

The effects of omega-3 and vitamin E on the treatment of primary dysmenorrheal: A randomized double-blind clinical trial

Jamilian M(M.D)¹, Jamilian HR(M.D)^{*2}

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Psychiatry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 5 March 2011 , Accepted: 2 Aug 2011

Abstract

Background: Primary dysmenorrheal is one of the most common gynecologic diseases. This study was carried out to compare the effects of omega-3 and vitamin E on the treatment of primary dysmenorrheal.

Materials and Methods: In a randomized double-blind clinical trial, 80 female students from high schools in Arak, Iran, were selected by simple sampling and randomly divided into two identical groups in 2010. Omega-3 group received one omega-3 capsule (500 mg) per day while the vitamin E group received one vitamin E capsule (400IU) every other day for 60 days. Intensity of pain, duration of pain, and the number of painkillers taken before and after intervention were measured in both groups. Intensity of pain was assessed by VAS scale of pain. Data were analyzed by SPSS software.

Results: After intervention, the mean of pain intensity in the omega-3 group decreased to 3.5 which indicated a significant difference in comparison with the corresponding values before intervention (7.40) ($p<0.05$) and the values in the vitamin E group (5.25) ($p<0.05$). After intervention, the mean duration of pain in the omega-3 group reached 11.04 hours which showed a significant difference compared with the corresponding values before intervention (31.74) ($p<0.05$) and the values in the vitamin E group (34.81) ($p<0.05$).

Conclusion: Omega-3 is more effective than vitamin E in the treatment of primary dysmenorrheal and its application as a new therapeutic method to the treatment of primary dysmenorrheal requires further studies.

Keywords: Omega-3, primary dysmenorrheal, vitamin E

*Corresponding author:

Address: Department of Psychiatry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: Mjamilian@yahoo.com

تأثیر امگا سه و ویتامین E در درمان دیسمنوره اولیه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور

مهری جمیلیان¹، حمیدرضا جمیلیان^{2*}

1- استادیار، گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2- استادیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 89/12/15 تاریخ پذیرش: 90/5/12

چکیده

زمینه و هدف: دیسمنوره اولیه یا قاعدگی دردناک، یکی از شایع‌ترین مشکلات زنان است. این مطالعه به منظور مقایسه اثر امگا 3 و ویتامین E در درمان دیسمنوره اولیه انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، 80 دختر دانش آموز دبیرستانی شهر اراک در سال 1389 به طریق تصادفی به دو گروه 40 نفری تقسیم شدند. در گروه امگا-3 روزانه یک کپسول 500 میلی‌گرمی به مدت 60 روز و در گروه ویتامین E یک روز در میان یک کپسول 400 واحدی داده شد. شدت درد، مدت درد و تعداد مسکن مصرفی قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری شدت درد از معیار VAS استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین شدت درد قبل از مداخله در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. پس از مداخله، میانگین شدت درد در گروه امگا-3، به 3/5 کاهش یافت که هم نسبت به قبل از مداخله که 7/40 بود ($p < 0/05$) و هم نسبت به گروه ویتامین E که 5/25 بود ($p < 0/05$) اختلاف معنی‌داری نشان داد. پس از مداخله، میانگین مدت درد در گروه امگا-3 به 11/04 ساعت رسید که هم نسبت به قبل از مداخله که 31/74 بود ($p < 0/05$) و هم نسبت به گروه ویتامین E که 34/81 ساعت بود ($p < 0/05$) اختلاف معنی‌داری نشان داد.

نتیجه‌گیری: امگا-3 بیشتر از ویتامین E در درمان دیسمنوره اولیه موثر است و مصرف آن به عنوان روش جدید در درمان دیسمنوره اولیه نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: امگا-3، دیسمنوره اولیه، ویتامین E

