

مقایسه تاثیر درمانی ترکیب پودر سیاه‌دانه، عصاره برگ ملیس و میوه رازیانه با داروی سیتالوپرام بر روی کنترل علائم یائسگی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۵ ویرایش: ۱۳۹۶/۱۱/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۱۷ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۶/۲۷

زمینه و هدف: با توجه به عوارض سیتالوپرام و مطالعات صورت گرفته در مورد گیاهان دارویی موجود در ایران، هدف این مطالعه تعیین اثر درمانی ترکیب سرشاخه‌های خشک گیاه بادرنجبویه با میوه رازیانه و پودر سیاه‌دانه، بر روی علائم یائسگی در زنان یائسه و مقایسه آن با اثر درمان با سیتالوپرام بود.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی- تصادفی از فروردین ۱۳۹۴ تا مهرماه ۱۳۹۶ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران انجام شده است. ۵۶ زن یائسه مراجعه‌کننده به مراکز آموزشی-درمانی شهر گرگان با شکایت گرگرفتگی در کارآزمایی بالینی با کنترل سیتالوپرام، در یک دوره هشت هفته‌ای بررسی شدند. بیماران در گروه درمانی: گروه ۱ (۲۸ نفر)، ۱۰۰۰ mg (ترکیب شاخه عصاره برگ ملیس، پودر سیاه‌دانه و میوه رازیانه) و گروه ۲ (۱۹ نفر)، ۲۰ mg سیتالوپرام (روزانه یک عدد) درمان را ادامه دادند. پرسشنامه کیفیت زندگی اختصاصی دوران یائسگی (MENQOL) برای بررسی و مقایسه علائم یائسگی در دو گروه استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن در گروه درمان گیاهی ۴۷/۷۸±۵/۳ سال و در گروه سیتالوپرام ۴۶/۴۰±۴/۹ سال بود. در گروه فرآورده ترکیبی تفاوت معناداری در بهبود علائم یائسگی نسبت به گروه سیتالوپرام مشاهده نشد، ولی احساس عصبانیت و خستگی در گروه سیتالوپرام پس از درمان بیشتر می‌باشد (P=۰/۰۳).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که ترکیب گیاهان سیاه‌دانه، عصاره برگ ملیس و میوه رازیانه به‌طور کلی علائم یائسگی را در زنان یائسه کاهش نمی‌دهد و فقط در خصوص کاهش احساس عصبانیت و خستگی بهتر از گروه سیتالوپرام عمل نموده است.

کلمات کلیدی: رازیانه، ملیس، یائسگی، پرسشنامه اختصاصی کیفیت زندگی در یائسگی، سیاه‌دانه.

غلامرضا امین^۱، آرام موسوی^۲
شهره وثوق^۳، زهرا جعفری آذر^۴
مامک شریعت^۵، فدیه حق‌اللهی^۶
شیما افشار^{۷*}

۱- گروه فارماکوکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- داروسازی عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، تهران، ایران.

۳- گروه پروفاتال، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

۴- فارماسیوتیکس، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، تهران، ایران.

۵- پژوهشکده سلامت خانواده، مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۶- پژوهشکده سلامت خانواده، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و لیغصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۷- گروه داروسازی، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

* نویسنده مسئول: گرگان، بلوار جانبازان، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

تلفن: ۰۱۷-۳۲۴۸۰۷۰

E-mail: afshar.shiima@gmail.com

مقدمه

سرتاسر جهان است و این میزان تا سال ۲۰۲۵ به ۱/۱ بیلیون نفر خواهد رسید.^۱

در آمریکا، روزانه ۶۰۰۰ زن به سن یائسگی می‌رسند و در حدود ۵۰ میلیون نفر نیز طی دهه آینده یائسه خواهند شد.^۲ در ایران نیز انتظار می‌رود که در سال ۱۴۰۰، حدود ۵ میلیون زن در سن یائسگی

سنین یائسگی از مهمترین دوران زندگی زنان محسوب می‌شود که حدود ۸۵٪-۵۰ از زنان، علائم مختلف یائسگی را تجربه خواهند کرد. آمار و ارقام بیانگر افزایش روزافزون تعداد زنان یائسه در

است. این کارآزمایی با کد کارآزمایی IRCT2015072622490N2 به ثبت رسید.

