

# بررسی تأثیر داروهای گیاهی بر درمان گرگرفتگی در زنان یائسه: یک مطالعه مروری نظاممند و متاآنالیز

دکتر سیده هانیه علم‌الهدی<sup>۱</sup>، دکتر الهام زارع<sup>۱\*</sup>، آتنا حکیم‌زاده<sup>۲</sup>، اسماء زال‌پور<sup>۲</sup>، فاطمه وکیلی<sup>۲</sup>، حنا آزاد<sup>۲</sup>، ریحانه عبادی‌فرد<sup>۲</sup>، راضیه محمدی چرمهینی<sup>۲</sup>، دکتر ملیحه نصیری<sup>۳</sup>

۱. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. کارشناس ارشد مامایی، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۰۷

## خلاصه

**مقدمه:** علائم ازوموتور دوران یائسگی به‌طور میانگین در ۷۵٪ زنان رخ می‌دهد. گرگرفتگی شایع‌ترین این علائم است. درمان‌های هورمونی، مؤثرترین روش درمانی برای درمان این علائم می‌باشند که با توجه به خطرات شناخته شده هورمون درمانی، بسیاری از پژوهشگران به بررسی تأثیر داروهای گیاهی برای بهبود علائم ازوموتور به‌ویژه گرگرفتگی پرداخته‌اند، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده بر روی اثربخشی انواع داروهای گیاهی بر گرگرفتگی انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه جهت یافتن مقالات مرتبط، جستجو در پایگاه‌های Scopus، Google scholar، PubMed، science direct، web of science و پایگاه‌های داده‌های ملی همچون بانک اطلاعات نشریات کشور (MagIran)، پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی کشور (SID)، پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران (IranDoc) و سامانه دانش گستر برکت (IranMedex) از ابتدای ژانویه ۲۰۰۵ تا ژانویه ۲۰۲۰ انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA (نسخه ۱۲/۲) و با استفاده از روش متاآنالیز، مدل اثرات تصادفی با هم ترکیب شدند.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر ۱۱ کارآزمایی بالینی با توجه به معیارهای ورود به متاآنالیز وارد شدند. در گروه گیاهان دارویی میانگین کاهش تعداد گرگرفتگی به‌میزان ۲/۴۱ دفعه (۱/۵۶- تا ۳/۲۷- CI: ۰/۹۵٪) کمتر از گروه کنترل بود که این میزان کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود (p<۰/۰۵). علاوه بر این در گروه گیاهان دارویی، شدت گرگرفتگی به‌میزان ۲۰/۲۸ درجه (۷۱/۷۰- تا ۲۲/۸۷- CI: ۰/۹۵٪) نسبت به گروه کنترل کمتر بود و این تفاوت از نظر آماری معنادار بود (p<۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** گیاهان دارویی حاوی فیتواستروژن‌ها، تأثیرات خوبی بر کاهش تعداد دفعات و شدت گرگرفتگی زنان یائسه دارند و می‌توانند درمان مناسبی برای درمان گرگرفتگی زنان یائسه باشند.

**کلمات کلیدی:** داروهای گیاهی، گرگرفتگی، متاآنالیز، یائسگی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: الهام زارع؛ مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.  
تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۵۵۳۷۶؛ پست الکترونیک: elhamzare@sbmu.ac.ir

## مقدمه

گرگرفتگی، زودرس‌ترین و مشکل‌سازترین عارضه برای زنانی است که به دوران یائسگی پا می‌گذارند. این عارضه که به‌صورت حرارت شدید در قسمت فوقانی بدن احساس می‌شود و می‌تواند ۳۰ ثانیه تا ۵ دقیقه به‌طول انجامد، سبب آشفتگی زنان در محیط کار، فعالیت‌های روزانه و اختلال در خواب شبانه می‌گردد (۱، ۲). این عارضه برای بیش از ۸۰٪ از زنان میانسال با فراوانی بین ۴-۵ بار و حتی تا ۲۰ بار در روز رخ می‌دهد (۳).

بر اساس پژوهش‌های انجام شده در آمریکا، ۴۹٪ زنان در سال‌های اول بعد از یائسگی و ۵۷٪ در حول و حوش یائسگی دچار گرگرفتگی می‌شوند (۴). شیوع گرگرفتگی در کشورهای غربی ۸۰-۷۰٪ و در ایران ۶۲/۵-۷۹/۹٪ گزارش شده است (۵).

گرگرفتگی، آزاردهنده‌ترین عارضه مرتبط با یائسگی می‌باشد که به‌طور ذاتی هیچ خطری برای سلامتی ندارد، اما موجب بی‌خوابی و مشکلاتی از قبیل اختلال در انجام فعالیت‌های روزانه، فعالیت‌های اجتماعی، اوقات فراغت، خلق‌وخو، تمرکز، ارتباط با دیگران و فعالیت جنسی می‌گردد و می‌تواند کیفیت و میزان رضایت‌مندی از زندگی را در زنان یائسه کاهش دهد، بنابراین پرداختن به این مسأله و درمان آن حائز اهمیت است (۶-۹).

مکانیسم گرگرفتگی به‌طور کامل شناخته نشده است، اما علت آن ممکن است کاهش استروژن باشد که باعث تغییر در انتقال دهنده‌های عصبی مغز و ایجاد بی‌ثباتی در تنظیم حرارت هیپوتالاموس شده و دما را افزایش می‌دهد (۱۰، ۱۱).

به‌طور کلی روش‌های درمانی گرگرفتگی به دو دسته عمده تقسیم می‌شود: دسته اول شامل هورمون درمانی جایگزینی و دسته دوم شامل استفاده از طب مکمل مانند طب سوزنی، هومئوپاتی و استفاده از داروهای گیاهی می‌باشد (۱۲).

شایع‌ترین درمان، هورمون‌درمانی است که در ۷۰-۸۰٪ موارد گرگرفتگی را کاهش می‌دهد، اما در مورد کاربرد طولانی‌مدت آن نگرانی فزاینده‌ای وجود دارد؛ یافته‌های اخیر کالج زنان و مامایی آمریکا حاکی از آن است که حوادث ناشی از هورمون درمانی نظیر بیماری قلبی،

سکته، آمبولی ریوی، سرطان پستان و زوال عقل بیشتر از مزایای آن است (۱۶-۱۳). برخی مطالعات نیز مخاطرات جدی را در مصرف کوتاه‌مدت هورمون‌درمانی مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطان رحم و پستان گزارش کرده‌اند (۱۶). علاوه بر این ۱۰٪ زنان ممنوعیت مصرف استروژن دارند، به‌همین دلیل انتخاب یک روش درمانی جایگزین از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۲، ۱۷).

یکی از روش‌های غیرهورمونی، استفاده از داروهای گیاهی<sup>۱</sup> است که ایمن‌تر بوده و عوارض جانبی کمتری نسبت به داروهای شیمیایی دارد.

مطالعات متعددی در زمینه تأثیر گیاهان دارویی مختلف (گیاه پنج‌انگشتی، گل ساعتی، سویا، سنبل‌الطیب، دانه کتان و ...) با استانداردهای دارویی متفاوت در درمان گرگرفتگی انجام شده است (۱۹-۲۵)، اما با توجه به نتایج مختلف این مطالعات، متدولوژی‌های متفاوت در انجام مطالعات و نبود مطالعه‌ای سیستماتیک با متدولوژی قوی و جامع و انجام متاآنالیز، مطالعه حاضر به شکل مرور سیستماتیک و متاآنالیز با هدف بررسی تأثیر داروهای گیاهی بر گرگرفتگی در زنان یائسگی انجام شد.

