

فصلنامه علمی - پژوهشی طب مکمل، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۷

## مقایسه تأثیر امگا ۳ و اسیدفولیک بر گرگرفتگی زنان یائسه

فرشته جهدی<sup>۱</sup>، معصومه چمنی<sup>۲\*</sup>، لیلا نیسانی سامانی<sup>۳</sup>، حمید حقانی<sup>۴</sup>، فراز مجاب<sup>۵</sup>

۱. مربی، دانشجوی دکتری پژوهشی، گروه مامایی، مرکز تحقیقات پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. مربی، دانشجوی دکتری آموزش پزشکی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴. مربی، دکتری آمار حیاتی، گروه آمار حیاتی، دانشکده مدیریت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۵. مربی، دکتری تخصصی فارماکوتوزی، گروه فارماکوتوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۸/۰۹

### چکیده

**مقدمه:** گرگرفتگی شایع‌ترین نشانه یائسگی است و بر زندگی اجتماعی، حالات روحی - روانی و کیفیت کلی زندگی زنان تأثیر می‌گذارد.

**مواد و روش‌ها:** این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه سو کور بود. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی آزمودنی‌ها در ۳ گروه ۴۰ نفری امگا ۳ (روزانه ۱۰۰۰mg)، اسیدفولیک (روزانه ۱mg) و دارونما قرار گرفتند. شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی نمونه‌ها دو هفته قبل از شروع مداخله و ماه اول، دوم و سوم پس از آغاز مداخله در فرم‌های ثبت روزانه درج شد. داده‌ها با آمار استنباطی (کای دو، دقیق فیشر، آنالیز واریانس و آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری) با spss 22 آنالیز شد.

**یافته‌ها:** یک ماه بعد از مداخله، میانگین شدت گرگرفتگی بین سه گروه، از نظر آماری تفاوت معنی‌دار داشت ( $p=45\%$ ). دو ماه بعد از مداخله، نتایج آزمون شفه اختلاف معنادار آماری را بین گروه‌های اسیدفولیک با امگا ۳ ( $p=21\%$ ) و اسیدفولیک با دارونما نشان داد ( $p=0/008$ )؛ این اختلاف، ۳ ماه بعد از مداخله در گروه اسیدفولیک کمتر از گروه دارونما بود ( $p=0/002$ ). میانگین مدت گرگرفتگی بین سه گروه، دو و سه ماه بعد از مداخله اختلاف معنادار آماری داشت ( $p=0/001$ ). سه ماه بعد از مداخله میانگین تعداد گرگرفتگی در گروه اسیدفولیک کمتر از گروه دارونما بود ( $p=0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** تأثیر امگا ۳، اسیدفولیک و دارونما بر کاهش شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی مشهود بود اما این تأثیر در گروه اسیدفولیک بیشتر بود؛ لذا اسیدفولیک به‌عنوان خط اول درمان توصیه کرد.

**کلیدواژه‌ها:** یائسگی؛ گرگرفتگی؛ امگا ۳؛ اسیدفولیک.

\*نویسنده مسئول: E.mail: m66.chamani@gmail.com

## مقدمه

گرگرفتگی شایع‌ترین عارضه دوران یائسگی است (۱). گرگرفتگی و علائم وازوموتور بیش از ۷۵٪ از زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این علائم در بیشتر زنان برای ۱ تا ۲ سال و حتی برای ۱۰ سال یا بیشتر بعد از یائسگی ادامه دارد و موجب قطع فعالیت‌های روزانه، بی‌ثباتی عاطفی و اختلال در خواب آنان می‌شود (۲). شیوع گرگرفتگی با توجه به فرهنگ و قومیت زنان، متفاوت است؛ به طوری که میزان بروز آن بین ۰ تا ۸۰٪ است (۳) و واژه گرگرفتگی توصیفی از احساس گذرا و قوی گرما همراه با واکنش از دست دادن گرما به شکل اتساع عروق پوست، تعریق و سرد شدن است. مشخصه گرگرفتگی در بسیاری از زنان، قرمزی صورت و قسمت فوقانی بدن در اثر اتساع عروق است (۵). افزایش جریان خون محیطی ممکن است با افزایش ضربان قلب، کاهش فشارخون و کاهش جریان خون مغز همراه باشد (۶). کمبود استروژن و اختلالات به مسیر نوروترانسمیترهایی<sup>۱</sup> مثل نورآدرنژیک<sup>۲</sup> و سروتونورژیک<sup>۳</sup> مربوط است که با تأثیر مستقیم در مرکز تنظیم حرارت هیپوتالاموس موجب گرگرفتگی یا تعریق شبانه می‌شوند (۷). اسیدهای چرب غیراشباع میزان تولید نوروترانسمیترها را متعادل می‌کنند و هر عاملی که بتواند بر مسیرهای نورآدرنژیک و سروتونژیک اثر بگذارد، می‌تواند علائم وازوموتور را بهبود بخشد. مهارکننده‌های برداشت مجدد سروتونین و مهارکننده‌های بازجذب مجدد سروتونین - نور اپی‌نفرین در درمان علائم وازوموتور با همین مکانیسم اثر، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند (۸).

درمان اصلی گرگرفتگی هورمون‌درمانی است ولی بعضی از عوارض آن از قبیل سرطان پستان، افزایش خطر ترومبوآمبولی، سکتة مغزی و بیماری‌های کیسه صفرا موجب شده است توجهات به استفاده از جایگزین‌های غیرهورمونی معطوف شود (۹). در این راستا، مکمل امگا ۳

(اسید چرب اشباع‌نشده)، به علت نقش ساختمانی و پیش‌ساز برخی ترکیبات از قبیل ایکازونوپید، در سلامت و پیشگیری و درمان برخی بیماری‌ها چون بیماری‌های قلبی و عروقی، آرتريت روماتوئید، افسردگی و سایر اختلالات شناختی مفید است (۱۰). مطالعات انسانی و حیوانی مکانیسم عملکرد امگا ۳ را از طریق تداخل با انتقال‌دهنده‌های عصبی سروتونژیک و دوپامینژیک نشان داده‌اند (۱۱). امگا ۳ با تأثیر بر سیستم سروتونژیک از طریق متعادل کردن آن قادر است تغییرات ناگهانی مربوط به مرکز تنظیم حرارت واقع در هیپوتالاموس را کنترل کند و گرگرفتگی را بهبود بخشد (۱۲).

