحل بعدی به دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انتقال داده شد. این مواد توسط آسیاب پودر و برای مراحل بعدی مورد استفاده قرار گرفت. برای عصاره‌گیری از روش پرکولاسیون و حلال اتانول ۷۵ درصد استفاده گردید. مواد گیاهی خرد شده قبل از وارد شدن به پرکولاتور با ۳۰ درصد از حلال موردنظر مرطوب و توده حاصل به مدت ۲ ساعت به حال خود باقی گذاشته شد. سپس مواد گیاهی مرطوب شده از طریق غربال‌های مخصوص به صورت یکنواخت داخل پرکولاتور قرار داده شد. بدین ترتیب در اثر خیساندن اولیه، دیواره‌های سلولی برای پذیرش حلال عصاره‌گیری آماده شد. سطح گیاهان مرطوب با کاغذ صافی پوشانده شد و با قراردادن چند استوانه شیشه‌ای از جابجا شدن ذرات گیاهی بر روی آن جلوگیری شد. سپس به تدریج بقیه حلال به توده گیاهی اضافه گردید. به طوری که حلال به صورت یکنواخت در کل توده گیاهی نفوذ نمود. فرایند پرکولاسیون زمانی خاتمه یافت که ماده خارج شده از دستگاه فاقد هرگونه ایزوفلاون بود. عصاره حاصل با کمک دستگاه فریزدرایر خشک شد. این عصاره حاوی ایزوفلاون‌های بیوکائین آ و فورمونوتین (به طور عمده)، ژنیستین و دایدزئین بود. عصاره خشک شده به صورت پودر درآمد و بر مبنای ۴۵ میلی‌گرم ایزوفلاون در هر کیسول قرار داده شد.

آستانه مصرف روزانه فیتواستروژن‌ها برای رسیدن به اثرات بیولوژیکی آن در حدود ۵۰-۳۰ میلی‌گرم در روز است (۲۹). علاوه بر این در برخی مطالعات از مقادیر فوق استفاده شده است (۲۸و ۳۰)؛ لذا دوز ۴۵ میلی‌گرم در این مطالعه در نظر گرفته شد. برای ساخت دارونما از پودر نشاسته در کیسول‌های هم‌رنگ و مشابه با کیسول‌های حاوی عصاره ایزوفلاون شیدرقرمز استفاده شد. تمامی فرایندهای مرحله ساخت دارو که برای اولین بار در ایران انجام شده؛ تحت نظارت مستقیم آزمایشگاه تحقیقاتی فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسید.

در ابتدا، از افراد ارزیابی اولیه به عمل آمد. به طوری که ویژگی‌های فردی بررسی شد. قد و وزن افراد اندازه‌گیری و نمایه توده بدن (وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) محاسبه گردید. چگونگی ثبت هفتگی عوارض یائسگی در فرم‌های مربوط به شاخص یائسگی کوپرن آموزش داده شد و اطمینان حاصل شد که افراد قادر به خواندن فرم و ثبت علائم هستند.

همه داروها در آزمایشگاه تحقیقاتی فارماکوگنوزی کدگذاری و به پژوهشگر تحویل شد. ۳۶ کد مربوط به عصاره ایزوفلاون شیدرقرمز و ۳۶ کد مربوط به دارونما بود. هر کد روی کاغذ نوشته شد و درون یک پاکت قرار گرفت و درب آن بسته شد. متناظر با

تعیین شده بود؛ به صورت تصادفی منظم صورت گرفت. ابتدا از دفاتر واحد تنظیم خانواده مرکز بهداشتی-درمانی شهیدنواب صفوی، شماره پرونده‌های مربوط به زنان ۴۵ ساله و بالاتر استخراج شد. سپس به روش تصادفی منظم نمونه‌های مورد مطالعه مشخص گردید. بررسی اولیه معیارهای ورود به پژوهش در تماس تلفنی با فرد صورت گرفت و از وی برای حضور در مرکز بهداشتی-درمانی دعوت شد. پس از مراجعه حضوری و بررسی دقیق‌تر معیارهای ورود به مطالعه، برای بررسی وضعیت سلامت عمومی، به پزشک مرکز ارجاع داده شدند و در صورت تأیید سلامت، پس از توضیح دادن نحوه انجام پژوهش؛ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از افراد شرکت کننده در مطالعه اخذ شد.