## روش کار

این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز که به‌منظور بررسی مطالعات انجام شده بر روی تأثیر گیاهان دارویی بر گرگرفتگی زنان یائسه انجام شد، شامل چند بخش از جمله: تعیین دقیق متغیر مورد مطالعه، نحوه جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها و تفسیر نتایج می‌باشد. یافته‌های این مطالعه بر اساس مطالعات انجام شده در داخل و خارج از کشور به‌دست آمد و از مقالات چاپ شده در مجلات معتبر داخلی و خارجی و با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، Web of Science، Google Scholar، Scopus و پایگاه‌های داده‌های ملی همچون بانک اطلاعات نشریات کشور (MagIran)، پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی کشور (SID)، پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران (IranDoc) و سامانه دانش گستر برکت

<sup>1</sup> Herbal medicine

پس از حذف ۱۸۳ مطالعات تکراری، ۲۰۴ مقاله به‌علت غیرمرتبط بودن عنوان و چکیده، ۱۴۰ مقاله به‌علت نداشتن معیارهای ورود، ۲۳ مورد به‌علت نداشتن گروه کنترل پلاسبو، ۱۵ مورد به‌علت پرداختن به سایر عوارض یائسگی، ۳ مطالعه به‌علت عدم کسب امتیاز مناسب از چکلیست ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی ورهاگن و ۲ مطالعه نیز به‌علت عدم پاسخ‌دهی نویسنده مسئول و عدم دسترسی به متن کامل مطالعه در هیچ یک از پایگاه‌های اطلاعاتی حذف شدند و در نهایت، ۱۱ مقاله که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، وارد مطالعه شدند. ارزیابی کیفیت مقالات توسط دو نویسنده به‌طور جداگانه با استفاده از چکلیست ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی ورهاگن بررسی شد. این چکلیست برای اولین بار توسط ورهاگن و همکاران (۱۹۹۸) پس از انجام یک دلفی دقیق با متخصصین ارزیابی مطالعات کارآزمایی بالینی طراحی و سپس صحت و دقت چکلیست تأیید شد (۴۴). این چکلیست حاوی ۸ سؤال با طیف سه گزینه‌ای "بله، خیر، نمی دانم" می‌باشد (جدول ۱).

(IranMedex) استفاده گردید. تمامی مطالعات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی سه‌سوکور که در زمینه تأثیر گیاهان دارویی بر درمان گرگرفتگی در دوران یائسگی انجام شده بود، بدون محدودیت زبانی از تاریخ ابتدای ژانویه ۲۰۰۵ تا دسامبر ۲۰۲۰ مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی مقالات توسط دو پژوهشگر مستقل مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت وجود چکیده مقالات برای دسترسی به فایل کامل با نویسنده مسئول مکاتبه شد. برای یافتن مقالات مرتبط در پایگاه‌های اطلاعاتی، کلیدواژه‌ها بر اساس مش انتخاب شدند و شامل hot flash, herbal treatment, herbal medicine, vasomotor symptoms, menopause OR AND بولین بود که با عملگرهای بولین AND و OR ترکیب شدند. به‌منظور دستیابی به حداکثر جامعیت جستجو، به‌صورت دستی منابع تمام مقالات نهایی مورد ارزیابی قرار گرفتند تا سایر مطالعات احتمالی نیز یافت شوند. ترتیب مراحل انجام بدین‌صورت بود که ابتدا از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی مربوطه و سایر منابع، ۵۸۱ مقاله استخراج و وارد نرم‌افزار End note شد و

جدول ۱- ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از چکلیست ورهاگن

| انجام intention-to-treat | اندازه‌گیری و ارزیابی پیامدهای اولیه | کورسازی گیرندگان خدمات | کورسازی ارائه‌دهنده خدمات درمانی | کورسازی ارزیابی کننده نتایج | مشخص بودن معیارهای ورود | مشابهت دو گروه در مشخصات پایه اصلی | تصادفی‌سازی و کورسازی درمان | نویسنده / سال / رفرنس            |
|--------------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| خیر                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | میرایی و همکار (۲۰۱۳) (۱۸)       |
| خیر                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | ناهیدی و همکاران (۲۰۱۲) (۱۹)     |
| خیر                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | ناهیدی و همکاران (۲۰۱۲) (۲۲)     |
| بله                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | عبدالهی و همکاران (۲۰۰۷) (۲۵)    |
| خیر                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | ناهیدی و همکاران (۲۰۱۱) (۲۴)     |
| خیر                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | ناهیدی و همکاران (۲۰۰۸) (۲۶)     |
| نمی‌دانم                 | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | سختاوت و همکار (۲۰۱۲) (۲۸)       |
| بله                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | باغداری و همکاران (۲۰۱۱) (۲۷)    |
| بله                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | داستانه‌ای و همکاران (۲۰۱۷) (۲۳) |
| نمی‌دانم                 | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | شهنازی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۰)     |
| بله                      | بله                                  | بله                    | بله                              | بله                         | بله                     | بله                                | بله                         | کریستین و همکاران (۲۰۱۹) (۲۱)    |

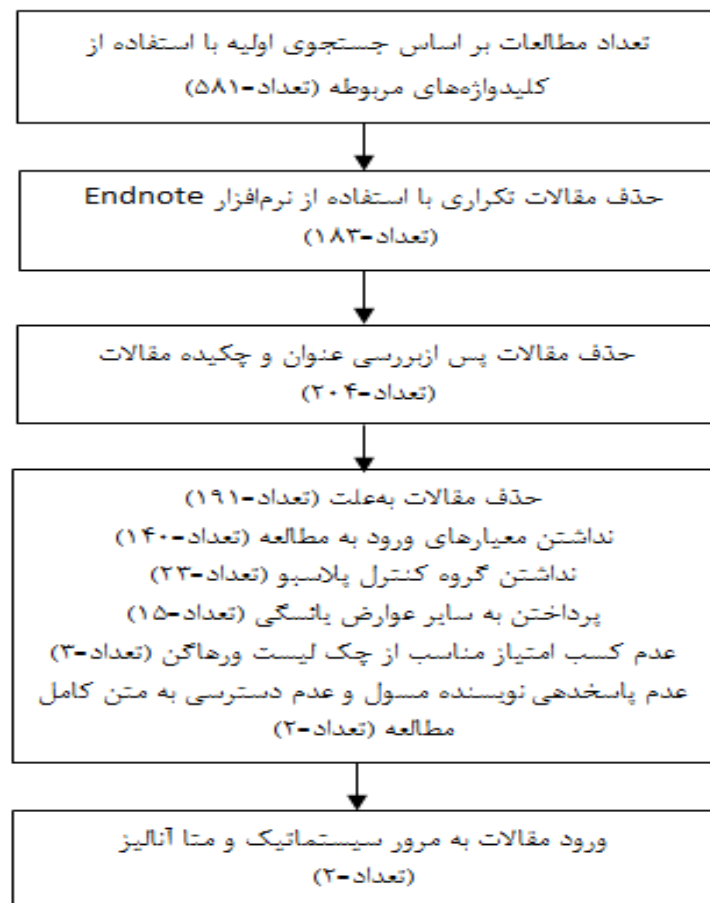
از آخرین قاعدگی آنها گذشته باشد، عدم دریافت داروهای هورمونی، عدم ابتلاء شرکت‌کنندگان به بیماری‌های مزمن مانند افسردگی، سرطان، اندومتریوز و

معیارهای ورود به مطالعه شامل: مقالات منتشر شده به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی سه‌سوکور دارای گروه کنترل پلاسبو، زنان یائسه که حداقل ۱ و حداکثر ۳ سال

نقص سیستم ایمنی، کاهش سطح استرادیول سرم زیر ۲۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و FSH بالاتر از ۴۰ واحد بر میلی‌لیتر و بیان گرگرفتگی به تفکیک شدت یا تعداد و ابزار صحیح سنجش تعداد و شدت گرگرفتگی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم گزارش نتایج لازم برای انجام مطالعه (انحراف معیار و میانگین)، انجام مطالعه به صورت نیمه‌تجربی یا دارا نبودن گروه کنترل پلاسبو، مطالعات مشاهده‌ای (کوهورت، مقطعی و مورد-شاهدی) و مطالعاتی که در آنها گروه کنترل داروهای هورمونی دریافت کرده بودند.