نمونه‌ها به صورت تصادفی (یک سوکور) عدم آگاهی مشاور آمار از نحوه تخصیص گروه‌ها تا زمان پایان تجزیه و تحلیل داده‌ها (در دو گروه درمان با پودر سیاه‌دانه و عصاره برگ ملیس و میوه رازیانه (گروه ۱) و گروه سینتالوپرام (گروه ۲) قرار گرفتند. برای تعیین حجم نمونه لازم در سطح معناداری ۰/۰۵ و توان آزمون ۹۰٪ و با فرض حداقل ۴۰٪ تعداد دفعات گرگرفتگی تفاوت کند و از نظر آماری معنادار شود، پس از مقدارگذاری در فرمول ویژه، حجم نمونه در دو گروه ۵۶ نفر برآورد شد.

۵۶ زن یائسه مراجعه‌کننده به مراکز آموزشی درمانی استان گلستان در سال ۱۳۹۴ با داشتن شرایط که شامل قطع قاعدگی به مدت یک سال، عدم استفاده از داروهای هورمونی، داروهای کاهنده قندخون و فشارخون، عدم اعتیاد یا مصرف سیگار، عدم وجود خونریزی واژینال، یائسگی طبیعی نه در اثر عمل جراحی، تجربه حداقل سه بار گرگرفتگی در طول شبانه‌روز، عدم حساسیت به داروهای گیاهی و حداقل سواد خواندن و نوشتن و عدم وجود استرس‌های عاطفی فوت بستگان نزدیک، طلاق، دوری از همسر و فرزندان در یک سال گذشته، وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: ابتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی، اختلال عملکرد تیروئید، انفارکتوس میوکارد، بیماری‌های التهابی حاد یا مزمن بودند. توضیحات لازم در مورد هدف و نحوه انجام مطالعه و نیز نحوه مصرف صحیح داروها توسط یک فرد آموزش دیده به نمونه مورد پژوهش ارائه گردید و در جلسه اول پس از دریافت شرح حال و معاینه کامل به روش در دسترس به‌طور تصادفی با استفاده از سکه در گروه ۱ و سایر نمونه‌ها به‌صورت یک در میان در دو گروه (۱ و ۲) قرار گرفتند و در صورت تمایل به‌مصرف دارو پس از تکمیل فرم رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. از آن‌ها دعوت می‌شد که در روز و ساعت مشخصی به مرکز درمانی مراجعه نمایند و هر مراجعه‌کننده به‌صورت جداگانه بررسی و پرسشنامه‌ها توسط خود زنان تکمیل شده و قرار ملاقات بعدی دو ماه پس از قطع مصرف داروها تعیین شد. توصیه شد در صورت وجود هر نوع عوارضی با پژوهشگر تماس حاصل نمایند. سپس مداخله که شامل مصرف هشت هفته مصرف کپسول ۱۰۰۰ mg گیاه درمانی با

وجود داشته باشند.^۳ برای بسیاری از زنان دوره انتقال به منوپوز یک دوره آزاردهنده در زندگی است که اغلب با کاهش سلامتی جسمی و روانی همراه است. این علائم ممکن است شامل نشانه‌های اوزوموتور (مانند گرگرفتگی و تعریق شبانه)، اختلالات خلقی و اختلالات خواب، سردرد و یا تغییر در فعالیت جنسی باشد یک زن ممکن است هیچکدام از این علائم را تجربه نکند و یا فقط یکی یا چند و یا حتی همه آن‌ها را تجربه کند. شدت علائم نیز ممکن است در بین افراد مختلف متفاوت باشد. همچنین شدت علائم در یک فرد نیز از یک روز تا روز دیگر نیز بسیار متغیر است و این امر باعث می‌شود که پیش‌بینی علائم غیرممکن و از این‌رو درمان آن بسیار مشکل باشد.^{۴-۶}

احساس گرم شدن ناگهانی تمام بدن (گرگرفتگی)، تعریق شبانه، خشکی واژن و دیس‌پارونی مجموعه‌ای از علائم اصلی یائسگی را تشکیل می‌دهند که وقتی در کنار هم قرار می‌گیرند و در افراد بروز می‌نمایند، سبب ایجاد اختلالات و ناراحتی‌های روانپزشکی به‌ویژه افسردگی در زنان می‌گردد.^۷

از جمله گیاهانی که در طب سنتی از آن‌ها در درمان گرگرفتگی استفاده می‌شود سه گیاه سیاه‌دانه، ملیس (از انواع بادرنجبویه) و رازیانه را می‌توان نام برد. عصاره گیاه ملیس حاوی ترکیباتی مانند فنل پروپانویید گلوکوزید، پلی‌استیلن، فلاونوئید، پلی‌فنوها و فلاون کلیکوزید است. این ترکیبات در فعالیت ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی دخالت دارد.^۸

