

## بررسی تأثیر سیاه‌دانه بر شدت علائم سندرم قبل از قاعدگی: کار آزمایی بالینی تصادفی شده

سمانه مسکنی<sup>۱\*</sup> (M.Sc)، مهین تفضلی<sup>۲</sup> (M.Sc)، حسن رخشنده<sup>۳</sup> (Ph.D)، حبیب‌الله اسماعیلی<sup>۴</sup> (Ph.D)

۱- گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۲- گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۵/۱۲

s.maskani@yahoo.com

نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۵۳۷۱۷۷۹۴

### چکیده

هدف: سندرم قبل از قاعدگی به وجود سیکلیک علائم رفتاری و جسمانی که بر برخی از زنان تأثیر می‌گذارد، اشاره می‌کند. پیدا کردن یک روش مؤثر و ایمن برای درمان سندرم قبل از قاعدگی همیشه نگرانی جدی بوده است، بیش‌تر از ۹۵ درصد زنان جوان و میانسال را گرفتار می‌کند و در ۲ تا ۱۰ درصد به اندازه کافی شدید است که بر روی سبک زندگی و شغل آن‌ها تأثیر دارد. مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کپسول سیاه‌دانه بر شدت علائم سندرم قبل از قاعدگی انجام شد. مواد و روش‌ها: این پژوهش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی ۸۴ نفر از دانشجویان دارای علائم سندرم قبل از قاعدگی ساکن در خوابگاه‌های دانشجویی دخترانه دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۳۹۶ انجام شد. افراد به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. گروه مداخله کپسول خوراکی حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم سیاه‌دانه و گروه کنترل کپسول دارونما سه بار در روز از ۷ روز قبل از شروع خونریزی قاعدگی تا ۳ روز اول خونریزی قاعدگی به مدت ۲ سیکل قاعدگی دریافت کردند. ابزار گردآوری داده‌ها فرم تقویم رخدادهای قبل از قاعدگی بود. شدت علائم یک و دو ماه پس از مداخله با قبل از مداخله و با گروه کنترل مقایسه شد. یافته‌ها: در این پژوهش شدت کلی علائم سندرم قبل از قاعدگی بعد از مصرف کپسول سیاه‌دانه در پایان ماه اول و دوم در گروه مداخله کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ( $P < 0.001$ ). نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد کپسول سیاه‌دانه شدت علائم سندرم قبل از قاعدگی را کاهش می‌دهد، لذا می‌توان استفاده از آن را در درمان این مشکل شایع توصیه نمود.

واژه‌های کلیدی: سندرم پیش قاعدگی، سیاه‌دانه، درمان‌های مکمل

### مقدمه

قبل از قاعدگی با افزایش غیبت از کار و تحصیل، کاهش بهره‌وری در محل کار و تحصیل را نشان داد [۶]. کاهش معنی‌دار در کارکرد حافظه‌های کوتاه‌مدت، بلندمدت و حافظه‌های تصویری در این دوران، موقعیت‌های تحصیلی و آموزشی زنان مبتلا را به خطر می‌اندازد [۷]. در مطالعه‌ای، ریسک بالاتری از گرگرفتگی شدید، خلق افسرده، خواب ناکافی و کاهش میل جنسی در دوره حوالی یائسگی در زنان مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی مشاهده شده است [۸].

مجموعه بسیار متنوعی از علائم رفتاری شامل طغیان خشم و تمایلات خشونت‌آمیز، خستگی، اضطراب، تنش، عصبی بودن، گیجی، کاهش تمرکز، به آسانی گریه کردن، افسردگی، اشتیاق به

حوادث زندگی تولید مثلی زنان اغلب همراه با چالش‌های روانی و جسمانی است که با تأثیر منفی بر عملکرد زنان همراه است. یکی از این حوادث، سندرم قبل از قاعدگی است [۱].

سندرم قبل از قاعدگی یکی از شایع‌ترین اختلالات سنین باروری بوده و با علائم دوره‌ای رفتاری و جسمانی در زنان مشخص می‌شود [۲]. علائم سندرم قبل از قاعدگی در ۷-۱۰ روز آخر سیکل قاعدگی ایجاد و در عرض ۴ روز بعد از شروع خونریزی قاعدگی پایان می‌یابد [۳، ۴].

سندرم قبل از قاعدگی یک مشکل معمول در میان زنان در سن دانشگاه است [۵]. مطالعات انجام شده، ارتباط بین سندرم

چرب غیراشباع مانند اسید لینولئیک (امگا ۶) و اسید اولئیک، اسیدلینولئیک (امگا ۳)، فسفولیپید، کاروتن، کلسیم، آهن، مس، روی و پتاسیم می‌باشد [۱۷، ۱۴]. سیاه‌دانه با ترکیبات متنوع و اثرات فارماکولوژیک خود می‌تواند بر شدت علائم سندرم قبل از قاعدگی موثر باشد.