در نهایت تعداد ۱۵ مطالعه که همگی آنها مطالعات کارآزمایی‌های بالینی دوسوکور با گروه کنترل پلاسبو بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این مقالات جهت ارزیابی گرگرفتگی از دو معیار تعداد و شدت گرگرفتگی استفاده شده بود. تعداد به صورت تعداد دفعات بروز گرگرفتگی‌ها در یک شبانه‌روز بود. به منظور بررسی شدت گرگرفتگی در زنان یائسه، روش‌های گوناگونی

مورد استفاده قرار گرفته بودند، اما غالب مطالعات شدت گرگرفتگی را به ۴ درجه شدید، متوسط، خفیف و بدون گرگرفتگی تقسیم‌بندی کرده بودند و درصد افراد به تفکیک گروه کنترل و درمان در قبل و بعد از مداخله در هر یک از این گروه‌ها محاسبه گردیده بود. این روش با توجه به جامعیت در اکثر مطالعات، انتخاب شد. در این مرحله ابتدا فرمی مشتمل بر ۵ بخش طراحی شد. سپس داده‌های اساسی مورد نیاز مطالعه به منظور تجزیه و تحلیل، شامل داده‌های مربوط به نام نویسنده، نوع گیاه، سال انجام، محل انجام تحقیق، حجم نمونه، ویژگی کلی نمونه‌ها، نحوه سنجش داده‌ها، روش انجام مطالعه و هم‌چنین اطلاعاتی در مورد میانگین کاهش تعداد گرگرفتگی و درصد کاهش شدت گرگرفتگی‌ها جمع‌آوری شد. بر اساس توضیحات ارائه شده طی جستجو تا انتهای دسامبر ۲۰۲۰ تعداد ۱۱ مقاله یافت شد و وارد مرحله متاآنالیز شدند (شکل ۱).



شکل ۱- فلوجارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز (بر اساس چک‌لیست پریسما)

بررسی، در ۲ مورد گیاه انیسوم (بادیان)، ۳ مورد لیکوریس (گیاه شیرین بیان)، ۱ مورد ویتاگنوس (پنج انگشت)، ۱ مورد کوهوش سیاه، ۱ مورد فلفل قرمز، ۱ مورد دانه کتان، ۱ مورد گل مغربی و ۱ مورد والرین (سنبل الطیب) جهت درمان گرگرفتگی در مقایسه با پلاسبو به کار رفته بود. در تمام مطالعات از گروه کنترل پلاسبو استفاده شده بود. در این مطالعات جهت بررسی کارایی فرآورده‌های گیاهی در درمان گرگرفتگی از دو معیار تعداد و شدت گرگرفتگی استفاده شده بود. مطالعات در فاصله سال‌های ۲۰۱۹-۲۰۰۷ انجام گرفته بودند و حجم کل نمونه‌های مورد بررسی، ۷۵۲ بود. مشخصات کل نمونه‌ها در جدول ۲ بیان شده است.

مطالعات با توجه به تعداد نمونه و میانگین و انحراف معیار با هم ترکیب شدند. جهت ارزیابی ناهمگنی مطالعات از آزمون کوکران و شاخص  $I^2$  و با توجه به وجود ناهمگنی در مطالعات از مدل اثرات تصادفی برای ترکیب مطالعات استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA (نسخه ۱۱/۲) انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

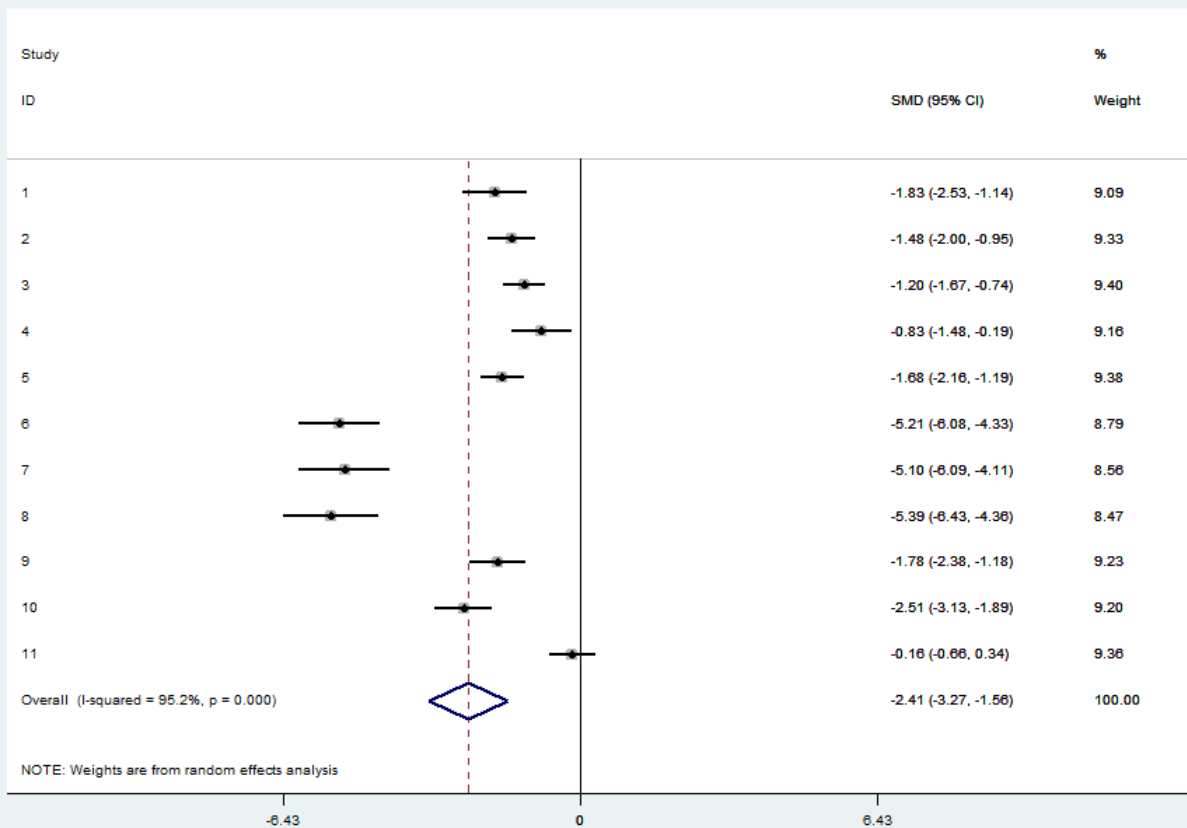
پس از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی به‌روش جستجو در عناوین، ۵۸۱ مقاله انتخاب شد و طی مرور سیستماتیک و ارزیابی نهایی، ۱۱ مطالعه وارد مرحله متاآنالیز شدند (شکل ۱). از مجموع ۱۱ نمونه مورد

