

بررسی اثر پودر دانه کتان بر گرگرفتگی زنان حول وحوش یائسگی

نسرین باغداری^۱، اعظم اکبری^{۲*}، دکتر صدیقه آیتی^۳، دکتر احمد امامی^۴، دکتر حبیب‌ا... اسماعیلی^۵

۱. مربی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. کارشناسی ارشد مامایی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار، گروه بیماریهای زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار، گروه فارماکوجنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. دانشیار گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۱/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۹/۲۹

خلاصه

مقدمه: گرگرفتگی وازوموتور یکی از شایعترین مشکلات زنان حول وحوش یائسگی است و امروزه هورمون درمانی، استاندارد طلایی درمان آن است؛ اما مطالعات حتی در مصرف کوتاه مدت آن مخاطرات جدی را گزارش کرده‌اند. اخیراً تمایل به استفاده از منابع گیاهی، جهت درمان گرگرفتگی افزایش یافته است. دانه کتان منبعی غنی از لیگنان‌ها می‌باشد و زنان تمایل زیادی به مصرف آن دارند؛ با این حال پژوهش‌ها در زمینه تأثیر دانه کتان نسبتاً کم است. این مطالعه با هدف کلی تعیین اثر پودر دانه کتان بر گرگرفتگی وازوموتور زنان حول وحوش یائسگی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه دو سوکور و متقاطع، ۶۲ زن حداقل ۴۱ ساله با حداقل ۵ مرتبه گرگرفتگی روزانه متوسط تا شدید و واجد شرایط مطالعه، در دو گروه ۳۱ نفری تخصیص تصادفی شدند. مداخله شامل دو مرحله ۶ هفته‌ای (دوره پاکسازی؛ ۲ هفته) و مصرف روزانه ۴۰ گرم پودر دانه کتان یا دارونما طی دو نوبت بود. آزمودنی‌ها طی مدت مطالعه فرم‌های ثبت روزانه گرگرفتگی و تعریق‌های شبانه را تکمیل می‌کردند. میانگین هفتگی هر متغیر به طور جداگانه و با تقسیم مجموع آن طی یک هفته بر تعداد روزهایی از همان هفته که فرم تکمیل شده بود، محاسبه می‌شد. نتایج بر اساس متوسط تغییرات میانگین هر متغیر طی مدت مداخله در مقایسه با ابتدای مطالعه، ارزیابی می‌شد. داده‌ها با آزمون تی زوجی، ویلکاکسون، آنوا و تحلیل واریانس اندازه‌های تکراری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۵) تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که با مصرف پودر دانه کتان، شدت و مدت گرگرفتگی‌های روزانه، شدت تعریق‌های شبانه و نمره اختلال در خواب در مقایسه با دارونما کاهش بیشتری داشت (به ترتیب $p=0/009$ ، $p=0/045$ ، $p=0/005$ و $p=0/028$) ولی از نظر دفعات گرگرفتگی روزانه و تعریق‌های شبانه تفاوت آماری معنی‌دار نشد. با این حال با مصرف پودر دانه کتان، میانگین دفعات گرگرفتگی روزانه افرادی که در ابتدای مطالعه دارای ۷-۵ مرتبه گرگرفتگی روزانه بودند و نیز دفعات تعریق شبانه آنان کمتر یا مساوی ۲ مرتبه بود نسبت به دارونما، کاهش آماری معنی‌دار نشان داد ($p<0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج پژوهش حاضر، مصرف پودر دانه کتان به مدت ۶ هفته، می‌تواند در کاهش علائم وازوموتور، بویژه در بیماران با علائم وازوموتور متوسط نسبت به آنان که علائم بیشتر و شدیدتری دارند، سودمند باشد.

کلمات کلیدی: دانه کتان؛ گرگرفتگی؛ یائسگی

* نویسنده مسئول مکاتبات: اعظم اکبری؛ چهارراه دکترا، دانشکده پرستاری و مامایی مشهد، روبروی دبیرستان پیش دانشگاهی حکمت؛

پست الکترونیک: a_akbari20@yahoo.com؛ تلفن: ۰۵۱۱-۲۲۳۱۰۶۵

مقدمه

گرگرفتگی یکی از شایع‌ترین و مشکل‌سازترین علائم برای زنان در دوران حول وحوش یائسگی می‌باشد و حدود ۸۵٪ زنان طی گذر از این دوران گرگرفتگی را تجربه می‌کنند (۲ و ۱). این علامت در ۵۰٪ زنان بیش از ۵ سال و در حدود ۱۰٪ موارد بیشتر از ۱۵ سال طول می‌کشد (۳).

بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی امروزه متوسط طول عمر زنان در بیشتر کشورها تقریباً ۸۰ سال است بنابراین تعداد زیادی از زنان به سن یائسگی طبیعی یا ناشی از جراحی می‌رسند (۴). شیوع گرگرفتگی در کشورهای غربی ۸۰٪-۷۰٪ و در ایران از ۷۹/۹٪-۶۲/۵٪ گزارش شده است. در حالی که این میزان در کشورهای ژاپن، چین و جنوب شرقی آسیا تنها ۲۰٪-۱۰٪ است (۵، ۶ و ۷).

اگرچه گرگرفتگی تهدید کننده حیات نمی‌باشد ولی می‌تواند بر کار و فعالیت اجتماعی، لذت از زندگی و کیفیت کلی آن تأثیر بگذارد (۴، ۱ و ۵).

در حال حاضر هورمون درمانی^۱ استاندارد طلایی برای درمان علائم وازوموتور است؛ با این وجود در مورد کاربرد طولانی مدت آن نگرانی فزاینده‌ای وجود دارد؛ یافته‌های اخیر انجمن بهداشت زنان آمریکا^۲ حاکی از آن است که حوادث ناشی از هورمون درمانی نظیر بیماری قلبی، سکته، آمبولی ریوی، سرطان پستان و زوال عقل بیشتر از مزایای آن است (۳ و ۸). برخی مطالعات نیز مخاطرات جدی را در مصرف کوتاه مدت هورمون درمانی گزارش کرده‌اند (۹).