در پژوهش بین سید و همکاران (۲۰۱۴) از ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه سیاه‌دانه، برای ایجاد ثبات خلق و خو، کاهش اضطراب و تعدیل کردن حافظه استفاده شد [۱۵]. مهنی‌زاده و همکاران (۱۳۹۴) جهت درمان دیسمنوره اولیه از ۳ گرم روزانه سیاه‌دانه، استفاده کردند [۱۸]. در مخزن الادویه مقدار سیاه‌دانه برای درمان دردهای ناشی از قاعدگی ۱/۵ تا ۶ گرم آمده است [۱۹]. از آنجایی که در مطالعات تجربی هیچ نوع درمانی برای سندرم قبل از قاعدگی مورد تایید قرار نگرفته [۲۰]، و هم‌چنین جزو اختلالات شایع بوده و با توجه به فراوانی، سهولت دسترسی و بومی ایران بودن سیاه‌دانه و فاقد هر گونه عارضه، مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کیسول سیاه‌دانه بر شدت علائم سندرم قبل از قاعدگی انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، دو گروه و دو سوکور بر روی ۸۴ نفر از دانشجویان مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی ساکن خوابگاه‌های دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۳۹۶ انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: تکمیل رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، دارای سندرم قبل از قاعدگی، دریافت نمره افسردگی، اضطراب و استرس به ترتیب کم‌تر از ۲۸، کم‌تر از ۲۰ و کم‌تر از ۳۳ از پرسش‌نامه DASS21، سن بین ۱۸-۳۵ سال، داشتن قاعدگی منظم ۲۱-۳۵ روزه و مدت خونریزی ۱۰-۳ روز، عدم مصرف داروهای مؤثر بر سندرم پیش از قاعدگی، قرص‌های ضد بارداری، داروهای ضد افسردگی، عدم وقوع حوادث استرس‌زا مانند مرگ نزدیکان طی یک سال اخیر، عدم وجود بیماری زمینه‌ای خاص و عدم مصرف دخانیات و الکل بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف نامنظم دارو، بروز عوارض یا حساسیت دارویی، بارداری، هر گونه درمان خاص جهت مداوای سندرم پیش از قاعدگی، داشتن فعالیت ورزشی حرفه‌ای، مصرف داروهای هورمونی و ضد افسردگی و وقوع حادثه تنش‌زا طی مطالعه و عدم تمایل به ادامه درمان بود.

حجم نمونه با توجه به علائم رفتاری بر اساس مقاله بین سید و همکاران (۲۰۱۳) [۱۵]، با توجه به میانگین و انحراف معیار اضطراب که در دو گروه پلاسبو و سیاه‌دانه به ترتیب  $3 \pm 48/1$  و  $45 \pm 2/7$  بود با اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد محاسبه

مواد غذایی خاص (شور و شیرین)، فراموشی، تحریک پذیری، افزایش اشتها، نوسانات خلق و خو، بیش از حد حساس شدن، تمایل به تنهایی و علائم جسمانی شامل آکنه، نفخ شکم، حساسیت پستان‌ها، سرگیجه، سردرد، گرگرفتگی، تهوع-اسهال-یبوست، تپش قلب، ورم (دست، پا)، افزایش اشتها به سندرم قبل از قاعدگی نسبت داده شده است [۲].

ویژگی رفتاری سندرم قبل از قاعدگی به علت افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش امواج بار التهابی و یا اختلالات در نوروترانسمیترها از قبیل سروتونین، اپیوئیدها، کاتکول آمین‌ها، یا اسید گاما آمینو بوتیریک اسید می‌باشد [۹]. تظاهرات جسمانی سندرم قبل از قاعدگی با افزایش مواد التهابی و هم‌چنین با فعالیت بیش از حد از سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، و احتمالاً با نوسانات غیر طبیعی هورمون‌های جنسی مرتبط است [۱۰]. با وجود چند دهه پژوهش، پاتوفیزیولوژی سندرم پیش از قاعدگی هنوز ناشناخته است. خیلی از مکمل‌های غذایی و عناصر کم مصرف به طور بالقوه بهبودی این سندرم را از طریق تغییرات در انتقال‌دهنده‌های عصبی و هورمون تحت تاثیر قرار می‌دهند [۱۱].

طبق فرضیه‌ای جدید که "تنظیم طبیعی اتساع عروق و افزایش طول عروقی در طول فاز لوتئال چرخه قاعدگی به دلیل افزایش انتشار اکسید نیتریک اندوتلیال که نتیجه‌ای از افزایش سطح استروژن/ پروژسترون در طی این فاز است"، سطوح بیش از حد NO، اثرات سیستمیک اضافی دارد، و باعث سندرم قبل از قاعدگی در طول فاز لوتئال چرخه قاعدگی می‌شود. درمان جدید ارائه شده از سندرم قبل از قاعدگی بر این اساس مبتنی است که استروئیدهای خوراکی داده شده در طول فاز لوتئال، سطح اکسید نیتریک را کاهش خواهد داد و به نوبه خود علائم و نشانه‌های سندرم قبل از قاعدگی را به حداقل می‌رساند [۱۲].

تا کنون درمان‌های مختلفی جهت سندرم قبل از قاعدگی انجام شده است. با این وجود هنوز درمان منفرد موثری که مورد پذیرش همگان باشد، تا به امروز وجود ندارد [۱۳، ۷].

گیاه سیاه‌دانه با نام علمی "نایجلا ساتیوا" (*Nigella sativa* L.) از خانواده رانونکولاسه آ (Rununculaceae)، که به سیاه‌دانه معروف است، گیاهی است با گل‌های سفید یا آبی کم‌رنگ تا آبی پررنگ دارای دانه‌های سفید شیری رنگ که در تماس با هوا سیاه می‌شود و دارای اثرات فارماکولوژیک متنوعی از قبیل فعالیت آنتی‌اکسیدانت و آنتی‌کولین استراز، خاصیت فیتواستروژن، اثر ضدالتهابی و آنالژژیک، اثر دیورتیک، اثر ضد اضطراب و اثرات مفید اسیدهای چرب غیراشباع و... است [۱۴-۱۶]. ترکیبات سیاه‌دانه شامل، تیموکینون، مواد معدنی، ویتامین‌ها، پروتئین، کربوهیدرات، اسید

روایی پرسش‌نامه انتخاب واحد پژوهش، پرسش‌نامه مشخصات فردی، سبک زندگی، مشخصات قاعدگی و فرم ثبت اطلاعات دوره درمان از طریق روایی محتوا با استفاده از نظرات ۷ تن از اعضاء هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تعیین گردید.

