

بررسی نقش میزان فلاونوئیدهای دریافتی از رژیم غذایی در خطر ابتلاء به اندومتريوز در زنان ایرانی

سمانه يوسفلو^۱، دکتر شهیده جهانیان سادات محله^{۲*}، دکتر آزاده متقی^۳،
دکتر انوشیروان کاظم نژاد^۴

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه تغذیه، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های قلب و عروق، پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴. استاد گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۰۷

خلاصه

مقدمه: فلاونوئیدها شامل تعداد زیادی از ترکیبات پلی فنولیک با منشأ گیاهی هستند که دارای اثر آنتی اکسیدانی، آنتی-استروژنی، آنتی موتاسیون و آنتی پرولیفراتیو هستند. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط اندومتريوز با میزان فلاونوئید دریافتی از رژیم غذایی در زنان ایرانی مراجعه کننده به بیمارستان آرش تهران انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی در طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ بر روی ۷۸ زن مبتلا به اندومتريوز که تأیید لاپاروسکوپی شده بودند و ۷۸ زن سالم در بیمارستان آرش تهران انجام شد. اطلاعات مربوط به رژیم غذایی افراد در طی یک سال قبل از مصاحبه توسط پرسشنامه ۱۴۷ آیتمی بسامد خوراک (FFQ) تکمیل گردید. برای تعیین نوع و میزان فلاونوئیدها در هر ۱۰۰ گرم از هر آیتم غذایی از جدول ترکیبات غذایی USDA استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کای دو، تی مستقل، من ویتنی و رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بعد از تعدیل اثر متغیرهای مخدوشگر، افراد با دریافت بالای فلاونوئید توتال ($p=0/001$) شانس کمتری برای ابتلاء به اندومتريوز نشان دادند. در بین زیرگروه‌های فلاونوئید تنها مصرف فلاوانون ($p=0/004$) با خطر ابتلاء به اندومتريوز ارتباط داشت. در مقایسه بین گروه‌های مختلف غذایی، تنها مصرف فلاونوئید موجود در لبنیات ($p=0/002$)، ادویه ($p=0/001$) و میوه ($p=0/004$) در گروه بیماران مبتلا به اندومتريوز به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به تأثیر فلاونوئیدها بر روی عوامل مؤثر بر پاتوژنز اندومتريوز، مصرف بالای فلاونوئیدها می‌تواند در پیشگیری و کنترل اندومتريوز نقش داشته باشد، بنابراین مشاوره و آموزش به این بیماران در زمینه فواید مصرف فلاونوئیدها ضروری به نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: اندومتريوز، پرسشنامه بسامد خوراک، رژیم غذایی، فلاونوئیدها

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شهیده جهانیان سادات محله؛ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. تلفن: ۸۲۸۸۴۸۲۶-۰۲۱؛ پست الکترونیک: shahideh.jahanian@modares.ac.ir

مقدمه

اندومتريوز، يك بيماری التهابی و مزمن می‌باشد كه با حضور غدد و استروما آندومتر در خارج از حفره رحم تعريف می‌شود (۱). امروزه میزان بروز اندومتريوز در بين جوامع مختلف در حال افزایش است؛ به طوری كه تخمین زده می‌شود ۲۲-۲٪ زنان بدون علامت و ۵۰-۳۵٪ افراد نابارور به این بيماری مبتلا هستند (۱). به رغم این آمار، شیوع دقیق این بيماری مشخص نیست، زیرا ابزارهای غیرتهاجمی دقیق برای تشخیص اندومتريوز وجود ندارد و همچنین این بيماری در برخی از موارد، بدون علامت است.

اندومتريوز به عنوان یکی از علل مهم درد لگنی، دیسمنوره، دیسپارونی، منوراژی و نازایی به شمار می‌رود كه می‌تواند منجر به کاهش کیفیت زندگی افراد و مشکلات فردی و زناشویی شود (۲، ۳).

این بيماری يك اختلال وابسته به هورمون می‌باشد؛ به طوری كه استروژن یکی از تعدیل‌کننده‌های مهم در پاتوژنز این بيماری به حساب می‌آید. تولید استروژن موضعی همراه با استروژن در گردش باعث تحریک تکثیر آندومتر نابجا و در نتیجه منجر به اندومتريوز می‌شود. عوامل مختلف ژنتیکی، هورمونی، قاعدگی رتروگرید^۱، عوامل محیطی و سبک زندگی، از جمله عللی هستند كه ادعا می‌شود در ایجاد این بيماری دخيل هستند (۴).

