

Menopozal sıcak basması ve alternatif tedavi seçenekleri

Meltem DEMİRGÖZ (*), Nevin HOTUN ŞAHİN (**)

ÖZET

Perimenopozal dönemin en önemli yakınmalarından biri sıcak basmasıdır. Sıcak basması tekrarlayan, özellikle yüzde kızarmaya neden olan, terleme oluşturan, vücudun üst bölümlerinde ve yüzde yoğun ısı hissi yaratan ve ardından üşüme ile sonlanan bir durumdur. Sıcak basmasının nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte; endojen östrojen hormonunun konsantrasyonundaki değişiminin rolü olabileceği düşünülmektedir. Kadınlarda sıcak basmasının görülme sıklığı ve oluşma zamanı kadından kadına değişiklik göstermektedir. Bu farklılık yaşanan ülke, beden kitle indeksi, yaşam stili, sigara kullanma durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Sıcak basmalarının çoğu tedavi edilmeksizin şiddeti azalarak zamanla geçmesine rağmen; kadınlarda bu yakınmaya ilişkin tedavi arayışları yüksek oranlardadır. Bu makalede sıcak basması için önerilen, düzenli egzersiz yapma, bitkisel kaynaklı destekler, vitamin E takviyesi, topikal progesteron, akupunktur ve magnetik tedavisine yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Menopoz, sıcak basması, bitkisel destek, vitamin E

SUMMARY

Alternative treatment options and menopausal hot flashes

Hot flashes are one of the most important signs of perimenopause. Hot flashes are recurrent, transient episodes of flushing, perspiration, and a sensation ranging from warmth to intense heat on the upper body and face, sometimes followed by chills. The exact cause of hot flashes has not been determined, although it seems that the changing endogenous estrogen concentrations associated with menopause may play a role. The incidence and occurrence time of hot flash differs in every women. Various lifestyle, country, body mass index, cigarette smoking, and social factors also seem to be related to hot flash frequency. Most hot flashes are mild to moderate in intensity and typically stop over time without therapy, nevertheless, many women experience hot flashes severe enough to seek treatment. The main focus of this review is on treatment regular exercise, herbal and vitamin E supplement, topical progesterone, acupuncture, magnet therapy for hot flash symptoms.

Key words: Menopause, hot flash, herbal, vitamin E

Perimenopozal dönemin en önemli özelliklerinden biri sıcak basmasıdır. Vazomotor semptomlar genel olarak sıcak basması terimi ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Sıcak basması tekrarlayan, özellikle yüzde kızarmaya neden olan, terleme oluşturan, vücudun üst bölümlerinde ve yüzde yoğun ısı hissi yaratan ve ardından üşüme ile sonlanan bir durumdur. Sıcak basması uyku esnasında terleme ile birlikte olursa bu durumlarda gece terlemesi teriminin kullanılması daha uygundur ⁽¹⁾.

Sıcak basmasının nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte; endojen östrojen hormonunun kon-

santrasyonunda değişiminin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Fakat endojen östrojen konsantrasyonunun şiddetli bir sıcak basmasının tek nedeni olamayacağı da tahmin edilmektedir. Sıcak basmalarının çoğu tedavi edilmeksizin şiddeti azalarak zamanla geçmekle birlikte, genellikle bu süre tahmin edilememektedir. Sıcak basmasının spesifik bir tedavisi yoktur ve tedavi sadece bir ferahlama sağlamaktadır ⁽²⁾.

Sıcak basması menopozun yaklaştığının en erken belirtilerinden biridir. Yapılan bir çalışmaya göre sıcak basması perimenopozal dönem boyunca dra-

Gönderilme tarihi: 27.09.2008

Kabul tarihi: 25.11.2008

İ.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Araştırma Görevlisi, Bl. Uz.*; Öğretim Üyesi, Yard. Doç. Dr.**

matik olarak artış yapmakta, postmenopozal dönemin son iki yılı içinde en yüksek seviyeye ulaşmakta ve sonra zamanla azalma eğilimi göstermektedir ⁽¹⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan retrospektif bir çalışmada yaşları 35 ile 47 arasında değişen kadınların % 31'inde menstrüel kanama değişikliği ya da serum östrojen düzeyinde değişiklik olmamasına rağmen, sıcak basması hissettiklerini bildirmişlerdir ⁽³⁾. Türkiye'de farklı yerleşim birimlerinde yapılan araştırmalarda sıcak basması şikayetlerini hissetme oranı % 73-87 oranında saptanmıştır ⁽⁴⁾.