بر اساس مطالعات انجام شده در اروپا و آمریکا تنها ۲۰-۱۰٪ زنان یائسه به صورت منظم از هورمون درمانی استفاده می‌کنند و کمتر از ۴۰٪ زنانی که هورمون درمانی را شروع کرده‌اند مصرف آن را ادامه داده‌اند. همچنین ۳۳٪ زنان هرگز نسخه تجویز شده را خریداری نکرده‌اند. سایر زنانی که از هورمون درمانی استفاده میکنند به دلایلی مانند ممنوعیت مصرف و خطرات گزارش شده در مورد هورمون‌های صنعتی از ادامه مصرف

آن سر باز می‌زنند (۴ و ۱۰). در مطالعه علامه در ایران نیز فقط ۱٪ زنان از هورمون درمانی استفاده کرده‌اند (۱۱). اغلب زنان به دلیل اثرات جانبی و خطرات ناشی از مصرف طولانی مدت هورمون درمانی، در جستجوی جایگزینی برای آن می‌باشند؛ به عبارت دیگر آنها تمام مزایای هورمون درمانی را بدون خطرات ناشی از آن می‌خواهند (۱۰).

مطالعات فراوانی آثار مثبت فیتواستروژن‌ها^۳ را در پیشگیری از علائم یائسگی، بیماری‌های قلبی و سرطان نشان داده‌اند. بنا براین انتظار می‌رود که غذاها و مکملهای گیاهی دارای فیتواستروژن‌ها جانشین مناسبی برای هورمون درمانی مرسوم باشند (۱۲ و ۱۳).

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، امروزه ۸۰٪ جمعیت جهان از ترکیبات گیاهی برای درمان استفاده می‌کنند. این رقم در کشورهای توسعه نیافته بیشتر از کشورهای توسعه یافته است (۱۴). استفاده بی‌رویه و کنترل نشده از محصولات گیاهی به ویژه محصولات دارای فیتواستروژن‌ها، جهت درمان علائم یائسگی ممکن است سلامت افراد را به خطر بیندازد زیرا بسیاری از عصاره‌های گیاهی به شیوه‌ی استاندارد تهیه نشده‌اند (۴).

لیگنان‌ها^۴ یکی از گروه‌های اصلی فیتواستروژن‌ها می‌باشند و در مواد غذایی مانند حبوبات، نیامها، میوه‌ها، سبزیجات و دانه‌های روغنی به ویژه دانه کتان^۵ یافت می‌شود (۱۵).

مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که لیگنان‌های مشتق از دانه کتان بطور متوسط فعالیت آنزیم P 450 آروماتاز (تسریع کننده تبدیل آندروژن‌ها به استروژن) را افزایش داده و فعالیت ۱۷-بتا هیدروکسی استروئیددهیدروژناز (آنزیمی که در تعادل بین استرادیول و استرون نقش دارد) را تعدیل می‌کند (۱۶). این شواهد زمینه‌ارائه این فرضیه می‌باشد که لیگنان مشتق از دانه کتان ممکن است علائم حول و حوش یائسگی زنان را کاهش دهد، ضمن اینکه در مقایسه با

³ Phytoestrogens

⁴ Lignans (یکی از گروه‌های اصلی فیتواستروژن‌ها می‌باشند)

⁵ Flaxseed

¹ Hormone Therapy

² Woman's Health Initiative

اخیر، حداقل ۵ مرتبه گرگرفتگی با شدت متوسط، سطح سرمی $FSH > 20$ IU/L و TSH طبیعی (۴/۵-۰/۴۵ mIU/L) بود. شرایط خروج از مطالعه عبارت بود از حساسیت به دانه کتان و موارد منع مصرف آن نظیر شیردهی، بارداری، بیماریهای التهابی روده، مری و معده، انسداد روده، جراحی و تنگی در مری و نواحی معده‌ای- روده‌ای، ابتلاء فعلی به بیماریهای، کلیوی، کبدی، فشارخون (بیشتر از ۱۵۰/۹۵ میلی‌متر جیوه)، سابقه اختلالات خونریزی‌دهنده و بیماری فون ویلبراند، ابتلای فعلی به بیماریهای عفونی و تب دار نظیر عفونت دستگاه تنفسی، ادراری و هیپاتیت، بیماری تیروئیدی و بیماریهایی که گرگرفتگی یکی از علائم آنهاست، سابقه سرطان پستان، تخمدان، رحم و ضامم آن، حادثه استرس زای شدید طی ۶ ماه اخیر، اعتیاد به مواد مخدر، سیگار، قلیان یا الکل، سابقه مصرف آنتی بیوتیک با دوره بیش از یک هفته طی یک ماه اخیر، سابقه مصرف هورمون یا قرصهای پیشگیری از بارداری طی ۳ اخیر و همچنین سابقه مصرف داروهای گیاهی جهت درمان گرگرفتگی طی یکماه گذشته، برنامه ورزشی منظم، رژیم گیاهخواری و مصرف سویا و فرآورده‌های آن بیشتر از یکبار در هفته، مصرف فعلی داروهای مؤثر بر گرگرفتگی.

ابزارهای مطالعه شامل فرم ثبت گرگرفتگیهای روزانه و تعریق های شبانه بود که توسط محققین خارج از کشور استفاده شده است (۹). در فرم ثبت روزانه گرگرفتگی، مطابق با توصیه سازمان غذا و دارو شدت هر مرتبه گرگرفتگی به صورت خفیف (احساس گرما بدون تعریق)، متوسط (احساس گرما همراه با تعریق، بدون اختلال در کار روزانه) و شدید (احساس گرمای زیاد و تعریق همراه با اختلال در کار روزانه) دسته‌بندی شده که به ترتیب معادل نمرات ۱، ۲ و ۳ می‌باشد. شدت تعریقهای شبانه نیز بر اساس خفیف، متوسط و شدید در فرم ثبت تعریقهای شبانه تعریف شده است (۹). این فرمها پس از ترجمه از نظر روایی صوری و محتوی به تأیید ۱۲ نفر از اعضای هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد رسید. پایایی این فرمها در مطالعه

هورمون درمانی مرسوم احتمالاً اثرات جانبی بسیار کمتری دارد (۱۷ و ۱۸). زنان نسبت به مصرف دانه کتان در مقایسه با مشتقات سویا (به عنوان منبعی غنی از فیتواستروژن) تمایل بیشتری دارند (۲۱). با این وجود پژوهش‌ها در زمینه دانه کتان نسبتاً کم است و نتایج این مطالعات متناقض می‌باشد (۱۵، ۱۷ و ۱۸).

