

Medicinal Plants Used in Treatment of Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: A Systematic Review

Maharam Asgharpoor¹,
Fatemeh Hadizadeh-Talasaz²,
Roghayeh Rahmani²

¹ MSc Student in Midwifery, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

² Assistant Professor, Department of Midwifery, Faculty of Medicine, Social Development and Health Promotion Research Center, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

(Received October 6, 2020 ; Accepted January 11, 2021)

Abstract

Background and purpose: Vulvovaginal atrophy is a common and progressive complication in menopausal women, affecting their daily life activities, sexual health, and quality of life. Hormone therapy is associated with some problems and many women prefer herbal medicine to reduce the symptoms. This systematic review aimed to explore the effect of medicinal plants on treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women

Materials and methods: Electronic databases, including Scopus, Pubmed, Web of Science, Science Direct, SID, Magiran and Google Scholar search engine were searched by two researchers independently. The following keywords were used in English and Persian: Herbal Medicine, Medicinal Plants, vagina, Atrophy, Postmenopausal Period, Clinical Trial, and relevant articles published until December 2020 were selected. The CONSORT 2010 checklist was used to assess the quality of studies and those with score 18 or higher entered this systematic review.

Results: Out of 747 articles, 12 clinical trials were investigated in current review. These articles studied seven medicinal plants (chamomile, licorice, fennel, *Pueraria mirifica*, flaxseed, black cohosh, and red clover). Herbal products can have beneficial effects on reducing the symptoms of vaginal atrophy in postmenopausal women.

Conclusion: Medicinal plants containing phytoestrogens can be considered as a treatment of choice for improving vaginal atrophy and a suitable alternative to chemical drugs following further studies that prove their efficacy.

Keywords: atrophy, vagina, menopause, climacteric, medicinal plants, clinical trial

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (194): 140-155 (Persian).

* **Corresponding Author: Fatemeh Hadizadeh- Talasaz** - Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran (E-mail: Shahnazhadizadeh@yahoo.com)

گیاهان دارویی مورد استفاده در درمان آتروفی واژن زنان یائسه: یک مطالعه مروری نظام مند

محرم اصغرپور^۱

فاطمه هادیزاده طلاساژ^۲

رقیه رحمانی^۲

چکیده

سابقه و هدف: آتروفی واژن یکی از عوارض شایع و پیش‌رونده در زنان یائسه بوده که بر فعالیت‌های روزمره زندگی، سلامت جنسی و کیفیت زندگی زنان تاثیر می‌گذارد. با توجه به خطرات هورمون درمانی، بسیاری از خانم‌های یائسه به دنبال درمان‌های گیاهی برای رفع علائم می‌باشند. لذا مطالعه حاضر با هدف مرور سیستماتیک مطالعات انجام شده در رابطه با تاثیر گیاهان دارویی در درمان آتروفی واژن زنان یائسه انجام شد.

مواد و روش‌ها: جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی SID، Science direct، Web of science، Pubmed، Scopus، Magiran و Google scholar با استفاده از کلید واژه‌های انگلیسی Clinical Trial، Postmenopausal Period، Atrophy، گیاهی، گیاهان دارویی و کارازمایی بالینی توسط دو نفر از پژوهشگران به‌طور مستقل و بدون محدودیت زمانی تا دسامبر ۲۰۲۰ انجام شد. جهت ارزیابی کیفیت مقالات وارد شده به مطالعه، از چک لیست کانسرت ۲۰۱۰ استفاده و مطالعاتی که نمره ۱۸ و یا بیش‌تر داشتند، وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: از مجموع ۷۴۷ مقاله به دست آمده از پایگاه‌های اطلاعاتی، ۱۲ کارآزمایی بالینی شامل ۷ نوع گیاهان دارویی (بابونه، شیرین بیان، رازیانه، پیوراریا میریفیکا، بذر کتان، کوهوش سیاه و شبدر قرمز) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعات نشان دادند که فرآورده‌های گیاهی می‌توانند در کاهش علائم آتروفی واژن در زنان یائسه از تأثیر مطلوبی برخوردار باشند.

استنتاج: به دنبال انجام مطالعات بیش‌تر و در صورت تاثیرگذاری کافی، گیاهان دارویی حاوی فیتواستروژن‌ها می‌توانند به عنوان یک درمان انتخابی برای بهبود آتروفی واژن و جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی باشند.

واژه‌های کلیدی: آتروفی، واژن، منوپوز، کلیماکتریک، گیاهان دارویی، کارازمایی بالینی

مقدمه

آتروفی واژن، آتروفی ولوواژینال (VVA) و واژینیت آتروفیک که به آن سندرم ادراری تناسلی یائسگی (Genitourinary Syndrome Of Menopause: GSM) هم گفته می‌شود، یکی از عوارض شایع در زنان یائسه

E-mial:Shahnazhadizadeh@yahoo.com

مؤلف مسئول: فاطمه هادیزاده طلاساژ - کتاباد دانشگاه علوم پزشکی کتاباد، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کتاباد، کتاباد، ایران

۲. استادیار، گروه مامایی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کتاباد، کتاباد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۷/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۷/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۱۰/۲۲

بوده که ناشی از کاهش سطح استروژن در ارتباط با کاهش عملکرد تخمدان و پیری طبیعی می‌باشد (۲۰۱). علائم اصلی مرتبط با VVA شامل خشکی واژن، تحریک/سوزش/خارش ولو یا واژن، کاهش لغزندگی واژن در طی فعالیت جنسی، مقاربت دردناک یا ناراحتی با فعالیت جنسی، خونریزی بعد از مقاربت، سوزش ادرار، تکرر ادرار/فوریت و بی‌اختیاری ادرار است. یافته‌های اصلی VVA شامل کاهش رطوبت، کاهش الاستیسیته، از بین رفتن چین‌های واژن، رنگ پریدگی واژن، شکنندگی بافت/فیشر/پششی، برآمدگی مدخل پیشابراه، پرولاپس مجرای ادرار، تحلیل لبای کوچک، از بین رفتن بقایای پرده بکارت و عفونت مکرر دستگاه ادراری است (۳). VVA تقریباً ۵۰ درصد از زنان یائسه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲). شیوع علائم VVA بسیار متفاوت است (۳)، به طوری که در مطالعه‌ای در ایتالیا (۲۰۱۶) و پس از یک سال از یائسگی، شیوع خشکی واژن ۶۷-۶۲ درصد، مقاربت دردناک ۶۷/۵ درصد، سوزش واژن ۴۸ درصد، و دیزوری (تکرر و فوریت در ادرار) ۱۵ درصد بوده است (۴).

در مطالعه‌ای در اسپانیا (۲۰۱۸)، شیوع VVA، ۷۰ درصد بوده و علائم در ۷۱ درصد زنان آزار دهنده بود. ۷۰ درصد زنان از علائم آزار دهنده تناسلی، ۳۸/۴ درصد زنان از علائم آزار دهنده ادراری و ۳۷ درصد زنان از علائم آزار دهنده ادراری و تناسلی شاکی بودند. VVA تحت تأثیر پیری، ماهیت پیش رونده‌ای دارد به طوری که در مطالعه‌ای در اسپانیا (۲۰۱۸)، شیوع و شدت علائم و نشانه‌های یائسگی در خانم‌های با مدت یائسگی بیش از ۵ سال، بیش‌تر از زنان با مدت یائسگی ۵ سال و یا کم‌تر بود (۳). VVA یک بیماری مزمن است که به خودی خود بهبود نیافته و نیاز به مدیریت فردی دارد (۲). گرچه علائم بالینی ناشی از VVA تهدیدکننده زندگی نیست (۵)، اما اگر به اندازه کافی درمان نشود (۲)، تأثیر منفی قابل توجهی بر فعالیت‌های روزمره زندگی،

سلامت جنسی (۵) و کیفیت زندگی زنان (و همسرش) می‌گذارد (۵،۲). بنابراین تشخیص کافی و مدیریت این بیماری به بهبود کیفیت زندگی این زنان کمک خواهد کرد (۳). علی‌رغم ماهیت پیش رونده بیماری و ضرورت درمان (۳)، اما بسیاری از زنان یائسه برای مشاوره و معالجه به متخصص زنان مراجعه نکرده و فقط ۲۵ درصد از خانم‌ها به دنبال درمان می‌باشند (۳).

