

MENOPOZDA SEMPTOM YÖNETİMİNDE KULLANILAN KANITA DAYALI UYGULAMALAR

EVIDENCE-BASED PRACTICES USED FOR THE SYMPTOM MANAGEMENT OF MENOPAUSE

Şeyma KİLCİ¹, Gül ERTEM²

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

²Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi

Özet

Menopoz bir hastalık değildir ancak kadınların yaklaşık %25'inin yaşam kalitesini bozan ve tedavi gerektiren semptomlara neden olmaktadır. Bu semptomları azaltmak için birçok tamamlayıcı ve alternatif tedaviler uygulanmaktadır. Bu derlemede sık görülen menopozal semptomların giderilmesinde uygulanan yöntemler kanıt düzeylerine göre değerlendirilmiştir. Hormon replasman tedavisi ve tamamlayıcı-alternatif tedavilerin (egzersiz, yoga, akupunktur, masaj, bitkisel tedaviler ve vitaminler) vazomotor ve ürogenital semptomlarda azalma, uyku problemlerinde, psikolojik sorunlarda azalma ve kadınların yaşam kalitesinde artış sağladığı saptanmıştır. Bu nedenle tıbbi ve alternatif tedavilerin literatüre katkıda bulunacak kanıt düzeyi yüksek çalışmalarla etkinliğinin belirlenmesi, kadınların menopozda yaşadıkları semptomların iyileştirilmesinde ve yaşam kalitesinin geliştirilmesinde yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, kanıt, alternatif tedavi.

Abstract

Menopause is not a disease yet it causes symptoms that affect 25% of women's quality of life and require treatment. The highest scientific evidence involving complementary and alternative treatments used to reduce these symptoms. The study found that hormone replacement therapy and complementary and alternative treatments (yoga, acupuncture, massage, herbal medicine and vitamins) led to a decrease in vasomotor and urogenital symptoms, sleep problems, mental problems and an increase in women's quality of life. Therefore, determining the effectiveness of medical and alternative treatments with studies that have the highest level of evidence can contribute to the literature. This may prove beneficial for reducing the menopausal symptoms that women experience and improve their quality of life.

Key words: Menopause, evidence, alternative treatment.

Geliş tarihi/Received: 8.07.2019 / **Kabul tarihi/Accepted:** 06.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şeyma KİLCİ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Öğr. Gör.

Telefon/Phone: +90 545 472 01 62

E-posta/E-mail: seymakilcisk@gmail.com

GİRİŞ

Menopoz eski Yunanca “men” (ay) ve “pausis” (sonlanma) sözcüklerinden köken alan, retrospektif olarak tanımlanan bir kavramdır. Bu dönemdeki kadın bir yıl süreyle adet görmemişse, gördüğü son adete “menopoz” denir (1). Premenopoz, menopoz ve postmenopoz döneminde çeşitli, kısa ve uzun vadeli sorunlar yaşanabilmektedir. Kısa süreli semptomlar; vazomotor (sıcak basması, aşırı terleme, gece terlemesi, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, bulantı, gastrointestinal spazmlar, karıncalanma ve parestezi, psikolojik (anksiyete, irritabilite, depresyon, iştahsızlık, uykusuzluk, unutkanlık) ve atrofik (vajinal kuruluk, dispepsi, üretral sendrom, ciltte kuruluk, tırnaklarda kırılma) değişikliklerdir. Uzun süreli sorunlar ise kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi hastalıklarıdır (1-4). Vazomotor semptomlar peri-menopozal kadınların %75'ini etkilemektedir. Semptomlar çoğu kadında menopozdan 1-2 yıl sonra da devam eder, ancak bazılarında 10 yıl ya da daha uzun süre devam edebilir (5). Bu derleme; menopoz dönemindeki semptomları azaltmaya yönelik uygulanan tıbbi ve alternatif tedavi yöntemlerini klinik kanıtlar çerçevesinde değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Menopoz semptomlarını azaltmaya yönelik kanıta dayalı uygulamalar başlıca şu

semptomlar başlığında incelenecektir: Vazomotor semptomlar, uykusuzluk, psikososyal, ürogenital, kardiyovasküler ve osteopoz semptomları.

A. Vazomotor Semptom Yönetiminde Kullanılan Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler

Vazomotor semptomlar yüz kızarması, gece terlemesi, sıcak basması, uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, göz önünde siyah cisimlerin uçuşması, nefes darlığı, çarpıntı, bulantı, el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, titreme ve dikkati toplayamamadır (6,7). Fitoterapi alanında kullanılanlar:

Şerbetçi Otu (Hop) (*Humulus Lupulus*)

Humulus Lupulus, çiçek kozalaklarına benzeyen, konileri olan tırmanıcı bir bitkidir. Hop flavonoid 8-prenilnaringenin (8-PN), soya izoflavonlarından daha güçlü bir estrojendir. 8-PN'nin vazomotor şikayetlerine karşı etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (8). Her iki östrojen reseptörüne bağlanabilen en güçlü bilinen hytoestrogen olan 8-prenilnaringenin (8-PN) önemli miktarları *humulus lupulus*da bulunur. Heyerick ve ark. (9) yaptığı RKÇ'de, Hop ekstratı uygulananlarda sıcak basmaları ve menopoz belirtilerinin azaldığı, vazomotor belirtiler ve diğer menopoz rahatsızlıkları üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir. Erkkola ve ark. (10), sekiz hafta boyunca

uygulanan hop ekstraktı ve plaseboyu karşılaştırmış, hopun plaseboya göre üstünlük gösterdiğini saptamıştır. Alizadeh-Charandabi ve ark. (11), Aghamiri ve ark. (12) de benzer şekilde hop'un erken menopozal semptomlarını azalttığını belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde şerbetçi otunun menopozdaki semptomları azaltmada olumlu etkilerinin olduğu görülmektedir ancak kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle şerbetçi otunun kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Hayıt otu (Vitex Agnus-Castus) (Chaste tree berry)

