

اثر عصاره آبی شیرین بیان [*Glycyrriza glabra*] بر عوارض یائسگی

فاطمه عبدالهی* (M.Sc.)
محمد آزاد بخت** (Ph.D.)
بیژن شعبانخانی*** (M.Sc.)
فریده رضایی ابهری**** (M.Sc.)
نرگس مسلمی زاده**** (M.D.)

چکیده

سابقه و هدف: اکثر زنان، یائسگی را یک مرحله طبیعی از زندگی خود تلقی می کنند، اما تعداد بسیار زیادی از آنان مشکلات عدیده‌ای را قبل و بعد از آن تجربه خواهند کرد. به علت عوارض ناشی از هورمون درمانی و شیوع متفاوت عوارض یائسگی در جمعیت‌هایی با رژیم‌های غذایی متفاوت و اثرات شبه استروژنی گیاه شیرین بیان، برای اولین بار تاثیر این دارو جهت کاهش عوارض منوپوز مورد بررسی قرار می گیرد.

مواد و روش‌ها: پس از انتخاب نمونه‌ها و همگونی از نظر سن، سن یائسگی، و نمایه توده بدنی (BMI) در دو گروه مورد (۲۹ نفر) و شاهد (۲۴ نفر) قرار گرفتند. به نمونه‌های گروه مورد ۲۵۰ میلی گرم کپسول شیرین بیان و به نمونه‌های گروه شاهد دارونما سه بار در روز داده شد. میانگین تعداد گرگرفتگی و علائم یائسگی KI در هر دو هفته محاسبه و به چهار درجه، بدون علائم، خفیف، متوسط و شدید تقسیم شد. پس از جمع آوری داده‌ها با برنامه SPSS و فرمول آماری t تجزیه و تحلیل شد و میزان تأثیر دارو بر تعداد گرگرفتگی و علائم یائسگی در زمان‌های مختلف ارزیابی شد. جهت تهیه دارو پودر حاصل از عصاره آبی ریشه شیرین بیان به روش خیساندن و PH قلیایی به شیوه HPLC تهیه و کپسول‌های ۲۵۰ میلی گرمی آماده گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد میانگین تعداد گرگرفتگی، علائم یائسگی و میزان هورمون تحریک کننده فولیکولی به ترتیب از ۲/۸ ± ۶ و ۶/۸ ± ۳۲/۲ و ۳۶ ± ۷۲/۲۹ به ۱/۱ ± ۱/۰۶ و ۵/۲ ± ۹/۵ و ۶۵/۱۲ ± ۳۶ کاهش اما در گروه دارونما در شروع و پایان دوره تفاوت معنی داری نداشت. و نیز میزان استرادیول در زنان دریافت کننده دارو به طور معنی داری افزایش یافت (از ۴۱/۰۲ ± ۶۳/۷۷ به ۷۵/۹۳ ± ۱۰۲/۲۹).

استنتاج: عصاره آبی شیرین بیان سبب کاهش گرگرفتگی و دیگر عوارض یائسگی می شود. با توجه به این که شیرین بیان از گیاهان بومی ایران می باشد، می تواند یک روش ارزان و بدون عارضه جهت درمان عوارض یائسگی باشد.

واژه های کلیدی : منوپوز، شیرین بیان، گرگرفتگی

این تحقیق طی شماره ۷۷-۸۲ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* کارشناس ارشد مامایی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** متخصص فارماگنوزی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
*** کارشناس ارشد آمار، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
**** متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ نازایی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت: ۸۴/۱۲/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۲/۶ تاریخ تصویب: ۸۵/۷/۱۸