گزینه‌های درمانی برای VVA شامل: روش‌های هورمونی^۱ (HRT) (استروژن واژینال)، روش‌های غیر هورمونی (روان‌کننده‌ها و مرطوب‌کننده‌های واژن) و درمان‌های جایگزین هستند (۹-۶). طبق استانداردهای بین‌المللی پذیرفته شده، خط اول درمان برای کاهش علائم VVA باید شامل روان‌کننده‌ها و مرطوب‌کننده‌های واژنی غیر هورمونی و همچنین فعالیت جنسی منظم باشد (۱۰،۸). بسیاری از خانم‌ها قادر به استفاده از درمان هورمونی نبوده و یا از مصرف آن می‌ترسند (۱) و بنابراین سعی می‌کنند با استفاده از طب جایگزین^۲، از آتروفی واژن رهایی یابند. استفاده از طب گیاهی و مکمل در بسیاری از کشورها طی دهه گذشته افزایش یافته است (۱۱). در استرالیا، هزینه کردن در صنعت طب مکمل و جایگزین^۳ (CAM) تقریباً چهار برابر بیش‌تر از هزینه کردن برای هورمون درمانی معمولی است. در آمریکا، با وجود ۵۰ دلار پرداخت خارج از جیب در یک ماه در میان یک سوم کاربران، تعداد زیادی از پاسخ دهندگان (۸۶ درصد)، CAM را به عنوان یک رویکرد مقرون به صرفه گزارش کردند (۱۲). حدود ۵۰-۷۵ درصد از زنان یائسه از درمان‌های جایگزین برای درمان علائم یائسگی استفاده می‌کنند. در بین درمان‌های جایگزین، گیاه درمانی و در بین گیاهان، ترکیبات فیتواستروژنی (حاوی ترکیبات شبیه استروژن) جایگاه خاصی دارند و جهت درمان علائم یائسگی توصیه شده‌اند (۱۳). از گیاهان دارویی بررسی شده بر آتروفی

1. Hormone Replacement Therapy

2. Alternative medicine

3. Complementary and alternative medicine

مقالات، استخراج داده‌ها و تحلیل و تفسیر یافته‌ها توسط دو نفر از پژوهشگران به صورت مستقل از هم صورت گرفت و در صورت اختلاف در نتایج به دست آمده توسط پژوهشگر سوم مورد بررسی قرار گرفت.

استراتژی جستجو

در این مقاله مروری جهت دستیابی به مقالات مرتبط، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، Web of science، Pubmed، Science direct، SID، Magiran و همچنین موتور جستجوی Google scholar با استفاده از کلید واژه‌های انگلیسی Herbal Medicine، Vaginal PH، Atrophic Vaginitis، Atrophy، Clinical Trial، Postmenopausal Period و کلیدواژه‌های فارسی منوپوز، یائسگی، واژن، آتروفی، آتروفی واژن، طب گیاهی، گیاهان دارویی و کارازمایی بالینی به تنهایی و یا به صورت ترکیبی با عملگرهای "AND" و "OR"، بدون محدودیت زمانی تا دسامبر ۲۰۲۰ توسط دو نفر از پژوهشگران به طور مستقل انجام شد. مقالاتی که با هدف اصلی یا یکی از اهداف فرعی تاثیر گیاهان دارویی (Intervention) در درمان آتروفی واژن (Outcome) در زنان یائسه (Patient/Participants) انجام شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل: مقالات فارسی و یا انگلیسی زبان، کارازمایی بالینی، یائسگی طبیعی، استفاده از گیاهان دارویی، بررسی حداقل یک یا چند مورد از علائم ذهنی (سوزش واژن، خارش واژن، احساس خشکی واژن، مقاربت دردناک) و یا آزمایشگاهی (PH واژن، بلوغ سلولی) آتروفی واژن و ارزیابی آتروفی واژن با ابزار مناسب بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل عدم دسترسی به متن کامل

واژن می‌توان به شبدر قرمز، رازیانه، بابونه، کوهوش سیاه، پیوراریا میرفیکا، شیرین بیان و بذر کتان اشاره کرد (۲۵-۱۴). در یک مطالعه در ایران (۲۰۱۹) که به بررسی تاثیر کرم واژینال بابونه و در مطالعه دیگر (۲۰۱۸) که به بررسی تاثیر کرم واژینال شیرین بیان بر آتروفی واژن پرداخته شد، محققین در مطالعه خود نتیجه‌گیری کردند که این گیاهان موجب کاهش علائم ذهنی آتروفی واژن می‌شوند (۱۵، ۱۴). نتایج مطالعه‌ای در بانکوک (۲۰۱۷) نیز نشان داد که ژل واژینال پیوراریا میرفیکا موجب بهبود علائم ذهنی و آزمایشگاهی آتروفی واژن می‌شود (۱۷). در یک مطالعه در ایالت غربی واشنگتن (۲۰۰۷)، کوهوش سیاه تاثیری بر اپی تلیوم واژن نداشته است (۲۰). از آنجا که علائم ادراری تناسلی و از جمله آتروفی واژن یکی از علل مراجعه زنان برای دریافت مراقبت در دوران یائسگی است و نظر به این که تقاضا برای گیاهان دارویی در حال افزایش است و با توجه به آن که گیاهان دارویی حاوی فیتواستروژن‌ها می‌توانند به عنوان یک درمان انتخابی برای بهبود آتروفی واژن، در نظر گرفته شوند و نظر به این که تاکنون، مطالعات جدید و متعددی در زمینه تأثیر گیاهان دارویی بر بهبود آتروفی واژن انجام شده ولی اخیراً مطالعه مروری جهت جمع‌بندی آن‌ها به منظور صرفه‌جویی در زمان محققین، شناسایی خلائهای علمی و به‌دست آوردن نتیجه روشن برای متخصصین و پژوهشگران انجام نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف مرور نظام مند بر مطالعات انجام شده در رابطه با تاثیر گیاهان دارویی در درمان آتروفی واژن در زنان یائسه انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از سیستم گزارش‌دهی مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز^۱ (PRISMA) استفاده شد (۲۶). با توجه به این پروتکل، تمامی مراحل روش تحقیق شامل: جستجو، انتخاب مطالعات، ارزیابی کیفی

1. Preferred reporting items for systematic reviews and meta- analyses

مقاله، مقالات کوتاه، مقالات مروری، چکیده همایش‌ها و مطالعات حیوانی بود.

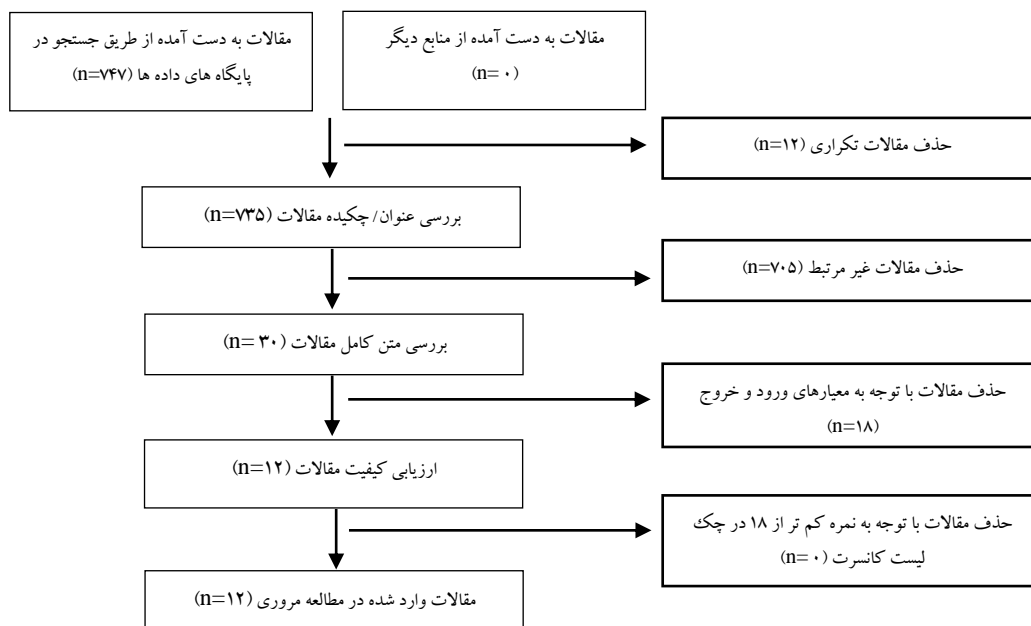
انتخاب مطالعات

در جستجوی اولیه، ۷۴۷ مقاله بازیابی شد که از بین آنها ۷۸ مقاله مربوط به پایگاه Pubmed، ۷۸ مقاله از Science direct، ۴ مقاله از Web of science، ۲۶ مقاله از Scopus، ۵۰۳ مقاله از Google Scholar، ۳۹ مقاله از Magiran و ۱۹ مقاله از پایگاه SID بازیابی شدند (تصویر شماره ۱). از مجموع ۷۴۷ مقاله یافت شده از پایگاه‌های اطلاعاتی، ۱۲ مقاله به علت تکراری بودن حذف شدند. سپس عنوان و چکیده ۷۳۵ مقاله دیگر بررسی گردید و ۷۰۵ مقاله به دلیل غیر مرتبط بودن حذف شده و ۳۰ مقاله برای بررسی متن کامل مقاله باقی ماندند. ۱۸ مقاله به دلیل نداشتن معیارهای ورود و نیز براساس معیارهای خروج، از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۱۲ مقاله وارد مرحله ارزیابی کیفی شدند که همگی دارای کیفیت مناسب بوده و وارد مطالعه شدند. فرآیند انتخاب مطالعات در فلوچارت کانسورت نشان داده شده است (تصویر شماره ۱).