*نویسنده مسئول: اراک، مرکز آموزشی درمانی امیرکبیر، گروه روانپزشکی

Email: Mjamilian@yahoo.com

مقدمه

دیسمنوره اولیه یا قاعدگی دردناک بدون پاتولوژی لگنی، یکی از شایع‌ترین مشکلات زنان می‌باشد (1)، (2). به طور معمول دیسمنوره اولیه 2-1 سال پس از منارک یعنی هم‌زمان با تثبیت دوره‌های تخمک گذاری ظاهر می‌شود. دیسمنوره ثانویه سال‌ها پس از منارک و گاهی همراه دوره‌های عدم تخمک‌گذاری دیده شده است. در سنین باروری، شیوع دیسمنوره اولیه در جوامع مختلف بین 50 تا 90 درصد (4-2) و در ایران بین 74 تا 86/1 درصد گزارش شده است (5). گرچه دیسمنوره اولیه تهدیدکننده زندگی فرد نیست ولی کیفیت زندگی زنان را تحت تأثیر قرار داده و در موارد شدید سبب ناتوانی و عدم کارایی آنان می‌شود (6). پاتولوژی دقیق دیسمنوره اولیه مشخص نیست و قوی‌ترین فرضیه‌ای که برای آن مطرح می‌باشد، نقش پروستاگلاندین‌ها در ایجاد انقباض میومتر (عضله رحم) و سایر علایم همراه دیسمنوره است (7). پروستاگلاندین‌ها از طریق جریان خون سیستمیک خود را به سایر ارگان‌ها رسانده و منجر به ایجاد سایر علائم همراه دیسمنوره مانند تهوع، استفراغ و سردرد می‌شوند (8). اولین علت غیبت نوجوانان از مدرسه و عامل 600 میلیون ساعت غیبت از محل کار و 2 میلیارد دلار کاهش سودآوری در سال را ناشی از ابتلا زنان به دیسمنوره اولیه می‌دانند (9، 10). دیسمنوره اولیه که در سیکل‌های همراه تخمک‌گذاری رخ می‌دهد در هر سیکل هم‌زمان با شروع قاعدگی و یا چند ساعت قبل از آن آغاز شده و بعد از 12 تا 72 ساعت خاتمه می‌یابد (11). تاکنون مطالعات بسیاری در مورد روش‌های تخفیف دیسمنوره اولیه انجام شده است که از این میان می‌توان به داروهای مهارکننده پروستاگلاندین، مسکن‌های ضد التهاب غیر استروئیدی، داروهای ضد بارداری خوراکی و هورمونی (12)، طب سوزنی و تحریک الکتریکی عصب از راه پوست، روش‌های جراحی، گرما درمانی (13، 14)، داروهای گیاهی (15)، داروهای مخدر، ویتامین B₁₂، کلسیم، منیزیم و امگا 3 (7، 19-16) اشاره کرد. گرچه داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی در کاهش درد موثر هستند اما به دلیل

عوارض گوارشی مورد استقبال قرار نمی‌گیرند (13). مشکلات فرهنگی همرا با مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری نیز موجب محدود شدن استفاده از این داروها شده است (12). داروهای مخدر نیز به دلیل وابستگی، سوء مصرف، ایجاد انزوا و قطع کردن فعالیت‌های اجتماعی زنان توصیه نمی‌شود (19). امروزه به دلیل عوارض مختلف داروهای شیمیایی استفاده از مکمل‌ها توجه محققین را به خود معطوف کرده است. تحقیقات اخیر استفاده از روغن ماهی و ویتامین E را توصیه نموده‌اند (11-8). در این تحقیقات ارتباط بین مصرف نوع خاصی از اسید چرب اشباع نشده (امگا-3) با دیسمنوره نشان داده شده است. مکانیسم اصلی مصرف اسیدهای چرب امگا-3 در درمان دیسمنوره را اثر مهار آس بر روی سنتز پروستاگلاندین‌ها بیان کرده‌اند (21، 20). عارضه جانبی خاصی در صورت مصرف دوز درمانی آن مشاهده نشده است. درد و نفخ شکم، اسهال، تاخیر قاعدگی، عوارض پوستی و تاری دید، به عنوان عوارض این دارو گزارش شده‌اند (7، 15-20). در کشور ما نیز این دارو با مجوز رسمی وزارت بهداشت درمان آموزش پزشکی در دسترس می‌باشد.

از طرفی ویتامین E ماده‌ای است که خاصیت آنتی‌اکسیدان داشته و می‌تواند باعث جلوگیری از تشکیل پروستاگلاندین‌ها از طریق جلوگیری از آزاد شدن اسید آراشیدونیک و جلوگیری از پراکسیداسیون فسفولیپیدها گردد، ضمن این که ویتامین E عارضه جانبی چندانی ندارد. به ندرت اسهال و افزایش خفیف فشارخون، به عنوان عوارض این دارو گزارش شده‌اند (5، 22).

