

یائسگی در ایران و جهان: چالش‌های تشخیصی، تفاوت‌های سیستم محور و راهکارهای آزمایشگاهی-بالینی

● دکتر ناهید عین الهی

دکتری بیوشیمی بالینی، استاد گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



● هوران فیروزیان

کارشناسی علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



● دکتر نسیبه سلطانی

دکتری ژنتیک پزشکی، استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



● نویسنده مسئول: دکتر زیبا مجیدی*

دکتری بیوشیمی بالینی، استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



majidi.ziba@gmail.com

● نویسنده مسئول: دکتر حمید چوبینه*
دکتری بیولوژی تولید مثل، دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران



hchobineh@tums.ac.ir

□ چکیده

یائسگی، به ویژه در اشکال غیر طبیعی مانند یائسگی زود هنگام و نارسایی تخمدان زودرس، یک چالش چند بعدی در سلامت زنان است که علاوه بر پایان باروری، خطر عوارض جسمی (مانند پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی-عروقی)، روانی (نظیر افسردگی و اضطراب) و اجتماعی را به دنبال دارد. در سال‌های اخیر، روند کاهش سن یائسگی در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران، نگرانی‌های جدی را در پی داشته است. این مقاله مروری با هدف تحلیل مقایسه‌ای رویکردهای تشخیصی و مدیریتی یائسگی در ایران و کشورهای توسعه یافته انجام شده است. یافته‌ها نشان می‌دهد که در حالی که کشورهای غربی بر اساس دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد (مانند NICE و ESHRE/IMS)، تشخیص را بر اساس سن گروه بندی کرده و از آزمایش‌های هورمونی به صورت هدفمند استفاده می‌کنند، در ایران نبود یک راهنمای

ملی جامع، عدم استاندارد سازی روش‌های آزمایشگاهی و تکیه بیش از حد بر اندازه گیری FSH به تنهایی، باعث ناهماهنگی در تشخیص و تأخیر در مداخلات پیشگیرانه شده است. همچنین، دسترسی محدود به آزمایش‌های پیشرفته (مانند LC-MS/MS و AMH قابل اعتماد)، فقدان مراکز تخصصی یائسگی و کمبود سیستم‌های داده محور، از دیگر موانع ساختاری محسوب می‌شوند. برای رفع این شکاف‌ها، پیشنهاد می‌شود راهنمای ملی مبتنی بر شواهد تدوین، آموزش‌های بالینی به روز سانی شده برگزار، شبکه‌ای از کلینیک‌های تخصصی یائسگی ایجاد و زیر ساخت‌های سلامت دیجیتال گسترش یابد. این اقدامات می‌توانند نه تنها کیفیت مراقبت از زنان را ارتقاء دهند، بلکه بار عوارض بلند مدت یائسگی را در جمعیت ایرانی کاهش دهند.

واژگان کلیدی: یائسگی، نارسایی تخمدان زودرس،



تشخیص آزمایشگاهی، FSH، AMH، درمان هورمونی،
نظام سلامت ایران

۱. مقدمه

یائسگی (Menopause) یک رویداد فیزیولوژیک طبیعی در زندگی زنان است که با توقف دائمی قاعدگی و پایان عملکرد تخمدان‌ها همراه است. این مرحله معمولاً در دهه پنجم تا اوایل دهه ششم زندگی (بین ۴۵ تا ۵۵ سالگی) رخ داده و در پی کاهش تدریجی و سپس ناپدید شدن ذخایر فولیکولی تخمدان و کاهش تولید هورمون‌های جنسی به ویژه استروژن ایجاد می‌شود. از دیدگاه بالینی، یائسگی زمانی تأیید می‌شود که زنی بیش از دوازده ماه متوالی قاعدگی نداشته باشد. دوره گذار به این مرحله، که با عنوان پری‌منوپوز (Perimenopause) شناخته می‌شود، با نوسانات هورمونی قابل توجه، نامنظمی‌های قاعدگی و علائم واژوموتور مانند گرگرفتگی و تعریق شبانه همراه است.

با این حال، زمان بندی یائسگی می‌تواند به طور قابل توجهی تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، محیطی، سبک زندگی و شرایط بالینی قرار گیرد. در این راستا، یائسگی به صورت گسترده‌تری به سه دسته تقسیم می‌شود:

۱) یائسگی طبیعی (۴۵-۵۵ سالگی)،

۲) یائسگی زود هنگام (Early Menopause) (۴۰-۴۴ سالگی) و

۳) یائسگی زودرس یا نارسایی تخمدان زودرس (Premature Ovarian Insufficiency; POI) که پیش از ۴۰ سالگی رخ می‌دهد (۱،۲).

در میان این گروه‌ها، نارسایی تخمدان زودرس نه تنها یک چالش باروری، بلکه یک وضعیت پزشکی پیچیده با پیامدهای بلند مدت بر سلامت جسمی، روانی و اجتماعی محسوب می‌شود. کاهش شدید و ناگهانی استروژن در این گروه، خطر بروز پوکی استخوان، بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلالات شناختی و افسردگی را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، ابعاد روانی نارسایی تخمدان زودرس از جمله احساس از دست دادن هویت زنانه، گناه، انزوا و اضطراب ناشی از انتظارات اجتماعی نیاز به توجه ویژه در مدیریت بالینی را بیش از پیش آشکار می‌سازد (۳-۵).

در سال‌های اخیر، شواهدی از کاهش تدریجی سن یائسگی در بسیاری از جوامع جهانی، به ویژه در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران، گزارش شده است. این پدیده که تحت تأثیر عواملی چون سیگار کشیدن، آلودگی‌های محیطی، استرس مزمن، چاقی و مداخلات پزشکی (مانند شیمی درمانی یا هیستروکتومی) قرار دارد، نیاز به بازنگری در رویکردهای تشخیصی و مداخله‌ای را ضروری ساخته است (۶،۷).

در این مقاله مروری، ما به تحلیل مقایسه‌ای رویکردهای تشخیصی، چالش‌های آزمایشگاهی و راهبردهای مدیریت بالینی یائسگی به ویژه نارسایی تخمدان زودرس در ایران و کشورهای غربی می‌پردازیم. هدف اصلی این پژوهش، شناسایی شکاف‌های موجود در نظام مراقبت زنان در ایران و ارائه راهکارهای مبتنی بر شواهد برای تقویت دقت تشخیص، کاهش عوارض بلند مدت و بهبود کیفیت زندگی زنان مبتلا به این اختلال است.