Kadınların çoğu 6 ay ile 2 yılı kapsayan süre boyunca sıcak basmasından yakınmaktadırlar. Ancak bu yakınmaları 10 yıl ve daha üzeri süren kadınlar da mevcuttur ⁽⁵⁾. İsveç'te 72 yaş civarındaki bazı kadınlarda halen sıcak basması devam etme oranı % 9 olarak saptanmıştır ⁽²⁾.

Perimenopozal dönem boyunca sıcak basması süresi kadından kadına değişmektedir. Sıcak basması başladıktan sonra saatlerce, haftalarca ve aylarca sürebilmektedir. Kadınların bazıları sıcak basmasının devamlılığından yakınmaktadır. 24 saatlik dilim ölçüt alındığında; vücut ısısı en çok akşam erken saatlerde saat üç civarında pik yapmaktadır ⁽⁶⁾.

Sıcak basmasının görülme sıklığı çok değişiklik göstermektedir. ABD'de % 75 ⁽⁷⁾, Hong-Kong'ta % 10 ⁽⁸⁾, Avustralya'da % 62 ⁽⁹⁾ Kanada'da % 68 ⁽¹⁰⁾, Büyük Britanya'da % 83'e kadar çıkmaktadır ⁽¹¹⁾. ABD'de etnik gruplar arasında da bir takım farklar saptanmıştır. Afrika kökenli Amerikan kadınlar (% 45.6) sıcak basması yakınması en sık olan gruptur. Hemen ardından sırasıyla İspanya (% 35.4), Kafkas (% 31.2), Çin (% 20.5) ve Japon (% 17.6) kökenli kadınlar gelmektedir ⁽¹²⁾.

Sıcak basmasında oluşan farklılıkların etnik kökenden çok kadınların beden kitle indekslerindeki farkın rolü olabileceği düşünülmektedir ⁽¹⁴⁾. Kadınların beden kitle indeksleri ile sıcak basması arasında zıt bir ilişki vardır. Adipoz dokunun aromatisasyonu sonucu estradiol seviyesi yükselmek-

tedir. 40-55 yaş arası ve BKİ 27 kg/m² ve üzerinde olması sıcak basmasına zemin hazırlamaktadır ⁽¹²⁾.

Kesitsel olarak yapılan bir çalışmada, Beden Kitle İndeksi (BKİ) 30'un üzerinde olan kadınlarla, BKİ 24,9'un altında olan kadınlar karşılaştırıldığında; orta ve şiddetli sıcak basması arasında premenopozal ve perimenopozal dönemde anlamlı fark bulunmuşken, postmenopozal kadınlarda fark saptanmamıştır ⁽¹³⁾.

Yapılan bir araştırmada premenstrüel yakınmalar ile perimenopozal dönemde sıcak basması arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Perimenopozal dönemde sıcak basması yakınması olan kadınların yaklaşık % 47'sinin geçmişinde orta ve hafif şiddette premenstrüel yakınmalar mevcuttur ⁽⁹⁾.

Sıcak basması ile çevresel faktörler arasında da sıkı bir ilişki vardır. Ortam sıcaklığı kadınların bu yakınmalarını artırmakta ve onların sıcağa tahammül eşiklerini düşürmektedir. Daha serin havalarda sıcak basması yakınmalarının sıklığı düşmektedir ⁽¹³⁾.

Yapılan bazı çalışmalarda geçmişte ve şu anda sigara kullanımı ile sıcak basması arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu ilişki sigaranın östrojen metabolizmasını etkilemesine bağlanmaktadır ^(15,16). Whiteman ve arkadaşlarının çalışmasına göre sigara kullanmaya devam eden kadınların vazomotor yakınmalarının şiddeti ve sıklığı artmakta, sigaranın miktarı ile sıcak basması yakınmaları paralellik göstermektedir ⁽¹⁵⁾.

