

# مقایسه اثر مفنایمیک اسید و ویتامین E به همراه مفنایمیک اسید در میزان درد دیسمنوره اولیه

مینو یغمایی (M.D.)<sup>۱</sup>، معصومه میرتیموری (M.D.)<sup>۱</sup>، مژگان مختاری (M.D.)<sup>۱</sup>، مهدی محمدی (M.Sc.)<sup>۲</sup>

۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی زاهدان، زاهدان، ایران.

۲- مربی، گروه آمار حیاتی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی زاهدان، زاهدان، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** دیسمنوره یا قاعدگی دردناک یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زنان است. دیسمنوره اولیه به قاعدگی دردناک درغیاب بیماری لگنی اطلاق می‌شود و علت آن انقباضات رحمی حاصل از پروستاگلاندین‌های با منشأ اندومتر ترشحی است. درمان متداول آن استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و یا داروهای ضد بارداری خوراکی می‌باشد. براساس مطالعات موجود، ویتامین E در کاهش شدت درد دیسمنوره اولیه موثر می‌باشد. هدف این مطالعه مقایسه اثر مفنایمیک اسید و ویتامین E به همراه مفنایمیک اسید در کاهش شدت درد دیسمنوره اولیه به منظور استفاده در افرادی که کاهش شدت درد در آنها با مفنایمیک اسید به حد مطلوب نبود انجام شد.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی دو سوکور که در شهر زاهدان انجام شد ۶۴ زن مجرد کمتر از ۳۰ سال مبتلا به دیسمنوره اولیه مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان قدس زاهدان در سال‌های ۸۲ و ۸۳، به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. جهت کاهش درد دیسمنوره به یک گروه در دو قاعدگی متوالی مفنایمیک اسید به همراه ویتامین E (۱۰ کپسول حاوی ۴۰۰ IU) و به گروه دیگر مفنایمیک اسید و دارونما داده شد، تا برای ۵ روز از دو روز قبل تا سه روز بعد از قاعدگی شبی یک کپسول محتوی دارونما و در دو روز اول قاعدگی کپسول ۲۵۰ mg مفنایمیک اسید (ابتدا ۲ کپسول با هم و سپس هر ۶ ساعت یک عدد) مصرف کنند و مجدداً مراجعه نمایند. شدت درد براساس درک فرد از درد قاعدگی و انتخاب عدد بازگو کننده آن بر روی یک خط کش ۱۰۰ mm (VAS) تعیین شد. نتایج با استفاده از آزمون آماری t محاسبه و  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**نتایج:** آزمون‌های آماری نشان داد که میانگین اختلاف شدت درد قبل و بعد از درمان در گروهی که مفنایمیک اسید به همراه ویتامین E دریافت کرده بودند  $48/53 \pm 17/52$  در مقیاس ۱۰۰ و در گروهی که مفنایمیک اسید و دارونما دریافت کرده بودند  $25/94 \pm 21$  در مقیاس ۱۰۰ بود و کاهش شدت درد در گروهی که برای آنها مفنایمیک اسید و ویتامین E تجویز شده بود بیشتر از گروه دیگر بود ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج حاصل آن دسته از مبتلایان به دیسمنوره اولیه که مصرف مفنایمیک اسید سبب کاهش درد مطلوب در آنها نمی‌شود تجویز توأم مفنایمیک اسید و ویتامین E پیشنهاد می‌شود.

**کلید واژگان:** دیسمنوره اولیه، قاعدگی دردناک، درد، پروستاگلاندین‌ها، مفنایمیک اسید، و ویتامین E.

**مسئول مکاتبه:** دکتر مینو یغمایی، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی زاهدان، صندوق پستی ۱۸۵-۱۹۱۶۵، زاهدان، ایران.

پست الکترونیک: yaghmaeim@yahoo.com

## زمینه و هدف

دیسمنوره یا قاعدگی دردناک یکی از شایعترین بیماری‌های زنان است. تقریباً ۵۰٪ زنان دیسمنوره را در طول دوره باروری خود تجربه می‌کنند (۱) و حدود ۱٪ آنها در سنین باروری، به علت دیسمنوره شدید به مدت ۱ تا ۳ روز در هر ماه از کار باز می‌مانند (۲). طی مطالعه‌ای در آمریکا نشان داده شد که ۶۰٪ تمام نوجوانانی که قاعده می‌شوند دیسمنوره دارند و ۱۴٪ آنها به همین علت به طور مکرر از مدرسه غیبت می‌کنند (۳).