۲. طبقه بندی یائسگی

یائسگی به عنوان پایان طبیعی عملکرد تولید مثلی زنان، با توقف دائمی قاعدگی و فرسودگی ذخایر فولیکولی تخمدان تعریف می‌شود. از دیدگاه بالینی، این مرحله زمانی تأیید می‌شود که زنی به طور متوالی بیش از دوازده ماه بدون قاعدگی باشد. متوسط سن یائسگی در جمعیت‌های جهانی بین ۴۵ تا ۵۵ سالگی گزارش شده است، هر چند این بازه تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی قابل تغییر است (۷،۸). بر این اساس، یائسگی به سه دسته اصلی تقسیم می‌شود که هر یک ویژگی‌های بالینی، پیامدهای سلامتی و رویکردهای تشخیصی-درمانی متمایزی دارند (۹):

۲.۱. یائسگی طبیعی

یائسگی طبیعی رخ داد در بازه سنی ۴۵ تا ۵۵ سالگی است و تجربه‌ای فیزیولوژیک و پیش بینی شده در زندگی هر زن محسوب می‌شود. تشخیص این نوع یائسگی صرفاً بالینی بوده و نیازی به تأیید آزمایشگاهی ندارد. وجود علائم کلاسیک پری‌منوپوز از جمله نامنظمی قاعدگی، گرگرفتگی، تعریق شبانه، خشکی واژن و نوسانات خلقی در کنار توقف



مداوم قاعدگی به مدت ۱۲ ماه، برای تشخیص کافی است. بر اساس دستور العمل های بین المللی (مانند NICE و ESE)، سنجش سطح هورمون محرک فولیکول (FSH) در این گروه توصیه نمی شود، زیرا نوسانات طبیعی سطح این هورمون در دوره پری منوپوز می تواند منجر به تفسیرهای گمراه کننده شود (۱۰).

۲.۲. یائسگی زود هنگام

وقوع یائسگی بین سنین ۴۰ تا ۴۴ سالگی به عنوان «یائسگی زود هنگام» تعریف می شود. این وضعیت با وجود فرآیند مشابه یائسگی طبیعی، با خطرات سلامتی قابل توجهی همراه است. کاهش طولانی تر مدت استروژن در مقایسه با یائسگی طبیعی، خطر بروز پوکی استخوان، بیماری های قلبی-عروقی و اختلالات شناختی را افزایش می دهد. هر چند این خطرات در مقایسه با یائسگی زودرس کمتر است، اما به طور معنی داری بیش از زنانی است که یائسگی را پس از ۴۵ سالگی تجربه می کنند (۱۱).

۲.۳. یائسگی زودرس (نارسایی تخمدان زودرس)

یائسگی زودرس که با عنوان «نارسایی تخمدان زودرس» نیز شناخته می شود، زمانی رخ می دهد که عملکرد تخمدان ها پیش از ۴۰ سالگی به صورت دائمی یا نوسانی متوقف شود. این وضعیت با قطع یا نامنظمی قاعدگی برای حداقل چهار ماه، سطح FSH بالاتر از 25 IU/L (در دو نمونه با فاصله ۴ تا ۶ هفته) و کاهش سطح استرادیول تأیید می شود. برخلاف یائسگی طبیعی، نارسایی تخمدان زودرس یک وضعیت پاتولوژیک محسوب شده و نیازمند بررسی علل زمینه ای از جمله اختلالات ژنتیکی (مانند سندرم ترنر و جهش های ژن FMR1)، بیماری های خود ایمنی (مانند آنتی بادی های ۲۱-هیدروکسیلاز) و عوامل محیطی است. این گروه نیازمند درمان هورمونی تا رسیدن به سن طبیعی یائسگی (حدود ۵۱ سال) هستند، حتی در صورت عدم وجود علائم، به منظور پیشگیری از عوارض بلند مدت مرتبط با کمبود استروژن (۱۲، ۱۳).

۲.۴. یائسگی ناشی از مداخلات پزشکی (Iatrogenic Menopause)

یکی دیگر از انواع غیرطبیعی یائسگی، «یائسگی ناشی از مداخلات پزشکی» است که در پی جراحی (مانند برداشتن

هر دو تخمدان)، شیمی درمانی یا پرتو درمانی رخ می دهد. این نوع یائسگی معمولاً به صورت ناگهانی و بدون دوره پری منوپوز اتفاق می افتد و منجر به ظهور سریع و شدید علائم یائسگی می شود. زنان مبتلا به این نوع یائسگی نیز ممکن است نیازمند درمان هورمونی باشند، البته با در نظر گرفتن موانع بالینی مرتبط با بیماری زمینه (مانند سرطان پستان).

این طبقه بندی نه تنها به تمایز بین فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک کمک می کند، بلکه پایه ای برای تصمیم گیری های تشخیصی، انتخاب آزمایش های مناسب و طراحی برنامه های مدیریت بالینی فردی سازی شده فراهم می آورد.

۳. پاتوفیزیولوژی و مکانیسم های زیست مولکولی یائسگی زودرس

در دهه های اخیر، گزارش های جهانی از کاهش تدریجی سن یائسگی در بسیاری از جوامع، به ویژه در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران، افزایش یافته است. این روند، در موارد شدید خود به صورت یائسگی زودرس (نارسایی تخمدان زودرس) پیش از ۴۰ سالگی، نگرانی های جدی در حوزه سلامت زنان ایجاد کرده است (۱۴). برخلاف یائسگی طبیعی که نتیجه فرسودگی پیش بینی شده ذخایر فولیکولی است، یائسگی زودرس معمولاً حاصل تخریب زود هنگام یا ناگهانی بافت تخمدان تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، خود ایمنی، محیطی و دارویی است. درک عمیق از این مکانیسم ها نه تنها در تشخیص زود هنگام مؤثر است، بلکه پایه ای برای مداخلات پیشگیرانه و درمانی فراهم می کند.

۳.۱. فرسودگی ناگهانی یا تسریع شده ذخیره فولیکولی و آپوپتوز سلولی

ذخیره فولیکولی تخمدان از همان دوران جنینی شکل می گیرد و در طول زندگی به صورت پیوسته کاهش می یابد. در یائسگی زودرس، این فرآیند به دلیل افزایش نرخ آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلولی) در سلول های گرانولوزا و تکا، به طور تسریع شده پیش می رود. نتیجه این فرآیند، کاهش شدید و زودرس فولیکول های بیضی شکل اولیه است که منجر به توقف تولید استروژن و اینهیبین B و در

نتیجه افزایش جبرانی سطح هورمون FSH می‌شود. این نقص عملکردی، پایه فیزیولوژیک نارسایی تخمدان زودرس را تشکیل می‌دهد (۱۵).

۳.۲. عوامل ژنتیکی و کروموزومی

فرآیند یائسگی به عنوان نقطه پایانی چرخه قاعدگی طبیعی، تحت تأثیر تعامل پیچیده‌ای از عوامل ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی قرار دارد. سن یائسگی طبیعی نه تنها یک شاخص مهم سلامت تولید مثلی، بلکه پیش‌بینی کننده سلامت جسمی و شناختی در میانسالی و سالمندی زنان است. این ویژگی به طور قابل توجهی تحت کنترل ژنتیکی قرار دارد؛ مطالعات تربیتی و خانوادگی نشان می‌دهند که حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد واریانس سن یائسگی را عوامل وراثتی تعیین می‌کنند. با این حال، مکانیسم‌های دقیق آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است. مطالعات گسترده ژنومی (GWAS) در سال‌های اخیر، مجموعه‌ای از واریانت‌های ژنتیکی را شناسایی کرده‌اند که در مسیرهای کلیدی مانند ترمیم DNA، بقای تخمک‌ها، نوسانات چرخه سلولی و سیگنال دهی استروژنی دخیل هستند. از جمله این ژن‌ها می‌توان به *BRSK1*، *MCM8*، *MCM9*، *POLG* و *ESR1* اشاره کرد که واریانت‌های آن‌ها با اختلاف چند ماه تا چند سال با سن یائسگی ارتباط دارند (۱۶، ۱۷).