Depresyon ve anksiyetenin de içinde bulunduğu tüm menopozal semptomların giderilmesinde, olduğu gibi sıcak basmasında da, düzenli egzersiz yapmak önemle tavsiye edilmektedir ⁽¹⁷⁾.

Daha az fizik egzersiz yapan kadınlarda sıcak basması olasılığı göreceli olarak daha yüksektir. Ağır egzersiz bazen kadınlarda sıcak basması yakınmasını ortaya çıkarmasına rağmen, günlük çok yorucu olmayan egzersizler de sıcak basması ve gece ter-

lemesini azaltmaktadır ⁽¹⁸⁾. Düşük sosyo-ekonomik düzeyle sıcak basması arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ⁽¹²⁾.

1. BİTKİSEL KAYNAKLI DESTEKLER IZOFLAVİNE (ISOFLAVONES)

Izoflavine bir fitoöstrojendir. β östrojen reseptörlerine α östrojen reseptörlerinden daha kuvvetli bağlanmaktadır. Bu nedenle hem östrojen agonisti hem de östrojen antogonisti etkisi vardır. Izoflavine soya ve kırmızı yoncada bolca bulunmaktadır. Bu hammaddeyi içeren gıdalar toksik etki göstermemesine rağmen; bazı kişilerde soya alerjisi oluşabilmektedir ⁽¹⁹⁾.

Soyadan Elde Edilen Izoflavine

Izoflavine en çok soya içinde bulunmakta ve eş metabolit olarak bilinmektedir. Randomize kontrollü yapılan klinik çalışmalarda, soya içerikli gıdaları fazla tüketen kadınlarla sıcak basması yakınmalarının daha hafif atlatıldığı saptanmıştır. Ancak farklı içerik ve miktarlarda soya tüketimi nedeniyle karşılaştırma çok güçtür. Bu nedenle ölçüm için vazomotor semptomların görülme sıklığı değerlendirilmektedir ⁽²⁰⁾.

Yapılan randomize kontrollü bir araştırmada, soyanın sıcak basması yakınmasını azalttığı ancak; yüksek ve düşük oranlarda soya tüketimi arasında etkinlik açısından fark bulunmadığı saptanmıştır. Çalışma sonucunda sıcak basması için günde 40 ile 80 mg dozda alınması tavsiye edilmektedir. Bu doz yakınmaları azaltmak için alınması gereken minimal dozdur ⁽²¹⁾.

Kırmızı Yoncadan Elde Edilen Izoflavine

Kırmızı yonca fitoöstrojenin tüm bileşenlerini içermektedir. Piyasada kullanılan daidzein ve genistein tabletleri bu içeriğin zenginleştirilmiş halidir. Plasebo kontrollü randomize çift kör yapılan bir çalışmada, kırmızı yonca türevleri içerikli Rimostil (günde 57 mg isoflavine) ya da Promensile (40 mg

isoflavine) üç ay boyunca devamlı olarak alan perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlara verilmiş ve girişimin sıcak basması yakınmalarını azaltmadığı saptanmıştır ⁽²²⁾.

Randomize kontrollü, çift kör bir başka çalışmada; Promensil sekiz hafta boyunca günde 80 mg alındığında sıcak basması yakınmalarını azaltmıştır. Bu ürünün yan etkisi en az düzeyde olmakla birlikte; henüz uzun kullanım sonuçları hakkında yeterli çalışma mevcut değildir ⁽²³⁾.

Yapılan bir meta analiz çalışmasının sonucunda fitoöstrojen tedavisi ile vazomotor semptomların hafifletilmesi arasında ilişkinin kesin olarak kanıtlanmadığı saptanmıştır ⁽²⁴⁾.

Black Cohosh:

Hammaddesi actea racemosa olan bu preparat sıcak basmasında rahatlamak amacıyla kullanılmasına rağmen; etki mekanizması tam olarak çözülebilmemiş değildir. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda etkinliği değerlendirmek için remifemin kullanılmıştır. Günde 1 mg tablet alınması tavsiye edilmekle birlikte, bu formülasyon yapılan çalışmalar ışığında değişebilmektedir ⁽²⁵⁾.