مقدمه

فیتواستروژن‌های شناخته شده ترکیبات ایزوفلاون‌ها، لیگنان و کومستان‌ها می‌باشند (۱۳،۲۰) ایزوفلاون‌ها مهم‌ترین گروه ترکیباتی هستند که دارای فعالیت شبه استروژنی می‌باشند (۱۱). از ایزوفلاون‌هایی همچون دایدزین (diadzein)، جنیستین (Genistin) و اکول (equol) و فورموننتین (Formononetein) در مطالعات تأثیر فیتواستروژن‌ها در علائم و عوارض یائسگی به عنوان کنترل مثبت استفاده شده (۲۴،۲۱). از گیاهان حاوی فیتواستروژن‌ها، گیاه شیرین بیان با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* از خانواده Papilionaceae می‌باشد (۲۶،۲۵) از معروف‌ترین ایزوفلاونوئیدهای موجود در ریشه شیرین بیان می‌توان ترکیبات گلابریدین، گلیسروزوفلاون، گلابرن، گلابرول، فورموننتین، ایزولیکوپریتین را نام برد. این گیاه همچنین دارای ترکیباتی همچون تری ترپن گلیوزیدها (گلیسرین)، کومستان‌ها، استروئیدها می‌باشد (۲۵) ادعا شده است که این گیاه دارای اثرات شبه استروژنی است ولی این اثر به صورت *in vivo* تا به حال اثبات نشده است (۲۶) و از آن جایی که ایران تأمین کننده بخش اعظم شیرین بیان صادراتی جهان می‌باشد و اثرات استروژنیک آن ناشناخته مانده است (۲۰) در این تحقیق اثرات عصاره آبی ریشه شیرین بیان که ترکیبات موثر آن قابل استخراج با آب هستند (این ترکیبات به صورت گلیکوزید بوده و در آب حل می‌شوند) برای اولین بار در زنان یائسه مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی تصادفی دو سو ناآگاه (Randomize Double Blind) بر روی ۶۰ زن یائسه در شهر ساری (از اسفند ۱۳۸۲ لغایت مرداد ۱۳۸۳) انجام گرفت.

گرچه اکثر زنان، یائسگی را یک مرحله طبیعی از زندگی خود تلقی می‌کنند (۴-۱) تعداد بسیار زیادی از آنان مشکلات عدیده‌ای را قبل و بعد از آن تجربه خواهند کرد (۷-۵). مشکلاتی نظیر قطع قاعدگی، گر گرفتگی، اختلالات خواب، تغییر خلق و خو، افزایش نبض و عرق شبانه از علائم زودرس و کاهش اندازه (Atrophy) دستگاه ادراری-تناسلی، بیماری‌های قلبی-عروقی و پوکی استخوان از عوارض دیررس مربوط به این دوره است (۹،۱۰). در این میان شایع‌ترین و اولین علامت یائسگی گر گرفتگی (hot Flashes) یا افزایش موقت درجه حرارت بدن گزارش شده است (۱۲،۱۱). گرچه مکانیسم دقیق این عارضه ناشناخته است، این تغییر را ناشی از کاهش استروژن در بدن ذکر کرده‌اند (۱۵-۱۳). بنابراین بهترین راه درمان و پیشگیری، هورمون درمانی (HRT) می‌باشد (۱۸-۱۶)؛ به طوری که مورکیز (۱۹۹۵) معتقد است تجویز استروژن تا ۶۰ درصد گر گرفتگی را درمان خواهد کرد (۱۳).

در دهه‌های اخیر عوارض ناشی از هورمون درمانی مانند سرطان اندومتر و سینه، تهوع، سردرد و نیز شیوع متفاوت عوارض یائسگی در جمعیت‌هایی با رژیم‌های غذایی متفاوت، توجه زنان و متخصصان را بار دیگر به مواد داروهای گیاهی (Phytotherapy) جلب نموده است (۱۷،۱۳،۱۱). تحقیقات همه‌گیری شناسی نشان داده زنانی که در مناطقی زندگی می‌کنند که رژیم غذایی آنها حاوی فیتواستروژن‌ها (phytoestrogens) است در معرض خطر کم‌تری جهت عوارض یائسگی هستند (۲۱-۱۹)؛ به طوری که شیوع گر گرفتگی در اروپا ۸۵-۷۰ درصد (۲۰،۱۹)، مالزی ۵۷ درصد (۲۱)، ایران ۴۹-۵۶ درصد (۱۵) و در کشورهای سرشار از مواد غذایی گیاهی از جمله فیتواستروژن مثل چین و ژاپن ۱۸-۱۷ درصد (۲۴) گزارش شده است.

