



Menopozda Bitkisel Tedavi Kullanımı

Herbal Treatment in Menopause

Çiğdem Gün¹, Nurdan Demirci¹

Marmara Üniversitesi SBF. Hemşirelik Bölümü Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği ABD, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

The digest has been prepared to review available clinical evidence on herbs used in treatment of menopause symptoms. Effectives of *Humulus lupulus*, *Vitex agnus-castus*, *Dioscorea vilosa*, *Linum usitatissimum*, *Pinus pinaster*, Turpgillere ait sebzeler, *Cimicifuga racemosa* L., *Angelica sinensis*, *Oenothera biennis* L., *Hypericum perforatum* L., *Panax ginseng*, *Ginkgo biloba*, *Glycine soja*, *Trifolium pratense* and *Piper methysticum* herbs were assessed for treatment of menopausal symptoms, in the studies. It was concluded that herbs used as alternative supplementary treatment for menopause symptoms have a limited effect, thus herb studies to contribute to available literature which constitute evidence are needed in order to assess effectiveness of herbal treatments for menopausal symptoms.

Key words: Menopause, herbal treatment

ÖZET

Derleme menopoz belirtilerinin tedavisinde kullanılan bitkilere ilişkin mevcut klinik kanıtları gözden geçirmek amacıyla hazırlanmıştır. Menopozal belirtilerin tedavisi için çalışmalarda *Humulus lupulus*, *Vitex agnus-castus*, *Dioscorea vilosa*, *Linum usitatissimum*, *Pinus pinaster*, Turpgillere ait sebzeler, *Cimicifuga racemosa* L., *Angelica sinensis*, *Oenothera biennis* L., *Hypericum perforatum* L., *Panax ginseng*, *Ginkgo biloba*, *Glycine soja*, *Trifolium pratense* ve *Piper methysticum* bitkilerinin etkinlikleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak menopoz belirtilerinde tamamlayıcı alternatif tedavi olarak kullanılan bitkilerin sınırlı bir yere sahip olduğu, bundan dolayı menopozal belirtilerde bitkisel tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için mevcut literatüre katkıda bulunacak kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Menopoz, bitkisel tedavi



Giriş

Menopoz geriye dönük olarak son menstruasyon tarihinden itibaren başka bir nedenle ilişkilendirilmeyen 12 ay amenoreden sonra tanılır^{1,2}. Birçok kadın için menopozun başlangıcı ve belirtileri; hormonal değişiklikler ve ovulasyonun kesilmesi ile ilişkili olmakla birlikte yaşam kalitesini, sağlık algılarını ve refahını etkileyebilmektedir^{3,4}. Menopozda overlerde östrojen üretimindeki ani azalma vazomotor sıcak basmaları, bilişsel ve duygusal instabilite, uyku bozuklukları, ürogenital atrofi ve osteoporozu neden olur⁵.

Tamamlayıcı alternatif yöntemlerin (TAT) akut menopozal belirtileri rahatlatma potansiyeli olabileceği ve menopozal kadınların uzun süreli iyilik halini arttırabileceği bildirilmiştir^{6,7}. Araştırma sonuçları menopozlu kadınlarda TAT kullanımının %22-%83 arasında olduğunu göstermiştir^{8,9}. Östrojen ile hormon replasman tedavisi (HRT) menopoz şikayetleri için en etkili tedavi olmasına rağmen çoğu kadın hormonlardan daha doğal ve güvenli gördükleri için bitkisel tedaviler gibi tamamlayıcı veya alternatif tedavi yöntemlerini tercih etmektedir. Bu derlemenin amacı menopoz belirtilerinde kullanılan bitkileri ve hangi menopozal şikayetlerde etkili olduklarını irdelemektir.

Humulus Lupulus (Hop) (Şerbetçi Otu)