با توجه به موفقیت درمان داروی سینتالوپرام با عنوان مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در درمان گرگرفتگی و کم‌عارضه بودن استفاده از این دارو و جایگزین مناسب برای هورمون درمانی در افرادی که منع مصرف استروژن دارد، می‌تواند به‌عنوان گزینه مناسب درمانی مطرح باشد.^۹ از این‌رو هدف این مطالعه بررسی تاثیر درمانی پودر سیاه‌دانه و عصاره برگ ملیس و میوه رازیانه و مقایسه آن با داروی سینتالوپرام بر روی علائم یائسگی می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی-تصادفی از فروردین ۱۳۹۴ تا مهر ۱۳۹۶ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران انجام شده

پایان تجزیه و تحلیل داده‌ها، مسوول آمار از نحوه تخصیص گروه‌های درمانی ناآگاه بودند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS statistical software, version 20 (IBM, Armonk, NY, USA) و آمار توصیفی و استنباطی انجام شد. جهت بررسی ویژگی‌های مشارکت‌کنندگان از آمار توصیفی همچون میانگین، انحراف معیار و جداول توزیع فراوانی استفاده شد. میزان $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد. برای تحلیل و مقایسه پیامد کیفی بین گروهی از Fisher's exact test و Chi-square test و پیامدهای کمی با توجه به نرمالیتی توزیع داده‌ها از Student's t-test استفاده شد.

یافته‌ها

از ۵۶ نمونه مورد بررسی، ۲۸ نفر در گروه درمان گیاهی و ۱۹ نفر در گروه درمان سیتالوپرام درمان را به مدت دو ماه ادامه دادند. از بین افراد مصرف‌کننده گروه ۲ (سیتالوپرام)، ۹ نفر دارو را به‌علی‌مانند بی‌حوصلگی و بروز عوارضی مانند تهوع و استفراغ قطع نمودند که این افراد از مطالعه خارج شدند. در نتیجه تعداد افراد مصرف‌کننده در این گروه به ۱۹ نفر رسید. میانگین سن در گروه درمان گیاهی $47/78 \pm 5/3$ سال و در گروه سیتالوپرام $47/40 \pm 4/9$ سال بود که آزمون آماری Student's t-test این اختلاف را در دو گروه معنادار نشان نداد ($P = 0.362$)، سایر متغیرهای کمی مورد بررسی (وزن، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، تعداد فرزند زنده، سن منارک و سن یائسگی) نیز در دو گروه مورد بررسی با Student's t-test اختلاف معناداری را نشان نداد ($P > 0.05$).

متغیرهای کیفی مورد بررسی (سطح تحصیلات و وضعیت اقتصادی عنوان شده توسط بیمار) نیز با Chi-square test اختلاف معناداری را در دو گروه نشان نداد ($P > 0.05$)، به‌عبارتی دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک کمی و کیفی بررسی شده همگن بودند (جدول ۱). متغیرهای کیفی مورد بررسی در خصوص علائم در زنان یائسه در جدول ۲ به تفکیک فراوانی آن در دو گروه ۱ و ۲ بررسی و با Chi-square test مورد مقایسه قرار گرفته است. نتایج این جدول نشان می‌دهد که عدم تطابق و همگنی بین دو گروه از نظر علائم پیش از شروع درمان به‌طور معناداری احساس کم حوصلگی و احساس پف آلودگی در گروه ۱ پیش از درمان بیشتر بوده است. به

ترکیب پودر سیاه‌دانه (۴۰۰ mg) و عصاره برگ ملیس و میوه رازیانه (۳۰۰ mg از هر ترکیب) و یا سیتالوپرام (۲۰ mg) روزانه یک عدد پس از صبحانه به ترتیب در دو گروه درمانی یک و دو شروع شد. هر دو نمونه برگ ملیس و میوه رازیانه به آزمایشگاه واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد منتقل شده و به کمک آسیاب پودر شدند. گیاه آسیاب شده را با کمک ترازوی دیجیتال وزن کرده و یک سوم آن در پرکولاتور یک لیتری منتقل گردید و با حلال اتانول ۷۰٪ سه بار و با فاصله زمانی حداقل هفت روز عصاره گیری گردید. سپس عصاره‌ها با کمک دستگاه روتاری (دمای $40^{\circ}C$) تغلیظ شدند و عصاره‌های حاصل در زیر هود و دستگاه آون خشک گردیده و توزین شدند و سپس به شکل کپسول تهیه شد. در خصوص آماده‌سازی داروهای گیاهی، برگ ملیس و میوه رازیانه مرغوب در آزمایشگاه فارماکوگنوزی واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد تهران عصاره‌گیری شد. میوه سیاه‌دانه جداگانه پودر گردید. عصاره اتانولی برگ ملیس و میوه رازیانه استخراج و خشک شد و به کمک آسیاب پودر شدند و با پودر سیاه دانه مخلوط گردید و سپس به شکل کپسول تهیه شد. دوز داروی سیتالوپرام ۲۰ mg که حداقل دوز موثر می‌باشد و مدت استفاده از آن نیز حداقل زمان مناسب برای اثر لازم در نظر گرفته شده است.^{۱۰}

