

تأثیر والرین بر علائم اضطراب و افسردگی دوران یائسگی زنان مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهرکرد

افسانه کاظمیان^{۱*}، ندا پروین^۱، زیبا رئیسی دهکردی^۱، محمود رفیعیان^۲

۱- مربی، عضو هیأت علمی، مرکز تحقیقات جامعه نگر پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
 ۲- استاد، عضو هیأت علمی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
 * آدرس مکاتبه: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
 تلفن و نمابر: ۳۳۳۳۵۶۴۸ (۰۳۸)
 پست الکترونیک: kazemian_afsane@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۹۵/۲/۲۲

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۲۰

چکیده

مقدمه: اضطراب و افسردگی از علائم شایع یائسگی هستند. زنان بویژه در این سنین بطور فزاینده‌ای مایل به درمان با استفاده از ترکیبات گیاهی و مکمل‌های تغذیه‌ای هستند. مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر والرین (سنبل‌الطیب) بر علائم اضطراب و افسردگی دوران یائسگی زنان مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهرکرد انجام شد.

روش بررسی: این کار آزمایشی بالینی دوسوکور در زنان مراجعه‌کننده به مرکز بهداشتی درمانی شهرکرد انجام گرفت. حجم نمونه در این مطالعه ۴۸ نفر زن ۴۵-۶۲ ساله واجد شرایط بود که به شکل تصادفی در دو گروه شامل ۲۹ نفر در گروه والرین و ۱۹ نفر گروه پلاسبو قرار گرفتند. اطلاعات از طریق پرسشنامه ویژگی‌های فردی، مقیاس اضطراب هامیلتون و افسردگی بک قبلو دوماه پس از درمان تکمیل شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های مان ویتنی و ویلکاکسون با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: براساس یافته‌های مطالعه، دو گروه از نظر شدت علائم اضطراب و افسردگی در ابتدای مطالعه تفاوت معناداری نداشتند ($P > 0/05$)، در حالی که پس از مداخله وضعیت بیماران از نظر علائم اضطراب و افسردگی در گروه والرین به شکل معناداری کمتر از گروه پلاسبو بود ($P = 0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که والرین جهت کاهش علائم اضطراب و افسردگی دوران یائسگی مؤثر بوده و می‌تواند به عنوان یک درمان آلترناتیو مد نظر باشد.

کل واژگان: اضطراب، افسردگی، والرین، یائسگی



مقدمه

ضد اضطراب و خواب آور است. خواص فارماکولوژیک والرین در بسیاری از کشورها بدلیل عوارض کم آن مورد توجه قرار گرفته و در حد بنزودیازپین‌ها در نظر گرفته شده است [۱۲]. به علاوه این گیاه از نظر بالینی در درمان اضطراب ایمن و اثربخش است [۱۳]. این گیاه در برخی مناطق ایران می‌روید و ریشه و ریزوم آن برای اهداف درمانی به کار می‌رود. اسم این گیاه از *valer* به معنای خوب و سالم برگرفته شده است [۱۴]. از ریشه گیاه برای درمان بیماری‌های مختلف مانند دردهای عصبی، گیجی، سردرد یک طرفه عصبی و اضطراب استفاده می‌شود. به علاوه به دلیل خواص فیتواستروژنی در درمان علائم روانی و بی‌خوابی در زنان یائسه مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۶، ۱۵]. ریزوم‌های والرین حاوی ترکیبات متعددی هستند که از جمله آنها سزکوئیتروپنئیدها (sesquiterpenoids) و از جمله والرینیک اسید می‌باشد. به علاوه این ریزوم‌ها حاوی استرهای اپوکسی ایریونید مانند والترات، دی‌والترات و والپوترات‌ها می‌باشد. آمینو اسیدهایی مانند آرژنین، گامابوتیریک اسید (گابا)، گلوتامین و تیروزین و آلکالوئیدها از دیگر مواد موجود در این ریزوم‌ها می‌باشند [۱۷]. با توجه به این ویژگی‌ها مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر مصرف والرین بر سطح اضطراب و علائم افسردگی زنان در دوران یائسگی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کار آزمایشی بالینی دو سوکور، پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با شماره IRCT201604172085N16 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران به ثبت رسید. از تصویب طرح پژوهشی فوق (آبان ۱۳۸۳) تا پایان آن (اسفند ۱۳۸۴) نمونه‌گیری و تجزیه و تحلیل داده‌ها تقریباً ۱۶ ماه به طول انجامید. در این پژوهش انتخاب افراد در ابتدا بر اساس نمونه‌گیری هدفمند بود به این معنا که پژوهشگر و همکاران با مراجعه به مراکز بهداشتی و درمانی شهرکرد، نمونه‌های واجد شرایط برای ورود به مطالعه را شناسایی و در صورت تمایل به شرکت در مطالعه و واجد شرایط بودن وارد مطالعه می‌نمود. در مرحله بعدی، نمونه‌ها در