از شاخص یائسگی کوپرن برای تعیین نمره کل عوارض یائسگی استفاده شد (۲۴). این شاخص شامل ۱۱ مورد از شایع‌ترین عوارض یائسگی نظیر گرگرفتگی و تعریق، احساس گرگ‌ز یا بی‌حسی اندام‌ها، بی‌خوابی، عصبانیت، افسردگی، سرگیجه، ضعف و خستگی، دردهای مفصلی و عضلانی (درد عمومی بدن)، سردرد، تپش قلب و احساس مورمور شدن می‌باشد. به هر عارضه نمره‌ای از صفر تا ۳ (صفر عدم وجود عارضه، ۱ عارضه خفیف، ۲ عارضه متوسط و ۳ عارضه شدید) تعلق گرفت. نمره تعلق گرفته به عارضه در ضریب مخصوص به آن عارضه ضرب شد؛ سپس از مجموع نمرات ضریب خورده، نمره کل عوارض یائسگی محاسبه شد. ضریب نشانه گرگرفتگی عدد ۴، گزگز شدن و عصبی بودن و بی‌خوابی هر کدام عدد ۲ و علائم دیگر هر کدام عدد یک بود (۲۴). این شاخص در مطالعات مختلف ایرانی مورد استفاده قرار گرفته و روایی و پایایی آن محرز شده است (۲۵و ۲۶). این شاخص به صورت هفتگی توسط شرکت کنندگان در مطالعه ثبت شد.

از آنجا که ممکن است نمونه‌های مورد مطالعه پس از یک دوره زمانی طولانی، نتوانند به درستی عوارض یائسگی خود را به یاد بیاورند و این امر در نتایج مربوط به اثربخشی دارو اختلال ایجاد نماید؛ لذا برخلاف شیوه ثبت علائم در فواصل مشخص و طولانی اکثر مطالعات (۲۴و ۲۷و ۲۸)، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا به ثبت هفتگی علائم و عوارض یائسگی خود بپردازند.

از پرسشنامه مشخصات فردی برای بررسی ویژگی‌های دموگرافیک شامل سن، سن هنگام یائسگی، مدت زمان سپری شده از یائسگی، تعداد فرزندان، قد، وزن و شاخص توده بدنی استفاده شد.

گیاه شیدر قرمز رقم کلوبارا (*Red clover cv. kulobara*) توسط مؤسسه تحقیقات اصلاح و تهیه نهال و بذر محمدشهر کرج شناسایی و جمع‌آوری گردید. گیاه در حرارت ۲۲ درجه سانتی‌گراد در سایه خشک شد و گل‌های سرشاخه آن از بقیه قسمت‌های گیاه جدا

باقیمانده توسط یکی از کارکنان مرکز بهداشتی-درمانی که از نحوه تقسیم‌بندی کپسول‌ها بی‌اطلاع بود؛ شمارش گردید.

لازم به ذکر است که در مدت مصرف دارو (از پایان هفته دوم تا پایان هفته دهم) به صورت هفتگی با تماس تلفنی مصرف منظم دارو و ثبت هفتگی علائم به افراد دو گروه یادآوری گردید و در مورد ایجاد هرگونه عارضه احتمالی در اثر مصرف دارو، پرسش شد. علاوه بر این آزمودنی‌ها با در اختیار داشتن شماره تلفن پژوهشگر، در تماس با وی بودند.

در ویزیت‌های پایان هفته ششم و دهم میانگین نمره کل عوارض مربوط به آن ماه، براساس ثبت فرم تعیین و به سؤالات افراد پاسخ داده شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزاری آماری SPSS-18 وارد رایانه شدند. برای مقایسه بین گروهی میانگین نمره کل عوارض یانسی در هر یک از زمان‌ها از آزمون تی مستقل و برای مقایسه درون گروهی میانگین نمره کل عوارض یانسی بین فواصل مختلف از آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات استفاده شد. برای بررسی وضعیت دو گروه از نظر میانگین متغیرهای کمی دموگرافیک از آزمون تی مستقل؛ برای وضعیت تأهل و اشتغال از آزمون کای اسکور و برای وضعیت تحصیلات از آزمون من‌ویتنی استفاده شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۵۵ نفر از زنان (۲۷ نفر از گروه دارونما و ۲۸ نفر از گروه مداخله) مطالعه را به اتمام رساندند. میانگین سنی گروه‌های دارونما ۵۳/۹۲±۳/۲۱ سال و مداخله ۵۲/۹۶±۳/۰۷ سال بود.

