

تأثیر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذر کتان) بر علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده

گلشن طهماسبی^۱، شراره جان‌نثاری^{۲*}، دکتر فروغ نامجویان^۳، دکتر ملیحه نصیری^۴، آریان صادقیان^۵

۱. کارشناس ارشد مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. مربی گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه فارماکونوزی، مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ پزشکی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
۴. استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. دانشجوی مهندسی برق، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۰۷

خلاصه

مقدمه: اکثر زنان در دوران یائسگی در اثر کاهش ترشح هورمون استروژن، دستخوش تغییراتی می‌شوند. آتروفی واژن از شایع‌ترین این تغییرات در یائسگی می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذر کتان) بر علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی سه‌سوکور در سال ۱۳۹۸ بر روی ۶۰ زن یائسه دارای علائم آتروفی واژن مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی منتخب شهر اهواز انجام شد. زنان به‌صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفره جهت دریافت کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذر کتان) و دارونما به‌مدت ۸ هفته قرار گرفتند. علائم ذهنی آتروفی واژن شامل: خشکی، سوزش و خارش، درد واژن و درد هنگام مقاربت با استفاده از چک‌لیست آزاردهنده‌ترین علامت (MBS) قبل از مداخله و در هفته‌های دوم، چهارم و هشتم بعد از درمان بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های من‌ویتنی، فریدمن و تی مستقل انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: علائم ذهنی آتروفی واژن پس از درمان با کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذر کتان) در مقایسه با ابتدای مطالعه به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0/001$). کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذر کتان) سبب کاهش معنی‌دار علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه نسبت به کرم دارونما در هفته دوم ($p = 0/046$)، چهارم ($p < 0/000$) و هشتم ($p < 0/000$) گردید.

نتیجه‌گیری: استفاده از کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذر کتان) در مقایسه با کرم دارونما، نشانه‌های آتروفی واژن را در زنان یائسه کاهش می‌دهد، لذا استفاده از آن در زنان مبتلا به آتروفی واژن توصیه می‌گردد.

کلمات کلیدی: بذر کتان، رازپانه، فیتواستروژن، مریم‌گلی، یائسگی

* نویسنده مسئول مکاتبات: شراره جان‌نثاری؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۱۱۶۵۴؛ پست الکترونیک: sharareh.jannesari@gmail.com

مقدمه

یائسگی یک رخداد مهم در فرآیند زندگی زنان است، زیرا تغییرات هورمونی مؤثر بر این فرآیند سبب تغییرات ثابت و دائمی می‌شوند (۱). بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت (WHO)^۱ برآورد شده تا سال ۲۰۳۰ حدود ۱/۲ میلیارد زن یائسه در سراسر جهان و تا سال ۲۰۲۲ حدود ۵ میلیون زن در سن یائسگی در ایران وجود خواهد داشت (۲، ۳). این روند جهانی پدیده پیری جمعیت و به دنبال آن افزایش جمعیت زنان یائسه، باعث شده است که در حال حاضر سلامت و بهداشت زنان در حول و حوش سنین یائسگی به یک مسئله مهم بهداشتی تبدیل شود (۴).

آتروفی ولوواژینال، یک بیماری پیشرونده و با شیوع بالای ۵۰٪ در زنان یائسه می‌باشد و با نازک شدن اپی‌تلیوم واژن، کاهش رطوبت واژن و افزایش شکنندگی اپی‌تلیال واژن مشخص می‌شود (۵). خشکی واژن، سوزش، خارش، آسیب اپی‌تلیال واژن و درد هنگام مقاربت، از شکایات عمده زنان مبتلا به آتروفی واژن می‌باشند (۵، ۶). خشکی واژن جزء شایع‌ترین علائم واژینال در بین زنان یائسه مبتلا به آتروفی واژن می‌باشد و به شدت باعث پایین آمدن کیفیت زندگی آنها می‌شود (۷، ۸). خشکی واژن در رابطه جنسی سبب مقاربت دردناک می‌شود و می‌تواند به اجتناب از فعالیت جنسی سالم منجر شود (۹).

تنها قریب به ۴۰٪ زنان به علت مشکلات ناشی از عوارض یائسگی به پزشک مراجعه می‌کنند. از آنجائی که علائم ناشی از آتروفی واژن پیشرونده هستند و خودبه‌خود بهبود نمی‌یابند، درمان نکردن این علائم می‌تواند باعث بیماری‌های واژینال و پایین آمدن کیفیت زندگی شود (۱۰). عدم تمایل زنان به درمان می‌تواند به علت خجالت کشیدن آنها از پیگیری مشکلات مربوط به آتروفی واژن و پذیرفتن این مشکل به‌عنوان روند طبیعی افزایش سن باشد (۱۱). با توجه به قابل پیشگیری بودن عوارض یائسگی، قدم اول، آموزش رفتارهای بهداشتی مناسب و قدم بعدی، درمان صحیح آنان می‌باشد (۱۲). از آنجایی که علت اکثر موارد آتروفی واژن کاهش سطح استروژن