نتایج مطالعات متعدد بیانگر نقش متفاوت تغذیه، بارداری، فعالیت فیزیکی، شاخص توده بدنی، مصرف سیگار و الكل و OCP (قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری) در پیشگیری و کاهش علائم مرتبط با اندومتريوز می‌باشد (۵-۷).

رژیم غذایی، به عنوان یکی از اجزای مهم سبک زندگی، می‌تواند از طریق مسیرهای متعدد، از جمله اثر بر سیستم التهابی، متابولیسم پروستاگلاندین‌ها، عوامل اکسیدان، انقباض عضلات صاف، عملکرد سیستم ایمنی و اثرات استروژنی، در بروز اندومتريوز دخيل باشد (۸).

مطالعات اخیر بیانگر اهمیت نقش رژیم غذایی بر خطر ابتلاء به اندومتريوز می‌باشد، ولی مطالعات مختلف نتایج ضدونقیضی را گزارش می‌کنند؛ به طور مثال در مطالعه

¹ Retrograde menstruation

پارازینی و همکاران (۲۰۰۴) افزایش مصرف میوه و سبزی با کاهش خطر ابتلاء به اندومتريوز و در مطالعه ترابرت و همکاران (۲۰۱۱) با افزایش خطر ابتلاء به اندومتريوز همراه بود (۹، ۱۰). از طرفی با توجه به نوع فرهنگ، آداب و رسوم، مذهب و آب‌وهوا در کشورهای مختلف؛ نوع تمایلات غذایی، طرز طبخ غذا و رژیم غذایی آن‌ها با هم متفاوت است و این مسئله می‌تواند با شیوع متفاوت اندومتريوز در جوامع مختلف مرتبط باشد. از این رو ضرورت بررسی نقش رژیم غذایی بر خطر ابتلاء به اندومتريوز در کشور ما بیشتر احساس می‌شود.

در سال‌های اخیر علاقه زیادی به مطالعه در مورد اثرات بالقوه فلاونوئیدهای غذایی بر روی سلامتی مشاهده شده است. فلاونوئیدها شامل تعداد زیادی از ترکیبات پلی‌فنولیک هستند كه به وفور در غذاها و نوشیدنی‌های با منشأ گیاهی (مانند میوه، سبزی، حبوبات، چای، کاکائو، دانه‌های روغنی، ادویه) یافت می‌شوند (۱۲).

با توجه به ویژگی‌های ساختاری، فلاونوئیدها را می‌توان به شش زیرگروه: آنتوسیانیدین^۲، فلاوان-تری-اول^۳، فلاوانون^۴، فلاون^۵، فلاونول^۶ و ایزوفلاونوئید^۷ تقسیم کرد كه هر زیرگروه در انواع مختلف غذا و نوشیدنی در مقادیر مختلف یافت می‌شود (۱۱).

برخی از انواع فلاونوئیدها مانند ایزوفلاونین می‌توانند در محیط‌های با سطح استروژن بالا مانند سرطان آندومتر و یا اندومتريوز دارای خاصیت آنتی‌استروژنیک باشند و به گیرنده استروژن باند شوند و مانع از اتصال استروژن اندوژن به گیرنده آن شوند، در نتیجه می‌توانند خطر ابتلاء به اندومتريوز را کاهش دهند (۱۲-۱۵).

مطالعه در مدل‌های حیوانی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد كه بسیاری از فلاونوئیدها دارای اثر ضدالتهابی هستند و می‌توانند باعث القای تمایز و آپاپتوز و همچنین مهار آنژیوژنز و تکثیر سلولی شوند (۱۶). این ترکیبات دارای اثر آنتی‌اکسیدانی، ضدانقادی، آنتی‌آلرژیک، آنتی‌موتاسیون و آنتی‌پرولیفراتیو نیز هستند (۱۹-۱۶)؛ از

² anthocyanidin

³ flavan-3-ols

⁴ flavanones

⁵ flavones

⁶ flavonols

⁷ isoflavonoid

طرفی با توجه به ماهیت التهابی اندومتربوز و تأثیر عوامل اکسیدان و هورمونال در پاتوژنز این بیماری، به نظر می‌رسد که فلاونوئیدها بتوانند از این طریق در کاهش خطر ابتلاء به این بیماری مؤثر باشند.

بر اساس بررسی‌های انجام شده، تاکنون هیچ مطالعه‌ای تأثیر مصرف فلاونوئیدهای رژیم غذایی و خطر ابتلاء به اندومتربوز را بررسی نکرده است، بنابراین نیاز به مطالعات دقیق‌تر برای روشن شدن نقش فلاونوئیدهای رژیم غذایی و خطر پیدایش و پیشرفت اندومتربوز احساس می‌شود، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط اندومتربوز با میزان فلاونوئیدهای دریافتی از رژیم غذایی در زنان ایرانی مراجعه کننده به بیمارستان آرش تهران بین سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ انجام شد.