اسیدفولیک یکی از ویتامین‌های گروه B است و هنگامی که فرم فعال آن جذب می‌شود به تتراهیدروفولات تبدیل می‌شود. فولات کوفاکتور ضروری برای بیوسنتز نور اپی‌نفرین و سروتونین است؛ به طوری که نتایج مطالعات نشان داده مصرف اسیدفولیک، تأثیر مشابه داروهای ضدافسردگی را از طریق تداخل با گیرنده‌های نورآدرنژیک و سروتونژیک دارد (۱۳). فولات با یک مکانیسم مشابه درمان جایگزین هورمونی (HRT)<sup>۴</sup> می‌تواند گرگرفتگی را با تداخل در انتقال‌دهنده‌های عصبی نور اپی‌نفرین و سروتونین بهبود بخشد (۱۴).

نتایج مطالعه‌ای مروری نمایانگر آن بود که مهارکننده‌های بازجذب سروتونین بر گرگرفتگی زنان یائسه تأثیرگذار است (۱۵). به دلیل این‌که مکانیسم عملکرد امگا ۳ و اسیدفولیک از طریق تداخل با گیرنده‌های نورآدرنژیک و سروتونژیک موجب کاهش ترشح نور اپی‌نفرین و افزایش فعالیت سروتونین می‌شود (۱۶) مقایسه اثر این دو دارو با عملکرد مشابه مهارکننده‌های بازجذب سروتونین ضروری است. از طرفی به‌جز مطالعه بانی که تأثیر اسیدفولیک را بر گرگرفتگی زنان یائسه در ایران بررسی کرد مطالعه دیگری در مورد تأثیر این دو دارو بر علائم یائسگی یافت نشد. بنابراین، با توجه به اولویت پژوهشی ارتقای سلامت و مراقبت دوران یائسگی و مقرون‌به‌صرفه بودن اسیدفولیک

<sup>1</sup> neurotransmissiones

<sup>2</sup> noradrenergic

<sup>3</sup> serotonergic

<sup>4</sup> hormone replacement therapy

شناخته شده مانند فشارخون، دیابت، صرع و ... و نداشتن سابقه ابتلا به سرطان وابسته به استروژن. معیارهای خروج نیز شامل موارد زیر بود:

شروع مصرف دارویی دیگر و بروز هرگونه بیماری جسمی و روانی در حین مطالعه، بروز عوارض یا حساسیت به داروهای امگا ۳ یا اسیدفولیک و عدم مصرف صحیح دارو یا دارونما بیش از سه روز

نمونه‌گیری به روش مستمر انجام شد؛ بدین صورت که ۱۲۰ نفر به روش نمونه‌گیری با تخصیص تصادفی ساده انتخاب شدند و با قرعه‌کشی در سه گروه (دو گروه آزمون و یک گروه کنترل) قرار گرفتند. جهت قرعه‌کشی، اعداد ۱، ۲ و ۳ روی ۳ کارت مشابه نوشته شد. از نمونه‌ها تقاضا شد یکی از کارت‌ها را انتخاب کنند. هر فرد با انتخاب کارت شماره ۱ فرد در گروه A، با انتخاب کارت شماره ۲ در گروه B و با انتخاب کارت شماره ۳ در گروه C قرار گرفت. بدین ترتیب حجم نمونه کامل شد. به هر فرد گفته شد که به صورت تصادفی در یکی از سه گروه قرار خواهد گرفت. در نهایت، ۱۰۸ نفر در قالب ۳ گروه ۳۶ نفری وارد مطالعه شدند و به هر یک از آنان، یک بطری مشابه بطری‌های دو گروه دیگر داده شد که حاوی ۳۰ عدد کپسول خوراکی ۱۰۰۰ میلی‌گرمی امگا ۳، یا ۳۰ عدد کپسول ۱ میلی‌گرمی اسیدفولیک، یا ۳۰ عدد کپسول خوراکی دارونما با دستور مصرف روزانه ۱ عدد برای مصرف یک ماه بود.

(برای انتخاب مراکز بهداشتی منتخب از بین ۱۳ تا مرکز بهداشتی، ۴ مرکز، با توجه به مراجعه بیشتر نمونه‌های پژوهش انتخاب شد و به دلیل یکسان بودن میانگین تعداد مراجعه کنندگان واحدهای پژوهش به طور روزانه، تعداد نمونه به طور مساوی از هر مرکز ۳۰ نفر انتخاب شد. نمونه‌گیری به روش مستمر انجام شد. بدینگونه که پژوهشگر با حضور به مراکز بهداشتی و درمانی منتخب شمال غرب تهران اقدام به جمع‌آوری نمونه‌ها نمود و نمونه‌گیری در طی ۶ ماه انجام شد و بدینگونه که ۱۲۰ نفر از افراد واجد شرایط به روش نمونه‌گیری با تخصیص

از نظر هزینه، در این مطالعه سعی شد تأثیر آن بر گرگرفتگی زنان یائسه با امگا ۳ مقایسه و پیشنهادهای کاربردی در این زمینه ارائه شود.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه سو کور بود. پس از تصویب طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران، پژوهشگر معرفی‌نامه‌ها و مجوزهای لازم را از دانشکده پرستاری و مامایی اخذ کرد. سپس رضایت‌نامه کتبی آگاهانه را از نمونه‌ها دریافت و آنان را از داوطلبانه بودن و رایگان بودن حضورشان در مطالعه آگاه کرد و به آنان اعلام کرد هر زمان که بخواهند می‌توانند از پژوهش خارج شوند. محقق از آبان ۱۳۹۵ تا اردیبهشت ۱۳۹۶ به مدت ۶ ماه به صورت روزانه در مراکز بهداشت منتخب شمال غرب تهران حضور یافت و نمونه‌گیری کرد.