درد دیسمنوره معمولاً ماهیت کرامپی داشته و در قسمت تحتانی شکم حس می‌شود (۴). دیسمنوره اولیه به قاعدگی دردناک در غیاب بیماری لگنی اطلاق می‌شود در حالیکه دیسمنوره ثانویه قاعدگی دردناک همراه با یک بیماری زمینه‌ای مانند اندومتریوز، دنومیوز، بیماری التهابی لگن (PID)<sup>۱</sup>، استفاده از IUD و ناهنجاری‌های مجاری مولرین می‌باشد (۴، ۵).

اولین شکایت‌های دیسمنوره به طور معمول ۱ تا ۳ سال پس از اولین قاعدگی ایجاد می‌شود. درد کرامپی قسمت تحتانی شکم معمولاً ۱ تا ۴ ساعت پس از شروع خونریزی قاعدگی آغاز شده و ۴۸-۲۴ ساعت ادامه می‌یابد (۶). محل درد عموماً در ناحیه سوپراپوبیک<sup>۲</sup> است ولی ممکن است به پشت، قسمت داخلی رانها و یا عمق لگن نیز انتشار پیدا کند. تهوع همراه یا بدون استفراغ و اسهال نیز ممکن است از تظاهرات دیسمنوره باشد. تشخیص بر اساس رد سایر علل انجام می‌شود و در مواردی که هیچ نکته غیر عادی در شرح حال و معاینه فرد که بتوان درد قاعدگی را به آن منتسب کرد پیدا نشود تشخیص دیسمنوره اولیه محرز می‌شود (۷). معمولاً دردهای قاعدگی که پس از ۳ سال از اولین قاعدگی شروع می‌شوند به علت یک بیماری زمینه‌ای

مثل عفونت یا اندومتریوز می‌باشد (۶).

علت دیسمنوره اولیه که در سیکل‌های توأم با تخمک‌گذاری رخ می‌دهد (۵)، انقباضات رحمی ناشی از پروستاگلاندین‌های با منشأ اندومتر ترشحی است (۸). سطح پروستاگلاندین اندومتر در فاز ترشحی سه برابر فاز فولیکولی است و این مقدار در زمان قاعدگی به حداکثر می‌رسد (۹). اساساً تولید پروستاگلاندین در اندومتر زنان با دیسمنوره اولیه بیشتر از زنان بدون علامت است (۴). انقباضات عضله رحم که توسط پروستاگلاندینها القا شده‌اند سبب به وجود آمدن دردهای کولیکی، اسپاسمی و مشابه زایمان در قسمت تحتانی شکم و پشت می‌شوند و ممکن است چندین دقیقه به طول انجامیده و فشارهای داخل رحمی بالاتر از ۶۰ mmHg را به وجود آورند (۲).

با توجه به علت دیسمنوره اولیه، درمان باید در جهت کاهش دادن تولید پروستاگلاندین‌های اندومتر طرح‌ریزی شود (۵). تمام عوامل ضد التهابی غیراستروئیدی از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلاندین را کاهش می‌دهند و باعث کاهش درد ناشی از دیسمنوره می‌شوند. مگنمیک اسید علاوه بر مهار سیستم آنزیمی سیکلواکسیژناز، به‌طور مستقیم فعال شدن گیرنده‌های پروستاگلاندینی را نیز مهار می‌کند (۲). قرص‌های ضد بارداری خوراکی نیز از طریق جلوگیری از تخمک‌گذاری و وارد شدن اندومتر به فاز لوتئال و کاهش سطح پروستاگلاندینها در کاهش درد ناشی از دیسمنوره موثر هستند (۵).