لیمای و همکاران (۲۰۰۲) مصرف دانه کتان را در کاهش علائم یائسگی (گرگرفتگی، طپش قلب و ...) به اندازه هورمون درمانی مؤثر گزارش کرده‌اند. این پژوهشگر انجام مطالعات دیگر را در این زمینه پیشنهاد می‌کند (۱۷).

لوییس و همکاران (۲۰۰۶) نیز مطالعه‌ای با عنوان بررسی و مقایسه اثرات رژیم های غذایی حاوی سویا و دانه کتان بر گرگرفتگی و کیفیت زندگی زنان یائسه انجام دادند. در این پژوهش مصرف هیچکدام از رژیمهای غذایی فوق بر گرگرفتگی و کیفیت زندگی زنان تأثیر معنی‌داری نداشته است (۱۵).

با توجه به اینکه امروزه بازگشت به داروهای گیاهی مورد توجه قرار گرفته و بسیاری از زنان برای درمان مشکلات یائسگی خود به مصرف گیاهان روی آورده‌اند و از سوی دیگر داروهای شیمیایی با تمام کارایی دارای اثرات نامطلوب زیادی می‌باشند (۴ و ۱۸)، انجام مطالعه برای پیدا کردن روشهای درمانی مؤثر و کم عارضه تر ضروری به نظر می‌رسد. لذا پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر پودر دانه کتان بر گرگرفتگی زنان حول و حوش یائسگی انجام شد تا در صورت مؤثر بودن، در درمان گرگرفتگی مورد استفاده قرار گیرد.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور و متقاطع است. حجم نمونه بر اساس نتایج حاصل از مطالعه مقدماتی و با توان معنی‌داری ۹۰٪، ۶۲ نفر تعیین گردید و نمونه‌گیری به روش غیر احتمالی از بین زنان شاکی از گرگرفتگی مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان قائم (عج) مشهد سال ۸۶-۱۳۸۵ انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل؛ حداقل سواد خواندن و نوشتن، حداقل یک دوره قطع قاعدگی طی ۱۲ ماه

مقدماتی با روش آزمون - آزمون مجدد به ترتیب با $\alpha = 0/09$ و $\alpha = 0/087$ تأیید شد.

کدگذاری بسته‌های دارو و دارونما در دانشکده داروسازی مشهد انجام می‌شد و تا پایان مطالعه و تجزیه و تحلیل داده‌ها پژوهشگر و همکاران از نحوه تخصیص کدها بی‌اطلاع بودند.

پس از دریافت اجازه‌نامه کتبی از کمیته اخلاق در پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و هماهنگی با بیمارستان قائم، پژوهشگر هر روز صبح در محیط پژوهش حاضر می‌شد. روش کار به این شرح بود که ابتدا افراد واجد شرایط انتخاب می‌شدند. سپس فرمهای ثبت روزانه گرگرفتگی و تعریقهای شبانه (جهت ثبت طی دو هفته) در اختیار آنان قرار می‌گرفت و نحوه تکمیل آنها نیز آموزش داده می‌شد. کسانی که حداقل ۵ روز در هفته فرم مذکور را تکمیل کرده بودند و میانگین دفعات گرگرفتگی روزانه آنها طی ۲ هفته غربالگری حداقل ۵ (با شدت بیشتر از ۲) و فشار خون آنها کمتر از ۱۵۰/۹۵ میلی‌متر جیوه بود، جهت تعیین سطح FSH و TSH به آزمایشگاه معرفی می‌شدند. افرادی که سطح FSH بیشتر از ۲۰ (واحد بین المللی/لیتر) داشتند و سطح TSH آنها در محدوده طبیعی ۰/۴۵-۴/۵ (میلی واحد بین‌المللی/لیتر) بود به عنوان واحد پژوهش انتخاب و پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، به روش تخصیص تصادفی در ۲ گروه اول دارو (دانه کتان؛ ۳۱ نفر) و اول دارونما (پودر گندم تفت داده شده و مشابه شده با دارو؛ ۳۱ نفر) گرفتند. سپس قد، وزن و فشار خون آزمودنیها اندازه‌گیری می‌شد. در مرحله بعد، اولین دوره مداخله آغاز می‌شد و افراد هر ۲ گروه، آموزش می‌دیدند که به مدت ۶ هفته روزانه ۴۰ گرم پودر (دارو یا دارونما) را که در بسته‌های ۲۰ گرمی تهیه و کدگذاری شده بود، در دو نوبت و به‌عنوان بخشی از رژیم غذایی خود میل کنند و در هر نوبت مصرف پودر، حداقل یک لیوان آب بنوشند. دوره دوم درمان پس از اتمام مرحله پاکسازی شروع می‌شد؛ طی این دوره گروه اول دارو، به مدت ۶ هفته دارونما و گروه اول دارونما، به مدت ۶ هفته دارو را دریافت می‌کردند. بسته‌های دارو و فرمهای ثبت روزانه گرگرفتگی، تعریقهای شبانه و پرسشنامه مصرف دارو و عوارض جانبی (جهت ثبت طی یک هفته) به صورت

هفتگی در اختیار واحدهای پژوهش قرار می‌گرفت و در پایان هر هفته، بسته‌های دارو (مصرف شده و نشده)، فرمهای ثبت روزانه گرگرفتگی و پرسشنامه جمع‌آوری می‌شد. فشار خون و وزن واحدهای پژوهش در انتهای هفته‌های ۶، ۸ و ۱۴ مجدداً اندازه‌گیری و ثبت می‌گردید. در ابتدای مداخله فرمهای ثبت قاعدگی ولکه‌بینی (برای کسانی که عادت می‌شدند) یا لکه‌بینی (برای کسانی که حداقل ۱۲ ماه از قطع قاعدگی آنها می‌گذشت) طی ۱۴ هفته، در اختیار افراد مطالعه قرار می‌گرفت در انتهای مطالعه جمع‌آوری می‌شد. لازم به ذکر است که به کلیه آزمودنیها از نظر مصرف چای، قهوه و ادویه جات محرک (دارچین، فلفل، زنجبیل، میخک و ...) آموزش یکسان ارائه می‌شد.

اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه میانگین تعداد، شدت و مدت گرگرفتگی از آزمون تی زوجی (در صورت نرمال نبودن توزیع از آزمون ویلکاکسون^۱) برای مقایسه میانگین متغیرها طی مدت مصرف دارو و دارونما بر حسب مقادیر آنها در ابتدای مطالعه از آزمون آنوای اندازه‌های تکراری^۲ استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

تعداد ۴۶ زن مطالعه را به طور کامل به پایان رساندند. ریزش نمونه ۱۶ نفر و در مرحله اول درمان بود. دلایل این ریزش در گروه اول دارو شامل: مصرف نامنظم پودر به دلیل فراموشی؛ ۳ نفر (۹/۶۷٪)، عدم ثبت دقیق فرمها؛ ۲ نفر (۶/۴۵٪)، تاثیر نگرفتن از دارو؛ ۲ نفر (۶/۴۵٪)، گم شدن به دلیل تغییر محل سکونت؛ ۱ نفر (۳/۲۲٪) و در گروه اول دارونما شامل مصرف نامنظم پودر به دلیل فراموشی؛ ۲ نفر (۶/۴۵٪)، عدم ثبت دقیق فرمها؛ ۳ نفر (۹/۶۷٪)، تاثیر نگرفتن از دارو؛ ۲ نفر (۶/۴۵٪)، نفخ مکرر؛ ۱ نفر (۳/۲۲٪) بود.

میانگین سن واحدهای پژوهش در این مطالعه $41/12 \pm 51/19$ (حداقل ۴۳ و حداکثر ۶۲ سال) بود و

¹ Wilcoxon

² Repeated measurement of ANOVA

طور معنی داری بیشتر بود ($p < 0/001$). هیچ کدام از واحدهای پژوهش طی مدت مداخله، قاعدگی و یا لکه بینی نداشتند. براساس آزمون دقیق فیشر، پودر دانه کتان از نظر عوارض جانبی در مقایسه با دارونما تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p > 0/05$). عمده ترین این عوارض، مشکلات گوارشی و شامل حالت تهوع؛ ۱ نفر ($2/2\%$)، نفخ؛ ۲ نفر ($4/3\%$)، یبوست؛ ۱ نفر ($2/2\%$) و اسهال؛ ۱ نفر ($2/2\%$) بود.

نتایج نشان داد که شدت و مدت گرگرفتگی قبل و پس از درمان با پودر دانه کتان نسبت به دارونما به میزان بیشتری کاهش داشت (به ترتیب $p < 0/001$ و $p < 0/01$) ولی این تفاوت از نظر دفعات گرگرفتگی معنی دار نبود (جدول ۱)؛ با این حال بر اساس نتایج آزمون آنوای اندازه‌های تکراری، در افرادی که دفعات گرگرفتگی آنها در ابتدای مطالعه کمتر از ۷ بود، پودر دانه کتان دفعات گرگرفتگی را به طور معنی داری بیشتر از دارونما کاهش داد ($p < 0/001$) (نمودار ۱). با مصرف پودر دانه کتان در مقایسه با دارونما شدت تعریق شبانه و نمره اختلال خواب شبانه به میزان بیشتری کاهش داشت (به ترتیب $p = 0/005$ ، $p = 0/03$). پودر دانه کتان در مقایسه با دارونما از نظر دفعات تعریق شبانه تفاوت آماری معنی داری نداشت (جدول ۱).

بیشتر آنها متأهل ($91/3\%$)، دارای تحصیلات در حد خواندن و نوشتن - ابتدایی (50%)، خانه دار ($67/3\%$)، از طبقه اجتماعی - اقتصادی ۳ ($56/5\%$)، یائسه ($89/1\%$) و در محدوده سنی ۵۵-۵۱ سال ($52/2\%$) بودند. شاخص توده بدنی اکثریت افراد مطالعه در محدوده ۲۹/۹-۲۵ (کیلوگرم/متر مربع) و میانگین آن $26/92 \pm 3/97$ (کیلوگرم/مترمربع) بود. میانگین مدت یائسگی $2/58 \pm 0/81$ (سال) و مدت آمنوره (زنان واقع در تحول یائسگی) $2/82 \pm 6/0$ ماه، میانگین سطح سرمی FSH در بدو ورود به مطالعه $21/22 \pm 134/74$ ($165-75$) واحد بین‌المللی در لیتر و میانگین دفعات، شدت و مدت گرگرفتگی آنان به ترتیب $3/26 \pm 8/83$ ، $2/35 \pm 0/44$ و $4/60 \pm 6/19$ (دقیقه) بود.

افراد مطالعه، $4/9 \pm 96/01\%$ از میزان کل بسته‌های دارو (۸۴ بسته) و همچنین $3/8 \pm 96/23\%$ بسته‌های دارونما را مصرف کرده بودند.

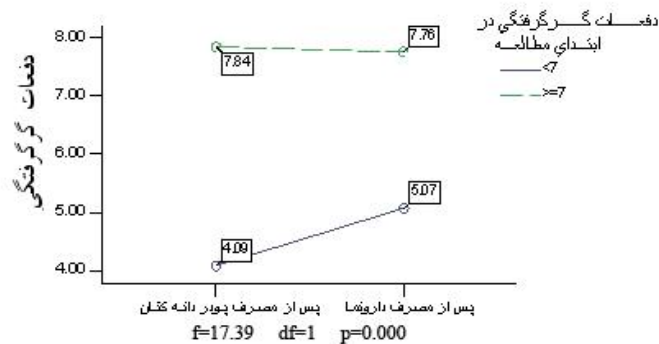
اکثریت واحد های پژوهشی که مطالعه را به پایان رساندند از مصرف هر دو داروی مورد مطالعه رضایت داشتند (100%). افراد از پودر دانه کتان و $97/8\%$ از دارونما) ولی