در موارد یائسگی زودرس (نارسایی تخمدان زودرس)، نقش عوامل ژنتیکی بسیار پررنگ‌تر است. حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد نارسایی تخمدان زودرس ریشه در اختلالات ژنتیکی دارند که می‌توانند به صورت کروموزومی، ژنی یا اپی‌ژنتیکی باشند. برخی از این عوامل به طور مستقیم بر بقای فولیکول‌های اولیه یا روند نمو تخمک‌ها تأثیر می‌گذارند. از مهم‌ترین این عوامل، پیش‌موتاسیون تکرار سه نوکلئوتیدی CGG در ژن *FMR1* (واقع بر روی کروموزوم X) است که شایع‌ترین علت ژنتیکی شناخته شده برای نارسایی تخمدان زودرس محسوب می‌شود و با عنوان نارسایی تخمدان زودرس مرتبط با سندرم X شکننده (FXPOI) شناخته می‌شود. این وضعیت در زنان ناقل پیش-موتاسیون (۵۵ تا ۲۰۰ تکرار CGG) رخ می‌دهد و خطر بروز نارسایی تخمدان زودرس را تا ۲۰ درصد افزایش می‌دهد (۱۸).

همچنین، جهش‌های ژنی در مسیرهای ترمیم DNA و میوز نقش کلیدی دارند. از این دست، ژن‌های *MCM8* و *MCM9* که در نوترکیبی همولوگ و ترمیم DNA در طول میوز دخیل هستند، و ژن *HFM1* که در نوترکیبی همولوگ کروموزومی نقش دارد، از جمله ژن‌هایی هستند که جهش‌های اتوزومی مغلوب در آن‌ها با نارسایی تخمدان زودرس گزارش شده است. همچنین، جهش در *StAG3* (که یکی از اجزای کمپلکس مسئول چسبندگی کروماتیدهای خواهری است) در مطالعات اخیر به عنوان یک عامل ژنتیکی جدید در نارسایی تخمدان زودرس مطرح شده است (۱۹). در سطح نمو فولیکولی، ژن‌هایی مانند *NOBOX*، *FIGLA* و *FOXL2* اهمیت ویژه‌ای دارند. *NOBOX* به عنوان یک فاکتور رونویسی، در فعال سازی فولیکول‌های اولیه دخیل است و جهش‌های آن همراه با نارسایی تخمدان زودرس گزارش شده‌اند. *FIGLA* نیز نقش حیاتی در تشکیل زونا پلوسیدا و بقای تخمک‌های جنینی دارد؛ در این راستا مطالعاتی در جمعیت چینی، جهش‌هایی مانند *c.84C>A* و *c.625G>A* در این ژن را در بیماران نارسایی تخمدان زودرس شناسایی کرده‌اند. از سوی دیگر، *NR5A1* (یا *SF-1*)، به عنوان یک تنظیم‌کننده مرکزی در تکامل غدد جنسی و تولید هورمون‌های جنسی، در برخی موارد نارسایی تخمدان زودرس مورد بررسی قرار گرفته است (۲۰).

در کنار جهش‌های ژنی، اختلالات کروموزومی نیز از مهم‌ترین علل ژنتیکی نارسایی تخمدان زودرس محسوب می‌شوند. سندرم ترنر (*X*، ۴۵) که با فقدان کامل یا جزئی یکی از کروموزوم‌های *X* همراه است، شایع‌ترین اختلال کروموزومی در این زمینه می‌باشد و در آن بافت تخمدان به سرعت به بافت فیبروزی تبدیل می‌شود. همچنین، سایر ناهنجاری‌های کروموزوم *X* مانند حذف‌ها، تریزومی‌های موزائیک یا جابجایی‌های کروموزومی نیز می‌توانند منجر به نارسایی تخمدان زودرس شوند (۲۰).

۳.۳. تعامل ژنتیک با محیط و اپی ژنتیک

با وجود اهمیت ژنتیک، فرآیند یائسگی به ویژه در اشکال زود هنگام آن تنها توسط عوامل ژنتیکی تعیین نمی‌شود. بلکه تعامل پیچیده‌ای بین ژنوتیپ، محیط و مکانیسم‌های



اپی ژنتیکی شکل می گیرد. متیلاسیون DNA، استیلاسیون هیستون ها و تغییرات در بیان میکرو RNA می توانند بر فعالیت ژن های مرتبط با بقای فولیکول و عملکرد تخمدان تأثیر مستقیم بگذارند. برای مثال، استرس اکسیداتیو و قرار گیری در معرض آلاینده های محیطی می توانند الگوی متیلاسیون ژن های کلیدی مانند ESR1 یا FOXL2 را تغییر دهند و در نتیجه، فعالیت آن ها را کاهش دهند.

این تعامل به گونه ای است که یک فرد با زمینه ژنتیکی مستعد، تنها در صورت مواجهه با عوامل محیطی خاص (مانند سیگار یا آلودگی های اندوکرینی) دچار یائسگی زودرس می شود. این مفهوم، «حساسیت ژنتیکی به عوامل محیطی» نامیده می شود و توضیح می دهد که چرا برخی زنان در معرض عوامل خطر مشابه، زودتر با یائسگی مواجه می شوند و برخی دیگر تحت تأثیر قرار نمی گیرند.

۳.۴. عوامل محیطی و سبک زندگی

عوامل محیطی و سبک زندگی به طور قابل توجهی در شتاب دهی به فرسودگی تخمدان دخیل هستند. سیگار کشیدن از طریق القای استرس اکسیداتیو، کاهش جریان خون تخمدانی و تسریع آپوپتوز سلول های گرانولوزا، سن یائسگی را تا ۱ تا ۴ سال زودتر از موعد طبیعی پیش می برد. آلاینده های محیطی مانند بیسفنول A و فتالات ها نیز به عنوان اختلال دهنده های غدد درون ریز شناخته می شوند که با اتصال به گیرنده های استروژن یا آنتاگونیستی آن ها، مسیرهای سیگنالینگ تخمدان را مختل کرده و ریسک یائسگی زودرس را افزایش می دهند.

همچنین، شاخص توده بدنی نقش دو گانه ای ایفا می کند: چاقی مزمن می تواند از طریق التهاب سیستمیک و انسولین رسیستانس بر تخمدان تأثیر منفی بگذارد، در حالی که کم وزن شدید یا کم خوری (به ویژه در اختلالات خوردن) می تواند منجر به هیپوتالامیک آموره و کاهش غیر مستقیم ذخیره فولیکولی شود. استرس مزمن نیز از طریق فعال سازی محور هیپوفیز-هیپوتالاموس و اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان، هورمون های تولید مثلی را دچار نوسان کرده و فرآیند فرسودگی فولیکولی را تسریع می کند (۲۱).

