

بررسی اثر داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی بر ماستالژی: مروری سیستماتیک و متاآنالیز بر کارآزمایی‌های بالینی در ایران

صدیقه شیدائی^۱، مروارید ایرانی^{۱،۲*}، دکتر معصومه غضنفرپور^۳

۱. کارشناس ارشد مامایی، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشجوی دکتری تخصصی بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دکترای بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی رازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۰۷

خلاصه

مقدمه: ماستالژی، یکی از شایع‌ترین علل مراجعه زنان به مراکز درمانی است که با توجه به اهمیت آن، تجویز صحیح دارو اهمیت دارد. با توجه به عوارض داروهای شیمیایی، تمایل بیماران به استفاده از طب مکمل افزایش یافته است. مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاضر با هدف ارزیابی و جمع‌بندی نتایج کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در مورد تأثیر داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی بر ماستالژی در ایران انجام شد.

روش کار: مطالعه حاضر به صورت مرور سیستماتیک و متاآنالیز اثر داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی بر ماستالژی است که جستجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های ماستالژی، طب مکمل، گیاهان دارویی و معادل انگلیسی آنها در مجلات فارسی و انگلیسی زبان نمایه شده در SID، Scopus، Iranmedx، Magiran، Pubmed، Jrandoc و Google scholar در فاصله سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۱۹ انجام شد. جهت ارزیابی کیفیت مقالات از مقیاس جداد استفاده شد. معیار ورود به مطالعه شامل: مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در زمینه ماستالژی و معیار خروج، عدم دسترسی به متن کامل مقاله و وجود بیش از یک مداخله در هر گروه و نداشتن گروه کنترل بود.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۱۴ مقاله که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند که دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی، فلاونوئیدی با خاصیت ضدالتهاب و ضد درد بوده و در تسکین ماستالژی تأثیر مطلوبی داشتند. اطلاعات به‌دست آمده، استفاده از ویتاگنوس و ویتامین E را جهت درمان ماستالژی مورد حمایت قرار می‌دهد. ضمن اینکه بذرکتان نیز نتایج مطلوبی را ارائه داد. نتایج متاآنالیز با سه مطالعه نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گل مغربی و ویتامین E وجود ندارد ($p=0/648$).

نتیجه‌گیری: از بین تمام روش‌های ذکر شده، ویتاگنوس و ویتامین E دارای شواهد بیشتر برای استفاده در درمان ماستالژی می‌باشند. برای کاربردی شدن سایر روش‌ها، مطالعات بیشتر ضروری است.

کلمات کلیدی: ایران، درد پستان، طب مکمل، گیاهان دارویی، ماستالژی

* نویسنده مسئول مکاتبات: مروارید ایرانی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۵۹۱۵۱۲؛ پست الکترونیک: Iranim931@mums.ac.ir

مقدمه

درد پستان (ماستالژی)، به درد متوسط تا شدید یک یا هر دو پستان به مدت بیش از ۵ روز اطلاق می‌شود. درد خفیف قبل از قاعدگی که کمتر از ۵ روز طول بکشد، می‌تواند طبیعی باشد، اما درد شدید بیشتر از ۵ روز، فعالیت طبیعی را مختل می‌کند و به درمان نیاز دارد (۱). سه الگوی بالینی متفاوت ماستالژی شامل دوره‌ای، غیر دوره‌ای و خارج پستانی هستند (۲). در بین انواع ماستالژی، ماستالژی شایع‌ترین نوع بوده و در حدود ۸۰٪ زنان مشاهده می‌شود و اغلب به صورت حساسیت غیرطبیعی و سنگینی خسته کننده پستان توصیف می‌شود (۳).

شیوع ماستالژی تقریباً ۶۹٪ می‌باشد (۴) که با فعالیت‌های جنسی (۴۸٪)، فیزیکی (۳۷٪)، اجتماعی (۲۱٪) و شغلی یا تحصیلی (۸٪) تداخل پیدا می‌کند (۵). اتیولوژی درد دوره‌ای پستان هنوز ناشناخته است، عوامل هورمونی شامل: افزایش استروژن، افزایش پرولاکتین، کاهش پروژسترون، عدم تعادل در نسبت استروژن به پروژسترون، عوامل روانی و تغذیه‌ای، افزایش سطح اسیدهای چرب اشباع نشده به اشباع شده و افزایش حساسیت گیرنده‌ها و احتباس آب در بدن، از دیگر عوامل درد دوره‌ای پستان می‌باشند (۱). شیوع ماستالژی در انگلستان و آمریکا بین ۴۱-۶۹٪ گزارش شده است (۶).

درمان‌های شناخته شده ماستالژی شامل: دانازول، بروموکریپتین، تاموکسیفن، ویتامین E و ویتامین B₆ می‌باشند. کاهش مصرف چربی و کافئین و ورزش‌های مختلف نیز جهت کاهش درد پستان پیشنهاد شده است (۷). درمان‌های طبی ماستالژی بیشتر شامل درمان‌های شیمیایی با عوارض جانبی بسیار است که اغلب هم سودمند نیستند (۸) و علاوه بر این، امروزه به موازات افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی کشورها، کاربرد طب سنتی و جایگزین روز به روز اهمیت بیشتری یافته است. در ایران نیز به درمان‌های گیاهی و طب سنتی توجه بیشتری شده و در همین رابطه مقالات متعددی در ارتباط با اثربخشی روش‌های درمانی متفاوت طب مکمل منتشر شده است. پزشکان و ماماها برای خدمات

با کیفیت بالا در زمینه ماستالژی باید به اطلاعات قابل اعتماد دسترسی داشته باشند (۹-۱۱). از این رو مطالعاتی که در زمینه استفاده از طب مکمل در درمان ماستالژی می‌باشد، می‌تواند با ارائه اطلاعات جامع و صحیح موجب استفاده از درمان‌های کم‌عارضه توسط ماماها و پزشکان گردد، بنابراین مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاضر با هدف ارزیابی و جمع‌بندی نتایج کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در مورد تأثیر داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی بر ماستالژی در ایران انجام شد.