حجم نمونه لازم در سطح آلفای ۵٪، توان آزمون ۸۰٪، پیش‌بینی افت ۱۰ درصدی، و با فرض اینکه قرص خوراکی امگا ۳ یا اسیدفولیک بتواند تعداد دفعات گرگرفتگی را در زنان یائسه در مقایسه با گروه آزمون  $d=4/01$  بار در شبانه‌روز کاهش دهد در هر گروه ۴۰ نفر و جمعاً ۱۲۰ نفر برآورد شد (۱۷).

زنان دارای معیارهای زیر وارد مطالعه شدند:

ایرانی‌الاصل، ۴۵ تا ۶۰ ساله با شاخص توده بدنی ۲۰ تا ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع و ۲ بار یا کمتر ورزش هفتگی به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه، باسواد بودن فرد یا یکی از اعضای خانواده وی، با یائسگی طبیعی و حداقل ۲ بار گرگرفتگی در روز در طول زمان پژوهش و بدون مصرف هرگونه دارو جهت بهبود آن، با دو بار یا کمتر مصرف ماهی در هفته همراه با عدم حساسیت به ماهی یا روغن ماهی و غذاهای دریایی، با حداقل یک سال و حداکثر سه سال قطع قاعدگی، عدم مصرف داروهای هورمونی و ضدافسردگی یا آرام‌بخش و مکمل‌ها و داروهای گیاهی، عدم تجربه عوامل استرس‌زا در ۶ ماه اخیر مانند فوت بستگان درجه یک و جدایی از همسر، عدم ابتلا به بیماری زمینه‌ای

خارج شدند و ۱۰۸ نفر آن را ادامه دادند. کپسول‌های امگا ۳، اسید فولیک و دارونما از جنس پارافین خوراکی غیرقابل جذب بود که در بطری‌های مشابه از شرکت زهراوی تهیه شد. روی بطری‌ها برچسب A یا B یا C چسبانده شد. آزمودنی‌ها و تحلیلگر و پژوهشگر از برچسب‌ها و محتوی بطری‌ها اطلاع نداشتند و فقط فرد تهیه‌کننده دارو - که بطری‌ها را کدگذاری کرده بود- از آن‌ها مطلع بود. در پایان، پژوهشگر و مشاور آمار، نتایج را بر اساس داروی A، B و C بررسی کردند. بعد از پردازش اطلاعات، از برچسب‌ها رمزگشایی شد، کد داروها معلوم شد و نتایج مقایسه شد و مورد بحث قرار گرفت. مطالعه سه سو کور بود.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات شامل پرسش‌نامه مشخصات دموگرافیک (سن، شاخص توده بدنی، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل، وضعیت اقتصادی، سن اولین و آخرین قاعدگی، تعداد بارداری، وضعیت اشتغال، بیشترین زمان گرگرفتگی و میانگین تعداد دفعات گرگرفتگی روزانه)، فرم‌های ثبت روزانه مدت، شدت و تعداد گرگرفتگی (جزئی از یک فرم کلی مورد تأیید FDA) و فرم ثبت دارو بود. پژوهشگر با مطالعه کتب و مقالات و جست‌وجو در منابع، پرسش‌نامه مشخصات دموگرافیک و فرم جمع‌آوری داده‌ها و ثبت موارد خواسته‌شده را تهیه و با نظارت استادان تنظیم کرد. ابزار سنجش گرگرفتگی، بخشی از ابزار تهیه‌شده به‌وسیله سازمان جهانی غذا و دارو (FDA) بود که به‌وسیله نیوتن و همکاران در خارج از کشور از آن استفاده شده بود (۱۸). ده نفر از اعضای هیئت علمی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی ایران روایی ابزار فوق را با استفاده از روش روایی محتوا ارزیابی کردند. پایایی این ابزار بارها در مطالعات گوناگون در ایران و سایر کشورها (از جمله به‌وسیله باغداری و همکاران  $r=0/87$ ، ناهیدی و همکاران  $r=0/96$ ، بانی و همکاران  $r=0/9$  و صادقی و همکاران  $r=0/9$ ) به روش آزمون مجدد و ضریب همبستگی پیرسون سنجیده شده بود (۱۹ - ۲۲). در پژوهش حاضر

تصادفی ساده و با استفاده از قرعه کشی بدون جایگزینی در سه گروه (دو گروه آزمون و یک گروه کنترل) قرار گرفتند. بدین صورت که بر روی سه کارت مشابه اعداد ۱، ۲ و ۳ نوشته شد. از نمونه‌ها تقاضا شد یکی از کارت‌ها را انتخاب کنند. با انتخاب کارت شماره ۱ نمونه در گروه A، انتخاب کارت شماره ۲ نمونه در گروه B و با انتخاب کارت شماره ۳ نمونه در گروه C قرار گرفت. این اقدام تا کامل شدن تعداد حجم نمونه ادامه یافت به هر فرد گفته شد که به‌صورت تصادفی در یکی از سه گروه قرار خواهد گرفت و در نهایت، ۱۰۸ نفر در قالب ۳ گروه ۳۶ نفری وارد مطالعه شدند و به هر یک از آنان، یک بطری مشابه بطری‌های دو گروه دیگر داده شد که حاوی ۳۰ عدد کپسول خوراکی ۱۰۰۰ میلی‌گرمی امگا ۳، یا ۳۰ عدد کپسول ۱ میلی‌گرمی اسید فولیک، یا ۳۰ عدد کپسول خوراکی دارونما با دستور مصرف روزانه ۱ عدد برای مصرف یک ماه بود.

