

รายงานฉบับสมบูรณ์

ผลของหญ้าดอกขาวต่อการเลิกสูบบุหรี่:

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

A Systematic Review and Meta-Analysis

of *Vernonia cinerea* (L.) Less in Smoking Cessation

(ข้อตกลงเลขที่ 59-00-0821 รหัสโครงการ 59-VP02-002)

โดย

อ.ภก. ภาณุพงศ์ พุทธิรักษ์

รศ.ดร.ณรร ชัยญาคุณาพฤกษ์

อ.ภญ. รัชฎ์ลักษณ์ มีแต้ม

ได้รับทุนสนับสนุนโดย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

เมษายน 2560

รายงานฉบับสมบูรณ์

ผลของหญ้าดอกขาวต่อการเลิกสูบบุหรี่:

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห้อภิमान

(ข้อตกลงเลขที่ 59-00-0821 รหัสโครงการ 59-VP02-002)

โดย

อ.ภก. ภาณุพงศ์ พุทธิรักษ์

รศ.ดร.ณรร ชัยญาคุณาพฤกษ์

อ.ภญ. ฉัญลักษณ์ มีแต้ม

ได้รับทุนสนับสนุนโดย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

เมษายน 2560

Final Report

A Systematic Review and Meta-Analysis
of *Vernonia cinerea* (L.) Less in Smoking Cessation
(Contract no. 59-00-0821 Project code 59-VP02-002)

Panupong Puttarak

Nathorn Chaiyakunapruk

Thunyaluk Meetam

This project was supported by Thai Health Promotion Foundation (Thai Health)

April, 2017

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพรหญ้าดอกขาวสำหรับการใช้เลิกสูบบุหรี่โดยใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

วิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้ทำการรวบรวมข้อมูลในฐานข้อมูลต่างๆ ซึ่งประกอบด้วย AMED, CINAHL, Cochrane library, EMBASE, ASEAN Citation Index, Medline, ThaiLIS, WHO trial registry และ clinicaltrial.gov โดยใช้คำสำคัญในการหาข้อมูลคือ *Vernonia cinerea*, หญ้าดอกขาว, หมอน้อย เชื่อมด้วยคำว่า “และ” กับ smoking, tobacco ในส่วนของการวิเคราะห์และประเมินประเมินผู้วิจัยจะรวมผลการศึกษาเข้าด้วยกันด้วยวิธีวิเคราะห์เชิงอภิมาณ โดยวิธี DerSimonian and Laird method under a random – effect เพื่อหา Relative Risk และ 95% confidence interval และผู้วิจัยยังสามารถคำนวณขนาดความแตกต่างของงานวิจัยได้ด้วย I^2 และ Q-statistics

ผลการศึกษา

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า 5 งานวิจัยถูกคัดเลือกสำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมาณ โดยใน 2 งานวิจัยมีอคติในงานวิจัยที่ต่ำในทุกๆ ประเด็นของการพิจารณา ในขณะที่ 3 งานวิจัยที่เหลือแสดงให้เห็นถึงอคติในส่วนของกระบวนการวิจัย จากการศึกษาทั้งหมด พบว่า มีการใช้หญ้าดอกขาวในรูปแบบต่างๆ (ชา น้ำผลไม้ แคปซูล และลูกอมเม็ดแข็ง) ขนาด 3 ถึง 9 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 2 ถึง 8 สัปดาห์ โดยมีการติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยหลังจากได้รับยาจนถึง 12 ถึง 24 สัปดาห์ ผลการวิเคราะห์พบว่าการได้รับหญ้าดอกขาวมีประสิทธิผลในการลดการสูบบุหรี่ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม CAR (สัปดาห์ที่ 8 RR: 1.69, 95% CI [1.00, 2.86]; สัปดาห์ที่ 12 RR: 2.18, 95% CI [1.17, 4.04]) และ PAR (สัปดาห์ที่ 8 RR: 1.51, 95% CI [1.01, 2.27]; สัปดาห์ที่ 12 RR: 1.93, 95% CI [1.24, 2.99]) โดยมีความปลอดภัยไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นยาหลอก

สรุปผล

จากข้อมูลการศึกษาพบว่าหญ้าดอกขาวมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดีเหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นการรักษาทางเลือกในการช่วยลดการสูบบุหรี่ ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยเฉพาะในแง่ของการใช้สมุนไพรที่มีการวิเคราะห์มาตรฐานและประเมินเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยเทียบกับยาแผนปัจจุบันในการช่วยเลิกบุหรี่ เพื่อเป็นการยืนยันถึงประสิทธิผลของสมุนไพรชนิดนี้ให้ชัดเจนยิ่งขึ้น

Abstract

Aims To determine the efficacy and safety of *Vernonia cinerea* (L.) Less. for smoking cessation using systematic review and meta-analysis approach.

Methods AMED, CINAHL, Cochrane library, EMBASE, ASEAN Citation Index, Medline, ThaiLIS, WHO trial registry, and clinicaltrial.gov were searched from the inception through December 2016. All randomized controlled trials that reported the clinical effect of *V. cinerea*. for smoking cessation were included. The estimates of pooled effects were calculated as pooled relative risk (RR) with 95% CI using a random-effects model. Heterogeneity was assessed by I^2 and Q statistic.

Results Of 230 studies, 5 trials with 347 active smokers were included. Two trials were rated as low risk of bias in all domains while three trials were rated as some concern due to bias arising from randomization process and bias deviations from intended interventions. Dosage forms (tea, juice, capsules and lozenges) and dose (3-9 g/day) of *V. cinerea* were varied across studies. Duration of interventions ranged from 2-8 weeks and outcome assessment were measured after received first intervention until 12 to 24 weeks. *V. cinerea* treatment group was associated with significant cessation rate higher than control group with no evidence of heterogeneity for both CAR (week 8 RR: 1.69, 95% CI [1.00, 2.86]; week 12 RR: 2.18, 95% CI [1.17, 4.04]) and PAR (week 8 RR: 1.51, 95% CI [1.01, 2.27]; week 12 RR: 1.93, 95% CI [1.24, 2.99]) at week 8 and 12, respectively. There was no significant difference of all adverse events between treatment and control groups.

Conclusions This comprehensive systematic review and meta-analysis suggests that *V. cinerea* might be considered as a potential alternative for smoking cessation treatment. Further well-design RCTs of standardized *V. cinerea* compared with standard treatment should be conducted to strengthen this evidence.

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณแผนงานเภสัชกรอาสาเพื่อสังคมไทยปลอดบุหรี่ และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) สำหรับเงินทุนวิจัยในการดำเนินงานชิ้นนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี นอกจากนี้ขอขอบคุณ Monash University (Malaysia) สำหรับการเอื้อเฟื้อสถานที่และฐานข้อมูลสำหรับการสืบค้นในการดำเนินงานวิจัย

คำนำ

งานวิจัยชิ้นนี้ได้รับการสนับสนุนจากแผนงานเภสัชกรอาสาเพื่อสังคมไทยปลอดบุหรี่ และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) ในการดำเนินการศึกษาและรวบรวมข้อมูลโดยใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ทอิกิมานเกี่ยวกับข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของสมุนไพรหญ้าดอกขาวสำหรับการลดการสูบบุหรี่ ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่าสมุนไพรหญ้าดอกขาวมีประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ดีสำหรับการใช้เป็นการรักษาทางเลือกสำหรับการเลิกสูบบุหรี่ ซึ่งผลที่ได้จากการวิจัยเป็นการสนับสนุนการใช้สมุนไพรชนิดนี้สำหรับเป็นทางเลือกสำหรับเลิกสูบบุหรี่ และเป็นข้อมูลเสริมสำหรับบัญชียาหลักแห่งชาติสมุนไพรของสมุนไพรชนิดนี้ ซึ่งผู้วิจัยหวังว่าทางผู้สนับสนุนและบุคลากรทางการแพทย์จะนำเอาข้อมูลจากงานวิจัยนี้ไปขยายผลและใช้ประโยชน์เป็นวงกว้างต่อไป

