

Comparing the Effect of Rosemary and Mefenamic Acid Capsules on Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Double-blind Trial

Fahimeh Tahoonian Golkhatmi¹,
Zahra Abedian²,
Seyed Ahmad Emami³,
Habibollah Esmaily⁴

¹ MSc in Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Midwifery Instructor, Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Health Sciences Research Center, Faculty of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

(Received August 4, 2019 ; Accepted February 12, 2020)

Abstract

Background and purpose: Dysmenorrhea is associated with one or more systemic symptoms, including nausea and vomiting, fatigue, diarrhea, low back pain, and headache in more than 50% of the cases. These symptoms disrupt social communication in affected women. This investigation was conducted to compare the effect of rosemary and mefenamic acid oral capsules on the symptoms of primary dysmenorrhea.

Materials and methods: This randomized double-blind trial was conducted in 82 students with primary dysmenorrhea in Islamic Azad University of Mashhad, Iran. Participants were studied in two cycles for the symptoms of dysmenorrhea. They were randomly assigned into two groups; rosemary (n=45) and mefenamic acid (n=45) using PASS software. They received 250 mg of medications in the first three menstruation days 8-hourly. The visual analogue scale was used to determine the severity of pain. Data were analyzed in SPSS V24.

Results: The mean scores for pain intensity significantly reduced in rosemary group and mefenamic acid group compared to baseline scores (16.81 ± 10.96 and 18.45 ± 12.80 , respectively) ($P < 0.001$). But, there were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Some symptoms, including nausea in first cycle ($P = 0.01$) and second cycle ($P = 0.02$) and boredom in first cycle ($P = 0.02$) and second cycle ($P = 0.01$) were found to be significantly different between the two groups. But, other symptoms were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Pain reducing effects of rosemary were similar to those of mefenamic acid and it also reduced boredom and nausea. Medicinal drugs cause fewer side effects, therefore, rosemary could be used as an alternative to mefenamic acid in management of dysmenorrhea.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT2016062228586N1)

Keywords: dysmenorrhea, painful menstruation, Rosmarinus, mefenamic acid

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 30 (188): 40-52 (Persian).

* Corresponding Author: Fahimeh Tahoonian Golkhatmi - Faculty of Nursing and Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran (E-mail: fahimehtahoonian@yahoo.com)

مقایسه تأثیر کپسول رزماری و مفنامیک اسید بر علائم همراه با دیسمنوره: یک کار آزمایی بالینی دوسوکور

فهیمة طاحونه یان گل خطمی^۱

زهر اابدیان^۲

سید احمد امامی^۳

حبیب الله اسماعیلی^۴

چکیده

سابقه و هدف: دیسمنوره در بیش از ۵۰ درصد موارد بانسانه های سیستمیک مانند تهوع و استفراغ، سردرد و... همراه است، که سبب اختلال در کار و روابط اجتماعی زنان می شود. با توجه به خاصیت ضد التهابی رزماری، این پژوهش با هدف مقایسه تأثیر کپسول رزماری و مفنامیک اسید بر علائم همراه با دیسمنوره اولیه انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه کار آزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۸۲ دانشجوی دارای دیسمنوره اولیه که علائم سیستمیک همراه داشتند در دانشگاه آزاد مشهد انجام شد. افراد دارای دیسمنوره متوسط و علائم همراه طی دو سیکل بررسی شدند. نمونه ها به صورت تصادفی به دو گروه رزماری (۴۵ نفر) و مفنامیک اسید (۴۵ نفر) تخصیص یافتند. در سه روز اول دوسیکل، هر ۸ ساعت ۲۵۰ میلی گرم از هر دارو را دریافت کردند. جهت ارزیابی درد از ابزار مقیاس دیداری در استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS24 استفاده گردید و $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در دو سیکل مداخله نسبت به دو سیکل پایه میانگین نمره شدت درد در گروه رزماری $16/81 \pm 10/96$ و مفنامیک اسید $18/45 \pm 12/80$ کاهش یافت و در هر گروه اختلاف معنی داری را نشان دادند ($P < 0/001$)، اما بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$). علائم همراه از نظر تهوع در سیکل اول ($P = 0/01$) و در سیکل دوم ($P = 0/02$) و بی حوصلگی در سیکل اول ($P = 0/02$) و در سیکل دوم ($P = 0/01$) اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه نشان داد، ولی علائم دیگر شامل سردرد، استفراغ و... اختلاف معنی داری نشان نداد ($P > 0/05$).

استنتاج: رزماری مانند مفنامیک اسید در کاهش میزان درد موثر بود و علائم همراه مانند بی حوصلگی و تهوع را کاهش داد. داروهای گیاهی عوارض جانبی کمتری نسبت به داروهای شیمیایی دارند، لذا رزماری می تواند جایگزین مناسبی برای مفنامیک اسید در دیسمنوره باشد.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT2016062228586N1

واژه های کلیدی: دیسمنوره، قاعدگی دردناک، رزماری، مفنامیک اسید

مقدمه

دیسمنوره شایع ترین نوع درد دوره ای لگن و شایع ترین شکایت بیماران از بیماری های زنان می باشد (۱). دیسمنوره عموماً به انواع اولیه و ثانویه تقسیم بندی می شود (۲). دیسمنوره اولیه درد قاعدگی بدون پاتولوژی

E-mail: fahimehtahoonian@yahoo.com

مؤلف مسئول: فهیمة طاحونه یان گل خطمی - مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۱. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

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

۳. استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴. استاد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۵/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۶/۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۱۱/۲۳

لگنی است که معمولاً در عرض ۲-۱ سال بعد از منارک و همزمان با تخمک گذاری رخ می دهد. در دیسمنوره ثانویه قاعدگی دردناک همراه با پاتولوژی زمینه ای لگن آندومتر، یوز، آدنومیوز یا میوم های رحمی) نمود می یابد (۳). دیسمنوره اولیه معمولاً در زمان بلوغ و طی سه سال اول شروع قاعدگی ظاهر می گردد (۴). کرامپ های رحمی در بیش از ۵۰ درصد موارد با یکی از چند نشانه سیستمیک همراه هستند که از آن جمله می توان به تهوع و استفراغ (۹۰ درصد)، خستگی (۸۵ درصد)، اسهال (۶۰ درصد)، درد تحتانی پشت (۶۰ درصد) و سردرد (۴۵ درصد) اشاره نمود (۵). دیسمنوره ممکن است سبب اختلال در فعالیت های معمول و روابط اجتماعی فرد و غیبت او از محل کار و مدرسه گردد (۶، ۷).