گرفتند. به نمونه‌های گروه مورد، ۲۵۰ میلی گرم کپسول شیرین بیان و به نمونه‌های گروه شاهد، دارونما سه بار در روز داده شد و به آنان در مورد غذاهای حاوی ایزوفلاون‌ها (مصرف روزانه یک سیب، مصرف روغن آفتاب گردان و عدم مصرف سویا) آموزش داده شد. هم چنین به هر یک از نمونه‌ها دفترچه‌ای داده شد تا تعداد گرگرفتگی روزانه خود را ثبت کرده و توصیه شد هر دو هفته جهت محاسبه میانگین تعداد گرگرفتگی و بررسی علائم یائسگی KI و دریافت دارو و دارونما مراجعه نمایند. پس از محاسبه میانگین تعداد گرگرفتگی در هر دو هفته به چهار درجه، بدون علائم (۰-۱)، خفیف (۲)، متوسط (۳-۵) و شدید (> ۵) تقسیم شدند.

جهت کاهش خطا تمام نمونه‌ها به یک آزمایشگاه معرفی شده و با ترازوی یکسان وزن شدند. پس از جمع‌آوری داده‌ها با برنامه SPSS و فرمول‌های آماری t و رگرسیون تجزیه و تحلیل شد و میزان تأثیر دارو بر تعداد گرگرفتگی و علائم یائسگی در زمان‌های مختلف ارزیابی شد.

جهت تهیه دارو، پس از تهیه گیاه از بازار و تأیید نام علمی آن با مطالعات میکروسکوپی، ریشه گیاه با اندازه مش ۱۸۰ پودر گردیده و عصاره آبی ریشه آن به روش خیساندن، با آب و PH قلیایی استخراج شد سپس عصاره غلیظ شده و پودر خشک آن که از نظر میکروبی کنترل گردیده بود، تهیه گردید.

پودر حاصل از عصاره به روش HPLC در دانشکده داروسازی شیراز استاندارد گردید مشخصات دستگاه HPLC عبارت بود از:

نوع دستگاه C-R₄A chromatopac، نوع ستون: CLC ODS ۰/۱۵m×6 mm، طول موج: ۲۴۸ نانومتر، دمای ستون: ۴۰ °C، استاندارد: اسید گلیسیریزیک+

شرایط ورود به تحقیق عبارت بود از؛ حداقل یک و حداکثر ۳ سال از آخرین قاعدگی آنان گذشته باشد، تعداد گرگرفتگی حداقل ۲ بار در روز باشد، سیگاری نباشند، حداقل برای مدت ۳ ماه هورمون و آنتی بیوتیک درمانی نشده باشند، بیماری‌های سیستمیک مانند بیماری کلیوی، فشار خون، افزایش قند و چربی‌های خون نداشته باشند، جواب پاپ اسمیر آنان تا کلاس دو باشد و در معاینه سینه (Breast examination) مشکل نداشته باشند. پس از مطالعه پرونده‌های بهداشتی و انتخاب دو برابر نمونه‌های واجد شرایط، با مراجعه به درب منزل آنان پس از توجیه و جلب رضایت جهت معاینه و آزمایش‌های اولیه به مراکز بهداشتی معرفی شدند. پس از رضایت زنان واجد شرایط برای ورود به تحقیق، در اولین ملاقات، تاریخچه، وزن و قد ثبت شد، معاینه فیزیکی شامل؛ BE، معاینه دستگاه تناسلی انجام و نمونه جهت آزمایش پاپ اسمیر گرفته شد، علائم یائسگی KI^۱ شامل؛ گرگرفتگی، تپش قلب، خستگی، افسردگی، بی‌خوابی، سردرد، دردهای مفصلی و عضلانی، گزگز انگشتان، عصبی بودن و سرگیجه پرسیده و پس از امتیاز دهی بر اساس پروتکل کوپرمن به چهار درجه؛ بدون علائم (۰-۵)، خفیف (۵-۱۰)، متوسط (۱۰-۱۵) و شدید (۱۵-۲۰) طبقه‌بندی شدند. آزمایش‌های قند، چربی، هورمون تحرک کننده فولیکولی FSH^۲ و استرادیول^۳ اندازه‌گیری شد. در طی دو هفته اول به نمونه‌ها آموزش داده شد تعداد گرگرفتگی روزانه و رژیم غذایی خود را ثبت کنند. در دومین ملاقات بعد از دو هفته، بعد از اطمینان از سلامت جسمی و دارا بودن ملاک‌های تحقیق و حذف عوامل مداخله‌گر، نمونه‌هایی که واجد شرایط بودند بعد از همگونی از نظر سن، سن یائسگی، و نمایه توده بدنی (BMI)^۴ در گروه مورد و شاهد قرار