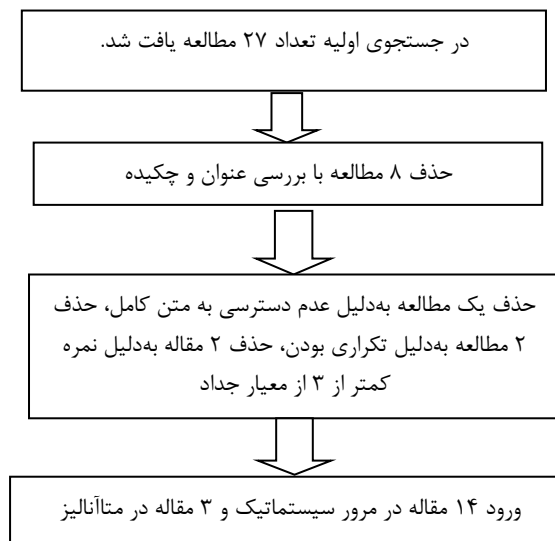
روش کار

در این مطالعه مروری مقالات از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، Google scholar، Medline، SID، IranDoc، Magiran، pubmed و جهاد دانشگاهی، فصلنامه گیاهان دارویی و فصلنامه پژوهش در علوم ورزشی با کلید واژه‌های ماستالژی، طب مکمل، گیاهان دارویی و معادل‌های لاتین و Mesh کلمات شامل: complementary، alternative، breast pain، herbal medicine، medicine، herbal drug، mastalgia و تمام ترکیبات احتمالی کلمات از سال ۲۰۰۷ تا سال ۲۰۱۹ جستجو شدند.

ابتدا تمام مقالاتی که در عنوان یا چکیده آنها کلیدواژه‌های ذکر شده موجود بود، وارد لیست اولیه شدند و سایر مقالاتی که در مورد ماستالژی نبود، حذف شدند. در مرحله دوم معیار ورود مقالات به مطالعه شامل: ابتلاء به ماستالژی، مطالعه کارآزمایی بالینی، نداشتن بیماری و رژیم غذایی خاص و عدم مصرف داروهای کلاسیک و هورمونی و معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم دسترسی به متن کامل مقاله و وجود بیش از یک مداخله در هر گروه و نداشتن گروه کنترل بود. در مرحله سوم، ارزیابی مقالات توسط مقیاس جاد انجام شد (۱۲). این مقیاس شامل ۵ سؤال در ارتباط با کارآزمایی بودن مطالعه، روش تصادفی‌سازی و احتمال سوگیری در آن، کورسازی و پیگیری بیماران است. حداکثر نمره ارزیابی ۵ و حداقل نمره صفر است. در مرحله چهارم چک لیستی از اطلاعات لازم مطالعه

محصولات خاص و مقیاس‌های متفاوت اندازه‌گیری پیامدها، تنها در سه مطالعه امکان‌پذیر بود؛ بنابراین نتایج سایر مطالعات به‌صورت کیفی گزارش گردید. بر اساس این مراحل در جستجوی اولیه، تعداد ۲۷ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۱) که پس از حذف مقالات به دلایل مختلف، در نهایت ۱۴ مقاله وارد مرور سیستماتیک و ۳ مقاله وارد متاآنالیز شدند.

شامل: نام نویسنده، سال، روش انجام و مکان مطالعه، مدت مطالعه، تعداد نمونه، گروه مداخله، گروه کنترل، میانگین سنی، امتیاز مقیاس جداد و ابزار به‌منظور ارزیابی نهایی تهیه شد که در جدول ۱ به آن پرداخته شده است. جهت جلوگیری از سوگیری، جستجو، استخراج داده‌ها و بررسی منابع توسط دو پژوهشگر به‌صورت مستقل انجام شد. لازم به ذکر است که انجام متاآنالیز به دلیل ناهمگونی طول مدت مطالعات، دوزها و



نمودار ۱- فلوجارت جستجوی مقالات

ماهی و ویتامین E، یک مطالعه به بررسی اثر ویتامین E، مطالعه سوم به مقایسه ویتامین E و ویتامین B₆، مطالعه چهارم به مقایسه ویتامین E و امگا-۳، مقاله پنجم به مقایسه بذرکتان و گل مغربی و ویتامین E، مقاله ششم به مقایسه ویتاگنوس و بذرکتان، مقاله هفتم به مقایسه بذرکتان و امگا-۳، مقاله هشتم به مقایسه گل مغربی و ویتامین E، مقاله نهم به مقایسه ویتاگنوس و گل مغربی و ویتامین E، دو مطالعه به بررسی اثر ویتاگنوس، مطالعه دوازدهم به بررسی اثر سیاه‌دانه، یک مطالعه به بررسی اثر دارچین و مطالعه آخر به بررسی اثر بابونه بر درمان ماستالژی پرداخته بودند. خلاصه‌ای از مطالعات کارآزمایی انجام شده در زمینه استفاده از داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی جهت درمان ماستالژی در جدول ۱ نشان داده شده است.

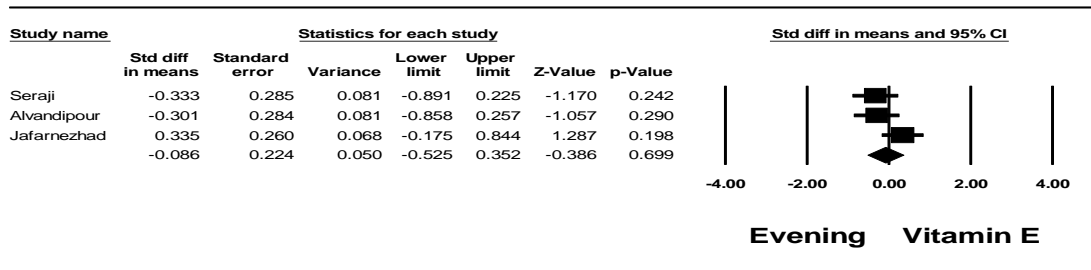
به‌منظور تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis استفاده شد. در نهایت شاخص هتروژنیته بین مطالعات با استفاده از I^2 و Q آزمون کوکران تعیین گردید. بر اساس نتایج پیشنهاد هیگینس و همکاران، ارزش کمتر از ۲۵٪ نشان‌دهنده هتروژنیته پایین، ۲۵-۷۵٪ نشان‌دهنده هتروژنیته متوسط و بالای ۷۵٪ نشان‌دهنده هتروژنیته زیاد است. برای نشان دادن نتایج فراتحلیل از Forest plot استفاده شد که در آن اندازه مربع نشان‌دهنده تعداد نمونه در هر مطالعه و خطوط رسم شده در دو طرف، فاصله اطمینان ۹۵٪ برای اندازه اثر هر مطالعه را نشان می‌دهد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۴ مقاله درباره درمان ماستالژی مورد بررسی نهایی قرار گرفت که یک مطالعه به مقایسه روغن