هر ۱۵ روز یک‌بار، کلیه نمونه‌ها به مرکز بهداشت مراجعه کردند و پرسش‌نامه را به پژوهشگر تحویل دادند و پرسش‌نامه جدید و دارو برای مصرف یک ماه و مراقبت‌های اولیه بر اساس طرح سب را دریافت کردند. این کار تا پایان ماه سوم درمان ادامه یافت. در هر بار مراجعه فرم ثبت دارو و عوارض جانبی دارویی تمام نمونه‌ها بررسی شد.

در گروه A ۴ ریزش نمونه اتفاق افتاد: ۱ نفر به شهر دیگر نقل مکان کرد و به همین دلیل پیگیری پژوهش غیرممکن شد، ۲ نفر مصرف داروی هورمونی استروژن را شروع کردند و ۱ نفر در بلع دارو مشکل داشت. در گروه B ۴ نفر از مطالعه خارج شدند: ۲ نفر مسافرت کردند و به همین دلیل پیگیری پژوهش غیرممکن شد، ۱ نفر داروی هورمونی مصرف کرد و ۱ نفر همسرش را از دست داد. در گروه C ۴ ریزش نمونه اتفاق افتاد: ۲ نفر در بلع دارو مشکل داشتند، ۱ نفر فرم ثبت گرگرفتگی روزانه طی ماه اول درمان را گم کرد و ۱ نفر به مدت ۵ روز داروی خود را مرتب مصرف نکرد. بنابراین در مجموع ۱۲ نفر از مطالعه

## یافته‌ها

از ۱۲۰ نفر شرکت‌کننده، ۱۰۸ نفر در سه گروه ۳۶ نفری (دو گروه آزمون و یک گروه کنترل) پژوهش را به پایان رساندند. بر اساس نتایج، در هیچ‌کدام از متغیرهای دموگرافیک اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

آزمون آنالیز واریانس نشان داد میانگین شدت گرگرفتگی بین سه گروه، در قبل از مداخله اختلاف معنی‌دار آماری نداشت ( $p=0/300$ )؛ درحالی‌که این تفاوت، یک ماه بعد از مداخله، معنی‌دار بود ( $p=45\%$ ). با توجه به آزمون تعقیبی شفه شدت گرگرفتگی در گروه اسیدفولیک کمتر از گروه امگا ۳ بود ( $p=47\%$ ). علاوه بر آن، دو ماه بعد از مداخله، نتایج آزمون آنووا نمایانگر اختلاف معنی‌دار آماری حداقل در یکی از گروه‌ها با بقیه آن‌ها بود ( $p=0/003$ ). نتایج آزمون تعقیبی شفه نشانگر اختلاف معنی‌دار آماری بین گروه‌های اسیدفولیک با امگا ۳ ( $p=21\%$ ) و اسیدفولیک با دارونما ( $p=0/008$ ) بود؛ به طوری‌که شدت گرگرفتگی در گروه اسیدفولیک کمتر از دو گروه دیگر بود. درحالی‌که ۳ ماه بعد از مداخله، نتایج آزمون آنووا نمایانگر اختلاف معنی‌دار آماری حداقل در یکی از گروه‌ها با دو گروه دیگر بود ( $p=0/002$ ). بر اساس آزمون تعقیبی شفه بین گروه اسیدفولیک با دارونما اختلاف معنی‌دار آماری وجود داشت ( $p=0/002$ ) به طوری‌که میانگین شدت گرگرفتگی در گروه اسیدفولیک کمتر از گروه دارونما بود.

نتایج آزمون آنالیز واریانس نمایانگر آن بود که در میانگین مدت گرگرفتگی بین سه گروه، قبل از مداخله ( $p=0/247$ ) و یک ماه بعد از مداخله ( $p=0/161$ ) اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت. درحالی‌که ۲ و ۳ ماه بعد از مداخله نتایج آزمون آنووا اختلاف معنادار آماری را نشان داد ( $p<0/001$ ). به طوری‌که ۲ ماه بعد از مداخله، نتایج آزمون تعقیبی شفه نشان داد میانگین مدت گرگرفتگی در گروه اسیدفولیک کمتر از گروه امگا ۳ بود ( $p=16\%$ ) و ۳ ماه بعد از مداخله نتایج آزمون تعقیبی شفه اختلاف معنادار آماری را بین دو گروه اسیدفولیک با امگا ۳ ( $p<0/001$ ) و

نیز برای اعتماد علمی آن از آزمون مجدد استفاده شد که ضریب همبستگی هر یک به میزان  $I=0/9$  برآورد شد. ابتدا بیمار پرسش‌نامه مشخصات فردی را تکمیل کرد. فرم ثبت روزانه با شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی مرتبط است که نمونه‌ها آن را به‌طور روزانه از دو هفته قبل از شروع درمان تا پایان آن تکمیل کردند. این فرم شامل جدول‌هایی است که در آن داوطلبان می‌توانند مدت، شدت و تعداد گرگرفتگی را در طی ۲۴ ساعت گزارش کنند. مدت‌زمان گرگرفتگی در دقیقه (شایع‌ترین زمان تجربه‌شده طی ۲۴ ساعت) و تکرار دفعات گرگرفتگی روی داده در ۲۴ ساعت، به‌طور روزانه ثبت شد. شدت گرگرفتگی طبق نظریه پیشنهادی سازمان جهانی غذا و دارو (استفاده‌شده از سوی نیوتن و همکاران در سال ۲۰۰۶) تعیین شد (۱۸)؛ یعنی متغیر کیفی شدت گرگرفتگی که شامل «خفیف (احساس گرما بدون تعریق)، متوسط (احساس حرارتی همراه با تعریق بدون ناراحتی در انجام فعالیت‌های روزانه) و شدید (احساس حرارتی همراه با تعریق و ناراحتی در انجام فعالیت‌های روزانه)» بود به‌ترتیب با اعداد «۱»، «۲» و «۳» به متغیر کمی تبدیل شد. سپس از زنان یائسه تقاضا شد شایع‌ترین نوع شدت گرگرفتگی را که در طی ۲۴ ساعت تجربه کرده بودند در طبقه موردنظر فرم یادداشت کنند. افراد سه گروه، مصرف دارو و عوارض جانبی آن را در فرم ثبت دارو ثبت کردند؛ بنابراین شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی از دو هفته قبل از مداخله و در طول سه ماه مداخله ارزیابی شد و میانگین شدت، مدت و تعداد آن قبل از شروع مداخله، در پایان ماه اول، دوم و سوم بعد از مداخله اندازه‌گیری و مقایسه شد. در پایان، روند تغییرات شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی سه گروه در طول سه ماه مداخله با قبل از مداخله مقایسه و بررسی شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شد. برای تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی (فراوانی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار) و برای تعیین معنی‌داری از آمار استنباطی (کای دو، دقیق فیشر، آنالیز واریانس و آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری) استفاده شد.