คณะผู้วิจัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	4
กิตติกรรมประกาศ	6
คำนำ	7
สารบัญ	8
เนื้อหาการดำเนินโครงการ	9
ภาคผนวก	12

เนื้อหาการดำเนินโครงการ

1. ชื่อโครงการ

ผลของหญ้าดอกขาวต่อการเลิกสูบบุหรี่: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ
A Systematic Review and Meta Analysis of *Vernonia cinerea* (L.) Less in Smoking
Cessation

2. ความเป็นมา หลักการ และเหตุผล

ความพยายามในการควบคุมการบริโภคยาสูบในประเทศไทยได้ดำเนินการร่วมกันหลายวิธีอย่างต่อเนื่องมานาน แต่ก็ยังมีผู้เสพติดบุหรี่จำนวนมากซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผู้ที่เคยสูบบุหรี่แล้วเลิกไม่ได้เพราะมีการติดบุหรี่ทั้งทางกายและทางจิตใจ การเลิกสูบบุหรี่ด้วยยาอดบุหรี่ภายใต้คำแนะนำของเภสัชกรชุมชน นับเป็นมาตรฐานหนึ่งที่ใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามการเข้าถึงยาอดบุหรี่ของผู้ต้องการเลิกสูบบุหรี่ยังเป็นไปได้ยากทั้งสถานการณ์ให้บริการเลิกบุหรี่มีจำนวนน้อย ยาที่ใช้ในการช่วยอดบุหรี่มีอาการข้างเคียงจากการใช้มาก และส่วนใหญ่มีราคาแพง

สมุนไพรและวิธีการแพทย์ทางเลือกเป็นอีกช่องทางหนึ่งในการช่วยเลิกสูบบุหรี่ ทั้งนี้ในปัจจุบันหลักฐานทางวิชาการของชนิดและประสิทธิภาพของสมุนไพรและวิธีการแพทย์ทางเลือกยังมีอยู่น้อย ข้อมูลล่าสุดในปี ค.ศ.2013 ของ Kitikannakorn N และคณะ ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า มีงานวิจัยศึกษาผลของสมุนไพรที่ใช้ในการเลิกบุหรี่ โดยประกอบด้วย St.John's wort (*Hypericum perforatum*) ชาสมุนไพร (Mix herbal tea) และน้ำมันพริกไทยดำ (Essential oil of black pepper) จากรายงานพบว่าชาสมุนไพร และน้ำมันพริกไทยดำ มีประสิทธิภาพที่ดีในการช่วยเลิกบุหรี่เมื่อเทียบกับยาหลอก ในขณะที่การใช้ St.John's wort ไม่มีประสิทธิภาพในการช่วยอดบุหรี่เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังมีการนำสมุนไพรอื่นๆ มาใช้ในการช่วยอดบุหรี่ ได้แก่ ชาสมุนไพรจาก กานพลู (*Eugenia aromaticum*), ปักคี้ (*Astragalus membranaceus Bunge*) และหญ้าดอกขาว (*Vernonia cinerea*)

ทั้งนี้ ปัจจุบันในประเทศไทยพบว่าหญ้าดอกขาวมีข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับลดความอยากบุหรี่ แต่ข้อมูลเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของสมุนไพรหญ้าดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ยังไม่ทราบแน่ชัด รวมทั้งยังไม่ทราบว่าสมุนไพรหญ้าดอกขาวมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในมนุษย์มากน้อยเพียงใด ดังนั้น เพื่อให้ทราบถึงบทสรุปที่ชัดเจนยิ่งขึ้นของผลจากการใช้หญ้าดอกขาวเพื่อช่วยอดบุหรี่ โดยจะทำการรวบรวมงานวิจัยและทำการประเมินหลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง และสรุปผลงานวิจัยด้วยวิธีทางสถิติ (meta-analysis)

3. กรอบแนวคิด และยุทธศาสตร์หลัก

งานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลทางคลินิกของสมุนไพรหน้าดอกขาวโดยใช้กระบวนการของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพรสำหรับเป็นทางเลือกในการใช้เลิกบุหรี่

4. วัตถุประสงค์ และเป้าหมาย

เพื่อรวบรวมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของสมุนไพรหน้าดอกขาวต่อการเลิกสูบบุหรี่

เพื่อประเมินหลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับสมุนไพรหน้าดอกขาวต่อการเลิกสูบบุหรี่

5. กลุ่มเป้าหมาย และพื้นที่ดำเนินการ

งานวิจัยนี้ทำการรวบรวมข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุมของสมุนไพรหน้าดอกขาวสำหรับการลดการสูบบุหรี่ในฐานข้อมูลต่างๆ ซึ่งประกอบด้วย AMED, CINAHL, Cochrane library, EMBASE, ASEAN Citation Index, Medline, ThaiLIS, WHO trial registry และ clinicaltrial.gov โดยใช้คำสำคัญในการหาข้อมูลคือ *Vernonia cinerea*, หน้าดอกขาว, หมอน้อย เชื่อมด้วยคำว่า “และ” กับ smoking, tobacco และติดต่อกับงานวิจัยเพิ่มเติมจากผู้เชี่ยวชาญและการศึกษาที่ไม่ได้ตีพิมพ์เพื่อป้องกันปัญหาอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) โดยคัดเลือกและติดต่อกับผู้ประพันธ์ชื่อแรกหรือ/และผู้ที่มีหน้าที่ติดต่อกับงานวิจัยทางคลินิก (หากที่อยู่ไม่เป็นที่ยู่ปัจจุบัน คณะผู้วิจัยจะทำการสืบค้นหาที่อยู่ของผู้วิจัยเหล่านั้นผ่านทาง search engine บนเว็บไซต์

6. ระยะเวลาดำเนินงาน

กันยายน 2559 – กุมภาพันธ์ 2560

7. ผลการดำเนินงาน

ก. ผลที่ได้ตาม ตัวชี้วัด/ เป้าหมายของโครงการ

งานวิจัยนี้มีเป้าหมายเพื่อให้ได้ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของหน้าดอกขาวสำหรับสนับสนุนการใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติและได้ manuscript สำหรับยื่นตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการในฐานข้อมูล Scopus หรือ Web of Sciences อย่างน้อย 1 ฉบับ (ดังเอกสารในภาคผนวก)

ข. ผลอื่นๆ ที่ได้ นอกเหนือจากเป้าหมาย/ที่คาดการณ์ไว้

จากงานวิจัยชิ้นนี้ผู้วิจัยได้นำเอาองค์ความรู้ไปใช้ประกอบการบรรยายเกี่ยวกับการเลิกบุหรี่แก่หน่วยงานต่างๆ เช่น วิทยากรเรื่อง การใช้หน้าดอกขาวสำหรับการเลิกบุหรี่ ณ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสตูล ในวันที่ 23 ธันวาคม 2559 ตามหนังสือเชิญของ สำนักงานสาธารณสุข จังหวัดสตูล ที่ สต 0032/3983 ลงวันที่ 15 ธันวาคม 2559

8. ข้อเสนอแนะเพื่อการพัฒนา

ควรมีการสนับสนุนให้มีการวิจัยทางคลินิกของสมุนไพรห้าดอกขาวเพิ่มเติมโดยเฉพาะในแง่ของการใช้สมุนไพรที่มีการวิเคราะห์มาตรฐานและประเมินเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยเทียบกับยาแผนปัจจุบันในการช่วยเลิกบุหรี่ เพื่อเป็นการยืนยันถึงประสิทธิผลของสมุนไพรชนิดนี้ให้ชัดเจนยิ่งขึ้น

ภาคผนวก

ชื่อ และ รายละเอียดของ ผู้รับผิดชอบโครงการ และคณะ

อ.ภก. ภาณุพงศ์ พุทธิรักษ์ (Pharm D, Ph.D.)

ภาควิชาเภสัชเวชและเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

รศ.ดร.ณรร ชัยญาคุณาพฤกษ์ (Pharm D, Ph.D.)