لذا با توجه به شیوع بالای دیسمنوره، جوان بودن جمعیت ایران، کم عارضه بودن امگا-3 و ویتامین E، و عدم وجود تحقیقات کافی در خصوص تاثیر این مواد در درمان دیسمنوره، مطالعه حاضر به منظور بررسی و مقایسه اثر امگا-3 و ویتامین E در درمان دیسمنوره اولیه انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور، بر روی 80 نفر از دختران دانش آموز دبیرستانی از مناطق 1

2 آموزش و پرورش شهر اراک در سال 1389 انجام شد. نمونه‌گیری، به روش آسان بود، لذا پس از انتخاب نمونه‌های واجد شرایط ورود به مطالعه، به طریقه تصادفی بلوکی، نمونه‌ها در دو گروه امگا-3 و ویتامین E قرار گرفتند. شدت درد بر اساس مقیاس ارزیابی دیداری (Visual Assessment Scale-VAS) و مدت درد نیز براساس ساعت ثبت شد. به دلیل ملاحظات اخلاقی، گروه کنترل (گروه دریافت کننده دارونما) در نظر گرفته نشد. نحوه کور سازی بدین شکل بود که داروها به شکل کپسول ژلاتینی زرد رنگ و شبیه یکدیگر بوده و نمونه‌گیران و شرکت کنندگان از ترکیب آنها بی‌اطلاع بودند. داروها تحت بسته‌بندی A و B استفاده گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود سیکل‌های قاعدگی منظم با فواصل 21-35 روز و دارای دیسمنوره اولیه، شروع و مدت درد از چند ساعت قبل از خونریزی تا روز 5 قاعدگی و تمایل به شرکت در پژوهش بود. معیارهای خروج نیز شامل تمایل افراد برای خروج از مطالعه، عدم مصرف دارو به طور مرتب، بروز هر یک از استرس‌های قابل توجه ذکر شده در پرسش‌نامه (فوت اعضای درجه اول خانواده،...) در طول مطالعه، ابتلا به هر نوع بیماری که مستلزم مصرف طولانی یا مداوم دارو و مکمل غذایی و ویتامین‌ها باشد، انجام هر نوع جراحی در طول مطالعه، نقل مکان نمودن به شهر دیگر و کامل نکردن پرسش‌نامه بود. پرسش‌نامه دارای دو بخش بود. بخش اول شامل مشخصات دموگرافیک واحدهای مورد پژوهش و وضعیت دیسمنوره آنها قبل و بعد از مداخله (سیکل دارو) و بخش دوم پرسش‌نامه مشتمل بر چگونگی مصرف دارو، رضایت از درمان و وجود عوارض جانبی در رابطه با مصرف دارو که توسط نمونه‌ها تکمیل شد. پرسش‌نامه قبل و بعد از مداخله توسط نمونه‌ها تکمیل شد. روایی و پایایی این پرسش‌نامه در تحقیق کریمان و همکاران (23) تعیین شده است. جهت تعیین اعتبار ابزار پژوهشی از روش اعتبار محتوا استفاده شد، به این ترتیب که با صاحب‌نظران و متخصصان امر مشورت گشته و نظرات آنها در پرسش‌نامه اعمال گردید. برای تعیین روایی ابزار پژوهش از آزمون مجدد

استفاده شد، به این ترتیب که به 10 نفر از افراد مشابه با نمونه‌های مورد مطالعه دو پرسش‌نامه با فاصله یک هفته داده شد تا تکمیل نمایند که روایی پرسش‌نامه 0/94 به دست آمد. بعد از تکمیل بخش اول پرسش‌نامه‌ها، به گروه امگا-3، 60 کپسول امگا-3 داده شد که برای دو ماه و هر 24 ساعت یک عدد مصرف کنند و پرسش‌نامه شماره 2 را پس از مداخله تکمیل نمایند. کپسول‌های امگا-3 در مقادیر 500 میلی گرمی و از نوع روغن ماهی سالمون (Salmon) بوده و با نام تجاری بلومز (Blooms) ساخت کشور استرالیا و دارای مجوز انجمن غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Association-FDA) و کد ثبت داروی ایران (Iran Registration Code-IRC) می‌باشند که دارای 180 میلی گرم ایکوزاپنتانویک اسید و 129 گرم دوکوزاهگزانویک اسید می‌باشد.