درون‌زا در خون است، روش‌های متعدد بر پایه استروژن ارائه شده است (۱۳). هورمون درمانی در کنار تأثیر زیاد خود در بهبود علائم یائسگی می‌تواند سبب بروز مسائل و مشکلاتی در این سن شود (۱۴). یکی دیگر از درمان‌های جایگزین، فیتواستروژن‌ها^۲ می‌باشد که در حال حاضر جزء محبوب‌ترین روش‌های جایگزین برای درمان علائم یائسگی است (۱۵، ۱۶). فیتواستروژن‌ها ترکیبات گیاهی بوده که دارای خاصیت استروژنی هستند (۱۷). در حال حاضر بیش از ۳۰۰ نوع گیاه با خواص فیتواستروژنی شناسایی شده است (۱۸). رازیانه، مریم‌گلی و بذرکتان از گیاهان شناخته شده با خواص فیتواستروژنی می‌باشند (۱۹-۲۱). بذرکتان سبب کاهش علائم قبل از یائسگی و همچنین PMS^۳ می‌شود (۲۲). در مطالعه یارعلی‌زاده و همکاران (۲۰۱۶) تحت عنوان بررسی تأثیر کرم واژینال رازیانه بر درمان آتروفی واژن در زنان یائسه، مصرف کرم واژینال رازیانه در کاهش آتروفی واژن مؤثر بود (۲۳). در مطالعه دادفر و همکار (۲۰۱۹)، عصاره مریم‌گلی تأثیر مؤثری بر کاهش شدت برخی از علائم یائسگی از جمله شدت گرگرفتگی، تعریق شبانه، وحشت، خستگی و افزایش تمرکز نشان داد (۲۴). همچنین نتایج مطالعه ستیس‌لی و همکاران (۲۰۱۵) که بر روی ۱۴۰ زن یائسه انجام شد، نشان داد که بذرکتان سبب کاهش علائم یائسگی و افزایش کیفیت زندگی در زنان یائسه می‌شود (۲۵). با توجه به اهمیت درمان علائم ایجاد شده در اثر آتروفی واژن و تأثیر آن بر کیفیت زندگی زنان پس از یائسگی و نظر به اینکه در مطالعات قبلی تأثیر این گیاهان بر روی عوارض دیگر یائسگی غیر از آتروفی واژن سنجیده شده و تنها در رابطه با گیاه رازیانه ولی با درصد متفاوت در درمان آتروفی واژن مطالعه صورت گرفته است، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازیانه، مریم‌گلی و بذرکتان) به صورت ترکیبی از گیاهان با خواص فیتواستروژنی، بر علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه انجام شد تا در صورت تأیید اثر، بتوان استفاده از این داروی گیاهی را به‌عنوان

² Phytoestrogens

³ Premenstrual Syndrome

¹ World Health Organization

شرکت‌کنندگان^۵، به‌طور مستقل در یک روز توسط محقق و همکار پژوهشی (که به لحاظ میزان تحصیلات و سابقه کاری همسان باشند) بررسی و ثبت شد و برای تعیین همبستگی آنها از آزمون اسپیرمن استفاده شد و ضریب همبستگی ۰/۸۵ به‌دست آمد.

حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه میانگین شدت علائم و با در نظر گرفتن توان آزمون مطالعه ۰/۸۰، اندازه اثر ۰/۷۵ و خطای نوع اول ۰/۵، برابر ۲۷ نفر در نظر گرفته شد که با در نظر گرفتن ریزش احتمالی ۱۰٪ از افراد شرکت‌کننده در طی مطالعه، حجم نمونه نهایی هر گروه از مطالعه ۳۰ نفر تخمین زده شد (۲۳). معیارهای ورود به مطالعه شامل: گذشتن حداقل یک سال از آخرین قاعدگی زنان، داشتن آزمایش FSH بیشتر از ۴۰ واحد بین‌المللی، محدوده سنی بین ۴۵-۶۵ سال، دارای سواد خواندن و نوشتن، شاخص توده بدنی بین ۳۰-۱۸/۵ کیلوگرم بر مترمربع، نداشتن ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی، نداشتن خونریزی‌های رحمی یا لکه‌بینی با علت نامشخص، عدم مصرف هورمون‌های جنسی طی ۲ ماه قبل از مطالعه، عدم وجود بیماری‌های پستان با علت نامشخص، عدم استفاده از مصرف فراوان فیتواستروژن‌ها مانند سویا، شبدر قرمز، کتان و شنبليله طی ۱ ماه گذشته، عدم وجود اختلالات کلستاتیک کبد و نارسایی کلیه، عدم استفاده از داروهای واژینال یا هرگونه لوپریکانت حداقل از ۱۵ روز قبل مطالعه، عدم مصرف سیگار، الکل یا هر نوع مواد مخدر، عدم وجود پاپ اسمیر غیرطبیعی، نداشتن عفونت واژینال نیاز به درمان، داشتن حداقل ۳ علامت از علائم ذهنی آتروفی واژن شامل: میزان خشکی واژن، سوزش/خارش واژن، درد و حساسیت واژن و درد هنگام مقاربت، شاخص بلوغ سلول‌های واژن بین ۴۹-۰، PH واژن بالاتر از ۵، داشتن حداقل یکی از علائم بالینی آتروفی واژن شامل: پتشی، شکنندگی، کونیزیشن و نداشتن روگا در دیواره واژن، زنان دارای رابطه جنسی و تک‌همسر و تمایل به شرکت در پژوهش بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: هورمون‌درمانی همزمان با مطالعه، استفاده از کرم واژینال

یک روش مناسب و بی‌خطر جهت رفع علائم بالینی و شکایات زنان یائسه از علائم آتروفی واژن، توصیه نمود.