در مطالعه ای که در سال (۲۰۱۲) بر روی ۴۴۰ دانشجوی در دانشگاه DebreBerhan اتیوپی انجام شد، شیوع دیسمنوره را ۸۵/۴ درصد گزارش کردند. دیسمنوره ۸۸/۳ درصد بر روی عملکرد تحصیلی زنان به صورت ۸۰ درصد عدم حضور در دانشگاه، ۶/۸ درصد عدم تمرکز در کلاس، ۵۶/۳ درصد از دست دادن کلاس، ۴۷/۴ درصد عدم مشارکت در فعالیت های کلاس، ۳۱/۷ درصد محدودیت در بیرون رفتن با دوستان، ۲۱ درصد ناتوانی در انجام تکالیف تاثیر داشت (۸). در ایران، شیوع این اختلال بین ۷۴ تا ۸۴/۱ درصد گزارش شده است (۹). علت دیسمنوره اولیه افزایش تولید پروستاگلاندین های E_2 و $F_{2\alpha}$ می باشد که از آندومتر رحم در طی دوران قاعدگی ترشح می شود. این پروستاگلاندین ها باعث انقباض عضلات صاف رحمی و ایجاد دردهای کولیکی و اسپاسمودیک در قسمت تحتانی شکم و درد کمر می شود (۱۰، ۱۱). پروستاگلاندین ها از طریق جریان خون سیستمیک خود را به سایر ارگان ها رسانده و منجر به ایجاد سایر علائم همراه دیسمنوره مانند تهوع، استفراغ و سردرد می شوند (۱۱). پروستاگلاندین ها می توانند باعث انقباض عضلات صاف برونش، روده و عروق شده و در نتیجه به انقباض برونش (آسم)، اسهال و هیپرتانسیون

منجر شوند (۱۲). امروزه جهت کنترل و درمان دیسمنوره روش های گوناگونی مطرح شده است که از آن جمله گرمای موضعی، گیاه درمانی، تیامین، روغن ماهی، طب سوزنی، تحریک عصب از راه پوست، ویتامین E و مصرف آنتی پروستاگلاندین ها از جمله مفنایک اسید و ایوپروفن رامی توان نام برد (۱۳). داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی عوارض جانبی مانند سردرد، سرگیجه، سوزش سردل، یبوست، اسهال، خستگی، سوزش ادرار، خواب آلودگی، بی اشتها، تهوع، آکنه، تشدید آسم، استفراغ و خونریزی های گوارشی دارند (۱۴، ۱۵). میزان شکست درمان های معمول ۲۰ تا ۲۵ درصد است و بعضی از زنان ممکن است نتوانند از این داروها استفاده کنند (۱۶). داروهای گیاهی به طور گسترده از سال های متمادی مورد استفاده قرار می گرفته اند و مطمئن و بی خطر می باشند و مورد قبول تعداد بسیاری از مردم هستند (۱۷). مطالعات زیادی در زمینه طب گیاهی در درمان دیسمنوره انجام گرفته است. در مطالعه ای که در سال (۲۰۱۴) انجام شد نشان داده شد که عصاره جوائه گندم سبب کاهش شدت علائم سیستمیک همراه دیسمنوره اولیه می شود و به نظر می رسد می توان جهت کاهش شدت علائم سیستمیک از آن استفاده کرد (۱۸).

در مطالعه ای که در سال (۲۰۱۳) انجام شد نشان داده شد که مصرف ۲۵۰ میلی گرم زنجبیل ۲ بار در روز در سه روز اول قاعدگی علائم جسمانی دیسمنوره شامل کمردرد، در شکم، تهوع، اسهال، سردرد و دردهای عضلانی را کاهش داده است (۱۹).

در مطالعه ای که در سال (۲۰۱۴) انجام شد نشان داده شد که اکلیل کوهی و اسطوخدوس و ترکیب آن ها شدت و مدت درد را کاهش داده اند اما مطالعات بالینی زیادی در مورد این گیاهان وجود ندارد (۲۰). رزماری یا اکلیل کوهی (*Rosmarinus Officinalis* L.) گیاهی چند ساله و همیشه سبز از خانواده نعنائیان می باشد. این گیاه از لحاظ ترکیبات شیمیایی دارای

اسانس، اولئورزین، تانن و روغن فرار می باشد. رزماری حاوی ۸/۱ سینئول، a- پینن، کامفن، لینالول، d- لیمونن، بورنئول، میرسن، ترپینئول، کاریوفیلین و رزمان می باشد (۲۲،۲۱). مطالعات جدید نشان داده اند کامفن و بورنئول دارای اثر تنظیم کننده پروستاگلاندین در بدن هستند و نیز درد و التهاب و تورم را بر طرف می کند (۲۰).

در مطالعه ای در سال (۲۰۱۲) نشان داده شد که عصاره الکلی گیاه بابونه و رزماری در مقایسه با توت، گل ختمی، گل گاوزبان هر دو اثر آنتی اکسیدان و ضد التهابی را دارد (۲۳). از خواص درمانی آن به عنوان ضد اسپاسم، ضد درد، ضد نفخ، ادرار آور (۲۴)، ضد میکروب، آنتی روماتیسمی، ضد دیابتی، تقویت حافظه، محرک رشد مو و جلوگیری از ریزش مو، بهبود فشارخون و آترواسکلروز، آنتی تومور (۲۵)، ضد سرطان پستان و ضد افسردگی، ضد التهاب و آنتی اکسیدان (۲۲) صفرا آور، برطرف کردن ضعف عمومی و خستگی، مقوی معده و نیرو دهنده بسیار قوی (۲۱) می توان نام برد. لذا با توجه به شیوع بالای دیسمنوره اولیه و محدود بودن مطالعات در زمینه تاثیر رزماری بر دیسمنوره و علائم همراه آن، مطالعه حاضر با هدف مقایسه تاثیر کپسول رزماری و مفاونیک اسید بر علائم همراه با دیسمنوره اولیه انجام شد.