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

อ.ภญ. ธัญลักษณ์ มีแต่้ม (Pharm D)

วิทยาลัยการสาธารณสุขสิรินธร จังหวัดตรัง

โครงสร้างการบริหารจัดการ

อ.ภก. ภาณุพงศ์ พุทธิรักษ์ เป็นผู้ดำเนินการหลัก ร่วมกับ อ.ภญ. ธัญลักษณ์ มีแต่้ม นักวิจัยร่วม โดยการวิจัยครั้งนี้มี รศ.ดร.ณรร ชัยญาคุณาพฤกษ์ เป็นที่ปรึกษาและที่ปรึกษาโครงการ

ผลการดำเนินการ กำกับติดตาม และประเมินผลภายใน

(ร่าง manuscript สำหรับตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ)

Efficacy and safety of *Vernonia cinerea* (L.) Less. for Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-analysis of randomized controlled trials

Panupong Puttarak^{1*}, Patarachai Pornpanyanukul¹, Thunyaluk Meetam², Katha Bunditanukul³,
Nathorn Chaiyakunapruk^{4,5,6,7*}

¹Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand

²Sirindhorn College of Public Health, Trang, Thailand

³Thai Pharmacy Network for Tobacco Control, Thailand

⁴School of Pharmacy, Monash University Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia

⁵Center of Pharmaceutical Outcomes Research, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand

⁶School of Population Health, University of Queensland, Brisbane, Australia

⁷School of Pharmacy, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

E-mail addresses:

Panupong Puttarak (PP): panupong.p@psu.ac.th

Patarachai Pornpanyanukul (PPo): o_6947@hotmail.com

Thunyaluk Meetam (TM): thunyaluk@scphtrang.ac.th

Katha Bunditanukul (KB): kbunditanukul@gmail.com

Nathorn Chaiyakunapruk (NC): nathorn.chaiyakunapruk@monash.edu

*** Corresponding authors**

Panupong Puttarak, PharmD, PhD

Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand

Tel: (+66) 7428-8891; Fax: (+66) 7442-8239

E-mail: panupong.p@psu.ac.th

Nathorn Chaiyakunapruk, PharmD, PhD

School of Pharmacy, Monash University Malaysia

Jalan Lagoon Selatan, 46150 Bandar Sunway, Selangor, Malaysia

E-mail: nathorn.chaiyakunapruk@monash.edu

Running head *Vernonia cinerea* for smoking cessation

Word count Abstract: 289 (limited 300) Text: 2,843 (limited 4,000)

Declaration of interests

Panupong Puttarak (PP), Patarachai Pornpanyanukul (PPo), Thunyaluk Meetam (TM), Katha Bunditanukul (KB) and Nathorn Chaiyakunapruk (NC) declare no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

ABSTRACT

Aims To determine the efficacy and safety of *Vernonia cinerea* (L.) Less. for smoking cessation using systematic review and meta-analysis approach.

Methods AMED, CINAHL, Cochrane library, EMBASE, ASEAN Citation Index, Medline, ThaiLIS, WHO trial registry, and clinicaltrial.gov were searched from the inception through December 2016. All randomized controlled trials that reported the clinical effect of *V. cinerea* for smoking cessation were included. The estimates of pooled effects were calculated as pooled relative risk (RR) with 95% CI using a random-effects model. Heterogeneity was assessed by I^2 and Q statistic.

Results Of 230 studies, 5 trials with 347 active smokers were included. Two trials were rated as low risk of bias in all domains while three trials were rated as some concern due to bias arising from randomization process and bias deviations from intended interventions. Dosage forms (tea, juice, capsules and lozenges) and dose (3-9 g/day) of *V. cinerea* were varied across studies. Duration of interventions ranged from 2-8 weeks and outcome assessment were measured after received first intervention until 12 to 24 weeks. *V. cinerea* treatment group was associated with significant cessation rate higher than control group with no evidence of heterogeneity for both CAR (week 8 RR: 1.69, 95% CI [1.00, 2.86]; week 12 RR: 2.18, 95% CI [1.17, 4.04]) and PAR (week 8 RR: 1.51, 95% CI [1.01, 2.27]; week 12 RR: 1.93, 95% CI [1.24, 2.99]) at week 8 and 12, respectively. There was no significant difference of all adverse events between treatment and control groups.

Conclusions This comprehensive systematic review and meta-analysis suggests that *V. cinerea* might be considered as a potential alternative for smoking cessation treatment. Further well-design RCTs of standardized *V. cinerea* compared with standard treatment should be conducted to strengthen this evidence.

Key words: Smoking cessation, *Vernonia cinerea* (L.) Less, alternative medicine

INTRODUCTION

Smoking is one of the major preventable causes of premature death and several diseases worldwide. Appropriate counselling with medication for smoking cessation treatment was recommended for higher cessation rate than either counselling or medication alone. Nicotine replacement (gum, inhaler, lozenge, nasal spray, patch) and non-nicotine replacement therapy (bupropion SR, varenicline, clonidine, nortriptyline) were approved for smoking cessation therapy (1). However, several smoking cessation medications are expensive, difficult to access and associated with potential adverse events such as dry mouth, nausea and sedation. Therefore, herbal medicine is a potential alternative option for smoking cessation treatment which could be more accessible, inexpensive and less side effect.

Recently, clinical evidences supporting the use of herbal medicine for smoking cessation such as St. John's wort, herbal tea, or black pepper (2) have been reported. One of the popular herbal medicines for smoking cessation is *Vernonia cinerea* (L.) Less. *V. cinerea* (Asteraceae family), ya dok khao (Thai name), sahadevi, or little iron weed which has been traditionally used as diuretic, antipyretic, antitussive, anti-jaundice, anti-hepatitis, tonic, anti-hemorrhoid and indigestion treatment (3, 4). *V. cinerea* is widely spread as a weed in Africa, America, Asia and Australia especially in tropical and subtropical areas (5). *V. cinerea* tea is recognized as an alternative medicine for smoking cessation treatment in Thailand since it is included in National List of Herbal Medicine, Ministry of Public Health (6). Despite recent evidences supporting *V. cinerea* for smoking cessation (7, 8), there remains a lack of summary of all existing clinical evidence on the efficacy and safety of *V. cinerea* on this indication. This study aims to systematically review and perform a meta-analysis to determine the efficacy and safety of *V. cinerea* on smoking cessation.

METHODS

This systematic review was conducted according to the Cochrane Collaboration framework guidelines (9), and was reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (10). The review protocol was registered with PROSPERO (registration number: CRD42017056116).

Search strategies and study selection

The following databases were used to search for original research articles from inception to December 2016: AMED, CINAHL, Cochrane Central Register of clinical trial, Cochrane library, EMBASE, ASEAN Citation Index (ACI), Medline, ThaiLIS,-Thai library integrated system, WHO trial registry, and www.clinicaltrial.gov. Strategic search terms used were *Vernonia cinerea* OR *Cyanthillium cinereum* (L.) H. Rob. OR little iron weed OR sahadevi OR poovamkurunnila OR “ya-dok-khao”. For other sources, online and offline sources such as libraries and references of papers derived for full text review were scanned to identify potential studies not indexed in the above databases. The experts were also contacted for additional trials.

Research articles were included if they met the following inclusion criteria: 1) randomized controlled trial (RCT) in smokers and 2) evaluating clinical effects and/or safety of *V. cinerea* for smoking cessation. There was no language restriction. PP scanned all the titles and abstracts to determine whether the studies assessed the effects of *V. cinerea*. Full-text articles of the potential studies were subsequently assessed by PP and TM. Disagreements and uncertainties regarding eligibility were resolved by discussions with NC, when necessary.

Data extraction and quality assessment

Data extraction was undertaken by PP and TM using a data extraction form in accordance with the CONSORT statement for reporting herbal medicinal interventions (11). The data extracted included: study design; number of participants; age of participants; smoking habit; Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND); characteristics of the intervention; and outcomes measurement. The primary outcomes are continuous abstinence rate (CAR) and 7-day point

prevalence abstinence rate (PAR) at week 12. Secondary outcomes are continuous abstinence rate (CAR) and 7-day point prevalence abstinence rate (PAR) at week 2, 4, 8, acceptability (all-cause of discontinuation) (12), tolerability (all-cause of discontinuation due to AEs) (12), and adverse events (AEs).