Chaste tree berry glikozitler, flavonoidler, terpenler ve alkaloidler içeren bir fito komplektir (13), meyve yağı östrojen reseptörlerine bağlanarak, östrojene bağımlı genlerin sentezlenmesini uyarır. RKÇ'lardan elde edilen kanıtlar, menopoz semptomlarının hafifletilmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Lucks (14) yaptığı RKÇ de peri/postmenopozal dönemdeki kadınların %33'ünde sıkıntı verici semptomlarda, duygusal problemlerde ve sıcak basmalarında iyileşme bildirmiştir. Abbaspoor ve ark. (15) vitex agnus-castus kullanan kadınlarda sıcak basması şikayetlerinin, Mazaro-Costa ve ark. (16) sıcak basması, gece terlemesi, uykusuzluk, anksiyete,

depresyon ve baş ağrısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az görüldüğünü belirlemişlerdir. Ancak yapılan sistematik derlemede, Hypericum perforatum+Agnus castus'un kombinasyonun, klimakterik şikayetlerin tedavisinde belirgin bir farklılık göstermediği saptanmıştır (17). Sonuçta, vitex agnus-castus'a yönelik elde edilen kanıtların yetersiz olduğu (18), faydalarına rağmen şu anda menopoz semptomları için kullanımı desteklenmemektedir.

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

Dong Quai 0.4-1 m yüksekliğinde, silindirik dallı ve etli kökleri olan aromatik, fitoöstrojenik bir bitkidir (19). Chan ve ark. (20) menopoz semptomlarında (parestezi, uykusuzluk, sinirlilik, melankoli, vertigo, yorgunluk ve romatizmal ağrı) azalmaya neden olduğunu belirtmiştir. 2007'de yapılan RKÇ'de, dong quai içeren bir bitkisel formülün diğer bitkilerle birlikte sıcak basması ve uyku bozukluğuna yardımcı olduğunu belirtmiştir. Literatürde Çin Melekotu'nun menopozal semptomları azalttığına yönelik yeterli kanıt bulunmamakta, kullanımı desteklenmemektedir (21).

Çuha Çiçeği Tohumu Yağı (Oenothera Biennis L.) (primrose oil)

Çuha çiçeğinin tohumları ezildiğinde bir yağ üretir. Yağın %25'i yağ asitlerinden

oluşur ve bunlardan biri, gama-linoleik asit (GLA) olarak adlandırılan bir omega-6 yağ asididir (22). GLA ve çuha çiçeği yağı içindeki bileşenlerin de menopoz semptomlarını azaltmaya yardımcı olduğu belirtilmektedir. Farzaneh ve ark. (23) oral çuha çiçeği yağı kullanımının sıcak basmalarını plasebo grubuna göre anlamlı derecede azalttığını saptamıştır. Buna karşın 60 mg izoflavon, primrose yağı 440 mg ve E vitamini 10 mg içeren bir bileşimin farklı dozlarının etkisini değerlendiren RKÇ'de ilk 3 ayda semptomlarda azalma saptanmış ancak klimakterik şikayetlerin azaltılmasında gruplar arasında fark bulunmamıştır (24). Klinik çalışmalar çuha çiçeği tohumu yağı kullanımının menopoz semptomlarını iyileştirmede etkisiz olduğunu belirtmektedir ve kullanımını desteklememektedir (21).

Soya (İsoflavan) (Glycine Soja)

Soya, Doğu Asya'ya özgü bir baklagil türüdür ve fitokimyasal içeriği nedeniyle önemlidir (25). Dash ve Kadam (26), soyadaki fitoestrogenlerin, menopoz semptomlarını rahatlatmaya yardımcı olduğu saptanmıştır. En zengin fitoestrogen kaynağı olan Soya, menopoz semptomlarını azaltmada HRT'ye alternatif olabileceği belirtilmektedir (26). Çok merkezli, prospektif, gözlemsel çalışmada, dört ay boyunca soya preparatı

verilen grupta ateş basmaları, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon, vajinal kuruluk, libido kaybı ve kemik ağrısı gibi semptomların hafifletilmesinde etkiliği olduğu belirlenmiştir (27). D'Anna ve ark (28)'nin yaptığı prospektif RKÇ'de izoflavon ve plasebo grubu karşılaştırılmış, 12 aylık izoflavon tedavisinden sonra, sıcak basma sıklığı ve şiddetinde plasebo grubuna göre anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. Khaodhiar ve ark. (29)'nin RKÇ'lerinde 8 hafta boyunca verilen 40 ve 60 mg isoflovanın sıcak basmalarını eşit derecede azalttığı, plasebo grubu ile arasında fark olmasa da isoflovan verilen grupta sıcak basmalarında daha fazla azalma olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak soya isoflovanlarının menopozda sıcak basmalarını ve diğer vazomotor semptomları azaltmada etkili ve önemli olduğu belirtilmiştir (30).

Kızıl/Kırmızı Yonca (Red clover) (Trifolium Pratense)

Kırmızı yonca son zamanlarda menopoz semptomlarının tedavisinde çok fazla ilgi görmüş (31), menopozal semptomlarını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (32). Yapılan iki sistemetik derleme ve meta-analizde, kırmızı yonca ekstraktının, menopozda sıcak basmalarının azalmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir yararının olduğu belirtilmiştir (33,34). Fugh-Berman ve Kronenberg (35) ile

Ehsanpour ve ark. (36) da kırmızı yoncanın sıcak basması ve diğer vazomotor semptomları üzerinde olumlu bir etki oluşturmadığını belirtmiştir. Klinik kanıtlar şu anda, kırmızı yonca ekstrelerinin klimakterik dönemde vazomotor semptomların hafifletilmesinde etkinliğini desteklememektedir.