ارزیابی کیفیت مقالات

ارزیابی کیفیت مقالات وارد شده به مطالعه با استفاده از آخرین ویرایش چک لیست CONSORT 2010 انجام شد. این چک لیست دارای ۲۵ آیتم برای ارزیابی ۶ بخش شامل: عنوان و خلاصه، مقدمه، روش اجرا، نتایج، بحث و سایر اطلاعات می‌باشد. با توجه به این که برخی از آیتم‌ها دارای چند سوال به عنوان زیر مجموعه هستند، بنابراین در مجموع ۳۷ سوال برای ارزیابی کل بخش‌های مقاله وجود دارد.

نحوه امتیازدهی به مقالات با استفاده از این چک لیست استاندارد به این صورت بود که در صورت اشاره به آیتم مورد نظر در مقاله نمره یک و در صورت عدم اشاره، نمره صفر برای آیتم در نظر گرفته می‌شد (۲۸، ۲۷). حداقل و حداکثر نمره در این چک لیست به ترتیب ۰ و ۳۷ می‌باشد. مطالعات دارای ۷۵ درصد یا بیش تر از حداکثر نمره قابل دستیابی (۲۷ \geq امتیاز) "با کیفیت بالا"، مطالعات با نمره بین ۵۰ تا ۷۵ درصد (امتیاز ۲۶-۱۸) به عنوان "کیفیت متوسط"، و مطالعات با نمره پایین تر از ۵۰ درصد (۱۷ \leq امتیاز) به عنوان "کیفیت ضعیف" در نظر گرفته شدند (۲۹). مقالات با نمره ۱۸ و یا بیش تر، وارد مطالعه



تصویر شماره ۱: فلوچارت جستجوی مقالات

مطالعات وارد شده دارای اثربخشی مثبت بودند. بررسی مطالعات نشان داد که تمامی گیاهان وارد شده دارای خواص فیتواستروژنی بوده‌اند. مطالعات بررسی شده در جدول شماره ۱ خلاصه شده‌اند و گیاهان مورد بررسی و مواد مؤثره آن‌ها در ذیل شرح داده شده است.

۱- بابونه (*Chamomila*)

بابونه با نام علمی ماتریکاریا چامومایلا^۱ گیاهی از خانواده مرکبان^۲ یا گل ستاره^۳ می‌باشد (۱۴). دو نوع اصلی آن شامل بابونه رومی^۴ و آلمانی^۵ است. هر دو نوع در طب سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرند، گرچه نوع آلمانی در علوم پزشکی بسیار متداول است (۳۰). ترکیبات اصلی این گیاه شامل: اسیدهای آمینه، پلی‌ساکاریدها، اسیدهای چرب، چربی‌های اساسی، مواد معدنی، ترپنوئیدها، فلاونوئیدها (آپی ژنین^۶، کوئرستین^۷، پاتولتین^۸ و کومارین‌ها^۹ هستند. فیتواستروژن‌ها و از جمله فلاونوئیدها فعالیت استروژنی در عصاره بابونه را توجیه می‌کنند (۳۱، ۳۰). مطالعه بساک و همکاران (۲۰۱۹) بر روی بابونه نشان داد که زل و اژینال بابونه باعث کاهش نشانه‌های ذهنی آتروفی و اژن می‌شود (۱۴).

۲- شیرین بیان (*Licorice*)

شیرین بیان گیاهی با نام علمی گلگیریزا گلبر^{۱۰} از خانواده نخودیان^{۱۱} و بومی مناطق مدیترانه ای است (۳۲). به واسطه دارا بودن ترکیبات دارویی و غذایی مهم در ریشه و ریزوم آن در دنیا حائز اهمیت است (۳۳). در ایران نیز تقریباً در تمام شمال، شرق، غرب و مرکز کشور به وفور یافت می‌شود. ریشه شیرین بیان دارای

شدند. بررسی کیفیت مقالات توسط هر دو نویسنده مقاله انجام شد و در صورت اختلاف نظر با بحث و یا مشورت با نفر سوم و بررسی مجدد، اجماع حاصل می‌شد. نتایج حاصل از ارزیابی کیفیت مقالات در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود.

استخراج داده ها

داده‌های مورد نیاز توسط یک چک لیست از قبل تهیه شده و توسط دو نویسنده مقاله از مقالات استخراج گردید. این داده‌ها شامل: نام نویسنده اول، سال انتشار، مکان مطالعه، روش مطالعه، حجم نمونه، گروه مداخله، گروه کنترل، مقیاس سنجش نتایج، و عوارض جانبی بودند (جدول شماره ۱). هر اختلاف نظر در مورد مقاله‌های فوق در بین دو نویسنده، پس از بحث با هم و با پژوهشگر سوم و رسیدن به اجماع برطرف شد.

یافته ها

در این مقاله مروری، تعداد ۱۲ مقاله شامل ۷ نوع از گیاهان دارویی با حجم نمونه ۱۰۴۵ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که از مجموع ۱۲ مقاله، ۲ مقاله به زبان فارسی و ۱۰ مقاله به زبان انگلیسی بود. در مقالات داخل شده، بابونه (۱ مورد)، شیرین بیان (۱ مورد)، رازیانه (۲ مورد)، شبدر قرمز (۲ مورد)، کوهوش سیاه (۳ مورد)، بذر کتان (۱ مورد) و پیوراریا میرفیکا (۲ مورد)، مورد بررسی قرار گرفته است. بیشترین تعداد مطالعات انجام شده در مورد گیاهان رازیانه، شبدر قرمز، کوهوش سیاه و پیوراریا میرفیکا بود. اکثر مقالات از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور بوده و بجز در یک مقاله، در سایر مقالات از گروه پلاسبو استفاده شده بود. جهت بررسی کارایی فرآورده‌های گیاهی بر بهبودی آتروفی و اژن، در ۲ مطالعه فقط از علائم ذهنی، در ۷ مطالعه فقط از علائم آزمایشگاهی و در ۳ مطالعه از هر دو علائم ذهنی و آزمایشگاهی استفاده شده بود. در این مطالعات طول مدت درمان از ۸ هفته تا یک سال متغیر بود. اکثر

1. Matricaria Chamomila
2. Compositae
3. Astraceae
4. Roman Chamomile (*Chamaemelum nobile*)
5. German Chamomile (*Chamomilla recutita*)
6. Apigenin,
7. Quercetin
8. Patuletin
9. Coumarins
10. Galsirizagelbra
11. Fabaceae