سطح رضایت از پودر دانه کتان در مقایسه با دارونما به

جدول ۱- مقایسه میانگین تغییرات دفعات، مدت و شدت گرگرفتگی، دفعات و شدت تعریق شبانه و نمره اختلال

در خواب شبانه در پایان هفته چهاردهم پس از مصرف پودر دانه کتان و دارونما

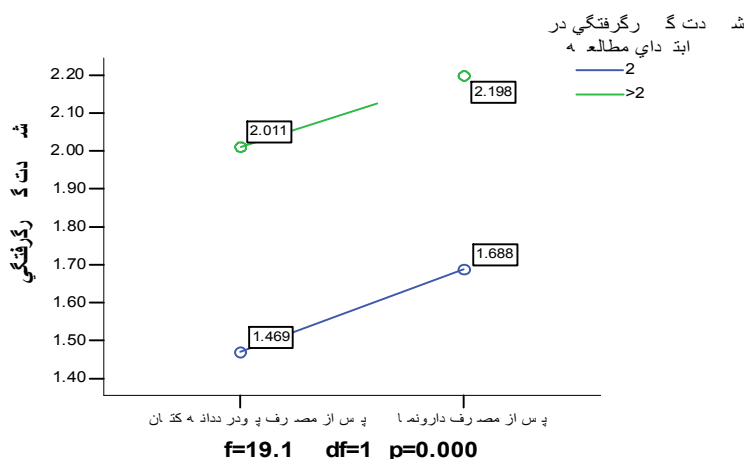
متغیر	پودر دانه کتان (n=46)	دارونما (n=46)	نتیجه آزمون آماری تی زوجی / ویلکاکسون
	(انحراف معیار) میانگین	(انحراف معیار) میانگین	
دفعات	- 1/99 (1/90)	- 1/44 (1/77)	$t = 0/874$ $d_f = 45$ $p = 0/23$
شدت	- 0/39 (0/37)	- 0/22 (0/32)	$t = 4/174$ $d_f = 45$ $p = 0/009$
مدت	- 1/41 (3/26)	- 0/66 (1/62)	$z = 2/92$ $p = 0/045$
دفعات تعریق شبانه	- 0/981 ± 1/07	- 0/897 ± 1/17	$t = 0/73$ $d_f = 45$ $p = 0/46$
شدت تعریق شبانه	- 0/55 ± 0/59	- 0/35 ± 0/43	$t = 2/95$ $d_f = 45$ $p = 0/005$
نمره اختلال خواب شبانه	- 0/5 ± 0/48	- 0/39 ± 0/465	$t = 2/03$ $d_f = 45$ $p = 0/028$



نمودار ۱- دفعات گرگرفتگی قبل و بعد از مصرف پودر دانه کتان و دارونما

داشتند، پودر دانه کتان بیشتر از دارونما دفعات تعریق شبانه را کاهش داد ($p < 0.001$). در افراد با شدت تعریق های شبانه حداقل متوسط (نمره کمتر یا مساوی ۲ در ابتدای مطالعه) نسبت به افراد با شدت تعریق های شبانه شدید (نمره بیشتر از ۲) و همچنین در افراد با نمره اختلال در خواب شبانه کمتر از ۲ در ابتدای مطالعه (در مقابل افراد دارای نمره اختلال خواب بیشتر مساوی ۲) تأثیر پودر دانه کتان در مقایسه با دارونما بیشتر بود ($p < 0.001$).

ولی در افرادی که دفعات تعریق شبانه آنها در ابتدای مطالعه کمتر یا مساوی ۲ بود (نسبت به کسانی که بیشتر از ۲ مرتبه تعریق شبانه داشتند)، تأثیر پودر دانه کتان بیشتر از دارونما بود ($p < 0.001$). همچنین در افرادی که شدت گرگرفتگی آنها در ابتدای مطالعه متوسط (۲) بود، تأثیر دانه کتان در کاهش شدت گرگرفتگی به لحاظ آماری بیشتر از دارونما بود. ($p < 0.001$) (نمودار ۲). در افرادی که دفعات تعریق شبانه آنها در ابتدای مطالعه کمتر یا مساوی ۲ بود، نسبت به افرادی که بیشتر از ۲ مرتبه تعریق شبانه



نمودار ۲- شدت گرگرفتگی قبل و بعد از مصرف پودر دانه کتان و دارونما

بحث

به طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با مصرف روزانه ۴۰ گرم پودر دانه کتان در دو نوبت و به مدت ۶ هفته، شدت و مدت گرگرفتگی در مقایسه با دارونما کاهش آماری بیشتری داشت (به ترتیب $p=0/009$ و $p=0/045$)، اگرچه در تجزیه و تحلیل کلی، از نظر دفعات گرگرفتگی، بین پودر دانه کتان و دارونما اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد ($p=0/23$). در افرادی که دفعات گرگرفتگی آنها در ابتدای مطالعه کمتر از ۷ بود، پودر دانه کتان به طور معنی داری بیشتر از دارونما دفعات گرگرفتگی را کاهش داد ($p<0/01$).

همچنین با مصرف دانه کتان شدت تعریق های شبانه و میزان اختلال در خواب شبانه در مقایسه با دارونما به میزان بیشتری کاهش یافت (به ترتیب $p=0/005$ و $p=0/028$)، ولی از نظر دفعات تعریق شبانه، پودر دانه کتان در مقایسه با دارونما تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p=0/46$). با این حال، در افرادی که دفعات تعریق شبانه آنها در ابتدای مطالعه کمتر یا مساوی ۲ بود، نسبت به کسانی که بیشتر از ۲ مرتبه تعریق شبانه داشتند، پودر دانه کتان بیشتر از دارونما دفعات تعریق شبانه را کاهش داده است ($p<0/001$).