روش کار

این مطالعه مداخله‌ای از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه‌سوکور در سال ۱۳۹۸ بر روی ۶۰ زن یائسه مراجعه‌کننده به ۴ مرکز بهداشتی درمانی منتخب شهر اهواز انجام شد. در این مطالعه مشارکت‌کنندگان، پژوهشگر و مشاور آمار از نوع مداخله دریافتی اطلاعی نداشتند. علت انتخاب این مراکز، دسترسی آسان به نمونه‌ها بود. ابزار گردآوری داده‌ها، پرسشنامه اطلاعات فردی شامل: مشخصات فردی، اجتماعی و تاریخیچه قاعدگی، چک‌لیست ۴ آیتمی آزاردهنده‌ترین علامت (MBS)^۱، چک‌لیست ۴ آیتمی بررسی علائم بالینی آتروفی واژن^۲، فرم ثبت روزهای مصرف دارو توسط بیمار، فیکساتور، لام، ترازوی عقربه‌ای و کاغذ PH سنج بود.

از آنجایی‌که MBS بر روی آزاردهنده‌ترین علائم آتروفی واژن متشکل از ۴ علامت خشکی واژن، سوزش و خارش واژن، درد واژن و درد هنگام مقاربت تمرکز دارد؛ مناسب‌ترین ابزار در تحقیقات بالینی در زمینه علائم ذهنی آتروفی واژن است که استفاده از آن به‌عنوان ابزار استاندارد توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA)^۳ پیشنهاد شده و پایایی آن تأیید شده است (۲۶، ۲۷). ضمن اینکه روایی و پایایی آن در مطالعات متعددی نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۲۸، ۲۹). اعتبار علمی چک‌لیست ۴ آیتمی بررسی علائم بالینی آتروفی واژن که شامل پتشی، شکنندگی، کونیزیشن در دیواره‌های واژن و چین‌های روگا می‌باشد، در سال ۱۹۹۹ توسط گریندل و همکاران تأیید شده است (۴۸/۰) (α=۰/۳۰). همچنین در مطالعات متعددی مورد استفاده قرار گرفته و اعتبار آن مورد تأیید است (۳۱، ۳۲). جهت تعیین پایایی ابزار ۴ آیتمی علائم بالینی آتروفی واژن از روش پایایی بین مشاهده‌گران^۴ استفاده شد؛ بدین‌ترتیب که معاینات فیزیکی، در ۱۰ نفر از

¹ The most bothersome symptom

² A four-item Physical examination atrophy scale

³ Food And Drug Administration

⁴ Inter-rater consistency

⁵ additional

به صورت نامنظم و کمتر از ۵ روز در هفته و نداشتن تمایل به ادامه شرکت در مطالعه بود.

دارو و دارونما توسط داروساز در آزمایشگاه دانشکده داروسازی اهواز تهیه گردید. اجزا و مقادیر مربوط به ساخت کرم بدین گونه بود: فاز روغنی که شامل اسید استئاریک، اسپرماستی و پروپیل پارابن بود، به دقت توزین شد و در بن ماری در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد تا ذوب کامل حرارت دید. فاز آبی که شامل توپین ۸۰ و مقداری از آب فرمول بود، در ظرف جداگانه‌ای در دمای ۷۵ درجه سانتی گراد تا انحلال کامل مواد حرارت داده شد. عصاره گیاهان به مقدار لازم (رازبانه ۰/۷٪، مریم‌گلی ۰/۵٪ و بذرکتان ۰/۵٪) در ظرف جداگانه‌ای در قسمتی از آب فرمول به میزان ۱۰٪ و در حضور ۰/۴٪ توپین ۸۰ در دمای ۳۵-۴۰ درجه سانتی گراد حل گردید. وقتی که دمای کرم به حدود ۵ درجه رسید، در حالی که مخلوط با هموژنایزر به هم زده می‌شد، محلول عصاره به آن اضافه گردید. هم زدن تا دمای کرم به دمای محیط برسد، ادامه داشت. سپس فرآورده تهیه شده در ظروف دربسته در دمای آزمایشگاه تا انجام تست‌های آزمایش‌های فیزیکی شامل بررسی عدم ایجاد کرمینگ و کوالسانس و ویسکوزیته، تست‌های پایداری و تداوم کیفیت شامل: تغییرات دما، سیکل حرارتی، سانتریفیوژ، سرد و گرم شدن و تعیین pH، تست‌های شیمیایی شامل: بررسی میزان مواد فرار و غیرفرار فرآورده، تعیین آب فرآورده و تعیین مقدار ماده مؤثره، بررسی میزان آزادسازی ماده مؤثره از کرم و تست کفایت میکروبی نگهداری شد. نتایج تست‌های ذکر شده نشان داد که کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) از لحاظ خصوصیات فیزیکی، شیمیایی و میکروبی مطلوب است و تست‌های پایداری حاکی از این است که فرمولاسیون ذکر شده پس از گذشت چند ماه پایداری لازم را حفظ کرده و همچنین پس از دوره ۳ ماهه، pH کرم در محدوده PH واژن بود که می‌تواند نشان‌دهنده این موضوع باشد که فعل و انفعالات شیمیایی و میکروبی در این دوره ۳ ماهه صورت نگرفته است (۳۳). کرم دارونما نیز با همین ترکیبات بدون اضافه کردن عصاره هیدروالکلی گیاهان ساخته شد.