روش کار

این مطالعه مورد شاهده طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ بر روی ۱۵۶ زن مراجعه کننده به درمانگاه لاپاروسکوپی بیمارستان آرش تهران انجام شد. پیش از انجام مطالعه، حجم نمونه بر اساس نتایج مطالعه پایلوتی که بر روی ۲۰ نفر مبتلا به اندومتربوز و ۲۰ فرد سالم انجام شد، با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۹٪ و توان آزمون ۹۰٪، ۶۸ نفر برای هر یک از دو گروه مورد و شاهد تعیین شد که با احتساب ۱۵٪ ریزش، ۷۸ نفر در هر گروه و در مجموع ۱۵۶ نفر تعیین شد.

این مطالعه پس از کسب موافقت از کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی (IR.TMU.REC.1395.358) و تأیید معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس و انجام کارهای اداری اخذ مجوزهای لازم از مسئولان بیمارستان جامع بانوان آرش انجام گرفت. از تمام افراد جهت شرکت در مطالعه رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه گرفته شد و به آن‌ها اطمینان داده شد که اطلاعات پرسشنامه محرمانه خواهد ماند.

در ابتدا از میان افرادی که تحت لاپاروسکوپی قرار گرفته بودند، ۷۸ نفر از افرادی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و اندومتربوز آن‌ها با لاپاروسکوپی و تأیید هیستولوژیک نمونه تأیید شده بود، در گروه مورد قرار گرفتند. گروه کنترل نیز شامل ۷۸ زن فاقد یافته‌های

مرتبط با اندومتربوز در لاپاروسکوپی و سایر بیماری‌های وابسته به استروژن مانند میوم یا هیپرپلازی و یا PCOS بودند که تنها به علت لاپاروسکوپی تشخیصی و یا وجود کیست ساده و یا درموئید، تحت لاپاروسکوپی قرار گرفته بودند. نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام شد. دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی و انرژی دریافتی همسان بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بین ۱۸-۴۹ سال، عدم وجود حادثه استرس‌زا در سه ماه اخیر، نداشتن عقب‌ماندگی ذهنی، عدم وجود بیماری‌های مزمن مؤثر بر رژیم غذایی مانند دیابت، چربی خون، نژاد ایرانی، عدم حاملگی، عدم مصرف داروهای مؤثر بر اشتها و جذب مواد غذایی و مولتی ویتامین بود.

در ابتدا تمام شرکت‌کنندگان به یک چک لیست که شامل سؤالاتی در زمینه وضعیت فردی- باروری مانند سن، وضعیت اجتماعی- اقتصادی، وضعیت اشتغال، قومیت، تحصیلات، مصرف سیگار، تعداد بارداری، تعداد زایمان، سابقه سقط و سابقه نازایی بود، پاسخ دادند. برای تمام شرکت‌کنندگان پرسشنامه روا و پایایی ۱۴۷ آیتمی بسامد خوراکی (FFQ)^۱ (۲۰) که شامل اطلاعات مربوط به رژیم غذایی در یک سال قبل از مصاحبه می‌باشد، توسط محقق تکمیل گردید. این پرسشنامه شامل فهرستی از اقلام غذایی معمول با اندازه سروینگ (واحد) استاندارد و یا مقداری که به‌طور معمول برای مردم کشور ما آشناتر است، می‌باشد. از شرکت‌کنندگان خواسته شد که بسامد مصرفشان را در مورد هر قلم از مواد غذایی پرسشنامه در طول سال گذشته بر حسب روز، هفته، ماه و یا سال گزارش کنند. بسامد گزارش شده با توجه به سروینگ مشخص برای هر آیتم غذایی، به دریافت روزانه بر حسب گرم تبدیل شد. برای تعیین نوع و میزان فلاونوئیدها در هر ۱۰۰ گرم از هر آیتم غذایی، از جدول ترکیبات غذایی (USDA)^۲ استفاده شد و در نهایت میزان انواع فلاونوئید موجود در ۹ گروه غذایی (لبنیات، میوه، سبزی، غلات، حبوبات، مغز و دانه‌های روغنی، نوشیدنی‌ها، شیرینی‌جات و ادویه) تعیین شد. همچنین

¹ Food Frequency Questionnaire

² United States Department of Agriculture

رگرسیون لجستیک چندمتغیره با تعدیل اثر سن، انرژی دریافتی و شاخص توده بدنی استفاده گردید؛ بدین منظور افراد مورد بررسی بر مبنای سهک دریافت فلانوئیدها در گروه کنترل در سه گروه (سهک اول به عنوان مصرف پایین، سهک دوم مصرف متوسط و سهک سوم مصرف بالا) طبقه‌بندی شدند و افراد مبتلا به اندومتریوز بر مبنای نقطه برش دریافت فلانوئید در گروه کنترل سهک‌بندی شدند. سهک اول دریافت فلانوئید (مصرف پایین فلانوئیدها) به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شد و نسبت شانس سهک‌های دیگر نسبت به آن محاسبه گردید. میزان p کمتر از $0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بین دو گروه از نظر سن، تحصیلات، شغل، شاخص توده بدنی، درآمد و روش پیشگیری از بارداری اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱) ($p > 0/05$).