جدول شماره ۱: ویژگی مقالات وارد شده به مطالعه

نویسنده/سال/مکان مطالعه	روش کار	حجم نمونه	گروه مداخله	گروه کنترل	دوره / مدت درمان	متغیر مورد مطالعه	مقیاس	نتایج	عارض جانبی	کیفیت مقاله
ساکت و همکاران (۲۰۱۹) (۱۴)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۹۶ نفر (۳۲ نفر در هر گروه)	گروه ۱: زل و ژنرال بایون ۵٪ گروه ۲: کرم و ژنرال استروژن	زل و ژنرال دارونما	۲ هفته اول هر شب ۱ گرم و در ۱۰ هفته بعدی ۱ گرم، ۲ شب در هفته، (به سوزش واژن، درد هنگام مقاربت) ۱۲ هفته	نشانه های ذهنی آتروفی (خشکی، خارش، سوزش واژن، درد هنگام مقاربت)	مقیاس نشانه های ذهنی آتروفی واژن	نشانه های ذهنی آتروفی واژن در گروه های مطالعه مشابه بود. تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد.	سوزش	خوب
صادقی و همکاران (۲۰۱۸) (۱۵)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۷۰ نفر (۳۵ نفر در هر گروه)	کرم و ژنرال شیرین بیان ۲٪	کرم دارونما	هر شب یک الیپکاتور ۵ گرمی داخل واژن، به مدت ۸ هفته	نشانه های ذهنی آتروفی (خشکی، خارش، سوزش واژن، درد هنگام مقاربت)	مقیاس نشانه های ذهنی آتروفی واژن	به دنبال مصرف کرم و ژنرال شیرین بیان نشانه های ذهنی آتروفی واژن نسبت به شروع مطالعه و گروه دارونما بصورت معنی داری کاهش یافت (P<۰/۰۰۱).	گزارش نشده	خوب
غضنفرپور و همکاران (۲۰۱۷) (۱۶)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۶۰ نفر (۳۰ نفر در هر گروه)	کپسول خوراکی رازیانه: کپسول خوراکی حاوی ۳۰٪ رازیانه (به همراه دارونما (حاوی ۲۱-۲۷ میلی گرم آنتی بیوتیک) روشن آفابکران همراه با روشن آفابکران	کپسول خوراکی حاوی ۳۰٪ رازیانه (به همراه دارونما (حاوی ۲۱-۲۷ میلی گرم آنتی بیوتیک) روشن آفابکران همراه با روشن آفابکران	روزی سه بار، به مدت ۱۲ هفته	شاخص بلوغ سلول های واژن، درجه بلوغ سلول های واژن، PH، واژن	اسمیر واژن، کاغذ PH سنج	درجه بلوغ سلول های واژن و درجه بلوغ هر دو گروه رازیانه و دارونما در پایان مطالعه معنی داری تفاوت نبود (P>۰/۰۰۱). اما این تفاوت بین دو گروه معنی داری در PH، واژن در دو گروه بدون تغییر ملاحظه و تفاوت معنی داری در درون بین گروه ها (P=۰/۱۲) وجود نداشت.	تکرار ادراک، بثورات پوستی، لکه بینی	خوب
سولان و همکاران (۲۰۱۷) (۱۷)	کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کوک	۸۲ نفر (۴۱ نفر در هر گروه)	گروه ۱: زل و ژنرال پیوراریا سیریکا ۶٪ (حاوی پروبیون گلیکول و بسدون مسواد گلهارنده) گروه ۲: کرم و ژنرال استروژن کوژوگه	زل و ژنرال پیوراریا سیریکا ۶٪ (حاوی پروبیون گلیکول و بسدون مسواد گلهارنده) گروه ۲: کرم و ژنرال استروژن کوژوگه	۲ هفته اول هر شب ۱ گرم و ۵ گرم و ژنرال و در ۱۰ هفته ی بعدی ۰/۵ گرم سه شب در هفته به مدت ۱۲ هفته	علامت های آتروفی واژن (خشکی، خارش، سوزش واژن، درد هنگام مقاربت)، شاخص بلوغ سلول های واژن، آمیناز درجه بندی لاکتوباسیل زیر میکروسکوپ	پرستانه ارزیابی نشانه های واژن، معاداری وجود نداشت (P>۰/۰۵) و بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت (P>۰/۰۵). شاخص بلوغ واژن، درجه بلوغ سلول های واژن، PH، واژن	-	خوب	
یارعلیزاده و همکاران (۲۰۱۶) (۱۸)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۶۰ نفر (۳۰ نفر در هر گروه)	کرم و ژنرال رازیانه ۵٪	کرم دارونما	شش یک الیپکاتور، به مدت ۸ هفته	علامت های آتروفی (خشکی، خارش، سوزش واژن، درد هنگام مقاربت)، شاخص بلوغ سلول های واژن، درجه بلوغ سلول های واژن، PH، واژن	پرستانه خودسنجی ۴ درجه ای، اسمیر واژن، کاغذ PH سنج واژن	نشانه های ذهنی آتروفی واژن در گروه رازیانه در مقایسه با گروه دارونما به صورت معنی داری بهبود یافت (P<۰/۰۵). شاخص بلوغ سلول های واژن و درجه بلوغ در گروه رازیانه نسبت به گروه دارونما تفاوت معنی داری داشت (P<۰/۰۰۱). رازیانه، به ابتدا و نسبت به گروه دارونما تفاوت معنی داری داشت (P<۰/۰۰۱).	-	خوب
کولی و همکاران (۲۰۱۲) (۱۹)	کارآزمایی بالینی تصادفی	۷۵ نفر (۳۸ نفر گروه ۱) (۳۲ نفر گروه ۲) (۲۵ نفر گروه ۳)	گروه ۱: کپسول خوراکی ml ۵۰۰ عصاره بذر کتان (حاوی ۵۰۰ ml لیگنان) گروه ۲: تخم کتان کامل (حاوی ۱۳۵ لیگنان)	کپسول خوراکی ml ۵۰۰ دارونما (حاوی کلانز)	روزی ۲ کپسول، گروه ۲ روزی دو قاشق غذا خوری (۹۰ گرم تخم کتان کامل مخلوط با شیره ماست یا آب میوه صبح ها قبل از اولین وعده غذایی به مدت ۶ ماه	کپسول خوراکی ml ۵۰۰ دارونما	کپسول خوراکی ml ۵۰۰ دارونما	در پایان مطالعه بین گروه ها از لحاظ درجه بلوغ سلول های واژن تفاوت معنی داری وجود نداشت (P>۰/۰۵).	عارض گوارشی مثلند: نفخ شکم و اتساع شکم (در گروه ۲)	خوب
رید و همکاران (۲۰۰۸) (۲۰)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۳۱۳ نفر (۵ گروه)	گروه ۱: کوهوش سیاه گروه ۲: ترکیب چند گیاه نارویی (شامل: کوهوش سیاه، یونجه، پنچ انگشت، پیرون، جنسینگ زنبق، کاسلیریوم، لوتس، شیرین بیان، جو دوسره، نار، و چنسنگ سیری) گروه ۳: ترکیب چند گیاه نارویی با رژیم غذایی سوا گروه ۴: هورمون درمانی	کوهوش سیاه	یک بار در روز به مدت ۱۲ ماه	شاخص بلوغ سلولی واژن خشکی واژن	اسمیر واژن	درصد کاهش سلول های پارابزال واژن و خشکی واژن در گروه هورمون درمانی نسبت به دارونما بیشتر بوده و بین آن دو تفاوت معنی داری وجود داشت (P<۰/۰۰۵). کوهوش سیاه به تنهایی یا با ترکیب چند گیاه نارویی یا به همراه رژیم سوا هیچ تاثیری بر درصد سلول های پارابزال واژن (P=۰/۰۸) و خشکی واژن (P=۰/۰۸) نداشت.	-	خوب
چونگ و همکاران (۲۰۰۷) (۲۱)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۷۷ نفر (۴۲ نفر در گروه درمان) (۳۵ نفر در گروه دارونما)	فرض ترکیبی خوراکی ml ۲۶۴ حاوی کوهوش سیاه و گل راعی	فرض خوراکی ml ۲۶۴ دارونما	روزی یک فنجان قرض، به مدت ۱۲ هفته	شاخص بلوغ سلولی واژن	اسمیر واژن	در پایان مطالعه بین گروه ها از لحاظ درجه بلوغ سلول های واژن تفاوت معنی داری وجود نداشت (P>۰/۰۵).	شکایت دستگاه گوارش	خوب
ماتویان و همکاران (۲۰۰۷) (۲۲)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۷۱ نفر (۵۱ نفر در سه گروه دریافت کپسول پیوراریا میرفیکا) (۲۰ نفر در گروه پلاسبو)	گروه ۱: کپسول ۲۰۰ پیوراریا میرفیکا خوراکی گروه ۲: کپسول ۳۰۰ پیوراریا میرفیکا خوراکی گروه ۳: کپسول ۵۰۰ پیوراریا میرفیکا خوراکی	کپسول خوراکی ۲۰۰ دارونما	روزی یک کپسول برای مدت ۲۴ هفته	علامت های آتروفی (خشکی، سوزش، تکرر ادراک، میسیت، مقاربت دردناک، بی اختیاری استرسی)، شاخص سلامت واژن (ارطوبت، حجم مایع، لامیناسی، شاخص بلوغ سلولی واژن، PH واژن)	پرستانه نشانه های آتروفی واژن، اسمیر واژن، کاغذ PH سنج واژن	کریچه بهبود علائم آتروفی واژن، اما بیخبر خشکی واژن (P<۰/۰۵) تفاوت بین گروه های مطالعه و کنترل معنی داری نبود. در گروه پیوراریا میرفیکا، PH واژن و شاخص سلامت واژن در پایان مطالعه نسبت به ابتدا و نسبت به گروه دارونما تفاوت معنی داری داشت (P<۰/۰۵). پیوراریا میرفیکا، نسبت به دارونما تفاوت معنی داری داشت (P<۰/۰۵).	حساسیت پستان ها، سرگیجه، حالت تهوع	خوب
وونگ و همکاران (۲۰۰۶) (۲۳)	کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی دو سو کوک	۵۱ نفر (۱۹ نفر در گروه کوهوش سیاه) (۱۸ نفر در گروه دارونما) (۱۸ نفر در گروه استروژن کوژوگه)	گروه اول: کپسول خوراکی کوهوش سیاه ۲۰ میلی گرم گروه ۲: کپسول خوراکی استروژن کوژوگه ۰/۳ میلی گرم	کپسول خوراکی کوهوش سیاه ۲۰ میلی گرم	روزی دو عدد کپسول به مدت ۱۲ هفته	شاخص بلوغ سلول های واژن	اسمیر واژن	درمان با استروژن کوژوگه نسبت به دارونما (P<۰/۰۰۱) و کوهوش سیاه (P=۰/۰۰۹) بطور قابل توجهی افزایش سلول های سطحی را نشان داد. در مان با کوهوش سیاه نسبت به دارونما اندکی افزایش سلول های سطحی را نشان داد (P=۰/۰۵۴۲).	سررد، سرگیجه، فشارخون بالا	خوب
میدلگو و همکاران (۲۰۰۵) (۲۴)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۵۳ نفر در دو گروه	کپسول خوراکی شیدر فرمز (حاوی ۴۰ ml ایزوفلاونین)	کپسول خوراکی دارونما	دو بار در روز برای ۷ روز، افراد برای ۹۰ روز دیگر در مان مخالف را دریافت کردند. (در مجموع ۱۸۰ روز)	دو بار در روز برای ۷ روز بعد از دوره استراحت، واژن، دیسپارونی، دیگر در مان مخالف را دریافت کردند. (در مجموع ۱۸۰ روز)	علامت های آتروفی (خشکی) واژن، دیسپارونی، شاخص بلوغ سلولی واژن	اسمیر واژن، کاغذ PH سنج واژن	-	خوب
تایت و همکاران (۱۹۹۹) (۲۵)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کوک	۳۷ نفر (۱۲ نفر در گروه ml ۴۰) (۱۳ نفر در گروه ml ۱۶۰) (۱۲ نفر در گروه پلاسبو)	گروه ۱: قفسر ml ۴۰ پرومسیل خوراکی (حاوی عصاره شیدر فرمز)، گروه ۲: قفسر ml ۱۶۰ پرومسیل خوراکی	قفسر خوراکی ml ۴۰ دارونما	۴ بار در روز برای ۱۲ هفته	درجه بلوغ سلولی واژن، PH واژن	اسمیر واژن، کاغذ PH سنج واژن	درجه بلوغ سلولی و PH واژن در هر سه گروه ۴۰ میلی گرم، ۱۶۰ میلی گرمی و تغییرات آماری معنی داری نشان نداد (P>۰/۰۵).	گزارش نشده	متوسط