جهت کورسازی مطالعه، دارو و دارونما توسط داروساز کدگذاری شدند (کد A و کد B)، به این ترتیب پژوهشگر، آمارگر و مشارکت‌کنندگان از محتوی بسته اطلاع نداشتند و تمام ارزیابی‌ها توسط پژوهشگر که از نوع درمان دریافتی زنان بی‌اطلاع بود، صورت گرفت. برای انجام مطالعه پس از کسب مجوزهای لازم به مراکز بهداشتی درمانی منتخب شهر اهواز (مرکز خدمات جامع سلامت شهری شماره ۱، ۶ و ۱۳ شرق اهواز و مرکز خدمات جامعه سلامت شهری شماره ۵ غرب اهواز) مراجعه شد. ۱۰۰ نفر از زنان یائسه که جهت دریافت خدمات بهداشتی به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه می‌کردند، از نظر دارا بودن معیارهای ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت اهداف پژوهش به ۶۰ نفر از زنان واجد شرایط ورود به مطالعه، با تشخیص آتروفی واژن بر اساس علائم بالینی، معاینه ژنیکولوژی، pH واژن بالای ۵، شاخص بلوغ سلولی ۴۹-۰ در اسمیر واژن و داشتن حداقل ۳ علامت از علائم ذهنی آتروفی واژن، ارائه شد و سپس رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در پژوهش اخذ شد. همچنین پس از اتمام مطالعه و اخذ نتیجه مثبت در صورت تمایل کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) در اختیار گروه کنترل نیز قرار گرفت. تصادفی‌سازی با استفاده از نرم‌افزار اکسل^۱ بدین ترتیب انجام گرفت که ابتدا در یک ستون افراد گروه‌های مداخله و کنترل با کدهای A و B زیر هم وارد شدند، بنابراین ۶۰ نمونه A، B به صورت زیر هم و مرتب قرار گرفتند. در ستون مقابل نیز با استفاده از دستور RAND اعداد تصادفی ایجاد شد. در مرحله بعد با استفاده از دستور SORT اعداد تصادفی ایجاد شده، از کوچک به بزرگ یا برعکس مرتب گشتند که باعث می‌شد ترتیب گروه‌ها یعنی A و B عوض شود. بنابر لیست به دست آمده، مشارکت‌کنندگان به صورت تصادفی در دو گروه کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) و دارونما قرار گرفتند و به افراد کرم A و کرم B در تیوپ ۸۰ گرمی همراه با اپلیکاتور و فرم استفاده از دارو و ثبت عوارض دارویی جهت مصرف به مدت ۸ هفته شبی یک اپلیکاتور ۵ گرمی داده شد.

¹ Microsoft Excel

در صورت نرمال نبودن، از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. میزان p کمتر از 0.05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۰ نفر از زنان یائسه از نظر دارا بودن معیارهای ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که ۴۰ نفر از این زنان (۲۸ نفر به دلیل عدم بر خورداری معیارهای ورود به مطالعه و ۱۲ نفر به دلیل عدم تمایل به شرکت در تحقیق) وارد مطالعه نشدند و در نهایت، پژوهش حاضر بر روی ۶۰ نفر از زنانی که واجد شرایط مطالعه بودند، انجام شد (نمودار ۱).

مشارکت‌کنندگان در ۲، ۴ و ۸ هفته بعد از درمان جهت پیگیری مجدد به مراکز مربوطه مراجعه کردند و در هر بار مراجعه، علائم ذهنی آتروفی واژن به وسیله چک‌لیست MBS، مقیاس ۴ درجه‌ای (عدم وجود، خفیف، متوسط و شدید) در طول مطالعه توسط پژوهشگر، بررسی شد و نتایج با هم مقایسه شد (۲۳، ۳۴). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. جهت مقایسه اختلاف دو گروه از آزمون تی مستقل و در صورت نرمال نبودن از آزمون من‌ویتنی استفاده شد و جهت مقایسه هر گروه با خودش از آزمون فریدمن و



نمودار ۱- فلوجارت روند مطالعه

بر اساس نتایج آزمون آماری تی مستقل، دو گروه از نظر اطلاعات فردی و مامایی اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی اطلاعات فردی و مامایی در زنان یائسه به تفکیک دو گروه کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان و دارونما

اطلاعات فردی و مامایی	گروه کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (۳۰ نفر)	دارونما (۳۰ نفر)	سطح معنی داری
سن (سال)	۴/۴۸±۵۴/۴	۴/۱۵±۵۳/۴	*.۰/۳۹
شاخص توده بدنی	۲/۳۰±۲۷/۹	۲/۳۳±۲۷/۶	*.۰/۷
یائسگی (سال)	۳/۸۹±۵/۷	۲/۳۴±۳/۸	*.۰/۱۰
سن منارک (سال)	۱/۱۸±۱۳/۹	۱/۲۳±۱۳/۸	*.۰/۸۳
تعداد زایمان	۳/۶±۱/۲۷	۳/۷±۱/۳۱	*.۰/۸۴
تعداد مقاربت در ماه	۳/۵±۲/۰۸	۴/۹۶±۳/۱۶	*.۰/۰۶
زیر دیپلم	۱۶ (۵۳/۳)	۱۴ (۴۶/۷)	
تحصیلات	دیپلم	۱۱ (۳۶/۷)	**۰/۶۹
دانشگاه	۵ (۱۶/۷)	۵ (۱۶/۷)	
زیر ۲ میلیون	۸ (۲۶/۷)	۶ (۲۰)	
وضعیت اقتصادی	۲ میلیون تا ۵ میلیون	۱۸ (۶۰)	**۰/۷
بالاتر ۵ میلیون	۶ (۲۰)	۶ (۲۰)	

* آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نداد. ** آزمون من ویتنی تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نداد. متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) و متغیرهای کمی بر اساس انحراف معیار ± میانگین بیان شده‌اند.

