

بررسی تأثیر کپسول عصاره کاکوتی بر روی دیسمنوره اولیه: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده

فاطمه آذری علیخان قلعه^۱، دکتر الهام زارع^{۲*}، دکتر فراز مجاب^۳، دکتر ملیحه نصیری^۴

۱. کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی و بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد گروه فارماکوتوزی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه علوم پایه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۰۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۰۶

خلاصه

مقدمه: دیسمنوره اولیه با شیوع بالا در دختران جوان، یکی از شایع‌ترین مشکلات زنان در سنین باروری است که با دردهای کرامپی شکم همراه بوده و موجب کاهش کیفیت زندگی می‌شود. با توجه به عوارض ناخواسته داروهای شیمیایی رایج، مانند داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و قرص‌های ضدبارداری، و نیز شواهد موجود درباره خواص ضددردی و ضدالتهابی گیاه کاکوتی، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کپسول عصاره کاکوتی بر شدت و طول مدت دیسمنوره اولیه انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی سه‌سوکور در سال ۱۴۰۳-۱۴۰۴ بر روی ۹۴ دانشجوی مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام شد. ابزار پژوهش شامل: پرسشنامه مشخصات دموگرافیک، وضعیت قاعدگی و مقیاس آنالوگ بصری درد بود. افراد در دو گروه ۴۷ نفره مداخله و کنترل قرار گرفتند. در گروه مداخله، کپسول‌های ۵۰۰ میلی گرمی حاوی عصاره کاکوتی و در گروه کنترل، کپسول‌های ۵۰۰ میلی گرمی حاوی نان خشک، هر ۸ ساعت، طی سه روز اول قاعدگی و در دو دوره متوالی تجویز شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون‌های کای‌دو، تی مستقل، من‌ویتنی و تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری مکرر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: دو گروه از نظر متغیرهای جمعیت‌شناختی شامل سن ($p=0/646$)، شاخص توده بدنی ($p=0/469$)، میانگین سن منارک ($p=0/096$) و سن شروع قاعدگی دردناک ($p=0/111$) با یکدیگر همسان بودند. همچنین، میانگین شدت و مدت درد در دو گروه پیش از مداخله یکسان بود ($p>0/05$). با این حال، پس از مداخله، شدت درد در گروه کاکوتی با اندازه اثر ۰/۶۵۳ و طول مدت درد نیز با اندازه اثر ۰/۴۶۶، به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دارونما کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثربخشی قابل قبول و عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای شیمیایی، استفاده از گیاه کاکوتی می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی کمکی برای کاهش علائم دیسمنوره اولیه در دختران جوان، مورد توجه ماماها و ارائه‌دهندگان خدمات سلامت زنان قرار گیرد.

کلمات کلیدی: دیسمنوره، عصاره گیاهان، قاعدگی، کارآزمایی بالینی، کاکوتی، گونه نعنایان

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر الهام زارع؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۵۵۳۷۶؛ پست

الکترونیک: Elhamzare.phd@gmail.com

مقدمه

دیسمنوره اولیه به دردهای کرامپی و مکرر در ناحیه تحتانی شکم گفته می‌شود که اغلب همزمان با قاعدگی یا بلافاصله پیش از آن، در غیاب اختلال پاتولوژیک لگنی رخ داده و تا روز اول یا دوم قاعدگی ادامه می‌یابد (۱، ۲). شیوع آن در زنان سنین باروری ۹۵-۴۵٪ است که ۲۸-۲٪ از آنان با دردهای شدیدی مواجه می‌شوند که فعالیت‌های روزانه آنان را محدود می‌کند (۳). علت اصلی آن، افزایش سنتز پروستاگلاندین‌های F2 و E2 رحمی است که منجر به انقباضات غیرطبیعی، تنگی عروق میومتر، ایسکمی و تجمع متابولیت‌های بی‌هوازی می‌شود (۴). دیسمنوره اولیه موجب کاهش کیفیت زندگی شده و سالانه حدود ۱۴۰ میلیون ساعت کاری یا تحصیلی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴، ۵). غیبت مرتبط با دیسمنوره در ۵۰-۳۴٪ زنان جوان مشاهده شده و در ۳۰-۱۰٪ آنان، منجر به از دست رفتن ۱ تا ۲ روز کاری یا تحصیلی در ماه می‌شود (۳).