به گروه ویتامین E، 30 کپسول برای دو ماه به صورت یک روز در میان داده شد. کپسول ژلاتینی ویتامین E، 400 واحدی، ساخت شرکت سون سیز (seven seas) کشور آمریکا، دارای مجوز FDA آمریکا، TGA استرالیا و IRC ایران می‌باشد. در پایان پرسش‌نامه‌ها جمع‌آوری و داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS، من ویتنی و تی تجزیه و تحلیل شد. در ضمن در کلیه مراحل تحقیق، محقق ملزم و متعهد به رعایت اصول اخلاقی اعلام شده از سوی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی بود. کلیه بیماران، از مراحل مختلف مطالعه آگاه بوده و فرم رضایت‌نامه آگاهانه را تکمیل نمودند. این تحقیق در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT201009044686N1 ثبت گردید و در شورای اخلاق دانشکده پزشکی با کد اخلاق 4-72-88 مصوب 88/11/21 به تصویب رسید.

یافته‌ها

در این مطالعه 80 دختر دانش آموز دبیرستانی شهر اراک، مبتلا به دیسمنوره اولیه، از نواحی مختلف شهر اراک نمونه‌گیری و وارد مطالعه شدند. در گروه امگا - 3 میانگین سنی افراد مورد مطالعه 15/4 سال و میانگین سن

غیر استروئیدی) در گروه امگا-3 قبل از مداخله 2/1 عدد و پس از مداخله 0/8 عدد بود که اختلاف آماری معنی داری نشان داد (p=0/01). تعداد مسکن مصرفی در گروه ویتامین E قبل از مداخله 1/8 و پس از مداخله 1/5 عدد بود که اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد (p=0/1). از نظر عوارض دارویی، در گروه امگا-3، 76/9 درصد نمونه‌ها عارضه دارویی نداشتند و سایر نمونه‌ها نیز دچار عوارض خفیفی مانند درد و نفخ شکم (6/5 درصد موارد)، اسهال (6/4 درصد)، تاخیر قاعدگی (6/2 درصد موارد)، عوارض پوستی (4/1 درصد موارد) و تاری دید (3 درصد) بودند. از نظر عوارض دارویی، در گروه ویتامین E، 89/5 درصد نمونه‌ها عارضه دارویی نداشتند و سایر نمونه‌ها عوارض خفیفی مانند اسهال (7/1 درصد) و افزایش مختصر فشار خون (3/2 درصد) گزارش کردند.

شروع عادت ماهیانه 13/2 سال و میانگین مدت بیماری 2/1 سال بود. در گروه ویتامین E میانگین سنی افراد مورد مطالعه 15/5 سال، میانگین سن شروع عادت ماهیانه 13/3 سال و میانگین مدت بیماری 1/9 سال بود که اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی دار نبود. 47 درصد از افراد مورد مطالعه در گروه امگا-3 و 52/1 درصد افراد گروه ویتامین E، با علائم سندرم پیش از قاعدگی همراهی داشتند که از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشتند. میانگین شاخص توده بدنی در گروه امگا-3، 20/9 و در گروه ویتامین E، 21/7 بود که اختلاف آماری معنی داری نداشتند. همان‌طور که در جدول یک مشاهده می‌شود قبل از مداخله، بین دو گروه تفاوت معنی داری از نظر مدت و شدت درد وجود نداشته در حالی که پس از مداخله، تفاوت بین دو گروه، معنی دار شد. در هر گروه نیز تفاوت بین قبل و بعد از مداخله، معنی دار بوده است. تعداد مسکن مصرفی (از داروهای ضد التهابی

جدول 1. مقایسه میانگین شدت و مدت درد قبل و بعد از مداخله در دانش آموزان دختر دبیرستانی مبتلا به دیسمنوره اولیه بر حسب گروه‌های مطالعه