Wuttke ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada sıcak basması tedavisi için kullanılan black cohosh ve östrojen karşılaştırılmıştır. Çalışma 40-60 yaş grubu 62 postmenopozal dönemdeki kadın üzerinde yürütülmüştür. Bir gruba son üç ay içinde standart 40 mg black cohosh preparatı, bir gruba konjuge östrojen ve diğer gruba plasebo ilaç verilmiştir. Black cohosh plasebo ile etkisi karşılaştırıldığında; anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada yalnızca konjuge östrojenin endometrial kalınlaşmaya neden olduğu tespit edilmiştir ⁽²⁶⁾.

Bir diğer çalışmada, remifemin kullanan 18 yaşından büyük (44'ü 50-60 yaş arası) 85 meme kanseri olan kadında black cohosh günde 40 mg iki hafta boyunca verilmiştir. Kadınların 59'u tamoksifen almaktadır. Bu çalışmada black cohoshun plasebo-

dan daha etkin olmadığı buna rağmen; terleme görülme sıklığını azalttığı saptanmıştır (27).

Yapılan son araştırmalara göre, black cohoshun östrojenik etkisi yoktur. Ancak konu ile ilgili oldukça çelişkili veriler vardır. Meme kanserli kadınlarda kullanımının güvenli olmadığı özellikle vurgulanmaktadır (28-30).

Black cohosh içeren ilaçların ciddi yan etkileri saptanmamıştır. Hafif şiddette yan etkileri nadirdir ve bu genellikle gastrointestinal yakınmaları içermektedir (38). Altı aydan daha uzun kullanımı ile ilgili henüz çalışmalar mevcut değildir (31).

Dong Quai:

Bu şifalı bitki geleneksel Çin tıbbında jinekolojik bazı durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu bitkinin yalnız başına kesinlikle kullanılmaması gerekmektedir. Şifalı ot karışımlarının içine karıştırılmalıdır. Bu bitki kullanımı ile ilgili Hirata JD ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çift kör çalışmada bu kökü kullanan gruptaki yakınmalar % 25-30 oranında azalmıştır. Ancak bu fark plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı değildir. Dong Quainin östrojenik etkisi ile ilgili veriler yetersizdir (28,32).

Çift Çuha Çiçeği Yağı:

Çuha çiçeğinden elde edilen yağın kullanılmasının sıcak basması semptomlarını azalttığı düşünülmektedir. Ancak 45-67 yaş arasında 56 kadın üzerinde Chenoy R ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü, çift kör çalışmada sıcak basması tedavisi için herhangi bir etkisi saptanamamıştır. Kadınlarda bulantı ve kusmaya neden olmuştur (33).

Ginseng:

Çin'de ginseng bileşenleri yaygın olarak kullanılmaktadır. 45-65 yaş arası 384 postmenopozal kadın üzerinde Wiklund IK ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü, çift kör bir çalışmada 14 haf-

ta boyunca bu bileşimi kullanan kadınlarda yakınmalarda değişme olmamıştır. Ginseng Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ve antikoagülan kullanan kadınlarda kullanılmamalıdır. Ginseng hakkında veriler yeterli değildir (34).

Likör:

Likör bitkisinin kökü geleneksel Çin tıbbında menopozla ilgili yakınmaları gidermek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Ancak sıcak basmasını tedavi edebildiği ve kullanımının güvenli olduğu kanıtlanmamıştır. Uzun süre kullanımı, ödem, hipertansiyon ve hipokalemi ile yalancı aldestronizme yol açabilir. Likörün çok yoğun olarak alınması aritmi ve kardiyak arreste yol açmaktadır ve kesinlikle diüretiklerle birlikte kullanmamalıdır. Likör kökünün östrojenik etkisi ile ilgili farklı veriler mevcuttur (28).

Çin'in Karışık Bitkileri:

Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınlara üç ay boyunca bu karışık bitkiler verilmiş ve verilmeyen grupla karşılaştırılmıştır. Bitkileri alan grupta sıcak basması yakınmaları daha hafif seyretmiştir. Ancak bu çalışma sonunda hangi kadının ne dozda alması gerektiği gösterilememiştir (35).

2. VİTAMİN E

Bu vitaminle ilgili ilk kontrollü, çift kör, üç yıl süren çalışma Blatt MHG ve arkadaşları tarafından 1953'te yapılmıştır. Çalışmada yakınmaları olan 658 kadın incelenmiş ve verilen vitamin E'nin plasebodan daha etkili olmadığı bulunmuştur (36).