جدول ۲- مشخصات نمونه‌های تحت مطالعه

| مدت درمان (هفته) | دوز مصرفی روزانه                          | حجم نمونه | نوع گیاه    | نویسنده/ سال/ رفرنس             |
|------------------|---|-----------|-------------|---------------------------------|
| ۸                | ۳ کپسول حاوی ۲۵۵ میلی‌گرم ریشه گیاه       | ۶۸        | سنبل‌الطیب  | میرایی و همکاران (۲۰۱۳) (۱۸)    |
| ۴                | ۳ کپسول حاوی حاوی ۳۳۰ میلی‌گرم گیاه       | ۷۲        | بادیان رومی | ناهدی و همکاران (۲۰۱۲) (۱۹)     |
| ۸                | ۳ کپسول حاوی حاوی ۳۳۰ میلی‌گرم عصاره گیاه | ۹۰        | شیرین‌بیان  | ناهدی و همکاران (۲۰۱۲) (۲۲)     |
| ۱۲               | ۳ کپسول حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم پودر گیاه       | ۵۳        | شیرین‌بیان  | عبداللهی و همکاران (۲۰۰۷) (۲۵)  |
| ۴                | ۳ کپسول حاوی ۳۳۰ میلی‌گرم ریشه گیاه       | ۶۸        | شیرین‌بیان  | ناهدی و همکاران (۲۰۱۱) (۲۴)     |
| ۴                | ۳ کپسول حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم عصاره گیاه      | ۷۲        | بادیان      | ناهدی و همکاران (۲۰۰۸) (۲۶)     |
| ۴                | ۴۰ قطره                                   | ۴۶        | پنج‌انگشت   | سختوت و همکاران (۲۰۱۲) (۲۸)     |
| ۶                | ۲ کپسول حاوی ۲۰ میلی‌گرم گیاه             | ۶۲        | دانه‌کتان   | باغداری و همکاران (۲۰۱۱) (۲۷)   |
| ۴                | دو کپسول حاوی ۱ گرم گیاه                  | ۹۰        | گل‌مغربی    | داستانهای و همکاران (۲۰۱۷) (۲۳) |
| ۸                | کپسول حاوی ۶/۵ میلی‌گرم ریشه گیاه         | ۸۴        | کوهوش سیاه  | شهنازی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۰)    |
| ۴                | ۱۵ قطره از افشره گیاه در سه دوز منقسم     | ۴۰        | فلفل قرمز   | کریستین و همکاران (۲۰۱۹) (۲۱)   |

افقی برای هر مطالعه فاصله اطمینان ۹۵٪ را نشان می‌دهد. علامت لوزی اختلاف میانگین استاندارد شده کلی و فاصله اطمینان آن را برای ترکیب مطالعات نشان می‌دهد. مقدار اختلاف میانگین استاندارد شده بین دو گروه گیاهان دارویی و گروه کنترل ۲/۴۱- (۱/۵۶- تا ۳/۲۷- CI: ۰/۹۵) بود و بین دو گروه آماری معنی‌داری وجود داشت ( $p=0/000$ ,  $Z=5/52$ ) که نشان‌دهنده بهبود تعداد دفعات گرگرفتگی در گروه گیاهان دارویی است.

یافته‌های ۱۱ مطالعه در متاآنالیز با هم ترکیب شدند. در مورد متغیر تعداد گرگرفتگی با توجه به این که (مجذور  $I$ -SQUARED  $I$  بیش از ۵۰٪ بود (۰/۹۵/۲) و بین داده‌ها ناهمگنی وجود داشت، برای ادغام داده‌ها از روش اثرات تصادفی به‌جای اثر ثابت استفاده شد. این روش میزان اختلاف میانگین هر مطالعه و میزان اختلاف میانگین ترکیب شده و فاصله اطمینان آنها را نشان می‌دهد. در سمت راست نمودار ۱، وزن هر مطالعه در مقدار ترکیب شده نهایی نشان داده شده است. خطوط



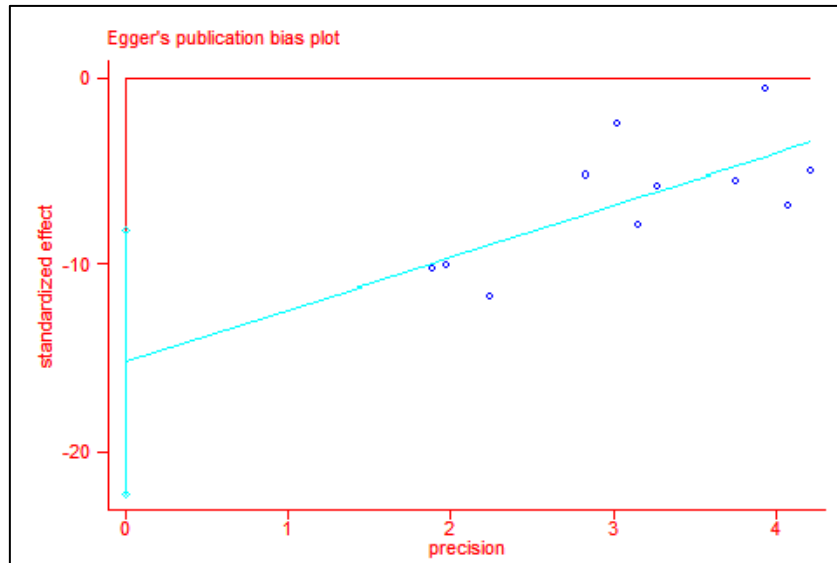
نمودار ۱- نمودار انباشت تأثیر داروهای گیاهی بر تعداد دفعات گرگرفتگی زنان یائسه بر اساس مدل اثر تصادفی

برای بررسی سوگیری انتشار از نمودار و آزمون ایگر استفاده شد که بر اساس نتایج این آزمون، برای این متآنالیز سوگیری انتشار وجود داشت ( $p=0/001$ )، جدول (۲).

جدول ۱- آزمون ایگر برای بررسی احتمال سوگیری انتشار مطالعات

| Std_Eff       | Coef                 | Std. Err   | T             | P> t  | (فاصله اطمینان ۹۵٪) |
|---------------|----------------------|------------|---------------|-------|---------------------|
| (ضرایب مدل)   | (ضریب استاندارد شده) | خطای معیار | (آماره آزمون) |       |                     |
| Slope (شیب)   | ۲/۷۹                 | ۰/۹۶       | ۲/۸۹          | ۰/۰۱۸ | ۰/۶۰-۴/۹۸           |
| Bias (سوگیری) | -۱۵/۲۲               | ۳/۱۱       | -۴/۸۸         | ۰/۰۰۱ | -۸/۱۹-(-۲۲/۲۷)      |

نمودار ۲، نمودار ایگر برای ارزیابی احتمال سوگیری انتشار در مطالعات مربوط به تأثیر داروهای گیاهی بر تعداد دفعات گرگرفتگی را نشان می‌دهد.