Studies included in this review were assessed for methodological quality by PP and TM using the Cochrane risk of bias tool (9), and JADAD score (13). The Cochrane risk of bias evaluates bias in intervention studies based on a number of criteria including: bias arising from the randomization process; bias due to deviations from intended interventions; bias due to missing outcome data; bias in measurement of the outcome; and bias in selection of the reported result. Each study was classified as having low risk (low risk of bias for all key domains), high risk (high risk of bias in at least one domain or some concerns for multiple domains), or some concerns (some concerns in at least one domain). Overall JADAD score of <3, =3, >3 indicates low, moderate or high methodological quality, respectively. Disagreements between the reviewers were settled through discussion and consensus.

Outcome measure and statistical analyses

Data from all studies were pooled in a meta-analysis to determine the overall effect size with 95% confidence interval. Pooled effects were calculated using relative risk (RR). Statistical heterogeneity between studies was assessed using the chi-squared test and I^2 (9). Thresholds of I^2 were interpreted in accordance with the magnitude and direction of effects and strength of evidence of heterogeneity (eg. p-value) as follows: might not be important (0%-30%); moderate heterogeneity (30%-50%); substantial heterogeneity (50%-75%); and considerable heterogeneity (75%-100%) (9). The Dersimonian and Laird random-effects model was employed for all analyses (14). Meta-analyses were conducted using STATA® version 14 (STATA Corp, College Station, TX, USA).

RESULTS

Study selection

Of the 229 articles found from the various databases searched and 1 article identified through other sources (contact content expert for additional articles), 230 articles were eligible for screening. Based on title and abstract screened of studies after duplication removal, 8 articles were retrieved full text review. Three articles were excluded because of non-clinical study or non-RCT, leaving 5 randomized controlled trials to be included in this systematic review and meta-analysis (Figure 1).

Characteristics of included studies

All five RCTs (6, 7, 14, 15, 16) (Table 1) involving 347 smokers were conducted in Thailand to investigate the effects of *V. cinerea* on smoking cessation. The age of participants in all included studies ranged from 34.6-36.1 years. Three studies (7, 16, 17) reported the number of year for smoking which about 22.3-30.0 years. All subjects in all trials were also evaluated for Fagerstrom test for nicotine dependence (FTND) score with the score ranging from low to high (2.9-7.6) nicotine dependence.

The dosage forms and doses of *V. cinerea* used varied across studies. Two studies used tea (7, 15). Other studies used juice (8), capsule (16) or lozenge (17) as interventions (Table 1). The dosage form in 3 trials was liquid (tea or juice) (7, 8, 15) while the other two trials were solid dosage form (16, 17). All studies used various dose ranging from 3-9 grams of dry powder per day. Four trials used water extraction in different methods (Table 2). *Camellia sinensis* tea or *Morus alba* tea was used as control in two studies (7, 15). The authors of both studies specified that these tea products are similar to *V. cinerea* tea in terms of color and taste without smoking cessation effect. Two studies used placebo capsule (16) or lozenge (17) in the control group. One study assigned standard usual care (counselling) as control (8). Counselling was given as standard treatment in all groups of participants. Duration of interventions of all RCTs ranged from 2-8 weeks. All included trials explained preparation or extraction method but only 2 studies described quantitative description and quantitative testing of *V. cinerea*. All of included trials

reported Latin binomial of ingredient herbs. Method of authentication of raw material was also reported in 2 studies (16, 17).

All included trials measured different parameters for the cessation efficacy of *V. cinerea*. Three trials measured continuous abstinence rate (CAR) and 7-day point prevalence abstinence rate (PAR) in various time points from 2-24 weeks (7, 16, 17). Other two trials investigated cessation rate or cigarette reduction rate (8, 15). Four trials evaluated adverse events (AEs) of *V. cinerea* treatment compared with control (7, 8, 16, 17). Four trials validated the cessation efficacy of each intervention by objective measurement including carbon monoxide (CO) level (8, 16) or urine cotinine (7, 17).

Quality of included studies

All of included trials were randomized controlled trial (RCT). Based on Cochrane's risk of bias criteria, two of five trials were rated as low risk of bias in all domains (40%). In the domain of bias arising from randomization process, the only two trials (16, 17) were rated as low risk of bias and the others were rated as some concerns since two studies used blocked randomization, but the process of selecting the blocks, such as a random number table or a computer random number generator, was not specified and another one only stated that the study is randomized but no any information about randomization methods. Since two studies were single blind (7, 15) and another one (8) was open-label RCT, these 3 trials were rated as some concerns of bias in the domain of bias due to deviations from intended interventions. All included trials were rated as low risk of bias in three domains including bias due to missing outcome data, bias in measurement of the outcome and bias in selection of the reported result. Then, overall ROB were rated as low ROB in two trials (16, 17) and some concerns in three trials (7, 8, 15). No included studies were rated as high ROB. JADAD score of all trials was also evaluated. The methodological quality of included trials was medium to high with JADAD score ranging from 2 to 5 of a total score of 5 (Table 4).

Clinical efficacy of *V. cinerea* on smoking cessation

In primary outcome analysis, our meta-analysis showed that use of *V. cinerea* treatment was associated with significant higher cessation rate than that of the control group for both CAR (RR: 2.18, 95% CI [1.17, 4.04]) and PAR (RR: 1.93, 95% CI [1.24, 2.99]) at week 12. When analyses were performed for CAR and PAR at week 2, 4, 8, the pooled effect of *V. cinerea* showed statistical significance only for CAR (RR: 1.69, 95% CI [1.00, 2.86]; and PAR (RR: 1.51, 95% CI [1.01, 2.27]) at week 8 (Figure 2). The use of *V. cinerea* also showed positive effect on cigarette craving reduction but it was not significantly different from that in the control group (RR: 1.39, 95% CI [0.94, 2.06]). All analyses revealed no evidence of heterogeneity among pooled studies ($I^2 = 0.0\%$) (Table 5).

In subgroup analysis, the results are not much different from main analyses. The smoking cessation effect remained unchanged in all subgroup analyses including the use of 9 g of dry power, the use of water extraction, or the use of solid dosage form (lozenge or capsule) of *V. cinerea* (Table 5). However, the statistical significance was found only in CAR or PAR at week 12. Sensitivity analysis using a fixed-effects model showed no differences of findings, compared to those using a random-effects model.

Adverse effects of *V. cinerea*

Four trials reported AEs from *V. cinerea* treatment (7, 8, 16, 17), but comparison of these safety outcomes of *V. cinerea* with control were reported in only 3 studies (7, 16, 17). No serious adverse events were reported in any included trials. There was no significant difference of adverse events between the treatment and control groups (Table 6). The acceptability and tolerability of *V. cinerea* was slightly better than those of the control group without statistical significance (acceptability RR: 0.81, 95% CI [0.57, 1.15] and tolerability RR: 0.93, 95% CI [0.14, 6.13]). An increase in likelihood of having tongue numbness, dizziness or dislike smell or test of cigarette was observed among recipients of *V. cinerea*. Furthermore, *V. cinerea* tended to have less insomnia, compared to that in the control group (Table 6).

DISCUSSIONS

Systematic reviews and meta-analyses are increasingly published and widely acceptable for comprehensive summary of clinical evidences of herbal medicines (18). This study performed systematic review and meta-analysis of five RCTs to provide a critical summary of *V. cinerea* on smoking cessation. Based on the outcome of successful quit confirmed with objective measurement, we pooled the effect of *V. cinerea* on CAR and PAR parameters using a meta-analysis, similar approach to those used in previous meta-analyses on smoking cessation interventions (19, 20, 21). Existing evidence exhibited the benefit of *V. cinerea* for smoking cessation better than placebo after 8 weeks of treatment and provided clear effectiveness after 12 weeks. The results showed the consistency across all included studies with low to some concerns ROB and moderated to high methodological quality (JADAD score 3-5). This is the first meta-analysis summarizing the clinical benefits of *V. cinerea* especially for smoking cessation effect. Patients using *V. cinerea* showed the same rate of adverse event as placebo without any serious adverse event. Furthermore, *V. cinerea* seems to be more acceptable and tolerable than placebo among active smokers.