Randomize, çift kör bir başka çalışmada 120 meme kanserli kadına günde iki kez 400 IU vitamin E verilmiştir. Daha sonra kadınlar iki gruba ayrılmış bir gruba vit E arkasından plasebo verilmiştir. Diğer gruba sadece vit E verilerek çalışma dört hafta boyunca sürdürülmüştür. Sonuçlar karşılaştırıldığında; sadece vit E alan grupta etki istatistiksel

olarak daha yüksek çıkmış olmasına rağmen; aralarındaki fark çok azdır. Günde 1200 IU'ye kadar akut yan etkisi görülmemiştir (37).

3. TOPIKAL PROGESTERON

ABD ve Kanada'da sıcak basması tedavisi için reçetesiz progesteronlu krem kullanımı gittikçe artmaktadır. Bu krem soya fasülyesi ve yabani tatlı patatesten elde edilmektedir ve endojen progesterona eşdeğerdir. Bu prepat çok değişik dozlarda, formlarda, farklı bileşenler eklenerek birçok radyo, televizyon ve internet sitesinde tavsiye edilmektedir. Üretici firmaların çoğu progesteronlu kremleri diyetek ek olarak tavsiye etmektedir (25).

Leonetti HB ve ark.'larının yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında, 102 sağlıklı postmenopozal kadına bir yıl boyunca topikal progesteron karıştırılmış vit E ve aloe vera günde 20 mg doz verilmiş ve sıcak basması yakınmalarında aktif tedavi edilen grupta % 83, plasebo grubunda ise % 19 azalma saptanmıştır (38).

Bir başka randomize, çift kör çalışmada oniki hafta boyunca 80 postmenopozal kadın günde 32 mg vit E ve topikal progesteron içeren preparat kullanmıştır. Çalışma 72 kadınla tamamlanmıştır. Sonuçta sıcak basması yakınmaları arasında fark olmamakla birlikte, kadınların serum progesteron düzeylerinde çok hafif değişme saptanmıştır (39).

Bir başka çalışmada sıcak basması ve gece terlemesi olan postmenopozal kadınlara yabani tatlı patatesten elde edilen topikal krem, vit E üç ay boyunca deriye bir çay kaşığı miktarında kullanılarak, plasebo ile karşılaştırılmış ancak; fark bulunamamıştır (40). Tıp literatüründe progesteronlu kremlerin rapor edilen bir yan etkisi yoktur. Ancak bazı topikal progesteronlu kremler serum progesteron düzeyini artırabilmektedir. Bu kremlerin östrojenin indüklediği endometrial hiperplaziyi önleyebileceğine dair çok az sayıda kanıt vardır (25).

4. AKUPUNKTUR

Postmenopozal 24 kadın sıcak basmasına akupunkturun etkisini incelemek için iki gruba ayrılmıştır. Gruplardan birisine akupunktur aracı ile elektriksel stimülasyon uygulanmış, diğer gruba da yüzeysel olarak akupunktur aleti yerleştirilmiştir. Çalışma sonucunda akupunkturun yakınmaların giderilmesine etkisi olmadığı saptanmış ve gruplar arasında fark bulunamamıştır (41).

5. MIKNATIS TERAPİSİ

Randomize kontrollü sadece bir çalışma vardır. Çalışmada 15 postmenopozal meme kanserli kadına tespit edilen akupunktur noktalarına mıknatısla uyarı verilmiştir. Çalışma sonunda sıcak basması şikâyetlerinin azaltılmasında için anlamlı bir fark saptanamamıştır (42).