1. Kupperman Index
2. Follicul Estimating Hormon
3. Estradiol
4. Body Mass Index

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین متغیرهای در دو گروه دارو و دارونما در شروع درمان

| متغیر | گروه دارو N=29 | دارونما N=23 |
|--|-------------------|-----------------|
| سن (سال) | 50/1 ± 3/7 | 51/1 ± 3/8 |
| مدت زمان یائسگی (سال) | 2/2 ± 0/8 | 2/3 ± 1 |
| نمایه توده بدن وزن [وزن (کیلوگرم) / مجذور قد (متر)] BMI | 28/3 ± 3/4 | 29/9 ± 4/9 |
| میانگین تعداد گر گرفتگی در 24 ساعت | 6 ± 2 | 4 ± 2 |
| نمره علائم یائسگی | 23/2 ± 6/87 | 20/13 ± 7/53 |
| FSH | 79/29 ± 3/6 | 65/12 ± 3/6 |
| LH | 63/77 ± 4/1 | 75/29 ± 1/0 |

نتایج نشان داد میانگین تعداد گر گرفتگی و علائم یائسگی KI در شروع و پایان دوره در گروه مورد تفاوت معنی داری داشت ($P < 0/05$) و از شدت علائم به طور بارزی کاسته شد. علی‌رغم این‌که این علائم در گروه دارونما به‌طور متناوب کاهش یافت، آزمون آماری تفاوت معنی داری را بین علائم در شروع و پایان دوره نشان نداد. هم‌چنین میانگین تعداد گر گرفتگی و علائم یائسگی در پایان سه ماه بین گروه دارو و دارونما تفاوت معنی دار داشت ($P < 0/05$).

جدول شماره ۲ میانگین تعداد گر گرفتگی و علائم یائسگی در طی دوره درمان را در دو گروه دارو و دارونما نشان می‌دهد.

نمودار شماره ۱۰ نیز تغییرات گر گرفتگی و علائم یائسگی را در طی سه ماه درمان در دو گروه نشان می‌دهد.

جدول شماره ۲: میانگین تعداد گر گرفتگی و علائم یائسگی در طی دوره درمان در دو گروه دارو و دارونما

| زمان (هفته) | 0 | | 4 | | 8 | | 12 | |
|-----------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| گروه | دارو | دارونما | دارو | دارونما | دارو | دارونما | دارو | دارونما |
| علائم (میانگین) | 6 ± 2/8 | 4 ± 2/4 | 3/95 ± 2/86 | 2/92 ± 2/52 | 2/66 ± 1/68 | 3/5 ± 2/62 | 1/06 ± 1/19 | 2/38 ± 2/59 |
| گر گرفتگی | 32/2 ± 68 | 20/1 ± 7/5 | 19/2 ± 5/6 | 19/1 ± 5/8 | 15/2 ± 2 | 20/2 ± 8/2 | 9/5 ± 5/2 | 16/6 ± 9/3 |

مفنامیک اسید، فاز متحرک: ۲/۵ میلی لیتر اسید استیتیک ۲/۵ درصد + ۲۸۶ میلی لیتر آمونیاک ۲ درصد به صورت ایزو کراتیک. کپسول‌های ۲۵۰ میلی گرمی استاندارد شده (حاوی ماده موثره گلیسرین به میزان ۶۰-۳۰ میلی گرم) آماده شد. دلیل استفاده از مقدار ۲۵۰ میلی گرمی: میزان خشک شده (Dried) از پودر شیرین بیان ۲۰ درصد می‌باشد و از آن جایی که مقدار طبیعی تجویز شیرین بیان (نه عصاره) ۱-۴ گرم است، مقدار تجویز ۲۵۰ میلی گرم در نظر گرفته شد. استفاده از مقدار ۵۰ گرم در روز شیرین بیان (و آن هم به مدت طولانی)، ممکن است منجر به دفع پتاسیم و نگهداری سدیم و نهایتاً افزایش فشار خون گردد. لذا با مقدار و دوره درمانی استفاده شده هیچگونه عوارض جانبی از مصرف شیرین بیان گزارش نشده است (۲۷).