The benefits of *V. cinerea* for smoking cessation were also supported by evidence in preclinical studies. *V. cinerea* extract and its active constituents such as apigenin, chrysoeriol, luteolin, quercetin and hirsutinolides could inhibit CYP2A6-mediated nicotine metabolism which it could decrease the elimination rate of nicotine. Furthermore, *V. cinerea* extract and its active constituents also stabilized dopamine level through inhibition of MAOs during withdrawal period which decreased cigarette craving, smoking rate and alleviated withdrawal symptoms (3). *V. cinerea* also improved respiratory tissue in chronic nicotine treatment rat (22).

Even though the evidence on smoking cessation effect of *V. cinerea* is quite reliable and consistent across studies, a number of limitations should be discussed. First, the outcomes were summarized from different types of formulations (tea, juice, lozenges or capsules), extraction methods (infusion, boil or dry powder) and dose regimens (ranged from 3-9 g/day). These variations may lead to misleading interpretation of some outcomes or significance by chance or

bias. Dose response effect of each formulation or preparation method should be further investigated to confirm the effectiveness of *V. cinerea* for smoking cessation. Second, standardization method and bioactive content in herbal product for clinical application of herbal medicines are very important (11). Since, bioactive content in herbal medicine is influenced by several factors such as place, season or preparation, different clinical effects may occur (23). All of included studies did not use standardized product or reported the amount of bioactive content in *V. cinerea* preparations which may lead to uncertainty clinical effect. To ensure the quality of products, bioactive constituents such as flavonoids (apigenin, chrysoeriol, luteolin, quercetin) and hirsutinolides should be used as a biomarker in standardized extract or dry powder of *V. cinerea* for smoking cessation purpose. Third, the duration of intervention and investigation for the continuous benefit of *V. cinerea* in all included studies was shorter than that of modern drugs. The efficacy of *V. cinerea* on smoking cessation was reported only short term CAR and PAR (3 months) while modern drugs were investigated for at least 6 months (19, 20, 21). Furthermore, there are no data for the efficacy and safety of *V. cinerea* treatment compared with first line drug or nicotine replacement therapy. On the other hand, this study summary current clinical evidence of *V. cinerea* on smoking cessation according to PRISMA guideline for systematic review and meta-analysis which is a widely acceptable method for drawing conclusions of clinical evidence of interventions. Therefore, these results need to be updated when there are more RCTs available. In addition, long term clinical studies with appropriate research methodology of standardized *V. cinerea* product compared with modern drugs and report according to CONSORT should be conducted to confirm the clinical effect of *V. cinerea* as alternative medicine for smoking cessation.

Our results supported the used of *V. cinerea* as alternative medicines for smoking cessation treatment as recommended in the Thailand National List of Essential Medicines (6). Moreover, *V. cinerea* is widely distributed and commonly found as weed around the world especially in tropical and subtropical regions of Africa, America, Asia and Australia (5). Then, we suggest that *V. cinerea* could be promoted as an alternative option of modern drugs for smoking cessation

because *V. cinerea* associated with low rate of adverse events. Moreover, *V. cinerea* are not expensive, easy to access (no need for prescription) and can be prepared by local company of each country without any require imported materials like modern drugs.

CONCLUSIONS

Current evidence revealed that *V. cinerea* products are safe and more effective than placebo. *V. cinerea* product might be considered as a potential alternative for smoking cessation treatment since it is used as traditional medicine and listed in NLEM. The use of *V. cinerea* as alternative herbal medicine could support local economy system and provide more accessibility to smoking cessation agent for active smokers. However, due to the low number of included studies, the differences type of non-standardized *V. cinerea* products and no clinical data for long term use of *V. cinerea* compared with standard drug, interpretation of current evidence should be done with caution. Further well-designed studies of the standardized *V. cinerea* products compared with standard drug and placebo at least for 6 months should be conducted to confirm the effectiveness of *V. cinerea* for smoking cessation.

Funding

Thai Pharmacy Network for Tobacco Control

Acknowledgments

The authors would like to thank Thai Pharmacy Network for Tobacco Control for grant supporting of this project.

Systematic review protocol registration: PROSPERO CRD42017056116

References

1. World health organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015; [cited 2017 28th January]. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf.
2. Kitikannakorn N, Chaiyakunapruk N, Nimpitakponga P, Dilokthornsakula P, Meepoog E, Kerdpeng W. An overview of the evidences of herbals for smoking cessation. *Complement Ther Med*. 2013; 21: 557-64.
3. Prasopthum A, Pouyfung P, Sarapusit S, Srisook E, Rongnoparut P. Inhibition effects of *Vernonia cinerea* active compounds against cytochrome P450 2A6 and human monoamine oxidases, possible targets for reduction of tobacco dependence. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015; 30(2): 174-81.
4. Dogra NK, Kumar S. A review on ethno-medicinal uses and pharmacology of *Vernonia cinerea* Less. *Nat Prod Res*. 2015; 29(12): 1102–17.
5. Global biodiversity information facility. *Vernonia cinerea*; [cited 2016 27th April]. Available from: http://www.gbif.org/occurrence/search?display=map&TAXON_KEY=6445389
6. National Drug Committee. The national list of essential drug, A.D. 2015 [in Thai]. The Royal Gazette; [cited 2017 28th January] Available from:
<http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/>
7. Wongwiwatthananut S, Benjanakaskul P, Songsak T, Suwanamajo S, Verachai V. Efficacy of *Vernonia cinera* for smoking cessation. *J Health Res*. 2009; 23: 31-6.
8. Leelarungrayub D, Pratanaphon S, Pothongsunun P, Sriboonreung T, Yankai A, Bloomer RJ. *Vernonia cinerea* Less. supplementation and strenuous exercise reduce smoking rate: relation to oxidative stress status and beta-endorphin release in active smokers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2010; 7: 21.
9. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; Issue 10 (Suppl 1). [dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601](https://doi.org/10.1002/14651858.CD201601).

10. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Group, P., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151(4): 264-269.
11. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59(11): 1134-49.
12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(9896): 951-62.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996; 17(1): 1-12.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986; 7(3): 177-88.
15. Punyaratabandha M. Chuanchaum P. Somwatasun S. Efficacy of *Vernonia cinerea* for smoking compared with tea (*Camellia sinensis*). *Chonburi hospital Journal.* 2009; 34(3): 133-40.
16. Tripopskul W, Sittipunt C. Efficacy of *Vernonia cinerea* for cessation in Thai active smokers. [cited 2016 8th November]. Available from: http://www.trc.or.th/trcresearch/subpage/RP/TRC_Re_53-01-18.pdf
17. Kitpaiboontawee S. Efficacy of *Vernonia cinerea* lozenge as an adjunct to pharmacist counseling on smoking abstinence rate : a randomized controlled trial. [cited 2016 15th November]. Available from: http://www.trc.or.th/trcresearch/subpage/TS/TRC_Th_55-001-01.pdf
18. Davidson E, Vlachojannis J, Cameron M, Chrubasik S. Best available evidence in cochrane reviews on herbal medicine? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 163412.
19. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2006; 6: 300.

20. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 31(5): CD009329.
21. Thurgood SL, McNeill A, Clark-Carter D, Brose LS. A Systematic Review of Smoking Cessation Interventions for Adults in Substance Abuse Treatment or Recovery. *Nicotine Tob Res.* 2016; 18(5): 993-1001.
22. Promputta C, Anupunpisit V, Panyarachun B, Sawatpanich T, Watthanachaiyingcharoen R, Paeratakul O, Kamkaen N, Petpiboolthai H. Effect of *Vernonia cinerea* in improvement of respiratory tissue in chronic nicotine treatment. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95: S47-55.
23. Puttarak P, Panichayupakaranant P. Factors affecting the content of pentacyclic triterpenes in *Centella asiatica* raw materials. *Pharm Biol.* 2012; 50(12): 1508-12.