از آن‌جا که سوالات پرسش‌نامه انتخاب واحد پژوهش و فرم ثبت اطلاعات دوره درمان، عینی بوده و به کرات در مطالعات متعدد تکرار شده، لذا پایایی آن‌ها مورد تأیید است. پایایی پرسش‌نامه سبک زندگی و مشخصات قاعدگی به روش آزمون-آزمون مجدد محاسبه گردید، به طوری که کم‌ترین هم‌بستگی مربوط به متغیرهای خواب شبانه و روزانه با هم‌بستگی ۰/۷۳ و ۰/۷۶ درصد بود و سایر متغیرها هم‌بستگی بیش‌تر از ۰/۹۰ درصد داشتند.

روایی پرسش‌نامه COPE توسط دادی گیوشاد (۱۳۹۲) تایید و پایایی آن از روش همسانی درونی الفاکرونباخ با ضریب پایایی ۰/۷۷ محاسبه شد. روایی فرم تشخیص موقت سندرم پیش از قاعدگی توسط شاکری و همکاران (۱۳۹۲) به تایید رسیده و پایایی آن از روش همسانی درونی الفاکرونباخ با  $\alpha=78\%$  تایید شد. روایی مقیاس DASS ۲۱ توسط صاحبی و همکاران (۱۳۸۴) تایید شده و پایایی آن به روش آلفای کرونباخ و با ضریب ۰/۸۳ تایید گردید.

پژوهشگر به صورت حضوری و تماس تلفنی، واحدهای پژوهش‌ها را برای تکمیل منظم فرم تشویق کرد. در پایان ۲ سبک کنترل، پرسش‌نامه‌ها جمع‌آوری و افراد مبتلا به سندرم قبل از قاعدگی مشخص و تایید شدند. سپس با شروع دوره مداخله، داروها تهیه گردید. دوز سیاه‌دانه با توجه به مقدار سیاه‌دانه برای درمان دردهای ناشی از قاعدگی در مخزن‌الادویه، ایجاد ثبات خلق و خو، کاهش اضطراب و تعدیل کردن حافظه در پژوهش بین سید و همکاران (۲۰۱۴) درمان دیسمنوره اولیه در مطالعه مهنی‌زاده و همکاران (۱۳۹۴) و طبق نظر فارماکولوژیست تعیین شد.

دانه گیاه سیاه‌دانه توسط گیاه‌شناس خریداری، و در هر بار یوم دانشکده داروسازی مشهد با شماره ۱-۰۳۰۳-۲۹۳ تایید شد، سپس دانه سیاه‌دانه هر هفته به علت اکسیداسیون بالا توسط آسیاب برقی به صورت پودر درآمده و با استفاده از دستگاه کپسول پرکن، کپسول‌های خالی ۵۰۰ میلی‌گرمی پر

گردید که حداقل نمونه در هر گروه ۱۵ نفر به دست آمد. حجم نمونه با توجه به علائم جسمانی بر اساس مطالعه مهنی‌زاده و همکاران (۱۳۹۴) [۱۸]، که در آن میانگین و انحراف معیار مدت درد قاعدگی در سیکل اول در روز دوم قاعدگی برای دو گروه سیاه‌دانه و مفنایمیک اسید به ترتیب  $0/80 \pm 0/90$  و  $1/0 \pm 40/81$  با اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد، با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه حداقل ۳۲ نمونه در هر گروه برآورد شد که با احتساب ۳۰ درصد ریزش نمونه، ۴۲ نمونه برای هر گروه در نظر گرفته شد. با توجه به این‌که تعداد نمونه با توجه به علائم جسمانی (درد) بیش‌تر بود، مبنای حجم نمونه را میزان درد در نظر گرفته شد.

جهت تشخیص سندرم قبل از قاعدگی، پژوهشگر فرم تشخیص موقت سندرم قبل از قاعدگی در اختیار دانشجویان قرار داد و در صورت داشتن ۵ علامت از ۱۱ علامت فرم تشخیص موقت سندرم قبل از قاعدگی، وارد مطالعه شدند. ۸۴ نفر به دلیل وجود سندرم قبل از قاعدگی با توجه به معیارهای ورود و خروج مشخص شد، سپس با استفاده از نرم‌افزار PASS افراد به طور تصادفی به دو گروه تخصیص یافتند.

در ابتدای پژوهش، پرسش‌نامه مشخصات فردی، شیوه زندگی، مشخصات قاعدگی و پرسش‌نامه DASS21 توسط واحدهای پژوهش تکمیل گردید. سپس فرم تقویم رخدادهای قبل از قاعدگی (Calendar of Premenstrual Experience=COPE) در اختیار واحدهای پژوهش داده شد تا به صورت آینده‌نگر به مدت ۲ سیکل متوالی، روزانه شدت علائم خود را در آن تعیین نمایند. جهت تعیین شدت علائم سندرم قبل از قاعدگی، از فرم تقویم رخدادهای قبل از قاعدگی (COPE) به مدت ۲ ماه استفاده شد که در آن ۱۰ علامت جسمانی و ۱۲ علامت رفتاری که بیش از بقیه رخ می‌دهند، گنجانده شده و بر اساس مقیاس چهار امتیازی لیکرت (صفر=هیچ علائم وجود ندارد)، ۱=خفیف (قابل توجه اما بدون ایجاد مشکل)، ۲=متوسط (تداخل با فعالیت‌های عادی)، ۳=شدید (غیر قابل تحمل: ناتوان در انجام فعالیت‌های عادی) هر یک از علائم امتیازبندی شدند. واحدهای پژوهش فرم مذکور را از اولین روز خونریزی قاعدگی تکمیل و شدت علائم خود را با مقیاس گفته شده گزارش کردند. نمرات علائم در پایان هر ماه جمع زده و سپس شدت سندرم قبل از قاعدگی از طریق فرمول زیر محاسبه گردید.