مواد و روش ها

این پژوهش یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور است که در سال ۱۳۹۵ در دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد انجام شد. پس از تصویب طرح و تأیید کمیته اخلاق با کد IR.MUMS.REC.1395.162 معرفی نامه آن از دانشگاه علوم پزشکی مشهد اخذ گردید و به ریاست دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد ارائه شد. جامعه پژوهش این مطالعه را تمامی دانشجویان دختر مجرد دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد دارای دیسمنوره متوسط با نمره ۷۰-۴۰ (از مقیاس دیداری

درد) تشکیل می داد. این تعداد نمونه با استفاده از مطالعات مشابه (۲۷،۲۶) و فرمول مقایسه نسبت ها با سطح اطمینان ۹۵ درصد و قدرت ۸۰ درصد و اثر ۶۰ درصد و با در نظر داشتن ۲۰ درصد ریزش نمونه ها، ۴۵ نفر محاسبه شد. شرکت کنندگان از طریق نرم افزار PASS به صورت تصادفی به دو گروه A و B تقسیم شدند. معیارهای ورود شامل دانشجویان ایرانی، مونث و مجرد، سن حداکثر ۲۵ سال، شاخص توده بدنی بین ۱۹/۸-۲۶ کیلوگرم بر متر مربع، سیکل های قاعدگی منظم با شدت درد متوسط ۴۰ تا ۷۰ براساس معیار درد Visual Analogues Scale (VAS)، دیسمنوره اولیه براساس درد همزمان با خونریزی قاعدگی که ۳ روز یا کم تر طول بکشد، دارا بودن حداقل ۲ علائم همراه با دیسمنوره شامل سردرد، خستگی، تهوع، استفراغ، گرفتگی عضلانی، بی حوصلگی، عصبانیت و اسهال طی دو سیکل پایه (زیرا همه افراد معمولاً تمام علائم را نداشتند)، عدم ابتلا به بیماری های مزمن و استفاده از داروهای خاص، عدم استفاده از داروهای پیشگیری از بارداری بودند. معیارهای خروج حین مطالعه شامل حساسیت به داروی گیاهی رزماری و انصراف شرکت کنندگان در هر مرحله از مطالعه و عدم همکاری آنان بود.

پژوهشگر پس از معرفی خود به شرکت کنندگان، اهداف پژوهش و مراحل انجام آن را به دانشجویان توضیح داد. سپس شرکت کنندگان به صورت داوطلبانه و هدفمند با توجه به شرایط مورد نیاز و مؤثر بر متغیرهای مورد مطالعه، از نظر معیارهای ورود بررسی شدند. پژوهشگر حقوق انسانی و اخلاقی واحدهای پژوهش را مدنظر داشته و در هر مرحله از مطالعه در صورتی که فرد از شرکت در مطالعه منصرف می شد از پژوهش حذف می گردید. در ابتدا رضایت نامه کتبی توسط دانشجویان تکمیل شد. سپس پرسشنامه شماره ۱ که شامل خصوصیات دموگرافیک و مشخصات قاعدگی و پرسشنامه شماره ۲ که شامل بررسی شدت درد با استفاده از مقیاس دیداری درد (VAS) و علائم همراه با دیسمنوره که براساس

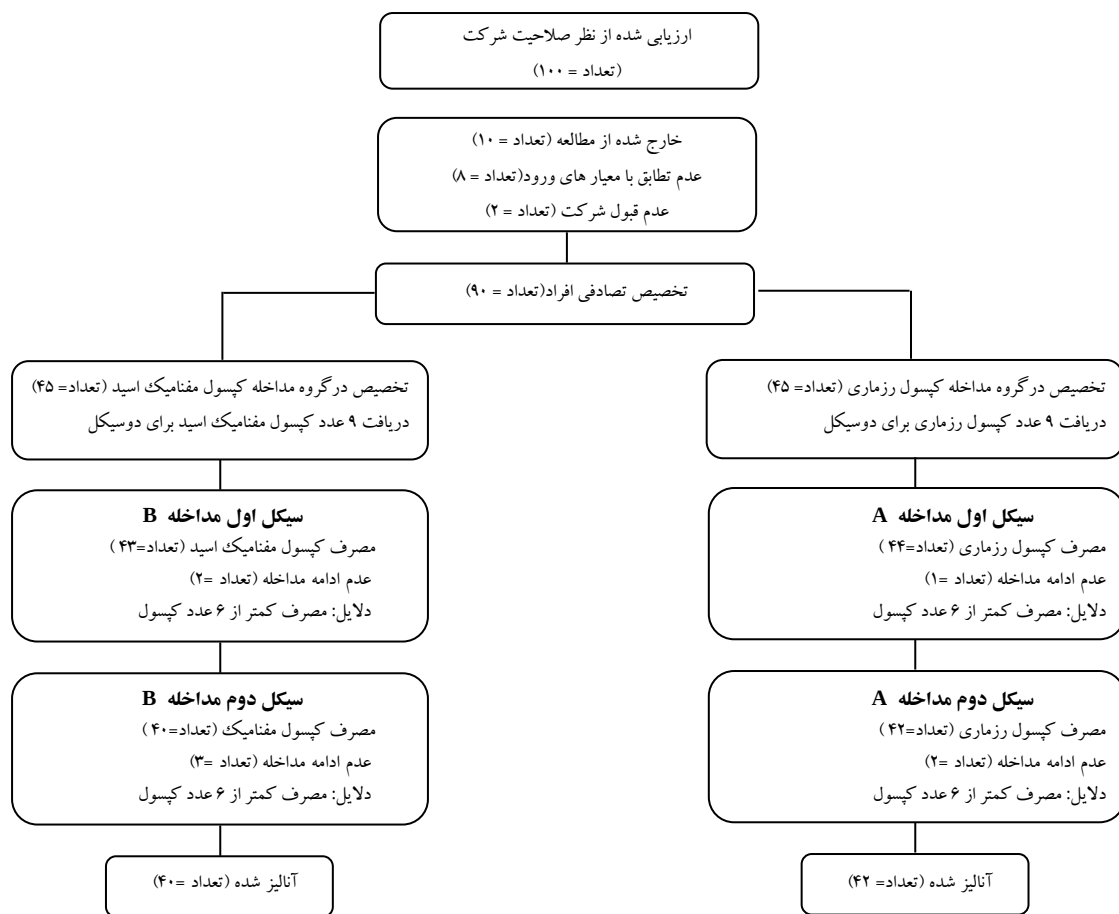
مقالات مشابه تنظیم شده بود دوره قبل و بعد از مداخله در اختیار شرکت کنندگان قرار داده شد. جهت تعیین اعتبار پرسشنامه (از روش اعتبار محتوا)، ۷ نفر از اعضای هیئت علمی گروه مامایی دانشکده پرستاری و مامایی مشهد تعیین و پرسشنامه مورد تایید قرار گرفت و جهت پایایی آن از روش آزمون مجدد بر روی ۱۰ نفر، دو بار به فاصله یک ماه استفاده شد و میزان ضریب همبستگی توسط آزمون آماری ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شد که ۰/۸۶ برآورد گردید.