سه مطالعه (۶، ۴۲، ۴۵) به مقایسه روغن گل مغربی با ویتامین E پرداخته بودند که یافته‌های این سه مطالعه در متآنالیز با هم ترکیب شدند. نتیجه آزمون Q کوکران نشان‌دهنده ناهمگنی (heterogeneity) بین نتایج مطالعات در حد متوسط و غیر معنی‌دار ($p=0/140$)، $I^2=0/49$ بود. داده‌ها با روش متآنالیز و با استفاده از مدل اثرات تصادفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مدل، تغییرات پارامتر در بین مطالعات نیز در محاسبات در نظر گرفته می‌شود، بنابراین می‌توان گفت که نتایج حاصل از این مدل در شرایط ناهمگنی قابلیت تعمیم بیشتری نسبت به مدل با اثر ثابت دارد. بر اساس نتایج متآنالیز، هیچ تفاوت معنی‌داری بین گل مغربی با

ویتامین E وجود نداشت ($CI: -0/352$ تا $0/528$; $p=0/95$) با $0/669$ - با توجه به ناهمگنی زیاد مطالعات، تحلیل حساسیت انجام شد و میزان تأثیر تک تک مطالعات در نتیجه نهایی و درجه ناهمگنی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج آنالیز حساسیت نشان داد که مطالعه جعفرنژاد و همکاران تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر برآورد کلی حاصل از متآنالیز داشته است، لذا برآورد کلی اختلاف میانگین استاندارد شده پس از حذف این مطالعه انجام شد که میزان با استفاده از مدل اثر تصادفی ($0/711$ تا $0/078$; $CI: -0/317$) $p=0/95$ به دست آمد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/115$) (نمودار ۲).



Meta Analysis

نمودار ۲- اندازه اثر برآورده شده به صورت تکی، کل و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن را برای مطالعات بررسی کننده مقایسه اثر روغن گل مغربی با ویتامین E بر شدت مناسالژی دوره‌ای را نشان می‌دهد.

روغن ماهی

روغن ماهی سرشار از امگا-۳ می‌باشد و مکانیزم احتمالی آن در کاهش درد، جایگزینی اسیدهای چرب غیراشباع امگا-۳ در مسیرهای آنزیمی لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز و تولید پروستاگلاندین‌هایی از نوع پروستاگلاندین است که توانایی ایجاد درد کمتری نسبت به پروستاگلاندین‌های E_2 و F_2 آلفا دارند. این پروستاگلاندین‌ها تأثیر بالقوه‌ای در ایجاد درد پستان دارند (۱۳، ۱۴).

ویتامین E

رایج‌ترین ویتامین مورد استفاده در درمان ماستالژی است (۱۵-۱۸). ویتامین E به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی، از روند لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز جلوگیری کرده و از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع و در نتیجه از تشکیل پروستاگلاندین‌ها جلوگیری می‌کند و با افزایش اوبیوئیدهای داخلی بدن،

موجب افزایش تحمل فرد نسبت به درد و کاهش آن می‌شود (۱۹). ویتامین E جایگزین مناسب سایر درمان‌های پرعارضه ماستالژی گزارش شده است (۲۰).

بذر کتان

حاوی مقادیر زیادی از فیتواستروژن بوده و خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد. فعالیت آنزیم آروماتاز را مهار کرده و در نتیجه منجر به کاهش تولید استروژن می‌شود (۲۱). ساختار شیمیایی فیتواستروژن مشابه استرادیول و تعدیل کننده انتخابی گیرنده استروژن از جمله تاموکسیفن است که در درمان ماستالژی به کار می‌رود (۲۲، ۲۳).

ویتاگنوس

این گیاه با اثر بر محور هیپوفیز - هیپوتالاموس باعث کاهش آزاد شدن FSH و افزایش آزاد شدن LH از هیپوفیز می‌شود (۲۴). نظریه دیگر این است که ویتاگنوس با مهار گیرنده تیپ ۲ دوپامین در هیپوفیز،

مانع آزاد شدن پرولاکتین می‌شود و از این طریق می‌تواند در درمان ماستالژی مؤثر باشد (۲۵).

گل مغربی

عصاره گل مغربی حاوی اسیدهای چرب ضروری است که از سنتز پروستاگلاندین‌ها جلوگیری می‌کند و در نهایت منجر به مهار سنتز متابولیت‌های اسید آراشیدونیک شده و باعث ایجاد اثرات ضدالتهابی می‌شود (۲۶). حاوی دو اسیدچرب ضروری لینولئیک اسید و گامالینولئیک اسید می‌باشد که اثر عمده این مواد، جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین‌هایی است که به صورت بالقوه باعث ایجاد دردهای پستانی می‌شوند (۲۷)، گامالینولئیک اسید در بدن به دی هوموگامالینولئیک اسید متابولیزه می‌شود که می‌تواند منجر به مهار سنتز متابولیت‌های اسید آراشیدونیک و در نهایت باعث اثرات ضدالتهابی گردد (۲۹).

سیاه دانه

تیموکوئینون، یکی از ترکیبات اصلی سیاه‌دانه است که خاصیت ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، مهار استرس اکسیداتیو و ضد سرطان دارد (۳۰). سیاه‌دانه منبع غنی اسیدهای چرب ضروری و غیراشباع است. اصلی‌ترین اسیدچرب غیراشباع اسیدلینولئیک و سپس اسیداولئیک است (۳۱). سیاه‌دانه اثرات ضددردی خود را از طریق گیرنده‌های فوق نخاعی $\mu 1$ و K اعمال می‌کند (۳۲).

دارچین

مکانیسم دارچین شبیه گل مغربی می‌باشد (۳۳). دارچین دارای خاصیت ضداسپاسم است (۳۴). برای برخی ترکیبات دارچین مانند سینام آلدئید و لیمونن،

اثر تسکین‌دهندگی و برای ترکیباتی نظیر کومارین، سینامیک اسید و اوژنول، اثر ضدالتهابی به اثبات رسیده است (۳۵). جزء اصلی دارچین، سینام آلدئید است. گزارش شده است که سینام آلدئید عامل اثر ضداسپاسمی دارچین است. تحقیقات داروشناسی و سم‌شناسی خطر به‌خصوصی را برای مصرف دارچین در انسان نشان نمی‌دهد (۳۶).

ویتامین B6

نقش فسفات پیروکسین (فرم فعال ویتامین B6) در سنتز نوروترانسمیترها می‌تواند توجه‌گر کاهش علائم حساسیت پستان باشد (۳۷). ویتامین B6 محلول در آب و کوآنزیم اصلی در متابولیسم چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای آمینه ضروری است که در فعالیت‌های مختلف بدن از جمله خون‌سازی، متابولیسم کربوهیدرات‌ها و فعالیت‌های سیستم عصبی مرکزی و سیستم عضلانی عصبی و غیره شرکت دارد (۳۸).