اضطراب و افسردگی به عنوان شایع‌ترین اختلالات روانشناختی با مشکلات ژنیکولوژیک همراه بوده و به دلیل طبیعت خود با آسیب‌های اجتماعی، شغلی و عملکردی توأم می‌باشند [۱]. در این بین یائسگی و دوران نزدیک به آن، دوره‌ای انتقالی است که با تغییرات نورواندوکرین، متابولیک و رفتاری مشخص می‌شود و با بروز اختلالات عاطفی در ارتباط است [۲]. در دوران حول و حوش یائسگی میزان افسردگی و اضطراب بالاتر از دوران قبل از یائسگی است [۳]. به علاوه زمانی که از علائم کلیماکتریک مانند گرگرفتگی، تعریق شبانه و خشکی واژن و دیس پارونیا رنج می‌برند اضطراب و افسردگی بیشتری را گزارش می‌کنند. داشتن علائم وازوموتور با مشکلات خواب در ارتباط بوده که خود با افزایش علائم افسردگی و اضطراب توأم می‌باشد [۴].

برخی از علائم یائسگی در واقع علائم افسردگی و اضطراب هستند. در این میان افسردگی با شدت متوسط و بالاتر نیاز به درمان با داروهای ضدافسردگی دارد [۵]. داروهای ضد اضطراب، کلسیم و درمان‌های شناختی رفتاری نیز در درمان علائم یائسگی مؤثر هستند [۶]. این در حالی است که در حدود ۳۰ درصد از زنان یائسه در این دوران از درمان‌های طبیعی استفاده می‌کنند [۷] و بسیاری از آنها به دنبال درمان‌های مکمل هستند. اثربخشی برخی از این درمان‌ها به اثبات رسیده ولی کماکان نیاز به مطالعات بیشتر وجود دارد [۸]. امروزه مصرف بنزودیازپین‌ها به عنوان درمان‌های اصلی اضطراب می‌باشد که با بروز عوارضی مثل راش و سردرد همراه است [۹]. برای به حداقل رساندن عوارض سوء بنزودیازپین‌ها از سایر داروها برای کنترل اضطراب استفاده می‌شود که یکی از آنها ترکیبات گیاهی می‌باشند. مطالعات نشان داده که استفاده از طب مکمل در افرادی که تشخیص افسردگی و اضطراب دارند بیشتر از سایرین است. گیاهان مختلفی در درمان اختلالات اضطرابی مؤثر بوده‌اند [۱۰]. شواهدی دال بر اثربخشی گیاهان با خواص فیتواستروژنی در مشکلات یائسگی وجود دارد [۱۱].