$100 * (\text{مجموع امتیازات فاز لوتئال}) / (\text{مجموع امتیازات فاز فولیکولر} - \text{مجموع امتیازات فاز لوتئال}) = \text{درصد تغییرات درون سیکلی}$



شکل ۱. مراحل انتخاب نمونه - جدول CONSORT

مقایسه متوسط نمرات شدت سندرم قبل از قاعدگی در دو گروه با آزمون من ویتنی نشان داد متوسط نمرات شدت سندرم در گروه کنترل کم تر از گروه مداخله است. نتایج همین آزمون در پایان ماه اول مداخله نشان داد که علی‌رغم کاهش نمرات شدت سندرم در هر دو گروه، متوسط نمرات شدت سندرم پیش از قاعدگی در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری ندارد ( $P=0/454$ ). با حذف متغیر مداخله‌گر، میانگین نمرات شدت سندرم قبل از قاعدگی در پایان ماه اول مداخله، به‌طور معنی‌داری کاهش بیشتری در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما داشته است. بنابراین تغییرات متوسط نمرات شدت سندرم پیش از قاعدگی در طول مطالعه نشان داد که میانگین تغییر نمرات شدت سندرم پیش از قاعدگی در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری دارد (جدول ۲).

نتایج آزمون من ویتنی در پایان ماه دوم مداخله نشان داد که علی‌رغم کاهش نمرات شدت سندرم در هر دو گروه، متوسط نمرات شدت سندرم قبل از قاعدگی در گروه مداخله به‌طور

شدند. کپسول‌های دارونما مخلوطی با نسبت یکسان لاکتوز و نشاسته در کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی هم‌رنگ و هم شکل کپسول سیاه‌دانه با استفاده از دستگاه کپسول پرکن، پر شدند. در نهایت ۳۰ عدد کپسول سیاه‌دانه و دارونما داخل هر قوطی برای مصرف ده روز واحد‌های پژوهش قرار داده شد. سپس کدگذاری داروها توسط داروساز انجام شد. کد A به کپسول دارونما و کد B به کپسول سیاه‌دانه تخصیص داده شد. سپس نحوه مصرف داروها به واحدهای پژوهش توضیح داده شد. به این صورت که یک گروه مصرف کپسول دارونما با کد A و گروه دیگر کپسول سیاه‌دانه با کد B به میزان ۱۵۰۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی (۳ کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی در ۳ دوز هر ۸ ساعت با معده پر) از ۷ روز قبل از شروع خونریزی قاعدگی تا ۳ روز اول خونریزی قاعدگی به مدت ۲ سیکل مصرف کردند. هم‌زمان با مصرف داروها، فرم تقویم رخداد‌های قبل از قاعدگی و فرم ثبت اطلاعات دوره درمان تکمیل می‌شدند.

جهت رعایت ملاحظات اخلاقی، در صورت هر گونه علائم غیر قابل تحمل، واحدهای پژوهش می‌توانستند از داروی مربوطه استفاده و نوع و میزان داروی مصرفی را در فرم تقویم رخداد‌های قبل از قاعدگی ثبت کنند.

داده‌ها پس از گردآوری، توسط نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۳) و روش‌های آمار توصیفی و آزمون‌های من ویتنی و ویلکاکسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان P کم تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

در این پژوهش، ۸۴ نفر به دلیل وجود سندرم قبل از قاعدگی وارد مطالعه شدند و در نهایت ۳۶ نفر در هر گروه مورد آنالیز قرار گرفتند (شکل ۱).

بر اساس آزمون من ویتنی بین دو گروه مداخله و دارونما از نظر شاخص توده بدنی ( $P=0/371$ )، سن شروع قاعدگی دردناک ( $P=0/180$ )، فواصل عادت ماهیانه ( $P=0/571$ )، مدت زمان خونریزی قاعدگی ( $P=0/104$ )، افسردگی ( $P=0/790$ )، اضطراب ( $P=0/308$ ) و استرس ( $P=0/466$ )، بر اساس آزمون کای دو بین دو گروه از نظر دفعات مصرف مواد غذایی ( $P=0/503$ )، سابقه غیبت از تحصیل به‌دلیل مشکلات قاعدگی ( $P=0/514$ )، مصرف دارو به دلیل مشکلات پیش از قاعدگی ( $P=0/478$ )، بر اساس آزمون دقیق فیشر بین دو گروه از نظر مصرف مواد کافئین‌دار ( $P=0/781$ )، تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد و دو گروه از نظر این متغیر همگن بودند. بر اساس آزمون من ویتنی دو گروه از لحاظ متغیر سن ناهمگن بودند ( $P=0/047$ ) (جدول ۱).

نسبت به گروه دارونما داشته است. مقایسه متوسط نمرات شدت سندرم قبل از قاعدگی در گروه مداخله توسط آزمون ویلکاکسون نشان داد که در مراحل قبل از مداخله و پایان ماه دوم مداخله، اختلاف آماری معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0/001$ ) (جدول ۳ و شکل ۲).