میانگین سن هنگام یانسی در گروه‌های دارونما و مداخله به ترتیب ۵۱/۳۸±۲/۶۳ سال و ۵۰/۰۵±۱/۱۷ سال و میانگین تعداد فرزندان گروه‌های دارونما و مداخله به ترتیب ۱/۸۵±۱/۶۳ نفر و ۱/۹۳±۱/۳۶ نفر بود.

میانگین شاخص توده بدنی گروه دارونما ۲۱/۹۶±۱/۸۷ و گروه مداخله ۲۱/۰۹±۲/۲۳ و میانگین مدت زمان سپری شده از یانسی در گروه‌های دارونما ۲/۶۹±۱/۴۷ سال و گروه مداخله ۲/۶۶±۱/۶۵

هر کد یک قوطی حاوی دارو وجود داشت که آن کد بر روی قوطی ثبت شد. پاکت‌ها پشت سرهم در بین نمونه‌ها در اولین ویزیت، توزیع شد. سپس افراد پاکت‌ها را در ویزیت پایان هفته دوم به همراه آوردند و براساس کد درون پاکت، داروی مربوطه تحویل داده شد. به این ترتیب براساس فرایند تخصیص تصادفی افراد به دو گروه ۳۶ نفری دارونما و مداخله (مصرف کننده کپسول حاوی عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز) تقسیم شدند.

کد دارویی مربوط به هر فرد روبروی نام وی در لیست اسامی توسط پژوهشگر ثبت شد. ظاهر کپسول‌ها و نیز قوطی حاوی آنها مشابه بود. هیچکدام از آزمودنی‌ها و پژوهشگر از ماهیت کپسول‌های درون قوطی اطلاعی نداشتند و تنها آزمایشگاه فارماکوگنوزی از کدها مطلع بود. زمانی که داده‌های مربوط به آخرین شرکت کننده تجزیه و تحلیل شد؛ ماهیت کدها آشکار گردید.

اطلاعات در ابتدای مطالعه، پایان هفته‌های دوم، ششم و دهم جمع‌آوری گردید.

دو هفته اول مطالعه، مرحله جمع‌آوری اطلاعات پایه مربوط به نمره کل عوارض یانسی در افراد بود. بنابراین فرم‌های مربوطه به افراد داده شد تا به مدت دو هفته عوارض خود را ثبت کنند.

در پایان هفته دوم، آزمودنی‌ها با فرم‌های تکمیل شده به مرکز بهداشتی-درمانی مراجعه نمودند. سپس میانگین نمره کل عوارض یانسی برای هر یک از افراد تعیین شد و براساس پاکت‌هایی که در اولین ویزیت به همراه داشتند؛ قوطی دارویی مربوطه تحویل داده شد.

پاسخ به درمان نیازمند ۸-۴ هفته مصرف مداوم دارو می‌باشد. همچنین توصیه شده؛ ایزوفلاون‌ها همراه با غذا و هر روز در یک محدوده زمانی مشخص مصرف شود (۳۱). لذا دارو همراه با وعده غذایی صبحانه و به مدت ۸ هفته تجویز شد. همچنین توضیح داده شد که در طول مدت پژوهش از مصرف مکمل‌های حاوی سویا بیش از یک بار در هفته پرهیز کنند. سپس از افراد خواسته شد تا قوطی حاوی کپسول‌ها را در پایان هفته‌های ششم و دهم در مراجعه حضوری به همراه داشته باشند. بدین ترتیب تعداد کپسول‌های

جدول ۱: مقایسه میانگین نمره کل عوارض یانسی درون گروهی و بین گروهی در پایان هفته‌های دوم، ششم و دهم در دو گروه دارونما و عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز مراجعه کننده به مرکز بهداشتی درمانی شهیدنواب صفوی اصفهان در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹

| student T test | p-value | نمره کل عوارض یانسی | | |
|----------------|---------|------------------------|--------------|----------------------------|
| | | میانگین و انحراف معیار | گروه دارونما | |
| -۰/۷۶ | ۰/۲۳ | ۲۹/۲۵±۶/۸۸ | ۲۷/۷۸±۷/۵۸ | پایان هفته دوم |
| -۰/۰۵ | ۰/۴۸ | ۲۳/۰۳±۱۱/۵۹ | ۲۱/۴۸±۹/۶۹ | پایان هفته ششم |
| ۲/۷۷ | ۰/۰۳ * | ۱۳/۸۷±۷/۲۲ | ۱۶/۴۴±۱۱/۵۹ | پایان هفته دهم |
| - | - | ۰/۰۰۱ * | ۰/۰۰۱ * | p-value |
| - | - | ۵۰/۴۲ | ۲۸/۶۰ | Repeated measurement ANOVA |

* P<۰/۰۵

سال تعیین شد.