در این بین گیاه سنبل‌الطیب یا *Valeriana officinalis* از خانواده *Valerianaceae* می‌باشد دارای خواص



کرونباخ (۰/۸۷) و روایی قابل قبولی با آزمون تست ری تست داشت ($F=0/74$) [۱۸]. این تست برای اظهار علائم افسردگی توسط خود فرد طراحی شده و برای تشخیص واقعی افسردگی استفاده نمی‌شود [۱۹]. مقیاس اضطراب هامیلتون نیز برای اندازه‌گیری اضطراب در شرکت‌کنندگان مورد استفاده قرار گرفت این پرسشنامه نیز حاوی چهارده سوال به این منظور می‌باشد و هر سوال از صفر (بدون اضطراب) تا چهار (اضطراب شدید) را شامل می‌شود. نمره کلی پرسشنامه ۰ تا ۵۶ می‌باشد. نمره ۱۸ اضطراب خفیف، ۲۵ متوسط و ۳۰ معادل اضطراب شدید است [۲۰].

نتایج

بر اساس آزمون کولموگراف اسمیرنوفتوزیع داده‌ها در این مطالعه نرمال نبوده و از آزمون‌های ناپارامتری برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. سن واحدهای مورد پژوهش بین ۴۵-۶۲ سال بوده و میانگین سنی آنان $52/76 \pm 3/61$ سال بود. همه واحدهای مورد پژوهش خانه‌دار و ازدواج کرده بودند. از نظر تحصیلات همگی بی‌سواد یا تحصیلات ابتدایی داشتند. ۸۳/۷ درصد واحدهای مورد پژوهش یائسه و ۱۶/۳ درصد حول و حوش یائسگی بودند. حجم نمونه در گروه والرین ۲۹ نفر و در گروه پلاسبو ۱۹ نفر بودند.

آزمون ویل کاکسون نشان داد که تفاوت معناداری در اضطراب قبل و دو ماه بعد ($P=0/001$) در گروه والرین وجود داشت در حالی که در گروه پلاسبو این اختلاف معنی‌داری نبود ($P>0/05$). بر اساس آزمون مان ویتنی بین دو گروه قبل از مداخله در این زمینه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$) (جدول شماره ۱).

با استفاده از آزمون مان ویتنی بین دو گروه قبل از مداخله میزان افسردگی اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد ($P>0/05$) اما دو ماه پس از مداخله این اختلاف معنی‌دار بوده و گروه والرین افسردگی کمتری را تجربه کردند (جدول شماره ۲).

دو گروه کنترل و مداخله به روش تصادفی قرار داده شدند. تعداد نمونه لازم با توجه به نوع مطالعه در هر گروه ۳۰ نفر برآورد شد.

شرایط ورود به مطالعه شامل: سن ۶۵ - ۴۵، رنج بردن از علائم یائسگی و تمایل و رضایت به شرکت در مطالعه بود. معیارهای عدم پذیرش نیز ابتلا به بیماری‌هایی نظیر فتوکروموسیتوما، کارسینوئید، لوکمیا، تومورهای پانکراس، ناهنجاری‌های تیروئید، دیابت، قطع مصرف الکل، صرع، سل و سایر عفونت‌های مزمن، تحت درمان دارویی به دلیل اختلالات روحی، روانی شناخته شده، تحت درمان با داروهای هورمونی، داروهای آزاد کننده هیستامین، پپتید وازواکتیو، پروستاگلاندین‌ها، نیترو گلیسرین، نیفیدپین، نیاسین، وانکو مایسین، کلسی تونین، اتانول، منو سدیم گلوتمات، دی‌سولفیرام و هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین و زنان دارای $BMI > 29$ بود.

در گروه مداخله زنان تحت درمان با کپسول ۳۵۰ میلی‌گرم والرین ساخت شرکت هرپی دارو ایران هر ۱۲ ساعت به مدت دو ماه بوده و در گروه کنترل نیز با کپسول پلاسبو مشابه با والرین با همین رژیم درمانی تحت درمان قرار گرفتند. در صورت بروز هرگونه مشکل در طول مداخله، نمونه‌ها به متخصص زنان ارجاع داده می‌شدند.

از پرسشنامه ویژگی‌های فردی، پرسشنامه افسردگی بک و مقیاس هامیلتون جهت سنجش اضطراب جهت جمع‌آوری داده‌ها استفاده شد. شدت اضطراب و افسردگی در دو مرحله قبل و دو ماه پس از درمان مورد بررسی قرار گرفت.