Figure legends

Figure1. Flow diagram of study selection

Figure2. Efficacy comparisons of *Vernonia cinerea* (L.) Less. for Smoking Cessation at any time point

Table legends

Table1. Characteristic of all included trials

Table2. *Vernonia cinerea* preparation

Table3. Outcome assessment

Table4. Methodological quality assessment of all included studies

Table5. Outcomes comparison

Table6. Acceptability, Tolerability and Adverse events (AEs) of *Vernonia cinerea* (L) Less. compared with control

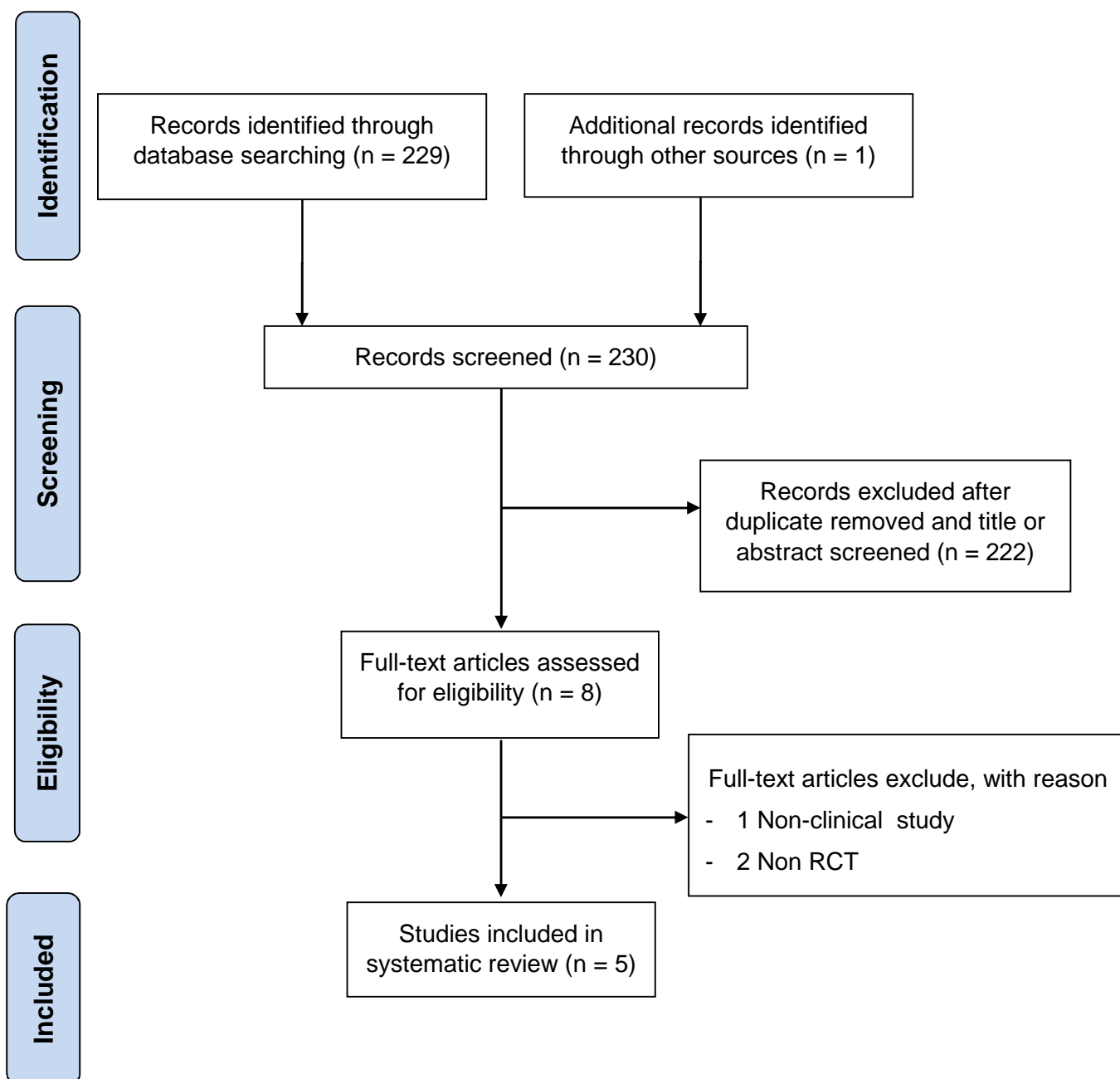
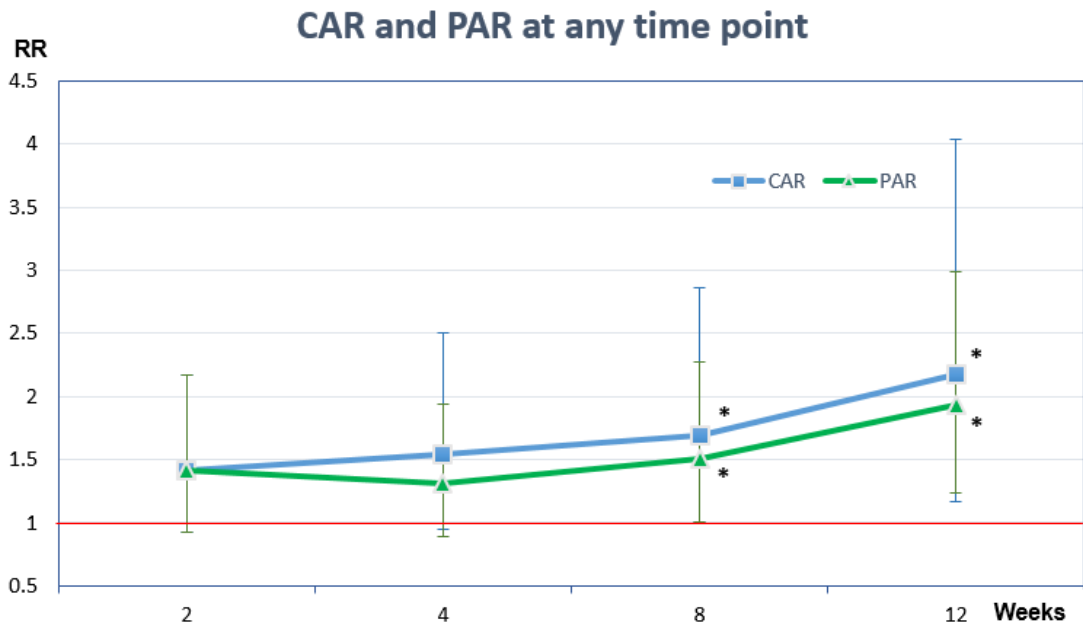


Figure 1 Flow diagram of study selection



*statistical significant $p \leq 0.05$

Figure 2 Efficacy comparisons of *Vernonia cinerea* (L.) Less. for Smoking Cessation at any time point.