میزان کل فلانوئیدهای دریافتی هر فرد از جمع میزان شش زیرگروه فلانوئید محاسبه گردید (۱۱). افرادی که میزان انرژی دریافتی کمتر از ۶۷۰ یا بیشتر از ۴۳۰۰ داشتند، از مطالعه حذف شدند.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. مقادیر کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و مقادیر کیفی به صورت تعداد (درصد) بیان شدند. در مورد متغیرهای کمی، ابتدا توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف بررسی شد. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه بیماران مبتلا به اندومتریوز و افراد سالم در صورت نرمال بودن داده‌ها از آزمون تی مستقل و در غیر این صورت از آزمون من‌ویتنی و جهت ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده شد. همچنین جهت بررسی ارتباط بین دریافت انواع فلانوئیدها با اندومتریوز و همچنین روند معنی‌داری در سهک‌های دریافت فلانوئید، از آزمون

جدول ۱- مقایسه ویژگی‌های فردی و جمعیت‌شناختی در بین گروه مورد و شاهد

گروه	مورد	شاهد	سطح معنی‌داری	
سن**	۶/۵۶±۳۱/۰۱	۶/۷۰±۲۹/۳۵	۰/۱۳	
تحصیلات*	بالتر از دیپلم زیر دیپلم	۴۲ (۵۳/۸۴) ۳۶ (۴۶/۱۵)	۳۶ (۴۶/۷۵) ۳۹ (۵۰/۶۵)	۰/۵۸
شغل*	خانه‌دار کارمند	۶۰ (۹۲/۷۶) ۱۸ (۲۳/۰۸)	۶۵ (۸۸/۴۱) ۱۲ (۱۵/۸۵)	۰/۲۰
شاخص توده بدنی*	کمتر از ۱۸/۵ ۱۸/۵-۲۴/۹ بیش از ۲۵	۷ (۹۷/۸) ۳۹ (۵۰) ۳۲ (۴۱/۰۲)	۸ (۱۰/۳۹) ۴۰ (۵۱/۲۸) ۲۷ (۴۶/۵۵)	۰/۹۶
درآمد**	۲/۱۹±۱/۲۳	۲/۱۸±۱/۰۷	۰/۵۲	
روش پیشگیری از بارداری*	هورمونی غیرهورمونی	۱۲ (۱۵/۳۸) ۶۶ (۸۴/۶۱)	۱۰ (۱۲/۹۹) ۶۷ (۸۷/۰۱)	۰/۲۴

متغیرهای کمی بر اساس میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) گزارش شدند. *آزمون کای دو، **آزمون تی تست

($p=0/01$) و میوه ($p=0/04$) در گروه بیماران مبتلا به اندومتریوز به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود.

مقایسه میانگین مصرف فلانوئید توتال به تفکیک انواع گروه‌های غذایی در بین گروه مورد و شاهد در جدول ۲ نشان داده شده است. در بین گروه‌های مختلف غذایی، تنها مصرف فلانوئید موجود در لبنیات ($p=0/02$)، ادویه

جدول ۲- مقایسه انرژی دریافتی و میزان مصرف فلاونوئیدهای موجود در هر گروه غذایی در گروه مورد و شاهد

گروه‌های غذایی	مورد*	شاهد*	سطح معنی‌داری
انرژی دریافتی	۵۹۵/۸۴±۲۴۵۴/۳۲	۶۲۵/۸۲±۲۵۵۵/۷۰	۰/۳۰
لبنیات	۲/۲۹±۳/۹۶	۲/۷۰±۵/۰۹	**۰/۰۲
میوه	۲۹/۱۵±۵۳/۹۳	۳۶/۱۴±۶۵/۹۹	۰/۰۳
غلات	۶/۰۷±۶/۶۲	۵/۷۳±۸/۵۳	۰/۹۴
ادویه	۳۱/۷۱±۹۴/۴۸	۴۵/۴۷±۱۱۵/۷۱	**۰/۰۰۱
حبوبات	۱۷/۹۵±۳۲/۰۹	۲۳/۹۵±۳۷/۵۲	۰/۹۴
مغزها و دانه‌های روغنی	۴/۰۹±۱۰/۶۶	۴/۰۷±۱۰/۴۰	۰/۹۴
سبزیجات	۴/۳۲±۹/۳۶	۴/۲۲±۱۰/۰۲	۰/۹۵
نوشیدنی‌ها	۲۱/۶۷±۲۸/۶۷	۲۴/۸۲±۳۰/۳۳	۰/۹۵
شیرین کننده‌ها	۰/۲۸±۰/۲۲	۰/۲۹±۰/۲۸	۰/۲۴
مجموع	۷۸/۵۹±۲۶۵/۳۵	۹۴/۱۱۵±۳۲۱/۸۵	**۰/۰۰۱

* داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. ** آزمون من‌ویتنی، برای سایر متغیرها از آزمون تی مستقل استفاده شد.

نسبت شانس برای اندومتريوز در سهک‌های مختلف با تعديل اثر سن، شاخص توده بدنی و انرژی دریافتی در جدول ۳ نشان داده شده است. دریافت فلاونوئید توتال ارتباط آماری معنی‌داری (p=۰/۰۰۱) (۰/۱۶-۰/۱۸) با خطر ابتلاء به اندومتريوز داشت، (OR: ۰/۱۷ CI: ۰/۹۵) با خطر ابتلاء به اندومتريوز داشت.

این ارتباط معنی‌دار تنها در سهک فوقانی (۰/۱۳-۰/۶۵) (OR: ۰/۲۹ CI: ۰/۹۵) مشاهده شد. در بین زیرگروه‌های فلاونوئید تنها مصرف فلاونون (p=۰/۰۴) (۰/۴۹-۰/۵۴) با اندومتريوز ارتباط داشت.

جدول ۳- نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ اندومتريوز بر اساس سهک‌های دریافت فلاونوئید در گروه مورد و شاهد

فلاونوئیدها	۱	۲	۳	نسبت شانس	سطح معنی‌داری
فلاونول	*۱/۰۰	۰/۸۹ (۰/۳۵-۱/۷۹)	۱/۰۶ (۰/۷۱-۱/۶۷)	۰/۹۷ (۰/۹۶-۱/۰۳)	۰/۸۷
فلاوون	*۱/۰۰	۰/۹۲ (۰/۴۳-۲/۱۹)	۱/۰۴ (۰/۶۴-۱/۵۵)	۰/۹۷ (۰/۹۶-۱/۰۳)	۰/۹۴
فلاوان تری اول	*۱/۰۰	۰/۲۰ (۰/۱۳-۵/۴۳)	۰/۲۸ (۰/۱۹-۲/۶۷)	۰/۵۱ (۰/۴۹-۱/۰۴)	۰/۱۳
آنتوسیانیدین	*۱/۰۰	۰/۷۹ (۰/۴۴-۲/۲۱)	۰/۵۲ (۰/۴۸-۲/۱۵)	۰/۹۸ (۰/۹۵-۱/۱۵)	۰/۹۳
فلاونون	*۱/۰۰	۰/۸۲ (۰/۴۴-۲/۱۳)	۱/۰۸ (۰/۷۸-۱/۹۱)	۰/۵۱ (۰/۴۹-۰/۵۴)	۰/۰۴
مجموع فلاونوئیدها	*۱/۰۰	۰/۷۸ (۰/۳۵-۱/۷۳)	۰/۲۹ (۰/۱۳-۰/۶۵)	۰/۱۷ (۰/۱۶-۰/۱۸)	۰/۰۰۱

* گروه یک به عنوان گروه مرجع؛ ** در این مدل اثر متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، انرژی دریافتی تعديل گردید.

بحث

در مطالعه حاضر زنان مبتلا به اندومتريوز نسبت به گروه شاهد دریافت فلاونوئید کمتری داشتند؛ به طوری که افزایش مصرف فلاونوئید بالاخص فلاونوئید موجود در لبنیات، میوه و ادویه با کاهش خطر ابتلاء به اندومتريوز همراه بود.