معنی‌داری کم‌تر از گروه دارونما است ( $P < 0/001$ ). با حذف متغیر مداخله‌گر، میانگین نمرات شدت سندرم قبل از قاعدگی دو ماه بعد از مداخله، به‌طور معنی‌داری کاهش بیشتری در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما داشته است. بنابراین علی‌رغم کاهش نمرات شدت سندرم در هر دو گروه، متوسط نمرات شدت سندرم قبل از قاعدگی در گروه مداخله کاهش معنی‌دارتری

جدول ۱. خصوصیات فردی و تاریخیچه قاعدگی در دو گروه سیاه‌دانه و دارونما

| سطح معنی دار | گروه دارونما             | گروه سیاه‌دانه           | متغیر                   |  |
|--------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
|              | (دامنه میان چارکی) میانه | (دامنه میان چارکی) میانه |                         |  |
| $P=0/047$    | ۲۱/۵۰ (۶)                | ۲۳ (۶)                   | سن                      |  |
| $P=0/371$    | ۲۱/۵۰ (۲)                | ۲۱/۳۰ (۳)                | شاخص توده بدنی          |  |
| $P=0/180$    | ۱۴ (۴)                   | ۱۵ (۲)                   | سن شروع قاعدگی دردناک   |  |
| $P=0/571$    | ۲۸ (۶)                   | ۲۸/۵۰ (۳)                | فواصل عادت ماهیانه      |  |
| $P=0/104$    | ۷ (۱)                    | ۷ (۱)                    | مدت زمان خونریزی قاعدگی |  |
| $P=0/790$    | ۱۱ (۱۳)                  | ۱۲ (۱۰)                  | افسردگی                 |  |
| $P=0/308$    | ۹ (۱۰)                   | ۸ (۱۰)                   | اضطراب                  |  |
| $P=0/466$    | ۱۶ (۱۴)                  | ۱۵ (۱۲)                  | استرس                   |  |
|              | تعداد (درصد)             | تعداد (درصد)             |                         |  |
| $P=0/503$    | ۱ (۲/۸)                  | ۲ (۵/۶)                  | دو وعده                 | دفعات مصرف مواد غذایی                            |
|              | ۲۶ (۷۲/۲)                | ۳۰ (۸۳/۳)                | سه وعده                 |  |
|              | ۸ (۲۲/۲)                 | ۳ (۸/۳)                  | چهار وعده               |  |
|              | ۱ (۲/۸)                  | ۱ (۲/۸)                  | بیشتر از چهار وعده      |  |
| $P=0/781$    | ۸ (۲۲/۲)                 | ۹ (۲۵)                   | صفر تا دو لیوان         | مصرف مواد کافئین دار                             |
|              | ۲۸ (۷۷/۸)                | ۲۷ (۷۵)                  | سه تا پنج لیوان         |  |
| $P=0/514$    | ۷ (۱۹/۴)                 | ۴ (۱۱/۱)                 | اصلاً                   | سابقه غیبت از تحصیل به دلیل مشکلات پیش از قاعدگی |
|              | ۳۹ (۸۰/۶)                | ۳۲ (۸۸/۹)                | گاهی اوقات              |  |
| $P=0/478$    | ۲۶ (۷۲/۲)                | ۲۲ (۶۱/۱)                | بلی                     | مصرف دارو به علت مشکلات پیش از قاعدگی            |
|              | ۱۰ (۲۷/۸)                | ۱۴ (۳۸/۹)                | خیر                     |  |

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار نمرات "شدت سندرم قبل از قاعدگی" قبل از مداخله و پایان ماه اول مداخله در گروه سیاه‌دانه و دارونما

| نتیجه آزمون من ویتنی        | گروه دارونما                | گروه سیاه‌دانه              | شدت سندرم قبل از قاعدگی                                    |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
|                             | انحراف معیار ± میانگین      | انحراف معیار ± میانگین      |  |
| $Z = -2/677$<br>$P = 0/007$ | $16/5 \pm 2/29$             | $19/62 \pm 5/02$            | قبل از مداخله  |
| $Z = -0/749$<br>$P = 0/454$ | $10/3 \pm 15/66$            | $9/2 \pm 72/70$             | پایان ماه اول مداخله                                       |
| $Z = -4/747$<br>$P = 0/001$ | $-5/87 \pm 2/92$            | $-9/90 \pm 4/18$            | تغییرات میانگین نمرات قبل از مداخله و پایان ماه اول مداخله |
|                             | $Z = -5/234$<br>$P = 0/001$ | $Z = -5/232$<br>$P = 0/001$ | نتیجه آزمون ویلکاکسون                                      |

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار نمرات " شدت سندرم پیش از قاعدگی " قبل از مداخله و پایان ماه دوم مداخله در گروه سیاه دانه و دارونما