پرسشنامه مورد استفاده پرسشنامه کیفیت زندگی اختصاصی دوران یائسگی The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)، طراحی شده توسط Hilditch و همکاران در دانشگاه تورنتو کانادا بود که کیفیت زندگی را با ۲۹ سوال در چهار حیطه وازوموتور، روانی-اجتماعی، جسمی و حیطه فعالیت جنسی می‌سنجد.^{۱۱} در مطالعه Abedzadeh و همکاران روایی و پایایی آن در بسیاری از مطالعات بالینی و اپیدمیولوژی تأیید شده است، استفاده گردید.^{۱۲}

سوالات مورد بررسی در پرسشنامه که شامل حیطه‌های وازوموتور (سه سوال)، حیطه روانی-اجتماعی (هفت سوال)، جسمی (۱۶ سوال) و جنسی سه سوال بود. همچنین ابزار دیگر پژوهش شامل پرسشنامه‌ی داده‌های دموگرافیک شامل سن، سن آخرین قاعدگی، تعداد فرزندان، میزان تحصیلات، وضعیت اقتصادی، وضعیت اشتغال، وضعیت تاهل و میزان شاخص توده بدنی بود. پرسشنامه علائم یائسگی پیش و پس از درمان (هشت هفته)، تکمیل شد. تا

جدول ۱: بررسی مشخصات دموگرافیک در دو گروه درمانی

متغیر (میانگین±انحراف معیار)	گروه	درمان دارویی	پلاسبو	P
سن (سال)	۵/۳±۴۷/۷۸	۴۶/۴۰±۴/۹	۰/۳۶۲*	
وزن (kg)	۱۱/۲۶±۷۱/۸۳	۷/۹±۶۷/۲۰	۰/۱۲۱*	
شاخص توده بدنی	۴/۵±۲۸/۶۵	۴±۲۶/۱۷	۰/۰۵۸*	
تعداد حاملگی	۱/۵±۳/۸۵	۱/۴±۳/۷۰	۰/۷۲۵*	
تعداد زایمان	۱/۵±۳/۷۸	۱/۴±۳/۷۰	۰/۸۴۹*	
تعداد فرزند زنده	۱/۴±۳/۶۴	۱/۴±۳/۷۰	۰/۸۹۳*	
سن منارک	۰/۷±۱۲/۶۷	۰/۶±۱۳/۰۵	۰/۰۹۲*	
سن یائسگی (سال)	۵/۳±۴۷/۷۸	۴۶/۴۰±۴/۹	۰/۳۶۲*	
وضعیت تحصیلی تعداد(درصد)				
بی سواد و ابتدایی	۲۳(۸۲)	۱۹(۹۵)	۰/۳۴۹**	
راهنمایی	۳(۱۱)	۱(۵)		
دبیرستان و دیپلم	۲(۷)	۰		
وضعیت اقتصادی تعداد(درصد)				
ضعیف	۱۸(۶۴)	۹(۴۵)	۰/۱۱۹***	
متوسط	۸(۲۹)	۱۱(۵۵)		
خوب	۲(۷)	۰		

* Independent samples t-test ** Fisher's exact test *** Chi-square test P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

درمان گیاهی در زمینه کاهش احساس پف کردن پس از درمان تأثیری نداشته است.