در مجموع، ترکیب عوامل ژنتیکی، اپی ژنتیکی و محیطی،

یائسگی را به یک فرآیند چند عاملی تبدیل می کند که در آن مستلزم رویکردی جامع است. این دیدگاه نه تنها به پیش بینی بهتر سن یائسگی کمک می کند، بلکه پایه ای برای مداخلات شخصی سازی شده در آینده فراهم می آورد (۱۸).

۳.۵. بیماری های خود ایمنی

در حدود ۴ تا ۳۰٪ موارد، علت یائسگی زودرس، طیف خود ایمنی است. در این شرایط، سیستم ایمنی به اشتباه سلول های تخمدان را هدف قرار داده و با تولید آنتی بادی هایی مانند آنتی بادی ضد ۲۱-هیدروکسیلاز (شایع ترین نشانگر خود ایمنی تخمدان) یا آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین، منجر به التهاب مزمن و تخریب بافت تخمدان می شود. این زنان اغلب بیماری های خود ایمنی همراه دیگری مانند تیروئیدیت هاشیموتو، بیماری آدرنال خود ایمنی یا دیابت نوع ۱ را نیز تجربه می کنند (۲۲،۲۳).

۳.۶. مداخلات پزشکی

مهم ترین عوامل القایی شامل برداشتن هر دو تخمدان (اوفرکتومی دو طرفه) است که یائسگی ناگهانی و کامل را بدون دوره پری منوپوز ایجاد می کند. همچنین، شیمی درمانی و پرتو درمانی (به ویژه در زنان جوان مبتلا به سرطان) با ایجاد آسیب DNA در سلول های تخمدان، آپوپتوز را فعال کرده و خطر یائسگی زودرس را به طور چشمگیری افزایش می دهند (۲۴،۲۵).

۳.۷. الگوهای تغییرات هورمونی در یائسگی زودرس: نقش FSH، استرادیول، اینهیبین B و آنتی مولرین هورمون (AMH)

تغییرات هورمونی در یائسگی زودرس الگویی مشخص و قابل پیش بینی دارد که انعکاسی از نارسایی عملکرد تخمدان است. کاهش پیشرونده فولیکول های اولیه منجر به کاهش تولید استرادیول (اصلی ترین فرم فعال استروژن) و اینهیبین B می شود. این کاهش، فیدبک منفی را از سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز رفع کرده و سبب افزایش سطح FSH می گردد. در مراحل اولیه نارسایی تخمدان، این افزایش FSH ممکن است نوسانی باشد، اما در یائسگی تثبیت شده، سطح FSH به طور مداوم بالاتر از 25IU/L باقی می ماند.

در کنار این هورمون‌ها، آنتی مولرین هورمون (AMH) به عنوان یک نشانگر بسیار حساس از ذخیره فولیکولی شناخته می‌شود. AMH توسط سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های پری آنترومی ترشح می‌شود و سطح آن از ابتدای بلوغ تا یائسگی به تدریج کاهش می‌یابد. در یائسگی زودرس، سطح AMH به سرعت به زیر حد تشخیص (معمولاً کمتر از 0.1-0.2 ng/mL) می‌رسد. با این حال، تفسیر سطح AMH در این گروه‌ها نیاز به احتیاط دارد؛ زیرا سطح این هورمون تحت تأثیر شاخص توده بدنی (BMI)، سابقه شیمی درمانی، و حتی روش اندازه‌گیری آزمایشگاهی قرار دارد (۲۶).

مهم‌تر از همه، AMH به عنوان تست اولیه برای تشخیص یائسگی زودرس توصیه نمی‌شود (بر اساس دستورالعمل‌های ESHRE/IMS 2024 و NICE 2024). این هورمون تنها در مواردی که سطح FSH در محدوده خاکستری ۱۵ تا 25 IU/L قرار دارد یعنی زمانی که FSH به اندازه کافی بالا برای تأیید قطعی نارسایی تخمدان نیست، اما کاملاً طبیعی هم نیست می‌تواند به عنوان یک ابزار تکمیلی برای تقویت تشخیص استفاده شود. در این شرایط، سطح بسیار پایین یا غیر قابل تشخیص AMH، شواهدی از فرسودگی پیشرفته ذخیره فولیکولی ارائه می‌دهد و احتمال نارسایی تخمدان زودرس را افزایش می‌دهد. با این وجود، AMH هرگز جایگزین FSH نشده و به تنهایی برای تشخیص کافی نیست (۲۷).

در مجموع، نمای هورمونی نارسایی تخمدان زودرس شامل کاهش شدید استرادیول و AMH، کاهش اینهیبین B و افزایش پایدار FSH است. سنجش هم‌زمان این نشانگرهای زیستی، به ویژه در زنان زیر ۴۰ سال با علائم مشکوک، می‌تواند به تشخیص زود هنگام کمک کند و زمینه ساز مداخلات پیشگیرانه از جمله درمان هورمونی تا سن طبیعی یائسگی (حدود ۵۱ سال) باشد.

این مکانیسم‌های چند عاملی نشان می‌دهند که یائسگی زودرس یک سندرم هتروژن است، نه یک فرآیند همگن. بنابراین، رویکرد تشخیصی باید جامع باشد: ترکیبی از ارزیابی بالینی دقیق (نامنظمی قاعدگی، گرگرفتگی، خشکی واژن)، سنجش هورمون‌های FSH، استرادیول و AMH و

در صورت نیاز، بررسی‌های ژنتیکی و سرولوژیک خود ایمنی. چنین رویکردی، نه تنها به تشخیص درست کمک می‌کند، بلکه فرصتی حیاتی برای مداخله زود هنگام فراهم می‌آورد؛ از جمله درمان هورمونی تا ۵۱ سالگی، استفاده از کلسیم و ویتامین D، پیشگیری از پوکی استخوان و حمایت روانی اجتماعی که در مجموع، کیفیت زندگی زنان مبتلا را به طور چشمگیری بهبود می‌بخشد (۲۸،۲۹).

۴. روش‌های تشخیصی و چالش‌های آن

تشخیص یائسگی، به ویژه در اشکال غیر طبیعی آن مانند یائسگی زود هنگام و نارسایی تخمدان زودرس، نیازمند رویکردی ترکیبی از ارزیابی بالینی دقیق و استفاده هدفمند از آزمایش‌های آزمایشگاهی است. در حالی که یائسگی طبیعی در زنان بالای ۴۵ سال عمدتاً یک تشخیص بالینی محسوب می‌شود، در زنان زیر ۴۰ سال هر گونه توقف قاعدگی باید به عنوان یک وضعیت پاتولوژیک در نظر گرفته شده و با روش‌های استاندارد تأیید گردد.