ذکر شده یعنی خشکی واژن ($p < 0.000$)، سوزش و خارش واژن ($p < 0.000$)، درد واژن ($p < 0.003$) و درد هنگام مقاربت ($p < 0.000$) در گروه مداخله پس از درمان بیشتر از گروه کنترل بود و نتایج آزمون من ویتنی اختلاف معنی داری را بین دو گروه نشان داد (جدول ۲).

میانگین امتیاز هر چهار آیتم خشکی واژن، سوزش و خارش واژن، درد واژن و دردهنگام مقاربت در هر دو گروه مصرف کننده کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم گلی و بذر کتان) و کرم دارونما در مقایسه با قبل از مداخله به طور معنی داری کاهش یافت ($p < 0.001$). ضمن اینکه کاهش شدت هر چهار آیتم

جدول ۲- مقایسه تغییرات خشکی، سوزش و خارش و درد واژن و درد هنگام مقاربت در گروه کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان و دارونما در قبل، ۲، ۴ و ۸ هفته بعد از درمان

زمان	گروه کرم واژینال (رازپانه، مریم گلی و بذر کتان)	دارونما	سطح معنی داری*
	انحراف معیار ± میانگین	تعداد: ۳۰ نفر انحراف معیار ± میانگین	
قبل درمان	۲/۴۳±۰/۶۲	۲/۲۳±۲/۲۳	۰/۱۶۱
هفته دوم	۱/۸۶±۰/۷۷	۱/۸۶±۰/۷۷	۰/۹۳۵
خشکی واژن	۱/۱±۰/۸۴۴	۱/۶±۰/۴۹	۰/۰۰۵
هفته هشتم	۰/۰۳±۰/۱۱۸	۱/۳۶±۰/۷۱۸	<۰/۰۰۰
سطح معنی داری**	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	
قبل درمان	۰/۹±۱/۰۶	۱/۱۶±۱/۰۸	۰/۲۹۳
هفته دوم	۰/۴۶±۰/۷۳	۰/۹۶±۰/۸۸	۰/۰۱۶
سوزش و خارش واژن	۰/۱۶±۰/۴۶	۰/۸۳±۰/۷۹	<۰/۰۰۰
هفته هشتم	۰/۰۰±۰/۰۰	۰/۶۶±۰/۷۵	<۰/۰۰۰
سطح معنی داری**	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	
قبل درمان	۰/۶۰±۰/۷۷	۰/۸۶±۰/۹۳	۰/۲۸۶
هفته دوم	۰/۳۰±۰/۵۳	۰/۸۰±۰/۸۴	۰/۰۱۵
درد واژن	۰/۱۰±۰/۳۰	۰/۶۰±۰/۷۷	۰/۰۰۳
هفته هشتم	۰/۰۰±۰/۰۰	۰/۴۰±۰/۴۰	۰/۰۰۳
سطح معنی داری**	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	

قبل درمان	۲/۲۳±۰/۷۷	۲/۰۰±۰/۷۶	۰/۲۲۳
درد هنگام مقاربت	۱/۷۳±۰/۸۲	۱/۷۳±۰/۶۳	۰/۸۹۷
هفته دوم	۱/۱۰±۰/۸۰	۱/۶۰±۰/۶۲	۰/۰۱۳
هفته چهارم	۰/۰۰±۰/۰۰	۱/۳۳±۰/۷۱	<۰/۰۰۰
هفته هشتم	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	
سطح معنی‌داری**			

* آزمون من‌ویتنی تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه در طول زمان نشان داد. ** آزمون فریدمن تفاوت معنی‌داری را بین روند تغییرات در طول زمان در دو گروه نشان داد.

به‌طور کلی نمره ترکیبی علائم ذهنی آتروفی واژن شامل جمع نمرات خشکی، سوزش و خارش، درد واژن و درد هنگام مقاربت قبل از مداخله بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($p=0/8$)، اما پس از مداخله در هفته چهارم و هشتم این اختلاف معنی‌دار بود ($p<0/000$) و نمره ترکیبی علائم ذهنی آتروفی واژن در افراد مصرف‌کننده کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) و کرم دارونما در هفته هشتم نسبت به ابتدای مطالعه به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($p<0/001$) (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه تغییرات نمره ترکیبی علائم ذهنی آتروفی واژن در گروه کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) و دارونما در قبل، دو، چهار و هشت هفته بعد از درمان

زمان	گروه کرم واژینال (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) انحراف معیار±میانگین	دارونما	سطح معنی‌داری*
قبل درمان	۶/۱۶±۲/۵۰	۶/۲۶±۲/۳۶	۰/۸۰۰
هفته دوم	۴/۳۶±۱/۹۹	۵/۳۶±۲/۰۵	۰/۰۴۶
هفته چهارم	۲/۴۶±۱/۶۱	۴/۶۳±۱/۷۹	<۰/۰۰۰
هفته هشتم	۰/۳۳±۰/۱۸	۳/۷۶±۱/۷۵	<۰/۰۰۰
سطح معنی‌داری**	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	

* آزمون من‌ویتنی تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه در طول زمان نشان داد.