لوییس وهمکاران (۲۰۰۶) با استفاده از فرم ثبت روزانه گرگرفتگی تأثیر پودر دانه کتان را بر گرگرفتگی بررسی و چنین گزارش کردند که پودر دانه کتان بر دفعات و شدت گرگرفتگی تأثیر معنی داری نداشت که با مطالعه حاضر تناقض دارد (۱۵). به نظر می رسد این تفاوت به چند دلیل باشد؛ لوییس شدت گرگرفتگی را بر اساس مقیاس ۷ نقطه‌ای لیکرت از صفر (آزارنده نبودن) تا ۶ (بی نهایت آزارنده) سنجیده است و با مطالعه ما تفاوت دارد. از طرفی مداخله وی شامل مصرف روزانه یک عدد کماچ محتوی ۲۵ گرم پودر دانه کتان در یک نوبت و مداخله ما شامل ۴۰ گرم پودر دانه کتان طی دو نوبت بود. مصرف فیتواستروژن‌ها در دوزهای منقسم ممکن است نسبت به حالتی که در یک نوبت مصرف شوند مفیدتر باشد (۱۹).

همچنین، زنان در مطالعه لوییس همگی یائسه بودند و میانگین مدت یائسگی آنان $2/2 \pm 3/6$ سال بود ولی افراد این مطالعه، زنان حول وحوش یائسگی و میانگین مدت یائسگی $2/85 \pm 0/81$ سال بود. نتایج مطالعه فری-کلاینر نشان داده است که تأثیر داروی آزمایش (فیتواستروژن) بر علائم یائسگی در زنان واقع در حوالی یائسگی^۱ (زنانی که هنوز قاعده می شدند و یا از مدت آمنوره آنها کمتر از یکسال گذشته بود) نسبت به زنانی که در دوره پس از یائسگی بودند، در مقایسه با دارونما تمایل بیشتری به سمت معنی دار شدن داشت ($p=0/052$) (۲۰). ممکن است فیتواستروژن‌ها جهت تأثیر نیازمند مقدار کمی استروژن باشند؛ زیرا احتمالاً سطوح استروژن‌های آندوزن، پاسخ بافتی به فیتواستروژن‌ها را تعدیل می کند (۲۱). بنابراین به نظر می رسد که واحدهای پژوهش لوییس نسبت به افراد مطالعه ما هیپواستروژنیک تر بوده‌اند. علاوه بر موارد مذکور، بعضی از زنان مطالعه لوییس (۳۳ نفر) طی مدت پژوهش از بعضی داروها، ویتامین‌ها و مواد معدنی و یا مکملهای گیاهی استفاده کرده بودند که برخی از آنها نظیر داروهای فشار خون و ضد افسردگیها و همچنین گل مغربی، کوهوش سیاه و دانگ کواای تا حدی بر گرگرفتگی تأثیر دارند (۱، ۲۲ و ۲۳).

پروتی و همکاران طی مطالعه‌ای آزمایشی (۲۰۰۷) با استفاده از فرم ثبت روزانه گرگرفتگی تأثیر پودر دانه کتان بر گرگرفتگی را بررسی کردند (۱۸). این محققان کاهش آماری معنی داری را در دفعات و نمره گرگرفتگی (به ترتیب $-0/5\%$ و $-0/57\%$ ؛ $p<0/001$) گزارش کرده‌اند که با نتایج ما همخوانی دارد. اگرچه مطالعه ما از نظر مقدار و مدت مداخله، شکل دارو (پودر خام) و دفعات مصرف طی روز، با مطالعه پروتی مشابه است ولی در ارقام گزارش شده تفاوت وجود دارد. به نظر می رسد علت تفاوت ارقام به این دلایل باشد که اولاً، ابزار پژوهشی او شدت گرگرفتگی را از خفیف (نمره ۱) تا بسیار شدید (نمره ۴) می سنجید. ثانیاً، شاید دانه کتان

² Perimenopause

استفاده شده در مطالعه وی از نظر مقدار لیگنان نسبت به نوع به کار رفته در مطالعه حاضر، متفاوت باشد که تأیید این مورد نیازمند استخراج و تعیین مقادیر لیگنان دانه کتان کشت شده در ایران می‌باشد. گرچه در این پژوهش لیگنان دانه کتان استخراج شد، به دلیل عدم دسترسی به ابزار دقیق جهت سنجش لیگنان، تعیین دقیق مقدار آن امکان پذیر نبود. ثالثاً، مهمترین لیگنان دانه کتان یعنی سکوایزولاریسی رزینول دی گلیکوزاید^۱، توسط باکتری‌های فلور کولون به شکل فعال آن یعنی انترودیول^۲ و انترولاکتون^۳ تبدیل می‌شود (۲۴-۲۶) و جمعیت این باکتری‌ها با مصرف آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی (بوژه اگر بیش از یک هفته مصرف شوند) و یا بیماری‌های روده‌ای کاهش می‌یابد (۲۷).

با توجه به اینکه در صد مصرف پودر دانه کتان در مطالعه ما $3/8 \pm 23/96\%$ بود و بنا بر اظهار واحدهای پژوهش هیچ‌کدام از آنان مبتلا به بیماری‌های روده‌ای نبودند، طی یک ماه قبل از مطالعه مصرف آنتی‌بیوتیک خوراکی با دوره بیش از یک هفته نداشته‌اند و نیز طی مدت مطالعه، مصرف آنتی‌بیوتیک خوراکی نداشتند؛ به نظر می‌رسد جمعیت باکتری‌های کولون در افراد مطالعه ما نسبت به زنان مطالعه پروتی کمتر بوده است. لیمای و همکاران (۲۰۰۲) طی مطالعه‌ای متقاطع با استفاده از شاخص کاپرمن^۴ تأثیر مصرف روزانه ۴۰ گرم دانه کتان را بر علائم یائسگی بررسی و کاهش آماری معنی‌داری را در نمره شاخص کاپرمن گزارش کردند (۲۴/۲-، $p < 0/01$) (۱۷). اگرچه ابزار مطالعه او با پژوهش حاضر تفاوت داشت ولی نتایج وی با مطالعه حاضر همخوانی دارد. شاخص کاپرمن شامل ۱۱ مورد از شایع‌ترین شکایتهای یائسگی (گرگرفتگی، تعریق، بیخوابی و...) می‌باشد که در آن برای هر شکایت نمره‌ای از صفر (فقدان آن) تا ۳ (بسیار شدید) در نظر گرفته شده است. علاوه بر این در این شاخص، شدت

گرگرفتگی در عدد ۴ و سایر علائم در عدد ۱ یا ۲ ضرب می‌شود. آلدرد به علت اینکه دلیل منطقی برای تفاوت این ضریبها وجود ندارد از این شاخص انتقاد نموده است (۲۸). با این حال مطالعه ما و لیمای از نظر مقدار مداخله با دانه کتان، مشابهت دارد.