پرسشنامه افسردگی بک فرم ۲۱ سوالی با لیکرت ۰ تا ۳ بوده و حداقل نمره در این آزمون صفر و حداکثر آن ۶۳ است. میزان افسردگی در این تست بر اساس کل نمره آزمون بیمار ۰-۹ نرمال، ۱۰-۱۶ افسردگی خفیف، ۱۷-۲۹ افسردگی متوسط، ۳۰-۶۳ افسردگی شدید تخمین زده شد. این تست به‌عنوان تستی مستقل از فرهنگ شناخته شده و قابلیت استفاده در جوامع مختلف را دارد. در مطالعه قاسم‌زاده و همکاران این پرسشنامه هنجاریابی شده و پایایی درونی بالایی داشته (آلفای



جدول شماره ۱- شدت اضطراب قبل و بعد از مداخله در گروه‌های والرین و پلاسبو

شدت اضطراب	قبل از مداخله				دو ماه بعد از مداخله			
	گروه والرین		گروه پلاسبو		گروه والرین		گروه پلاسبو	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
خفیف	۱۴	۴۸/۳	۶	۳۰	۲۴	۸۲/۸	۱۰	۵۰
متوسط	۷	۲۴/۱	۶	۳۰	۳	۱۰/۳	۶	۳۰
شدید	۸	۲۷/۶	۸	۴۰	۲	۶/۹	۴	۲۰

جدول شماره ۲- شدت افسردگی قبل و بعد از مداخله در گروه‌های والرین و پلاسبو

شدت افسردگی	قبل از مداخله				دو ماه بعد از مداخله			
	گروه والرین		گروه پلاسبو		گروه والرین		گروه پلاسبو	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
ندارد	۱۲	۴۱/۴	۷	۳۵	۱۹	۶۷/۹	۷	۳۵
خفیف	۳	۱۰/۳	۴	۲۰	۴	۱۴/۳	۳	۱۵
متوسط	۹	۳۱	۴	۲۰	۵	۱۷/۹	۸	۴۰
شدید	۵	۱۷/۲	۵	۲۵	-	-	۲	۱۰

اعمال می‌کند [۲۴]. بسیاری از فعالیت‌های فارماکولوژیک والرین براساس اثرات آگونیستی آن بر گیرنده‌های گابا، آدنوزین، باربیتورات و بنزودیازپینی قابل توجیه است [۲۷ - ۲۵]. به علاوه والرین غلظت سروتونین را در مغز افزایش می‌دهد [۲۸]. سزکویتروپنئوئیدها (sesquiterpenoids) در ریشه والرین و گونه‌های آن دارای فعالیت ضدافسردگی می‌باشند [۲۹].

در رابطه با درمان علائم یائسگی با ترکیبات فیتواستروژنی، تحقیقات نشان داده که فیتواستروژن‌ها، برطرف کننده علائم یائسگی بویژه گرگرفتگی و پیشرفت‌دهنده حافظه، خلق و الگوهای خواب می‌باشند [۳۰].

به علاوه علائم وازوموتور، گرگرفتگی و تعریق شبانه در زنان یائسه با علائم اضطراب و افسردگی آنها در ارتباط می‌باشد [۳۱-۳۳]. این در حالی است که مطالعات نشان داده که والرین بر این علائم مؤثر می‌باشد. میرابی و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ریشه والرین در درمان گرگرفتگی زنان یائسه مؤثر است. مکانیسم احتمالی این مورد به وجود ترکیبات فیتواستروژنی در والرین مرتبط است [۱۵] چرا که فیتواستروژن‌ها و از جمله ایزوفلاون‌ها بر روی رسپتورهای