** آزمون فریدمن تفاوت معنی‌داری را بین روند تغییرات در طول زمان در هر گروه نشان داد.

دارونما به‌طور قابل ملاحظه‌ای در هفته دوم، چهارم و هشتم در کاهش علائم ذهنی از جمله خشکی، سوزش و خارش، درد واژن و درد هنگام مقاربت تأثیر مثبت داشت و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود.

کاهش میزان استروژن، از شایع‌ترین علل خشکی واژن در زنان یائسه است. علائم ناشی از آن شامل: خشکی، خارش، سوزش، تحریک و درد در حین مقاربت است که در نهایت منجر به کاهش میل جنسی و کیفیت زندگی می‌شود (۳۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) می‌تواند باعث افزایش رطوبت و لغزندگی مخاط واژن و از بین رفتن احساس ناخوشایند خشکی واژینال شود. مکانیسم احتمالی کرم واژینال (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) تأثیر بر بافت پوششی دیواره واژن و بهبود گردش خون آن است. با افزایش میزان گردش خون،

در اکثر مشارکت‌کنندگان (۵۶ نفر) بعد از استفاده از کرم واژینال، عارضه‌ای ایجاد نگردید. تنها در ۳ نفر (۱۰٪) از مشارکت‌کنندگان گروه مداخله و ۱ نفر (۳/۳٪) از گروه کنترل به‌دنبال مصرف کرم واژینال، عارضه مختصری ایجاد گردید؛ به‌طوری‌که ۲ نفر (۳/۳٪) خارش واژن و ۲ نفر (۳/۳٪) سوزش بیشتر را اظهار داشتند. ولی این عوارض در حدی نبود که مانع استفاده نمونه‌ها از کرم واژینال شود.

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف تعیین تأثیر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) بر علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه انجام شد، مصرف کرم واژینال عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) در مقایسه با قبل از مداخله و در مقایسه با

متابولیسم بافت پوششی مخاط واژن نیز افزایش می‌یابد. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج مطالعه اندروتی و همکاران (۲۰۱۸) که تأثیر کرم واژینال حاوی ایزوفلاون سویا با اثر فیتواستروژنی بر کاهش علائم آتروفی و خشکی واژن را در زنان یائسه نشان دادند، همخوانی داشت (۳۶).

در مطالعه حاضر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذر کتان) به‌طور قابل ملاحظه‌ای سبب بهبود سوزش و خارش واژن در مقایسه با دارونما در هفته دوم، چهارم و هشتم شد. نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه ضیاغم و همکاران (۲۰۱۵) که در آن استفاده از پماد واژینال هیالورونیک اسید و ویتامین E سبب بهبود سوزش و خارش واژن از هفته دوم گردید، همخوانی داشت؛ با این تفاوت که هیالورونیک اسید به‌واسطه داشتن خاصیت مرطوب‌کنندگی و ایجاد لغزندگی در واژن و ویتامین E به‌دلیل داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی می‌تواند بر بهبود سوزش و خارش واژن مؤثر باشد، درحالی‌که کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان) با اعمال اثرات فیتواستروژنی خود و تأثیر بر بافت پوششی دیواره واژن، در بهبود این علائم تأثیرگذار است (۳۷).

در مطالعه صادقی و همکاران (۲۰۱۸) نیز کرم واژینال شیرین‌بیان با اعمال اثر فیتواستروژنی خود در مقایسه با کرم دارونما سبب بهبودی چشم‌گیری در سوزش واژن از هفته دوم بعد از درمان شد که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود (۳۸).

خشکی و نازک شدن واژن (آتروفی واژن) که به‌دنبال کاهش استروژن در دوران یائسگی رخ می‌دهد، شایع‌ترین علت رابطه جنسی دردناک در میان‌سالی و بعد از آن است. استروژن کمتر، به‌معنی کاهش تولید روان‌کننده‌های طبیعی و کم شدن خاصیت انعطاف‌پذیری و الاستیسیته واژن است. در برخی از زنان این امر می‌تواند منجر به احساس گرفتگی واژن در هنگام رابطه جنسی همراه با درد و سوزش شود (۳۹).

در مطالعه حاضر هر دو کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذر کتان) و کرم دارونما سبب بهبود درد واژن در زنان یائسه مبتلا به آتروفی واژن شدند، اما

تأثیر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذر کتان) به‌طور قابل ملاحظه‌ای در هفته دوم، چهارم و هشتم بیشتر از کرم دارونما بود. یافته‌های پژوهش حاضر با مطالعه تانمهاساموت و همکاران (۲۰۲۰) با عنوان تأثیر ژل واژینال استرادیول بر آتروفی واژن هم‌خوانی داشت (۴۰)، اگرچه در مطالعه ذکر شده بین دو گروه تحت درمان با ژل استرادیول و ژل دارونما اختلاف معنی‌داری از نظر کاهش درد واژن مشاهده نشد، در مطالعه حاضر در هفته دوم، چهارم و هشتم بین گروه مداخله و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود داشت.

آتروفی واژن نمادی از پیری بافت و تحولات سیتولوژیک و شیمیایی در ناحیه تناسلی است که در نتیجه کاهش سطح استروژن‌ها به‌ویژه استرادیول E₂ در دوران یائسگی حاصل می‌شود که این عامل اصلی درد هنگام مقاربت در یائسگی است (۴۱).