مقیاس دیداری درد (VAS): این مقیاس، خطی به اندازه ۱۰۰ میلی متر است که با استفاده از آن از دانشجویان خواسته می شود تا میزان درد خود را بر روی آن از نقطه صفر (بدون درد) تا نقطه ۱۰۰ (درد غیر قابل تحمل) با علامت ضریب مشخص کنند. در این مقیاس امتیاز (۴۰-۷۰) دیسمنوره خفیف، امتیاز (۷۰-۴۰) دیسمنوره متوسط و (۱۰۰-۸۰) دیسمنوره شدید در نظر گرفته شده است (۲۸). علائم همراه با دیسمنوره شامل سردرد، خستگی، تهوع، استفراغ، گرفتگی عضلانی، بی حوصلگی، عصبانیت و اسهال به صورت بهبود یافته، تغییر نکرده و تشدید شده مورد ارزیابی قرار گرفت. از دانشجویان خواسته شد که پرسشنامه ها را در سه روز اول اولین و دومین قاعدگی دوره پایه تکمیل نمایند و به پژوهشگر تحویل دهند. برگ های رزماری از منطقه ای در شاندیز با کد هرباریوم ۱۳۲۰۹ در سایه نگهداری، خشک و پودر شدند. پودر های حاصل در آزمایشگاه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد توسط مشاور داروساز با استفاده از الکال خوراکی ۷۰ درصد و با روش پرکولاسیون عصاره گیری شدند. عصاره توسط دستگاه رتاری تغلیظ و با استفاده از دستگاه فریز دراینگ به صورت پودر درآمدند (۲۹). ۲۲۰ گرم عصاره رزماری با ۳۰ گرم گلوکز مخلوط و در کیسول های مشابه مفنمیک اسید قرار داده شد. دارو هایی که مشاور داروساز بر روی قوطی های دارو با گروه A و B مشخص کرده بود (در واقع نه پژوهشگر و نه شرکت کنندگان از محتوی قوطی

اطلاع نداشتند) در اختیار افراد قرار گرفت. به طور مثال گروه A روزانه ۳ عدد کیسول ۲۵۰ میلی گرمی مفنمیک اسید و گروه B روزانه ۳ عدد کیسول ۲۵۰ میلی گرمی رزماری به صورت خوراکی طی سه روز اول قاعدگی هر ۸ ساعت در دو سیکل مصرف می کردند. پرسشنامه ها، داروها و اطلاعات لازم در مورد نحوه مصرف دارو توسط پژوهشگر به هر یک از افراد ارائه گردید و از آن ها خواسته شد پس از دو دوره مداخله، پرسشنامه ها را تحویل پژوهشگر دهند. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ استفاده گردید. در توصیف نتایج داده های کمی از میانگین میانه و انحراف معیار و برای داده های کیفی از تعداد و درصد استفاده شد. برای نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی توسط آزمون کولموگروفسمیرنوف تعیین شد. برای متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوتر استفاده شد. در تحلیل داده ها از آزمون تی زوجی برای مقایسه قبل و بعد از مداخله (مقایسه درون گروهی) و از آزمون کوواریانس یا آزمون من ویتنی برای مقایسه بین دو گروه استفاده شد و میزان P کم تر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۹۰ نفر شرکت کننده در پژوهش، ۸ نفر به دلیل عدم مصرف صحیح دارو از مطالعه خارج شدند. که از این تعداد ۳ نفر از گروه رزماری و ۵ نفر از گروه مفنمیک اسید بودند (فلوچارت شماره ۱). برای تعیین نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی از آزمون کولموگروفسمیرنوف استفاده شد، که برای متغیرهای سن، شاخص توده های بدنی، سن شروع قاعدگی، سن شروع دیسمنوره، فاصله و تعداد خونریزی های قاعدگی توزیع غیر نرمال بود، اما متغیر شدت درد توزیع نرمال داشت. در دو گروه رزماری و مفنمیک اسید از نظر سن، سن شروع قاعدگی، سن شروع دیسمنوره، شاخص توده بدنی، تعداد روزها و فاصله خونریزی قاعدگی اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه نشان ندادند (جدول شماره ۱).



فلوجارت شماره ۱: نحوه عضوگیری شرکت کنندگان در گروه های مطالعه

جدول شماره ۱: مقایسه خصوصیات فردی و وضعیت قاعدگی در گروه های رزماری مفنامیک اسید

متغیر (واحد)	گروه رزماری (دانه میان چارکی) میان (n=42)	گروه مفنامیک اسید (دانه میان چارکی) میان (n=40)	نتیجه آزمون من-ویتنی
سن (سال)	22(2/25)	22(3)	Z=1/81 P=0/07
شاخص توده بدنی (BMI)	21/6(3/98)	20/92(2/97)	Z=0/89 P=0/37
سن شروع قاعدگی (سال)	13(2)	13(2)	Z=0/35 P=0/72
سن شروع دیسمنوره (سال)	15(3/25)	15(2/75)	Z=1/08 P=0/27
فاصله بین قاعدگی (روز)	28(2/5)	28(2)	Z=1/74 P=0/82
تعداد روزهای خونریزی قاعدگی (روز)	7(1)	7(2)	Z=0/51 P=0/60

نسبت به دو سیکل پایه میانگین نمره شدت درد در گروه رزماری $10/96 \pm 16/81$ و مفنامیک اسید $12/80 \pm 18/45$ کاهش یافت. میانگین شدت درد در دو سیکل مداخله نسبت به دو سیکل پایه در گروه رزماری و مفنامیک اسید اختلاف معنی داری را نشان داد ($P < 0/001$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار شدت درد بر اساس ابزار تطابق دیداری درد در دو گروه رزماری و مفنامیک اسید در دو سیکل پایه و مداخله

شدت درد (میلی متر)	گروه رزماری (n=42)	گروه مفنامیک اسید (n=40)	نتیجه آزمون کووارینانس
میانگین شدت درد (دو دوره پایه)	40/19 ± 11/41	46/75 ± 13/32	
میانگین شدت درد (دو دوره مداخله)	33/57 ± 12/88	28/29 ± 11/21	F=0/13 P=0/70
نتیجه آزمون نروژی	T=9/9 P<0/001	T=9/1 P<0/001	

میانگین شدت درد در گروه رزماری در سیکل اول مداخله به $16/10 \pm 24/70$ و در سیکل دوم مداخله به $13/53 \pm 22/45$ کاهش یافت. میانگین شدت درد در گروه مفنامیک اسید در سیکل اول مداخله به $17/81 \pm 29/17$ و در سیکل دوم مداخله به $17/66 \pm 27/40$ کاهش یافت. در دو سیکل مداخله

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد استفاده از کپسول رزماری و مفنایک اسید سبب بهبود علائم سیستمیک همراه با دیسمنوره شامل سردرد، استفراغ، گرفتگی عضلانی، عصبانیت و اسهال در دو گروه می‌شود ولی در این متغیرها اختلاف معنی‌دار نیست. اما از نظر تهوع و بی‌حوصلگی در گروه رزماری درصد بیش‌تری نسبت به گروه مفنایک اسید بهبود یافته‌اند که این اختلاف آماری معنی‌دار است. از جمله علت‌های کرامپ و علائم سیستمیک می‌توان عوامل روحی- روانی، عوامل آندوکرینی، فاکتورهای سرویکال، افزایش غیرطبیعی فعالیت رحمی، ساخت و ترشح بیش از حد پروستاگلاندین‌ها را نام برد (۳۰).