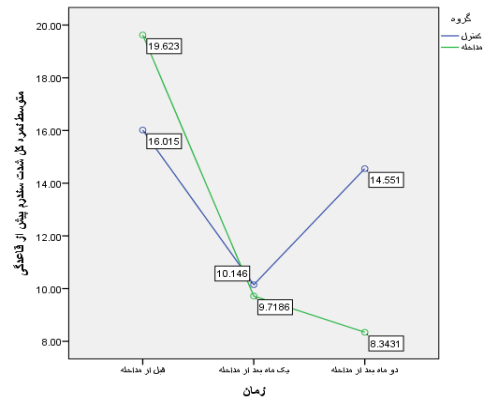
| نتیجه آزمون<br>من ویتنی | گروه سیاه دانه          |                         | شدت سندرم قبل از قاعدگی                                    |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
|                         | انحراف معیار ± میانگین  | انحراف معیار ± میانگین  |  |
| Z = -۲/۶۷۷<br>P = ۰/۰۰۷ | ۱۶/۵ ± ۰۲/۲۹            | ۱۹/۶۲ ± ۵/۰۲            | قبل از مداخله  |
| Z = -۵/۲۵۱<br>P < ۰/۰۰۱ | ۱۴/۵۵ ± ۵/۵۱            | ۸/۳۴ ± ۲/۹۶             | پایان ماه دوم مداخله                                       |
| Z = -۶/۸۱۵<br>P < ۰/۰۰۱ | -۱/۴۶ ± ۲/۰۰            | -۱۱/۲۸ ± ۴/۶۱           | تغییرات میانگین نمرات قبل از مداخله و پایان ماه دوم مداخله |
|                         | Z = -۴/۳۷۴<br>P < ۰/۰۰۱ | Z = -۵/۲۳۲<br>P < ۰/۰۰۱ | نتیجه آزمون ویلکاکسون                                      |

در سیاه‌دانه با کاهش NO، مهار مسیر سیکلوکسیژناز، ۵- لیبوکسیژناز و کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها باعث بهبود سندرم قبل از قاعدگی می‌شود [۲۲].

سیاه‌دانه به خاطر داشتن کربوهیدرات بر سطوح نوروترانسمیترهایی هم‌چون سروتونین که مسئول علائم رفتاری هستند، می‌تواند مؤثر باشد و هم‌چنین به دلیل غنی بودن از گاما لینولئیک اسید می‌تواند برخی علائم رفتاری مرتبط با دوران قطع قاعدگی را بهبود بخشد [۲۳]. تیموکینون موجود در سیاه‌دانه با افزایش ۵-هیدروکسی تریپتامین و نیز با کاهش اکسید نیتریک و افزایش محتوای GABA مغز، اثر ضد اضطرابی دارد. افزایش در سطح GABA تالاموس باعث بهبود خلق و خوی و کاهش اضطراب می‌شود. فعالیت آنتی‌اکسیدانت و آنتی‌کولین استراز سیاه‌دانه باعث بهبود حافظه می‌شود. سیاه‌دانه باعث فعال شدن سیستم عصبی کولینرژیک هیپوکامپ می‌شود که نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد [۱۵].

اثر سیاه‌دانه بر کاهش NO، افزایش محتوای GABA، فعالیت آنتی‌اکسیدانت و آنتی‌کولین استراز سیاه‌دانه در پژوهش بین سید و همکاران (۲۰۱۴) [۱۵]، اثر ضدالتهابی سیاه‌دانه در مطالعات آکل و همکاران (۱۹۹۵) [۲۴]، القامدی و همکاران (۲۰۰۱) [۲۵]، مهنی‌زاده و همکاران (۱۳۹۴) [۱۸]، اثرات مفید اسیدهای چرب غیراشباع و ترکیبات آنتی‌اکسیدانی سیاه‌دانه در مطالعه تمدن فرد و همکاران (۱۳۹۲) [۲۶] و فعالیت سیاه‌دانه در مطالعه پرهیزکار و همکاران (۲۰۱۱) [۱۶]، فعالیت استرس اکسیداتیو سیاه‌دانه در مطالعه یانگ و همکاران (۲۰۱۷) [۲۷]، تاثیر بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در درمان سندرم پیش از قاعدگی در پژوهش فتحی‌زاده و همکاران (۲۰۱۶) [۲۸] به اثبات رسیده است. در نتیجه همه این موارد با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی دارد.

از آنجایی که در مطالعه ما سیاه‌دانه حاوی اسید چرب غیراشباع از قبیل اسید لینولئیک (امگا ۶)، اسید اولئیک و اسیدلینولئیک (امگا ۳) است و باعث کاهش شدت علائم سندرم



شکل ۲. متوسط نمره کل شدت سندرم پیش از قاعدگی در گروه سیاه دانه و دارونما در ۲ سیکل کنترل و ۲ سیکل مداخله

## بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش در هر دو گروه مداخله و دارونما متوسط شدت علائم سندرم قبل از قاعدگی پس از مداخله کاهش داشته است اما تغییرات نمرات در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما کاهش بیش‌تری داشته است.

لوین (۲۰۰۴) این فرضیه را که "تنظیم طبیعی اتساع عروقی و افزایش طول عروقی در طول فاز لوتئال چرخه قاعدگی به دلیل افزایش انتشار اکسید نیتریک اندوتلیال که نتیجه‌ای از افزایش سطح استروژن / پروژسترون در طی این فاز است" ارائه داده است. سطوح بیش از حد NO، اثرات سیستمیک اضافی دارد، و باعث سندرم قبل از قاعدگی در طول فاز لوتئال چرخه قاعدگی می‌شود. درمان جدید ارائه شده از سندرم قبل از قاعدگی بر این اساس مبتنی است که استروئیدهای خوراکی داده شده در طول فاز لوتئال، سطح NO را کاهش خواهد داد و به نوبه خود علائم و نشانه‌های سندرم قبل از قاعدگی را به حداقل می‌رساند [۱۲]. فعالیت استروژنی سیاه‌دانه به‌وسیله محتوای اسیدهای چرب غیراشباع (لینولئیک اسید) نسبت داده شده است. سیاه‌دانه به وسیله ثبات نوسانات سیکلیک استروژن، در کاهش علائم این سندرم مؤثر است [۲۱]. از طرفی تیموکینون موجود

## تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر منتج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می‌باشد که پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره IR.MUMS.REC.1395,484 با کد IRCT2017011131881N1 در مرکز بین‌المللی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسید. بدین‌وسیله از همکاری معاونت دانشجویی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشجویان ساکن در خوابگاه‌های بهارستان دانشگاه علوم پزشکی مشهد که ما را در جمع‌آوری داده‌ها یاری نمودند و مسئولین محترم دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی می‌شود.