بحث

با توجه به نتایج این پژوهش، به نظر می رسد مصرف فرآورده ترکیبی گیاهی (پودر سیاه دانه و عصاره برگ ملیس و میوه رازیانه) به مدت هشت هفته در کاهش گرگرفتگی و سایر علائم یائسگی تأثیری نداشته و این تأثیر مشابه گروه درمانی سیتالوپرام است. به نظر می رسد فرآورده ترکیبی گیاهی فقط در خصوص کاهش احساس عصبانیت و خستگی بهتر از گروه سیتالوپرام عمل نموده است. جهت قضاوت دقیق تر در این زمینه لازم است بررسی های با حجم نمونه بیشتر با اندازه گیری شدت علائم انجام گیرد. در زمینه اثربخشی ترکیب گیاهان سیاه دانه، برگ ملیس و میوه رازیانه بر روی گرگرفتگی تاکنون

ترتیب احساس کم حوصلگی در ۲۵ (۸۹٪) گروه درمان یک در مقابل ۱۲ (۶۰٪) گروه دو پیش از درمان گزارش شد. همچنین احساس ورم کردن در ۱۵ (۵۴٪) گروه یک در مقابل ۵ (۲۵٪) از گروه دو گزارش شد که Chi-square test این اختلافها را در دو گروه معنادار نشان داد. (به ترتیب با P=۰/۰۱۷ و P=۰/۰۱۴) یافته های جدول ۳ نشان می دهد که پس از درمان، احساس عصبانیت و خستگی در گروه دو بیشتر می باشد (P=۰/۰۳) و احساس کم حوصلگی در گروه یک پس از درمان نیز بیشتر از گروه دو می باشد (P=۰/۰۴۱). لازم به ذکر است پیش از درمان هم این علامت در گروه درمان یک بیشتر بود. به نظر می رسد درمان گیاهی در این خصوص موثر عمل نکرده است و تفاوتی در کاهش فراوانی افراد مبتلا اتفاق نیافتاده است. همچنین احساس ورم کردن (پف کردن) پس از درمان نیز در گروه یک بیشتر بود (P=۰/۰۰۷) که پیش از درمان هم این احساس در گروه یک بیشتر بوده است (P=۰/۰۱). به نظر می رسد

مطالعه‌ای در ایران انجام نشده است. ولی نتایج مطالعه کنونی نشان داد که کاهش احساس عصبانیت و خستگی با مصرف فرآورده ترکیبی گیاهی بیشتر از گروه سیتالوپرام می‌باشد. در مطالعه‌ای که De Leo و همکاران، در مورد اثر محصولات گیاهی فیتواستروژنی بر روی علائم

جدول ۲: مقایسه فراوانی هر یک از سوالات در حیطه‌های وازوموتور، روانی-اجتماعی و جنسی در زنان یائسه پس از درمان در دو گروه گیاه‌درمانی (گروه ۱) و دارو درمانی (سیتالوپرام، گروه ۲)

علائم	گروه	درمان دارویی تعداد(درصد)	پلاسبو تعداد(درصد)	P
		تعداد: ۲۸ نفر	تعداد: ۱۹ نفر	
وازوموتور				
گرگرفتگی		۲۸(۱۰۰)	۱۹(۹۵)	۰/۲۳۳*
تعریق شبانه		۲۸(۱۰۰)	۱۹(۹۵)	۰/۲۳۳*
عرق کردن		۲۷(۹۶)	۱۹(۹۵)	۰/۸۰۷*
روانی				
ناراضی بودن از زندگی شخصی		۰	۰	-
احساس عصبانیت یا نگرانی		۰	۲(۱۰)	۰/۰۸۷**
احساس کم شدن حافظه		۰	۰	-
سستی در انجام کارهای معمولی		۰	۱(۵)	۰/۲۳۳**
احساس افسردگی		۵(۱۸)	۲(۱۰)	۰/۴۴۷**
احساس کم حوصلگی		۲۵(۸۹)	۱۲(۶۰)	۰/۰۱۷*
احساس نیاز به تنهایی		۱(۴)	۰	۰/۳۹۳**
علائم جسمی				
نفخ شکم		۰	۱(۵)	۰/۲۳۳**
درد در ماهیچه‌های و مفاصل		۱(۳/۵)	۰	۰/۳۹۳**
احساس خستگی و افسردگی		۱(۳/۵)	۱(۵)	۰/۸۰۷**
مشکلات خواب		۵(۱۸)	۲(۱۰)	۰/۴۴۷**
درد در پشت گردن یا سر		۰	۰	-
کاهش قدرت بدنی		۰	۱(۵)	۰/۲۳۳**
کم طاقت شدن		۰	۰	-
احساس کمبود انرژی		۱(۳/۵)	۰	۰/۳۳۳**
خشکی پوست		۲(۷)	۱(۵)	۰/۷۶۲**
افزایش وزن		۰	۰	-
افزایش موی صورت		۰	۰	-
تغییر در ظاهر بافت و یا حالت پوست		۰	۰	-
احساس ورم کردن (پف کردن)		۱۷(۶۱)	۵(۲۵)	۰/۰۱۴**
کمر درد		۱۵(۵۴)	۸(۴۰)	۰/۳۵۳**
تکرر ادرار		۰	۰	-
بی‌اختیاری ادرار		۰	۱(۵)	۰/۲۳۳**
علائم جنسی				
تغییر در تمایلات جنسی		۰	۰	-
خشکی واژن در هنگام مقاربت		۴(۱۴)	۳(۱۶)	۰/۹۴**
اجتناب از نزدیکی		۰	۰	-