معیار مورد بررسی	گروه	تعداد	میانگین±انحراف معیار	p
شدت درد (VAS)	امگا-3	40	7/4±1/5	0/150
	ویتامین E	40	6/75±1/8	
مدت درد (ساعت)	امگا-3	40	31/74±20/13	0/250
	ویتامین E	40	34/81±27/51	
شدت درد (VAS)	امگا-3	40	3/50±3/71	0/001
	ویتامین E	40	5/25±2/92	
مدت درد (ساعت)	امگا-3	40	11/04±25/18	0/0001
	ویتامین E	40	24/27±29/56	

بحث

همکاران در سال 84-85 در مشهد انجام گرفت، یافته‌ها نشان داد که ویتامین E باعث کاهش معنی دار در مدت و شدت درد مبتلایان به دیسمنوره اولیه می‌شود و می‌توان از این ویتامین به عنوان یک روش درمانی استفاده نمود و کیفیت زندگی زنان مبتلا را افزایش داد (22). هم چنین مطالعه ویلسون و همکاران در سال 2001 نشان داد که روغن ماهی در درمان دیسمنوره موثرتر از پلاسبو می‌باشد که با نتایج مطالعه ما همسو می‌باشد (24). مقدم نیا و همکاران در مطالعه دیگری در سال 2010 در دانشگاه بابل نشان دادند که در

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که هم امگا-3 و هم ویتامین E در کاستن از شدت درد و مدت درد دیسمنوره اثر معنی داری دارند. با این وجود امگا-3 نسبت به ویتامین E اثر بیشتری داشته به طوری که کلیه بیماران دریافت کننده امگا-3 کاهش چشم‌گیری در مصرف مسکن داشتند ولی بیماران که ویتامین E مصرف کرده بودند کاهش چندانی در مصرف مسکن نداشتند. در کارآزمایی بالینی دیگری که توسط دکتر اخلاقی و

نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده فرضیه‌های این تحقیق مبنی بر تاثیر امگا-3 و هم‌چنین ویتامین E در کاهش شدت و مدت درد تائید می‌گردد و تجویز این دو دارو را می‌توان به عنوان روش‌های جدید درمانی به مبتلایان دیسمنوره اولیه توصیه نمود. به هر حال شیوع فراوان و بار زیاد دیسمنوره، ادامه تحقیقات در این زمینه را ضروری می‌سازد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک به شماره 409 می‌باشد. بدین وسیله از کلیه مسئولین و همکارانی که در تصویب و اجرای طرح همکاری نموده‌اند و هم‌چنین از کلیه دانش آموزان شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Howard FM. Pelvic pain: diagnosis and management: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.100-60.
2. Raphkin Aj , Howard CN .pelvic pain and Dysmenorrhea .In : Berek and Novak's gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.506-34.
3. Seproff L, Fritz MA. Cilinical gynecologic endocrine logy & infertility .Philadelphin: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.p.539-40.
4. Drosdzol A, Skrypulec V. Dysmenorrhea. In: pediatric & adolescent gynecology . Ginekol pol. 2008;7,(7): 499-503.
5. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2005;112(4):466-9.
6. French L. Dysmenorrhea. American family physician. 2005;71(2):285-91.
7. Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, Rosenthal SL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. American