در این مطالعه والرین بر شدت افسردگی و اضطراب زنان یائسه مورد مطالعه مؤثر بوده و موجب بهبود آنها در طی یک دوره ۲ ماهه شد. هرچند در گروه پلاسبو پس از ۲ ماه مداخله نیز اثرات کاهشی در ارتباط با افسردگی مشاهده شد که قابل توجیه می‌باشد. درخصوص اثربخشی کپسول والرین در کاهش علائم افسردگی در این مطالعه، لازم به ذکر است که والرین حاوی بیش از ۱۵ ترکیب شیمیایی مانند کبالت، لیتیوم، اسیدهای آمینه، مس، آهن و ترپنئوئیدها است که هر یک از آنها می‌توانند در اثرات ضدافسردگی گیاه نقش داشته باشند [۲۱]. به علاوه این گیاه حاوی مواد آکالوئیدی است که دارای فعالیت کولین استرازی می‌باشند و در اثرات ضدافسردگی آن مؤثر هستند [۲۲].

نیمتی (Neamati) و همکارانش در مطالعه خود نشان دادند که عصاره هیدروالکلی والرین از بروز رفتارهای شبه افسردگی در مدل حیوانی پیشگیری می‌کند [۲۳]. میولر (Müller) و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که یکی از گونه‌های والرین *Valerianaglechomifolia Meyer* (Valerianaceae) از طریق تعامل با سیستم نوروترانسمیتری دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک فعالیت ضدافسردگی خود را



و علائم یائسگی را کاهش دهد [۴۵]. بدین ترتیب به نظر می‌رسد اثرات والرین در درمان مشکلات اضطرابی زنان یائسه از یک سو با اثرات آن برگیرنده گابا در ارتباط باشد و از طرف دیگر به دلیل تأثیر آن با توجه به خواص فیتواستروژنی و آنتی‌اکسیدانی گیاه و تأثیر بر سایر علائم یائسگی مانند گرگرفتگی و مشکلات خواب، این گیاه به خوبی توسط بیماران تحمل شده و عوارض کمی دارد [۴۶] با توجه به تأثیر چندگانه گیاه بر علائم مختلف یائسگی و با عنایت به تمایل بیشتر زنان در این سنین به استفاده از درمان‌های طبیعی بجای داروهای هورمونی و همچنین عوارض کمتر گیاهان نسبت به هورمون‌ها و داروهای شیمیایی موجود در این زمینه و با توصیه به انجام تحقیقات بیشتر و کامل‌تر در این رابطه به نظر می‌رسد این گیاه می‌تواند به عنوان یکی از گزینه‌های آلترناتیو و مناسب در کاهش و رفع مشکلات و علائم یائسگی مطرح باشد. محدودیت‌های تحقیق: از محدودیت‌های این تحقیق معیارهای خروج از مطالعه بود که بسیاری از زنان را از مطالعه خارج می‌نمود. محدودیت دیگر مطالعه مشکل پیگیری نمونه‌ها بود که باعث کاهش حجم نمونه شد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر در قالب طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با کد ۹/ط/۱۸/پ انجام گرفته است. بدینوسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت محترم تحقیقات و فناوری این دانشگاه، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، شرکت دارویی هرپی دارو و کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند اعلام می‌نماییم.

استروژن عمل می‌کنند [۳۴]. کاسینی (Casini) و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ترکیبات ایزوفلاونی می‌توانند در عملکرد شناختی و خلق زنان یائسه مؤثر باشند [۳۵]. به علاوه لیپوواس (Lipovac) و همکاران نیز در مطالعه خود اثرات مثبت ایزوفلاون‌ها را در کاهش شدت افسردگی و علائم اضطرابی زنان یائسه به اثبات رساندند [۳۶]. سان جی (Sun J) و همکاران با استفاده از فرمولای گیاهی که حاوی والرین نیز بود کاهش علائم اضطراب، افسردگی و بهبود خواب در زنان یائسه را گزارش کرد [۳۷].