فلاونوئیدها از نظر شیمیایی دارای ساختار پلی فنولی هستند که به آن‌ها خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌دهد؛ به طوری که می‌توانند عوامل استرس اکسیداتیو را جذب و خنثی کنند و رادیکال‌های آزاد را از بین ببرند. همچنین

باعث تحریک آنزیم‌های با فعالیت آنتی‌اکسیدانی (مانند کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز) می‌شوند (۲۱). اندومتريوز نوعی بیماری وابسته به استروژن است که با افزایش میزان در گردش غلظت استروژن مرتبط است و تولید استروژن موضعی همراه با استروژن در گردش باعث تحریک تکثیر آندومتر نابجا و در نتیجه منجر به اندومتريوز می‌شود (۲۲). در آندومتر نابجا فعالیت آروماتاز و سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) افزایش و ۱۷-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز کاهش می‌یابد، در نتیجه تولید استرادیول بافتی افزایش می‌یابد. فلاونوئیدها ساختار شبیه به استروژن دارند و می‌توانند به گیرنده

و 8 و $TNF-\alpha^3$ در حفره صفاق زنان اندومتریوزی افزایش یافته است (۲۹).

پروتئین واکنش گر C (CRP)^۴، یکی از مارکرهای مهم مرتبط با التهاب مزمن می‌باشد. فلاونوئیدها می‌توانند به صورت وابسته به دوز، سطح CRP را در سلول‌های کبدی کاهش دهند. نتایج مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که فلاونول و فلاونون دارای اثر ضدالتهابی در التهاب حاد و مزمن هستند. مصرف بالای آنتوسیانیدین با کاهش سطح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند CRP، IL6، TNF-a و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو (مانند میلوپراکسیداز^۵، ایزوپروستان و LPL-A^۶) همراه است. همچنین ارتباط معکوسی بین مصرف بالای فلاونول با کاهش غلظت ملکول‌های چسبان داخل سلولی^۷، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و سیتوکاین‌های التهابی مشاهده شده است (۱۷، ۳۰، ۳۱).

فعالیت ضدالتهابی فلاونوئیدها شامل: فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تخریب رادیکال‌های آزاد، تنظیم فعالیت سلولی سلول‌های مرتبط با التهاب، تنظیم فعالیت آنزیم‌های متابولیسم اسید آراشیدونیک و نیتریک اکساید، تنظیم تولید ملکول‌های پیش‌التهابی و تنظیم بیان ژن‌های پیش‌التهابی می‌باشد (۳۲).

نتایج مطالعات مختلف بیانگر نقش محافظتی فلاونوئیدها بر روی دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی، آسم، آلزایمر، انواع سرطان کلورکتال، تخمدان و پروستات می‌باشد (۱۶، ۲۷، ۳۵-۳۲).

با مرور بر مطالعات گذشته، تاکنون هیچ مطالعه‌ای تأثیر مصرف فلاونوئیدها را بر روی خطر ابتلاء به اندومتریوز بررسی نکرده است. با توجه به ماهیت التهابی اندومتریوز و تأثیر استروژن‌ها بر پیشرفت و بقای این بیماری و تأثیر فلاونوئیدها بر روی عوامل اکسیدان، مارکرهای التهابی و فعالیت آنتی‌پرولیفراتیو از نقش رژیم غذایی حاوی میزان بالایی از فلاونوئیدها در کاهش خطر ابتلاء به این بیماری حمایت می‌کند.

استروژن باند شوند و فعالیت استروژنیک یا آنتی-استروژنی داشته باشند (۲۳). برخی فلاونوئیدها مانند ایزوفلاوین، فلاونون و فلاون می‌توانند تولید هورمون‌ها را در بدن تحت تأثیر قرار دهند؛ مثلاً می‌توانند با مهار آروماتاز و ۱۷-بتا هیدروکسی دهیدروژناز، مانع تبدیل آندروژن‌ها به استرون یا استرادیول شوند (۲۴). فلاونوئیدها همچنین می‌توانند باعث القای سنتز نیتریک اکساید و مهار COX-2 شوند (۲۵).

در آندومتر بیماران مبتلا به اندومتریوز، تغییر تنظیم آپاپتوز مشاهده می‌شود و مقاومت به آپاپتوز در این بیماران در بقای سلول‌های آندومتر اکتوپیک نقش دارد (۲۶). فلاونوئیدها دارای اثر آنتی‌پرولیفراتیو نیز هستند و قادر به توقف چرخه سلولی، القای آپاپتوز و مهار توپوایزومراز ۲ در سلول‌های سرطانی هستند (۲۷).

در زنان مبتلا به اندومتریوز، افزایش غلظت ماکروفاژهای فعال و کاهش ایمنی سلولی و سرکوب عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی مشاهده می‌شود. بافت آندومتر نابه‌جای موجود در داخل صفاق، باعث شروع پاسخ التهابی و فعال شدن ماکروفاژها و لکوسیت‌های آن ناحیه می‌شود. این پاسخ التهابی باعث عملکرد نامناسب سیستم ایمنی و مانع از تخریب بافت قاعدگی نابه‌جا می‌شود (۲۸).