یافت شد (۲۷). این یافته‌ها با نتایج مطالعه ما همخوانی داشت.

در مطالعه Atkinson و همکاران درمان ۱۲ ماهه ۴۵ میلی گرم ایزوفلاون شبدرقرمز سبب کاهش میانگین نمره کل عوارض یائسگی قبل از شروع مصرف دارو از $4/3 \pm 4/3$ به $3/4 \pm 4/1$ گردید. در گروه دارونما نیز میانگین نمره کل عوارض یائسگی قبل از شروع مصرف دارو $4/3 \pm 4/3$ بود که به $3/5 \pm 3/8$ در پایان مصرف دارو تغییر یافت و برخلاف مطالعه حاضر، کاهش رخ داده در هیچیک از گروه‌ها معنی‌دار نبود (۲۸).

در توجیه اثرات یکسان دارونما و شبدرقرمز می‌توان به مزایای روانی بالقوه و قابل توجه دارونما در کاهش عوارض یائسگی در زنان اشاره نمود (۳۰).

در مطالعه ما در پایان هفته ششم اثر شبدر قرمز در کاهش میانگین عوارض یائسگی مشابه اثر دارونما بود و تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت؛ اما در پایان هفته دهم اثر شبدرقرمز در کاهش میانگین نمره عوارض یائسگی بیش از اثر دارونما بود و سبب بهبود معنی‌دار عوارض یائسگی در مقایسه با دارونما گردید. با توجه به ظاهر شدن اثرات درمانی شبدرقرمز پس از ۸-۴ هفته (۳۴)؛ لذا تا پایان هفته ششم مطالعه هر دو گروه از اثر دارونمایی درمان سود بردند و با تداوم مصرف دارو، اثر شبدرقرمز به تدریج بر اثر دارونما فزونی یافت و به بهبود معنی‌داری در نمره کل عوارض یائسگی در مقایسه با دارونما منجر شد.

در مطالعه Geller و همکاران در ماه دوازدهم مصرف دارو، اثر درمان در دو گروه یکسان بود (۱۱). در مطالعه Van de Weijer و Barentsena نیز میانگین نمره کل عوارض یائسگی در گروه تحت درمان با ۸۰ میلی گرم از شبدر قرمز در مدت ۱۲ هفته؛ کاهش تدریجی و در گروه دارونما افزایش تدریجی داشت و داروی شبدرقرمز مزیتی بر دارونما نداشت (۳۵). نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر همخوانی نداشت.

در یک پنجم افراد بدون هیچ علت خاصی ایزوفلاون‌ها جذب نمی‌شود (۳۴) و این امر احتمالاً علت عدم پاسخ به درمان در برخی مطالعات صورت گرفته در مورد اثر ایزوفلاون‌ها است.

تفاوت در نتایج می‌تواند به علت تفاوت در نوع فرآورده شبدرقرمز، میزان دوز مصرفی و طول مدت مصرف باشد. نحوه مصرف دارو نیز در میزان اثربخشی و جذب آن اهمیت دارد. در اکثر مطالعات مربوط به اثر شبدرقرمز، اشاره‌ای به نحوه مصرف دارو نشده و صرفاً مصرف روزانه دارو بیان شده است. در مطالعه Geller و همکاران مصرف روزانه هنگام عصر بود (۱۱) و در مطالعه Van de Weijer و Barentsena دارو هر روز صبح مصرف شده بود (۳۵)؛ اما در این مطالعات (۱۱ و ۳۵) ارتباط بین زمان مصرف دارو و وعده‌های غذایی ذکر نشده است. این ارتباط از آن جهت اهمیت

اکثر افراد (دارونما ۵۹/۹ درصد، مداخله ۳۹/۲ درصد) تحصیلات ابتدایی داشتند و متأهل (دارونما ۸۱/۵ درصد و مداخله ۸۹/۳ درصد) بودند. تفاوت آماری معنی‌داری در مشخصات دموگرافیک بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت.