درمان دیسمنوره شامل روش‌های دارویی (مانند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و قرص‌های ضدبارداری) و غیردارویی (مانند گیاهان دارویی، اصلاحات تغذیه‌ای و ورزش) است (۶، ۷). با وجود اثربخشی داروهای شیمیایی، عوارض قابل‌توجهی مانند ناراحتی‌های گوارشی، تهوع، افزایش وزن و در موارد نادر، خطر ترومبوآمبولی همراه با مصرف طولانی‌مدت آن‌ها، تمایل زنان به استفاده از گیاهان دارویی را به‌عنوان گزینه‌ای جایگزین یا مکمل افزایش داده است (۸-۱۱). مطالعات نشان داده‌اند که بیش از ۶۰٪ زنان مبتلا به دیسمنوره، به‌دلیل عوارض کمتر و همخوانی با باورهای فرهنگی، گیاهان دارویی را به داروهای شیمیایی ترجیح می‌دهند (۱۲، ۱۳).

مطالعات انجام‌شده توسط طاحونیان-گلختمی و همکاران (۲۰۱۷) و میرابی و همکاران (۲۰۱۷) به‌ترتیب نشان دادند که کپسول رزماری و عصاره بادرنجبویه، هر دو به‌طور معنی‌داری شدت درد دیسمنوره اولیه را کاهش می‌دهند و با عوارض جانبی ناچیز یا بدون عارضه، می‌توانند جایگزین‌های مناسبی برای داروهای شیمیایی رایج باشند. این یافته‌ها بر

پتانسیل درمانی گیاهان دارویی خانواده نعنائیان در مدیریت این عارضه تأکید دارند (۱۴، ۱۵). گیاه کاکوتی (*Ziziphora tenuior* L.) از خانواده نعنائیان، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی، ضدقارچی و ضدتک‌یاخته‌ای است (۱۶، ۱۷). ماده مؤثره اصلی این گیاه، پولگون، دارای خواص ضدالتهابی و ضددردی اثبات شده است و کاربرد آن در کنترل تب، تسکین دیسمنوره و تنظیم تونوس معده گزارش شده است (۱۸). مطالعه مروری زارعی و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که پولگون از طریق تأثیر بر سیستم‌های سروتونرژیک و اپیوئیدی و همچنین مهار ترشح اسید معده، خواص ضدالتهابی و ضددردی خود را اعمال می‌کند (۱۹). در نتیجه، ترکیبات گیاه کاکوتی از طریق مهار رهاسازی اسید آراشیدونیک و جلوگیری از تولید پروستاگلاندین‌ها، به همراه تأثیر بر سیستم اپیوئیدی، در کاهش درد مؤثر هستند (۲۰).

مطالعه علویان و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که اسانس کاکوتی با کاهش معنی‌دار درد در کولونوسکپی و افزایش رضایت بیماران، دارای اثرات ضددردی و ضداسپاسم مؤثری است (۲۱). همچنین، مطالعه محمدی‌فرد و همکار (۲۰۱۸) بر روی موش‌ها نشان داد که اسانس *Ziziphora clinopodioides* دارای اثر ضددردی وابسته به دوز در هر دو فاز آزمون فرمالین است و پیش‌تیمار با نالوکسان این اثر را معکوس کرد که نقش سیستم اپیوئیدرژیک را تأیید می‌کند (۲۲).

با توجه به شیوع بالای دیسمنوره اولیه در دختران جوان و عوارض جانبی قابل‌توجه داروهای شیمیایی رایج، تمایل روزافزونی به استفاده از گیاهان دارویی با عوارض کمتر وجود دارد. اگرچه مطالعات انسانی و حیوانی، اثرات ضددردی گونه‌های مختلف کاکوتی را در شرایط دردناک و اسپاسمیک، نظیر کولونوسکپی و آزمون‌های التهابی، تأیید کرده‌اند (۱۹، ۲۱)، اما تاکنون مطالعه‌ای به بررسی تأثیر اختصاصی این گیاه بر شدت و طول مدت دیسمنوره اولیه نپرداخته است؛ لذا مطالعه حاضر با هدف پر کردن این شکاف اطلاعاتی، به ارزیابی اثر کپسول عصاره کاکوتی بر دیسمنوره اولیه در

¹ Lamiaceae

دانشجویان دختر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی پرداخت.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی سه سوکور و کنترل شده با دارونما، در سال ۱۴۰۳-۱۴۰۴ بر روی ۹۴ دانشجوی دختر مجرد ساکن خوابگاه‌های دخترانه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که مبتلا به دیسمنوره اولیه بودند، انجام شد. این پژوهش با کد اخلاق IR.SBMU.PHARMACY.REC.1403.004 و کد کارآزمایی بالینی IRCT20240506061675N1 به ثبت رسیده است.