جهت تهیه دارونما از حامل بدون عصاره گیاه استفاده شد. دارونما حاوی همه مواد به کار گرفته شده به غیر از ماده موثره بود.

یافته‌ها

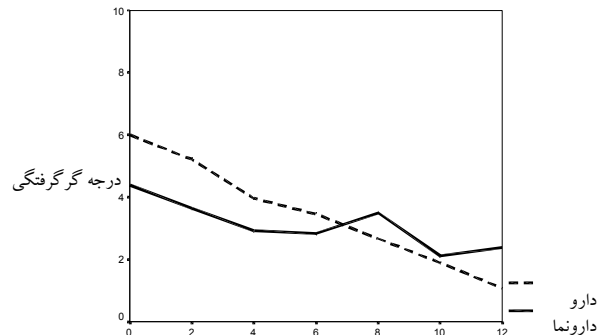
از ۶۰ نمونه مورد مطالعه ۲۹ نفر در گروه دارو و ۲۴ نفر در گروه دارونما قرار گرفته و ۶ نمونه به علت عدم همکاری از تحقیق خارج شدند. میانگین سنی نمونه‌ها به ترتیب ۳/۷ ± ۵۰/۱ و ۳/۸ ± ۵۱/۱ بود. چنان‌چه جدول شماره ۱ نشان می‌دهد دو گروه از نظر میانگین سن، مدت زمان یائسگی، BMI، میانگین تعداد گر گرفتگی و نمره KI در شروع درمان همگون می‌باشند.

بحث

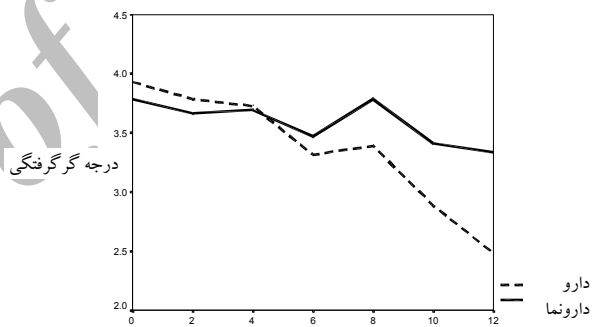
عوارض یائسگی منجر به مشکلات تهدیدکننده سلامتی و مصرف بودجه سیستم‌های بهداشتی می‌شود؛ به طوری که در اسکاندیناوی ۷۰ درصد و در استرالیا ۲۸ درصد از کل بودجه مراقبت‌های بهداشتی به زنان اختصاص دارد (۲۸). با توجه به قابل پیشگیری بودن عوارض یائسگی، قدم اول، آموزش رفتارهای بهداشتی زنان (۲۹) و قدم بعدی، درمان صحیح آنان می‌باشد (۳۰). از سال ۱۹۵۰ استروژن مهم‌ترین داروی تجویز شده برای زنان در ایالات متحده و از سال ۱۹۸۰ ترکیب استروژن- پروژسترن به عنوان درمان جایگزین ارجح مورد توجه قرار گرفت (۳۱) اما با توجه به عوارض هورمون درمانی (۳۲-۳۵) روش‌های گیاه درمانی مانند سویا و black cohosh می‌تواند جهت درمان اختلالات یائسگی به کار رود (۳۶). black cohosh به عنوان اولین گیاهی است که در کمیسیون E آلمان به عنوان گیاه موثر بر علائم یائسگی ثبت شده است (۳۷) این گیاه ۲۵ درصد بهتر از دارو نماگر گرفتگی را کاهش می‌دهد (۳۶) اما به ندرت در آسیا یافت می‌شود (۱۲).