* Chi-square test ** Fisher's exact test .P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: مقایسه فراوانی هر یک از سوالات در حیطه‌های وازوموتور، روانی- جسمی و جنسی در زنان یائسه پس از درمان در دو گروه گیاه‌درمانی (گروه ۱) و دارو درمانی (سیتالوپرام، گروه ۲)

P	سیتالوپرام (گروه ۲) تعداد(درصد) تعداد: ۱۹ نفر	گیاه درمانی (گروه ۱) تعداد(درصد) تعداد: ۲۸ نفر	علائم	گروه
وازموتور				
۰/۲۳۳*	۱۹(۹۵)	۲۸(۱۰۰)	گرگرفتگی	
۰/۲۳۳*	۱۹(۹۵)	۲۸(۱۰۰)	تعریق شبانه	
۰/۸۰۷*	۱۹(۹۵)	۲۷(۹۶)	عرق کردن	
روانی				
-	۰	۰	ناراضی بودن از زندگی شخصی	
۰/۰۳۴**	۳(۱۵)	۰	احساس عصبانیت یا نگرانی	
۰/۲۳۳**	۱(۱۵)	۰	احساس کم شدن حافظه	
۰/۲۳۳**	۱(۱۵)	۰	سستی در انجام کارهای معمولی	
۰/۹۴۵**	۳(۱۵)	۴(۱۴)	احساس افسردگی	
۰/۰۴۱*	۱۱(۵۵)	۲۳(۸۲)	احساس کم‌حوصلگی	
۰/۷۶۳**	۱(۵)	۲(۷)	احساس نیاز به تنهایی	
علائم جسمی				
۰/۰۸۷**	۲(۱۰)	۰	نفخ شکم	
۰/۸۰۷**	۱(۵)	۱(۴)	درد در ماهیچه‌های و مفاصل	
۰/۰۳۴**	۳(۱۵)	۰	احساس خستگی و افسردگی	
۰/۴۴۷**	۲(۱۰)	۵(۱۸)	مشکلات خواب	
۰/۳۶۴**	۲(۱۰)	۱(۴)	درد در پشت گردن یا سر	
۰/۲۳۳**	۱(۵)	۰	کاهش قدرت بدنی	
-	۰	۰	کم‌طاقت شدن	
-	۰	۰	احساس کمبود انرژی	
۰/۷۲۴**	۲(۱۰)	۲(۷)	خشکی پوست	
۰/۲۳۳**	۱(۵)	۰	افزایش وزن	
-	۰	۰	افزایش موی صورت	
-	۰	۰	تغییر در ظاهر بافت و یا حالت پوست	
۰/۰۰۷**	۲(۱۰)	۱۸(۶۴)	احساس ورم کردن (پف کردن)	
۰/۴۰۶*	۹(۴۵)	۱۶(۵۷)	کمردرد	
-	۰	۰	تکرر ادرار	
۰/۲۳۳**	۱(۵)	۰	بی‌اختیاری ادرار	
علائم جنسی				
-	۰	۰	تغییر در تمایلات جنسی	
۰/۹۴**	۳(۱۶)	۴(۱۴)	خشکی واژن در هنگام مقاربت	
-	۰	۰	اجتناب از نزدیکی	

* Chi-square test **, Fisher's exact t test P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

دارای عوارض و پیامدهایی می‌باشند، به‌نظر می‌رسد بایستی در این زمینه تحقیقات کامل‌تری انجام گیرد. تاثیر این گیاهان بر روی عوارض طولانی‌مدت یائسگی همچون عوارض استفاده طولانی‌مدت از این داروها نیز باید در نظر گرفته شود.