کوآرستین^۱ یکی از زیرگروه‌های فلاونوئیدهاست که می‌تواند سطوح بالای اینترلوکین ۴ را کاهش دهد و تولید اینترفرون را تقویت کند و نقش مهمی در تعادل نسبت Th1/Th2 داشته باشد. همچنین از طریق تحریک ماکروفاژهای پاتوژن و تقویت فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NK-cell) باعث تنظیم پاسخ‌های ایمنی شود (۱۷).

التهاب، نقش مهمی در پاتوژنیسیته اندومتریوز دارد. بافت آندومتر نابه‌جا با ترشح سیتوکین‌ها و کموکاین، منجر به گسترش التهاب و جذب ماکروفاژها به داخل حفره صفاق می‌شود که می‌تواند منجر به تحریک بیشتر پاسخ التهابی شود. میزان بیان MCP-1^۱، اینترلوکین ۶

³ tumor necrosis factor alpha

⁴ C-Reactive Protein

⁵ myeloperoxidase

⁶ lysosomal phospholipase A2

⁷ ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)

¹ quercetin

² Monocyte chemoattractant protein-1

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد شاهدهی بود که میزان مصرف فلاونوئید غذایی را در طی یک سال قبل از مطالعه محاسبه می‌کند، بنابراین خطای مربوط به یادآوری (recall bias)، یکی از محدودیت‌های این مطالعه محسوب می‌شود که سعی شد با انتخاب موارد جدید بیماری، میزان این نوع خطا را کاهش داد.

تاکنون میزان فلاونوئید موجود در رژیم غذایی ایرانی محاسبه نشده است، بنابراین در این مطالعه از جدول ترکیبات غذایی USDA استفاده شد. برخی از آیتم‌های غذایی در جدول USDA موجود نیست. از طرف دیگر میزان فلاونوئید موجود در هر آیتم غذایی تحت تأثیر عوامل محیطی و حتی ژنتیکی مانند گونه، محل کشت، نحوه فراوری غذا، نحوه پخت و حتی محل رشد قرار دارد و این می‌تواند نتایج مطالعه حاضر را تحت تأثیر قرار دهد (۳۶).

از نقاط قوت این مطالعه این بود که اولین مطالعه‌ای است که ارتباط مصرف فلاونوئید و اندومتریوز را بررسی کرده است. از طرفی در این مطالعه اثر بسیاری از متغیرها که می‌توانند به عنوان متغیر مخدوش‌گر عمل کنند، بررسی و کنترل شد. استفاده از ابزار روا و پایا و حجم نمونه مناسب، از دیگر نقاط قوت این مطالعه محسوب می‌شود.

این مطالعه می‌تواند پایه‌ای برای انجام مطالعات بعدی باشد. برای نشان دادن ارتباط دقیق مصرف فلاونوئید غذایی و اندومتریوز، انجام مطالعات مداخله‌ای و آینده‌نگر

نیاز است. توصیه می‌شود در کنار مطالعات مشابه با حجم نمونه بالا، سطح سرمی فلاونوئیدها و مارکرهای التهابی نیز چک شود تا بتوان با دقت بیشتری نتیجه‌گیری کرد. توصیه می‌شود مطالعات بعدی به صورت کارآزمایی بالینی تأثیر یک رژیم غذایی حاوی میزان بالای فلاونوئید را در پیشگیری از عود بیماری بررسی نماید. حتی توصیه می‌شود با انجام کارآزمایی بالینی تأثیر فلاونوئید را در درمان این بیماران بررسی نمود.

نتیجه‌گیری

افزایش دریافت فلاونوئیدهای غذایی، خطر ابتلاء به اندومتریوز را در زنان کاهش می‌دهد. بنابراین مشاوره و آموزش به این بیماران در زمینه فواید مصرف فلاونوئیدها و توصیه به مصرف مواد غذایی غنی از فلاونوئید بالاخص لبنیات، ادویه و میوه، ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب تاریخ ۹۵/۲/۳۰ می‌باشد که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس و بیمارستان جامع بانوان آرش انجام گرفت. بدین‌وسیله از تمامی افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Duckitt K. Infertility and subfertility. Clin Evid. 2003(9):2044-73.
2. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Talebi M. Evaluation of risk factors associated with endometriosis in infertile women. International journal of fertility & sterility. 2016 Apr;10(1):11.
3. Taylor H, Johnson N, Carr B, Leyland N, Rechberger T, Duan W, et al. Maintenance of endometriosis-associated pain reduction and quality of life improvement in phase 3 extension studies with elagolix. Fertility and Sterility. 2017;108(3):e96-e7.
4. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2004;18(2):177-200.
5. Biberoglu EH, Biberoglu KO. Prevention of Endometriosis. Endometriosis: Springer; 2014. p. 277-310.
6. Somigliana E, Busnelli A, Benaglia L, Viganò P, Leonardi M, Paffoni A, et al. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2017;209:77-80.
7. Heinrichs WL. Prevention of endometriosis signs or symptoms. Google Patents; 2001.
8. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. American journal of epidemiology. 2013;177(5):420-30.
9. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. Human Reproduction. 2004;19(8):1755-9.

10. Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *British Journal of Nutrition*. 2011;105(3):459-67.
11. Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM. USDA database for the flavonoid content of selected foods, Release 3.1. US Department of Agriculture: Beltsville, MD, USA. 2014.
12. Chuwa AH, Sone K, Oda K, Tanikawa M, Kukita A, Kojima M, et al. Kaempferol, a natural dietary flavonoid, suppresses 17 β -estradiol-induced survivin expression and causes apoptotic cell death in endometrial cancer. *Oncology letters*. 2018;16(5):6195-201.
13. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free radical biology and medicine*. 2000;29(3-4):375-83.
14. Gohiya A. Isoflavonoids. *Orthopaedic Journal of MP Chapter*. 2017;23(1).
15. Sadatmahalleh SJ, Mottaghi A. Dietary phytoestrogen intake and the Risk of Endometriosis in Iranian Women: A case-control study. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(4).
16. Bosetti C, Rossi M, McLaughlin JK, Negri E, Talamini R, Lagiou P, et al. Flavonoids and the risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007;16(1):98-101.
17. González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of dietary flavonoids. *Polyphenols in Human Health and Disease: Elsevier*; 2014. p. 435-52.
18. Kawai M, Hirano T, Higa S, Arimitsu J, Maruta M, Kuwahara Y, et al. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergy International*. 2007;56(2):113-23.
19. Goto S, Handa S. Antithrombotic effects of flavonoid. *Circulation*. 2001;103(4):E23.
20. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public health nutrition*. 2010;13(5):654-62.
21. Calado JCP, Albertão PA, de Oliveira EA, Letra MHS, Sawaya ACHF, Marcucci MC. Flavonoid contents and antioxidant activity in fruit, vegetables and other types of food. *Agricultural Sciences*. 2015;6(04):426.
22. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):177-200.
23. Zand RSR, Jenkins DJ, Diamandis EP. Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. *Breast cancer research and treatment*. 2000;62(1):35-49.
24. Le Bail J, Laroche T, Marre-Fournier F, Habrioux G. Aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids. *Cancer Letters*. 1998 Nov 13;133(1):101-6.
25. Ribeiro D, Freitas M, Tomé SM, Silva AM, Laufer S, Lima JL, et al. Flavonoids inhibit COX-1 and COX-2 enzymes and cytokine/chemokine production in human whole blood. *Inflammation*. 2015;38(2):858-70.
26. Han SJ, Jung SY, Wu S-P, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell*. 2015;163(4):960-74.
27. Chan FL, Choi H, Chen Z, Chan PS, Huang Y. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by a flavonoid, baicalin. *Cancer Letters*. 2000;160(2):219-28.
28. Riccio LdGC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018.
29. Wu M-H, Hsiao K-Y, Tsai S-J. Endometriosis and possible inflammation markers. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2015;4(3):61-7.
30. Landberg R, Sun Q, Rimm EB, Cassidy A, Scalbert A, Mantzoros CS, et al. Selected Dietary Flavonoids Are Associated with Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in US Women, 2. *The Journal of nutrition*. 2011;141(4):618-25.
31. Cassidy A, Rogers G, Peterson JJ, Dwyer JT, Lin H, Jacques PF. Higher dietary anthocyanin and flavonol intakes are associated with anti-inflammatory effects in a population of US adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(1):172-81.
32. García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A, Rostagno MA, Martínez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research*. 2009;58(9):537-52.
33. Garcia V, Arts I, Sterne J, Thompson R, Shaheen SO. Dietary intake of flavonoids and asthma in adults. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):449-52.
34. Zamora-Ros R, Barupal DK, Rothwell JA, Jenab M, Fedirko V, Romieu I, et al. Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. *International journal of cancer*. 2017;140(8):1836-44.
35. Sun L, Subar AF, Bosire C, Dawsey SM, Kahle LL, Zimmerman TP, et al. Dietary flavonoid intake reduces the risk of head and neck but not esophageal or gastric cancer in us men and women. *The Journal of nutrition*. 2017;147(9):1729-38.
36. Ribas-Agustí A, Martín-Belloso O, Soliva-Fortuny R, Elez-Martínez P. Food processing strategies to enhance phenolic compounds bioaccessibility and bioavailability in plant-based foods. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017:1-18.
- 37.