۴- پیوراریا میریفیکا (*Pueraria mirifica*)

یک گیاه بومی تایلند متعلق به خانواده باقلانیان^{۱۱} و زیرخانواده نخودها^{۱۲} است (۲۲) که منبع خوبی از فیتواستروژن‌ها است. اجزای اصلی عصاره پیوراریا میریفیکا عبارتند از: میروسترو^{۱۳} و دئوکسی میروسترو^{۱۴} که دارای ساختارهای مولکولی مشابه استرادیول (قوی ترین شکل استروژن) هستند (۲۲، ۱۷). مطالعه مانوای و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که کپسول خوراکی پیوراریا میریفیکا باعث بهبود خشکی واژن، افزایش بلوغ سلول های واژن، بهبود شاخص سلامت واژن، تغییر PH واژن و در نتیجه بهبود آتروفی واژن شده است (۲۲). همچنین در مطالعه سووان و همکاران (۲۰۱۷) مشخص شد که ژل واژینال پیوراریا میریفیکا باعث ایجاد بهبود علائم ذهنی آتروفی واژن و شاخص بلوغ سلولی واژن شده است (۱۷).

۵- بذر کتان (*flaxseed*)

بذر کتان با نام علمی لاینوم یوستیشسیموم^{۱۵} از خانواده لیناسه^{۱۶} است. ترکیبات فعال بیواوژیکی آن شامل: آلفا لینولینیک اسید، لیگنان و فیر است (۳۶). یکی از شناخته شده ترین فیتواستروژن‌ها، لیگنان‌ها هستند (۱۹). مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که لیگنان‌های بذر کتان به طور متوسط فعالیت آنزیم سیتوکروم P450 آروماتاز (تسریع کننده تبدیل آندروژن‌ها به استروژن) را مهار می کنند. علاوه بر این، لیگنان‌های بذر کتان فعالیت ۱۷ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژنازاها (آنزیم هایی که در تعادل بین استرادیول و استرون نقش دارند)، را تنظیم می کنند (۳۷). مطالعه کولی و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که کپسول خوراکی بذر کتان تاثیری در بلوغ سلول های واژن نداشت (۱۹).

ترکیبات متعددی نظیر قندهای مختلف، فلاونوئیدها، استروئول‌ها، اسیدهای آمینه، صمغ و نشاسته، اسانس های روغنی، ترکیبات کومارینی و ساپونین‌ها می باشد. عمده ترین ساپونین^۱ (تری ترین ۵ حلقه ای)، اسید گلیسرینیک^۲ یا گلیسرین^۳ می باشد (۳۳). از معروف ترین ایزوفلاونوئیدهای موجود در ریشه شیرین بیان می توان ترکیبات گلابریدین، گلیسروزوفلاون، گلابرن، گلابرول، فورمونوتین و ایزولیکوپریتین را نام برد (۳۲). ایزوفلاون‌ها که از اجزای کلیدی این گیاه است، عامل ایجاد اثرات استروژنی شیرین بیان است. مطالعه صادقی و همکاران (۲۰۱۸) بر روی شیرین بیان نشان داد که کرم واژینال شیرین بیان باعث کاهش علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه می گردد (۱۵).

۳- رازیانه (*Fennel*)

رازیانه گیاهی با نام علمی فونوکلوم ولگار^۴ از خانواده چتریان^۵ است (۳۴). این گیاه حاوی ترکیبات فنلیک^۶ شامل فلاونوئیدها^۷ (گلیکوزیدهای فلاونوئید^۸ و آگلیکون‌های فلاونوئید^۹)، اسیدهای فنولیک، اسیدهای هیدروکسی سینامیک^{۱۰}، کومارین‌ها و تانن‌ها است (۳۵). رازیانه سرشار از فیتواستروژن‌ها از جمله لیگنان و ایزوفلاون است (۳۴).

نتایج مطالعه غضنفرپور و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که کپسول خوراکی رازیانه تاثیر مثبتی در آتروفی واژن در خانم های یائسه نداشته است (۱۶).

در نتایج مطالعه یارعلیزاده و همکاران (۲۰۱۶) مشخص شد که کرم واژینال رازیانه باعث ایجاد تغییرات معنی داری در شاخص و درجه بلوغ سلولی واژن و همچنین PH واژن و بهبود آتروفی واژن شده است (۱۸).

1. Triterpenoid saponin
2. Glycyrrhizic acid
3. Glycyrrhizin
4. Foeniculum vulgare
5. Apiaceae
6. Phenolic compounds
7. Flavonoids
8. Flavonoid glycosides
9. Flavonoid aglycones
10. Hydroxycinnamic acids

11. Leguminosae
12. Papilionodeae
13. Miroestrol
14. Deoxymiroestrol
15. Linum usitatissimum
16. Linaceae

۶- کوهوش سیاه (*Black cohosh*)

کوهوش سیاه گیاهی با نام علمی سیمیفوگا راسیمسا^۱ (۲۳) از خانواده آلانگان^۲ است (۳۸). ریزوم، قسمت دارویی گیاه است (۳۹، ۲۲). ترکیبات اصلی این گیاه شامل: گلیکوزیدهای تریترین^۳، اسیدهای فنولیک^۴ (اسید ایزوفرلیک^۵، اسید فوکینولیک^۶)، فلاونوئیدها^۷، روغن‌های فرار و تانن‌ها^۸ هستند (۴۰). بر اساس نتایج مطالعات، کوهوش سیاه به گیرنده آلفا استروژن متصل نمی‌شود، اما ممکن است به اپیتلیوم واژن و آندومتر متصل شود و ممکن است به عنوان یک تعدیل‌کننده گیرنده استروژن انتخابی عمل کند (۲۰).

مطالعه چونگ و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که گرچه قرص خوراکی کوهوش سیاه، نسبت سلول‌های سطحی واژن را افزایش داد، ولی تاثیری بر شاخص بلوغ سلول‌های واژن نداشت (۲۱). مطالعه رید و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که قرص خوراکی کوهوش سیاه به تنهایی یا با ترکیب چند گیاه دارویی یا به همراه رژیم سویا هیچ تاثیری بر درصد سلول‌های پارابازال واژن و همچنین خشکی واژن نداشت (۲۰). در مطالعه ووتگ و همکاران (۲۰۰۶)، کپسول خوراکی کوهوش سیاه نسبت به دارونما افزایش اندک و معنی‌داری در سلول‌های سطحی را نشان داد (۲۳).

۷- شبدر قرمز (*Red clover*)

شبدر قرمز با نام علمی تریفولیوم پرتنس^۹ از خانواده بقولات^{۱۰} است. شبدر قرمز از جمله گیاهان فیتواستروژن دار بوده که حاوی ایزوفلاون‌هایی نظیر: گلیکوزیدهای جینستین^{۱۱}، دایدزین^{۱۲}، بیوکانین^{۱۳} A و فرموننتین^{۱۴}

است (۴۱). این گیاه دارای املاح معدنی مانند سیلیس، آهن، فسفر، گوگرد، پتاسیم، منیزیم، منگنز، روی، مس، سرب، نیکل و کوبالت می‌باشد (۴۲). مطالعه هیدالگو و همکاران (۲۰۰۵) نشان داد که کپسول خوراکی شبدر قرمز باعث افزایش شاخص بلوغ سلول‌های واژن می‌شود (۲۴). مطالعه نایت و همکاران (۱۹۹۹) بیانگر آن بود که قرص خوراکی شبدر قرمز در درجه بلوغ سلولی واژن و PH واژن تأثیری نداشت (۲۵).