Hop çiçek konileri olan tırmanıcı bir bitkidir. Hop geleneksel olarak uyku bozuklukları, heyecanlanma, kramplar, şişlikler gibi şikayetlerin tedavisini içeren geniş bir yelpazede tedavi aracı olarak kullanılmaktadır¹⁰. Hop-Flavonoid-8 prenylnaringenin (8-PN) soya izoflavonlarından daha güçlü bir östrojendir. Heyerick ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında 6 hafta Hop ekstratı uygulananlarda sıcak basmaları ve diğer menopoz belirtilerinin (terleme, uykusuzluk, kalp çarpıntı, sinirlilik) sıklığının azaldığını saptamış; Standart Hop ekstratı alımının, vazomotor belirtiler ve diğer menopoz rahatsızlıkları üzerinde olumlu etkiler yarattığı bildirilmiştir¹⁰. Erkkola ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında ise çalışmanın birinci basamağı olan ilk tedavi süresinde menopozal rahatsızlıkların hem tedavi hem de kontrol grubunda benzer oranda azaldığı; fakat 2. tedavi süresinde standart Hop ekstratının plaseboya göre üstünlük gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca standartlaştırılmış Hop ekstratının hafif düzeyde vazomotor belirtilerde rahatlama isteyen kadınlar için ilginç bir alternatif olarak sunulabileceğini savunmuşlardır¹¹. Postmenopozal ürogenital atrofi için hop ekstratı, hyaluronik asit, lipozomlar ve E vitamini kombinasyonu

içeren jelin etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada, vajinal kurulukta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır¹². Buna rağmen diğer destekleyici ürünlerin varlığı nedeniyle nedenselliği değerlendirmek zordur¹³.

Vitex Agnus-Castus (Chasteberry) (Hayıt)

Vitex agnus-castus meyve yağı östrojen reseptörlerine bağlanır. Östrojene bağımlı genlerin sentezlenmesini uyarır. Genelde premenstrual sendromun tedavisi için önerilir. Menopoz üzerinde yapılan bir çalışmada Hypericum perforatum ile kombinasyonu denenmiş fakat menopoz belirtilerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir¹⁴.

Dioskorea Vilosa (Wild Yam) (Yams Kökü)

Dioskorea'nın overektomize farelerde kemik mineral yoğunluğunu artırdığı tespit edilmiştir¹⁵. Fakat insanlar üzerinde yapılan çalışmalar eksiktir. Başka bir çalışmada 22 kadına 30 gün boyunca her gün 390 gr yam verilmiş, idrar konsantrasyonlarında östrojen genotoksik metaboliti ve 16 alfa-hydroxyestrone önemli ölçüde azalmıştır. Bu bulgu bitkinin meme kanseri riskini azalttığını düşündürmekle birlikte konu hakkında daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır¹⁶.

Piper Methysticum (Kava Kava)

Kava kava Güney Pasifik'te binlerce yıldır eğlence amacıyla ve tıbbi amaçla kullanılmıştır¹⁷. Randomize kontrollü bir çalışmada Kava kava ekstratının HRT/ERT (östrojen replasman tedavisi) ile kombinasyonunu kullanan doğal menopoz ve cerrahi menopoz gruplarıyla sadece HRT/ERT kullanan doğal menopoz ve cerrahi menopoz grupları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak Kava kava ekstratı HRT/ERT kombinasyonu kullanılan gruplarda sadece HRT/ERT kullanan gruplara oranla postmenopozal anksiyetede daha fazla azalma olduğu bulunmuştur¹⁸. Yine bir Cochrane incelemesi, anksiyete için etkili bir tedavi olabileceği sonucuna varmıştır. Ancak menopoz belirtileri hakkındaki veriler çelişkilidir¹⁷. Ayrıca karaciğer hasarına yol açabileceğine dair endişeler vardır¹⁹.

Pinus Pinaster (Sahil Çamı)

Pinus pinaster ekstresi güçlü bir antioksidan olan antosiyanidinler yönünden zengin bir kaynaktır. İnflamasyonu azaltır²⁰. Pycnogenol® ile yapılan 2 bağımsız çalışmada deney

grubundaki menopozal kadınlar, plasebo ya da hiç tedavi almayanlarla karşılaştırıldığında deney grubundakilerin vazomotor belirtilerinin azaldığı ve yaşam kalitelerinin arttığı bulunmuştur^{21,22}. *Pinus pinaster* ekstresinin aynı zamanda koroner arter hastalarında endotelial fonksiyonu artırarak oksidatif stresi azalttığı da bildirilmiştir²³.