Keten Tohumu (*Linum Usitatissimum*)

Keten tohumunda bulunan fitoöstrojenler, östrojenlere benzeyen kimyasal yapıya sahiptir. Yapılan RKÇ'de keten tohumu özünün, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında menopoz semptomlarını azaltmada etkili olduğu (37), keten tohumu özünün östrojen oranını soyaya göre daha fazla artırdığı belirtilmiştir (38). Ghazanfarpour ve ark. (39) yaptığı sistematik derleme de keten tohumunun, menopoz sonrası kadınlarda vazomotor semptomlar üzerinde yararlı olduğunu belirtmiştir. Ancak keten tohumu ile günlük ekmek alımının, klimakterik semptomlar üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, sıcak basması ve klimakterik semptomlar üzerinde anlamlı ama benzer düşüş olduğu saptanmıştır (40). Yapılan sistematik bir derleme keten tohumunun, vazomotor semptomların hafifletilmesi için endike olmadığı belirtilmiştir. Pruthi ve ark. (41)'nin yaptığı RKÇ'de, keten tohumu kullanan kadınlarda, sıcak basmaları azalmış ancak

plasebo grubu ile arasında farklılık saptanmamıştır. Kanıtlar keten tohumunun menopozda semptom yönetiminde kullanımını desteklememektedir.

Kara Yılan Otu (*Black Cohosh*) (*Cimicifuga spp.*)

Beyaz çiçekli uzun ömürlü bir bitkidir ve menopoz semptomlarını azaltmada etkili olduğu bilinmektedir (42). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, karayılan otunun vazomotor semptomları (43,44) ve sıcak basmalarını (45,46) azalttığı saptanmıştır. RKÇ'de klimakterik şikayetlerin azalmasında, karayılan kök sapı özü olan Remifemin® tablet kullanımının Tibolon kadar etkili olduğu belirtilmiştir (47). Sistematik bir derlemede, kara yılan otunun menopoz belirtilerini azaltmadığı ancak, yaralı olabileceği bildirilmiştir (48). Başka bir sistematik derleme ve meta-analizde karayılan otunun hormon tedavisinden daha iyi olmasa da plasebodan daha etkili olduğu belirtilmiştir (49).

Bazı meta analizlerde sıcak basmasında kara yılan otu ile plasebo arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (50,51). Franco ve ark. (52) da sistematik derlemelerinde, sadece bir çalışmada kara yılan otunun sıcak basma skorunda bir düşüşe neden olduğunu ancak gece terlemelerinde önemli bir azalma olmadığını, menopoz semptomları arasında

anlamli bir iliski bulunmadigini belirtmistir (52). Karayilan otu kullanimini desteklemek icin yeterli kanit bulunmamakta, daha fazla calismaya ihtiyaç vardır.

Sarı Kantaron (Hypericum Perforatum L.) (St. John's wort)

Sarı kantaron (rutin, hyperoside, quercetin), fenolik asitler (klorojenik asit), naphthodianthrones (hiperisin, pseudohypericin) ve phloroglucinols (Hiperforin, adhyperforin) içermektedir. Sarı kantaron depresyon tedavisinde kullanılırken aynı zamanda menopozal belirtilerin tedavisinde de kullanılmaktadır (48,53). Sarı kantaronun sıcak basma sıklığında azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (54). Yapılan sistematik derleme ve meta analizde vazomotor semptomlar üzerinde yararlı bir etkisi olduğu belirtilmiştir (39). Çalışmalar incelendiğinde, sarı kantaron genellikle plasebo grubu ile karşılaştırılırken çeşitli kombinasyonlar ile birlikte kullanılmıştır. Karayilan otu+H. perforatum kombinasyonunun sıcak basmalarını (55) azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca karayilan otu+H. perforatum kombinasyonunu tek başına siyah cohosh ile karşılaştırıldığında kombinasyonunun, sıcak basmasını daha fazla azalttığı saptanmıştır (56). Hypericum perforatum+vitex agnus-castus'un etkinliğini karşılaştıran bir

çalışmada, sıcak basmalarının azaldığı belirtilmiştir (39). Ancak H. perforatum+Vitex agnus-castus kombinasyonu ile plasebo karşılaştırıldığında, menopoz semptomlarını azaltmada plasebodan üstün bulunmamıştır (18). Hypericum perforatum semptomatik perimenopozal kadınlar için önemli olan yaşam kalitesini artırabilir ancak bu sonuçların daha geniş bir klinik çalışma ile doğrulanması ve daha büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Fiziksel Egzersiz

Menopoz dönemindeki kadınlarda hem fiziksel hem de zihinsel sağlığın geliştirilmesinde egzersiz basit ve etkili bir yoldur (57). Fiziksel egzersizin menopozal semptomları azalttığı (58) bulunmuştur. Luoto ve ark. (59) RKÇ'de egzersiz yapılan grupta vazomotor semptomlarda azalma olduğunu saptamıştır. Östrojen tedavisi ile fiziksel egzersizin karşılaştırıldığı çalışmada iki grupta da semptomlarda azalma, yaşam kalitesinde artış olduğu belirtilmiştir. Diğer gözlemsel araştırmalarda düzenli egzersizin vazomotor semptomlarda azalma olduğu belirtilmiştir (60).

Sıcak basması ve gece terlemesine yönelik RKÇ'lar incelendiğinde, egzersizin etkili olmadığını göstermektedir (61). Orta derecede aerobik

egzersizin sıcak basmalarını azalttığı, ancak daha düşük kondisyon düzeyine sahip kadınlarda sıcak basmaları ve gece terlemelerini artırabildiğini ortaya koymuştur (62). Newton ve ark. (63), egzersizin, menopozda vazomotor semptomları önemli derecede azaltmadığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. 2007 yılında bir Cochrane incelemesinde, egzersizin etkili bir tedavi olup olmadığı, sıcak basmaları ve/veya gece terlemelerini azaltmaya yönelik herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Literatür incelendiğinde, vazomotor semptomları azaltmak için egzersizin etkili olup olmadığını gösteren kanıtlar yetersizdir (Düşük kanıt) (61). Kanıt düzeyi I-C olarak belirtilmiştir (57).