KAYNAKLAR

1. Boggs PP, Utian WH: The North American Menopause Society develops consensus opinions. *Menopause* 5:67-68, 1998.
2. Kronenberg F, Lobo RA: Hot flashes. Treatment of the Postmenopausal Woman. 2nd Ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 157-177, 1999.
3. Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, et al: Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for African American and Caucasian women. *J Womens Health Gend Based Med* 10:67-76, 2001.
4. Tortumluoğlu G, Pasinlioğlu T: Klimakterik yakınması olan kadınların alternatif tedavi yöntemlerini uygulama durumları. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 6(3):64-75, 2003.
5. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, et al: A longitudinal study of the treatment of hot flushes. *Menopause* 9:156-161, 2002.
6. Freedman RR, Norton D, Woodward S, et al: Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2354-2358, 1995.
7. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM: Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Womens Health* 3:103-120, 1997.
8. Ho SC, Chan SG, Yip YB, et al: Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas* 33:219-227, 1999.
9. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, et al: Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 88:437-442, 1996.
10. Hilditch JR, Chen S, Norton PG, et al: Experience of menopausal symptoms by Chinese and Canadian women. *Climacteric* 2:164-173, 1999.

11. **James CE, Breeson AJ, Kovacs G, et al:** The symptomatology of the climacteric in relation to hormonal and cytological factors. *Br J Obstet Gynaecol* 91:56-62, 1984.
12. **Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al:** Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 152:463-473, 2000.
13. **Kronenberg F, Barnard RM:** Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature. *J Therm Biol* 17:43-49, 1992.
14. **Appling S, Paez K, Allen J:** Ethnicity and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 16(8):1130-8, 2007.
15. **Whiteman MK, Staropoli CA, Lengenber PW, et al:** Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 101:264-272, 2003.
16. **Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD:** Risk factors for menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 84:29-34, 1994.
17. **Mirzaiinjabadi K, Anderson D, Barnes M:** The relationship between exercise, Body Mass Index and menopausal symptoms in midlife Australian women. *Int J Nurs Pract* 12(1):28, 2006.
18. **Daley A, MacArthur C, Mutrie N, et al:** Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 17(4):CD006108, 2007.
19. **Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al:** Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139:4252-4263, 1998.
20. **Uchiyama S, Ueno T, Shirota T:** The relationship between soy isoflavones and the menopausal symptoms in Japanese perimenopausal women. *Ann Nutr Metab* 25:113, 2001.
21. **Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkilä M, et al:** A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol* 101:1213-1220, 2003.
22. **Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, et al:** Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:207-214, 2003.
23. **Weijer V, Barentsen R:** Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2:187-193, 2002.
24. **Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, et al:** Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms *Cochrane Database Syst Rev* 17(4):CD001395, 2007.
25. **The North American Menopause Society Menopause:** Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms. *Menopause* 11(1):11-33, 2004.
26. **Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C:** The Cimicifuga preparation conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 44(1):67-77, 2003.
27. **Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al:** Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 19:2739-2745, 2001.
28. **Amato P, Christophe S, Mellon PL:** Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause* 9:145-150, 2002.
29. **Klein KO, Janfaza M, Wong JA, et al:** Estrogen bioactivity in Fo-Ti and other herbs used for their estrogen-like effects as determined by a recombinant cell bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4077-4079, 2003.
30. **Liu J, Burdette JE, Xu H, et al:** Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 49:2472-2479, 2001.
31. **Huntley A, Ernst E:** A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 10:58-64, 2003.
32. **Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al:** Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 68:981-986, 1997.
33. **Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, et al:** Effect of oral gammolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 308:501-503, 1994.
34. **Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, et al:** Swedish Alternative Medicine Group. 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 Pharm Res* 19:89-99, 1999.
35. **Davis SR, Briganti EM, Chen RQ, et al:** The effects of Chinese medicinal herbs on postmenopausal vasomotor symptoms of Australian women: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 174:68-71, 2001.
36. **Blatt MHG, Wiesbader H, Kupperman HS:** Vitamin E and climacteric syndrome. *Arch Intern Med* 91:792-796, 1953.
37. **Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al:** Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 16:495-500, 1998.
38. **Leonetti HB, Longo S, Anasti JN:** Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 94:225-228, 1999.
39. **Wren BG, Champion SM, Willetts K, et al:** Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, bloodlipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 10:13-18, 2003.
40. **Komesaroff PA, Black CV, Cable V, Sudhir K:** Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric* 4:144-150, 2001.
41. **Wyon Y, Lindgren R, Lundeborg T, et al:** Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life, and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. *Menopause* 2:3-12, 1995.
42. **Carpenter JS, Wells N, Lambert B, et al:** A pilot study of magnetic therapy for hot flashes after breast cancer. *Cancer Nurs* 25:104-109, 2002.