برزینسکی و همکاران (۱۹۹۷) طی مطالعه‌ای پس از ۱۲ هفته مداخله با رژیم غذایی غنی شده از دانه کتان و سویا بهبود آماری معنی‌داری را در شدت گرگرفتگی گزارش کردند ($p = 0/04$) که با نتایج مطالعه حاضر مشابهت دارد (۲۹). واحدهای پژوهش او نیز همانند مطالعه ما، زنان حول و حوش یائسگی بودند. در پژوهش حاضر همانند سایر مطالعاتی که تأثیر فیتواستروژن‌ها را بر علائم یائسگی بررسی نموده‌اند (۳۰ و ۳۱) تأثیر مصرف دانه کتان، به تفکیک بردفعات، شدت و مدت گرگرفتگی‌های روزانه و همچنین بر دفعات و شدت تعریق‌های شبانه (گرگرفتگی‌های شبانه) بررسی شد. به نظر می‌رسد در این شیوه، تأثیر درمان بر اجزای گرگرفتگی نسبت به حالتی که در قالب نمره گرگرفتگی (ترکیبی از دفعات و شدت گرگرفتگی) و یا علائم وازوموتور (ترکیبی از گرگرفتگی و تعریق‌های شبانه) گزارش می‌شود، به طور مشخصتری نشان داده شود.

تفاوت در تعداد گرگرفتگی واحدهای پژوهش ممکن است دلیل دیگری برای توضیح تفاوت نتایج مطالعات باشد. در مطالعه ورهون (۲۰۰۵) درمان با کوهوش سیاه تأثیر معنی‌داری بر علائم وازوموتور نداشت؛ اما در مطالعه استول تأثیر کوهوش سیاه بر علائم یائسگی معنی‌دار شد. میانگین دفعات علائم وازوموتور در پژوهش ورهون ۱۰ مرتبه و در مطالعه استول ۵ مرتبه بود. ورهون در مطالعه خود، یکی از دلایل معنی‌دار نشدن تأثیر داروی آزمایش را در مقایسه با دارونما (نسبت به مطالعه استول)، زیاد بودن دفعات علائم وازوموتور بیان نموده است (۳۱). کریسافولی (۲۰۰۴) مصرف روزانه ۵۴ میلی‌گرم ژنیستی را در تسکین گرگرفتگی‌های یائسگی موثر گزارش کرده است. میانگین دفعات گرگرفتگی در مطالعه او ۴/۶ بود. وی علت مثبت شدن نتایج مطالعه‌اش را داشتن حداقل ۵ مرتبه گرگرفتگی، به عنوان معیار ورود به پژوهش بیان کرده

³ Secoisolariciresinol diglycoside

⁴ Entrodiol

⁵ Entrolactone

⁶ Kuperman Index

نکته قوت پژوهش حاضر نوع طرح مطالعاتی آن (متقاطع) است ولی به هر حال مطالعه ما با توان ۹۰٪ فقط قادر بود ۵۰٪ تفاوت متغیرها را بین دو گروه نشان دهد و لازم است که مطالعات دیگری با حجم نمونه وسیع در این زمینه انجام شود. انجام پژوهش حاضر با محدودیتهایی همراه بود از جمله اینکه به علت عدم دسترسی به ابزار دقیق جهت سنجش لیگنان تعیین دقیق مقدار آن در دانه کتان مورد استفاده، میسر نشد. همچنین سنجش دقیق تغییرات دمایی محیط که از عوامل تأثیرگذار بر گرگرفتگی است، امکان‌پذیر نبود و این عامل به طور نسبی تحت کنترل بود.

نتیجه‌گیری

در کل، بر اساس نتایج مطالعه حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که مصرف پودر دانه کتان بویژه برای بیماران با علائم وازوموتور متوسط نسبت به افراد دارای علائم وازوموتور بیشتر و شدید تر سودمندتر است؛ بنابراین با توجه به اینکه تحمل پودر دانه کتان توسط واحدهای پژوهش خوب بود، پودر دانه کتان می‌تواند به عنوان یک درمان جایگزین، به ویژه در افرادی که منع مصرف هورمون درمانی دارند و یا جهت درمان گرگرفتگی خود تمایل به استفاده از داروهای صنعتی ندارند، مد نظر باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب طرح پژوهشی توسط دانشگاه علوم پزشکی مشهد تأمین اعتبار گردید. بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و کارکنان درمانگاه زنان بیمارستان قائم (عج) تشکر و قدردانی می‌گردد.

است (۳۲). میانگین دفعات گرگرفتگی واحدهای پژوهش در مطالعه عباس‌پور ۵/۹۳ بود. او تأثیر ویتاگنوس را بر دفعات گرگرفتگی، معنی‌دار گزارش کرده است (۳۳) ($p=0/015$). حال آنکه در مطالعه کاظمیان که میانگین دفعات گرگرفتگی ۷/۹۳ بود، تأثیر همین دارو بر دفعات گرگرفتگی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (۹). عباس‌پور علت این تفاوت نتایج را زیاد بودن دفعات گرگرفتگی در مطالعه کاظمیان عنوان نموده است (۳۳).

ما با توجه به یافته‌های مطالعات گذشته در زمینه تأثیر فیتواستروژن‌ها بر گرگرفتگی (۱۹ و ۲۰)، مبنی بر اینکه بیماران با گرگرفتگی در حد متوسط در مقایسه با بیماران دارای علائم خفیف، پاسخ بهتری به درمان می‌دهند، معیار ورود به مطالعه را داشتن حداقل ۵ مرتبه گرگرفتگی متوسط انتخاب کردیم؛ با این حال در تجزیه و تحلیل کلی - از نظر دفعات گرگرفتگی - به نتیجه معنی‌داری دست نیافتیم.