بابونه

بابونه دارای اثرات متفاوتی است. کامازولن آن اثر ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان، اپیزین اثر ضدالتهابی، تسکین‌بخشی و ضد نئوپلاستیک، فلاونوئید تأثیر ضدالتهابی و ضداضطرابی و آلفابیزابولول اثرات ضدالتهابی و گوارشی دارد (۳۹). در اسانس بابونه حدود ۳٪ نوعی گلیکوزید وجود دارد که خاصیت ضداسپاسم دارد، به‌علاوه مقداری ماده آزولین خالص در آن موجود است که عامل ضدالتهاب و آنتی‌سپتیک است و آپیزین و متوکسی کومارین که خاصیت ضداسپاسم دارند (۴۰).

جدول ۱- مشخصات مطالعات کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در زمینه داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی در درمان ماستالژی

نویسنده / سال / رفرنس	روش کار	مشارکت کنندگان	گروه مداخله	مقیاس	گروه کنترل	نتایج	عوارض جانبی	نمره جداد
جعفرنژاد و همکاران (۲۰۱۳) (۴۱)	دوسوکور به مدت ۲ ماه	۷۰ زن ۱۵-۴۹ ساله	کپسول روغن ماهی با دوز ۳ گرم روزانه	مقیاس دیداری درد و پرسشنامه درد مک گیل	کپسول ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد روزانه	بین دو گروه تفاوت آماري معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0.05$)	اشاره نشده	۴
پارسای و همکاران (۲۰۰۹) (۱)	دوسوکور به مدت ۴ ماه	۱۶۰ زن ۲۰ ساله تا قبل از یائسگی	روزانه دو عدد قرص ۲۰۰ واحدی ویتامین E	مقیاس دیداری درد	دارونما	پس از مداخله درد در گروه مطالعه نسبت به کنترل به‌طور معنی- داری کاهش یافت ($p < 0.01$)	۶ نفر (مطالعه)، ۸ نفر (کنترل) عوارض گوارشی	۳

۴	گزارش نشد	دو گروه تفاوت معنی- داری نداشتند ($p=0/06$).	گروه ویتامین B6 ، ۴۰ میلی گرم روزانه	مقیاس دیداری درد و نمودار کاردیف	گروه ویتامین E ۲۰۰ میلی گرم روزانه	زن ۸۰ ۱۵-۴۵ ساله	دوسوکور به مدت ۲ ماه	شیری و همکاران (۲۰۱۵) (۳)
۴	عارضه‌های گزارش نشد	ویتامین E به همراه ۳ امگا به طور معنی داری مؤثرتر از ویتامین E بود ($p<0/05$).	روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E	نمودار کاردیف	روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E به همراه روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم امگا ۳	زن ۸۸ ۲۰-۵۵ ساله	دوسوکور به مدت ۳ ماه	دلفان و همکاران (۲۰۱۵) (۴۲)
۳	گروه بذر کتان شامل: اسهال، درد معدّه و تهوع، گروه گل مغربی تهوع، خواب آلودگی، تهوع و سردرد	بین سه گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p>0/05$).	ویتامین E (روزانه یک عدد کپسول ۴۰۰ واحدی)	مقیاس دیداری درد	۳۰ نفره گروه بذر کتان (روزانه ۳۰ گرم پودر بذر کتان)، گروه کپسول روغن گل مغربی (روزانه دو عدد کپسول ۱۰۰۰ میلی گرمی)	۹۰ دختر ۱۸-۴۵ سال	به مدت ۲ ماه	جعفرنژاد و همکاران (۲۰۱۳)(۴۳)
۵	عارضه‌های گزارش نشد.	در دو گروه مداخله درد به طور معنی داری کاهش یافت ($p<0/05$).	دارونمای قرص ویتاگنوس و دارونمای پودر بذر کتان روزانه	نمودار کاردیف	گروه اول دریافت کننده روزانه ۲۵ گرم پودر بذر کتان به همراه دارونمای قرص ویتاگنوس، گروه دوم قرص ویتاگنوس به همراه دارونمای پودر بذر کتان روزانه	زن ۱۵۹ ۱۸-۴۵ ساله	سه سوکور به مدت ۲ ماه	میرغفوروند و همکاران (۲۰۱۵) (۴۴)
۴	گروه بذر کتان یک نفر افزایش شدت ماستالژی و یک نفر ناراحتی گوارشی و در گروه امگا ۳ یک نفر اسهال و استفراغ و یک نفر افزایش اشتها	بین دو گروه مداخله کاهش علائم در گروه بذر کتان بیشتر بود ($p<0/05$).	سه قطعه نان گندم مصرف کردند	مقیاس دیداری درد	گروه اول روزانه ۳۰ گرم بذر کتان به صورت ۳ قطعه نان گروه دوم روزانه یک عدد پرل اسید چرب امگا ۳	زن ۱۸۱ ۲۰-۴۵ ساله	به مدت ۲ ماه	وزیری و همکاران (۲۰۱۴) (۲۱)
۳	اشاره نشد.	کاهش درد در گروه ویتاگنوس نسبت به دو گروه دیگر چشمگیرتر بود ($p<0/001$).	دارونما	پرسشنامه درد مک گیل	گروه اول (کپسول عصاره گل مغربی با دوز دو گرم در روز)، گروه دو (روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E)، گروه سه کپسول گل مغربی و ویتامین E	زن ۱۰۰ در سنین باروری	دوسوکور به مدت ۶ ماه	الوندی پور و همکاران (۲۰۱۱) (۴۵)
۳	اشاره نشد.	کاهش درد در گروه ویتاگنوس نسبت به دو گروه دیگر چشمگیرتر بود ($p<0/001$).	روزانه یک عدد کپسول ۴۰۰ واحدی ویتامین E	مقیاس دیداری درد و نمودار کاردیف	گروه اول (روزانه یک عدد قرص ۴۰ میلی گرمی ویتاگنوس)، گروه دوم (روزانه ۳ عدد کپسول گل مغربی ۵۰۰ میلی گرمی)	زن ۲۱۰ ۱۸-۵۰ ساله	سه سوکور به مدت ۲ ماه	سراجی و همکاران (۲۰۱۴) (۶)