بحث

مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی مطالعات انجام شده در رابطه با تاثیر گیاهان دارویی بر بهبود علائم ذهنی و آزمایشگاهی آتروفی واژن زنان یائسه انجام گرفت. مروری بر مطالعات انجام شده نشان داد که تمامی گیاهان وارد شده دارای خواص فیتواستروژنی بوده‌اند و همچنین اکثر این گیاهان، سبب بهبود آتروفی واژن شده‌اند. گرچه استروژن درمانی یکی از بهترین روش‌های شناخته شده برای رفع علائم ولوژینال است، اما مطالعات اخیر خطرات قابل توجهی از هورمون درمانی از جمله افزایش میزان بیماری‌های قلبی عروقی، سکتة مغزی، بیماری ترومبوآمبولیک و سرطان پستان را نشان داده است (۱۷). مصرف فعلی استروژن در سراسر جهان به طرز چشمگیری کاهش یافته است و نگرانی در مورد اثرات سوء استروژن منجر به افزایش علاقه به درمان‌های جایگزین به ویژه استفاده از فیتواستروژن‌ها برای کاهش شدت یائسگی شده است (۲۲). جهت بهبود آتروفی واژن، رژیم ایده آل است که مقرون به صرفه باشد، عوارض جانبی کمی ایجاد کند، مدیریت آن آسان باشد و عملکردی انتخابی بر روی اندام‌های هدفمند برای رفع نیازهای فیزیولوژیکی داشته باشد. بدین منظور فیتواستروژن‌ها انتخاب مناسبی هستند (۲۴). فیتواستروژن‌ها (فیتو؛ از کلمه یونانی گیاهان) (۴۳) ترکیباتی گیاهی مشتق از گیاه هستند (۲۴) که در بیش از ۳۰۰ گونه گیاهی مختلف، یافت می‌شوند (۴۳).

1. Cimifuga racemosa
2. Ranunculaceae
3. Triterpene glycosides
4. phenolic acids
5. Isoferulic acid
6. Fukinolic acid
7. Flavonoids
8. Tannins
9. Trifolium pratense
10. Fabaceae
11. Genistein glycosides
12. Daidzein
13. Biochanin A
14. formononetin

دو نوع گیرنده استروژن در درون سلول وجود دارد: گیرنده‌ی استروژن آلفا (ER α : Estrogen receptor α) و گیرنده استروژن بتا (ER β : Estrogen receptor β) (۴۴).

گیرنده‌های استروژن آلفا در تکثیر سلولی عمل می‌کنند، در حالی که گیرنده‌های بتا، مسئول آپوپتوز سلولی هستند (۴۵). فیتواستروژن‌ها دارای وضعیفی به گیرنده‌های آلفا و به طرز محکمی به گیرنده‌های بتا متصل شده و دارای اثرات ویژه اعضا (Organ-specific) هستند، به این ترتیب که در بعضی از بافت‌ها دارای اثرات آگونیستی و در بعضی دیگر دارای اثرات آنتاگونیستی می‌باشند (۴۴). به عبارت دیگر زمانی که سطح استروژن در گردش خون بالا است، دارای اثرات آنتی‌استروژنی هستند اما زمانی که سطح استروژن در گردش خون کم است، اثرات استروژنی دارند (۱۳). اتصال انتخابی فیتواستروژن‌ها به گیرنده بتا استروژن (ER β)، اجازه می‌دهد تا اثرات مثبتی بر واژن، استخوان، مغز و سیستم قلبی عروقی داشته ولی هیچ تاثیری روی رحم و پستان نداشته باشند، بنابراین این خاصیت، آن‌ها را به جایگزین عالی برای هورمون تراپی تبدیل می‌کند، به ویژه برای زنان پرخطر و کسانی که با هورمون درمانی مخالف هستند (۲۴).

فیتواستروژن‌ها به طور کلی دارای خاصیت ضد پرولیفراتیو بر روی سرطان‌های پاسخ‌دهنده به هورمون مانند سرطان‌های اندومتر هستند، از این رو، استفاده از آن‌ها برای آندومتر ایمن در نظر گرفته می‌شود (۴۶، ۴۷، ۱۹).

فیتواستروژن‌ها از نظر ساختار و عملکرد، مشابه استروژن‌های طبیعی زن (۱۷ بتا استرادیول) هستند (۴۴، ۱۹)، با این حال، فعالیت استروژنی آن‌ها بسیار ضعیف‌تر از فعالیت استروژن‌های درون‌زا است (۱۹).

فیتواستروژن‌ها اثرات خود را در درجه اول از طریق اتصال به گیرنده‌های استروژن اعمال می‌کنند و اثر استروژنی وضعیفی دارند و فعالیت استروژنی آن‌ها بسیار ضعیف‌تر از فعالیت استروژن‌های درون‌زا است و در واقع ممکن است اثرات استروژن‌ها در برخی از بافت‌ها را مسدود یا تضاد کنند. علاوه بر تعامل با گیرنده‌های

استروژن، فیتواستروژن‌ها همچنین می‌توانند غلظت استروژن‌های درون‌زا را با اتصال یا غیرفعال کردن برخی آنزیم‌ها، مانند سولفاتاز، ۱۷ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، آروماتاز و سولفو ترانسفراز تنظیم کنند. علاوه بر این، فیتواستروژن‌ها نیز ممکن است با اتصال یا تحریک سنتز هورمون جنسی متصل شونده به گلوبولین (Sex hormone binding globuline: SHBG)، بر میزان فراهمی زیستی (Bioavailability) هورمون‌های جنسی تأثیر بگذارند (۱۹). در مروری بر مطالعات انجام شده، مطالعه در زمینه استفاده از کوهوش سیاه با سه مطالعه (۲۰، ۲۱، ۲۳)، بیش‌تر از سایر موارد بود. مطالعه رید و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که مصرف قرص خوراکی کوهوش سیاه به تنهایی یا با ترکیب چند گیاه دارویی یا به همراه رژیم سویا برای مدت ۱۲ ماه، هیچ تاثیری بر درصد سلول‌های پارابازال واژن و همچنین خشکی واژن نداشت (۲۰). یافته‌های این مطالعه در راستای مطالعه چونگ و همکاران (۲۰۰۷) است که نشان دادند که گرچه قرص خوراکی کوهوش سیاه به همراه گل راعی بعد از ۳ ماه، نسبت سلول‌های سطحی واژن را افزایش داد، ولی تاثیری بر شاخص بلوغ سلول‌های واژن نداشت (۲۱). یافته‌های این دو مطالعه بر خلاف یافته‌های مطالعه ووتگ و همکاران (۲۰۰۶) است که نتیجه گرفتند که مصرف کپسول خوراکی کوهوش سیاه برای مدت ۳ ماه سبب افزایش اندک و معنی‌داری در سلول‌های سطحی می‌شود (۲۳). لذا با توجه به وجود تناقض در نتایج این مطالعات، نیاز به مطالعات بیش‌تری است. ضمن این که نیاز است در صورت امکان تاثیر سایر اشکال دارویی گیاه و از جمله مصرف واژینال نیز در بهبود آتروفی واژن بررسی شود.

در دو مطالعه تاثیر پیوراریا میرفیکا (PM) بر بهبودی آتروفی واژن تایید گردید (۲۲، ۱۷). در مطالعه سوان وش و همکاران (۲۰۱۷)، مصرف ژل واژینال پیوراریا میرفیکا برای مدت ۱۲ هفته، به اندازه استروژن کونژوگه بر علائم ذهنی آتروفی واژن از جمله خشکی، درد، سوزش،

ترشحات و مقاربت دردناک موثر بود. همچنین PM باعث افزایش شاخص بلوغ واژینال شده بود گرچه تأثیرش کم تر از استروژن کونژوگه بود (۱۷).