Gevşeme (Relaxation)

Gevşeme teknikleri bir grup davranışsal müdahaleyi içermekte ve zararsız olarak belirtilmektedir (64). Solunum ve kas gevşemesi de benzer bir mekanizma ile sıcak basmaların sıklığını ve yoğunluğunu azaltmaktadır (65). Zaborowska ve ark. (66)'nın yaptığı RKÇ'de akupunktur ve relaksasyonun hem sıcak basmalarını hem de menopozal vazomotor yakınmaları plasebodan anlamlı olarak daha iyi azalttığı saptanmıştır. Lindh-Åstrand ve Nedstrand (67)'da gevşeme grubu ve kontrol grubu arasında vazomotor semptomlarda ve yaşam kalitesinde anlamlı farklılık

olduğunu belirtmiştir. Yapılan sistematik bir derlemede, belirlenen kanıtların sınırlılığını, veri eksikliği ve çalışmaların yeterli sayıda yapılmaması olarak belirtilmiştir. Gevşeme, vazomotor semptomları azaltmada alternatif bir yöntemdir ancak etkinliği tartışmalıdır. Mevcut kanıtlar sınırlıdır ve semptomları azaltmadaki etkinliği tartışmalıdır.

Akupunktur, Akupres ve Yoga

Akupunktur, terapötik amaçlar için vücutta belirli noktalara iğne yerleştirilmesidir. Manüel basınç (akupres), takılan iğnelere elektrik akımı verilmesi (elektroakupunktur) ve lazer akupunktur bu noktaları uyarır. Dodin ve ark. (68) yaptığı sistematik derlemelerinde, sekiz çalışmada akupunktur/elektroakupunktur ile plasebo grubu karşılaştırılmış farklılık saptanmamıştır. Üç çalışmada akupunktur/akupunktur+akupres uygulamasının HT'ne karşı etkinliği araştırılmış ve HT kullanan kadınlarda sıcak basması ve şiddetinde daha fazla azalma olduğu saptanmıştır. Dört çalışmada, akupunktur/moksibüsyon ile müdahale edilmemiş grup karşılaştırıldığında, akupunkturun daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bir çalışmada ise elektroakupunktur ile relaxation karşılaştırılmıştır ve farklılık saptanmamıştır (65). Yapılan diğer RKÇ'lerde geleneksel akupunkturun

menopozal dönemdeki vazomotor semptomları azalttığı belirtilmektedir (69). Buna göre akupunkturun menopozda vazomotor semptomları azaltmaya yönelik kanıtların düşük kalitede olduğu belirtilmiştir (65). Akupres tedavisinin menopozdaki etkinliğinin incelendiği RKÇ'lar incelendiğinde, sıcak basmasını azalttığı, ancak kanıtların yeterli olmadığı belirtilmiştir. Yapılan RKÇ'lar incelendiğinde, yoganın menopozda yaşanan semptomlarını azalttığı (63,69,70) belirtilmiştir. Ancak Newton ve ark. (63), yoga ile vazomotor semptomlar arasında ilişki saptamamıştır.

Akupunktur, akupres ve yoganın menopozal semptomları azalttığı, ancak literatür incelendiğinde kanıtların düşük kalitede olduğu belirtilmektedir.

B. Uyku Problemlerine İlişkin Kanıtlar

Menopozal dönemde uyku sorunları çok yaşanmakla beraber, altta yatan nedenleri tam olarak bilinmemektedir.

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

Dang gui bitkisinin uyku problemlerine de yararlı etkisinin olduğu belirtilmiştir. Chan ve ark. (20) Dang Qui kullanan kadınlarda parestezi, uykusuzluk, sinirlilik, melankoli, vertigo, yorgunluk ve romatizmal ağrı gibi yakınmalarda azalma olduğunu belirtmiştir. Literatürde Dong Quai'nin

menopozal semptomları azalttığına yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Soya (İsoflovan) (Glycine Soja)

Fitoöstrojenden zengin olan soya'nın menopozdaki birçok semptomu azaltmada etkili olduğu gibi uyku sorunlarında da etkili olduğu belirtilmiştir. Albert ve ark. (27)'nin yaptığı gözlemsel bir araştırmada, soya kullanan postmenopozal kadınlarda uyku bozukluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Akupunktur, Akupres ve yoga

Akupunktur, akupres ve yoganın menopozda uyku problemlerini iyileştirmeye yardımcı olduğu belirtilmektedir. Akupres tedavisinin menopozdaki etkinliğinin incelendiği RKÇ'lar incelendiğinde, uyku bozukluklarını giderdiği (71,72) belirtilmiştir. Hachul ve ark. (73) yapmış olduğu randomize-plasebo çift kör çalışmada herhangi bir antidepresan ve hormon tedavisi almayan postmenopozal kadınlara beş hafta boyunca 10 seans akupunktur uygulanmış ve akupunktur sonrası kadınların uyku ve yaşam kalitesinin arttığı saptanmıştır. Akupunktur ve akupres tedavisine yönelik kanıtların düşük kalitede olduğu belirtilmektedir.

C. Psikososyal Semptomların Yönetimi ile İlgili Kanıtlar

Menopoz dönemindeki kadınlarda görülen hormonal değişikliklerin merkezi sinir sistemini etkileyerek birtakım ruhsal değişikliklere yol açıp kadınlarda duygu durum ve davranışlarını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Fiziksel Egzersiz

Fiziksel egzersiz ile menopoz döneminde görülen psikolojik semptomlar arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, egzersizin somatik semptom, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik semptomlar üzerine yararlı olduğu saptanmıştır (59).