از نقاط قوت این مطالعه، اجرای کارآزمایی بالینی با تصادفی سازی و کنترل متغیرهای مداخله گروه، تماس مکرر پژوهشگر در خصوص استفاده مرتب از داروها بود. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم ثبت شدت علائم در طول مطالعه اشاره نمود. بنابراین با وجود تلاش فراوان جهت کسب داده‌های دقیق، این مورد از موارد محدودیت‌ها می‌باشد که توصیه به مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر و با بررسی شدت علائم ایجاد شده به‌منظور کسب اطلاعات دقیق‌تر توصیه می‌شود.

مطالعه حاضر نشان داد که ترکیب گیاهان سیاه‌دانه، عصاره برگ ملیس و میوه رازیانه به‌طور کلی علائم یائسگی را در زنان کاهش نمی‌دهد و فقط در خصوص کاهش احساس عصبانیت و خستگی بهتر از گروه سیتالوپرام عمل نموده است.

سپاسگزاری: این مطالعه حاصل پایان‌نامه برای دریافت دوره دکترای عمومی داروسازی تحت عنوان "بررسی مقایسه تاثیر کپسول حاوی عصاره ملیس و رازیانه به همراه پودر سیاه‌دانه در مقایسه با سیتالوپرام در کاهش گرگرفتگی زنان یائسه" مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد علوم دارویی تهران در سال ۱۳۹۴ به کد ۱۳۹۴،۱۰ بوده است که در دانشگاه علوم پزشکی استان گلستان انجام شده است.

یائسگی انجام دادند، ترکیب عصاره برگ‌های گیاه مریم گلی با علف یونجه (Alfalfa)، مشاهده شد که پس از سه ماه استفاده مداوم از این دارو کاهش علائم یائسگی رخ داده است. از این تحقیق نتیجه‌گیری شد که فیتواستروژن‌های موجود در این گیاهان ممکن است به‌دلیل اثرآنتی‌دوپامینرژیک خفیف بر روی سیستم اعصاب مرکزی و با تاثیر بر روی نوروترانسمیترها باعث کاهش علائم یائسگی شوند.^{۱۳}

همچنین آرام بخشی خفیف و ضد اضطرابی گیاه ملیس در مطالعه‌ای بر روی موش مورد تایید قرار گرفته است که به‌نظر می‌رسد اثرات آرام‌بخشی و تسکین‌دهندگی آن به‌علت اثرات مهارکنندگی آنزیم کولین‌استراز با اتصال به گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی استیل‌کولین می‌باشد.^{۱۴-۱۶} در رابطه با درمان علائم یائسگی با داروهای غیرهورمونی، امروزه توجه به سمت مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین می‌باشد.^{۱۷} در مطالعه Albertazzi، مهارکننده‌های انتخابی سروتونین را جایگزین مناسبی برای هورمون درمانی می‌دانند که منجر به کاهش ۶۰ درصدی گرگرفتگی می‌شود.^{۱۸} ولی در این مطالعه مصرف فرآورده ترکیبی گیاهی (پودر سیاه‌دانه و عصاره برگ ملیس و میوه رازیانه) به مدت هشت هفته در تخفیف گرگرفتگی و دیگر علائم یائسگی تاثیر درمانی نداشته و این تاثیر مشابه گروه درمانی سیتالوپرام است. به‌نظر می‌رسد دوز و طول مدت استفاده از فرآورده ترکیبی و یا دارو می‌تواند در تاثیرگذاری بر علائم موثر باشد، از این‌رو پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای جامع‌تر با درصد ترکیب بیشتر از فرآورده‌ها، حجم نمونه بیشتر با اندازه‌گیری شدت علائم در طول سه ماه درمان انجام گیرد. همچنین نظر به این که داروهای گیاهی نیز

References

1. Theroux R. Women's decision making during the menopausal transition. *J Am Acad Nurse Pract* 2010;22(11):612-21.
2. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2014;123(1):202-16.
3. Jamshidi Manesh M, Peyrovi H, Jouybary L, Sanagoo A. Womens perception of menopause. *Q J Sabzevar Univ Med Sci* 2010;16(4):196-205. [Persian]
4. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47.
5. Yisma E, Eshetu N, Ly S, Dessalegn B. Prevalence and severity of menopause symptoms among perimenopausal and postmenopausal women aged 30-49 years in Gulele sub-city of Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Womens Health* 2017;17(1):124.
6. Carpenter JS, Byrne MM, Studts JL. Factors related to menopausal symptom management decisions. *Maturitas* 2011;70(1):10-5.
7. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, Grothaus LC, LaCroix AZ, Nekhlyudov L, et al. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. *Maturitas* 2009;62(3):306-10.
8. Hinneburg I, Damiendorman H, Hiltunen J. Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. *Food Chemistry* 2006;97(1):122-9.
9. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12(1):18-26.

10. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 662-4.
11. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996;24(3):161-75.
12. Abedzadeh M, Taebi M, Saberi F, Sadat Z. Quality of life and related factors in menopausal women in Kashan city. *Iran South Med J* 2009;12(1):81-8. Persian.
13. De Leo V, Lanzetta D, Cazzavacca R, Morgante G. Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Minerva Ginecol* 1998;50(5):207-11.
14. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res* 2009;23(8):1075-81.
15. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72(4):953-64.
16. Kennedy DO, Scholey AB. The psychopharmacology of European herbs with cognition-enhancing properties. *Curr Pharm Des* 2006;12(35):4613-23.
17. Panay N, Rees M. Alternatives to hormone replacement therapy for management of menopause symptoms. *Curr Obstet Gynecol* 2005;15(4):259-66.
18. Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *J Br Menopause Soc* 2006;12(1):7-11.

Therapeutic effect of combination of *Nigella sativa*, *Melissa officinalis* extract and fennel fruit with citalopram on menopausal symptoms

Abstract

Received: 04 Feb. 2018 Revised: 11 Feb. 2018 Accepted: 08 Sep. 2018 Available online: 18 Sep. 2018

Gholamreza Amin Ph.D.¹
Aram Mousavi Pharm D.²
Shohreh Vosough M.D.³
Zahra Jafary Azar Ph.D.⁴
Mamak Shariat M.D.⁵
Fedyeh Haghollahi M.Sc.⁶
Shima Afshar Pharm D.^{7*}

1- Department of Pharmacognosy,
School of Pharmacy, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Department of Pharmacy,
Islamic Azad University of
Pharmaceutical Sciences, Tehran,
Iran.

3- Department of Prenatal,
Golestan University of Medical
Sciences, Gorgan, Iran.

4- Department of Pharmaceutics,
Islamic Azad University of
Pharmaceutical Sciences, Tehran,
Iran.

5- Family Health Research Center,
Maternal, Neonatal Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

6- Family Health Research Center,
Valiasr Reproductive Health
Research Center, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

7- Department of Pharmacy,
Taleghani Hospital, Golestan
University of Medical Sciences,
Gorgan, Iran.

*Corresponding author: Taleghani
Hospital, Ganbazan Blvd., Golestan
University of Medical Sciences, Gorgan,
Iran.
Tel: +98- 17- 3248070
E-mail: afshar.shiima@gmail.com

Background: Menopause is a critical and sensitive period and has a common symptom of vasomotor signs, psychologic changes and sleep disorders. With regarding the citalopram complications and effects of Iranian herbs, the aim of this study was to compared the therapeutic effect of the combination of area part of *Melissa officinalis* and fennel fruits extract with *Nigella sativa* powder with citalopram on menopausal symptoms of post-menopausal women.

Methods: This randomized clinical trial was conducted in Islamic Azad University of Pharmaceutical Sciences, Tehran, Iran, from April 2015 to October 2017. 56 postmenopausal women referred to the clinics of Gorgan health centers with the age between 45 and 65 years, natural menopause confirmed by amenorrhea for at least 12 months, discomfort a hot flash were randomized to two treatment groups. Group 1 (28 patients) received 1000 mg (*Melissa officinalis* extract, *Nigella saliva* powder, and fennel fruits) and Group 2 (19 subjects) received 20 mg citalopram in an eight-week course of treatment (1 per day for each group). The frequency of the variables in the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) was compared in the two groups before and post intervention. The questionnaire included of twenty-nine questions in four domains of vasomotor, psycho-social, physical and sexual symptoms.

Results: The mean age in the herbal treatment group was 47.78 ± 5.5 years and in the citalopram group was 46.4 ± 4.9 years, and t-test did not show this difference in two groups ($P=0.362$). There was no significant difference in the improvement of menopausal symptoms compared to the citalopram group in the combined product group, but the feeling of anger and fatigue in the citalopram group was greater after treatment ($P=0.03$).

Conclusion: The present study showed that the combination of *Nigella Sativa*, *Melissa officinalis* extract, and fennel fruits generally do not reduce menopausal symptoms in postmenopausal women, and it's just the feeling of anger and fatigue has been better than the citalopram group.

Keywords: foeniculum volgares, melissa officinalis, menopause, Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL), nigella sativa.