در مطالعه مانوئی و همکاران (۲۰۰۷)، مصرف کپسول خوراکی پیوراریا میریفیکا برای مدت ۶ ماه، سبب کاهش خشکی واژن، کاهش PH واژن، و افزایش شاخص بلوغ سلول‌های واژن (یعنی کاهش سلول‌های پارابازال و افزایش سلول‌های میانی و سطحی) شده بود (۲۲). گرچه به نظر می‌رسد این گیاه در بهبود آتروفی واژن موثر باشد، اما توصیه می‌شود در مطالعات آتی تأثیر این گیاه با سایر گیاهان موثر مقایسه شود و تأثیر اشکال دارویی گیاهان در بهبود آتروفی واژن نیز مقایسه شود. در نتایج مطالعاتی که به بررسی تأثیر گیاه رازیانه و شبدر قرمز بر بهبود آتروفی واژن پرداخته شده بود (۱۸، ۱۶) و هر کدام دارای دو مطالعه بودند، تناقض وجود داشت، به این صورت که در مطالعه غضنفرپور و همکاران (۲۰۱۷)، مصرف کپسول خوراکی رازیانه ۳ بار در روز و برای مدت ۱۲ هفته تأثیری بر PH واژن نداشت. اگرچه شاخص و درجه بلوغ در پایان مطالعه بهبود یافت، اما این تأثیر تفاوتی با گروه دارونما نداشت (۱۶). یافته‌های غضنفرپور و همکاران با مطالعه یارعلیزاده و همکاران (۲۰۱۶) تناقض داشت. به این ترتیب که یارعلیزاده و همکاران در مطالعه خود نتیجه گرفتند که مصرف کرم واژینال رازیانه شب‌ها و برای مدت ۸ هفته سبب کاهش علائم ذهنی آتروفی واژن (خشکی، خارش، سوزش واژن، درد هنگام مقاربت)، بهبود درصد و درجه بلوغ سلولی واژن و همچنین کاهش PH واژن شده و نسبت به دارونما تفاوت معنی‌داری داشت (۱۸). این یافته در راستای مطالعه نجار و همکاران (۲۰۱۵) است که در مطالعه خود نتیجه گرفتند که کرم واژینال رازیانه بر درد حین مقاربت زنان یائسه تأثیر دارد (۳۴). از جمله اثرات رازیانه، مرطوب کردن و نگه داشتن آب در مخاط و پوست است. اسید لینولئیک، عامل مرطوب‌کنندگی رازیانه است که ۵۴/۹ درصد عصاره رازیانه را تشکیل

می‌دهد (۱۸). علت این تفاوت در نتایج می‌تواند مصرف اشکال متفاوت گیاه و به‌صورت خوراکی و واژینال باشد. از مقایسه دو مطالعه غضنفرپور و یارعلیزاده می‌توان نتیجه گرفت که رازیانه هنگام تجویز موضعی اثرات مثبت بیش‌تری داشته است. برای مقایسه تأثیر رازیانه دهانی و موضعی بر آتروفی واژن باید مطالعات بیش‌تری انجام شود.

شبدر قرمز از جمله گیاهان فیتواستروژن دار بوده که حاوی ایزوفلاون است (۴۱). در نتایج مطالعاتی که به بررسی تأثیر گیاه شبدر قرمز بر بهبود آتروفی واژن پرداخته شده بود و دارای دو مطالعه بود، تناقض وجود داشت، به این صورت که در مطالعه هیدالگو و همکاران (۲۰۰۵)، مصرف کپسول خوراکی شبدر قرمز برای مدت ۳ ماه تأثیر مثبتی بر بلوغ سلول‌های واژن داشت (۲۴) در حالی که در مطالعه ی نایت و همکاران (۱۹۹۹)، مصرف قرص خوراکی پرومسیل حاوی شبدر قرمز برای مدت ۳ ماه تأثیری بر بلوغ سلول‌های واژن و PH واژن نداشت (۲۵). در مطالعه لیما و همکاران (۲۰۰۳)، مصرف روزانه ژل واژینال ایزوفلاون در زنان یائسه منجر به بهبود علائم آتروفی واژن و افزایش قابل توجهی در درجه بلوغ سلول‌های واژن شد (۴۸).

در مطالعه مرووری غضنفرپور و همکاران (۲۰۱۵) که با هدف تأثیر ایزوفلاون‌های موضعی بر روی درمان علائم واژینال زنان منوپوز و بر روی ۴ کارآزمایی بالینی انجام شد، نتایج نشان داد که ایزوفلاون‌های موضعی در بهبود درجه بلوغ واژن (MV) مؤثر هستند (۴۹).

در نتایج مطالعاتی که به بررسی تأثیر گیاهانی نظیر بابونه، شیرین‌بیان، و بذرتکان پرداخته بودند، هر کدام دارای یک مطالعه بودند.

مطالعه بساک و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که مصرف ژل واژینال بابونه برای مدت ۳ ماه به اندازه کرم واژینال استروژن کونژوگه در بهبود نشانه‌های ذهنی آتروفی واژن (خشکی، خارش، سوزش واژن و درد هنگام مقاربت) در زنان یائسه موثر بود (۱۴).

است سلامت افراد را به خطر بیندازد، زیرا بسیاری از عصاره‌های گیاهی به شیوه استاندارد تهیه نمی‌شوند (۵۱). از جمله محدودیت‌های این مطالعه این بود که به دلیل تعداد کم مقالات در مورد هر گیاه، امکان شرایط بالینی کافی جهت کاربرد عملی برای هر یک از گیاهان وجود نداشت. همچنین به دلیل تنوع زیاد گیاهان و تعداد کم مقاله در مورد هر گیاه، ناهمگونی طول مدت مطالعات و مدت زمان درمان، دوز متفاوت گیاهان دارویی مورد استفاده، امکان انجام متآنالیز وجود نداشت. از طرف دیگر باید در نظر داشت که احتمال انتشار مقالات با نتایج مثبت بیش‌تر بوده و لذا احتمال سوگیری انتشار (Publication Bias) وجود دارد.

در میان گیاهان مورد بررسی و حاوی فیتواستروژن، مطالعه در زمینه استفاده از کوهوش سیاه با سه مطالعه و همچنین پیوراریا میرفیکا، رازیانه، و شبدرد قرمز هر کدام با دو مطالعه، بیش‌تر از سایر موارد بود که بجز پیوراریا میرفیکا، نتایج سایر مطالعات با یکدیگر متناقض بود. لذا می‌توان از پیوراریا میرفیکا به عنوان گیاهی موثر در بهبود آتروفی واژن نام برد. به علت ناکافی بودن تعداد مطالعات در برخی از گیاهان و همچنین وجود تناقض در نتایج برخی از مقالات، شواهد بالینی کافی جهت کاربرد عملی برای هر یک از گیاهان وجود نداشته و نمی‌توان در مورد هر یک از این گیاهان اظهار نظر قطعی کرد. لذا توصیه می‌شود که جهت بررسی تاثیر گیاهان، مطالعات بیش‌تری صورت گیرد و همچنین در مطالعات به مقایسه تاثیر این گیاهان نیز پرداخته شود و اشکال مختلف دارویی و عوارض جانبی در استفاده از این گیاهان نیز بررسی گردد. بعد از انجام مطالعات موردنیاز، در صورت داشتن تاثیرگذاری کافی در درمان آتروفی واژن، این گیاهان دارویی می‌توانند جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی باشند.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح پژوهشی مصوب دانشگاه

در مطالعه صادقی و همکاران (۲۰۱۸)، مصرف کرم واژینال شیرین بیان برای مدت ۲ ماه باعث کاهش علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه شد (۱۵). حاجی رحیم‌خان و همکاران (۲۰۱۳) در هند که به بررسی تاثیر خاصیت استروژنیک شیرین بیان در مقایسه با سایر گیاهان بر علائم یائسگی پرداختند، شیرین بیان را به علت خاصیت استروژنیک بالاتر و در عین حال ایمن‌تر نسبت به سایر گیاهان، در کنترل علائم یائسگی پیشنهاد نمودند (۵۰).

در مطالعه کولی و همکاران (۲۰۱۲)، مصرف کپسول خوراکی بذر کتان برای مدت ۶ ماه، تاثیری بر اپی‌تلیوم واژن و درجه بلوغ سلول‌های واژن نداشت (۱۹). با توجه به تعداد کم مقالات، جهت کاربرد عملی گیاهان فوق، مطالعات بیش‌تری مورد نیاز است.

نتیجه کلی بدست آمده از مرور مطالعات موجود، حاکی از آن است که تمامی گیاهان وارد شده دارای خواص فیتواستروژنی بوده و با عملکردی مشابه استروژن‌های طبیعی بدن (۴۴،۱۹) و در عین حال، بسیار ضعیف‌تر از آن‌ها فعالیت می‌کنند (۱۹). گرچه برخی گیاهان، تاثیر مثبتی بر آتروفی واژن داشتند، اما نتایج مطالعات در برخی دیگر، متناقض بود که این تناقض ممکن است به این دلیل باشد که مقدار فیتواستروژن‌ها بسته به محلی که گیاه در آن رشد کرده، زمان برداشت، شرایط آب و هوایی و غیره متفاوت است (۲۲). همچنین این تناقض، ممکن است ناشی از تفاوت در روش مصرف، نوع و مقدار فیتواستروژن‌های موجود در گیاهان باشد. بنابراین پیشنهاد می‌گردد که برای شناسایی بیش‌تر اثر فیتواستروژن‌ها بر آتروفی واژن، مطالعات دیگری با تعداد مقالات بیش‌تر و در بازه زمانی وسیع‌تر صورت پذیرد. در برخی مقالات، عوارض جانبی داروی گیاهی ذکر نشده بود که این مسئله، بسیار قابل اهمیت می‌باشد، زیرا یک داروی گیاهی نیز مانند داروی شیمیایی می‌تواند خطرناک باشد و مشخص شده است که استفاده بی‌رویه و کنترل نشده از محصولات گیاهی به‌ویژه محصولات دارای فیتواستروژن‌ها جهت درمان علائم یائسگی ممکن

بدین وسیله از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گناباد، تشکر و قدردانی می‌شود.