روغن گل مغربی، سنبل خطائی، شبدرزرد و چین سنگ از گیاهانی هستند که در طب سنتی جهت علائم یائسگی به کار می‌رفتند. اما مطالعات جدیدتر اثرات درمانی آن را به اثبات نرساند (۳۶). ویتکس نیز دومین گیاه ثبت شده در کمیسیون E آلمان جهت درمان عوارض یائسگی می‌باشد (۳۷) که تأثیر آن بر علائم یائسگی توسط حاجی خانی (۱۳۸۲) در ایران به اثبات رسید (۳۸). فیتو استروژن‌ها نیز به عنوان یک آگونیست استروژن عمل نموده و ممکن است اثرات شبیه به استروژن ایجاد کنند (۳۹).

ریشه شیرین بیان به علت اثر استروژنیک می‌تواند بر علائم یائسگی مؤثر بوده (۴۰) در نتیجه سبب کاهش مشکلات جسمی، روحی و روانی زنان گردد.



نمودار شماره ۱: تغییرات درصد گرفتگی بر حسب هفته در دو گروه دارو و دارونما



نمودار شماره ۲: تغییرات درصد علائم یائسگی بر حسب هفته در دو گروه دارو و دارونما

چنانچه نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد میزان گرگرفتگی با افزایش مدت درمان در گروه دارو کاهش یافت. اما در گروه دارونما تغییرات متناوب بود؛ به طوری که در پایان علائم کاهش یافت اما تفاوت آن با شروع درمان معنی دار نبوده است.

همچنین میانگین میزان هورمون تحریک کننده فولیکولی FSH در زنان دریافت کننده دارو کاهش نشان داد ($P < 0.008$) اما میزان آن در گروه دارونما تغییر معنی داری را نشان نداد و نیز میزان استرادیول سرم در زنان دریافت کننده دارو به طور معنی داری افزایش ($P < 0.001$) و در گروه دارونما به طور معنی داری کاهش یافت.

در مقایسه با دارونما کاهش ۴۵ درصدی در گر گرفتگی روزانه را گزارش نمود (۴۳). جامیسون (۱۹۹۱) در مقاله خود با عنوان یازده گیاه مخصوص زنان اشاره نمود که ویتاگنوس که یک فیتواستروژن است روی هیپوفیز اثر گذاشته و موجب افزایش هورمون لوتیزه و پرژسترون شده و توازن هورمونی ایجاد کرده و به پیشرفت سلامتی کمک می‌کند (۴۴). همچنین کیانگ و همکاران (۲۰۰۲) در تحقیقی جهت فواید رژیم درمانی ایزوفلاون‌های سویا به این نتیجه رسیدند که رژیم درمانی می‌تواند برای درمان جایگزینی علائم و یائسگی سالم و کار آمد باشد (۴۵).

باتوجه به تأثیر مثبت شیرین بیان بر کاهش علائم یائسگی و نیز تأثیر مثبت آن بر تغییرات هورمونی، این گیاه می‌تواند داروی مؤثر و متعادل کننده هورمونی بوده و سبب کاهش علائم یائسگی شود.

در این بررسی برای اولین بار زنان با علائم یائسگی و گر گرفتگی متوسط به مدت ۱۲ هفته تحت درمان با ۶۰ میلی گرم ریشه شیرین بیان قرار گرفتند. نتایج نشان داد میانگین گرگرفتگی در پایان دوره درمانی در گروه مورد به طور معنی داری کم تر از گروه شاهد بود. چنین نتایج مشابهی را حاجی خانی (۱۳۸۳) در بررسی تأثیر گیاه ویتاگنوس بر تعداد و شدت گرگرفتگی گزارش کرده است (۳۸) و نتایج تحقیق چوپین (۲۰۰۲) و افاجانی (۱۳۸۱) نیز این تأثیر را تأیید کرده است (۴۱،۴۲). نتایج بررسی نشان داد شیرین بیان سبب کاهش علائم یائسگی می‌گردد. در بررسی حاجی خانی (۱۳۸۲) نیز شاخص کوپرمین از ۱۹/۱۳۲ به ۵/۸۶ در پایان هفته ۸ درمان با ویتاگنوس کاهش یافت (۳۸). هم چنین گنازاری (۲۰۰۲) در تحقیق خود ضمن بررسی تأثیر سویا بر گر گرفتگی