۴	عارضه‌ای گزارش نشد.	ویتاگنوس به خوبی عمل کرده بود ($p < 0.001$).	دارونما	مقیاس دیداری درد	روزانه ۶۰ قطره ویتاگنوس	۱۱۷ زن تا ۱۵ ساله ۵۰	دوسوکور به مدت ۳ ماه	سخت و همکار (۲۰۰۹) (۷)
۵	اشاره نشد.	کاهش درد در گروه ویتاگنوس بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0.001$).	دارونما	مقیاس دیداری درد و پرسشنامه درد مک‌گیل	روزانه ۸ میلی‌لیتر ویتاگنوس	۶۷ زن ۱۵-۴۹ ساله	سه‌سوکور به مدت ۳ ماه	میرمولایی و همکاران (۲۰۱۶) (۴۶)
۵	اشاره نشد.	کاهش درد در گروه مداخله نسبت به کنترل معنی‌دار بود ($p = 0.002$).	دارونما	مقیاس دیداری درد و پرسشنامه درد مک‌گیل	روزانه ۱۰ میلی‌لیتر شربت سیاه‌دانه	۷۲ زن ۱۵-۴۹ ساله	سه‌سوکور به مدت ۳ ماه	میرمولایی و همکاران (۲۰۱۷) (۴۷)
۵	عارضه‌ای گزارش نشد.	کاهش درد در گروه مداخله نسبت به کنترل معنی‌دار بود ($p < 0.001$).	دارونما	نمودار کاردیف	روزانه سه عدد کپسول ۴۰۰ میلی‌گرمی دارچین	۷۴ زن ۱۸-۴۰ ساله	دوسوکور به مدت ۲ ماه	قرایی و همکاران (۲۰۱۵) (۳۳)
۴	عارضه‌ای گزارش نشد.	کاهش درد در گروه مداخله نسبت به کنترل معنی‌دار بود ($p < 0.001$).	دارونما	مقیاس دیداری درد	روزی سه بار هر بار ۵ قطره (هر ۳۰ قطره حاوی ۲۲۰ میلی‌گرم عصاره بابونه است).	۶۰ زن تا ۱۸ سن قبل از یائسگی	دوسوکور به مدت ۲ ماه	تقفی و همکاران (۲۰۱۸) (۴۸)

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف مروری بر داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی استفاده شده در درمان ماستالژی انجام شد، تعداد کل زنان مورد بررسی ۱۵۲۸ نفر بود. مکمل‌های گیاهی و غذایی به دلیل طبیعی بودن و عوارض جانبی اندک، به‌عنوان درمان‌های جایگزین محسوب شده و طرفداران بیشتری دارند (۱۷، ۴۹). در مطالعه حاضر کاهش شدت درد در گروه دارچین نسبت به دارونما بارزتر بود (۳۳). اوژنول موجود در دارچین می‌تواند از بیوسنتز پروستاگلاندین جلوگیری کرده و بر التهاب مؤثر باشد. تحقیقات داروشناسی و سم‌شناسی، خطر خاصی را برای مصرف دارچین در انسان نشان نمی‌دهد (۳۶) که اثر ضدالتهابی دارچین در مطالعه اخوان امجدی و همکاران (۲۰۰۹) به تأیید رسیده است (۵۰). همچنین مطالعه لی و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که دارچین دارای اثر ضد درد می‌باشد (۵۱).

چهار مطالعه به بررسی اثر ویتاگنوس پرداخته بودند که در تمام آنها، کارایی این گیاه در درمان ماستالژی تأیید شده بود. در مطالعه میرمولایی و همکاران (۲۰۱۶) و مطالعه سخاوت و همکار (۲۰۰۹) ویتاگنوس در درمان ماستالژی مؤثر شناخته شد (۷، ۴۶). نتایج مطالعات شودین و همکاران (۱۹۹۹)، واتکیا و همکاران (۲۰۰۳) و شودین و همکاران (۲۰۰۰) نیز همسو با سایر مطالعات بررسی شده بود (۴۹، ۵۲، ۵۳). در مطالعه مروری نیرومند و همکاران (۲۰۱۸)، کارایی مطلوب گیاه ویتاگنوس بر سندرم پیش از قاعدگی و دیسمنوره به اثبات رسید (۵۴). همچنین در مطالعات ایرانی عوارضی گزارش نشده بود که همسو با پژوهش اوهیاما و همکاران (۲۰۰۳) بود (۵۵). مطالعه لوک و همکاران (۲۰۰۰) نشان داد که ویتاگنوس و B6 اثر مشابه دارند (۵۶). مطالعه سی وینی و همکاران (۲۰۰۱) نیز نشان داد توکسیسیتی و عوارض دارویی ویتاگنوس قابل چشم‌پوشی است (۵۷). اگرچه در مطالعه مرور سیستماتیک دنیل و همکاران (۲۰۰۵) که درباره

ویتاگنوس بود، عوارضی مانند تهوع و سردرد برای این گیاه گزارش شد (۵۸). ویتاگنوس اثر ضدپرولاکتین دارد و در درمان ماستالژی، آندومتريوز، منوراژی و بیماری فیبروکیستیک پستان کاربرد دارد (۵۹).

مطالعه شبیری و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که ویتامین E و ویتامین B₆ شبیه به هم عمل می‌کنند (۳). ابراهام و همکاران (۱۹۸۱) دریافتند که احتباس آب به علت کاهش دوپامین مغزی و افزایش آلدوسترون است که این امر با استفاده از پیروودکسین قابل اصلاح است و با توجه به نقش پیروودکسین در متابولیسم آب و تنظیم هورمون‌های فوق کلیه و سنتز برخی اسید آمینه‌ها به‌عنوان کوفاکتور، مصرف این ویتامین توصیه می‌شود (۶۰).

سه مطالعه به بررسی گل مغربی پرداختند. در مطالعه جعفرنژاد و همکاران (۲۰۱۶)، بذر کتان، گل مغربی و ویتامین E از نظر درمان ماستالژی تفاوتی نداشتند و هر سه به یک میزان در درمان ماستالژی مؤثر شناخته شدند (۴۳). الوندی‌پور و همکاران (۲۰۱۱) نیز بیان کردند که روغن گل مغربی و ویتامین E دارای اثرات درمانی مشابهی جهت درمان ماستالژی هستند (۴۵). در مطالعه سراجی و همکاران (۲۰۱۴) ویتاگنوس مؤثرتر از گل مغربی و ویتامین E شناخته شد (۶). پروتی و همکاران (۲۰۱۰) مصرف ویتامین E، روغن گل مغربی و یا ترکیب هر دو را در بهبود ماستالژی مؤثر دانستند (۶۱).