## منابع

- [1] Câmara RD, Köhler CA, Frey BN, Hyphantis TN, Carvalho AF. Validation of the Brazilian portuguese version of the premenstrual symptoms screening Tool (PSST) and association of PSST scores with health-related quality of life. *Braz J Psychiatry* 2017; 39: 140-146.
- [2] Marc A, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. USA: Williams & Wilkins; c2011, part 1, 567-578.
- [3] Zarei Z, Bazzazian S. The relationship between premenstrual syndrome disorder, stress and quality of life in female students. *Iran J Psychiat Nurs* 2015; 2: 49-58. (Persian).
- [4] Masoumi SZ, Ataollahi M, Oshvandi K. Effect of combined use of calcium and vitamin B6 on premenstrual syndrome symptoms: a randomized clinical trial. *J Caring Sci* 2016; 5: 67-73.
- [5] Takeda T, Tasaka K, Sakata M, Murata Y. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 209-212.
- [6] Borenstein J, Chiou CF, Dean B, Wong J, Wade S. Estimating direct and indirect costs of premenopausal syndrome. *J Occup Environ* 2005; 47: 26-33.
- [7] Shakeri Z. The relationship of lifestyle and attachmentstyle with premenstrual syndrome in Mashhad medical university student 2013. [dissertation]. Mashhad Univ Med Sci 1392; 10. (Persian).
- [8] Milewicz A, Jedrzejuk D. Premenstrual syndrome: from etiology to treatment. *Maturitas* 2006; 55: S47-54.
- [9] Siahbazi S, Behboudi-Gandevani S, Moghaddam-Banaem L, Montazeri A. Effect of zinc sulfate supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: Clinical randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 887-894.
- [10] Rosenfeld R, Livne D, Nevo O, Dayan L, Milloul V, Lavi S, Jacob G. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension* 2008; 51: 1225-1230.
- [11] Verma RK CD, Pandey AK. Review on treatment of premenstrual syndrome: from conventional to alternative approach. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2014; 25: 319-327.
- [12] Levin AM. Pre-menstrual syndrome: a new concept in its pathogenesis and treatment. *Med Hypotheses* 2004; 36: 130-132.
- [13] Steege JF, Blumenthal JA. Effects of aerobic exercise on premenstrual symptoms in middle-aged women: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1993; 37: 127-123.
- [14] Fallah H, Mohtashami R. A review of the pharmacological effects of *Nigella sativa*. *J Med Plants* 1390; 10: 1-14. (Persian).
- [15] Bin Sayeed MS, Shams T, Fahim Hossain S, Rahman MR, Mostofa A, Fahim Kadir M, et al. Seeds modulate mood, anxiety and cognition in healthy adolescent males. *J Ethnopharmacol* 2014; 152: 156-162.
- [16] Parhizkarsup S, Latiffsup LA, Rahmansup SA, Dollahsup MA, Parichehr H. Assessing estrogenic activity of *Nigella sativa* in ovariectomized rats using vaginal cornification assay. *African J Pharmacy Pharmacol* 2011; 5: 137-142.
- [17] Valizadeh NA, Zakeri HR, Shafiee A, Sarkheil P, Heshmat RA, Larijani B. The effect of *nigella sativa* extract on biochemical

قبل از قاعدگی شد و معنی‌دار بود، اما در مطالعه توفیقیان و همکاران (۱۳۹۱) دریافت مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ به مدت دو ماه مداوم باعث کاهش شدت سندرم قبل از قاعدگی شد اما این کاهش در مقایسه با دارونما معنی‌دار نبود [۲۹] و در مطالعه کولین و همکاران (۱۹۹۳) درمان با اسیدهای چرب ضروری علائم قبل از قاعدگی را کاهش نداد [۳۰]. نتایج این مطالعات با یافته‌های پژوهش ما ناهمسو بود.

در این مطالعه دارونما در کاهش علائم در پایان ماه اول مؤثر بود، اما در پایان ماه دوم این‌گونه نبود (شکل ۲). بهبود بالینی اولیه در گروه دارونما احتمالاً به دلیل "اثر دارونما" می‌باشد [۲۹].

بنا به گفته اسپروف در زمینه درمان سندرم قبل از قاعدگی به علت وجود پاسخ‌های شدید به دارونما، تفسیر مطالعات دشوار است و تنها مطالعاتی می‌توانند داده‌های قابل اعتمادی را به دست بدهند که دوسوکور، کنترل شده با دارونما و تصادفی هستند [۲]. مطالعه ما نیز کارآزمایی بالینی تصادفی، دو گروه، دو سوکور و کنترل شده با دارونما بود.

شاه‌حسینی و همکاران (۲۰۰۵) در پژوهش خود آورده است که جهت رسیدن به اثرات قابل قبول داروهای گیاهی حداقل ۳ و حداکثر ۶ ماه زمان لازم است [۳۱]. که در پژوهش ما در پایان ماه دوم سیاه‌دانه اثر قابل قبولی در درمان سندرم قبل از قاعدگی داشته است.

در این مطالعه میزان رضایت مصرف دارو توسط واحدهای پژوهش در گروه مصرف‌کننده سیاه‌دانه در پایان ماه دوم افزایش پیدا کرده در حالی‌که در گروه دارونما کاهش داشت و عارضه دارویی گزارش نشد.