گروه اسیدفولیک ۶۵٪ و در گروه دارونما ۱۶٪ بود که از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/002$ ) (۱۴) و با نتایج پژوهش حاضر همخوانی داشت. نتایج مطالعه بانی و همکاران با هدف «بررسی تأثیر اسیدفولیک بر گرگرفتگی ۷۰ زن یائسه»، نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین میانگین شدت، مدت و تعداد دفعات گرگرفتگی قبل و بعد از درمان در هر دو گروه بود ( $p<5\%$ ). در مقایسه نتایج بین دو گروه، میانگین شدت گرگرفتگی در هفته‌های دوم و سوم و چهارم متفاوت بود. میانگین تعداد دفعات گرگرفتگی در هفته سوم و چهارم و متوسط طول مدت گرگرفتگی در هفته چهارم به‌طور معنی‌داری متفاوت بود (۲۱). احتمال می‌رود علت عدم همخوانی نتایج این مطالعه با مطالعه حاضر کوتاه بودن مدت‌زمان درمان و عدم مقایسه دو دارو با هم باشد. لوکاس و همکاران تأثیر مکمل امگا ۳ را بر گرگرفتگی ۹۱ زن یائسه میان‌سال در مرکز منوپاز کانادا بررسی کردند. آنان به مدت ۸ هفته، به گروه آزمون روزی ۳ عدد کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی روغن ماهی و به گروه کنترل روزی ۳ عدد کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی دارونما حاوی روغن آفتاب‌گردان دادند. نتایج آنان نشان داد پس از ۸ هفته، تعداد گرگرفتگی در گروه امگا ۳ کاهش معنی‌دار یافت؛ تعداد گرگرفتگی نسبت به قبل از مطالعه در گروه تجربی ۵۵٪ ( $p=0/002$ ) و در گروه شاهد ۲۵٪ ( $p=0/01$ ) کاهش یافت. این کاهش در بین گروه‌ها نیز معنی‌دار بود. شدت گرگرفتگی در داخل گروه‌ها نیز کاهش معنی‌دار یافت ( $p=0/002$ )؛ اما این کاهش در بین گروه‌ها معنی‌دار نبود ( $p=0/2$ ) (۱۲). احتمال می‌رود علت عدم همسویی نتایج مطالعه آنان با مطالعه حاضر به تفاوت در دوز داروی مصرفی امگا ۳ و طول دوره مداخله مربوط باشد.

در بررسی پژوهش‌ها مشخص شد هیچ‌کدام از مطالعات اثر امگا ۳ و اسیدفولیک را مقایسه نکرده‌اند و با توجه به اینکه در مورد تأثیر هرکدام از این دو دارو به‌طور جداگانه، اختلاف‌نظر وجود دارد پژوهشگر اثر هرکدام را بررسی و آن‌ها را با هم مقایسه کرد. به دلیل اینکه نتایج یافته‌ها

اسیدفولیک با دارونما ( $p=0/003$ ) نشان داد و به عبارتی، میانگین مدت گرگرفتگی در گروه اسیدفولیک کمتر از دو گروه دیگر و میانگین گرگرفتگی گروه دارونما بیشتر از گروه امگا ۳ بود.

بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس، از نظر میانگین تعداد گرگرفتگی قبل از مداخله ( $p=0/372$ )، یک ماه ( $p=0/350$ ) اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده نشد ( $p=0/372$ )؛ در حالی که ۳ ماه بعد از مداخله، نتایج آزمون آنووا نمایانگر اختلاف معنی‌دار آماری حداقل در یکی از گروه‌ها با دو گروه دیگر بود ( $p=0/001$ ) و آزمون تعقیبی شفه نشانگر اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه اسیدفولیک با دارونما بود ( $p=0/001$ )؛ به‌طوری‌که میانگین تعداد گرگرفتگی در گروه اسیدفولیک کمتر از گروه دارونما بود.

برای بررسی روند تغییرات در هر سه گروه از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری استفاده کردیم و نتایج نشان داد میانگین نمره شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی حداقل در یکی از زمان‌ها در سه گروه با بقیه زمان‌ها متفاوت بود ( $p<0/001$ ). طبق آزمون تعقیبی بن‌فرونی، بین تمام زمان‌ها به‌صورت دوجه‌دو اختلاف معنی‌دار وجود داشت ( $p<0/001$ )؛ به این صورت که میانگین شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی قبل از مداخله بیشتر از بقیه زمان‌ها بود و ۲ ماه بعد از مداخله کمتر از ۱ ماه بعد از مداخله و ۳ ماه بعد از مداخله کمتر از ۲ ماه بعد از مداخله بود.