در مطالعه حاضر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذر کتان) مقاربت دردناک را در زنان مبتلا به آتروفی واژن نسبت به دارونما به‌طور معنی‌داری کاهش داد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه بساک و همکاران (۲۰۱۹) که در آن ژل واژینال بابونه مشابه کرم واژینال استروژن کونژوگه مقاربت دردناک را در زنان مبتلا به آتروفی واژن نسبت به دارونما به‌طور معنی‌داری کاهش داد، همخوانی داشت (۴۲).

به‌طور کلی در مطالعه حاضر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازبانه، مریم‌گلی و بذر کتان) سبب بهبود علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه مبتلا به آتروفی واژن شد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه تانمهاساموت و همکاران (۲۰۲۰) که نشان داد ژل واژینال استرادیول سبب کاهش علائم MBS در زنان یائسه می‌شوند، همخوانی داشت (۴۰). همچنین مطالعه سووانوش و همکاران (۲۰۱۷) با هدف مقایسه تأثیر ژل پوراریا میریفیکا و کرم استروژن کونژوگه بر سلامت واژن در زنان یائسه انجام شد. از آنجایی‌که گیاه میریفیکا همانند گیاهان رازبانه، مریم‌گلی و بذرکتان دارای فیتواستروژن می‌باشد، در مطالعه آنها مصرف ژل میریفیکا همانند کرم استروژن کونژوگه به‌مدت ۱۲ هفته سبب درمان علائم آتروفی واژن شامل: خشکی، درد، سوزش واژن، مقاربت

در دناک و ترشح غیرطبیعی واژن نسبت به ابتدای مطالعه شد که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود (۴۳).

از نقاط قوت مطالعه حاضر این بود که کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذرکتان) در سال ۱۳۹۶ توسط حجازی و همکاران در قالب پایان‌نامه دوره دکتری عمومی در رشته داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز ساخته شده بود که نکات مربوط به تهیه و ساخت کرم از نظر عدم تداخل عصاره گیاهان با هم، استفاده از فرمولاسیون بهینه شده و دوز مؤثر عصاره گیاهان و همچنین عدم ایجاد حساسیت در ترکیب به‌کار برده شده، جهت درمان آتروفی واژن کاملاً لحاظ شده است. همچنین معمولاً در مطالعات جهت تهیه کرم‌ها از وارد کردن عصاره گیاهان در پایه کرم استفاده می‌شود، ولی برای تهیه این کرم فرمولاسیون‌های متفاوتی آزمایش شده و مناسب‌ترین اجزاء پایه با کمترین تداخل و بهترین پایداری و بالاترین میزان رهاسازی مواد مؤثره به‌عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب شده و در این تحقیق به‌کار گرفته شده است. در این پژوهش به بررسی تأثیر این کرم بر علائم ذهنی آتروفی واژن زنان یائسه به‌صورت کارآزمایی بالینی پرداخته شده است. از دیگر نقاط قوت این مطالعه می‌توان به بررسی کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذرکتان) به‌صورت ترکیبی اشاره کرد. این مطالعه اولین پژوهش در زمینه بررسی تأثیر کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذرکتان) به‌صورت ترکیبی بر علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه می‌باشد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم پیگیری بعد از قطع مصرف این کرم

واژینال اشاره کرد، در نتیجه نمی‌توان در مورد اثرات بعد از قطع مصرف آن قضاوتی نمود.

نتیجه‌گیری

مصرف کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذرکتان) به‌مدت ۸ هفته می‌تواند یک گزینه درمانی ایمن برای بهبود علائم ذهنی آتروفی واژن در زنان یائسه مبتلا به آتروفی واژن که تمایلی برای استفاده از داروهای هورمونی ندارند، باشد. در این مطالعه هیچ نوع عارضه جانبی مهمی به همراه استفاده از کرم واژینال حاوی عصاره گیاهان (رازپانه، مریم‌گلی و بذرکتان) مشاهده نشد، با این وجود مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر برای بررسی تأثیر و ایمنی استفاده از این دارو پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در مرکز کارآزمایی بالینی با کد IRCT20190616043909N1 ثبت گردیده و در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران با کد اخلاق IR.SBMU.PHARMACY.REC.1399.333 به تصویب رسیده است. بدین‌وسیله از همکاری گروه مامایی و بهداشت باروری دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و همچنین از پرسنل مراکز بهداشتی و درمانی شهر اهواز و تمام مشارکت‌کنندگانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Taylor HS, Pal L, Sell E. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
2. Nackers LM, Appelhans BM, Segawa E, Janssen I, Dugan SA, Kravitz HM. Associations between body mass index and sexual functioning in midlife women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause (New York, NY)* 2015; 22(11):1175.
3. Noroozi E, Miri MR, Gol Mohammadi S. Application of behavioral analysis phase of PRECEDE model for quality of life survey in postmenopausal women in Birjand. *Journal of Birjand University of Medical Sciences* 2012; 19(3):312-23.
4. Nobahar M, Vafaaee A. Elderly sleep disturbances and management. *Geriatric* 2007; 2(4):263-8.
5. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens?. *Menopause* 2017; 24(4):452-61.
6. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *International journal of women's health* 2018; 10:387.
7. Minkin MJ, Reiter S, Maamari R. Prevalence of postmenopausal symptoms in North America and Europe. *Menopause* 2015; 22(11):1231-8.