ویتامین E یکی از درمان‌های رایج ماستالژی می‌باشد که عمده خواص آن مربوط به اثرات آنتی‌اکسیدانی است و باعث جلوگیری از اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده می‌شود و در کاهش نسبت اسیدهای چرب اشباع به غیراشباع مؤثر است. اثرات ویتامین E در کاهش درد به تغییر در متابولیسم پروستاگلاندین نسبت داده شده است (۱). همچنین ساشل و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه خود، ویتامین E را به‌عنوان یک مکمل مطلوب جهت خط اول درمان ماستالژی توصیه کردند (۶۲)، ولی در مطالعه نیمه‌تجربی تصادفی شده یک‌سوکور فتحی‌زاده و همکاران (۲۰۰۷)، روغن گل مغربی مؤثرتر از درمان شناخته شده ویتامین E بود (۶۳).

در مطالعه میرغفوروند و همکاران (۲۰۱۶) بذر کتان و ویتاگنوس تأثیر درمانی مشابه بر ماستالژی داشتند (۴۴). در مطالعه وزیری (۲۰۱۴) بذر کتان نسبت به امگا-۳ کارایی بهتری داشت (۲۱) و در مطالعه دلفان و همکاران (۲۰۱۵) امگا-۳ به‌همراه ویتامین E مؤثرتر از ویتامین E به تنهایی معرفی شد (۴۲). در مطالعه دوسوکور چیس و همکاران (۲۰۱۱) در گروهی از زنان مبتلا به ماستالژی شدید بعد از مصرف روزانه ۲۵ گرم بذر کتان به رژیم غذایی آنها، بهبود قابل توجهی نشان داده شد (۱۸).

فیتواستروژن‌ها در دوران قبل از یائسگی به‌عنوان آنتاگونیست استروژن عمل کرده و می‌توانند درمانی ساده، مؤثر و بدون عوارض جانبی در درمان ماستالژی باشند (۲۲).

بذر کتان شامل اسیدهای چرب ضروری غیراشباع از جمله لینولئیک اسید، لینولنیک اسید و اولئیک اسید بوده و از اثرات ذکر شده بذر کتان سنتز اسیدچرب امگا-۳ است. وجود اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ می‌تواند به کاهش تولید برخی متابولیت‌های آراشیدونات و افزایش سطح ایکوزانوئیدهای کمتر التهابی منجر شوند. ایکوزانوئیدهای مشتق از امگا-۳ به‌عنوان سوبسترای آنزیم‌های لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز عمل می‌کنند (۱۹).

مطالعه جعفرنژاد و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که روغن ماهی و ویتامین E به یک اندازه در بهبودی ماستالژی اثر دارند (۴۱) که با نتایج مطالعه یغمایی و همکاران (۲۰۰۴) که در آن اثرات ضدالتهابی روغن ماهی و مطالعه مروری سیستماتیک و متآنالیز دومینگاز و همکاران (۲۰۱۶) که اثر اسیدهای چرب بر بهبود دیسمنوره نشان داده شد، همخوانی داشت (۱۴، ۶۴). روغن ماهی غنی از امگا-۳ می‌باشد (۱۳). در مطالعه بلومز و همکاران (۲۰۰۲) نشان داد در درمان ماستالژی، بین روغن ماهی و روغن گل مغربی تفاوتی وجود ندارد (۶۲).

ویتامین E، معمول‌ترین ویتامین مورد استفاده در درمان ماستالژی است و قسمت عمده تأثیر آن به خواص آنتی‌اکسیدانی آن مربوط می‌شود که باعث محافظت از غشای سلولی در مقابل اثرات مضر رادیکال‌های آزاد

(۲۰۰۴) همخوانی داشت (۶۹، ۷۰). بابونه به عنوان یک گیاه فیتواستروژنی در سراسر جهان شناخته شده است (۷۱)، با این حال لازم به ذکر است که هیچ مطالعه خارجی در مورد اثر بابونه بر ماستالژی جهت بیان در بحث وجود نداشت.

تحقیقات مربوط به طب مکمل دارای محدودیت‌ها و ناهمگنی‌های خاص خود است. از جمله این محدودیت‌ها، تنوع محصولات در هر کارآزمایی، حجم نمونه کم و تنوع روش‌های تعیین پیامد مطالعه می‌باشد. همچنین اینکه هر کدام از مطالعات از ابزارهای مختلفی استفاده کرده بودند. در این مقاله مروری نیز محدود بودن جستجو به مقالات فارسی، سبب کاهش کل مطالعات شد و به دلیل حجم کم نمونه در اکثر آنها تفسیر نتایج سخت می‌شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس مطالعات موجود در پژوهش از بین تمام روش‌های ذکر شده، ویتاگنوس و ویتامین E دارای شواهد بیشتر برای استفاده در درمان ماستالژی می‌باشد. در نهایت پیشنهاد به انجام مطالعات بیشتر بر روی موارد درمانی نام برده و مقایسه آنها جهت سنجش و نتیجه‌گیری دقیق‌تر می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی پژوهشگران و نویسندگان مقالات استفاده شده در این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

تولید شده در جریان متابولیسم نرمال بدن مانند سنتز هورمون‌های استروئیدی می‌شود (۶) و به عبارت دیگر ویتامین E قادر به جلوگیری از اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده است و نسبت فوق را کاهش می‌دهد، در نتیجه مانع تمایل بیشتر گیرنده‌ها به هورمون‌ها می‌شود. اثرات ویتامین در کاهش درد به تغییر در متابولیسم پروستاگلاندین نسبت داده شده است و این ویتامین در مقادیر توصیه شده عوارض جانبی ندارد (۱۶).

مطالعه میرمولایی و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که سیاه‌دانه در درمان ماستالژی مؤثر است (۴۷) که با نتایج مطالعه مهنی‌زاده و همکار (۲۰۱۵) و بهزادی و همکاران (۲۰۱۶) همخوانی داشت (۶۵، ۶۶). همچنین در مطالعات خارجی آکل و همکاران (۱۹۹۶) و القامدی (۲۰۰۱)، و اثرات ضد درد و ضدالتهابی سیاه‌دانه را نشان دادند (۳۲، ۶۷).

اثر فیزیولوژیکی سیاه‌دانه مربوط به روغن فرار آن است که عنصر فعال آن تیموکینون می‌باشد که دارای اثر ضدالتهابی است. فرآیند التهاب توسط لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز تنظیم می‌شود. مهار مسیرهای لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز از متابولیسم اسیدآرانشیدونیک جلوگیری می‌نماید و تولید پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را مهار می‌کند (۶۸).