## بحث

پس از ۱۲ هفته مداخله، نتایج نشان داد امگا ۳، اسیدفولیک و دارونما بر کاهش شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی مؤثر بودند اما این تأثیر در گروه اسیدفولیک به‌طور قابل‌توجهی بیشتر بود. نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش‌های دیگر در این زمینه مقایسه شد. نتایج مطالعه گاویش و همکاران با هدف «بررسی اثر مکمل اسیدفولیک بر بروز گرگرفتگی در ۴۶ زن یائسه در مصر»، حاکی از آن بود که بهبود در گروه آزمون طی ۴ هفته با اسیدفولیک ۵ میلی‌گرمی به‌طور قابل‌توجهی بیشتر بود؛ به‌طوری‌که در

نمایانگر تأثیر بیشتر اسیدفولیک بر کاهش میانگین شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی بود و با توجه به اینکه این دارو ارزان تر از بقیه داروها و در دسترس است توصیه می‌شود جهت درمان گرگرفتگی از آن استفاده شود. محدودیت‌های این پژوهش، یکی تفاوت فردی در ارتباط با آستانه تحمل شدت گرگرفتگی بود که می‌تواند بر ابراز شدت گرگرفتگی تأثیرگذار باشد و دیگری متفاوت بودن رژیم غذایی واحدهای پژوهش بود. لذا پیشنهاد می‌شود تأثیر رژیم غذایی در ارتباط با مصرف امگا ۳ و اسیدفولیک بر گرگرفتگی زنان یائسه بررسی شود.

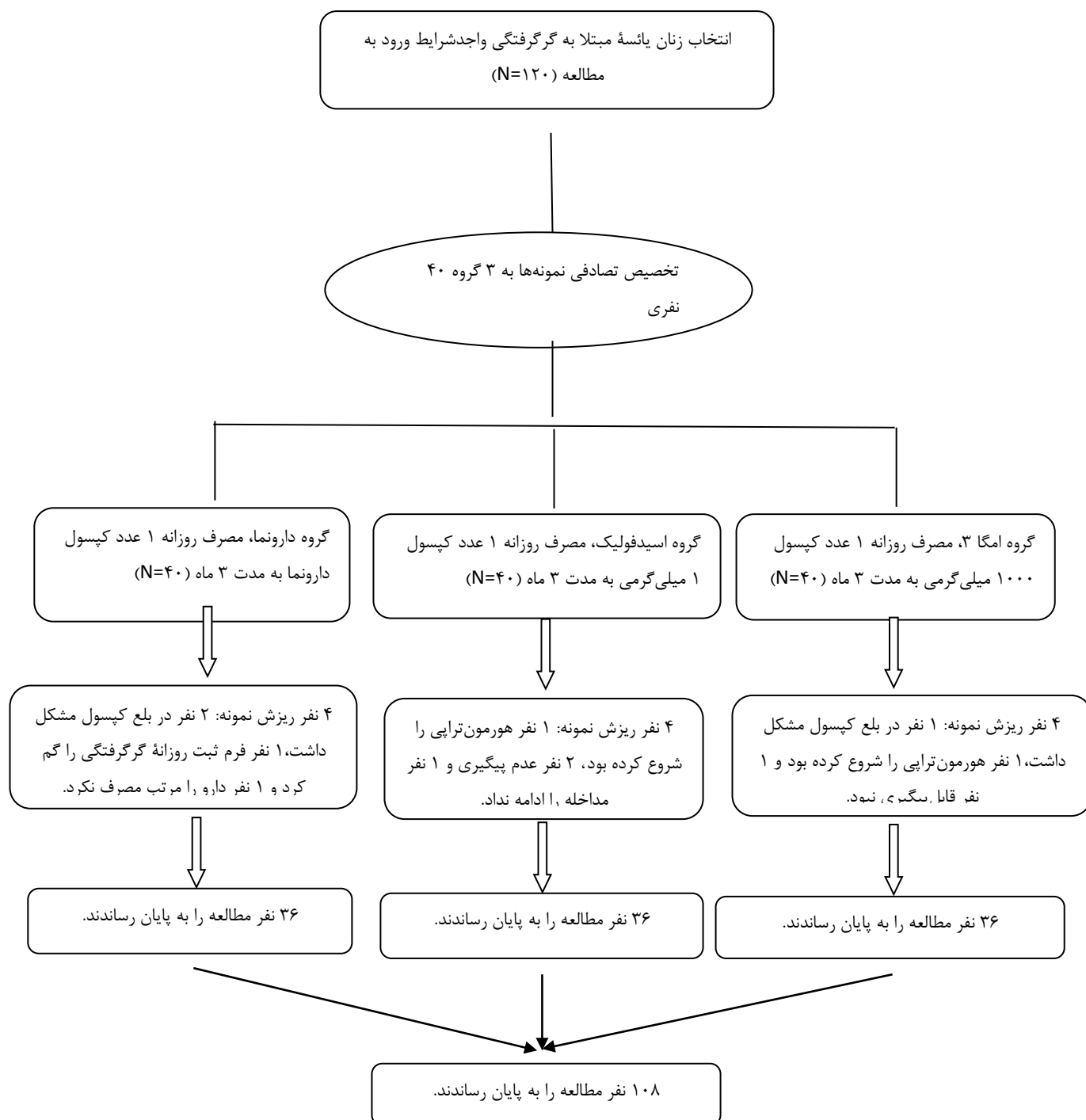
### نتیجه‌گیری

تأثیر مصرف ۳ ماه، امگا ۳، اسیدفولیک و دارونما بر کاهش شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی مشهود بود اما این تأثیر در گروه اسیدفولیک بیشتر بود. لذا به دلیل ارزان تر و در دسترس تر بودن اسیدفولیک نسبت به امگا ۳ توصیه می‌شود از آن به‌عنوان خط اول درمان استفاده شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد اخلاق (۱۲-۹۳۱۱۳۷۳۰-۱۳۹۵) IR. IUMS. REC و ثبت در مرکز ثبت کار آزمایشی های بالینی ایران با کد IRCT۲۰۱۷۰۱۱۱۳۱۸۸۰N۱ است. پژوهشگران از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران، کارکنان محترم مراکز بهداشت شمال غرب تهران و شرکت داروسازی زهراوی تبریز و تمام مشارکت‌کنندگان تشکر می‌کنند.