در مقایسه درون گروهی، میانگین نمره کل عوارض یائسگی هر یک از گروه‌های دارونما و مداخله در پایان هفته دوم، ششم و دهم تفاوت آماری معنی‌داری نشان داد ($P < 0/001$). در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه میانگین نمره کل عوارض یائسگی در پایان هفته ششم در مقایسه با پایان هفته دوم تفاوت آماری معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). همچنین این تفاوت در پایان هفته دهم در مقایسه با هفته ششم از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). به عبارت دیگر هم دارونما و هم عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز سبب کاهش معنی‌دار نمره کل عوارض یائسگی در طول مطالعه شدند (جدول یک).

در مقایسه بین دو گروه، میانگین نمره کل عوارض یائسگی در پایان هفته دوم مطالعه (قبل از شروع مصرف دارو) و در پایان هفته ششم تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد؛ اما در پایان هفته دهم مطالعه (در پایان دوره مصرف دارو) بین دو گروه دارونما و مداخله تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0/003$). به طوری که عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز سبب بهبود معنی‌دار عوارض یائسگی (جدول ۲). در این مطالعه هیچگونه عارضه‌ای به دنبال مصرف کپسول حاوی عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه حاضر کپسول حاوی عصاره ایزوفلاون شبدرقرمز سبب بهبود معنی‌دار عوارض یائسگی در مقایسه با دارونما گردید. در مطالعه Hidalgo و همکاران زنان یائسه به مدت ۹۰ روز تحت درمان با ۸۰ میلی گرم ایزوفلاون شبدرقرمز قرار گرفتند و میانگین نمره کل عوارض یائسگی با استفاده از مقیاس یائسگی کوپرم در شروع مصرف دارو $27/7 \pm 27/2$ و پس از مداخله به $5/9 \pm 3/9$ کاهش یافت. این کاهش در هر یک از گروه‌های شبدرقرمز و دارونما معنی‌دار گزارش شد (۳۲). همچنین در مطالعه Nikander پس از مصرف روزانه ۱۱۴ میلی گرم ایزوفلاون به مدت ۳ ماه، نمره کل عوارض یائسگی به طور معنی‌داری از $5/42$ به $4/2$ در گروه مداخله کاهش یافت (۳۳). در مطالعه del Giorno و همکاران اثر مصرف روزانه کپسول‌های ۴۰ میلی گرمی ایزوفلاون شبدرقرمز به مدت ۱۲ ماه بر علائم زنان یائسه بررسی شد و کاهش معنی‌داری در میانگین نمره کل عوارض یائسگی پس از ۴ ماه مصرف دارو در مقایسه با میزان اولیه در هر یک از گروه‌های شبدرقرمز و دارونما

ایزوفلاون شبدرقرمز به مدت ۸ هفته سبب کاهش عوارض یائسگی زنان یائسه گردید و هیچگونه عارضه جانبی به دنبال نداشت.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۳۸۹۰۳۹) معاونت پژوهشی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بود و با حمایت مالی آن معاونت انجام شد. بدین وسیله از آزمایشگاه تحقیقاتی فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان سپاسگزاری می‌گردد. همچنین از واحد بهداشت خانواده مرکز بهداشتی-درمانی شهید نواب صفوی صمیمانه قدردانی می‌نمایم.