Turpgillere Ait Sebzeler

Glukosinolat glukobrassisin parçalanması ile üretilen İndol-3-karbinol turpgillerden olan brokoli, lahana ve brüksel lahanasında nispeten yüksek düzeylerde bulunabilir. 2 çalışma sonucu vulvar ve servikal intraepitelyal neoplazide potansiyel bir rolünün olduğunu düşündürmektedir^{24,25}. Ayrıca brokoli ekstresi postmenopozal kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı rapor edilen phyloquinone içermektedir²⁶. Menopozal belirtiler gösteren perimenopozal, erken postmenopozal ve geç postmenopozal kadınlar üzerinde yapılmış randomize kontrollü çalışmaları inceleyen bir sistematik derlemede Kupperman Menopoz İndeksi ve Greene Klimakterik cetveli kullanılan 4 çalışma incelenmiş; tüm çalışmalar *Maca turbinosa* (*Lepidium meyenii*) olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte yazarlar bu çalışmalarda toplam örneklem büyüklüğü ve ortalama metodolojik kalite yönünden bakıldığında kesin sonuçlara varmak için henüz çok sınırlı veriler olduğunu da belirtmişlerdir. Ayrıca güvenliği henüz kanıtlanmış değildir²⁷.

Cimicifuga Racemosa L. (Karayılan Otu)

Actaea racemosa olarak da bilinen Amerika birleşik devletlerinin doğu ve orta alanlarında yetişen bir bitkidir. Kara yılan otu kök-gövdesi triterpen glikozitler, fenolik asitler, flavonoidler, uçucu yağlar, taninler ve diğer farmakolojik özellikli aktif maddeleri içermektedir. Kara yılan otu geleneksel halk ilacı olarak menopoz dismenore gibi kadın sağlığı sorunlarında uzun zamandır kullanılmaktadır. Menopoz tedavisi için en iyi çalışılmış bitkisel tedavi olmasına rağmen etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır²⁸. Kara yılan otu'nun menopozal belirtilerin tedavisindeki etkinliğini değerlendiren bir sistematik derlemede 1112 perimenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınları kapsayan 6 çift kör randomize kontrollü çalışma sonuçları değerlendirilmiş, kara yılan otunun menopoz belirtilerini azaltmada etkinliği bulunmamasına rağmen erken menopozda yararlı olabileceği bildirilmiştir²⁸. Karayılan otunun en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem, kas-

iskelet sistemi ve bađ dokusuna ait belirtilerdir. Birkaç vakada Hepatit ve karaciğer yetmezliđi bildirilmiştir, ancak nedensel kanıt yetersizdir²⁹.

Dong Quai (Angelica Sinensis Oliv.) (Çin Melekotu)

Dong Quai ürünleri Çin ve Japonya'ya özgü aromatik bir bitki olan *A. sinensis* kökünden yapılır. Dong Quai (angelol, angelicone, bergapten) kumarinler, fitosteroller, polisakkaritler, flavonoidler, mineraller ve vitaminler içerir^{30,31}. Geleneksel Çin tıbbında baharat, tonik ve ilaç olarak 1000 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Kadın ginsengi olarak bilinen ve Çin'de en çok satan 2. bitkidir. Batıda da Dong Quai menopozal belirtilerin tedavisinde popüler hale gelmiştir³¹. Dong Quai'nin diğer otlar (Chasteberry, Süt devedikeni, Chamomilla ve Sibirya ginsengi) ile kombinasyonu sıcak basması ve diğer menopoz belirtilerinin kontrolünde yararlıdır³². Sıcak basması şikayeti olan 55 postmenopozal kadında 12 hafta süren plasebo randomize kontrollü çalışmada *A. sinensis* ve *Matricaria Chamomilla* içeren bitkisel karışımın sıcak basması şiddeti ve sayısını önemli ölçüde azalttığı, uyku bozuklukları ve yorgunluğu hafiflettiği bulunmuřtur³³.

Çuha Çiçeđi Yağı (Oenothera Biennis L.)

Vazomotor belirtilerin giderilmesinde popüler bir alternatif yöntemdir. Bu bitki tohumları omega-3 yağ asitlerinin türleri olan gama-linoleik asit, cis-linoleik asit yönünden zengindir³⁴. 6 ay süren 56 kadını içeren randomize kontrollü bir çalışmada menopoz belirtileri için herhangi bir yararı gösterilememiřtir³⁵. Çuha çiçeğinin menopozal belirtilere etkisini olup olmadığını belirlemek için daha fazla ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sarı Kantaron (Hypericum Perforatum L.)