دیاگرام روش کار:





جدول شماره (۱) مشخصات دموگرافیک نمونه‌ها به تفکیک دو گروه آزمون و یک گروه کنترل

نتایج آزمون P	دارونما	اسید فولیک	امگا ۳	گروه	متغیرها
	(N=۳۶)	(N=۳۶)	(N=۳۶)		
	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد		
*%/۶۲	۵۳/۲±۷۸/۹۵	۵۳/۳±۵۸/۵۱	۵۵/۳±۳۰/۵۵		سن
*./۱۱۹	۲۶/۲±۲۱/۳۷	۲۵/۲±۹۳/۴۸	۲۷/۲±۱۱/۶۴		شاخص توده بدنی
*./۳۶۲	۱۳/۱±۳۶/۱۵	۱۲/۱±۹۴/۰۹	۱۳/۱±۱۹/۴۵		سن اولین قاعدگی
*./۱۰۷	۵۱/۲±۴۲/۶۹	۵۱/۳±۲۸/۲۶	۵۲/۳±۶۹/۳۲		سن آخرین قاعدگی
*./۱۸۴	۳/۰±۵۳/۷۷	۴/۱±۰۳/۷۳	۳/۱±۵۷/۰۹		تعداد بارداری
*%/۹۹	۵۱/۲±۰۸/۸۸	۵۰/۳±۸۹/۴۰	۵۲/۳±۴۲/۴۲		سن اولین گرگرفتگی
	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۱ (۲/۸)		مجرد
**./۳۸۲	۳۰ (۸۳/۳)	۳۲ (۸۸/۹)	۳۳ (۹۱/۶)		وضعیت متاهل
	۶ (۱۶/۷)	۴ (۱۱/۱)	۲ (۵/۶)		تاهل همسر مرده
	۱ (۲/۸)	۱ (۲/۸)	۰ (۰/۰)		بی سواد
	۹ (۲۵/۰)	۸ (۲۲/۳)	۱۲ (۳۳/۳)		سطح ابتدایی
**./۸۰۸	۱۳ (۳۶/۱)	۹ (۲۵/۰)	۸ (۲۲/۳)		تحصیلات راهنمایی
	۱۱ (۳۰/۵)	۱۵ (۴۱/۶)	۱۲ (۳۳/۳)		متوسطه
	۲ (۵/۶)	۳ (۸/۳)	۴ (۱۱/۱)		دانشگاهی
	۵ (۱۳/۹)	۳ (۸/۳)	۴ (۱۱/۱)		وضعیت خوب (درآمد بالای دو میلیون)
**./۴۱۵	۲۵ (۶۹/۴)	۲۶ (۷۲/۲)	۳۰ (۸۳/۳)		متوسط (درآمد یک تا دو میلیون)
	۶ (۱۶/۷)	۷ (۱۹/۵)	۲ (۵/۶)		ضعیف (درآمد کمتر از یک میلیون)
	۳۳ (۹۱/۷)	۳۲ (۸۸/۹)	۳۲ (۸۸/۹)		وضعیت خانه‌دار
**<./۹۹۹	۳ (۸/۳)	۴ (۱۱/۱)	۴ (۱۱/۱)		اشتغال شاغل
	۱ (۲/۸)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)		بیشترین صبح
**./۳۸۸	۲۶ (۷۲/۲)	۲۳ (۶۳/۹)	۲۱ (۵۸/۴)		زمان ظهر
	۹ (۲۵/۰)	۱۳ (۳۶/۱)	۱۵ (۴۱/۶)		گرگرفتگی شب
	۲۷ (۷۴/۹)	۲۴ (۶۶/۷)	۲۱ (۵۸/۴)		تعداد دفعات ۴ بار و کمتر
**./۴۱۰	۸ (۲۲/۳)	۱۲ (۳۳/۳)	۱۴ (۳۸/۸)		۵ تا ۱۰ بار
	۱ (۲/۸)	۰ (۰/۰)	۱ (۲/۸)		گرگرفتگی بیشتر از ۱۰ بار

\*آنالیز واریانس یک طرفه

\*\*دقیق فیشر

جدول شماره (۲) مقایسه میانگین و انحراف معیار شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی زنان در سه گروه در طی چهار زمان و بررسی آزمون آن

گروه و زمان	گرگرفتگی شدت		
	مدت	تعداد	میانگین $\pm$ انحراف معیار
امگا ۳	قبل از مداخله	۲/۰ $\pm$ ۰۵/۳۹	۳/۰ $\pm$ ۱۸/۸۳
	یک ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۹۵/۴۰	۳/۰ $\pm$ ۱۳/۸۲
	دو ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۷۴/۳۴	۳/۰ $\pm$ ۰۳/۷۸
	سه ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۵۵/۳۳	۲/۰ $\pm$ ۹۸/۷۳
نتایج آزمون در آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری		$p < ۰/۰۰۱$	$p = ۰/۰۰۲$
گروه اسیدفولیک	قبل از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۹۷/۳۰	۲/۰ $\pm$ ۹۴/۶۲
	یک ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۷۴/۳۶	۲/۰ $\pm$ ۸۳/۶۵
	دو ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۵۰/۴۱	۲/۰ $\pm$ ۶۰/۵۶
	سه ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۳۹/۴۹	۲/۰ $\pm$ ۳۶/۵۸
نتایج آزمون در آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری		$p < ۰/۰۰۱$	$p < ۰/۰۰۱$
دارونما	قبل از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۹۳/۲۹	۲/۰ $\pm$ ۹۵/۵۲
	یک ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۸۷/۳۱	۲/۰ $\pm$ ۹۳/۵۰
	دو ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۷۷/۲۸	۲/۰ $\pm$ ۹۱/۵۳
	سه ماه بعد از مداخله	۱/۰ $\pm$ ۷۱/۳۱	۲/۰ $\pm$ ۸۸/۵۱
نتایج آزمون در آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری		$p < ۰/۰۰۱$	$p = ۰/۰۴۷$