کاهش پروژسترون در مراحل انتهایی فاز لوتئال سبب پاره شدن لیزوزوم‌ها و متعاقب آن آزاد شدن فسفولیپاز A₂ از آندومتر می‌شود (۳۱). فسفولیپاز A₂ عامل شروع‌کننده مهمی در آزاد شدن اسید آراشیدونیک است. آندومتر ترشحات حاوی منابع غنی از اسید چربی به نام اسید آراشیدونیک است. اسید

افرادی که در سیکل اول یا دوم پایه هریک از علائم را نشان دادند در جدول شماره ۳ گزارش شده است که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر شیوع علائم نداشتند و دو گروه همگن بودند.

جدول شماره ۳: تعداد و فراوانی نسبی نمونه‌ها دارای علائم همراه با دیسمنوره در دو گروه رزماری و مفنایک اسید در دو سیکل پایه

علائم همراه قاعدگی	گروه رزماری (N=۴۲) تعداد (درصد)	گروه مفنایک اسید (N=۴۰) تعداد (درصد)
سردرد	۱۸ (۴۲/۴۲)	۱۸ (۴۵/۴۰)
خستگی	۳۸ (۹۰/۴۲)	۳۶ (۹۰/۴۰)
تهوع	۱۴ (۳۳/۴۲)	۱۹ (۴۷/۴۰)
استفراغ	۴ (۹/۴۲)	۹ (۲۲/۴۰)
گرفتگی عضلانی	۲۷ (۶۴/۴۲)	۱۹ (۴۷/۴۰)
بی‌حوصلگی	۴۲ (۱۰۰/۴۲)	۳۵ (۸۷/۴۰)
عصبانیت	۲۹ (۶۹/۴۲)	۳۵ (۸۷/۴۰)
اسهال	۴ (۹/۴۲)	۲۲ (۵۵/۴۰)

علائم سیستمیک همراه با دیسمنوره شامل سردرد، استفراغ، گرفتگی عضلانی، عصبانیت و اسهال در سیکل اول و دوم مداخله بین دو گروه رزماری و مفنایک اسید اختلاف آماری معنی‌داری نشان‌دهنده ولی از نظر تهوع و بی‌حوصلگی در سیکل اول و دوم مداخله بین دو گروه رزماری و مفنایک اسید اختلاف آماری معنی‌داری نشان داد ($P < 0/05$) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی شرکت‌کنندگان برحسب درصد تغییر علائم همراه با دیسمنوره در دو گروه رزماری و مفنایک اسید

علائم همراه قاعدگی	سیکل مداخله	گروه رزماری (N=۴۲) (درصد) تعداد				گروه مفنایک اسید (N=۴۰) (درصد) تعداد				آزمون من ویتنی
		بهبود یافته	تغییر نکرده	تشدید شده	بهبود یافته	تغییر نکرده	تشدید شده	تغییر نکرده	تشدید شده	
سردرد	سیکل اول	۸ (۴۴/۴)	۹ (۵۰/۰)	۱ (۵/۶)	۷ (۳۸/۹)	۱۱ (۶۱/۱)	۰	۰	۰	$Z=0/12$ $P=0/89$
	سیکل دوم	۹ (۵۰/۰)	۸ (۴۴/۴)	۱ (۵/۶)	۷ (۳۸/۹)	۱۱ (۶۱/۱)	۰	۰	۰	$Z=0/25$ $P=0/80$
خستگی	سیکل اول	۱۶ (۴۲/۱)	۲۲ (۵۷/۹)	۰	۱۲ (۳۳/۳)	۲۳ (۶۳/۹)	۱ (۲/۸)	۰	۰	$Z=0/90$ $P=0/36$
	سیکل دوم	۱۷ (۴۴/۷)	۲۱ (۵۵/۳)	۰	۱۲ (۳۳/۳)	۲۲ (۶۱/۱)	۲ (۵/۶)	۰	۰	$Z=1/24$ $P=0/21$
تهوع	سیکل اول	۱۰ (۷۱/۴)	۴ (۲۸/۶)	۰	۵ (۲۶/۳)	۱۴ (۷۳/۷)	۰	۰	۰	$Z=2/53$ $P=0/01$
	سیکل دوم	۱۰ (۷۱/۴)	۴ (۲۸/۶)	۰	۶ (۳۱/۶)	۱۲ (۶۳/۲)	۱ (۵/۳)	۰	۰	$Z=2/27$ $P=0/02$
استفراغ	سیکل اول	۱ (۰/۲۵)	۳ (۰/۷۵)	۰	۴ (۴۴/۴)	۵ (۵۵/۶)	۰	۰	۰	$Z=0/63$ $P=0/52$
	سیکل دوم	۲ (۰/۵۰)	۲ (۰/۵۰)	۰	۵ (۵۵/۶)	۴ (۴۴/۴)	۰	۰	۰	$Z=0/17$ $P=0/85$
گرفتگی عضلانی	سیکل اول	۱۰ (۰/۳۷)	۱۶ (۵۹/۳)	۱ (۳/۷)	۷ (۳۶/۸)	۱۲ (۶۳/۲)	۰	۰	۰	$Z=0/14$ $P=0/88$
	سیکل دوم	۱۰ (۰/۳۷)	۱۵ (۵۵/۶)	۲ (۷/۴)	۸ (۴۲/۱)	۱۱ (۵۷/۹)	۰	۰	۰	$Z=0/61$ $P=0/53$
بی‌حوصلگی	سیکل اول	۲۲ (۵۲/۴)	۲۰ (۴۷/۶)	۰	۱۰ (۲۸/۶)	۲۴ (۶۸/۶)	۱ (۲/۹)	۰	۰	$Z=2/1$ $P=0/02$
	سیکل دوم	۲۱ (۰/۵۰)	۲۱ (۰/۵۰)	۰	۹ (۲۵/۷)	۲۴ (۶۸/۶)	۲ (۵/۷)	۰	۰	$Z=2/3$ $P=0/01$
عصبانیت	سیکل اول	۹ (۳۱/۰)	۱۸ (۶۲/۱)	۲ (۶/۹)	۱۹ (۵۴/۳)	۱۶ (۴۵/۷)	۰	۰	۰	$Z=0/94$ $P=0/34$
	سیکل دوم	۸ (۲۷/۶)	۱۸ (۶۲/۱)	۳ (۱۰/۳)	۲۰ (۵۷/۱)	۱۵ (۴۲/۹)	۰	۰	۰	$Z=0/30$ $P=0/76$
اسهال	سیکل اول	۳ (۲۱/۴)	۹ (۶۴/۳)	۲ (۱۴/۳)	۸ (۳۶/۴)	۱۳ (۵۹/۱)	۱ (۴/۵)	۰	۰	$Z=1/48$ $P=0/13$
	سیکل دوم	۳ (۲۱/۴)	۱۱ (۷۸/۶)	۰	۷ (۳۱/۸)	۱۴ (۶۳/۶)	۱ (۴/۵)	۰	۰	$Z=1/48$ $P=0/13$