۴.۱. ارزیابی بالینی

معیار اصلی تشخیص یائسگی، توقف دائمی قاعدگی به مدت ۱۲ ماه متوالی است. در دوره پری منوپوز، علائم بالینی شامل نامنظمی قاعدگی (الیگومنوره یا آمنوره متناوب)، گرگرفتگی، تعریق شبانه، خشکی واژن، اختلالات خواب و نوسانات خلقی شایع هستند. حضور این علائم در کنار سابقه قطع قاعدگی، اولین گام در فرآیند تشخیص محسوب می‌شود. با این حال، در زنان جوان، علائم مشابه ممکن است ناشی از عوامل دیگری مانند هیپوتیروئیدی، هایپرپرولاکتینمی یا اختلالات استرسی باشد؛ بنابراین، رد علل دیگر آمنوره پیش از اظهار تشخیص یائسگی ضروری است (۳۰).

۴.۲. آزمایش‌های هورمونی

در زنان زیر ۴۰ سال با علائم مشکوک، تأیید آزمایشگاهی برای تشخیص نارسایی تخمدان زودرس الزامی است. مهم‌ترین شاخص‌های هورمونی عبارتند از:

● هورمون محرک فولیکول (FSH): سطح سرمی FSH در دو نمونه با فاصله ۴ تا ۶ هفته باید بالاتر از 25 IU/L باشد. این مقدار، طبق دستورالعمل‌های ESHRE/IMS (۲۰۲۴)



و NICE (۲۰۲۴)، معیار طلایی تشخیص POI محسوب می‌شود. با این حال، FSH تحت تأثیر فاز چرخه قاعدگی، واریانس روش‌های آزمایشگاهی و عوامل زیستی (مانند تب یا استرس) قرار دارد و بنابراین، اندازه‌گیری تکی یا در فاز نامشخص چرخه، قابلیت اتکای کافی ندارد.

● استرادیول: سطح این هورمون در یائسگی به طور مشخصی کاهش می‌یابد (معمولاً زیر 50pg/mL). با این وجود، استرادیول به دلیل نوسانات چرخه‌ای و محدودیت دقت روش‌های رایج اندازه‌گیری (به ویژه در سطوح پایین)، به تنهایی برای تشخیص توصیه نمی‌شود و باید همراه با FSH مورد تفسیر قرار گیرد.

آنتی مولرین هورمون (AMH): AMH نشانگری حساس از ذخیره فولیکولی است و سطح آن در یائسگی زودرس معمولاً غیر قابل تشخیص (کمتر از $0.1-0.2\text{ ng/mL}$) است. با این حال، AMH به عنوان تست اولیه برای تشخیص POI توصیه نمی‌شود. بر اساس راهنمای‌های بین‌المللی، این هورمون تنها در مواردی با FSH در محدوده خاکستری ($15-25\text{ IU/L}$) می‌تواند به عنوان ابزار تکمیلی برای تقویت تشخیص استفاده شود. همچنین، سطح AMH تحت تأثیر عواملی مانند شاخص توده بدنی، سابقه شیمی درمانی و روش آزمایشگاهی اندازه‌گیری قرار دارد و بنابراین، تفسیر آن نیازمند نگاه چند بعدی است.

۴.۳. آزمایش‌های تکمیلی برای شناسایی علت نارسایی تخمدان زودرس

در صورت تأیید نارسایی تخمدان زودرس، بررسی علت زمینه‌ای ضروری است. آزمایش‌های پیشنهادی عبارتند از:

● کاریوتایپ: برای رد سندرم ترنر ($45,X$) و سایر اختلالات کروموزومی X

● آزمایش پرمیتاسیون ژن FMR1: برای شناسایی حاملین سندرم X شکننده که یکی از شایع‌ترین علل ژنتیکی نارسایی تخمدان زودرس است.

● آنتی بادی ضد ۲۱-هیدروکسیلاز: به عنوان نشانگر خود ایمنی تخمدان.

● TSH و آنتی تیرو گلوبولین: برای غربالگری تیروئیدیت هاشیموتو که به طور شایع با نارسایی تخمدان زودرس همراه است.

۵. رویکرد سایر کشورها در تشخیص یائسگی

رویکرد کشورهای توسعه یافته به تشخیص و مدیریت یائسگی، بر پایه دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد (Evidence-Based Guidelines) شکل گرفته است که توسط نهادهای معتبر بین‌المللی مانند انستیتوی ملی سلامت و مراقبت‌های بهداشتی انگلیس (NICE)، انجمن اروپایی آندوکرینولوژی (ESE) و اتحادیه‌های بین‌المللی منوپوز (IMS)، انجمن اروپایی تولید مثل انسانی و جنین‌شناسی (ESHRE) و انجمن آمریکایی پزشکان تولید مثل (ASRM) تدوین شده‌اند (۳۱). این رویکردها بر سه اصل کلیدی استوارند: تفکیک دقیق بین یائسگی طبیعی و یائسگی زودرس، استفاده هوشمندانه از آزمایش‌ها در گروه‌های سنی مختلف و مدیریت جامع با هدف پیشگیری از عوارض بلند مدت (۳۲،۳۳).

در زنان بالای ۴۵ سال، یائسگی به عنوان یک تجربه فیزیولوژیک در نظر گرفته می‌شود و تشخیص آن صرفاً بالینی است. وجود توقف ۱۲ ماهه متوالی قاعدگی همراه با علائم کلاسیک پری منوپوز (مانند گرگرفتگی، تعریق شبانه، نامنظمی قاعدگی و تغییرات خلقی) کافی محسوب می‌شود. بر اساس دستورالعمل NICE (۲۰۲۴) و ESE (۲۰۲۵)، اندازه‌گیری سطح FSH در این گروه توصیه نمی‌شود، زیرا نوسانات طبیعی این هورمون در دوره پری منوپوز می‌تواند منجر به تفسیرهای گمراه‌کننده، افزایش هزینه‌های غیرضروری و ایجاد اضطراب نامناسب در بیمار شود (۳۲).

در مقابل، در زنان زیر ۴۰ سال که قطع قاعدگی را تجربه می‌کنند، احتمال نارسایی تخمدان زودرس وجود دارد که یک وضعیت پاتولوژیک محسوب می‌شود و تأیید آزمایشگاهی الزامی است. دستورالعمل ESHRE/IMS (۲۰۲۴) و NICE (۲۰۲۴) بر این نکته تأکید دارند که تشخیص نارسایی تخمدان زودرس تنها زمانی تأیید می‌شود که سطح سرمی FSH در دو نمونه جداگانه با فاصله ۴ تا ۶ هفته، بالاتر از 25IU/L باشد و همزمان علائم بالینی (مانند آمنوره یا الیگومنوره حداقل چهار ماهه) وجود داشته باشد. در حالی که برخی راهنماهای آمریکایی (مانند IMS) تنها یک اندازه‌گیری FSH بالاتر از 25IU/L را کافی می‌دانند، رویکرد اروپایی بر تکرار آزمایش برای اطمینان از پایداری نارسایی تخمدان تأکید بیشتری دارد (۳۴).