فهرست منابع

1. Susan S. weed. "menopause and Beyond " *J of nurse-midwifery*. 1999;44(3):267-276.
2. Larrain dennerstein. "Well being symptoms and the menopausal transition. *J. Clim. Post Men*. 1996; 23: 147-157.
3. ذنوبی، زهرا. موسوی، مریم السادات، "اثرات درمانی جایگزینی هورمونی بر کیفیت خواب زنان یائسه". *مجله دانشگاه علوم پزشکی سمرقان*، سال دوم، زمستان ۷۹، شماره ۶ ص ۴۸-۴۳.
4. پورجوادی، منیژه، اثرات استروژن درمانی در زنان یائسه و ارتباط آن با سرطان پستان، *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران*، پائیز ۱۳۷۸، شماره ۳: صفحه ۲۰۰-۱۹۴.
5. Ronnie. lichtman. "Per menopausal and postmenopausal hormone replacement therapy". *J. Nursemidl*. 1996; 41(3):195-210.
6. Masazumi Akahashi. "Effect of age at menopause on serum cholesterol, body mass index and blood pressure" *J. Atherosclerosis*. 2001; 156: 157-163.
7. Sail S. khandwala. "Primary care of the per menopausal women". *Obs. Gyn*. 1998; 5(1): 43-49.
8. توسلی، فاطمه. شریفیان عطار، جمیله. واحدیان، محمد. بررسی متوسط سن یائسگی و مقایسه شیوع عوارض قبل و بعد از درمان در خانم‌های یائسه. *مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار*. بهار ۱۳۸۰. سال هشتم، شماره صفحه ۱۶-۱۰.
9. Stella M.Dantas. "Menopausal symptoms and alternative medicine". elsevier. Prim care update *Obs. Gyn*. 1999: 212-220.

10. Travis A, Richardson. Randal D, robinson". Menopause and Depression". Elsevier science 2000; 7(6): 215-223.
11. David C. knight. J ohn A. Eden. "phytoestrogens-a short review". *Maturitas*. 1995; 22: 167-175.
- یوسف نژاد، صدیقه. جعفر زاده، صدیقه. بررسی سن متوسط و شیوع عوارض یائسگی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار* تابستان ۱۳۷۸. سال ششم، شماره ۲ صفحه ۶۷-۵۸.
13. A.L.Murkies, C.Lombard, B.J.G. strauss, G. Wilcox, H.G. Burger, M.S. Morton. "Dietary flour supplementation decreases post- menopausal hot flushes: effect of soy and wheat". *Maturitas*. 1995; 21: 189-195.
14. Oldenhave A. Jazsmann JB, Haspels AA, et al. "Impact of climacteric on wellbeing". *A. J. Obs. Gyn*. 1993; 168: 772.
- علوی، قدیسه. هوشمند، پورن شاکری، محمد تقی، تشکری. هاشمی، سیده اعظم. بررسی آگاهی نگرش و عملکرد زنان شهر مشهد در مورد یائسگی. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد*. بهار و تابستان ۱۳۷۷ سال ۵۴۱ شماره ۶۰-۵۹: ص ۲۲-۱۳.
16. Coldiz. GA, Harkinson se, Hunter DJ, et al. "The use of estrogen and progesterin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N. Eng. J. Med*. 1995; 332:1589-1593.
17. Albertazzi P, Mrcog F, Pansini G, Bonaccorsi L, Aanoti E, Forini D, De Aloysio. "The effect of dietary soy supplementation on hot flushes". *Obs. Gyn*. 1998; 91: 6-11.
- علامه، تاج السادات. خشاوی، زهرا. ادیبی، پیمان. بررسی متوسط سن یائسگی و ارتباط عوامل مختلف با آن. *مجله پژوهش در علوم پزشکی* ۱۳۷۴. سال چهارم. شماره ۱، ص ۱۵-۱۲.
19. Mary Ellen Rousseau. " women's midline health" *J. Nurse-mild*, 1998; 43(3): 208-222.
20. Chiechi L.M. "Dietary phytoestrogens in the prevention or long term postmenopausal disease". *Int. J. Obs Gyn*. 1999; (67): 39-40.
21. Howes J.B. et al. the effect of dietoury supplementation with is flavones from red clover or the lipoprotein profiles of postmen espousal women with milt to moderate hypercholesterolemia". *Atherosclerosis*. 2000; (152): 143-147.
22. Barlow DH, Brockie JA, Rees CMP" study of general practice consultation and menopausal symptoms, *Br, Med. J*. 1991; 302: 274-276.
23. I smael NN. A study of menopause in Malaysia. *Maturitas*. 1994; 19: 205-209.
24. Lavati MR, Manzoni C, Canavesi A. Soybean protein diet increase low density lip rote in receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolemia patients. *J. Clin. Invest*. 1987; 80 1498-1502.
25. fleming T. *PDR for herbal menicines*, zth ed. 2000, orricers of medical economics company, 469,474.
26. Mark A, Moy AD. Complementary / alternative therapies for reducing hot flashes in prostate cancer patients:

- therapies the existing indirect dates from studies of breast cancer and postmenopausal women. *Urology*. 2002; 59: 20-23.
27. WHO, *Monographs on selected medical plants*, vol. 1, Geneva, 1999, P:183-194.
- . سلیمانی، پروین و همکاران. بررسی و تعیین حقوق خانمهای یائسه از دیدگاه پزشکی اجتماعی خلاصه مقالات ۷۹ دانشگاه علوم پزشکی اهواز. ۱۳۷۹
- . خالدی، شهناز. بررسی ارتباط بین سن متوسط و شیوع عوارض دوران یائسگی با مشخصات دموگرافیک زنان یائسه شهر سنندج. خلاصه مقالات همایش سراسری آموزش و مراقبت در مبتلایان به بیماریهای مزمن ۱۳۸۰.
- . جهانفر، شایسته. یائسگی و هورمون درمانی چاپ اول. تهران. نشر بیژ. ۱۳۸۰.
31. Simon & Schuster. *Eseential Guide Oil and Menopause The Interentional J. Aromatherapy*. 1998; 13: 161-168.
32. Ramirez D. Hormon Replacement Therapy for Women. *Opi. Endocrin. Diabet*. 2003; 10(6): 400-418.
33. Grodstein F. Postmenopausal Hormon Therapy and the Risk of Colorectal Cancer. *Am. J. Med*. 1999; 106: 547-582.
34. Gollaborative group on hormonal factors in breast cancer. Brest Cancer and Hormon Replacement Therapy. *Lancet*. 1997; 35: 1047-1059.
35. Burkman R. Current Perespectives on Benefits and Risk of Replacement Therapy. *Am.J.Obs.Gyn*. 2001; 185(supp). S13-S23.
36. Taylor M. Botancial: Mediciens and Menopause. 2001. 44: 141.
37. Yanni L. Alternatives to Traditional Hormon Replacent Therapy. *Wom.Health. Prim. Care*. 2000; 307: 477-489.
- . حاجی خانی، مریم. بررسی تاثیر ویتاگنوس بر عوارض یائسگی. *بیان نامه کارشناسی ارشد*. دانشگاه علوم پزشکی اهواز. سال ۱۳۸۲.
39. Loho R. *Treatment of the Post Menopausal Women*. 21h ed/. Baltimore WiJliams & Wilkings 1999, p: 15.
- . آخوندزاده، شاهین. *دایره المعارف گیاهان دارویی ایران*. جلد اول. چاپ اول. تهران. جهاد دانشگاهی. ۱۳۷۹.
41. Chopine B. "Vitex Castus Essential Oil and Menopausal Balance" *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*. 2000; 9(13): 161-168.
- . آقاجانی، مولود. نصیری، فاطمه. بررسی تأثیر ویتاگنوس در درمان سندرم قبل از قاعدگی. *فصلنامه گیاهان دارویی*. سال اول شماره دوم بهار ۱۳۸۱. صفحه ۱۵-۲۰.
43. Genazzari AR, Petraglia F, Artini PG. *Advances in Gynecological Endocrinology*. Philadelphia partenon publishing, 2002, p: 211.
44. Jamison S. *11 herbs especially for women*. Botter nutritifion, Atlanta, NaV 1999, p: 44-50.
45. Kyung K, Man L.M.-oarcs, Jr. Benefits of Soy Isoflavone Therapantic Kegimen on Jvfenopausal Symptoms. American Colley of obstetrics and Gynecologists. Elsevier science MARCH 2002, pp: 389-393.