در یک کارآزمایی بالینی که در سال ۲۰۰۱ توسط ضیایی و همکاران بر روی ۱۰۰ دختر ۱۸-۱۶ ساله دبیرستانی مبتلا به دیسمنوره انجام شد معلوم شد که کاهش شدت درد در دیسمنوره اولیه در گروهی (۵۰ نفر) که ویتامین E دریافت کرده بودند بیشتر از گروهی (۵۰ نفر) بود که دارونما دریافت کرده بودند (۱۰). با توجه به اثر ویتامین E روی پروتئین

1- Pelvic Inflammatory Disease

2- Supra pubic

کیناز C (۱۱) و در نتیجه در فرآیند ساخت پروستاگلاندین (۱۲) و اینکه ویتامین E اغلب به خوبی تحمل می‌شود و معمولاً با مصرف دوزهای بالاتر از ۱۲۰۰ IU در روز عوارض جانبی ایجاد می‌شود (۱۳)، اثر ویتامین E و مفنمیک اسید در کاهش درد دیسمنوره اولیه با اثر مفنمیک اسید در این مطالعه مقایسه شد. هدف از این مطالعه بررسی امکان استفاده از ترکیب ویتامین E و مفنمیک اسید در درمان کسانی است که با مصرف مفنمیک اسید دردهای ناشی از دیسمنوره در آنها کاهش نیافته بود.

### روش بررسی

این مطالعه به شکل کارآزمایی بالینی آینده‌نگر و دوسوکور طراحی شد. جمعیت مورد مطالعه از میان خانم‌های مجرد با سن کمتر از ۳۰ سال مبتلا به دیسمنوره اولیه مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان قدس زاهدان در سال‌های ۸۲ و ۸۳ انتخاب شد. معیارهای تشخیص دیسمنوره اولیه، وجود قاعدگی منظم و شروع دردهای قاعدگی ظرف ۱ تا ۳ سال پس از اولین قاعدگی و وجود درد تنها در زمان قاعدگی به شرط طبیعی بودن معاینه شکم و توشه رکتال<sup>۱</sup>، سونوگرافی لگن و نتایج آزمایشات ESR، CBC و U/A بود (۶). افرادی که ظرف ۶ ماه گذشته جهت تسکین درد دیسمنوره از دارو استفاده کرده بودند یا بر اساس شرح حال، مبتلا به عفونت‌های کبدی مانند هپاتیت، اسهال، سندرم روده کوتاه<sup>۲</sup> که سبب اختلال جذب ویتامین می‌شود (۱۴) و یا زخم فعال یا التهاب مزمن دستگاه گوارش فوقانی یا تحتانی بودند یا حساسیت به آسپیرین یا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID)<sup>۳</sup> - که مصرف مفنمیک اسید در آنها منع دارد- (۱۵) داشتند از مطالعه خارج شدند.

با توجه به تأیید شورای پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ابتدا برای هر کدام از افراد هدف از مطالعه توضیح داده شد و از آنها رضایت نامه کتبی اخذ گردید. سپس برای هر یک از افراد مورد مطالعه یک فرم اطلاعاتی شامل نام، نام خانوادگی، سن، آدرس و شماره تلفن تماس تکمیل شد. برای اندازه‌گیری شدت درد یک خط کش ۱۰۰ mm به بیمار نشان داده و توضیح داده می‌شد که عدد صفر به منزله عدم وجود درد و عدد ۱۰۰ به منزله درد بسیار شدید است و از بیمار خواسته می‌شد که با توجه به درک خود از درد قاعدگی، عددی را روی آن انتخاب کند (VAS)<sup>۴</sup>. در انتها با تقسیم تصادفی، به بیماران بسته محتوی ویتامین E و مفنمیک اسید یا دارونما و مفنمیک اسید داده می‌شد.

بسته محتوی دارو شامل ۱۰ کپسول حاوی یک soft gel محتوی ۴۰۰ IU ویتامین E (Vitamin World, USA) و ۱۸ عدد کپسول مفنمیک اسید ۲۵۰ mg (شرکت داروسازی امین، ایران) و بسته محتوی دارونما حاوی ۱۰ کپسول هم رنگ و هم شکل محتوی نشاسته و ۱۸ عدد کپسول مفنمیک اسید بود که توسط همکار طرح تهیه و کدگذاری شده بودند و لذا نه بیمار و نه پزشک از محتوی آن اطلاعی نداشتند (دو سوکور). به بیماران گفته شد که در دو دوره متوالی قاعدگی برای ۵ روز، از دو روز قبل از قاعدگی تا سه روز بعد از قاعدگی (بر اساس مطالعه ضیایی و همکاران در سال ۲۰۰۱) (۱۰)، شبی ۱ کپسول محتوی دارو یا دارونما و در دو روز اول قاعدگی کپسول ۲۵۰ mg مفنمیک اسید (ابتدا ۲ کپسول با هم و سپس هر ۶ ساعت ۱ عدد) مصرف کنند و مجدداً مراجعه کنند.