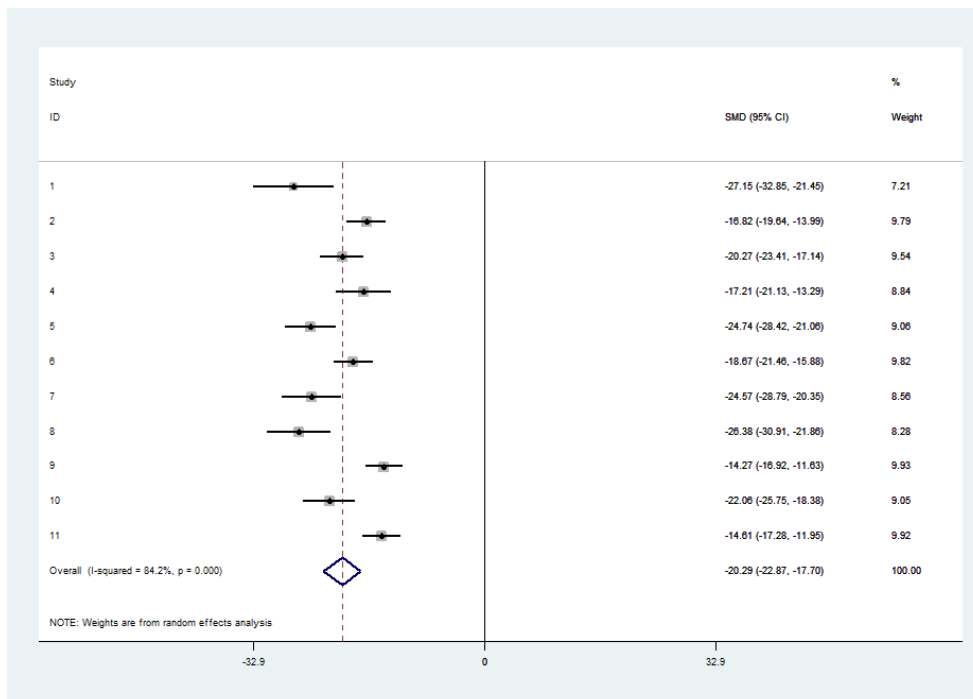


نمودار ۲- نمودار بررسی سوگیری انتشار ایگر

روش اثرات تصادفی به جای اثر ثابت استفاده شد. اختلاف میانگین استاندارد شده بین دو گروه ۲۰/۲۸- (۰/۹۵ CI: -۲۲/۸۷ تا -۷۱/۷۰) بود و بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۰۰)،  $Z=۱۵/۳۷$  که بهبود شدت گرگرفتگی در گروه مداخله را نشان می‌داد (نمودار ۳).

با توجه به وجود سوگیری انتشار، برای اصلاح داده‌ها از روش آنالیز پر و خالی (Trim and Fill analysis) استفاده شد. بر اساس این روش، داده‌ها و نتایج ادغام تغییری نکرد.

در مورد متغیر شدت گرگرفتگی، با توجه به این که I-SQUARED (مجذور I) بیش از ۵۰٪ بود (۰/۸۴/۲) و بین داده‌ها ناهمگنی وجود داشت، برای ادغام داده‌ها از



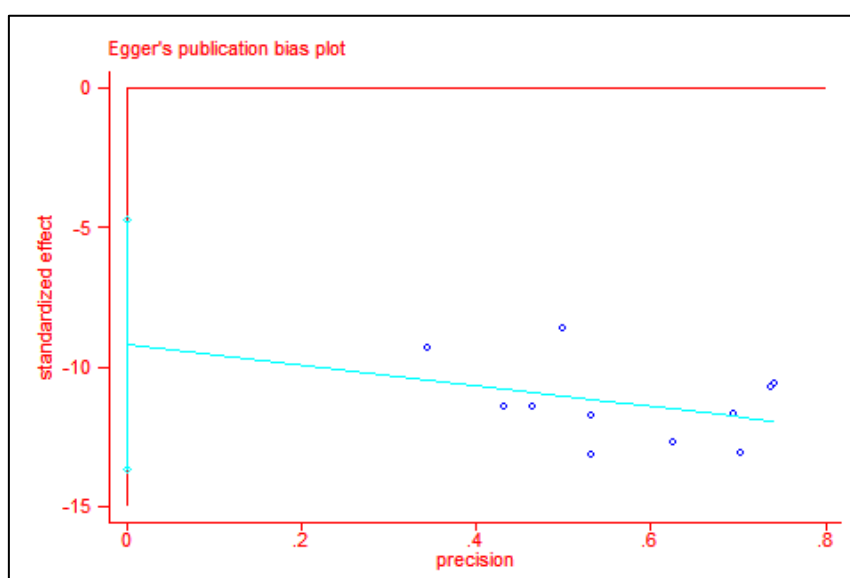
نمودار ۳- نمودار انباشت تأثیر داروهای گیاهی بر شدت گرگرفتگی زنان یائسه بر اساس مدل اثر تصادفی

برای بررسی سوگیری انتشار از نمودار و آزمون ایگر استفاده شد که بر اساس نتایج این آزمون، برای این متآنالیز سوگیری انتشار وجود نداشت ( $p=0/001$ )، جدول ۳).

جدول ۲- آزمون ایگر برای بررسی احتمال سوگیری انتشار مطالعات

| Std_Eff       | Coef                 | Std. Err     | t             | P> t  | فاصله اطمینان ۹۵٪ |
|---------------|----------------------|--------------|---------------|-------|-------------------|
| (ضرایب مدل)   | (ضریب استاندارد شده) | (خطای معیار) | (آماره آزمون) |       |                   |
| Slope (شیب)   | -۳/۶۷                | ۳/۳۷         | -۱/۰۹         | ۰/۳۰۴ | -۱۱/۳۱-۳/۹۵       |
| Bias (سوگیری) | -۹/۲۱                | ۱/۹۸         | -۴/۶۴         | ۰/۰۰۱ | -۴/۷۲-(-۱۳/۹۶)    |

نمودار ۴، نمودار ایگر برای ارزیابی احتمال سوگیری انتشار در مطالعات مربوط به تأثیر داروهای گیاهی بر شدت گرگرفتگی را نشان می‌دهد.



نمودار ۴- نمودار بررسی سوگیری انتشار ایگر

## بحث

سنجش داده‌ها، روش انجام مطالعه و همچنین اطلاعاتی در مورد میانگین کاهش تعداد گرگرفتگی و درصد کاهش شدت گرگرفتگی‌ها جمع‌آوری شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف گیاهان دارویی حاوی فیتواستروژن، تأثیر چشم‌گیری در درمان گرگرفتگی‌های دوران یائسگی داشته است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تعداد گرگرفتگی‌ها با مصرف داروهای گیاهی مورد استفاده به‌طور چشمگیری کاهش داشته است ( $p<0/05$ ). میزان بهبود شدت گرگرفتگی‌ها نیز در تمام زیرگروه‌های شدت در گروه زنان یائسه دریافت‌کننده درمان‌های دارویی اعم از شدید ( $p=0/021$ )، متوسط ( $p=0/037$ )، خفیف ( $p=0/012$ ) و

در مطالعه حاضر به‌طورکلی، ۱۱ مطالعه و ۸ نوع گیاه دارویی مختلف از جمله شیرین‌بیان (۳ مورد)، کوهوش سیاه (۱ مورد)، گل‌مغربی (۱ مورد)، پنج‌انگشت (۱ مورد)، سنبل‌الطیب (۱ مورد)، بادیان (۲ مورد)، دانه‌کتان (۱ مورد) و فلفل قرمز (۱ مورد) مورد بررسی قرار گرفتند. کل حجم نمونه مورد بررسی ۷۵۲ نفر و متغیرهای مورد بررسی، تعداد و شدت گرگرفتگی در زنان یائسه در دو گروه مداخله (گیاهان دارویی) و گروه کنترل (پلاسبو) بود. این روش با توجه به جامعیت در اکثر مطالعات انتخاب شد. سپس داده‌های اساسی مورد نیاز مطالعه اعم از نام نویسنده، نوع گیاه، سال، محل انجام تحقیق، حجم نمونه، ویژگی کلی نمونه‌ها، نحوه