پس از تأیید تشخیص نارسایی تخمدان زودرس، بررسی علت زمینه‌ای اختیاری نیست، بلکه اجباری محسوب می‌شود. آزمایشات استاندارد شامل کاربوتایپ برای رد سندرم ترنر، بررسی پرمتاسیون ژن FMR1 برای شناسایی ناقلین سندرم X شکننده، آنتی بادی ضد ۲۱-هیدروکسیلاز به عنوان نشانگر خود ایمنی آدرنال و تخمدان و اندازه‌گیری TSH برای غربالگری تیروئیدیت هاشیموتو است. این اقدامات، تأثیر مستقیمی بر برنامه ریزی درمانی و مشاوره ژنتیکی دارد.

در مورد آنتی مولرین هورمون، دستورالعمل‌های بین‌المللی همگرا هستند: AMH به عنوان تست اولیه یا روتین برای تشخیص یائسگی یا پیش بینی سن یائسگی توصیه نمی‌شود. این هورمون تنها در مواردی که سطح FSH در محدوده خاکستری ۱۵ تا ۲۵ IU/L قرار دارد یعنی وضعیتی نامشخص که نه طبیعی است و نه قطعاً نارسایی تخمدان می‌تواند به عنوان ابزار تکمیلی برای تقویت تشخیص استفاده شود. با این حال، به دلیل واریانس روش‌های آزمایشگاهی و تأثیر BMI و سابقه درمان‌های سرطانی بر سطح AMH، تفسیر آن نیازمند نگاه احتیاط آمیز است. یکی از ویژگی‌های برجسته رویکرد غربی، تأکید بر درمان

هورمونی (HRT/MHT) در تمام زنان مبتلا به نارسایی تخمدان زودرس است. این درمان تا رسیدن به سن طبیعی یائسگی (حدود ۵۱ سال) توصیه می‌شود (حتی در صورت عدم وجود علائم کلینیکی) زیرا هدف اصلی، پیشگیری فعال از عوارض بلند مدت مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، پوکی استخوان و اختلالات شناختی است. این در مقابل رویکرد قدیمی‌تری است که تنها بر کنترل علائم تمرکز داشت (۳۵). در نهایت، رویکردهای مدرن غربی به یائسگی، آن را یک رویداد روانی-اجتماعی جدی می‌دانند. ارائه تشخیص با حساسیت، همراه با مشاوره چند تخصصی (شامل متخصص یائسگی، روانپزشک، متخصص استخوان و زمان لزوم متخصص قلب) و حمایت روانی-اجتماعی، یکی از اصول اساسی مراقبت در این جوامع محسوب می‌شود. این رویکردهای یکپارچه، که خلاصه‌ای از تفاوت‌های ظریف بین رویکردهای آمریکایی و اروپایی در جدول ۱ آورده شده، نشان می‌دهند که سیستم محوری، استاندارد سازی و تمرکز بر پیامدهای بلند مدت، ستون‌های اصلی موفقیت در مدیریت یائسگی در کشورهای پیشرفته هستند.

جدول شماره ۱. خلاصه‌ای بر رویکرد تشخیصی یائسگی در غرب

ویژگی	رویکرد آمریکایی (ESHRE/ASRM/IMS 2024)	رویکرد اروپایی (NICE & ESE)
تشخیص نارسایی تخمدان زودرس	یک نمونه سرمی FSH بالاتر از ۲۵ IU/L کافی است	سنجش دو نمونه FSH بالاتر از ۲۵ IU/L با فاصله ۴ تا ۶ هفته ضروری است
تشخیص یائسگی زود هنگام (۴۴-۴۰ سالگی)	از معیار $POI (FSH > 25 IU/L)$ برای تأیید تشخیص توصیه می‌شود.	سنجش سرمی FSH برای تأیید تشخیص توصیه می‌شود، اما با تأکید بر تکرار آزمایش
تشخیص یائسگی طبیعی (بالای ۴۵ سال)	تشخیص صرفاً بالینی؛ نیازی به اندازه‌گیری FSH نیست	تشخیص صرفاً بالینی؛ اندازه‌گیری FSH توصیه نمی‌شود
کاربرد AMH	به عنوان تست اولیه توصیه نمی‌شود؛ فقط در $FSH 15-25 IU/L$ کاربرد تکمیلی دارد	مشابه رویکرد آمریکایی؛ AMH جایگزین FSH نیست
درمان هورمونی در یائسگی زودرس	درمان شخصی سازی شده؛ HRT تا ۵۱ سالگی برای پیشگیری از عوارض بلند مدت	توصیه قوی بر HRT تا سن طبیعی یائسگی (≈ 51 سال)
مدیریت علائم یائسگی در زنان بالای ۴۵ سال	تأکید بر کنترل علائم با HRT	تأکید بر کنترل علائم با HRT



۶. رویکردهای تشخیصی یائسگی در ایران

در ایران، تشخیص یائسگی، به ویژه در موارد غیرطبیعی مانند یائسگی زود هنگام و نارسایی تخمدان زودرس، عمدتاً بر اساس ترکیبی از علائم بالینی و آزمایش‌های هورمونی انجام می‌شود. رایج‌ترین آزمایش‌های مورد استفاده در مراکز آزمایشگاهی، شامل اندازه‌گیری سطح سرمی FSH، هورمون لوتئینه کننده (LH) و استرادیول است. افزایش FSH (بیشتر از 50 IU/L) و کاهش استرادیول (کمتر از 50pg/mL) اغلب به عنوان شاخص‌های کلیدی یائسگی در نظر گرفته می‌شوند. علاوه بر این، برخی مراکز متخصص از سنجش آنتی مولرین هورمون (AMH) و پروژسترون نیز برای ارزیابی ذخیره فولیکولی و تشخیص زود هنگام نارسایی تخمدان استفاده می‌کنند. در کنار آزمایش‌های آزمایشگاهی، ارزیابی بالینی نیز جایگاه ویژه‌ای دارد. پزشکان معمولاً به علائم وازوموتور از جمله گرگرفتگی، تعریق شبانه، نامنظمی یا توقف قاعدگی، تغییرات خلقی و خشکی واژن توجه ویژه‌ای دارند. در موارد خاص، معاینه فیزیکی سیستم تناسلی، بررسی pH ترشحات واژن (برای رد عفونت یا آتروفی واژن) و سونوگرافی ترانس واژینال لگن (جهت ارزیابی حجم تخمدان، شمارش فولیکول‌های آنترومی و ضخامت آندومتر) نیز انجام می‌شود.

با این وجود، به رغم وجود این روش‌های تشخیصی، عدم وجود یک راهنمای بالینی ملی جامع و تفاوت چشمگیر در رویه‌های رایج بین مراکز شهری و مناطق محروم، منجر به ناهماهنگی در تشخیص و مدیریت بالینی شده است. متأسفانه هنوز بسیاری از پزشکان متکی به اندازه‌گیری تکی FSH هستند، در حالی که این رویکرد نه تنها با دستورالعمل‌های بین‌المللی منطبق نیست، بلکه به دلیل نوسانات طبیعی این هورمون ممکن است به تشخیص‌های نادرست، هزینه‌های غیر ضروری و ایجاد اضطراب در بیماران منجر شود. بنابراین، تشخیص دقیق‌تر و مدیریت بهینه یائسگی در ایران مستلزم ارتقای آموزش بالینی، دسترسی عادلانه به آزمایش‌های پیشرفته و توسعه یک چارچوب هماهنگ ملی برای راهنمایی تشخیصی است.