پس از دو دوره متوالی قاعدگی (بر اساس مطالعه ضیایی و همکاران در سال ۲۰۰۱) (۱۰) در ویزیت دوم از بیمار در مورد شدت درد قاعدگی با مصرف دارو و

1- Rectoabdominal exam

2- Short bowel syndrome

3- Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs

4- Visual Analog Scale

5- di-Alpha Tocopheryl Acetate

عوارض جانبی احتمالی سوال شد و بر اساس آن ادامه فرم‌های قبلی تکمیل شد.

نتایج حاصله بر اساس آزمون‌های آماری t زوج، برای متغیرهای کمی در هر گروه قبل و بعد از درمان، و آزمون t برای مقایسه متغیرهای کمی دو گروه قبل و بعد از درمان استفاده شد. در این مطالعه p-value مساوی یا کوچکتر از ۰/۰۵ به معنی وجود تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

میانگین سن گروهی که مگنمیک اسید و دارونما مصرف کردند ۲۰/۵۳±۳/۴۰ سال و میانگین سن گروهی که مگنمیک اسید و ویتامین E مصرف کردند ۲۰/۱۵±۳/۰۱ سال بود (df=۶۴، t=۰/۴۹). بین این دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. همچنین بررسی‌های آماری نشان داد که میانگین شدت درد دیسمنوره قبل از شروع درمان بر اساس VAS در مقیاس ۱۰۰ در گروهی که مگنمیک اسید و دارونما مصرف کرده بودند ۶۷/۵±۱۷/۲۲ و در گروهی که مگنمیک اسید و ویتامین E مصرف کرده بودند ۶۶/۰۳±۱۷/۴۹ بود (df=۶۴، t=۰/۳۴۳). بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر شدت درد دیسمنوره قبل از شروع درمان وجود نداشت. از مجموع ۴۰ نفری که برای آنها مگنمیک اسید و دارونما تجویز شده بود ۸ نفر (۵ نفر به علت عدم

مراجعه و ۳ نفر به علت عدم مصرف صحیح دارو) و از ۴۰ نفری که برای آنها مگنمیک اسید و ویتامین E تجویز شده بود ۶ نفر (۴ نفر به علت عدم مراجعه و ۲ نفر به علت عدم مصرف صحیح دارو) از مطالعه خارج شدند.

همچنین بررسی‌های آماری نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هم مگنمیک اسید و دارونما (p<۰/۰۰۱) و هم مگنمیک اسید و ویتامین E (p<۰/۰۰۱) اثر معنی‌داری روی کاهش شدت درد دیسمنوره داشتند. البته کاهش شدت درد با مصرف مگنمیک اسید- ویتامین E (۴۸/۵۳±۱۷/۵۲ در مقیاس ۱۰۰) به طور معنی‌داری بیشتر از کاهش شدت درد با مصرف مگنمیک اسید و دارونما (۲۵/۹۴±۲۱ در مقیاس ۱۰۰) بود (p<۰/۰۰۱) (جدول شماره ۱).

در این مطالعه تنها در یکی از مصرف‌کنندگان ویتامین E - مگنمیک اسید، تهوع گزارش شد که نسبت دادن آن به مصرف یکی از این دو دارو ممکن نبود.

### بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که هم مگنمیک اسید- دارونما و هم مگنمیک اسید- ویتامین E سبب کاهش شدت درد دیسمنوره اولیه می‌شوند؛ ولی کاهش شدت درد با مصرف مگنمیک اسید- ویتامین E بیشتر است. در یک کار آزمایشی بالینی که ضیایی و همکاران در سال ۲۰۰۱ انجام دادند ۱۰۰ دانش‌آموز دبیرستانی ۱۶ تا ۱۸

جدول ۱- مقایسه شدت درد در دو گروه تحت مطالعه به تفکیک دوره زمانی مورد بررسی در مراجعه‌کنندگان

به درمانگاه بیمارستان قدس زاهدان، ۸۳-۱۳۸۲

نتیجه آزمون	مگنمیک اسید و ویتامین E M±SD (n=۳۴)	مگنمیک اسید و دارونما M±SD (n=۳۲)	گروه- شدت درد دوره مورد بررسی
p=۰/۷۳، t=۰/۳۴	۶۶/۰۳±۱۷/۴۹	۶۷/۵±۱۷/۲۲	قبل از درمان
p<۰/۰۰۰۱، t=۵/۱۲	۱۷/۵±۱۶/۲۵	۴۱/۵۶±۲۱/۶۸	بعد از درمان
p<۰/۰۰۱، df=۶۰/۵۲، t=۴/۷۳	۴۸/۵۳±۱۷/۵۲	۲۵/۹۴±۲۱	اختلاف شدت درد
---	paired- t test =۱۶/۱۵ p<۰/۰۰۱	paired- t test=۶/۹۹ p<۰/۰۰۱	نتیجه آزمون

ساله که مبتلا به دیسمنوره اولیه بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. به ۵۰ نفر از آنها دارونما و به ۵۰ نفر دیگر روزانه ۵۰۰ IU ویتامین E برای ۵ روز (از ۲ روز قبل از قاعدگی تا ۳ روز بعد از شروع قاعدگی) به مدت ۲ ماه داده شد. نتایج نشان داد که هم دارونما ( $p=0/01$ ) و هم ویتامین E ( $p< 0/001$ ) سبب کاهش شدت درد دیسمنوره اولیه شدند؛ ولی کاهش شدت درد در گروه مصرف کنندگان ویتامین E بیشتر بود ( $p=0/02$ ) (۱۰). این مطالعه دال بر موثر بودن ویتامین E- در کاهش شدت درد دیسمنوره اولیه در مقایسه با دارونما بود. اما در مطالعه حاضر موثرتر بودن ویتامین E و مگنمیک اسید در مقایسه با مگنمیک اسید- دارونما در کاهش درد دیسمنوره اولیه نشان داده شد. در واقع مطالعه قبلی با هدف بررسی تاثیر ویتامین E روی دیسمنوره اولیه و این مطالعه با هدف یافتن راه حلی برای درمان افراد مبتلا به دیسمنوره که کاهش شدت درد آنها با مصرف مگنمیک اسید کافی نیست انجام شده است.

ویتامین E در سال ۱۹۲۲ در حین تحقیق در مورد ارتباط تغذیه و باروری توسط Bishap و Evans کشف شد. بعدها ۸ ترکیب با فعالیت ویتامین E تخلیص شد که ۴ ترکیب از آنها از خانواده توکوفرول<sup>۱</sup> و ۴ مورد دیگر از خانواده توکوترینول<sup>۲</sup> بودند. از آنجا که آلفا توکوفرول بیشترین فعالیت بیولوژیک را در تست پاسخ جنین موش صحرائی<sup>۳</sup>، که روش کلاسیک برای بررسی فعالیت ویتامین E است، داشته و بیشتر از دیگر ترکیبات در طبیعت و در بافت‌های انسانی و حیوانی یافت می‌شود معمولاً آن را معادل ویتامین E می‌دانند (۱۶، ۱۷).

ویتامین E مثالی از یک آنتی‌اکسیدان فنولیک است. چنین مولکول‌هایی می‌توانند به راحتی یک هیدروژن از گروه

هیدروکسیل (OH) خود را به رادیکال آزاد داده و سبب غیر فعال شدن آنها شود. خود نیز به یک رادیکال آزاد غیرفعال تبدیل گردند. لذا ویتامین E نقش بیولوژیک مهمی در حفاظت از چربی‌های غیر اشباع و دیگر اجزای غشای سلولی در مقابل اکسیداسیون به وسیله رادیکال‌های آزاد بازی می‌کند (۱۶، ۱۸، ۱۹).