در مطالعه ثقفی و همکاران (۲۰۱۸) کارایی بابونه بر کنترل درد ماستالژی نشان داده شد (۴۸) که با نتایج مطالعه شریفی و همکاران (۲۰۱۴) و یزدانی و همکاران

منابع

1. Parsay S, Olfati F, Nahidi S. Therapeutic effects of vitamin E on cyclic mastalgia. *Breast J* 2009; 15(5):510-4.
2. Kılıç MÖ, Sen M, İçen D. The comparison of evening primrose oil, fructus agni casti, and reassurance in the treatment of mastalgia. *Int J Surg Med* 2016; 2(2):83-8.
3. Shobeiri F, Oshvandi K, Nazari M. Clinical effectiveness of vitamin E and vitamin B6 for improving pain severity in cyclic mastalgia. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2015; 20(6):723-7.
4. Genç A, Çelebi MM, Çelik SU, Atman ED, Kocaay AF, Zergeroğlu AM, et al. The effects of exercise on mastalgia. *Phys Sportsmed* 2017; 45(1):17-21.
5. Jaafarnejad F, Adibmoghaddam E, Emami SA, Saki A. Compare the effect of flaxseed, evening primrose oil and Vitamin E on duration of periodic breast pain. *J Educ Health Promot*. 2017; 6:85.
6. Seraji A, Salehi A, Momeni H, Kerami A, Naeimi N. The effects of evening primrose and vitex agnus on pain scale of the women with cyclic mastalgia a clinical trial. *Complement Med J Facul Nurs Midwifery* 2014; 3(4):639-53.
7. Sekhvat L, Zare Tarzejani T. The effect of vitex agnus-castus on mastalgia in women. *Iran South Med J* 2009; 11(2):147-52.
8. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clinic Proceedings*. New York: Elsevier; 2004.

9. Stevinson C, Ernst E. Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(1):227-35.
10. Canning S, Waterman M, Dye L. Dietary supplements and herbal remedies for premenstrual syndrome (PMS): a systematic research review of the evidence for their efficacy. *J Reprod Infant Psychol* 2006; 24(4):363-78.
11. Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16(3):e407-29.
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12.
13. Zamani M, Arab M, Nasrollahi SH, Manikashani KH. The evaluation of fish oil (Omega-3 fatty acids) efficacy in treatment of primary dysmenorrhea in high school female students in Hamadan. *J Gorgan Med Sci* 2005; 7(1):39-42.
14. Yaghmaei M, Moradi A, Hosseini R. A comparison of therapeutic effect between mefenamic acid and mefenamic acid plus fish oil in reduction of the severity of pain in primary dysmenorrheal. *J Guilan Univ Med Sci* 2004; 13(49):68-73.
15. Aydin Y, Atis A, Kaleli S, Uludağ S, Goker N. Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150(2):203-6.
16. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg* 2014; 76(3):217-22.
17. Dinç T, Coşkun F. Comparison of fructus agni casti and flurbiprofen in the treatment of cyclic mastalgia in premenopausal women. *Ulus Cerrahi Derg* 2014; 30(1):34-8.
18. Chase C, Wells J, Eley S. Caffeine and breast pain: revisiting the connection. *Nurs Womens Health* 2011; 15(4):286-94.
19. Olfati F, Parsai S, Kazemnejad A, Farhad M. Comparison of two-month and four-month effect of vitamin E on cyclic mastalgia. *J Qazvin Univ Med Sci* 2006; 10(2):60-4.
20. Jafarnejad F, Hosseini SF, Mazloom SR, Hami M. Comparison of the effect of fish oil and vitamin E on duration of cyclic mastalgia. *Evid Bas Care* 2013; 3(1):69-76.
21. Vaziri F, Zamani Lari M, Samsami Dehaghani A, Salehi M, Sadeghpour H, Akbarzadeh M, et al. Comparing the effects of dietary flaxseed and omega-3 Fatty acids supplement on cyclical mastalgia in Iranian women: a randomized clinical trial. *Int J Fam Med* 2014; 2014:174532.
22. Ingram D, Hickling C, West L, Mahe L, Dunbar P. A double-blind randomized controlled trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia. *Breast* 2002; 11(2):170-4.
23. Thompson LU, Chen JM, Li T, Strasser-Weippl K, Goss PE. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(10):3828-35.
24. Shahhosseini Z, Amin G, Salehi Sormaghi MH, Danesh MA, Abedian K. Clinical evaluation of anti-dysmenorrhea vitagnus. *J Mazandaran Uni Med Sci* 2006; 15(50):15-21.
25. Salehi A, Momeni H, Seraji A. Comparison of the effects of Hypericum and Vitex agnus premenstrual syndrome compared with vitamin E: a randomized clinical trial. *Complement Med J Facul Nurs Midwifery* 2013; 3(1):395-405.
26. Horrobin DF. The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1983; 28(7):465-8.
27. Ghasemnezhad A, Honermeier B. Yield, oil constituents, and protein content of evening primrose (*Oenothera biennis* L.) seeds depending on harvest time, harvest method and nitrogen application. *Indust Crops Prod* 2008; 28(1):17-23.
28. Cornish S, Mehl-Madrona L. The role of vitamins and minerals in psychiatry. *Integr Med Insights* 2008; 3:33-42.
29. Fathizadeh N, Takfallah L, Ehsanpour S, Namnabati M, Askari S. Effects of evening primrose oil and vitamin E on the severity of periodical breast pain. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2009; 13(3):90-3.
30. Fallah Huseini H, Mohtashami R, Sadeghi Z, Saedi Y, Fallah Huseini A. A review on pharmacological effects of *Nigella sativa* L. seeds. *J Med Plants* 2011; 10(38):1-18.
31. Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MA. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Z Naturforsch C* 2003; 58(9-10):629-31.
32. Al-Ghamdi M. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol* 2001; 76(1):45-8.
33. Gharaiy NR, Shahnazi M, Kia PY, Javadzadeh Y. The effect of cinnamon on cyclical breast pain. *Iran Red Crescent Med J* 2017; 19(6):e26442.
34. Yeh HF, Luo CY, Lin CY, Cheng SS, Hsu YR, Chang ST. Methods for thermal stability enhancement of leaf essential oils and their main constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*). *J Agric Food Chem* 2013; 61(26):6293-8.
35. Ramakrishnan R, Werbeck J, Khurana KK, Khan SA. Expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor α and histopathologic findings in painful and nonpainful breast tissue. *Breast J* 2003; 9(2):91-7.
36. Mirabi P, Alamolhoda SH, Esmailzadeh S, Mojab F. Effect of medicinal herbs on primary dysmenorrhoea-a systematic review. *Iran J Pharm Res* 2014; 13(3):757-67.