تحقیقات نشان داده که ۳۰ درصد زنانی که از سندرم پیش از قاعدگی رنج می‌برند، خواهان استفاده از درمان‌های طب مکمل و جایگزین مانند داروهای گیاهی، طب فشاری و طب سوزنی و تغذیه می‌باشند [۱۱]، در نتیجه نیاز به پژوهش‌های گسترده در این زمینه وجود دارد. بنابراین پژوهش حاضر می‌تواند پایه‌ای برای انجام پژوهش‌های بعدی در این زمینه باشد. بررسی مقایسه‌ای تاثیر سیاه‌دانه با سایر درمان‌های گیاهی، داروهای شیمیایی و روش‌های دیگر طب مکمل و جایگزین بر درمان سندرم قبل از قاعدگی پیشنهاد می‌شود.

از نقاط قوت این مطالعه کورسازی بود و از محدودیت‌های آن می‌توان به اکتفا کردن به گفته دانشجوی در مورد مصرف صحیح داروها و سلامت جسمی و روانی اشاره کرد.

نتایج نشان داد کپسول سیاه‌دانه شدت علائم سندرم قبل از قاعدگی را کاهش می‌دهد، لذا می‌توان استفاده از آن را در درمان این مشکل شایع توصیه نمود.

- [26] Tamadonfard Z, Sepehrara L, Johari H. The effect of nigella sativa extract on learning and spatial memory of adult male rats. *J Jahrom Univ Med Sci* 2014; 12: 27-36. (Persian).
- [27] Rahman M, Yang DK, Kim GB, Lee SJ, Kim SJ. Nigella sativa seed extract attenuates the fatigue induced by exhaustive swimming in rats. *Biomed Rep* 2017; 6: 468-474.
- [28] Fathizadeh S, Amani R, Haghhighizadeh MH, Hormozi R. Comparison of serum zinc concentrations and body antioxidant status between young women with premenstrual syndrome and normal controls: A case-control study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14: 699-704. (Persian).
- [29] Tofighiyan T, Kooshki A, Rakhshani MH. The effects of omega-3 fatty acids on premenstrual syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infert* 2013; 15: 23-28.
- [30] Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 93-98.
- [31] Shah Hosseini Z, Danesh MM, Amin GH, SalehiSormaghi MH, Abedian K. Double blind study of anti-primary dysmenorrhea effects of Vitagnus. *J Mazendaran Univ Med Sci* 2005; 16: 15-21. (Persian).
- bone markers in osteopenic postmenopausal women. *Iran J Endocrinol Metab* 2009; 10: 571-580.
- [18] Mehnazadeh Falahieh F. Comparison of the effects of Nigella sativa and Mefenamic acid on primary dysmenorrhea. [dissertation]. *Mashhad Univ Med Sci* 1394. (Persian).
- [19] Mohammad Azam. *Great elixir*, Volume 3: 658-697.
- [20] Haywood A, Slade P, King H. Assessing the assessment measures for menstrual cycle symptoms: a guide for researchers and clinicians. *J Psychosom Res* 2002; 52: 223-237.
- [21] C JE. *modern management of Premenstrual syndrome. Women mental health.* 2005;7(4).
- [22] Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 409-420.
- [23] Girman A, Lee R, Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: S56-65.
- [24] Aqel M, Shaheen R. Effects of the volatile oil of Nigella sativa seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J Ethnopharmacol* 1996; 52: 23-26.
- [25] Al-Ghamdi MS. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of Nigella sativa. *J Ethnopharmacol* 2001; 76: 45-48.



# Effect of *Nigella sativa* seeds on the severity of symptoms of premenstrual syndrome: A randomized clinical trial

Samaneh Maskani (M.Sc)<sup>\*1</sup>, Mahin Tafazoli (M.Sc)<sup>2</sup>, Hasan Rakhshandeh (Ph.D)<sup>3</sup>, Habibollah Esmaily (Ph.D)<sup>4</sup>

1 - Dept. of Midwifery, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

2 - Dept. of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Dept. of Biostatistics, Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

\* Corresponding author. +98 9153717794 s.maskani@yahoo.com

Received: 24 Dec 2018; Accepted: 3 Aug 2019

**Introduction:** Premenstrual syndrome refers to the presence of cyclic behavioral and physical symptoms that affects some women. Finding an effective and safe way to treat premenstrual syndrome has always been a serious concern. More than 95% of the young and middle-aged women are affected, and in 2-10% are severe enough to affect their lifestyle and occupation. The aim of this study was to determine the effect of *Nigella sativa* seeds on the severity of symptoms of premenstrual syndrome.

**Materials and Methods:** This double blind randomized clinical trial study, performed on 84 students with symptoms of premenstrual syndrome residing in girls' dormitories in Mashhad (Iran) University of Medical Sciences in 2017. They were randomly divided into two groups of case and control. Data collection tool was COPE form. Correspondingly, the severity of the symptoms was compared one and two months after the intervention by before intervention and the control group. The intervention group received oral capsule containing 500 mg of *Nigella sativa* seeds and the control group received placebo capsule, three times a day from 7 days before the onset of menstrual bleeding to the first 3 days of menstrual bleeding for 2 cycles.

**Results:** The overall severity of premenstrual syndrome symptoms had a significant reduction in the intervention group than the control group at the end of the first and second months after using *Nigella sativa* seeds Capsule ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** The results of this study indicated that the *Nigella sativa* seeds reduces the severity of symptoms of premenstrual syndrome, so it can be used to treat this common problem.

**Keywords:** Premenstrual Syndrome, Complementary Therapies, *Nigella Sativa*.