Sarı Kantaron (Hypericum Perforatum L.) (St. John's wort)

Hypericum Perforatum antidepresan olarak kullanılmakta (53), sistematik derleme ve meta-analizlerde hafif ve orta şiddetteki depresyon tedavisinde etkili olduğu belirtilmektedir (74,75). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, sarı kantaron genellikle plasebo grubu ile karşılaştırılırken çeşitli kombinasyonlar ile birlikte kullanılmıştır. Karayılan otu+H. perforatum kombinasyonunun psikolojik şikayetleri hafiflettiği/azalttığı (46) belirtilmiştir.

Ginseng (Panax Ginseng)

Menopozda kadınlarda bellek ve konsantrasyon bozukluğu sık görüldüğünden bu semptomları azaltmaya yönelik Ginkgo biloba ve Panax ginseng içeren Gincosan karşılaştırılmış, gincosan tedavisinin duygu durum, anksiyete,

menopoz semptomları, uykusuzluk, dikkat, hafıza veya frontal lob fonksiyonlarının bilişsel ölçütleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (76). Yapılan sistematik derlemede ginseng'in menopoz semptomlarını azaltmada etkili bir tedavi olduğuna dair kanıtların sınırlı olduğu belirtilmektedir (77).

Aromaterapi

Esansiyel yağların kadınların menopoz dönemindeki semptomları, anksiyete ve depresyonu azalttığını göstermektedir. Lavanta aromaterapinin kullanımı menopoz semptomlarını azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır (78). Darsereh ve ark. (79)'nın RKCÇ'lerinde aromaterapi masajının normal masaja göre menopoz döneminde psikolojik semptomları azalttığı belirtilmiştir. Bununla birlikte aromaterapiye ilişkin klinik kanıtlar sınırlıdır.

D. Ürogenital Semptomların Yönetimi ile İlgili Kanıtlar

Menopoz döneminde östrojen hormonunun yetersizliği ile oluşan semptomlardan biri olan ürogenital yakınmalar kadınlarda en sık görülen menopoz dönem sorunlarından biridir.

Mabet ağacı (Ginkgo Biloba L.) (Ginkgo)

Ginkgo fitoöstrojen içermekte, güç ve enerji düzeyinde artışa neden olmakta (80), menopozda düşük östrojen seviyelerine

katkıda bulunmaktadır. Pebdani ve ark. (81)'nin Tahran da yaptığı çalışmada, Ginkgo Biloba'nın menopozda cinsel işlev üzerinde pozitif etkileri olduğunu belirtmiştir. Ancak literatürde Ginkgo kullanımına ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Sentetik Steroid (Tibolone)

Tibolon, menopozal semptomların tedavisinde kullanılan sentetik bir steroiddir (82). Üç RKÇ'de tibolon kullananlarda vajinal kuruluğun plasebo grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır (83). RKÇ'de, cerrahi menopozdaki kadınlarda tibolon kullanımının libido ve somatik semptomları östrojen tedavisinden daha fazla etkilediği belirtilmiştir (84). Literatür incelendiğinde, vazomotor semptomların azalmasında tibolon kullanımının orta kalitede kanıt sunduğu belirtilmiştir (82).

Soya (İsoflavan) (Glycine Soja)

Albert ve ark. (27)'nin yaptığı gözlemsel bir araştırmada, postmenopozal kadınlara izoflavonlardan zengin bir soya preparatı verilmiş, vajinal kurulukta ve libido kaybı anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Carbonel ve ark. (85) yumurtalıkları alınmış sıçanlar ile yaptığı RKÇ'de yüksek dozda izoflavon verilen grupta, zengin soya ekstresinin, sıçanların vajinal yapıları üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceğini, ancak bu

etkinin östrojen tedavisinden daha az olduğunu saptamışlardır.

E. Kardiyovasküler Sistem Değişikliklerinin Yönetimi ile İlgili Çalışmalar

Egzersiz

Yapılan RKÇ'lar incelendiğinde, egzersiz yapan postmenopozal dönemdeki kadınların kan basınçlarının daha düşük olduğu (64), menopozal semptomların, lipid seviyesinin ve kilolarının hiç aktivite yapmayan kontrol grubundaki kadınlara göre azaldığı bulunmuştur (58). Ancak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ginseng (Panax Ginseng)

Ginseng ekstresinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır (86). Kim ve ark. (87) 72 post menopozal dönemdeki kadınla yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada kadınların yarısına kırmızı ginseng diğer yarısına plasebo verilmiş ve çalışma sonucunda kırmızı ginsengin menopozal semptomları azalttığı ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir.

F. Osteoporozun Yönetimi ile İlgili Çalışmalar

Menopoz dönemindeki kadınlarda over fonksiyonlarının durması ve östrojen yapımının kesilmesi veya azalması ile birlikte yaşla bağlantılı olarak kemik kaybı hızlanır ve osteoporozun şiddetini artabilir.

Egzersiz

Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda yapılan aerobik, ağırlık kaldırma egzersizleri, yürüme vb aktiviteler faydalı olmaktadır. Ma ve ark. (88)'nin yaptığı sistematik meta analizde 6 aydan fazla düzenli yürüyüş yapmanın kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı ve kemik erimesini önlediği saptanmıştır.

Soya (İsoflavan) (Glycine Soja)

Literatürde kadınların osteoporozdan korunmak için alternatif tedavileri tercih ettiği, egzersizin ve soya ürünlerinin etkili olduğu belirtilmektedir (89). Soya tüketimi yüksek olan kadınlarda osteoporoz riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (58,90). Wei ve ark. (91) yaptıkları sistematik meta-analiz sonucuna göre soya ürünlerinin kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı ve osteoporozu önlediği bulunmuştur.