References

1. Berek JS. Berek and Novak's Gynaecology. 14th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006; p:1109.
2. Abernethy K. The Menopause and HRT. 2nd. London: Mosby. 2002; p:9.
3. Ebrahimi M, Yecta Z. [Effect of Soya protein supplementation on menopausal symptoms]. Hakim Res J. 2009; 11(4):16-20. [Article in Persian]
4. Hakimi S, Mohammadalizade S, DelAzar A, Abbasalizadeh F, Bamdadmoghadam R, Siah MR, et al. [Effect of fenugreek seeds on hot flashes in postmenopausal women]. J Med Plants. 2006;5(1):9-14. [Article in Persian]
5. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammner M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from *red clover* extracts. Maturitas. 2010 Mar;65(3):258-61.
6. Tariverdi M, Shabani A. [Assessment of psychological problems in postmenopausal women and its relationship with individual and social characteristics and menopausal symptoms referred to Tabriz University of Medical Sciences' hospitals in 2005-2006]. J Urmia Nurs Midwifery Fac. 2007;5(1):1-7. [Article in Persian]
7. Taghizadeh Z, Rezaiepoor A, Kazem Nejad A, Mir Saeedi Z. [The effect on vitagnus on early menopausal symptoms]. Hayat. 2006;12(1):67-76. [Article in Persian]
7. Luoto R. Hot flushes and quality of life during menopause. BMC Womens Health. 2009 May 18;9:13.
9. Abdolahi F, Azadbakht M, Shabankhani B, Rezaie Abhari F, Moslemizadeh N. [Effect of aqueous Glycyrrhiza globra extract on menopausal symptoms]. J Mazandaran Univ Med Sci. 2007; 16(6):75-82. [Article in Persian]
10. Beck V, Rohr U, Jungbauer A. Phytoestrogens derived from *red clover*: an alternative to estrogen replacement therapy? J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Apr;94(5):499-518.
11. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, et al. Safety and efficacy of black cohosh and *red clover* for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. Menopause. 2009 Nov-Dec;16(6):1156-66.
12. Boroomandfar Kh, Kazemiyan A, Safdari F, Delaram M, Nooriyan K. [Effect of Vitex on hot flash of menopausal women referred to health center of Isfahan]. J Birjand Univ Med Sci. 2007; 14(3):9-15. [Article in Persian]
13. Beck V, Rohr U, Jungbauer A. Phytoestrogens derived from

دارد که مصرف همزمان دارو با کربوهیدرات‌های موجود در وعده‌های غذایی سبب افزایش جذب دارو می‌گردد (۳۴).

تورش یادآوری عوارض یائسگی و شدت آنها در طی زمان از جمله عواملی است که می‌تواند در نتایج مربوط به اثر دارو اختلال ایجاد کند. در اکثر مطالعات (۲۴و۲۷و۲۸) علائم و عوارض یائسگی و نیز شدت آن، فقط در فواصل مشخصی توسط محققان بررسی و ثبت شده است.

پیشنهاد می‌گردد اثرات دیگر گیاه شبدرقرمز در عرصه سلامت زنان مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف کپسول‌های حاوی عصاره

red clover: an alternative to estrogen replacement therapy? J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Apr;94(5):499-518.

14. Azadbakht M. [Phytoestrogens]. J Med Plants. 2007; 6(1):1-10. [Article in Persian]

15. Krenn L, Unterrieder I, Ruprechter R. Quantification of isoflavones in *red clover* by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 Sep 25;777(1-2):123-8.

16. Rees M, Hope S, Oehler MK, Moore J, Carwford P. Problem solving in womens health. Oxford: Clinical Publishing. 2008; p:74.

17. Coon JT, Pittler MH, Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 2007 Feb;14(2-3):153-9.

18. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. Obstet Gynecol. 2004 Oct;104(4):824-36.

19. Abbasi MR. [Genetic diversity of Persian Clover (Trifolium Resupinatum) gene pools in national plant gene bank of Iran]. Iranian J Rangeland Forest Plant Breed Genetic Res. 2008; 16(1): 37-49.

20. Kazemian A, Sereshti M, Fruzandeh N, Akbari N. [Effects of passion flower on hot flash in menopausal women supervised by Isfahan health centers, 2002]. J Ilam Univ Med Sci. 2006;2(14): 41-47. [Article in Persian]

21. Kazemian A, Bnaiean Sh, Parvin N, Delaram M. [The effect of Valerian on hot flash in menopausal women]. J Shahrekord Univ Med Sci. 2006;8(2): 35-40. [Article in Persian]

22. Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, Haghani H. [Effect of Sedamin capsule on sleep disorder among menopausal women]. J Gorgan Uni Med Sci. 2012;14(1):39-45. [Article in Persian]

23. Abbas Pour Z, Haji Khani NA, Afshari P. [Effect of Vitex Agnus Castus on early menopausal symptoms in postmenopausal women]. J Sabzevar Univ Med Sci. 2005;2(12):26-30. [Article in Persian]

24. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of *red clover* isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Gynecol Endocrinol. 2005 Nov; 21(5):257-64.