Table 1 Characteristic of all included trials

Author	Population	Groups	Standard intervention	N	Age	% M	Smoking year	Cigarettes/day	FTND score
Punyaratabandhu, 2009	smokers	<i>V. cinerea</i> tea	Counselling	44	34.6±12.4	100	NR	12.07±9.1	2.9±2.9
	smokers	<i>Camellia sinensis</i> tea	Counselling	44	35.0±7.5	100	NR	11.27±4.7	3.2±2.3
Wongwiwatthananut, 2009	smokers	<i>V. cinerea</i> tea	Counselling	32	40.1±11.9	100	23.4±11.8	19.88±10.6	5.2±2.6
	smokers	<i>Morus alba</i> tea	Counselling	32	41.7±11.3	78.1	23.8±9.5	18.83±10.3	5.4±1.9
Leelarungrayub, 2010	smokers	<i>V. cinerea</i> juice only	Counselling	30	56.1±15.4	NR	NR	5-10 (n=21) 11-20 (n=9)	7.2±1.8
	smokers	<i>V. cinerea</i> juice + Exercise	Counselling	30	46.1±11.4	NR	NR	5-10 (n=13) 11-20 (n=15)	7.6±1.0
	smokers	Exercise only	Counselling	30	49.1±15.9	NR	NR	5-10 (n=12) 11-20 (n=14)	7.0±1.9
	smokers	No intervention	Counselling	30	49.9±9.0	NR	NR	5-10 (n=18) 11-20 (n=10)	7.1±1.2
Thripopskul, 2011	smokers	<i>V. cinerea</i> capsule	Counselling	35	47.3±12.7	97.1	28.23±13.1	13.57±5.0	5.0±1.7
	smokers	Placebo	Counselling	33	47.2±12.9	100	30.0±12.4	14.06±5.8	4.7±2.0
Kitpaiboonawee, 2012	smokers	<i>V. cinerea</i> lozenge	Counselling	34	42.4±12.9	88.2	22.5±13.6	12.18±7.7	4.1±2.0
	smokers	Placebo	Counselling	33	38.8±13.4	93.9	22.3±13.2	14.97±10.1	4.4±1.9

FTND = Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, NR = not report,

Table 2 *Vernonia cinerea* preparation

Author	Plant part	Authenticated (production place)	Dosage form	Preparation	Extraction method	Standardization	Dose	Total dose/day (dry powder)	Duration of intervention (weeks)
Punyaratabandhu, 2009	NR	NR	Tea	Tea bag	Infusion	NR	1 g QID	4 g	4
Wongwiwatthanakit, 2009	Whole	NR (Rungsit University, Thailand)	Tea	Tea bag (3 g in 150 ml boiling water for 15 min)	Infusion	Y (luteolin content:TLC)	3 g TID	9 g	2
Leelarungrayub, 2010	NR	NR	Juice	Juice (20 g boil in 390 ml of water until evaporate to 130 ml)	Boiling in water	NR	130 ml of juice 3 days/week	8.57 g (60 g/week)	8
Thripopskul, 2011	NR	Y (Thai defence pharmaceutical factory)	Capsule	1 capsule contained 500 mg of dry powder	N	NR	1 g TID ac	3 g	4
Kitpaibontawe, 2012	Whole	Y (Lampang herb conservation group, Thailand)	Lozenge	1 tablet contained 185.5 mg of crude extract equal to 3 g dry powder	Water reflux (75°C, 45 min)	Y (potassium content: HPLC finger print,)	1 tab TID	9 g	4

NR = not report, N = no, Y = yes, QID = four times each day, TID = three times each day

Table 3 Outcome assessment

Author	Primary endpoint	Time to assessment (weeks)	Secondary endpoint	Time to assessment (weeks)	Confirm by objective measure	Time to assessment (weeks)	Quit date
Punyaratabandhu, 2009	Cessation rate	1, 2, 3, 4	NR	NR	N	NR	NR
Wongwiwatthanakit, 2009	CAR, PAR	2, 4, 8, 12, 16, 24	AE, BP, HR, CBC, AE	1, 2, 4, 8, 12, 16, 24	Yes (validated by urine cotinine)	2, 4, 8, 12, 16, 24	Day 8
Leelarungrayub, 2010	Cigarette reduction rate	8	Cessation rate, Oxidative stress, CO level, antioxidant, AE	8	Yes (validated by CO level)	8	N
Thripopskul, 2011	CAR	4	CAR, PAR, AE	2, 4, 8, 12	Yes (validated by CO level ≤ 10 ppm)	2, 4, 8, 12	Day 8
Kitpaibontawee, 2012	PAR	4	CAR, PAR, Cigarette reduction rate, AE,	2, 4, 8, 12	Yes (validated by urine cotinine)	2, 4, 8, 12	Day 8

NR = not report, N = no, Y = yes

CAR = continuous abstinence rate, PAR = 7-day point prevalence abstinence rate, AE = adverse events

Table 4 Methodological quality assessment of all included studies

Author	Risk of bias domain					Overall risk of bias	JADAD Score
	Bias arising from randomization process	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcome	Bias in selection of the reported result		
Punyaratabandhu, 2009	S	S	L	L	L	S	2
Wongwiwatthananut, 2009	S	S	L	L	L	S	3
Leelarungrayub, 2010	S	S	L	L	L	S	3
Thripopskul, 2011	L	L	L	L	L	L	5
Kitpaibootawee, 2012	L	L	L	L	L	L	5

L = Low risk, S = Some concerns, H = High risk

Table 5 Outcomes comparison

Outcomes	Duration (Weeks)	Meta-analysis model	Main analysis	Subgroup analysis		
				Dose	Extraction solvent	Dosage form
				9 g Dry weight	Water	Solid
			N; Risk ratio [95% CI]; %I ²	N; Risk ratio [95% CI]; %I ²	N; Risk ratio [95% CI]; %I ²	
CAR	2	Random effects model	199; 1.42 [0.93, 2.17]; 0.0	131; 1.33 [0.82, 2.16]; 0.0	135; 1.71 [0.98, 2.99]; 0.0	
		Fixed effects model	199; 1.44 [0.94, 2.20]; 0.0	131; 1.35 [0.83, 2.19]; 0.0	135; 1.71 [0.98, 2.99]; 0.0	
	4	Random effects model	199; 1.54 [0.95, 2.51]; 0.0	131; 1.44 [0.82, 2.53]; 0.0	135; 1.67 [0.89, 3.11]; 0.0	
		Fixed effects model	199; 1.56 [0.96, 2.53]; 0.0	131; 1.45 [0.83, 2.53]; 0.0	135; 1.68 [0.90, 3.13]; 0.0	
	8	Random effects model	199; 1.69 [1.00, 2.86]*; 0.0	131; 1.51 [0.82, 2.78]; 0.0	135; 1.70 [0.88, 3.28]; 0.0	
		Fixed effects model	199; 1.72 [1.01, 2.90]*; 0.0	131; 1.51 [0.82, 2.78]; 0.0	135; 1.74 [0.91, 3.35]; 0.0	
	12	Random effects model	199; 2.18 [1.17, 4.04]*; 0.0	131; 2.07 [1.01, 4.24]*; 0.0	135; 2.14 [1.00, 4.57]*; 0.0	
		Fixed effects model	199; 2.19 [1.18, 4.07]*; 0.0	131; 2.98 [1.02, 4.25]*; 0.0	135; 2.16 [1.01, 4.61]*; 0.0	
	PAR	2	Random effects model	199; 1.42 [0.93, 2.17]; 0.0	131; 1.33 [0.82, 2.16]; 0.0	135; 1.71 [0.98, 2.99]; 0.0
			Fixed effects model	199; 1.44 [0.94, 2.20]; 0.0	131; 1.35 [0.83, 2.19]; 0.0	135; 1.71 [0.98, 2.99]; 0.0
		4	Random effects model	199; 1.31 [0.89, 1.94]; 0.0	131; 1.38 [0.87, 2.18]; 0.0	135; 1.28 [0.77, 2.13]; 0.0
			Fixed effects model	199; 1.31 [0.89, 1.93]; 0.0	131; 1.38 [0.87, 2.19]; 0.0	135; 1.28 [0.77, 2.12]; 0.0
8		Random effects model	199; 1.51 [1.01, 2.27]*; 0.0	131; 1.42 [0.90, 2.25]; 0.0	135; 1.43 [0.86, 2.38]; 0.0	
		Fixed effects model	199; 1.54 [1.03, 2.30]*; 0.0	131; 1.43 [0.91, 2.25]; 0.0	135; 1.47 [0.88, 2.44]; 0.0	
12		Random effects model	199; 1.93 [1.24, 2.99]*; 0.0	131; 1.84 [1.11, 3.03]*; 0.0	135; 1.89 [1.10, 3.24]*; 0.0	
		Fixed effects model	199; 1.95 [1.25, 3.03]*; 0.0	131; 1.84 [1.12, 3.04]*; 0.0	135; 1.92 [1.12, 3.30]*; 0.0	
Craving reduction		End of study	Random effects model	199; 1.39 [0.94, 2.06]; 0.0	131; 1.39 [0.93, 2.08]; 0.0	135; 1.92 [0.69, 5.33]; 0.0
			Fixed effects model	199; 1.46 [0.96, 2.21]; 0.0	131; 1.46 [0.96, 2.24]; 0.0	135; 1.92 [0.70, 5.30]; 0.0