علوم پزشکی گناباد با کد A-10-1660-5 می‌باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی این دانشگاه انجام شد.

References

1. Takacs P, Kozma B, Erdodi B, Jakab A, Larson K, Poka R. Zinc-containing Vaginal Moisturizer Gel Improves Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Pilot Study . J Menopausal Med 2019; 25(1): 63-68.
2. Patni R. Genitourinary Syndrome of Menopause. J Midlife Health 2019; 10(3): 111-113.
3. Moral E, Delgado JL, Carmona F, et al. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. Climacteric 2018; 21(2): 167-173.
4. Cagnacci A, Carbone MM, Palma F. Prevalence and association between objective signs and subjective symptoms of vaginal atrophy: the AGATA study. Menopause 2016; 23(10): 1139-1145.
5. Sinha A, Ewies AAA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric 2013; 16(3): 305-312.
6. Donders GG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. Expert Opin Pharmacother 2019; 20(7): 821-835.
7. Perry M. Menopausal symptoms and hormone replacement therapy. J Community Nurs 2019; 33(3): 61-66.
8. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. Int J Womens Health 2018; 10: 387-395.
9. Johnson A, Roberts L. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. J Evid Based Integr Med 2019; 24: 1-14.
10. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? Climacteric 2016; 19(2): 151-161.
11. Minkin MJ, Maamari R, Reiter S. Postmenopausal vaginal atrophy: evaluation of treatment with local estrogen therapy, Int J Womens Health 2014; 6: 281-288.
12. Wuttke W, Jarry H, Westphalen S, Christoffel V, Seidlova-Wuttke D. Phytoestrogens for hormone replacement therapy? J Steroid Biochem Mol Biol 2002; 83(1-5): 133-147.
13. Keshavarz Z, Golezar S, Hajifoghaha M, Alizadeh S. The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review. J Isfahan Med Sch 2018; 36(477): 446-459.
14. Bosak Z, Iravani M, Moghimipour E, Haghhighizadeh MH, Jelodarian P. Evaluation of the effect of Chamomile vaginal gel on Subjective symptoms of vaginal atrophy in postmenopausal women: A randomized clinical controlled trial. Iran. J Obstet Gynecol Infertil 2019; 22(7): 23-31.
15. Sadeghi M, Abbaspoor Z, Namjouyan F, Cheraghian B. Effect of Glycyrrhiza glabra vaginal cream on the mental symptoms of vaginal atrophy in postmenopausal women. Iran. J Obstet Gynecol Infertil 2018; 21(4): 53-61.
16. Ghazanfarpour M, Shokrollahi P, Khadivzadeh T, Baharian Sharghi N, Mirzaii Najmabadi K, Babakhanian M, et al. Effect of Foeniculum vulgare (fennel) on vaginal atrophy in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Post Reprod Health 2017; 23(4): 171-176.

17. Suwanvesh N, Manonai J, Sophonsritsuk A, Cherdshewasart W. Comparison of Pueraria mirifica gel and conjugated equine estrogen cream effects on vaginal health in postmenopausal women. *Menopause* 2017; 24(2): 210-215.
18. Yaralizadeh M, Abedi P, Najar S, Namjoyan F, Saki A. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas* 2016; 84: 75-80.
19. Colli MC, Bracht A, Soares AA, de Oliveira AL, Bôer CG, de Souza CGM, et al. Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms. *J Med Food* 2012; 15(9): 840-845.
20. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2007; 15(1): 51-58.
21. Chung DJ, Kim HY, Park KH, Jeong KA, Lee SK, Lee YI, et al. Black Cohosh and St. John's wort (GYNO-Plus®) for climacteric symptoms. *Yonsei Med J* 2007; 48(2): 289-294.
22. Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U, Theppisai H. Effect of Pueraria mirifica on vaginal health. *Menopause* 2007; 14(5): 919-924.
23. Wuttke W, Gorkow C, and Seidlová-Wuttke D. Effects of Black Cohosh (*Cimicifuga Racemosa*) on Bone Turnover, Vaginal Mucosa, and Various Blood Parameters in Postmenopausal Women: A Double-Blind, Placebo-Controlled, and Conjugated Estrogens-Controlled Study. *Menopause* 2006; 13(2): 185-196.
24. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(5): 257-264.
25. Knight D, Howes J, Eden J. The effect of Promensil™, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999; 2(2): 79-84.
26. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4(1): 1.
27. Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001; 285(15): 1992-1995.
28. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust* 2006; 185(5): 263-267.
29. Tao P, Coates R, Maycock B. Investigating Marital Relationship in Infertility: A Systematic Review of Quantitative Studies. *J Reprod Infertil* 2012;13(2):71-80.
30. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. *Mol Med Report* 2010; 3(6): 895-901.
31. Heidary M, Yazdanpanahi Z, Dabbaghmanesh MH, Parsanezhad ME, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. Effect of chamomile capsule

- on lipid- and hormonal-related parameters among women of reproductive age with polycystic ovary syndrome. *J Res Med Sci* 2018; 23: 33.
32. Abdolahi F, Azadbakht M, Shabankhani B, Rezaie Abhari F, Moslemizadeh N. Effect of aqueous Glycyrrhiza glabra extract on menopausal symptoms. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2007; 16(56): 75-82.
33. Khanahmadi MM, Naghdi Badi H, Akhondzadeh S, Khalighi-Sigaroodi F, Mehrafarin A, Shahriari S, et al. A Review on Medicinal Plant of Glycyrrhiza glabra L. *J Med Plants* 2013; 12(46): 1-12.
34. Najar S, Yaralizadeh M, Abedi P, Namjooyan F, Malehi O. Effect of Fennel vaginal cream on dyspareunia and sexual satisfaction among postmenopausal women: A double-blind randomized controlled trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(171): 8-16.
35. Rahimi R, Ardekani MRS. Medicinal properties of *Foeniculum vulgare* Mill. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy. *Chin J Integr Med* 2013; 19: 73-79.
36. Kajla P, Sharma A, Sood DR. Flaxseed—a potential functional food source. *J Food Sci Technol* 2015; 52(4): 1857-1871.
37. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E, et al. Supplementation With flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than doses supplementation with an equal amount of soy. *Am J clin nutr* 2004; 79(2): 318-325.
38. Azimipour A, Loripoor M, Sadeghi T. The Effect of Black Cohosh (*Cimicifuga Racemosa*) on Menopausal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JRUMS* 2017; 16(8): 715-726.
39. Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med* 2019; 24: 2515690X19829380.
40. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): A systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5): 455-466.
41. Krenn L, Unterrieder I, Rupprechter R. Quantification of isoflavones in red clover by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 777(1-2): 123-128.
42. Karimian Z, Keramat A. sHot flashes of menopause and herbal medicine in Iran: a systematic review. *Iran. J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(111): 1-11.
43. Darbre PD. Endocrine Disruption and Human Health. Chapter 1: What Are Endocrine Disrupters and Where Are They Found? 1thed. Cambridge, Academic Press; 2015 .P. 3-26.
44. Hosseini Aghoosi SM, Nabatchian F, Mordadi A, Khodaverdi F. Evaluation Of Effects Of Alfalfa Extract And Risk Of Breast Cancer. *Payavard* 2015; 8(5): 415-426.
45. Desmawati D, Sulastri D. Phytoestrogens and their Health Effect. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(3): 495-499.
46. Zhong XS, Ge J, Chen SW, Xiong YQ, Ma SJ, Chen Q. Association between dietary isoflavones in soy and legumes and endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118(4): 637-651.
47. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(15): 1158-1164.
48. Lima SM, Yamada SS, Reis BF, et al. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas* 2013; 74(3): 252-258.

49. Ghazanfarpour M, Latifnejad Roudsari R, Treglia G, et al. Topical administration of isoflavones for treatment of vaginal symptoms in postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(8): 783-787.
50. Hajirahimkhan A, Simmler C, Yuan Y, Anderson JR, Chen SN, Nikolić D, et al. Evaluation of estrogenic activity of licorice species in comparison with hops used in botanicals for menopausal symptoms. *PLoS One* 2013; 8(7): e67947.
51. Mahady GB, Parrot J, Lee C, Yun GS, Dan A. Botanical dietary supplement use in peri- and postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10(1): 65-72.