25. Boroomandfar Kh, Kazemiyan A, Safdari F, Delaram M, Nooriyan K. [Effect of Vitex on hot flash of menopausal women

- referred to health center of Isfahan]. J Birjand Univ Med Sci. 2007;3(14):13-18. [Article in Persian]
26. Asali Z. [A comparative study on the effects of Hypericum Perforatum and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers]. MSc Dissertation. Isfahan: School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Science. 2009; p:88. [Persian]
27. del Giorno C, Fonseca AM, Bagnoli VR, Assis JS, Soares JM Jr, Baracat EC. Effects of Trifolium pratense on the climacteric and sexual symptoms in postmenopause women. Rev Assoc Med Bras. 2010 Sep-Oct;56(5):558-62. [Article in English, Portuguese]
28. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, et al. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. Breast Cancer Res. 2004;6(3):R170-9.
29. Beck V, Rohr U, Jungbauer A. Phytoestrogens derived from *red clover*: an alternative to estrogen replacement therapy? J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Apr;94(5):499-518.
30. Birkhauser M, Barlow D, Notelovitz M, Rees M. Health plan for the adult woman: management handbook. 1st. New York: Informa Healthcare. 2005; p: 52.
31. Pitkin J. *Red clover* isoflavones in practice: a clinician's view. J Br Menopause Soc. 2004 Mar;10 Suppl 1:7-12.
32. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of *red clover* isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Gynecol Endocrinol. 2005 Nov;21(5):257-64.
33. Nikander E. Phytoestrogens in postmenopausal women: effects on climacteric symptoms, reproductive organs, and markers of bone and vascular health. Academic Dissertation. University of Helsinki, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. September 2004. Available at: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/nikander/phytoest.pdf> Accessed at: 2011-06-22.
34. Pitkin J. *Red clover* isoflavones in practice: a clinician's view. J Br Menopause Soc. 2004 Mar;10 Suppl 1:7-12.
35. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from *red clover* (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. Maturitas. 2002 Jul;42(3):187-93.

Original Paper

Effect of *red clover* Isoflavones extract on menopausal symptoms

Salehi K (MSc)¹, Ehsanpour S (MSc)*², Zolfaghari B (PhD)³
Salehi Z (BSc)⁴, Honargoo M (BSc)⁵

¹Midwifer, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. ²Academic Instructor, Department of Medical Education, Medical Education Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. ³Assistant Professor, Department of Pharmacognosy, Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. ⁴MSc Student in Nursing, Department of Adult Health Nursing, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. ⁵Midwifer, Navvab Safavi Health Care Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Menopausal symptoms influence mental, physical and emotional health, as well as social performance and family relationships. Due to the undesirable side effects of alternated hormone-therapy, tendency toward alternative treatments in relieving these symptoms have been increased, and the use of herbs like phytoestrogens seem preferable. This study was conducted to determine the effect of *red clover* Isoflavones extract on menopausal symptoms.

Materials and Methods: This clinical randomized, triple-blind trial was conducted on 72 menopausal women who referred to Navab Safavi health care center, Isfahan, Iran during Oct-Apr 2011. After two weeks of monitoring and determination of the baseline symptoms score including hot flushes and sweating, paresthesia, insomnia, nervousness, depression, vertigo, weakness and fatigue, arthralgia and myalgia, headache, palpitation and formication, the women were randomly divided into two groups of 36 subjects: placebo and intervention (taking 45 mg of *red clover* Isoflavones extract capsules). The subjects were given one capsule daily for eight weeks and menopausal symptoms were recorded weekly. Data were analyzed using SPSS-18, independent t-test, ANOVA, chi-square and Mann-Whitney tests.

Results: 55 women completed the study: 27 subjects in the placebo and 28 in the intervention group. The mean age of subjects in placebo and intervention group was 53.92 ± 3.21 and 52.96 ± 3.07 years, respectively. The mean age of menopause in the placebo and intervention groups was 51.38 ± 2.63 and 50.05 ± 1.17 years, respectively. The mean elapsed time since menopause was determined as 2.69 ± 1.47 years in placebo and 2.66 ± 1.65 years in intervention group. The average score of menopausal symptoms at the end of the 10th week was 13.87 ± 7.22 and 16.44 ± 11.59 in intervention and placebo groups, this reduction was significant ($P < 0.05$).

Conclusion: This study showed that consumption of capsules containing *red clover* Isoflavones extract for 8 weeks, reduces menopausal symptoms in postmenopausal women.

Keywords: Isoflavones, Menopausal symptoms, Phytoestrogens, *Red clover*

* Corresponding Author: Ehsanpour S (MSc), E-mail: ehsanpour@nm.mui.ac.ir

Received 16 January 2012

Revised 14 March 2012

Accepted 11 April 2012