CAR = Continuous abstinence rate; PAR = 7-day point prevalence abstinence rate

*statistical significant; p≤0.05

Table 6 Acceptability, Tolerability and Adverse events (AEs) of *Vernonia cinerea* (L) Less. compared with control

Adverse events	Study	Total event		RR (95%CI)	I ²
		<i>V. cinerea</i>	Control		
Acceptability	Punyaratabandhu, 2009	0/44 (0.0)	0/44 (0.0)	-	
	Wongwiwatthananukit, 2009	17/32 (53.1)	20/32 (62.5)	0.85 (0.56, 1.30)	
	Leelarungrayub, 2010	0/30 (0)	2/30 (6.7)	0.20 (0.01, 4.00)	
	Thripopskul, 2011	7/35 (20.0)	7/33 (21.2)	0.94 (0.37, 2.40)	
	Kitpaiboontawee, 2012	6/34 (17.6)	9/33 (27.3)	0.65 (0.26, 1.62)	
				0.81 (0.57, 1.15)	0.0
Tolerability	Wongwiwatthananukit, 2009	1/32 (3.1)	0/32 (0.0)	3.00 (0.13, 71.00)	
	Kitpaiboontawee, 2012	1/34 (2.9)	2/33 (6.1)	0.49 (0.05, 5.10)	
				0.93 (0.14, 6.13)	0.0
GI symptoms					
Tongue numbness	Wongwiwatthananukit, 2009	15/32 (46.9)	14/32 (43.8)	1.07 (0.63, 1.84)	
	Thripopskul, 2011	7/35 (20)	2/33 (6.1)	3.30 (0.74, 14.76)	
	Kitpaiboontawee, 2012	9/34 (26.5)	5/33 (15.2)	1.75 (0.65, 4.67)	
				1.41 (0.80, 2.46)	20.3
Sore tongue	Kitpaiboontawee, 2012	1/34 (2.9)	0/33 (0.0)	2.91 (0.12, 69.08)	-
Dry mouth	Thripopskul, 2011	1/35 (2.9)	1/33 (3.0)	0.94 (0.06, 14.47)	
	Kitpaiboontawee, 2012	0/34 (0.0)	1/33 (3.0)	0.32 (0.01, 7.68)	
				0.60 (0.08, 4.73)	0.0
Sore throat	Kitpaiboontawee, 2012	2/34 (5.9)	3/33 (9.1)	0.65 (0.12, 3.63)	-
Upper abdominal pain	Wongwiwatthananukit, 2009	7/32 (21.9)	6/32 (18.8)	1.17 (0.44, 3.09)	
	Thripopskul, 2011	5/35 (14.3)	2/33 (6.1)	2.36 (0.49, 11.32)	
	Kitpaiboontawee, 2012	4/34 (11.8)	3/33 (9.1)	1.29 (0.31, 5.34)	
				1.39 (0.68, 2.83)	0.0
Nausea	Wongwiwatthananukit, 2009	9/32 (28.1)	9/32 (28.1)	1.00 (0.46, 2.19)	
	Thripopskul, 2011	4/35 (11.4)	1/33 (3.0)	3.77 (0.44, 32.03)	
	Kitpaiboontawee, 2012	6/34 (17.6)	6/33 (18.2)	0.97 (0.35, 2.71)	
				1.10 (0.60, 2.00)	0.0
Diarrhea	Thripopskul, 2011	3/35 (8.6)	1/33 (3.0)	2.83 (0.31, 25.85)	
	Kitpaiboontawee, 2012	1/34 (2.9)	3/33 (9.1)	0.32 (0.04, 2.95)	
				0.96 (0.11, 8.01)	45.8
Constipation	Kitpaiboontawee, 2012	1/34 (2.9)	0/33 (0.0)	2.91 (0.12, 69.08)	-
CNS symptoms					
Headache	Wongwiwatthananukit, 2009	13/32 (40.6)	12/32 (37.5)	1.08 (0.59, 2.00)	
	Thripopskul, 2011	3/35 (8.6)	1/33 (3.0)	2.83 (0.31, 25.85)	
				1.16 (0.64, 2.09)	0.0
Dizziness	Thripopskul, 2011	6/35 (17.1)	2/33 (6.1)	2.83 (0.61, 13.04)	
	Kitpaiboontawee, 2012	9/34 (26.5)	4/33 (12.1)	2.18 (0.74, 6.41)	
				2.38 (0.99, 5.74)	0.0
Drowsiness	Wongwiwatthananukit, 2009	19/32 (59.4)	20/32 (62.5)	0.95 (0.64, 1.41)	

	Thripopskul, 2011	4/35 (11.4)	1/33 (3.0)	3.77 (0.44, 32.03)	
	Kitpaiboontawee, 2012	13/34 (38.2)	4/33 (12.1)	3.15 (1.15, 8.69)	
				1.85 (0.60, 5.69)	72.3
Anxiety	Thripopskul, 2011	2/35 (5.7)	4/33 (12.1)	0.47 (0.09, 2.40)	-
Insomnia	Thripopskul, 2011	1/35 (2.3)	6/33 (18.2)	0.16 (0.02, 1.24)	-
Allergy/Immunology					
Eosinophilia	Kitpaiboontawee, 2012	1/34 (2.9)	3/33 (9.1)	0.32 (0.04, 2.95)	-
Rash	Kitpaiboontawee, 2012	0/34 (0.0)	1/33 (3.0)	0.32 (0.01, 7.68)	-
Itchy	Kitpaiboontawee, 2012	1/34 (2.9)	0/33 (0.0)	2.91 (0.12, 69.08)	-
Hepatobiliary					
ALT elevate (> 2 times)	Kitpaiboontawee, 2012	3/34 (8.8)	2/33 (6.1)	1.45 (0.26, 8.16)	-
AST elevate (> 2 times)	Kitpaiboontawee, 2012	2/34 (5.9)	5/33 (15.2)	0.39 (0.08, 1.86)	-
Other symptoms					
Palpitation	Wongwiwatthananut, 2009	5/32 (15.6)	7/32 (21.9)	0.71 (0.25, 2.02)	
	Thripopskul, 2011	1/35 (2.9)	1/33 (3.0)	0.94 (0.06, 14.47)	
	Kitpaiboontawee, 2012	4/34 (11.8)	2/33 (6.1)	1.94 (0.38, 9.89)	
				0.95 (0.41, 2.19)	0.0
Chest pain	Kitpaiboontawee, 2012	1/34 (2.9)	0/33 (0.0)	2.91 (0.12, 69.08)	-
Urinary frequency	Kitpaiboontawee, 2012	4/34 (11.8)	4/33 (12.5)	0.97 (0.26, 3.56)	-
Muscular pain	Thripopskul, 2011	1/35 (2.9)	0/33 (0.0)	2.83 (0.12, 67.19)	-
Uncomfortable	Thripopskul, 2011	3/35 (8.6)	3/33 (9.1)	0.94 (0.20, 4.35)	-
Inactive	Thripopskul, 2011	2/35 (5.7)	3/33 (9.1)	0.63 (0.11, 3.53)	-
Appetite	Thripopskul, 2011	3/35 (8.6)	2/33 (6.1)	1.41 (0.25, 7.94)	-
Dislike smell or test of cigarette	Wongwiwatthananut, 2009	20/32 (62.5)	12/32 (37.5)	1.67 (0.99, 2.81)	
	Thripopskul, 2011	5/35 (14.3)	5/33 (15.2)	0.94 (0.30, 2.96)	
	Kitpaiboontawee, 2012	9/34 (26.5)	9/33 (27.3)	0.97 (0.44, 2.14)	
				1.34 (0.89, 2.02)	0.0