8. Palma F, Xholli A, Cagnacci A. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: Evidence from the observational AGATA study. *Maturitas* 2018; 108:18-23.
9. Lindahl SH. Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy. *International journal of women's health* 2014; 6:307.
10. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, Martella S, Tiranini L, Inzoli A, et al. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA)/genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging in women. *Frontiers in endocrinology* 2019; 10:561.
11. Briggs P. Genitourinary syndrome of menopause. *Post reproductive health* 2020; 26(2):111-4.
12. Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Cancelo MJ, Beltrán E, Duran M, et al. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas* 2014; 78(2):146-50.
13. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016; 215(6):704-11.
14. Ee C, Xue C, Chondros P, Myers SP, French SD, Teede H, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2016; 164(3):146-54.
15. Caruso S, Cianci S, Fava V, Rapisarda A, Cutello S, Cianci A. Vaginal health of postmenopausal women on nutraceutical containing equol. *Menopause* 2018; 25(4):430-5.
16. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in context* 2019; 8.
17. Hamza TM, Campese LR. Phytoestrogens in Breast Cancer. *Worcester Polytechnic Institute*; 2020. p.4-16.
18. Kargozar R, Azizi H, Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electronic physician* 2017; 9(11):5826.
19. Moskalets TZ, Moskalets VV, Vovkohon AH, Shevchuk OA, Matviichuk OA. Modern breeding and cultivation of unpopular fruits and berries in Ukraine. *Ukrainian Journal of Ecology* 2019; 9(3).
20. Viljoen A, Combrinck S, Vermaak I, Sandasi M. The application of classic and modern pharmacognosy in monographing African traditional medicines—a botanical travelogue. *Planta Medica* 2019; 85(18):PL-09.
21. Heydarpour S, Sharifipour F, Salari N. Effect of aromatherapy using *Salvia officinalis* on sleep quality of postmenopausal women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(3):50-7.
22. Mirghafourvand M, Charandabi SM, Javadzadeh Y, Ahmadvand P. Comparing the effects of vitexagnus and flaxseed on premenstrual symptoms: A randomized controlled trial. *Hayat* 2015; 21(1):68-78.
23. Yaralizadeh M, Abedi P, Najari S, Namjooyan 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.
24. Dadfar F, Bamdad K. The effect of *Salvia officinalis* extract on the menopausal symptoms in postmenopausal women: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2019; 17(4):287.
25. Cetisli NE, Saruhan A, Kivcak B. The effects of flaxseed on menopausal symptoms and quality of life. *Holistic nursing practice* 2015; 29(3):151-7.
26. US Department of Health and Human Services. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—recommendations for clinical evaluation: Draft guidance. Rockville: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2003.
27. US Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research laurie. burke@ fda. hhs. gov, US Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research toni. stifano@ fda. hhs. gov, US Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health SXD@ cdrh. fda. gov. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006; 4:1-20.
28. Erekson EA, Yip SO, Wedderburn TS, Martin DK, Li FY, Choi JN, et al. The VSQ: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)* 2013; 20(9):973.
29. Weber MA, Limpens J, Roovers JP. Assessment of vaginal atrophy: a review. *International urogynecology journal* 2015; 26(1):15-28.
30. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, Ouslander JG, Kahn B, Ganz PA. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric* 1999; 2(3):197-204.
31. Mazalzadeh F, Hekmat K, Namjooyan F, SakiMalehi A. Effect of fenugreek vaginal cream on dyspareunia and sexual satisfaction in menopausal women: a randomized clinical trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2018; 21(3):22-30.
32. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *In Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85(1):87-94.
33. Hejazi ZA, Namjooyan F, Abbaspour MR, Azemi ME. Preparation and evaluation of Flax Seed, *Foeniculum Vulgare* and *Salvia officinalis* extracts topical cream [doctorate Thesis]: Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences School of Pharmacy http://centlib.ajums.ac.ir/faces/search/bibliographic/biblioFullView.jspx?_afPfm=w18m47016; 1396.
34. Yildirim B, Kaleli B, Düzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004; 49(4):334-7.

35. Krychman ML. Vaginal estrogens for the treatment of dyspareunia. *The journal of sexual medicine* 2011; 8(3):666-74.
36. de Biazzi Andreotti JD, Lima SM, Endo CM, Bernardo BF, Scorzelli AC, Fortunato FG, et al. Estudo da microbiota vaginal em mulheres após a menopausa com o uso de isoflavonas via vaginal/Vaginal microbiota in postmenopausal women with vaginal isoflavones. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo* 2014; 59(3):110-6.
37. Abbaspoor Z, Ziagham S, Abbaspour MR. The comparison between the effects of hyaluronic acid vaginal suppository and vitamin E on the treatment of atrophic vaginitis in menopausal women. *Maturitas* 2015; 81(1):160-1.
38. 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.
39. Brito J, LCSW, CST, Holland K. What Causes a Sore Vaginal Area After Sex? Available at: <https://www.healthline.com/health/sore-vagina-after-sex>; 2019.
40. Tanmahasamut P, Jirasawas T, Laiwejpithaya S, Areeswate C, Dangrat C, Silprasit K. Effect of estradiol vaginal gel on vaginal atrophy in postmenopausal women: A randomized double-blind controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2020; 46(8):1425-35.
41. Kao A, Binik YM, Kapuscinski A, Khalifé S. Dyspareunia in postmenopausal women: a critical review. *Pain Research and Management* 2008; 13(3):243-54.
42. Bosak Z, Iravani M, Moghimipour E, Haghighizadeh 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.
43. 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):210-5.