از طرفی، افسردگی و اضطراب با سطح آنتی‌اکسیدان‌ها در ارتباط بوده و لذا ترکیبات آنتی‌اکسیدان می‌توانند در درمان این دو اختلال مؤثر باشند [۳۸]. این در حالی است که بعضی از ترکیبات والرین نیز دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بوده [۳۹] و اثربخشی این گیاه در درمان افسردگی و اضطراب می‌تواند به این ویژگی گیاه نیز مرتبط باشد. مطالعات نشان داده که مشکلات خواب در زنان یائسه با افسردگی و اضطراب آنها در ارتباط می‌باشد [۴۰-۴۱]. هاتیسوهل (Hattesoehl) و همکاران در مطالعه‌ای حیوانی نشان دادند که والرین اثرات سداتیو ندارد ولی فعالیت ضد اضطراب و ضد افسردگی دارد که به دلیل بهبود خواب می‌باشد [۴۲].

مطالعات کاظمیان و همکاران [۴۳]، تعاونی و همکاران [۵] نشان دادند که والرین بر گرگرفتگی و مشکلات خواب زنان یائسه مؤثر است. والرین به شکل گسترده‌ای در درمان بی‌خوابی و اضطراب به کار می‌رود. به علاوه مطالعات نشان داده که عصاره‌های اتانولی و آبی ریشه این گیاه باعث مهار بازجذب گابا می‌شود و این اثر از طریق والرینیک اسید اعمال می‌شود [۴۴]. مطالعات نشان داده‌اند که اضطراب به شدت با گرگرفتگی ارتباط دارد و درمان اضطراب می‌تواند گرگرفتگی

منابع

1. Bryant C, Kleinstaub M and Judd F. Aspects of mental health care in the gynecological setting. *Women's Health* (London, England). 2014 May; 10 (3): 237-54. PubMed PMID: 24956291. Epub 2014/06/24.eng.

2. Reis F, Pestana-Oliveira N, Leite C, Lima F, Brandao M, Graeff F and et al. Hormonal changes and increased anxiety-like behavior in a perimenopause-animal model induced by 4-vinylcyclohexene diepoxide (VCD) in female rats.



- Psychoneuroendocrinol.* 2014 Jul 12; 49C: 130 - 40. PubMed PMID: 25080405. Epub 2014/08/01. Eng.
3. Tangen T and Mykletun A. Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study (HUNT-II). *J. Psychosomatic Obstetrics and Gynaecol.* 2008 Jun; 29(2): 125-31. PubMed PMID: 18484441. Epub 2008/05/20. eng.
4. Llana P, Garcia-Portilla MP, Llana-Suarez D, Armott B and Perez-Lopez FR. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas* 2012 Feb; 71 (2): 120-30. PubMed PMID: 22196311. Epub 2011/12/27. eng.
5. Hickey M, Bryant C and Judd F. Evaluation and management of depressive and anxiety symptoms in midlife. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society* 2012 Feb; 15 (1): 3-9. PubMed PMID: 22132727. Epub 2011/12/03. eng.
6. Pearlstein T. Psychotropic medications and other non-hormonal treatments for premenstrual disorders. *Menopause International* 2012 Jun; 18(2): 60-4. PubMed PMID: 22611223. Epub 2012/05/23. eng.
7. Pitkin J. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Menopause International.* 2012 Mar; 18 (1): 20 - 7. PubMed PMID: 22393177. Epub 2012/03/07. eng.
8. Shou C, Li J and Liu Z. Complementary and alternative medicine in the treatment of menopausal symptoms. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2011 Dec; 17 (12): 883 - 8. PubMed PMID: 22139538. Epub 2011/12/06. eng.
9. Gan TJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clinical Pharmacokinetics* 2006; 45 (9): 855 - 69. PubMed PMID: 16928150. Epub 2006/08/25. eng.
10. Saeed SA, Bloch RM and Antonacci DJ. Herbal and dietary supplements for treatment of anxiety disorders. *American Family Physician* 2007 Aug 15; 76 (4): 549-56. PubMed PMID: 17853630. Epub 2007/09/15. eng
11. van Die M. Phytotherapeutic treatments for menopause related symptoms. *Australian Journal of Medical Herbalism* 2011; 23 (2): 59.
12. Kennedy DO, Little W, Haskell CF and Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytotherapy Res.* PTR. 2006 Feb; 20 (2): 96 - 102. PubMed PMID: 16444660. Epub 2006/01/31. eng.
13. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *Journal of Psychopharmacol.* (Oxford, England). 2005 Jul; 19 (4): 414 - 21. PubMed PMID: 15982998. Epub 2005/06/29. eng.
14. Hickey M, Bryant C and Judd F. Evaluation and management of depressive and anxiety symptoms in midlife. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society* 2012 Feb; 15 (1): 3 - 9. PubMed PMID: 22132727. Epub 2011/12/03. eng.
15. Mirabi P and Mojab F. The effects of valerian root on hot flashes in menopausal women. *Iran. J. Pharm. Res.* 2013 Winter; 12 (1): 217 - 22.
16. Goodyear-Smith F. Herbs and Natural Supplements: An Evidence-based Guide. *Journal of Primary Health Care* 2010; 2 (3): 259-259.
17. Hendriks H, Bos R, Allersma DP, Malingré TM and Koster AS. Pharmacological screening of valerian and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. *Planta Med.* 1981; 42: 62 - 8. [PubMed]
18. Ghassemzadeh H, Mojtabei R, Karamghadiri N and Ebrahimkhani N. Psychometric properties of a Persian-language version of the Beck Depression Inventory--Second edition: BDI-II-PERSIAN. *Depress Anxiety* 2005; 21 (4): 185 - 92.
19. Ayuso-Mateos JL, Nuevo R, Verdes E, Naidoo N and Chatterji SBr. From depressive symptoms to depressive disorders: *The Relevance of Thresholds J. Psychiatry* 2010 May; 196 (5): 365 - 71. doi:



- 10.1192/bjp.bp.109.071191.
- 20.** Clark DB and Donovan JE. Reliability and validity of the Hamilton Anxiety Rating Scale in an adolescentsample. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1994 Mar-Apr; 33 (3): 354 - 60.
- 21.** Miyasaka LS, Atallah AN and Soares BG. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD004515. [PubMed]
- 22.** Torssell K and Wahlberg K. Isolation, structure and synthesis of alkaloids from *Valeriana officinalis* L. *Acta Chem. Scand.* 1967; 21: 53 - 62. [PubMed].
- 23.** Neamati A, Chaman F, Hosseini M and Boskabady MH. The effects of *Valeriana officinalis* L. hydro-alcoholic extract on depression like behavior in ovalbumin sensitized rats. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2014 Apr; 6 (2): 97 - 103. doi: 10.4103/0975-7406.129174.
- 24.** Müller LG, Salles LA, Stein AC, Betti AH, Sakamoto S, Cassel E, Vargas RF, von Poser GL and Rates SM. Antidepressant-like effect of *Valerianaglechomifolia* Meyer (Valerianaceae) in mice. *Prog. Neuro- Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2012 Jan 10; 36 (1): 101 - 9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.08.015. Epub 2011 Aug 25.
- 25.** Trauner G, Khom S, Baburin I, Benedek B, Hering S and Kopp B. Modulation of GABAA receptors by valerian extracts is related to the content of valerenic acid. *Planta Med.* 2008 Jan; 74 (1): 19 - 24. Epub 2007 Dec 19.
- 26.** Wang PC, Ran XH, Chen R, Luo HR, Ma QY, Liu YQ and et al. Sesquiterpenoids and lignans from the roots of *Valeriana officinalis* L. *Chem. Biodivers.* 2011 Oct; 8 (10): 1908 - 13. doi: 10.1002/cbdv.201000247.
- 27.** Ortiz JG, Rassi N, Maldonado PM, González-Cabrera S and Ramos I. Commercial valerian interactions with [3H] Flunitrazepam and [3H] MK-801 binding to rat synaptic membranes. *Phytother. Res.* 2006; 20: 794 - 8. [PubMed].
- 28.** Tang JY, Zeng YS, Chen QG, Qin YJ, Chen SJ and Zhong ZQ. Effects of Valerian on the level of 5-hydroxytryptamine, cell proliferation and neurons in cerebral hippocampus of rats with depression induced by chronic mild stress. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2008; 6: 283 - 8. [PubMed]
- 29.** Liu XG, Gao PY, Wang GS, Song SJ, Li LZ, Li X, et al. *In vivo* antidepressant activity of sesquiterpenes from the roots of *Valeriana fauriei* Briq. *Fitoterapia* 2012; 83: 599 - 603. [PubMed]
- 30.** Usui T. Phytoestrogens for menopausal symptoms: A review. *Endocr. J.* 2006 Feb; 53 (1): 7 - 20.
- 31.** Seritan AL, Iosif AM, Park JH, DeatherageHand D, Sweet RL and Gold EB. Self-reported anxiety, depressive, and vasomotor symptoms: a study of perimenopausal women presenting to a specialized midlife assessment center. *Menopause* 2010 Mar; 17 (2): 410 - 5. doi: 10.1097/gme.0b013e3181bf5a62.
- 32.** Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K and Cohen LS. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002 Nov-Dec; 9 (6): 392 - 8.
- 33.** Worsley R, Bell R, Kulkarni J and Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014 Feb; 77 (2): 111 - 7. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.007. Epub 2013 Dec 2.
- 34.** Pilšáková L, Riečanský I and Jagla F. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiol. Res.* 2010; 59 (5): 651 - 64. Epub 2010 Apr 20.
- 35.** Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, D'Ambrosio F and Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil. Steril.* 2006 Apr; 85 (4): 972 - 8.
- 36.** Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammler M, Imhof M. Improvement of



postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas* 2010 Mar; 65 (3): 258 - 61. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014. Epub 2009 Nov 30.

37. Sun J. Morning/evening menopausal formula relieves menopausal symptoms: a pilot study. *J. Altern. Complement Med.* 2003 Jun; 9 (3): 403 - 9.

38. Grases G, Colom MA, Fernandez RA, Costa-Bauzá A and Grases F. Evidence of higher oxidative status in depression and anxiety. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 2014: 430216. doi: 10.1155/2014/430216. Epub 2014 Apr 29.

39. Sudati JH, Fachinetto R, Pereira RP, Boligon AA, Athayde ML, Soares FA and et al. *In vitro* antioxidant activity of *Valeriana officinalis* against different neurotoxic agents. *Neurochem. Res.* 2009; 34: 1372 - 9. [PubMed]

40. Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Matsushima E and et al. Associations between anxiety, depression and insomnia in peri- and post-menopausal women. *Maturitas* May 2012; 72 (1): 61 - 65.

41. Kravitz HM, Schott LL, Joffe H, Cyranowski JM and Bromberger JT. Do anxiety symptoms predict major depressive disorder in midlife women? The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Mental Health Study (MHS). *Psychol. Med.* 2014 Sep; 44 (12): 2593 - 602. doi:

10.1017/S0033291714000075. Epub 2014 Jan 27.

42. Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M and Winterhoff H. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* 2008 Jan; 15 (1-2): 2 - 15.

43. Kazemian A, Banaian S, Parvin N and Delaram M. The effect of valerian on hot flash in menopausal women. *J. Shahrekord Univ. Med. Sci.* 2006; 8 (2): 25 - 40.

44. Becker A, Felgentreff F, Schroder H, Meier B and Brattstrom A. The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on Valerenic acid. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2014; 14 (1): 267. PubMed PMID: 25066015. Pubmed Central PMCID: PMC4122768. Epub 20

45. Lerner MA, Morra A, Moineddin R, Manson J, Blake J and Tierney MC. Somatic and affective anxiety symptoms and menopausal hot flashes. *Menopause* (New York, NY). 2011 Feb; 18 (2): 129 - 32. PubMed PMID: 20805777. Epub 2010/09/02. eng.

46. Nunes A and Sousa M. [Use of valerian in anxiety and sleep disorders: what is the best evidence?]. *Acta Medica Portuguesa* 2011 Dec; 24 Suppl 4: 961-6. PubMed PMID: 22863505. Epub 2012/08/17.