Vitamin D

Vitamin D eksikliği anatomik, fizyolojik ya da biyokimyasal bozukluklar oluşturmaktadır (92). Uygun dozda alınan D vitamini ile menopoza bağlı kemik kırıkları ve osteoporozda önlenmektedir. Menopozal dönemde vitamin D alımı ise kemik kırıklarını önlemekte ve kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu içinde çok önemlidir (93). Masoni ve ark. (94) 77 post menopozal

dönemdeki osteoporoz ile ilgili ilaç almayan kadınla yaptıkları çalışma göstermektedir ki menopozal dönemde vitamin D alımı kemik kırıklarını önlemekte ve kemik mineral yoğunluğunu arttırmaktadır. Mata Granados ve ark. (95) yaptıkları RKÇ'de postmenopozal dönemdeki kadınlarda alınan yüksek doz A vitamini ile birlikte yetersiz D vitamini alımının post menopozal dönemde osteoporoz riskini arttırdığı bulunmuştur. Klinik kanıtlar daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Genellikle kadınların osteoporozdan korunmak için alternatif tedavileri tercih ettiği, egzersizin ve soya ürünlerinin etkili olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Hormon tedavisi menopoz semptomları için etkili bir tedavi iken, potansiyel riskler göz önünde bulundurulduğunda (kardiyovasküler hastalıklar, rahim ve meme kanseri), tamamlayıcı-alternatif tedavinin menopoz semptomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı belirtilmiştir (96). Biyolojik alternatif tedaviler arasında izoflavonlar, kırmızı yonca, karayılan otu, Hypericum perforatum, ginseng, keten tohumu, D, E vitaminleri ve dong quai vb bulunmaktadır.

Fitoöstrojenler hem östrojenik hem de anti-östrojenik etkilere sahip olan bitki

türevleridir. Tamamlayıcı ve alternatif yöntemleri akut menopozal belirtileri rahatlatma potansiyeli olabileceği ve menopoz dönemindeki kadınların uzun süreli iyilik halini arttırabileceği bildirilmiştir. Ancak alternatif tedaviler, şikayetlerin azaltılmasında sınırlı bir yere sahiptir. Genellikle, östradiol kullanmak için isteksiz veya endişeli olan kadınlar tarafından tercih edildiği bilinmektedir. Ancak kullanılan bu alternatif tedavilerinin klinik yararlarını bilmek için iyi kalitede çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu derleme 2000’li yıllarda yayınlanan menopoz dönemindeki