Sarı kantaron ürünleri yaprak ve çiçeklerinden elde edilir. Sarı kantaron flavonoidler (rutin, hyperoside, quercetin), fenolik asitler (klorojenik asit), naphtodianthrones (hiperisin, pseudohypericin) ve phloroglucinols (Hiperforin, adhyperforin) içermektedir. Sarı kantaron hafif ve orta derecedeki depresyon tedavisinde kullanılırken aynı zamanda menopozal belirtilerin tedavisinde de kullanılmaktadır^{13,36}. Perimenopozal kadınları içeren 3 aylık randomize kontrollü çift kör bir çalışmada plasebo grubuna göre tedavi grubunda menopoza özgü yaşam kalitesinde anlamlı düzelme bildirilmiştir. Ayrıca uyku problemlerinde önemli

ölçüde azalma gözlenirken sıcak basması sıklığı ve şiddetinde anlamlı bir değişme saptanmamıştır³⁶.

Ginseng (Panax Ginseng)

Kore veya Asya ginsengi olarak adlandırılan Panax ginseng Çin'e özgü yerli bir bitkidir. Kökleri vitaminler (özellikle folik asit ve niasin), alkaloidler, fenolik bileşikler olmak üzere bir dizi etken madde içerir. Ginseng geleneksel tıpta adaptojenler, afrodisyaklar gibi geniş çapta kullanılan bir bitkidir. Ginseng yaygın bir enerji kaynağı olarak kullanılır. Ayrıca cinsel disfonksiyon ve menopoza belirtileri tedavisinde de kullanılmaktadır¹³. 384 postmenopozal kadınla yapılan çift kör plasebo randomize kontrollü bir çalışmada tedavi grubunda depresyon ve esenlik düzeyinde anlamlı derecede fark bulunmuş fakat özellikle sıcak basması gibi vazomotor belirtileri içeren fizyolojik parametrelerde fark bulunmamıştır³⁷.

Ginkgo (Ginkgo Biloba L.)

Ginkgo biloba Çin'de yaşayan en eski ağaç türlerinden biridir. Ginkgo yaprakları flavonoid glikozitler ve terpenoidleri içerir. Geleneksel Çin tıbbında bu bitkinin yaprakları dolaşım bozukluklarını tedavi etmek, uzun yaşam süresi ve hafıza güçlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Bugün ise hafızayı ve konsantrasyonu güçlendirdiği iddiasıyla kullanılmaktadır¹³. Menopoz belirtileri, duygu durumu, uyku bozuklukları ve mental sorunlarından şikayetçi postmenopozal kadınlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda Ginkgo'nun menopoz belirtileri, duygu durumu, uyku bozuklukları ve hafıza üzerinde anlamlı etkisi saptanmazken, mental esnekliği geliştirdiği bildirilmiştir^{38,39}.

Glycine Soja (Soya)

Büyük ölçüde Soya ürünlerinden elde edilen fitoöstrojenler hormon replasman tedavisi için popüler alternatiftir⁴⁰. Bitkiden elde edilen bileşikler yapısal ve fonksiyonel olarak östrodiol benzeridir⁴¹. İzoflavonlar fitoöstrojen sınıfındadır⁴². İzoflavonların iki ana tipi olan Genistein ve Daidzein soya, yonca, mercimek, fasulye ve nohutta bulunur. İnsanlarda gastrointestinal enzimler izoflavonları östrojene yapısal benzerliği olan heterosiklik fenollere dönüştürür⁴². Soya absorpsiyonu antibiyotik kullanımı, alkol alımı ve bağırsak rahatsızlıklarından etkilenir⁴³. 2011'de yapılan bir çalışmada soya kullananlarda sıcak basması plasebo grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır⁴⁴. Kuzey Amerika Menopoz Derneği vazomotor belirtiler için günde 50 mg

Soya izoflavonu tavsiye etmektedir. Ayrıca belirtilerin çözümünün olmadığı durumlarda alternatif tedavi olarak denenmesi önerilmektedir⁴⁵.

Trifolium Pratense (Kızıl Yonca)

Kızıl yonca daidzein, genistein, formononetin ve biokanin A olmak üzere 4 izoflavon içerir⁴⁶. 2006'da yayımlanan bir derlemede kızıl yonca vazomotor belirtileri iyileştirmede önerilmezken⁴⁷, 2012'de yayımlanan daha güncel bir randomize kontrollü çalışmada kızıl yonca kullanan grubun plasebo grubuna göre vazomotor belirtilerde belirgin düzelme gösterdiği, belirtilerin sıklık ve şiddet yönünden anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir⁴⁸.