توکوفرول‌ها و توکوترینول‌ها و متابولیت‌های آنها اثرات متابولیک متعدد و گاهی اوقات کاملاً متفاوت دارند که ممکن است بدون ارتباط با فعالیت آنتی‌اکسیدانی آنها باشد. اثر آلفا توکوفرول روی ساخت پروستاگلاندین از این دسته است (۱۴).

مهم‌ترین عامل محدود کننده ساخت پروستاگلاندین‌ها میزان اسید آراشیدونیک آزاد است. هیدرولازهای متعددی در میزان آزادسازی اسید آراشیدونیک دخیل هستند؛ ولی مهم‌ترین آنها فسفولیپاز A<sub>2</sub> است (۲۰). فعال شدن فسفولیپاز A<sub>2</sub> توسط پروتئین کیناز C و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی تنظیم می‌شود (۲۱). آلفا توکوفرول مهار کننده قوی پروتئین کیناز C (PKC)، از ایزوآنزیم‌های مهم در انتقال پیام<sup>۴</sup> می‌باشد (۱۱). پروتئین کیناز C یک آنزیم سیتوپلاسمی است؛ ولی برای فعال شدن باید به غشای سلول متصل شود. این فرآیند به دی‌اسیل گلیسرول، یون کلسیم و فسفولیپیدهای اسیدی مانند فسفاتیدیل سرین وابسته است. فرآیند فعال شدن قابل برگشت بوده و از طریق برداشت دی‌اسیل گلیسرول و تبدیل مجدد آن به فسفولیپید یا هیدرولیز به منواسیل گلیسرول (فرآیندی که طی آن اسید آراشیدونیک پیش‌ساز پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها آزاد می‌شود) انجام می‌گیرد (۱۲).

مطالعات زیادی وجود این فرآیند را در انواعی از سلولها مانند مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، نوتروفیلها، فیبروبلاستها و سلول‌های مزانشیمی تأیید کرده‌اند (۲۲). مطالعات حیوانی نیز اهمیت مهار پروتئین کیناز C

1- Tocopherol  
2- Tocotrinol  
3- Rat fetal response

4-Signal transduction

در مواردی که فرد مبتلا به دیسمنوره، به درمان با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی پاسخ نمی‌دهد یا شدت کاهش درد مطلوب نیست، از ترکیب ویتامین E به همراه مگنمیک اسید جهت درمان استفاده کند. همچنین با توجه به اثر احتمالی ویتامین E در درمان دیسمنوره اولیه پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری در زمینه اثر مقادیر مختلف ویتامین E به تنهایی و یا همراه دیگر داروهای موثر در درمان دیسمنوره اولیه انجام شود.

### تشکر و قدردانی

از شورای محترم پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی زاهدان که طرح فوق را تصویب کردند و از آقای دکتر حمید حکیمی نیا که نویسندگان را در انجام تحقیق یاری دادند سپاسگزاری می‌شود.

توسط آلفا توکوفرول را در شرایط *in vivo* نشان داده‌اند (۲۳). باید توجه داشت که بتا توکوفرول فاقد این فعالیت است و حتی حضور بتا توکوفرول مانع اثر آلفا توکوفرول روی پروتئین کیناز C می‌شود (۲۴). عوارض جانبی مصرف ویتامین E نادر می‌باشد و شامل علائم گوارشی مانند اسهال و درد شکمی، ضعف و بی‌حالی، افزایش خاصیت تمایل به خون‌ریزی در مبتلایان به کمبود ویتامین K (مثل مصرف کننده‌های داروهای ضد انعقاد) و افزایش ریسک ترومبوز در مصرف کنندگان استروژن می‌باشد (۱۶). در این مطالعه تنها در یک مورد از مصرف کنندگان ویتامین E و مگنمیک اسید تهوع گزارش شد که نسبت دادن آن به مصرف یکی از این دو دارو مقدور نبود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌شود که

## References

- 1- The American college of obstetricians and gynecologists. Dysmenorrhea. A COG technical bulletin. 1983;63.
- 2- Barbieri R.L., Ryan K.J. Menstrual cycle. In: Ryan K. J., Berkowitz R.S., Barbieri R.L., Dunaif A., Kistner's Gynecology and women's Health 7<sup>th</sup> Edition, Published by Mosby, st. Louis. 1999;pp:52-54.
- 3- Klein J.R., Litt I.F. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. Pediatrics. 1981;68:661.
- 4- Speroff I., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6<sup>th</sup> Edition, Published by Lippincott Williams and wilkins, Baltimore. 1999;PP: 566-567.
- 5- Jolin J.A., Rapkin A. Pelvic pain and dysmenorrhea. In: Berek J.S., Rinehart R.D., Adams Hillard P.J., Adashi E.Y. Novak's Gynecology 13<sup>th</sup> Edition, Published by Lippincott Williams and wilkins, Philadelphia. 2002;pp: 431-435.
- 6- Hestla J.S. Dysmenorrhea. In: Carpenter S.K., Rock J. A., Pediatric and adolescent Gynecology, 2<sup>nd</sup> Edition, Philadelphia. 2002; pp:225.
- 7- Lipscomb G.H. Dysmenorrhea and pelvic pain. In: Moghissi K.S., Munkarah A.R., Practical strategies in Obstetrics and Gynecology, W. B. Saunders company, Philadelphia. 2000;pp:41.
- 8- Dawood M.Y. Dysmeorrhea. Published by Williams and wilkins, Baltimore. 1981;pp: 166-167.
- 9- Eldering J.A, Nay M.G, Hoberg L.M, Longcope C., McCracken J.A. Hormonal regulation of prostaglandin in production by Rhesus monkey endometrium. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:596.
- 10- Ziaei S., Faghihzadeh S., Sohrabvand F., Lamyian M., Emamgholy T. A randomized placebo- controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhea. BJOG. 2001;108:1181-1183.
- 11- Clement S., Tasinato A. Boscoboinik D., Azziz A., The effect of alpha- tocopherol on the synthesis, phosphorylation and activity of protein kinase C in smooth muscle cells after phorbol-12- myristate -13- acetate down-regulation. Eur J Biochem. 1997;246:745-9.
- 12- Apps D.K., Cohen B.B., Steel C.M. Biochemistry, Published by W.B. Saunders, London. 1992;pp:314.
- 13- Kappus H., Diplock A. Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. Free Rad Biol Med. 1992;13:55-74.

- 14- Papas A.M. Vitamin E: Tocopherols and Tocotrienols. In: Papas M.P., Antioxidant status, diet, nutrition, and Health, Published by CRC Press, Boca Raton.1999;pp: 202-204.
- 15- Ellsworth A.J., Witt D.M., Dugdule D.C., Oliver L.M. Mosby's Medical Drug Reference, Mosby.1999;450.
- 16- Sweetman S.C., Blake P.S., McGlashan J.M., Parsons A.V., et al. Martindale The complete drug reference, London.2002;pp: 1393-1395.
- 17- Desai D.I. Assay methods. In: Machlin L.J., Vitamin E: A Comprehensive Treatise, Published by Marcel Dekker, Inc. New York. 1980;pp:102-104.
- 18- Guyton A.C., Hall J.E. Text book of Medical Physiology, Published by W.B. Saunders Company, Philadelphia.1996;pp: 899.
- 19- Olsen J.A., Leveridge N., Duthie G.G., Shearer M.J. Fat-soluble vitamins. In: Garrow J.S., James w.p.T., Ralph A. Human Nutrition and Dietetics.pp:229-236.
- 20- Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 6<sup>th</sup> Edition, Published by Lippincott Williams and wilkins, Baltimore. 1999;pp:308.
- 21- Dayong W.U., Mura Casilda, Alison A., et al. Age associated increase in PGE2 synthesis and Cox activity in murine macrophages is reversed by vitamin E. The American physiology society.1996;1585-1588.
- 22- Kanno T., Utsumi T., Kobuchi H., Inhibition of stimulus specific neutrophil superoxide generation by alpha-tocopherol. Free Radic Res.1995;431:22.
- 23-Azziz A., Boscoboinik D., Hensey C., The protein kinase C family. Eur J Biochem. 1992;208:547.
- 24- Pryor A.W., Cornicelli J.A., Devall L.J., Tait B. A. rapid screening test to determine the antioxidant potencies of natural and synthetic antioxidants. J Org Chem. 1993;58:3521.