آراشیدونیک از طریق دو مسیر لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز به پروستاگلاندین ها تبدیل می شود. در مسیر سیکلواکسیژناز، آنزیم های سیکلواکسیژناز COX-1 و COX-2 وجود دارد که با تاثیر بر اسید آراشیدونیک تبدیل به پروستاگلاندین های (PGE2, PGF2 α) و PGD2 می شوند (۲).

پروستاگلاندین ها از طریق جریان خون سیستمیک خود را به سایر ارگان ها رسانده و منجر به ایجاد سایر علائم همراه دیسمنوره مانند تهوع، استفراغ و سردرد می شوند (۳۲). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تقریباً سردرد نیمی از دانشجویان در گروه کپسول رزماری بهبود یافته است. در مطالعه ای که در سال (۲۰۱۱) به صورت آزمایشگاهی بر روی موش های نر انجام گرفت، نشان داده شد که عصاره الکلی و ترکیبات بیواکتیو عصاره الکلی رزماری شامل CA و CS دارای فعالیت ضدالتهاب می باشند (۳۳). در مسیر سیکلواکسیژناز، آنزیم های سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) اسید آراشیدونیک را به پروستاگلاندین ها تبدیل می کنند (۲). عصاره تهیه شده از برگ های رزماری حاوی دی ترپن ها شامل کارنوسل و کارسینوئیک اسید می باشد که به عنوان یک ضدالتهاب و آنتی اکسیدان قوی عمل می کند و باعث کاهش اینترلوکین β و TNF α و آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX2) می شود که تولید پروستاگلاندین را می دهد (۲۴). در نتیجه عصاره الکلی رزماری با کاهش آنزیم COX-2 فعالیت ضدالتهابی خود را نشان می دهد و باعث کاهش تولید پروستاگلاندین ها می شود که نتیجه این مطالعه با مطالعه حاضر مبنی بر استفاده از عصاره الکلی رزماری که دارای فعالیت ضد التهاب می باشد و باعث کاهش تولید پروستاگلاندین ها و متعاقب آن کاهش سردرد می شود، همخوانی دارد. مفاصلیک اسید نیز با خاصیت ضدالتهابی و مهار آنزیم سیکلواکسیژناز باعث مهار سنتز پروستاگلاندین ها و مهار تجمع پلاکتی می شود و اثرات ضد درد خود را اعمال می کند (۳۵، ۳۴). مفاصلیک اسید و

رزماری با توجه به خاصیت آنتی پروستاگلاندینی باعث کاهش سردرد با دیسمنوره اولیه شده است و در گروه مصرف کننده رزماری درصد بیش تری نسبت به گروه مفاصلیک اسید سردرد بهبود یافته است. پروستاگلاندین ها باعث انقباض عضلات صاف رحم می شوند. انقباض عضلات صاف رحمی باعث ایجاد دردهای کولیکی، اسپاسمودیک و دردهای مشابه زایمان در قسمت تحتانی شکم و درد کمر می شود که مشخصه دیسمنوره است (۲)، در نتیجه عصاره الکلی رزماری مانند مفاصلیک اسید باعث کاهش تولید پروستاگلاندین ها شده و منجر به کاهش میزان درد می شود. یکی دیگر از علائم سیستمیک تغییر حالت های عصبی است که به صورت عصبانیت، خستگی و کم حوصلگی خود را نشان می دهد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که خستگی دانشجویان در گروه کپسول رزماری بهبود یافته است. رزماری برطرف کننده ضعف عمومی و خستگی، مقوی معده و نیرو دهنده بسیار قوی (۳۶) است. نتایج مطالعه حاضر همسو با نتایج مطالعه ای در سال (۲۰۱۵) است که نشان داد مصرف چای رزماری در موش با کاهش مهارکننده های کولین استراز باعث کاهش افسردگی و خستگی می شود (۳۷). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۹ با هدف مقایسه اثرات زیره سیاه و مفاصلیک اسید بر شدت، مدت و علائم سیستمیک دیسمنوره اولیه انجام گرفت، نشان داده شد که فقط در علائم خستگی و کج خلقی بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری وجود داشته است و زیره سیاه در کاهش خستگی موثرتر از مفاصلیک اسید بود (۳۸). یکی دیگر از علائم سیستمیک، علائم گوارشی شامل تهوع، استفراغ و اسهال می باشد. با توجه به ارتباط غلظت با شدت علائم گوارشی دیسمنوره، نظریه ساخت و ترشح بیش از حد پروستاگلاندین های PGE2 و PGF2 α بیش از سایر علل مورد تأیید می باشد. پروستاگلاندین ها سبب انقباض عضلات صاف رودها و معده شده و علائم سیستمیک را ایجاد می کنند (۳۰). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که

علائم گوارشی شامل تهوع، استفراغ و اسهال در گروه کپسول رزماری بهبود یافته است و از نظر تهوع این اختلاف آماری معنی دار است. ترکیبات رزماری شامل آلفا-پنین، لیمونن، کامفر، لینئول، ترپینئول، ۸/۱ سینئول، بورنیل استات و کامفن است (۲۲، ۲۱). مطالعات نشان داده‌اند کامفن و بورنئول پروستاگلاندین‌ها را کاهش می‌دهد و درد، التهاب و تورم را نیز برطرف می‌کنند (۲۰). نتایج این مطالعه با مطالعه ای که در سال (۲۰۱۰) انجام شد همسو می‌باشد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که تهوع و استفراغ به عنوان یکی از علائم سندرم محرومیت در افراد معتاد مصرف کننده رزماری کاهش یافته است (۳۹). کاهش میزان تهوع و استفراغ احتمالاً به علت کاهش شدت درد در گروه مفنایک اسید و به دنبال آن کاهش علائم همراه با دیسمنوره مانند تهوع و استفراغ است. همچنین با توجه به این که افزایش پروستاگلاندین‌ها در ایجاد علائمی مثل اسهال و استفراغ در دیسمنوره موثرند بنظر می‌رسد علی‌رغم عوارض گوارشی معمول مفنایک اسید، به علت تاثیرات آنتی پروستاگلاندینی آن روی کاهش این علائم موثر بوده است. با توجه به این که یکی از علائم افسردگی عدم علاقه و بی‌حوصلگی است، در نتیجه با کاهش بی‌حوصلگی، افسردگی نیز کاهش می‌یابد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بی‌حوصلگی در گروه کپسول رزماری بهبود یافته بود و بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود داشت. این اثرات به دلیل خواص ضد افسردگی و آنتی‌اکسیدانی رزماری است (۲۲). نتایج مطالعه حاضر همسو با نتایج مطالعه‌ای در سال (۲۰۱۳) است که با بررسی اثرات ضد افسردگی رزماری بر موش از طریق تاثیر بر فعالیت سیستم منوآمینرژیک نشان داد که مصرف عصاره خوراکی رزماری را می‌توان به عنوان یک روش جایگزین برای درمان افسردگی استفاده نمود (۴۰).