Linum Usitatissimum (Keten Tohumu)

Fitoöstrojenlerin bazı kanserlerin, kalp hastalıklarının, menopozal belirtilerin ve osteoporozun tedavisinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir⁴⁹. Fitoöstrojen kaynaklarından olan Keten tohumu eksrati bağırsak florası tarafından metabolize edilerek aktif zayıf östrojenik aktivite gösteren enterodiol ve enterolactone dönüştürülür. Randomize kontrollü bir çalışmada keten tohumu'nun menopoz belirtilerine karşı orta düzeyde de olsa anlamlı etkisi bulunmuştur⁵⁰. 2013 yılında 12 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede 5 çalışmada keten tohumunun vazomotor belirtiler üzerinde, 6 çalışmanın ise seks hormon düzeyleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar keten tohumunun vazomotor belirtilerde endike olmadığı sonucuna varmışlardır⁵¹. Sonuçta; menopozal belirtilerde keten tohumunu kullanmak için kanıtların yeterli olmadığı ve daha fazla çalışma çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülebilir.

Sonuç

Birçok kadın menopoz belirtileri için farmakolojik olmayan tedaviler kullanmaktadır. Bu yöntemler geleneksel tedavilerle veya uygun olmayan şekillerde kullanıldığında toksik etkilere neden olabileceğinden klinisyenler bu tedavilerle ilişkili kanıt ve risklerin farkında olmalı ve güncel çalışmalardan haberdar olmalıdır. Bitkisel yöntemlerin satışı ve kullanımında standardizasyonu sağlamak için yetkili otoriteler tarafından gereken adımlar atılmalıdır. Kanıt temelli çalışmalarla etkinliği belirlenmiş bitkisel yöntemler menopozal belirtilerin iyileştirilmesinde ve yaşam kalitesinin geliştirilmesinde yararlı olabilir. Menopoz belirtilerinde tamamlayıcı alternatif tedavi olarak kullanılan bitkiler sınırlı bir yere sahiptir. Bundan dolayı

menopozal belirtilerde bitkisel tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için mevcut literatüre katkıda bulunacak kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. World Health Organisation. Research on the Menopause: Report of a WHO Scientific Group. Geneva, World Health Organisation, 1981.
2. Kaufert P, Lock M, McKinlay S, Beyenne Y, Coope J, Davis D et al. Menopause research: the korpilampi workshop. *Soc Sci Med.* 1986;22:1285-9.
3. Artazcoz L, Borrell C, Benach J, Cortès I, Rohlfs I. Women, family demands and health: the importance of employment status and socio-economic position. *Soc Sci Med.* 2004;59:263-74.
4. Darsareh F, Taavoni S, Joolaee S, Haghani H. Effect of aromatherapy massage on menopausal symptoms: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause.* 2012;19:995-9.
5. Von Studnitz FS, Eulenburg C, Mueck AO, Buhling KJ. The value of complementary and alternative medicine in the treatment of climacteric symptoms: results of a survey among German gynecologists. *Complement Ther Med.* 2013;21:492-5.
6. Secreto G, Chiechi LM, Amadori A, Miceli R, Venturelli E, Valerio T et al. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas.* 2004;47:11-20.
7. Hanna K, Day A, O'Neill S, Patterson C, Lyons-Wall P. Does scientific evidence support the use of non-prescription supplements for treatment of acute menopausal symptoms such as hot flushes? *Nutr Diet.* 2005;62:138-51.
8. Newton KM, Buist DSM, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based sample. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2002;100:18-25.
9. Upchurch DM, Chyu MA. Use of complementary and alternative medicine among American women. *Womens Health Issues.* 2005;15:5-13.
10. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas.* 2006;54:164-75.
11. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine.* 2010;17:389-96.
12. Morali G, Polatti F, Metelitsa EN, Mascarucci P, Magnani P, Marr'e GB. Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and

- intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy. *Arzneimittel-Forschung Drug Res.* 2006;56:230–8.
13. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas.* 2010;66:333–43.
 14. Laakmann E, Grajecki D, Doege K, zu Eulenburg C, Buhling KJ. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnus castus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:703–9.
 15. Chiang SS, Chang SP, Pan TM. Osteoprotective effect of monascus-fermented dioscorea in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Agric Food Chem.* 2011;59:9150–7.
 16. Wu WH, Liu LY, Chung CJ, Jou HJ, Wang TA. Estrogenic effect of yam ingestion in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:235–43.
 17. Pittler MH & Ernst E. Kava extract for treating anxiety. *Cochrane Database Systematic Review* 2003; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687196> Access date:20.07.2014.
 18. De Leo V, La Marca A, Lanzetta D, Palazzi S, Torricelli M, Facchini C et al. Assessment of the association of Kava-Kava extract and hormone replacement therapy in the treatment of postmenopause anxiety. *Minerva Ginecol.* 2000;52:263-7.
 19. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Traditional herbal medicine registration scheme. www.mhra.gov.uk/home/. Access date:20.07.2014.
 20. Grimm T, Chovanová Z, Muchová J, Sumegová K, Liptáková A, Duracková Z, Högger P. Inhibition of NF- κ B activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract (Pycnogenol). *J Inflamm.* 2006;3:1
 21. Yang HM, Liao MF, Zhu SY, Liao MN, Rohdewald P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:978–85.
 22. Kohama T, Negami M. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women. *J Reprod Med.* 2013;58:39–46.
 23. Enseleit F, Sudano I, Périat D, Winnik S, Wolfrum M, Flammer AJ et al. Effects of Pycnogenol on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a double-blind, randomized, placebo controlled, cross-over study. *Eur Heart J* 2012;33:1589–97.
 24. Naik R, Nixon S, Lopes A, Godfrey K, Hatem MH, Monaghan JM. A randomized phase II trial of indole-3- carbinol in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.*2006;16:786–90.
 25. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, Sepkovic DW, Schmidt-Grimminger D, Howell P et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol.* 2000;78:123-9.

26. Moschonis G, Kanellakis S, Papaioannou N, Schaafsma A, Manios Y. Possible site-effect of an intervention combining nutrition and lifestyle counselling with consumption of fortified dairy products on bone mass: the Postmenopausal Health Study II. *J Bone Miner Metab.* 2011;29:501–6.
27. Lee MS, Shin BC, Yang EJ, Lim HJ, Ernst E. Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Maturitas* 2011;70:227–33.
28. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res.* 2008;58:8–14.
29. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:455–66.
30. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? a double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 1997;68:981–6.
31. Page R, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy.* 1999;19:870–6.
32. Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:117–22.
33. Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R, Kaplan B. The immediate effect of natural plant extract. *Angelica sinensis* and *Matricaria chamomilla* (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30:203–6.
34. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1482–99.
35. Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, O'Brien PM, Moss MY, Morse PF. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ.* 1994;308:501-3.
36. Al-Akoum M, Maunsell E, Verreault R, Provencher L, Otis H, Dodin S. Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: a randomized pilot trial. *Menopause.* 2009;16:307–14.
37. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1999;19:89–9.
38. Hartley DE, Heinze L, Elsabagh S, File SE. Effects on cognition and mood in postmenopausal women of 1-week treatment with *Ginkgo biloba*. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75:711–20.
39. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in stage+2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with *Ginkgo biloba*. *J Psychopharmacol.* 2005;19:173–81.
40. Elkind-Hirsch K. Effect of dietary phytoestrogens on hot flushes: can soy based proteins substitute for traditional estrogen replacement therapy? *Menopause.* 2001;8:154–6.
41. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol.* 1996;87:897–904.

42. Setchell KDR, Adlercreutz H. Mammalian ligans and phytoestrogens: recent studies on their formation, metabolism, and biological role in health and disease. In: Role of the Gut Flora in Toxicity and Cancer (Ed I Rowland). London, Academic Press, 1988.
43. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:294-301.
44. Bolanos-Diaz R, Zavala-Gonzales J, Mezones-Holguin E, Francia-Romero J. Soy extract versus hormone therapy for reduction of menopausal hot flushes: indirect comparison. *Menopause.* 2011;18: 825-29.
45. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of the North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago. *Menopause.* 2011;18:732-53.
46. Burdette JE, Liu J, Lantvit D, Lim E, Booth N, Bhat KP et al. *Trifolium pratense* (red clover) exhibits estrogenic effects in vivo in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *J Nutr .* 2002;132:27-30.
47. Booth NL, Piersen CE, Banuvar S, Geller SE, Shulman LP, Farnsworth NR. Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review. *Menopause.* 2006;13:251-64.
48. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:203-7.
49. Coşkun T. Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:69-84.
50. Colli MC, Bracht A, Soares AA, de Oliveira AL, Bôer CG, de Souza CG, Peralta RM. Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms. *J Med Food.* 2012;15:840-5.
51. Dew TP, Williamson G. Controlled flax interventions for the improvement of menopausal symptoms and postmenopausal bone health: a systematic review. *Menopause.* 2013;20:1207-15.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Çiğdem Gün
Marmara Üniversitesi SBF Hemşirelik Bölümü,
Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
İstanbul, Turkey
e-mail: idealistce41@hotmail.com