(۲۰۰۷) که به بررسی تأثیر گیاه پنج‌انگشت بر شدت و تعداد گرگرفتگی‌های دوران یائسگی زنان پرداختند، اختلاف آماری معناداری پس از یک ماه درمان گزارش شد (۳۰). تقی‌زاده و همکاران (۲۰۰۶) تأثیر گیاه پنج‌انگشت را بر عوارض زودرس یائسگی مورد بررسی قرار داده و نشان دادند بیشترین تغییرات به‌وجود آمده پس از مداخله، مربوط به دو عارضه گرگرفتگی و تعریق شبانه بود (۳۱). اثر فیتواستروژن‌های پنج‌انگشت نیز در دو مطالعه فوق همسو با نتایج مطالعه حاضر بود که با توجه به اطلاعاتی که در مورد این گیاه وجود دارد، می‌توان اثربخشی آن را به تعلق داشتن این گیاه به دسته فیتواستروژن‌ها دانست که می‌تواند به‌طور مستقیم بر روی محور هیپوفیز-هیپوتالاموس اثر گذاشته و منجر به تخفیف علائم یائسگی گردد (۳۲).

#### گیاه سنبل‌الطیب (Valerian root):

مطالعه میرایی و همکار (۲۰۱۳) نشان داد مصرف روزانه ۲۵۵ میلی‌گرم سنبل‌الطیب به‌مدت ۸ هفته سبب کاهش معنی‌دار میانگین شدت گرگرفتگی‌ها در زنان یائسه می‌شود ( $p < 0.01$ ) (۱۸). این گیاه به‌دلیل داشتن خاصیت فیتواستروژنی، عملکردی شبیه به آگونیست استروژن دارد و از این طریق موجب کنترل علائم یائسگی می‌شود (۳۳).

#### گیاه کوهوش سیاه (Black cohosh):

در مطالعه شهنازی و همکاران (۲۰۱۳) مشخص شد مصرف روزانه ۶/۵ میلی‌گرم عصاره ریشه خشک کوهوش سیاه به‌صورت یک‌بار در روز بعد از شام به‌مدت ۸ هفته در مقایسه با پلاسبو سبب کاهش قابل توجه شدت علائم وازوموتور و تعداد گرگرفتگی‌ها می‌شود ( $p < 0.01$ ) (۲۰).

لیچ و همکاران (۲۰۱۲) نیز در مطالعه خود به‌روشنی مرور سیستماتیک و متاآنالیز، اختلاف آماری معناداری بین کوهوش سیاه و هورمون درمانی در کاهش تعداد و شدت گرگرفتگی‌های روزانه زنان یائسه نسبت به گروه کنترل مشاهده کردند (۳۴). نتایج مطالعه فوق، کارایی کوهوش سیاه را در تخفیف گرگرفتگی‌های دوران یائسگی نشان داد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.

بدون گرگرفتگی ( $p = 0.040$ )، نسبت به گروه کنترل (دریافت‌کننده پلاسبو) از نظر آماری معنادار بود.

#### گیاه شیرین‌بیان (Licorice یا Glycyrrhiza glabra):

سه مطالعه در زمینه شیرین‌بیان انجام شده بود که نتایج حاصل از این مطالعات تأثیر این گیاه را بر کاهش تعداد و شدت گرگرفتگی در زنان باردار نشان دادند ( $p < 0.05$ ) (۲۲، ۲۴، ۲۵). همچنین در مطالعه عبدالهی و همکاران (۲۰۰۷) کاهش قابل توجهی در سطح سرمی FSH در زنان دریافت‌کننده شیرین‌بیان مشاهده شده بود که از نظر آماری نیز معنادار بود ( $p < 0.001$ ) (۲۵).

گیاه شیرین‌بیان حاوی ایزوفلانوئیدهای گلابریدین، گلیسروروفلون، گلابرن، گلابرول، فورمونوتین و ایزولیکوپریتین می‌باشد که منجر به خاصیت شبه‌استروژنی این گیاه می‌شوند. نتایج مطالعه منتهی و همکاران (۲۰۱۱) همانند نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شیرین‌بیان در درمان گرگرفتگی‌های زنان یائسگی می‌تواند مؤثر باشد و اثری مشابه درمان جایگزینی هورمونی (HRT)<sup>۱</sup> دارد. در مطالعه منتهی، اثربخشی شیرین‌بیان در کاهش شدت، مدت و تعداد گرگرفتگی به ترتیب از هفته سوم، چهارم و هشتم آغاز شد و با افزایش مدت زمان مصرف تا هفته ۱ پس از درمان، اثربخشی افزایش و پس از آن اثربخشی یکسان بود (۲۹).

#### گیاه بادیان (انیسون Pimpinella anisum):

در زمینه انیسون، ۲ مطالعه انجام گرفته بود که نتایج حاصل از این مطالعات نشان دادند که گیاه بادیان بر کاهش تعداد و شدت گرگرفتگی مؤثر است ( $p < 0.001$ ) (۱۹، ۲۶). مطالعات بیان داشته‌اند که انیسون دارای خاصیت فیتواستروژنیک بوده و می‌تواند در بهبود عوارض و اختلالات ناشی از یائسگی مؤثر باشد (۲۶).

#### گیاه پنج‌انگشت (vitagnus):

در مطالعه سخاوت و همکار (۲۰۱۲) گیاه پنج‌انگشت در کاهش شدت، مدت و دفعات گرگرفتگی تأثیرگذار بود، اما از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با پلاسبو نداشت ( $p < 0.05$ ) (۲۸). در مطالعه کاظمیان و همکاران

<sup>1</sup> Hormone replacement therapy

### گل مغربی (Evening primrose):

مطالعه دستانه‌ای و همکاران (۲۰۱۷) مشخص کرد استفاده از گیاه گل مغربی تأثیر به‌سزایی در کاهش شدت، مدت و دفعات گرگرفتگی در گروه گل مغربی در مقایسه با دارونما دارد ( $p < 0.001$ ) (۲۳). گیاه گل مغربی که در مطالعات تأثیر به‌سزایی در کاهش شدت، مدت و دفعات گرگرفتگی در مقایسه با دارونما داشته است، از خانواده پاناته‌آ می‌باشد و حاوی مقادیری از اسیدهای چرب ضروری شامل اسید لینولئیک و اسید گامالیئولئیک است که در تعدیل علائم وازوموتور نقش به‌سزایی دارند (۳۵).

### دانه کتان (Flaxseed):

در مطالعه باغداری و همکاران (۲۰۱۱) مصرف دانه کتان به مدت ۶ هفته، منجر به کاهش تعداد دفعات و شدت گرگرفتگی‌های روزانه در زنان یائسه گروه مداخله در مقایسه با زنان گروه کنترل شد که از نظر آماری نیز معنادار بود ( $p < 0.001$ ). این مطالعه مشخص کرد مصرف پودر دانه کتان می‌تواند در کاهش علائم وازوموتور به‌ویژه در بیماران با علائم وازوموتور متوسط سودمند باشد (۲۷).

دانه کتان سرشار از اسید آلفا لینولیک و مقادیری از فیتوکمیکال، فیبر رژیمی و پروتئین می‌باشد (۳۶). همچنین لیگنان‌های موجود در دانه کتان می‌تواند فعالیت  $p450$  (تسریع‌کننده تبدیل آندروژن به استروژن) را افزایش داده و فعالیت ۱۷-بتائیدروکسی استروئید دهیدروناز (آنزیم تعادل بین استرادیول و استروژن) را نیز تعدیل کند (۳۷).