درمان دیسمنوره، امگا-3 موثرتر از پلاسبو بوده و موجب کاهش معنی‌دار تعداد دوزهای مصرفی مسکن می‌گردد(25). در خصوص استفاده از ویتامین E در درمان دیسمنوره اولیه نیز مطالعات مختلفی صورت گرفته که یکی از مهم‌ترین این مطالعات تحقیق ضیائی و همکاران در سال 2005 می‌باشد. نتایج به دست آمده از این مطالعه بیان‌گر کاهش شدت و مدت درد دیسمنوره در اثر مصرف ویتامین E می‌باشد که مشابه نتایج به دست آمده از تحقیق ما می‌باشد(5). ولی در مطالعه دیگری که توسط پروکتور و مورفی در نیوزلند انجام شد به مقایسه اثر ویتامین E همراه با ایبوپروفن و اثر ایبوپروفن به تنهایی پرداخته شد که تفاوتی بین میزان تخفیف علائم بین دو گروه مشاهده نشد(26). در مطالعات مختلفی مشاهده شده است که امگا-3 در کاهش شدت و مدت درد دیسمنوره تاثیر قابل توجهی دارد(7، 8، 22). در کارآزمایی بالینی دیگری که توسط سامپاليس و همکاران در دانشگاه مونترال کانادا بر روی 70 نفر در یک دوره سه ماهه با روغن کرپل نیتون و امگا-3 انجام شد، مشاهده گردید که روغن کرپل نیتون در مقایسه با روغن ماهی امگا-3 موثرتر بوده است(27). بر خلاف یافته‌های مطالعه نیوزلند، جانسون در سال 2006 در یک تحقیق نشان داد که ویتامین E به خوبی سایر درمان‌های رایج در درمان دیسمنوره، موثر می‌باشد(28). هم‌چنین در یک مقاله مروری که در ژانویه 2005 در مجله پزشکی خانواده آمریکا به چاپ رسیده است، استفاده روزانه از 2500 واحد ویتامین E برای 5 روز (از 2 روز قبل از شروع تا 3 روز بعد از شروع قاعدگی) بسیار موثرتر از پلاسبو ذکر شده است(6). از مقایسه نتایج این مطالعه با نتایج سایر مطالعات می‌توان نتیجه‌گیری کرد که هم ویتامین E و هم امگا-3 بر شدت و مدت درد دیسمنوره اولیه موثرند. ضمن این که در مقایسه بین این دو درمان، به نظر می‌رسد که امگا-3 نسبت به ویتامین E، اثر بیشتری در کاستن از شدت درد و مدت درد داشته و موجب کاهش چشم‌گیری در مصرف مسکن می‌گردد.

- journal of obstetrics and gynecology. 1996; 174(4): 1335-8.
8. Deutch B. Menstrual pain in Danish women correlated with low n-3 polyunsaturated fatty acid intake. *European journal of clinical nutrition*. 1995;49(7):508-16.
 9. Weissman AM, Hartz AJ, Hansen MD, Johnson SR. The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004; 111(4):345-52.
 10. Slap GB. Menstrual disorders. In *adolescence. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2003;17(1):75-92.
 11. Maxson WS, Rosenwaks Z. In: Copeland LJ. *Textbook of gynecology*. Philadelphia: WB Saunders, 2000:513-4.
 12. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertility and sterility*. 2003; 80(3): 560-3.
 13. Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K, Johnson N, Proctor M. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:1896.
 14. Proctor M, Farquhar C, Stones W, He L, Zhu X, Brown J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; 1.
 15. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(9):549-57.
 16. Zamani M, Arab M, Nasrollahi SH, Mani KH. Therapeutic effect of fish oil on primary dysmenorrhea. *Journal of gorgan university of medical sciences* 2006;7(1):39-44.[Persian]
 17. Drevon CA. Marine oils and their effects. *Nutrition reviews*. 1992;50(4):38-45.
 18. Malle E, Kostner GM. Effects of fish oil on lipid variables and platelet function indices. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acid*. 1993; 49:645- 63.
 19. Deutch B, Jørgensen EB, Hansen JC. Menstrual discomfort in Danish women reduced by dietary supplements of omega-3 PUFA and B12 (fish oil or seal oil capsules). *Nutrition Research*. 2000;20(5):621-31.
 20. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1.
 21. Doulatian M, Jafari H, Valaie N, Afrookhteh M, Taleban F, Gachkar L. Effect of fish oil on primary dysmenorrhea. *Journal of Zanjan university of medical sciences* 2005; 12(47): 7-13.[persian]
 22. Akhlaghi F, Zirak N, Nazemian SH. Effect of vitamin E on primary dysmenorrheal. *Journal of Tehran university of medical sciences* 2010;15(1):13-9.[persian]
 23. Karimian N, Zarei F, Faraz H, Alavi H, Ahmadi M, Gachkar L. Effect of Menastill on primary dysmenorrhea. *Journal of shahid Beheshti university of medical sciences*. 2008;12(57).[persian]
 24. Wilson ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Nursing times*. 2001; 97(36): 44.
 25. Moghadamnia A, Mirhosseini N, Abadi MH, Omranirad A, Omidvar S. Effect of Clupeonella grimmii (anchovy/kilka) fish oil on dysmenorrhoea. *East Mediterr Health J*. 2010; 16(4): 408-13.[persian]
 26. Proctor M, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 3.
 27. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil™ on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Alternative Medicine Review*. 2003;8(2):171-9.
 28. Johnson N. Management of dysmenorrhea. *Reviews in Gynecological and perinatal practice*. 2006;6(1):57-62.