یکی دیگر از علائم سیستمیک، گرفتگی عضلانی می‌باشد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که گرفتگی

عضلانی در گروه کپسول رزماری بهبود یافته است. رزماری دارای ترکیبات لینالول، برنئول و آلکالوئیدها می‌باشد که این ترکیبات خاصیت ضد اسپاسمودیک دارد (۲۰). نتایج این مطالعه با مطالعه‌ای که در سال (۲۰۱۰) که با هدف تعیین تأثیر گیاه رزماری در درمان سندرم محرومیت ناشی از تریاک در برنامه‌های ترک اعتیاد افراد معتاد انجام شد همسو می‌باشد. آن‌ها نشان دادند که دردهای عضلانی به عنوان یکی از علائم سندرم محرومیت در افراد معتاد مصرف کننده رزماری کاهش می‌یابد (۳۹). درصد بهبودیافتگان در گروه مفنایک اسید بیش‌تر از گروه رزماری بود. پروستاگلاندین‌ها باعث انقباض عضلات می‌شوند و مفنایک اسید با خاصیت آنتی‌پروستاگلاندینی و مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز باعث کاهش گرفتگی عضلانی می‌شود.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به این موارد اشاره کرد که برای پژوهشگر امکان ارزیابی واحدهای پژوهش با روش‌هایی مانند سونوگرافی ترانس واژینال، لاپاروسکوپی و یا هیستروسکوپی، اسمیر و معاینه لگن (به علت مجرد بودن واحدهای پژوهش) جهت رد دیسمنوره ثانویه وجود نداشت، ولی با کنترل دو ماهه و ثبت علائم جهت افتراق دیسمنوره اولیه و ثانویه تحت کنترل قرار گرفت. یافته‌های مطالعه متکی بر خود گزارشی نمونه‌ها بود که این امر از کنترل پژوهشگر خارج بود. از نظر فیزیولوژیک نیز از آنجایی که آستانه تحمل درد در افراد مختلف متفاوت است، در افراد مختلف احساس علائم همراه دیسمنوره اولیه متفاوت می‌باشد و به همان نسبت عکس‌العمل و احساس کاهش علائم پس از استفاده از داروها نیز متفاوت خواهد بود و در نتیجه کنترل آن از عهده پژوهشگر خارج بود. در این مطالعه داروی گیاهی به صورت کپسول تهیه شده بود که هم برای کور بودن مطالعه و هم برای نحوه مصرف دارو برای افراد مفید بود زیرا نیاز به جوشاندن یا استفاده حجم زیاد از داروهای گیاهی نبود و مقدار مصرف داروی گیاهی با توجه به تعداد مصرف کپسول‌ها مشخص بود.

بیش تر بودند. همچنین مصرف کپسول رزماری مانند مفنمیک اسید در کاهش میزان درد موثر بود. داروهای گیاهی عوارض جانبی کمتری نسبت به استفاده از داروهای شیمیایی مانند مفنمیک اسید دارند لذا رزماری می تواند جایگزین مناسب برای مفنمیک اسید باشد.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر برگرفته از طرح پایان نامه تحقیقاتی کارشناسی ارشد مامایی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد که با شماره ۹۴۱۷۹۳ و کد اخلاق IR.MUMS.REC.1395.162 و IRCT2016062228586N1 در مرکز کارآزمایی بالینی ثبت شده است. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی و تمامی مسئولین دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و دانشگاه آزاد اسلامی مشهد و افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Modarres M, Mirmohammad Ali M, Oshrieh Z, Mehran A. Comparison of the Effect of Mefenamic Acid and Matricaria Camomilla Capsules on Primary Dysmenorrhea. J Babol Univ Med Sci 2011; 13(3): 50-58 (Persian).
2. Fitz M. Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Tehran: Golban; 2011.
3. Berek J. Berek and Novak's gynecology. 15th ed. Tehran 2012, 459-462.
4. Zamani M, Soltan beigi F. Evaluation the treatment Effects of vitamin B1 in primary dismenorrhea. J Arak Univ Med Sci 2001; 4(3): 7-15 (Persian).
5. Mirabi P, Dolatian M, Mojab F, Namdari M. Effects of Valerian on Bleeding and Systemic Manifestations of Menstruation. J Med Plants 2012; 11(44): 155-163.
6. LIU Yf, WANG Tf, SHI My, WANG Dh. Effect observation on treatment of dysmenorrhea due to endometriosis (adenomyosis) with Modified Fenugreek Bolus in 40 cases. China J of Tradit Chin Med and Pharm 2011; 1: 59.
7. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. Contraception 2010; 81(3): 185-196.
8. Hailemeskel S, Demissie A, Assefa N. Primary dysmenorrhea magnitude, associated risk factors, and its effect on academic performance: evidence from female university students in Ethiopia. In J Women's Health 2016; 8: 489-496.