semptomları azaltmaya yönelik uygulanan alternatif tedavi yöntemlerini klinik kanıtlar çerçevesinde değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bu klinik araştırmalar, kadının sağlığının önemi nedeniyle geçerli/güvenilir kanıtların üretilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Klinik çalışmaların sonuçları, iyi kalitede ve kesin bir metodolojiye sahip olmaları durumunda kanıta dayalı tıpta kullanılabilir. Bu nedenle, bu çalışmaların artırılması çalışmaların kalitesini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Atasü T, Gezer A. Menopoz: tanım ve terminoloji. Menopoz, tedavisi ve kanser. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2001; 13-26.
2. Shea JL. Chinese women's symptoms: relation to menopause, age and related attitudes. *Climacteric*. 2006; 9(1): 30-39.
3. Görsel E, Çakıroğlu F. Menopoz döneminde kadın. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara. 2007. p. 1-13.
4. Özcan H, Oksay Ü. Menopoz döneminde semptom yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2013; 28(4): 157-63.
5. Dalal PK, Agarwal M. Postmenopausal syndrome. *Indian J Psychiatry*. 2015; 57(Suppl 2): 222-232.
6. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-age women: a longitudinal study. *Menopause*. 2009; 16(3): 453-7.
7. Coşkun AM. Kadın sağlığı ve hastalıkları hemşireliği el kitabı, Koç Üniversitesi Yayınları, 1. Baskı, İstanbul. 2012. p. 443-57.
8. Depypere HT, Comhaire FH. Herbal preparations for the menopause: beyond isoflavones and black cohosh. *Maturitas*. 2014; 77(2): 191-4.
9. 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. *Phytomedicine*. 2010;17(6): 389-96.
10. 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(6): 389-96.
11. Mohammad-Alizadeh S, Mirghafourvand M, Aghamiri V, Nazemiyeh H. Efficacy of hop (*Humulus lupulus L.*) on early menopausal symptoms in perimenopausal women: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci*. 2014; 19(3): 12-22.
12. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (*Humulus lupulus L.*) on early menopausal symptoms and hot flashes: a randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2016; 23:130-5.
13. Chen SN, Friesen JB, Webster D, Nikolic D, Breemen RB, Wang ZJ, Fong HHS, Farnsworth NR, Pauli GF. Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits. *Fitoterapia*. 2011; 82(4): 528-533.
14. Lucks BC. *Vitex agnus castus* essential oil and menopausal balance: a research update. *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*. 2003; 9(3): 157-160.
15. Abbaspoor Z, Hajikhani NA, Afshari P. Effect of *Vitex agnus-castus* on menopausal early symptoms in postmenopausal women: a randomized, double blind, placebo -controlled study. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2011; 1(3): 132-140.
16. Mazaro-Costa R, Andersen ML, Hachul H, Tufik S. Medicinal plants as alternative treatments for female sexual dysfunction: utopian vision or possible treatment in climacteric women? *J Sex Med*. 2010; 7(11): 3695-714.
17. 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(9): 703-9.
18. Van Die MD, Burger HG, Bone KM, Cohen MM, Teede HJ. Hypericum perforatum with Vitex agnus-castus in menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *Menopause.* 2009;16(1): 156-63.
 19. European Medicines Agency. Science Medicine Health. Assessment report on Angelica sinensis (Oliv.) Diels, radix. 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-angelica-sinensis-oliv-diels-radix-first-version_en.pdf
 20. Chang A, Kwak BY, Yi K, Kim JS. The effect of herbal extract (EstroG-100) on pre-, peri- and post-menopausal women: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Phytotherapy Research.* 2012; 24(4): 510-516.
 21. Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med.* 2005; 118 Suppl 12B:98-108.
 22. Bayles B, Usatine R. Evening primrose oil. *Am Fam Physician.* 2009; 15;80(12):1405-8.
 23. Farzaneh F, Fatehi S, Sohrabi MR, Alizadeh K. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2013; 288(5): 1075-1079.
 24. Cancelo Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Blumel JE, Lanchares Pérez JL, Alvarez De Los Heros JI; Isona Study Group. Effect of a compound containing isoflavones, primrose oil and vitamin E in two different doses on climacteric symptoms. *J Obstet Gynaecol.* 2006; 26(4): 344-7.
 25. Uyar B, Sivrikoz ON, Ozdemir U, Dasbasi T, Sacar H. Histological investigation of the effect of soybean (*Glycine max*) extracts on the collagen layer and estrogen receptors in the skin of female rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69(12): 854-61.
 26. Dash S, Kadam S. Study of soya (*Glycine Max* L. Merr.) on menopausal syndrome; an extra pharmacopoeial drug. *ResearchGate.* 2017.
 27. Albert A, Altabre C, Baró F, Buendía E, Cabero A, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, Chantre P, Duran M, Haya J, Imbert P, Julia D, Lanchares JL, Llana P, Manubens M, Miñano A, Quereda F, Ribes C, Vázquez F. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from *Glycine max* (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. 2002; 9(2): 85-92.
 28. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Triolo O, Rizzo P, Russo S, Gaudio A, Frisina N, Bitto A, Polito F, Minutoli L, Altavilla D, Adamo EB, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause.* 2009; 16(2): 301-6.
 29. Khaodhlar L, Ricciotti HA, Li L, Pan W, Schickel M, Zhou J, Blackburn GL. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause.* 2008; 15(1): 125-132.
 30. Messina M. Soy and health update: evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients.* 2016; 8(12): 754.
 31. 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(2): 251-64.
32. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21(5): 257-64.
 33. Coon JT, Pittler MH, Ernst E. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2007; 14(2-3): 153-9.
 34. Myers SP, Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80 mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2017; 15(24):141-147.
 35. Fugh-Berman A ve Kronenberg F. Red clover (*Trifolium pratense*) for menopausal women: current state of knowledge. *Menopause*. 2001; 8(5): 333-7.
 36. Ehsanpour S, Salehi K, Zolfaghari B, Bakhtiari S. The effects of red clover on quality of life in post-menopausal women. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012;17(1): 34-40.
 37. 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(9): 840-845.
 38. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E, Thompson LU. Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79(2): 318-325.
 39. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R, Khadivzadeh T, Khorsand I, Afiat M, Esmailizadeh M. Effects of flaxseed and *Hypericum perforatum* on hot flash, vaginal atrophy and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systematic review and meta-analysis, *Avicenna J Phytomed*. 2016; 6(3): 273-83.
 40. Simbalista RL, Sauerbronn AV, Aldrighi JM, Arêas JA. Consumption of a Flaxseed-Rich Food Is Not More Effective Than a Placebo in Alleviating the Climacteric Symptoms of Postmenopausal Women. *The Journal of Nutrition*. 2010; 140(2): 293-297.
 41. Pruthi S, Qin R, Terstreip SA, Liu H, Loprinzi CL, Shah TR, Tucker KF, Dakhil SR, Bury MJ, Carolla RL, Steen PD, Vuky J, Barton DL. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of Flaxseed for the Treatment of Hot Flashes Menopause. 2013; 20(4): 401-8.
 42. Wilson DR. Uses and side effects of black cohosh for menopause. *Medical News Today*. 2017. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317530.php>.
 43. Ünlüer E. Postmenepozal kadınlar-da yılan otu tedavisinin vasküler elatisite, kan lipd profili ve vazomotor semptomlar üzerine etkilerinin araştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005, 41-2.
 44. Drewe J, Zimmermann C, Zahner C. The effect of a *Cimicifuga racemosa* extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints--an

- observational study. *Phytomedicine*. 2013; 15;20(8-9): 659-66.
45. Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(5 Pt 1):1074-83.
 46. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwalk J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(2 Pt 1):247-55.
 47. Bai W, Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, Geng L, Hu L, Chunfeng J, Liske E. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007; 20;58(1): 31-41.
 48. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5): 455-66.
 49. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017; 124(10): 1514-1523.
 50. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12(9):CD007244.
 51. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, Oliver-Williams C, Muka T. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms, A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 21;315(23): 2554-63.
 52. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, Oliver-Williams C, Muka T. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315(23): 2554-63.
 53. 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(2): 307-14.
 54. Abdali K, Khajehei M, Tabatabaee HR. Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2010; 17(2): 326-31.
 55. Chung DJ, Kim HY, Park KH, Jeong KA, Lee SK, Lee YI, Hur SE, Cho MS, Lee BS, Bai SW, Kim CM, Cho SH, Hwang JY, Park JH. Black cohosh and St. John's wort (GYNO-Plus) for climacteric symptoms. *Yonsei Med J*. 2007; 30;48(2): 289-94.
 56. Briese V, Stammwitz U, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment--results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas*. 2007; 57(4): 405-14.
 57. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (JOGC)*. Managing Menopause, No. 311. 2014; Replaces No. 222, 2009.
 58. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, Zheng W. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture

- among postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2005; 165(16): 1890-1895.
59. Luoto R, Moilanen J, Heinonen R, Mikkola T, Raitanen J, Tomas E, Ojala K, Mansikkamäki K, Nygård CH. Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life--a randomized controlled trial. *Ann Med.* 2012; 44(6): 616-26.
 60. Haimov-Kochman R, Constantini N, Brzezinski A, Hochner-Celnikier D. Regular exercise is the most significant lifestyle parameter associated with the severity of climacteric symptoms: a cross sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170(1): 229-34.
 61. Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 17;(4):CD006108.
 62. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, Stokes-Lampard H, Coleman S, Rees M, Hunter MS, MacArthur C. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG.* 2015; 122(4): 565-75.
 63. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, Sherman KJ, Booth-Laforce C, Caan B, Sternfeld B, Carpenter JS, Learman LA, Freeman EW, Cohen LS, Joffe H, Anderson GL, Larson JC, Hunt JR, Ensrud KE, LaCroix AZ. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2014; 21(4): 339-46.
 64. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 20;(7):CD008582.
 65. Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M, Wijma K. Psychological well-being improves in women with breast cancer after treatment with applied relaxation or electro-acupuncture for vasomotor symptom. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2006; 27(4): 193-199.
 66. Zaborowska E, Brynhildsen J, Damberg S, Fredriksson M, Lindh-Astrand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flushes in postmenopausal women: an analysis of two prospective, parallel, randomized studies. *Climacteric.* 2007; 10(1): 38-45.
 67. Lindh-Åstrand L, Nedstrand E. Effects of applied relaxation on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2013; 20(4): 401-408.
 68. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, Paquette J, Maunsell E. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; 1-3.
 69. Avis NE, Legault C, Coeytaux RR, Pian-Smith M, Shifren JL, Chen W, Valaskatgis P. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. *Journal of the North American Menopause Society.* 2008; 15(6): 1070- 8.
 70. Joshi S, Khandwe R, Bapat D, Deshmukh U. Effect of yoga on menopausal symptoms. *Menopause Int.* 2011; 17(3): 78-81.
 71. Kung YY, Yang CC, Chiu JH, Kuo TB. The relationship of subjective sleep quality and cardiac autonomic nervous system in postmenopausal women with insomnia under auricular acupressure. *Menopause.* 2011; 18(6): 638-45.
 72. Abedian Z, Eskandari L, Abdi H, Ebrahimzadeh S. The effect of acupressure on

- sleep quality in menopausal women: a randomized control trial. *Iran Journal of Medical Sciences*. 2015; 40(4): 328-34.
73. Hachul H, Garcia TKP, Maciel AL, Yagihara F, Tufik S, Bitten-court L. Acupuncture improves sleep in postmenopause in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Climacterium*. 2013; 16(1): 36-40.
 74. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16:239–52.
 75. Röder C, Schaefer M, Leucht S. Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's wort. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2004; 72(6): 330-43.
 76. 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(3): 711-20.
 77. Kim KH, Kang KW, Kim DI, Kim HJ, Yoon HM, Lee JM, Jeong JC, Lee MS, Jung HJ, Choi SM. Effects of acupuncture on hot flushes in perimenopausal and postmenopausal women- a multicenter randomized clinical trial. *Journal of the North American Menopause Society*. 2010;17(2): 269- 80.
 78. Kazemzadeh R, Nikjou R, Rostamnegad M, Norouzi H. Effect of lavender aromatherapy on menopause hot flushing: A crossover randomized clinical trial. *Complement Ther Med*. 2013; 21(3): 158-63.
 79. Darsareh F, Taavoni S, Joolae S, Haghani H. Effect of aromatherapy massage on menopausal symptoms: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause*. 2012; 19(9): 995-9.
 80. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(21): 2827-34.
 81. Pebdani MA, Taavoni S, Seyedfatemi N, Haghani H. Triple-blind, placebo-controlled trial of *Ginkgo biloba* extract on sexual desire in postmenopausal women in Tehran. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014; 19(3): 262–265.
 82. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short term and long term effects of tibolone in postmenopausal women, *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 12;10:CD008536.
 83. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest*. 2007; 64(4): 204-7.
 84. Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17 β -estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: A randomized, cross-over study. *Maturitas*. 2007; 20;56(1): 61-8.
 85. Carbonel AA, Baracat MC, Simões RS, Simões MJ, Baracat EC, Soares JM Jr. The soybean concentrated extract proliferates the vagina of adult rats. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2002; 9(2): 85-92.
 86. Oh KJ, Chae MJ, Lee HS, Hong HD, Park K. Effects of Korean red ginseng on sexual arousal in menopausal women: placebo-controlled, double-blind crossover clinical study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010; 7(4): 1469-1477.

87. Kim SY, Seo SK, Choi YM, Jeon YE, Lim KJ, Cho S, Choi YS, Lee BS. Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2012; 19(4): 461-466.
88. Ma D, Wu L, He Z. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2013; 20(11): 1216-26.
89. Morelli V, Naqum C. Alternative therapies for traditional disease states: menopause. *Am Fam Physician*. 2002; 66(1): 29-34.
90. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol*. 2001; 97(1): 109-115.
91. Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med*. 2012; 5(3): 243-8.
92. Karadavut Kİ, Başaran A, Çakçı A. Osteoporoz tedavisinde vitamin D'nin yeri. *Geriatrici*. 2002; 5(3): 115-122.
93. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2005; 76(3): 176-86.
94. Massomì AM, Menoya I, Bocanera R, Pezzotto SM, Mario E, Morosano ME. Hypovitaminosis D and associated risk factors in postmenopausal women. *Health*. 2014; 6(11): 1180-90.
95. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo JR, Luque de Castro MD, Holick MF, Quesada-Gómez JM. Vitamin D insufficiency together with high serum levels of vitamin A increases the risk for osteoporosis in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2013; 8: 124.
96. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Alan JD. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. *JAMA*. 2002; 288(7): 872-881.