بیش از ۶۰٪ زنان مطالعه ما، دارای گرگرفتگی بیشتر از ۷ مرتبه بودند به طوری که میانگین دفعات گرگرفتگی روزانه $3/26 \pm 8/83$ بود. به نظر می‌رسد در مطالعه ما نیز علت معنی‌دار نشدن تفاوت پودر دانه کتان و داونما بر دفعات گرگرفتگی - در تجزیه و تحلیل کلی - زیاد بودن دفعات گرگرفتگی باشد.

بر اساس نتایج پژوهش حاضر و با توجه به اینکه دوره‌های تعریق شبانه به عنوان دفعات گرگرفتگی متوسط تا شدید در نظر گرفته می‌شود (۳۴)، در کل چنین به نظر می‌رسد که تأثیر پودر دانه کتان در افراد با علائم کلیماکتیک متوسط (گرگرفتگی، تعریق‌های شبانه و اختلال در خواب شبانه به استثنای مدت گرگرفتگی)، در مقایسه با بیماران دارای علائم شدید، بیشتر باشد ($p=0/001$).

منابع

1. Ryan KJ. Kistner Gynecology and Woman's Health. 7th ed. New York : Mosby; 1999. P.540-5.
2. Davy DA. The menopause and climacteric. In: Whitfield Ch.R, editors. Dewhurst's textbook of Obstetrics and Gynecology for postgraduates. 5th ed. New York: Blackwell Science ;1995.P. 606-17.
3. Guttuso Th, Kurlan R, Mc Dermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's Effects on Hot flashes in postmenopausal Women: a randomized control trial. Obstet Gynecol 2003;101(2):337-45.

4. Mahady GB, Parrot J, Lee C. Botanical dietary supplement use in peri-and postmenopausal women. *menopause* 2003;10(1):65-72.
5. Penotti M, Fabio E, Modena A, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil and Steril* 2003;79(5):1112-7.
6. Shojaeean z. Effect of hormone therapy on depression in menopausal women (Dissertation). Mashhad: Mashhad University of Medical Science; 2004. (Text in Persian).
7. Tabatabaee A. Evaluation the mean age of menopause and rate of using hormone therapy in menopausal women in Yazd. *J Yazd university of medical science* spring 2000;8(1):33.
8. Cooling off hot flushes, Uncoupling of the circadian pattern of core body temperature and hot flash frequency in breast cancer survivors [Editorial]. *Menopause* 2004;11(4):369-71.
9. Newton KM, Reed SD , Lacroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich, and Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with Black Cohosh, multibotanicals, Soy, Hormonotherapy, or placebo. *Annals of Internal Medicine* 2006;145:869-79.
10. Taylor M. Botanicals: Medicines and menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44(4):853-63.
11. Allameh T, Adabi P. Evaluation mean age of menopause and relationship between it and different factors in Esfahan. *J Isfahan university of medical science* winter1995;7(4):12-15.
12. Evanns WC. Trease and Evans pharmacognosy. 15th ed. Edinburg: W.B. Saunders; 2002: P.246-252.
13. Acupuncture for hot flushes [Editorial]. *Menopause* 2007;14(1):10-13.
14. Sadighi j, Maftoun F, Moshrefi M. Complementary and Alternative Medicine(CAM); Knowledge, Attitude and Practice in Thehran, Iran. *Payesh* October 2004;3(4):279-89.
15. Lewis JE, Nickell MD, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR et al. A Randomized Controlled Trial of the Effect of Dietary Soy and Flaxseed Muffins on Quality of Life and Hot flashes During Menopause. *Menopause* 2006; 13(4):631-42.
16. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E, and 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;79:318-25.
17. Lemay A ,Dodine S ,Kadri N, Jacques H, Forest J. Flaxseed Dietary Supplement Versus Hormone Replacement Therapy in Hypercholesterolemic Menopausal Women. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):495-504.
18. Pruthi S, Thompson SL, Novotny PJ, Barton DL, Kottschade LA, Tan AD, al. Pilot Evaluation of Flaxseed for the Management of Hot Flashes. *J Soc Integr Oncol* 2007;5(3):106-12.
19. Heyerick A, vervarcke S. Depypere H, Bracke H, bracke M, Keukeleire DD. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* May 2006;54(2):164-74.
20. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkhauser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double – blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51(4):397-404.
21. Nikander E, Kilkkinen A, Mesta – Heikikila M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, and et al. A Randomized placebo- controlled cross over trial with phytoestrogens in treatment of menopause in Breast Cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101(6):1213-20.
22. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, and Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77(11):1207-18.
23. Geller SE. Botanical and Dietary Supplements for Menopausal Symptoms: What Works, What Doesn't. *J Womans Health (Larchmt)* 2005;14(7):634-49.
24. Felming T. PDR for herbal medicines. 3rd ed. USA: Thompson; 2004. P. 328-32.
25. Nesbitt PD, Lam Y, and Thompson L. Human metabolism of mammalian lignan precursors in raw and processed flaxseed". *Am J clin Nutr* 1999; 69(3): 549-55.
26. ESCOP Monographs: the scientific foundation for herbal medicine products. 2nd ed. Exeter: Thieme; 2003. p.290-6.
27. Lissin LW, Cooke J.P. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am coll cardiol* 2000; 6:1403-10.
28. Alder E. The Blat-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998;29:19-24.
29. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rosler A, Shmueli A, Tanos et al. Short-term effect of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997;4(2):89-94.

30. Van Patten ChL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Gregory Hislop T, Templeton E, et al. Effect of soy Phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1449-45.
31. Verhoven M, Vander mooren MJ, Van de weijer PHM, Verdegem PJE, Vander Burgt LMJ, Kenemans P. Effect of a combination of Isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12- week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12(4):412-20.
32. Mckee J, Warber SL. Integrative therapies for menopause. *South Med J* 2005;98(3):319-26.
33. Abbaspour A, Hajikhani N.A, Afshari P. Effect of *Vitex Agnus Castus* on early menopausal symptoms in post menopausal women. *J Sabzevar School of Medical Science* summer 2005;12(2):26-30.
34. Wuttke W, Raus K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006;55:S83-S91.