### لفل قرمز مالاکوتا (malagueta peppers fruits of *Capsicum frutescens* L, Solanaceae):

مقاله کریستین و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد مصرف فلفل مالاکوتا به شکل قطره به مدت ۴ هفته تعداد دفعات و شدت گرگرفتگی‌ها و علائم ثانویه را کاهش می‌دهد، همچنین می‌تواند سطح فعالیت (اجتماعی، فیزیکی یا ذهنی) و کیفیت زندگی را در زنان یائسه بهبود بخشد (۲۱).

در مطالعه عبدنژاد و همکار (۲۰۲۰) که به شکل مرور سیستماتیک انجام شد، مشخص شد که شواهد متقاعد کننده‌ای از اثربخشی گیاهان دارویی که جزء گروه فیتواستروژن‌ها یا لیگنان‌ها می‌باشند مانند شیرین‌بیان، پنج‌انگشت، سویا، شبدر قرمز، دانه کتان، مریم‌گلی، گل ساعتی، سنبل‌الطیب، گل راعی و روغن گل مغربی می‌توانند بر کاهش شدت و مدت گرگرفتگی تأثیرگذار باشند (۳۸).

همچنین در مرور سیستماتیک غضنفرپور و همکاران (۲۰۱۶) اشاره شد که انیسون، شیرین‌بیان، سویا، کوهوش سیاه، شبدر قرمز، گل پامچال، بذر کتان و سنبل‌الطیب می‌توانند گرگرفتگی زنان یائسه را تسکین دهند (۳۹).

در مرور سیستماتیک حیدری و همکاران (۲۰۱۴) گیاهان دارویی حاوی فیتواستروژن، تأثیر بسیار خوبی بر کاهش تعداد دفعات و شدت گرگرفتگی زنان یائسه داشته و انتخاب مناسبی برای درمان گرگرفتگی زنان یائسه، به‌جای هورمون درمانی جایگزینی می‌باشند (۴۰). طب سنتی و گیاه‌درمانی، یکی از سرمایه‌های ارزشمند پزشکی در ایران است و ایران جزء سه کشوری است که فلسفه و میراث ارزشمندی از این نظر دارد (۴۱). مصرف گیاهان دارویی طی چند سال گذشته به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است و حدود نیمی از مردم آمریکا جهت پیشگیری و درمان بیماری‌ها از گیاهان دارویی استفاده می‌کنند (۴۲). در سال ۱۹۵۴، ۵۳ گیاه به‌عنوان گیاهان دارویی با خاصیت استروژنی معرفی شدند و در سال ۱۹۷۵ تعداد آنها به ۳۰۰ گیاه رسید. در بین این گیاهان، ایزوفلاونوئیدها به‌عنوان معمولی‌ترین ترکیبات استروژنی شناسایی شده هستند. گونه‌ای دیگر از گیاهان دارویی، گیاهان دارای خاصیت فیتواستروژنیک هستند که در گیاهان مختلفی از جمله غلات، گیاهان خانواده نخود و علوفه‌ها وجود دارند.

ایزوفلاونوئیدها معمولاً محدود به گیاهان خانواده نخود هستند و بالاترین میزان غلظت آنها در دانه‌های سویا و محصولات مواد غذایی حاوی سویا و پروتئین سویا است. لیگنان‌های گیاهی نیز که پیشتازهای ترکیبات استروژنی ضعیف در پستانداران هستند، بعداً به فیتواستروژن‌ها

ولی تاکنون متآنالیزی در این زمینه بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی سه‌سوکور دارای گروه کنترل پلاسبو صورت نگرفته است، علاوه بر این در مطالعه حاضر برای بررسی کیفیت مطالعات از چک‌لیست ارزیابی کیفیت مطالعات ورهاگن استفاده شد. همچنین در این مطالعه مقدار و مدت مصرف گیاهان دارویی در مطالعات مختلف، ذکر شده و بررسی گرگرفتگی به هر دو روش تعداد دفعات و شدت مورد بررسی قرار گرفت که از نقاط قوت مطالعه حاضر به حساب می‌آیند.

اکثر مقالات انجام شده در زمینه تأثیر گیاهان دارویی بر گرگرفتگی زنان یائسه دارای اثربخشی مثبت بودند که شاید به این دلیل باشد که احتمال انتشار مقالات با اثربخشی مثبت بیشتر است که خود این مسئله باعث افزایش سوگیری انتشار می‌گردد و می‌تواند یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر باشد. از سوی دیگر، یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه حاضر، بررسی مطالعاتی بود که اثربخشی داروهای گیاهی در مقابل پلاسبو را در کاهش گرگرفتگی زنان یائسه نشان می‌دادند، لذا در مطالعات آینده می‌توان، اثربخشی داروهای گیاهی در مقایسه با گروه درمان‌های هورمونی جایگزین و یا سایر روش‌های تسکین‌دهنده گرگرفتگی مورد بررسی قرار داد.

### نتیجه‌گیری

گیاهان دارویی فیتواستروژن‌ها، تأثیر بسیار خوبی بر کاهش تعداد دفعات و شدت گرگرفتگی زنان یائسه دارند و می‌توانند انتخاب مناسبی برای کاهش تعداد دفعات و شدت گرگرفتگی زنان یائسه باشند.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جهت تأمین اعتبار مالی پروژه تشکر و قدردانی می‌شود.

تبدیل می‌شوند. لیگنان‌ها تقریباً در غلات، سبزیجات و با غلظت‌های زیادتری در دانه‌های روغنی (به‌ویژه دانه کتان) وجود دارند (۳۴). فیتواستروژن‌ها، کاهش‌دهنده خطر بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطان‌های پستان و آندومتر، پوکی استخوان، برطرف‌کننده علائم وازوموتور ناشی از یائسگی به‌ویژه گرگرفتگی و بهبود دهنده حافظه، خلق و الگوهای خواب می‌باشند. پایین بودن شیوع بیماری‌های قلبی - عروقی در بخشی از مردم آسیا که از رژیم غذایی حاوی مقادیر زیادی فیتواستروژن استفاده می‌کنند، اثرات حفاظتی فیتواستروژن‌ها را نشان می‌دهد (۴۲). امروزه مطالعات مشاهده‌ای و تجربی بسیاری پیشنهاد کرده‌اند که رژیم‌های غذایی سرشار از گیاهان با خاصیت فیتواستروژنیک، اثرات محافظتی خوبی در برابر حالت‌های وابسته به استروژن مانند یائسگی، پیری، قدرت درک و حافظه و همچنین بیماری‌های مرتبط با استروژن مانند سرطان‌های پستان و پروستات، پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی - عروقی دارند. نحوه عمل فیتواستروژن‌ها در سندرم یائسگی به‌درستی مشخص نیست، اما به‌نظر می‌رسد بافت هدف، نوع گیرنده‌ها و غلظت استروژن درون‌زاد از جمله عواملی هستند که فعالیت فیتواستروژن‌ها را در سطح سلولی تحت تأثیر قرار می‌دهند. علاوه بر آثار فیتواستروژن‌ها که از طریق اتصال به گیرنده‌های استروژنی اعمال می‌شود، فعالیت‌های غیر گیرنده‌ای این ترکیبات مانند اثر آنتی‌اکسیدانی یا مهار آنزیمی نیز ممکن است در بروز اثرات درمانی آنها دخیل باشد (۳۴).