۷. چالش‌های تشخیص یائسگی در ایران

چالش‌های پیش روی تشخیص یائسگی در ایران در دو سطح آزمایشگاهی و سیستم محور قابل بررسی است. از دیدگاه آزمایشگاهی، عدم استاندارد سازی روش‌های اندازه‌گیری هورمون‌ها در سطح کشور یکی از موانع اصلی است. اگر چه روش ایمونواسی (Immunoassay) همچنان رایج‌ترین تکنیک در آزمایشگاه‌های ایران است، اما حساسیت و دقت پایین آن به ویژه در سنجش سطوح پایین استرادیول و AMH منجر به خطاهای تحلیلی و بیولوژیکی می‌شود. در مقابل، روش کروماتوگرافی مایع با طیف سنجی جرمی (LC-MS/MS) به عنوان استاندارد طلایی شناخته می‌شود، اما دسترسی به این فناوری در ایران بسیار محدود است.

در نتیجه، تفسیر نتایج هورمونی به ویژه در مرزهای تصمیم‌گیری بالینی همواره با ابهام همراه است. برای کاهش این ابهام، بسیاری از متخصصان بر استفاده از پنل چند بُعدی شامل AMH، FSH، و اینهیبین B تأکید دارند، زیرا این ترکیب می‌تواند نمای جامع‌تری از وضعیت عملکرد تخمدان ارائه دهد.

در سطح سیستم سلامت نیز چالش‌های ساختاری فراوانی وجود دارد:

- تکیه بیش از حد بر FSH تکی بدون در نظر گرفتن فاز چرخه قاعدگی یا تکرار آزمایش،
- عدم رعایت پروتکل‌های بین‌المللی مانند تأیید دوگانه FSH در تشخیص نارسایی تخمدان زودرس،
- ناهماهنگی در غربالگری علل ژنتیکی (مانند سندرم ترنر یا پره موتاسیون FMR1) و خود ایمنی (مانند آنتی بادی ضد ۲۱-هیدروکسیلاز)،
- کمبود مراکز تخصصی یائسگی که منجر به مراجعه‌های ناقص، تشخیص دیر هنگام و تأخیر در شروع درمان جایگزینی هورمونی می‌شود،
- و فقدان زیرساخت‌های داده محور برای ثبت الکترونیکی سابقه قاعدگی، علائم و نتایج آزمایش‌ها.
- این شکاف‌ها، هم در سطح فردی و هم در سطح سیاست‌گذاری، نشان‌دهنده نیاز فوری به بازنگری در رویکردهای موجود و هماهنگی بین بخشی در نظام مراقبت از زنان است.



خدمات بالینی را ارتقاء داده و بار سلامتی بلند مدت یائسگی (به ویژه پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی-عروقی) را در جمعیت زنان ایرانی کاهش دهند.

نتیجه گیری

یائسگی یک فرآیند طبیعی در زندگی زنان است، اما زمانی که زود هنگام یا زودرس رخ دهد، به یک وضعیت پزشکی پیچیده با عواقب جسمی، روانی و اجتماعی تبدیل می‌شود. یافته‌های این مقاله نشان می‌دهد که رویکردهای تشخیصی و مدیریتی یائسگی در ایران با استانداردهای جهانی همگام نیست. در حالی که کشورهای توسعه یافته بر اساس دستور العمل‌های علمی، تشخیص را بر اساس گروه سنی تفکیک کرده و از آزمایش‌ها به صورت هوشمندانه و تکمیلی استفاده می‌کنند، در ایران هنوز تکیه بر FSH به تنهایی، عدم توجه به تکرار آزمایش در تشخیص نارسایی تخمدان زودرس و غفلت از بررسی علل ژنتیکی و خود ایمنی، شایع است. این رویکردها نه تنها منجر به تشخیص‌های نادرست و هزینه‌های غیر ضروری می‌شوند، بلکه فرصت طلایی برای شروع به موقع درمان هورمونی (که تنها راه پیشگیری از عوارض بلند مدت است) را از بین می‌برند.

علاوه بر چالش‌های بالینی، سیستم سلامت ایران با موانع ساختاری از جمله عدم استانداردسازی روش‌های آزمایشگاهی، دسترسی نابرابر به آزمایش‌های پیشرفته، فقدان شبکه‌ای از مراکز تخصصی یائسگی و کمبود داده‌های جمع آوری شده در سطح ملی مواجه است. برای غلبه بر این شکاف‌ها، رویکردی سیستم محور ضروری است: تدوین راهنمای ملی مبتنی بر شواهد (با الهام از NICE و EMAS)، ایجاد پروتکل‌های آموزشی استاندارد برای پزشکان و ماماها، راه اندازی کلینیک‌های یائسگی در مراکز دانشگاهی، یکپارچه سازی داده‌های بالینی در سامانه‌های سلامت الکترونیک و اجرای کمپین‌های آگاهی بخشی برای عموم جامعه. این اقدامات، گام‌هایی حیاتی برای حرکت از «سیستم واکنش گرا» به سمت «سیستم پیشگیرانه و جامع» در مراقبت از سلامت زنان در سنین گذار یائسگی هستند. در نهایت، توجه به یائسگی نه به عنوان یک «پایان»، بلکه به عنوان یک «آغاز جدید» در چرخه سلامت زنانه، می‌تواند به ارتقای کیفیت زندگی نسل‌های آینده زنان ایرانی کمک شایانی کند.

۸. راهکارهای پیشنهادی برای ارتقاء کیفیت تشخیص یائسگی

برای رفع چالش‌های مذکور و همگام سازی رویکردهای داخلی با استانداردهای جهانی، راهکارهای چند بعدی و سیستمی ضروری است:

۱- تدوین راهنمای ملی مبتنی بر شواهد: با الگو برداری از دستور العمل‌های معتبر بین المللی مانند NICE (۲۰۲۴) و EMAS، راهنمایی ملی تهیه شود که به وضوح تعیین کند: - در زنان بالای ۴۵ سال با علائم بالینی کلاسیک، تشخیص صرفاً بالینی است و نیازی به اندازه گیری FSH نیست. - در زنان زیر ۴۰ سال با آمنوره یا لیگومنوره، دو نوبت اندازه گیری FSH با فاصله ۴ تا ۶ هفته برای تأیید نارسایی تخمدان زودرس ضروری است.

۲- ارتقای آموزش پزشکی مداوم (CME): برگزاری دوره‌های آموزشی برای پزشکان عمومی، متخصصان زنان و ماماها، فعال در سطح شبکه بهداشت با تاکید بر: - طبقه بندی StRAW+10 برای فهم بهتر مراحل گذار منوپوز،

- تفسیر صحیح الگوهای هورمونی،

- و شناخت تفاوت بین یائسگی طبیعی، زود هنگام و زودرس.