## References:

1. Fritz M, Speroff L. Menopause and perimenopausal transition. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 2011;673-748.
2. Dalal PK, Agarwal M. Postmenopausal syndrome. *Indian journal of psychiatry*. 2015;57(Suppl 2):S222.
3. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA internal medicine*. 2015;175(4):531-9.
4. Freeman E, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*. 2007;10(3):197-214.
5. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *The Journal of nutrition*. 2010;140(7):1380S-5S.
6. Lucas RA, Ganio MS, Pearson J, Crandall CG. Brain blood flow and cardiovascular responses to hot flashes in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2013;20(3).
7. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flashes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecological Endocrinology*. 2009;25(5):303-14.
8. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health and Quality of Life outcomes*. 2005;3(1):47.
9. Teede HJ, Vincent A. Hormone therapy: where are we now? *Australian family physician*. 2011;40(5):280.
10. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *Bmj*. 2006;332(7544):752-60.
11. Carlezon WA, Mague SD, Parow AM, Stoll AL, Cohen BM, Renshaw PF. Antidepressant-like effects of uridine and omega-3 fatty acids are potentiated by combined treatment in rats. *Biological psychiatry*. 2005;57(4):343-50.
12. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin M-J, Dodin S. Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Menopause*. 2009;16(2):357-66.
13. Brocardo PS, Budni J, Kaster MP, Santos AR, Rodrigues ALS. Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Neuropharmacology*. 2008;54(2):464-73.
14. Gaweesh SS, Abdel-Gawad MM, Nagaty AM, Ewies AA. Folic acid supplementation may cure hot flashes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26(9):658-62.
15. Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, AlNouh B, Murad MH, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.

- Journal of general internal medicine. 2014;29(1):204-13. [persian]
16. Lucock M, Green M, Levene M. Methylfolate modulates potassium evoked neurosecretion: evidence for a role at the pteridine cofactor level of tyrosine 3-hydroxylase. *Neurochemical research*. 1995;20(6):727-36.
  17. Moghadam R, Ozgoli G, Molaei B, Hajifaraji M, Soori H, Ghanati K. Effect of omega3 on vasomotor disorders in menopausal women. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2012;15(1):116-126.[persian]
  18. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(12):869-79.
  19. Baghdari N, Akbari A, Ayati S, Emami A, Esmaeili H. Effect of powder of flaxseed on hot flashes in women at the climacteric. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2011;14(1):37-47. [persian]
  20. Nahidi F, Zare E, Mojab F, Majd HA. The effect of Licorice root extract on hot flashes in menopause. *Pajoohandeh Journal*. 2011;16(1):11-7. [persian]
  21. Bani S, Hasanpour S, Rik LF, Hasankhani H, Sharami SH. The Effect of Folic Acid on Menopausal Hot Flashes: A Randomized Clinical Trial. *Journal of caring sciences*. 2013;2(2):131. [persian]
  22. Sadeghi A, Bakhshi M, Behboodi Z, Goodarzi S, Haghani H. Effect of Sage extract on hot flashes in postmenopausal women. *Complementary Medicine Journal of faculty of Nursing & Midwifery*. 2013;2(4):324-35. [persian]

## Comparing the Effect of Omega3 and that of Folic Acid on Menopause-Related Hot Flashes

Jahdi F<sup>1</sup>, Chamani M<sup>\*2</sup>, Neisani Samani L<sup>3</sup>, Haghani H<sup>4</sup>, Mojab F<sup>5</sup>

1. Instructor, PhD Candidate, Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. MSc. Candidate in Midwifery, Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Instructor, PhD Candidate in Medical Education, Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Instructor, PhD in Vital Statistics, Department of Vital Statistics, Faculty of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Instructor, PhD in Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 15 April, 2018; Accepted: 31 October, 2018

### Abstract

**Background:** Hot flashes are the most common symptoms of menopause affecting the social life, mental and psychological states and overall quality of life of women.

**Materials and Methods:** The study was a triple-blind clinical trial. After obtaining written consents, the participants were randomly assigned to three 40-member groups of omega-3 (1000 mg / day), folic acid (1mg / day) and placebo. The data were collected through a demographic questionnaire and daily registration forms to examine the intensity, duration and number of hot flashes experienced by the participants two weeks before the intervention and one, two and three months after the beginning of the intervention. The data were analyzed through descriptive statistics (frequency, percentage frequency, mean and standard deviation) and inferential statistics (Chi-square, Fisher exact, ANOVA and repeated measures ANOVA) using SPSS 22.

**Results:** The mean intensity of hot flashes one month after the intervention was significantly different among the three groups ( $p = 0.045$ ). Two months after the intervention, the results of Scheffe's test showed a significant difference between folic acid and omega-3 groups ( $p = 0.021$ ) and between folic acid and placebo groups in terms of intensity ( $p = 0.008$ ). The mean intensity of hot flashes was lower in the folic acid group than that in the placebo three months after the intervention ( $p = 0.002$ ). The mean duration of hot flashes was significantly different among the three groups two and three months after the intervention ( $p = 0.001$ ). The mean number of hot flashes was lower in the folic acid group than that in the placebo group three months after the intervention ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** In this study, 12 weeks of omega-3, folic acid, and placebo reduced the severity, duration and number of hot flashes, but the reduction was more evident in the folic acid group. Therefore, folic acid can be recommended to be used as the first line of treatment.

**Key words:** menopause, hot flashes, omega-3, folic acid

\*Corresponding author: E.mail: m66.chamani@gmail.com