37. Salehi L, Salehi F. Comparative study of vitamin B6 versus placebo in premenstrual syndrome. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2007; 12(3):42-9.
38. Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. *Br J Nutr* 1999; 81(1):7-20.
39. Sharifi F, Simbar M, Mojab F, AlaviMajd H. A comparative study of the effects of *Matricaria chamomilla* extract and mefenamic acid on the severity of premenstrual syndrome symptoms. *Arak Med Univ J* 2013; 16(1):71-8.
40. Jahanian M, Rakhshandeh H, Teimuri M. The effect of Chamomile extract on dysmenorrhea. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 1999; 42(64):33-40.
41. Jafarnejad F, Hosseini S, Mazloom S, Hami M. Comparison of the effect of fish oil and vitamin E on severity of cyclic mastalgia. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 15(39):9-15.
42. Delfan B, Zarei F, Irvani S, Ebrahimzadeh F, Adineh A, Sepahvand R, et al. Vitamin E and Omega-3, 6 and 9 combinations versus Vitamin E in the treatment of mastodynia. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2015; 10(2):e18659.
43. Jafarnezhad F, Adib Moghaddam E, Ahmad Emami S, Saki A, Hami M, Mohammadzadeh Vatanchi A. Comparative effect of Flaxseed and Evening primrose oil with vitamin E on severity of Cyclic Mastalgia in women. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2016;19(22):8-16.
44. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ahmadpour P, Javadzadeh Y. Effects of vitex agnus and flaxseed on cyclic mastalgia: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2016; 24:90-5.
45. Alvandipour M, Tayebi P, Alizadeh NR, Khodabakhshi H. Comparison between effect of Evening Primrose oil and vitamin E in treatment of cyclic mastalgia. *J Babol Univ Med Sci* 2011; 13(2):7-11.
46. Mirmolaei ST, Olfatbakhsh A, Fallahhosseini H, Kazemnejad E, Sotodeh A. The effect of vitagnus on cyclic breast pain in women of reproductive age. *J Babol Univ Med Sci* 2016; 18(9):7-13.
47. Mirmolaei ST, Olfatbakhsh A, Falah Huseini H, Kazemnezhad Leyli E, Sotoodeh Moridiani A. The effect of *Nigella Sativa* syrup on the relief of cyclic mastalgia: a triple-blind randomized clinical trial. *J Hayat* 2017; 23(1):33-43.
48. Saghafi N, Rkhshandeh H, Pourmoghadam N, Pourali L, Ghazanfarpour M, Behrooznia A, et al. Effectiveness of *Matricaria chamomilla* (chamomile) extract on pain control of cyclic mastalgia: a double-blind randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38(1):81-4.
49. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)—pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003; 10(4):348-57.
50. Akhavan Amjadi M, Mojab F, Shagbazzadegan S. Efficacy of *cinnamomum zeylanicum* on primary dysmenorrhea and systemic symptom of it on the students of Gilan university of medical sciences 2007. *J Ardabil Univ Med Sci* 2009; 9(3):204-9.
51. Lee HJ, Hyun EA, Yoon WJ, Kim BH, Rhee MH, Kang HK, et al. In vitro anti-inflammatory and anti-oxidative effects of *Cinnamomum camphora* extracts. *J Ethnopharmacol* 2006; 103(2):208-16.
52. Tschvidin S, Huber R. Treatment of cyclic mastalgia with solution containing vitex agnus C.astus extract. *Breast*. 1999;8:175-81.
53. Tschvidin S, Huber R. Treatment of cyclic mastalgia with solution containing vitex agnus castus. *Breast*. 2000;3:162-4.
54. Niroumand MC, Heydarpour F, Farzaei MH. Pharmacological and therapeutic effects of *Vitex agnus-castus* L.: a review. *Pharm Rev* 2018; 12(23):103.
55. Ohyama K, Akaike T, Hirobe C, Yamakawa T. Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(1):10-8.
56. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9(3):315-20.
57. Sivini F, Molina A. cyclical mastalgia: a nonpharmacological treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23:77-82.
58. Daniele C, Coon JT, Pittler MH, Ernst E. *Vitex agnus castus*. *Drug Safety* 2005; 28(4):319-32.
59. Halaska M, Raus K, Běles P, Martan A, Paithner K. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska gynekologie*. 1998;63(5):388-92.
60. Abraham GE, Schwartz UD, Lubran MM. Effect of vitamin B-6 on plasma and red blood cell magnesium levels in premenopausal women. *Ann Clin Lab Sci* 1981; 11(4):333-6.
61. Pruthi S, Wahner-Roedler DL, Torkelson CJ, Cha SS, Thicke LS, Hazelton JH, et al. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. *Altern Med Rev* 2010; 15(1):59-67.
62. Sushel C, Syed BM, Sangrasi AK, Qureshi JN, Talpur AH. Role of vitamin E in mastalgia in young women. *J Liaquat Univ Med Health Sci* 2016; 15(2):67-70.
63. Fathizadeh N, Takfallah L, Ehsanpour S, Namnabati M, Askari S. Effects of evening primrose oil and vitamin E on the severity of periodical breast pain. *Isfahan J Nurs Midwife Res*. 2008;13(3):90-3.
64. Prego-Dominguez J, Hadrya F, Takkouche B. Polyunsaturated fatty acids and chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2016; 19(8):521-35.

65. Mehnazadehfalahieh F, Jaafarnejad F. Comparison of the effects of nigella sativa and Mefenamic acid on primary dysmenorrhea. Mashhad: Mashhad University of Medical Sciences.; 2015.
66. Behzadi K, Jafarirad S, Mousavi P, Saki O. Effect of dried black seed grape on controlling the severity of premenstrual syndrome symptoms. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2016; 19(3):26-34.
67. 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(1):23-6.
68. 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(2):409-20.
69. Sharifi F, Simbar M, Mojab F, Majd HA. Comparison of the effects of Matricaria chamomila (Chamomile) extract and mefenamic acid on the intensity of premenstrual syndrome. Complement Ther Clin Pract 2014; 20(1):81-8.
70. Yazdani M, Shahriari M, Hamedi B. Comparison of fennel and chamomile extract and placebo in treatment of premenstrual syndrome and dysmenorrheal. Hormozgan Med J 2004; 8(1):e90600.
71. Jenabi E, Ebrahimzadeh S. Chamomile tea for relief of primary dysmenorrhea. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2010; 13(1):39-42.
- 72.