۳- ایجاد شبکه‌ای از کلینیک‌های تخصصی یائسگی:

در مراکز دانشگاهی و بیمارستان‌های تخصصی به منظور ارائه خدمات جامع شامل تشخیص دقیق، مشاوره ژنتیکی، درمان هورمونی، پیگیری استخوانی و حمایت روانی.

۴- یکپارچه سازی داده‌های سلامت الکترونیک: با ایجاد

فیلدهای اختصاصی برای ثبت سابقه قاعدگی، الگوی علائم و نتایج آزمایش‌های هورمونی در پرونده سلامت الکترونیک، ضمن تسهیل تصمیم گیری بالینی، زمینه برای تحقیقات همه گیر شناختی ملی فراهم شود.

۵- کمپین‌های آگاهی بخشی عمومی: هدفمند برای

گروه‌های ۴۰ تا ۵۵ ساله از طریق رسانه‌های دیجیتال، شبکه‌های بهداشت محلی و برنامه‌های رسانه‌ای، به منظور کاهش درخواست‌های غیر ضروری برای آزمایش‌های هورمونی و افزایش آشنایی زنان با فرآیند طبیعی یائسگی.

این اقدامات، در کنار یکدیگر، نه تنها به یکسان سازی رویه‌های تشخیصی کمک می‌کنند، بلکه می‌توانند کیفیت



References:

- 1- Pollycove R, Naftolin F, Simon JA. The evolutionary origin and significance of menopause. *Menopause*. 2011;18(3):336-42.
- 2- Bakhsh H. An Evidence-Based Approach to the Management of Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women. *Life*. 2025;15(9):1366.
- 3- O'Reilly K, McDermid F, McInnes S, Peters K. "I was just a shell": Mental health concerns for women in perimenopause and menopause. *International Journal of Mental Health Nursing*. 2024;33(3):693-702.
- 4- Mueller SC, De Franceschi M, Brzozowska J, Herman AM, Ninghetto M, Burnat K, et al. An influence of menopausal symptoms on mental health, emotion perception, and quality of life: a multi-faceted approach. *Quality of Life Research*. 2024;33(7):1925-35.
- 5- Green R, Metcalf CA, Santoro N. Mental Well-being in Menopause. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2025;52(1):51-66.
- 6- Abdollahi AA, Qorbani M, Asayesh H, Rezapour A, Noroozi M, Mansourian M, et al. The menopausal age and associated factors in Gorgan, Iran. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2013;27(2):50.
- 7- Shobeiri F, Nazari M. Age at menopause and its main predictors among Iranian women. *International journal of fertility & sterility*. 2014;8(3):267.
- 8- Kutenae MA, Dashti S, Rafati S, Moannaei M, Masoudi M, Nejatizadeh A, et al. Factors predicting age at menopause among Iranian women in the Bandare-Kong cohort study (a cross-sectional survey of PERSIAN cohort study). *Women's midlife health*. 2023;9(1):5.
- 9- Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. A review of menopause nomenclature. *Reproductive health*. 2022;19(1):29.
- 10- McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *Journal of neuroinflammation*. 2020;17(1):317.
- 11- Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65(2):161-6.
- 12- Lumsden MA, Hardman S. NICE guidelines on menopause are missing nuance. *British Medical Journal Publishing Group*; 2025.
- 13- Yatsenko SA, Witchel SF, Gordon CM. Primary amenorrhea and premature ovarian insufficiency. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2024;53(2):293.
- 14- Neetha K. Prevalence and severity of menopausal symptoms among women—A community-based cross-sectional study. *Online Journal of Health and Allied Sciences*. 2021;20(1).
- 15- Ge W, Li L, Dyce PW, De Felici M, Shen W. Establishment and depletion of the ovarian reserve: physiology and impact of environmental chemicals. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(9):1729-46.
- 16- Kwon S-a, Cho YS. Identification of loci associated with women's reproductive traits and exploration of a shared genetic basis with obesity. *Human Genomics*. 2025;19(1):58.
- 17- Zhang L, Wei X-T, Niu J-J, Lin Z-X, Xu Q, Ni J-J, et al. Joint genome-wide association analyses identified 49 novel loci for age at natural menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(9):2574-91.
- 18- Louwers YV, Visser JA. Shared genetics between age at menopause, early menopause, POI and other traits. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:676546.
- 19- Qin Y, Sun M, You L, Wei D, Sun J, Liang X, et al. *ESR1*, *HK3* and *BRSK1* gene variants are associated with both age at natural menopause and premature ovarian failure. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7(1):5.
- 20- Venkatesh SS, Wittermans LB, Palmer DS, Baya NA, Ferreira T, Hill B, et al. Genome-wide analyses identify 25 infertility loci and relationships with reproductive traits across the allele frequency spectrum. *Nature genetics*. 2025;1-12.
- 21- Muhammad YA. Reproductive aging in biological females: mechanisms and immediate consequences. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;16:1658592.
- 22- Ebrahimi M, Asbagh FA. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015;13(8):461.
- 23- Vogt EC, Real FG, Husebye ES, Björnsdóttir S, Benediksdóttir B, Bertelsen RJ, et al. Premature menopause and autoimmune primary ovarian insufficiency in two international multi-center cohorts. *Endocrine connections*. 2022;11(5).
- 24- Rocca W, Mielke M, Gazzuola Rocca L, Stewart E. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric*. 2021;24(5):466-73.
- 25- Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *The lancet oncology*. 2005;6(9):687-95.
- 26- Karaviti E, Karaviti D, Kani E-R, Chatziandreou E, Paschou SA, Psaltopoulou T, et al. The role of anti-Müllerian hormone: insights into ovarian reserve, primary ovarian insufficiency, and menopause prediction. *Endocrine*. 2025;1-18.
- 27- Perlman B, Kulak D, Goldsmith LT, Weiss G. The etiology of menopause: not just ovarian dysfunction but also a role for the central nervous system. *Global Reproductive Health*. 2018;3(2):e8.
- 28- Chon SJ, Umair Z, Yoon M-S. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021;9:672890.
- 29- Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:601752.
- 30- Chen W, Chen M, Tang H, Wei W, Shao P, Dou S, et al. Advances in diagnosis and treatment of perimenopausal syndrome. *Open Life Sciences*. 2023;18(1):20220754.
- 31- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Human reproduction open*. 2024;2024(4):hoae065.
- 32- Lumsden MA, Dekkers OM, Faubion SS, Lindén Hirschberg A, Jayasena CN, Lambrinoudaki I, et al. European society of endocrinology clinical practice guideline for evaluation and management of menopause and the perimenopause. *European Journal of Endocrinology*. 2025;193(4):G49-G81.
- 33- Lobo RA, Gompel A. Management of menopause: a view towards prevention. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(6):457-70.
- 34- Stolk L, Perry JR, Chasman DI, He C, Mangino M, Sulem P, et al. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways. *Nature genetics*. 2012;44(3):260-8.
- 35- Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong S-H, Hwang KR, et al. The 2020 menopausal hormone therapy guidelines. *Journal of menopausal medicine*. 2020;26(2):69.