9. Jalambadani Z, Shojaezadeh D, Hosseini M, Sadegh R. Effect Of Relaxation Education, Based on Theory of planned behavior On students' painful dismenorrhea. J Birjand Univ Med Sci 2015; 22(3): 238-247 (Persian).
10. Akhlaghi F, Zyrak N, Nazemian S. Effect of vitamin E on primary dysmenorrhea. J Hayat 2009; 15(1): 13-19.
11. Jamilian M, Jamilian HR. The effects of omega-3 and vitamin E on the treatment of primary dysmenorrhea: A randomized double-blind clinical trial. Arak Medical University Journal 2012; 15(62): 1-7.
12. Akhavan A, Mojab F, Shahbazzadegan S. Investigation of Cinnamomum selenium' Effects on Primary Dysmenorrhea and Accompanying Symptoms. J Ardabil Univ Med Sci 2009; 9(3): 204-209 (Persian).
13. Ataollahi M, Ali Akbari S, Mojab F, Roshanaie G. Effects of aromatherapy by Rosaceous on the severity and systemic symptoms of primary dysmenorrhea. Adv Nurs Midwifery 2016; 25(89): 59-67.
14. Kalvandi R, Alimohammadi S, Pashmakian Z, Rajabi M. The Effects of Medicinal Plants of Melissa officinalis and Salvia officinalis on Primary Dysmenorrhea. Avicenna J Clin Med 2014; 21(2): 111-105.
15. Ozgoli G, Goli M, Moattar F. "Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea. The Journal of Alternative And Complementary Medicine 2009; 15(2): 129-132.
16. Shirvani MA, Motahari-Tabari N, Alipour A. The effect of mefenamic acid and ginger on pain relief in primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. Archives of Gynecology and Obstetrics 2015; 291(6): 1277-1281.
17. Atallahi M, Amir Ali Akbari S, Mojab F, Alavi Majd H. Effects of wheat germ extract on the severity and systemic symptoms of primary dysmenorrhea: a randomized controlled clinical trial. Iran Red Crescent Med J 2014; 16(8).
18. Attaollahi M, Amir Ali Akbari S, Mojab F, Alavi Majd H. Effects of wheat germ extract on the systemic symptoms of primary dysmenorrhea. Complementary Medicine Journal Arak University of Medical Sciences 2014; 4(2): 809-819.
19. Saadat nejad N, Koushkie Jahromi M, Salesi M. Comparison ginger and resistance training on primary dysmenorrhea in female students of Shiraz university. Iranian South Medical Journal 2015; 18(1): 100-109.
20. Davari M, Reihani M, khoshrang N. The Aromatherapy Effect of Rosemary and Lavander on Primary Dysmenorrhea: A Clinical Controlled Trial. Journal of Isfahan Medical School 2014; 32(290): 929-937.
21. Zargari A. Medicinal Plants. 7th ed. Tehran: Tehran University; 2011. p. 620-624.
22. Türkmen N, Öz A, Sönmez A, Erol T, Gülümser D, Yurdakul B, et al. Chemical Composition of Essential Oil from Rosmarinus Officinalis L. Leaves. Journal of New Results in Science 2014; 6(6): 27-31.
23. Sadighara P, Barin A, Jahed G, Farjadmand F. Assessment of Antioxidant Capacity and Anti-Inflammatory of Alcoholic Extraction of Chamomile, Morus, Marshmallow, Borage and Rosemary. Knowledge & Health 2013; 8(1): 31-34.
24. Moaveni P. Medicinal Plants. Shahriar: Gods; 2009: 81-82.
25. Shoja N, Dianat M, Hoseyni Nik SM, Ramazani G. The Evaluation of the Protective Effects of the Hydro-alcoholic Extract of

- Rosemary (*Rosmarinus Officinalis* L.) on Ventricular Arrhythmias in Rats. *J Babol Univ Med Sci* 2015; 17(5): 66-72 (Persian).
26. Tahoonian Golkhatmy F, Abedian Z, Emami SA, Esmaily H. Comparing the effect of rosemary and mefenamic acid capsules on duration of primary dysmenorrheal. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2017; 20(9): 74-81.
 27. Tahoonian Golkhatmy F, Abedian Z, Emami SA, Esmaily H. Comparison of rosemary and mefenamic acid capsules on menstrual bleeding and primary dysmenorrhea: A clinical trial. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research* 2019; 24(4): 301-305.
 28. Larroy C. Comparing visual-analog and numeric scales for assessing menstrual pain. *Behav Med* 2002; 27(4): 179-181.
 29. Mahiari S. Evaluating the effectiveness of mouthwash formulation containing ginger, rosemary and amaranth in the treatment of patients with gingivitis. [Doctorate Thesis]. Iran. Pharmacy School of Mashhad University of Medical Sciences; 2016.
 30. Mirabi P, Dolatian M, Mojab F, Majd HA. Effects of valerian on bleeding and systemic manifestations of menstruation. *J Med Plants* 2012; 44(11): 155-163.
 31. Siahpour T, Nikbakht M, Rahimi E, Rabiee MA. The Effect of 8 weeks' aerobic exercise and yoga on primary dismenorrhea. *Armaghan-e-danesh, Yasuj University Medical Sciences* 2013; 18(6): 475-483.
 32. Jamilian M, Jamilian HR. The effects of omega-3 and vitamin E on the treatment of primary dysmenorrheal: A randomized double-blind clinical trial. *Arak Medical University Journal* 2012; 15(62): 1-7.
 33. Mengoni ES, Vichera G, Rigano LA, Rodriguez-Puebla ML, Galliano SR, Cafferata EE, et al. Suppression of COX-2, IL-1 β and TNF- α expression and leukocyte infiltration in inflamed skin by bioactive compounds from *Rosmarinus officinalis* L. *Fitoterapia* 2011; 82(3): 414-421.
 34. Rasoli M, Timori F. Iranian generic drugs Iranian generic drugs with nursing care. 6th ed. Tehran: Andisherafi; 2012. p. 652-653.
 35. Roshanaee Y. All books comprehensive information official agents of iran and the world. 1st ed. Tehran: Roshan ketab; 2012. p. 429-430.
 36. Moslemi L, Agha Mohamadi A, Bekheradi R, zafari M. Comparing the effects of vitamin E and fennel extract on intensity of primary dysmenorrhea. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 22(88): 103-107 (Persian).
 37. Ferlemi A-V, Katsikoudi A, Kontogianni VG, Kellici TF, Iatrou G, Lamari FN, et al. Rosemary tea consumption results to anxiolytic- and anti-depressant-like behavior of adult male mice and inhibits all cerebral area and liver cholinesterase activity; phytochemical investigation and in silico studies. *Chemico-Biological Interactions*. 2015; 237: 47-57.
 38. Mohanazade falahieh F, Jafarnejad F, Rakhshandeh H, Shakeri MT, Motavasselian M. Comparison of the effects of *Nigella sativa* and Mefenamic acid on the severity, duration, and systemic symptoms of primary Dysmenorrhea. *Medical Science* 2019; 23(96): 233-237.
 39. Solhi H, Salehi B, Alimoradian A, Pazouki S, Taghizadeh M, Saleh AM, et al. Beneficial effects of *Rosmarinus officinalis* for treatment of opium withdrawal syndrome during addiction treatment programs: a clinical trial. *Addict Health* 2013; 5(3-4): 90-94.

40. Machado DG, Bettio LE, Cunha MP, Capra JC, Dalmarco JB, Pizzolatti MG, et al. Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice: involvement of the monoaminergic system. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009; 33(4): 642-650.