یکی از مهم‌ترین اهداف مطالعات متآنالیز، فراهم آوردن یک نتیجه دقیق و معتبر، به‌دلیل افزایش حجم نمونه ناشی از ترکیب مطالعات مختلف و در نتیجه کاهش فاصله اطمینان این اندازه‌ها و حل مشکلات ناشی از نتایج بحث‌انگیز مطالعات گذشته است (۴۳). مطالعات متعددی با موضوع بررسی اثر فیتواستروژن‌ها در علائم متعدد یائسگی و از جمله گرگرفتگی انجام شده است،

1. Aidelburger P, Schauer S, Grabein K, Wasem J. Alternative methods for the treatment of post-menopausal troubles. *GMS health technology assessment* 2012; 8.
2. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecologic and obstetric investigation* 2007; 64(4):204-7.
3. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *American journal of epidemiology* 2004; 159(12):1189-99.
4. Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. lippincott Williams & wilkins; 2005.
5. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Viganó P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertility and sterility* 2003; 79(5):1112-7.
6. Moghadam R, Ozgoli G, Molayi B, Majid H, Soori H, Ghanati K. Effect of omega3 on vasomotor disorders in menopausal women. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2012; 15(1):116-26.
7. Menati L, Khaleghinezhad K, Tadayon M, Siahpoosh A. Evaluation of contextual and demographic factors on licorice effects on reducing hot flashes in postmenopause women. *Health care for women international* 2014; 35(1):87-99.
8. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, Grothaus LC, LaCroix AZ, Nekhlyudov L, et al. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. *Maturitas* 2009; 62(3):306-10.
9. Stahl SM. Vasomotor symptoms and depression in women, part I. Role of vasomotor symptoms in signaling the onset or relapse of a major depressive episode. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(1):11-2.
10. Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of hot flashes. *The journal of supportive oncology* 2006; 4(7):315-20.
11. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF. Hot flushes. *The Lancet* 2002; 360(9348):1851-61.
12. Taghizadeh Z, Rezaeipour A, Kazemnejad A, Mirsaeidi Z. The study of the effect of vitex agnus-castus on the early menopausal complications in menopausal women. *Hayat* 2006; 12(1):67-76.
13. Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *British Menopause Society Journal* 2006; 12(1):7-11.
14. Guttuso Jr T, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(2):337-45.
15. Elkind-Hirsch K. Cooling off hot flashes: uncoupling of the circadian pattern of core body temperature and hot flash frequency in breast cancer survivors. *Menopause* 2004; 11(4):369-71.
16. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2006; 145(12):869-79.
17. Andrikoula M, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric* 2009; 12(1):3-15.
18. Mirabi P, Mojab F. The effects of valerian root on hot flashes in menopausal women. *Iranian journal of pharmaceutical research* 2013; 12(1):217.
19. Nahidi F, Kariman N, Simbar M, Mojab F. The study on the effects of Pimpinella anisum on relief and recurrence of menopausal hot flashes. *Iranian journal of pharmaceutical research* 2012; 11(4):1079.
20. Shahnazi M, Nahae J, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Bayatipayan S. Effect of black cohosh (*cimicifuga racemosa*) on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Journal of caring sciences* 2013; 2(2):105.
21. da Silva Andrade DC, Carmona F, Angelucci MA, Martinez EZ, Pereira AM. Efficacy of a Homeopathic medicine of capsicum frutescens L.(Solanaceae) in the treatment of hot flashes in menopausal women: A phase-2 randomized controlled trial. *Homeopathy* 2019; 108(02):102-7.
22. Nahidi F, Zare E, Mojab F, Alavi-Majd H. Effects of licorice on relief and recurrence of menopausal hot flashes. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR* 2012; 11(2):541.
23. Motaghi Dastenaie B, Safdari F, Jafarzadeh L, Raisi Dehkordi Z, Taghizadeh M, Nikzad M. The effect of Evening Primrose on hot flashes in menopausal women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(10):62-8.
24. Nahidi F, Zare E, Mojab F, Alavi MH. The effect of Licorice root extract on hot flashes in menopause. *Pejouhandeh: Bimonthly Research Journal* 2011; 16(1):11-17
25. Abdolahi F, Azadbakht M, Shabankhani B, Rezaie Abhari F, Moslemizadeh N. Effect of aqueous Glycyrrhiza globra extract on menopausal symptoms. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2007; 16(56):75-82.
26. Nahidi F, Taherpour M, Mojab F. Effects of Anise abstract on menopausal hot flashes. *Pajouhandeh Journal* 2008; 13(3):167-73.
27. Baghdari N, Akbari A, Ayati S, Emami A, Esmaeili H. Effect of powder of flaxseed on hot flashes in women at the climacteric. *Iran J Obstet, Gynecol Infertil* 2011;14(1):37-47.

28. Sekhavat L, Dehghani Firouzabadi R. Effect of soya protein on symptoms of hot flash in menopausal women in Yazd, Iran. *Iran J Obstet, Gynecol Infertil* 2012; 15(6):10-15.
29. Menati L, Siyahpoush A, Tadayon M. Clinical evaluation of the effect of liquorice plant Brggrgftgy postmenopausal women in a randomized, double-blind comparison with hormone therapy. *Medical Journal of medical university of ahvaz* 2011; 9(2):157-67.
30. Kazemian A, Banaian S, Parvin N, Delaram M. The effect of valerian on hot flash in menopausal women. *Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences*. 2006; 8(2):35-40.
31. Taghizadeh Z, Rezaeipur A, Kazemnejad A, Mirsaedi Z. Effect of Vitex agnus on Premature Menopause Symptoms. *Hayat: J Facult Nurs Midwif Tehran Univ Med Sci* 2006; 12(1):67-76.
32. Boroomandfar KH, Kazemiyani A, Safdari F, Delaram M, Nooriyan K. Effect of Vitex on hot flash of menopausal women referred to health center of Isfahan. *Journal of Birjand University of Medical Sciences* 2007; 14(03).
33. Jenabi E, Shobeiri F, Hazavehei SM, Roshanaei G. The effect of Valerian on the severity and frequency of hot flashes: a triple-blind randomized clinical trial. *Women & health* 2018; 58(3):297-304.
34. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(9).
35. Kleijnen J. Evening primrose oil. *BMJ* 1994; 309(6958):824-5.
36. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rosier A, Shmueli A, Tanos V, Schenker JG. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997; 4(2):89-94.
37. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E, et al. 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):318-25.
38. Abdnezhad R, Simbar M. A review of the effective herbal medicines on hot flashes in menopausal women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(8):107-19.
39. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Abdollahian S, Roudsari RL. The efficacy of Iranian herbal medicines in alleviating hot flashes: A systematic review. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2016; 14(3):155.
40. Heydari L, Suhrabi Z, Sayehmiri F, Sayehmiri K. Effect of herbaceous medicines effective in hot flashes of menopause women: a systematic review and meta-analysis in Iran. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(109):16-25.
41. Ernst E. The efficacy of herbal medicine—an overview. *Fundamental & clinical pharmacology* 2005; 19(4):405-9.
42. Hamilton JL, Roemheld-Hamm B, Young DM, Jalba M, DiCicco-Bloom B. Complementary and alternative medicine in US family medicine practices: a pilot qualitative study. *Alternative Therapies in Health & Medicine* 2008; 14(3).
43. Steiner M. Postnatal depression: a few simple questions. *Family Practice* 2002; 19(5):469-70.
44. Verhagen AP, De Vet HC, De Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *Journal of clinical epidemiology* 1998; 51(12):1235-41.