در این پژوهش، حجم نمونه بر اساس مطالعات مشابه، از جمله مطالعه طاحونیان و همکاران (۲۰۱۹) و با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه برای مقایسه میانگین دو گروه، با توان آزمون ۹۰٪، ضریب اطمینان ۹۵٪ و اندازه اثر ۰/۷ که از تقسیم تفاوت میانگین نمره درد بر انحراف معیار و بر اساس مقاله طاحونیان و همکاران به دست آمده بود، با در نظر گرفتن ۱۰٪ ریزش، ۹۴ نفر برآورد شد که ۴۷ نفر در هر گروه قرار گرفتند (۲۳). معیارهای ورود به مطالعه شامل: تجرد، سکونت در خوابگاه، داشتن دیسمنوره اولیه با شدت متوسط (۴-۷) تا شدید (۸-۱۰) بر اساس مقیاس آنالوگ بصری درد ($VAS^1 = 4-10$)، تجربه درد در سه روز اول قاعدگی، سابقه دیسمنوره اولیه در ۶ ماه گذشته، سیکل‌های قاعدگی منظم (۲۲-۳۵ روزه)، طول مدت خونریزی ۷-۳ روز، شاخص توده بدنی در محدوده ۱۹/۸-۲۶ کیلوگرم بر متر مربع، محدوده سنی ۱۸-۳۰ سال، عدم ابتلاء به بیماری مزمن شناخته شده، عدم مصرف دارو یا مکمل خاص، فقدان ترشحات غیرطبیعی واژینال و عدم وجود سابقه اختلالات تخمدانی یا رحمی در سونوگرافی‌های اخیر بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف هرگونه داروی گیاهی دیگر، عدم تمایل به ادامه درمان، مصرف نادرست کپسول‌ها، بروز بیماری کبدی یا کلیوی در طول پژوهش و حساسیت به کاکوتی بود.

نمونه‌گیری از چهار خوابگاه دخترانه به صورت سهمیه‌ای انجام شد؛ بدین صورت که سهم هر خوابگاه متناسب با تعداد کل ساکنان آن تعیین شد و سپس افراد واجد شرایط از هر خوابگاه، بر اساس سهمیه تخصیص یافته، به روش در دسترس وارد مطالعه شدند.

جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از پرسشنامه مشخصات جمعیت‌شناختی و وضعیت قاعدگی (شامل سن، شاخص توده بدنی، سن منارک، سن شروع دیسمنوره، فاصله بین دو قاعدگی، تعداد روزهای درد قاعدگی و تعداد روزهای خونریزی)، مقیاس آنالوگ بصری درد، پرسشنامه رضایت از درمان و چک‌لیست عوارض جانبی انجام شد. روایی محتوایی پرسشنامه مشخصات جمعیت‌شناختی و وضعیت قاعدگی به روش اعتبار محتوا تأیید شد. پایایی پرسشنامه وضعیت قاعدگی از طریق روش آزمون-بازآزمون، با ضریب همبستگی ۰/۸۰ به دست آمد. همچنین، پایایی مقیاس آنالوگ بصری درد (VAS) با روش آزمون-بازآزمون، با فاصله دو هفته و بر روی ۳۰ نفر از شرکت‌کنندگان بررسی شد و ضریب همبستگی درون‌رده‌ای معادل ۰/۸۷ به دست آمد که بیانگر پایایی خوب این ابزار است. شواهد حاصل از یک مرور نظام‌مند ایرانی نیز روایی و پایایی این مقیاس را در سنجش درد دیسمنوره تأیید کرده است (۲۴).

پرسشنامه رضایت از درمان نیز به صورت محقق ساخته طراحی شد. روایی محتوایی آن با استفاده از نظرات ۱۰ نفر از اعضای هیئت علمی تأیید شد و پایایی آن از طریق روش آزمون-بازآزمون، با فاصله ۲ هفته و بر روی ۱۵ نفر از افراد، با ضریب همبستگی ۰/۸۴ به دست آمد. چک‌لیست عوارض جانبی به صورت محقق ساخته و بر اساس عوارض گزارش شده در مطالعات مشابه طراحی شد. روایی محتوایی آن با استفاده از نظرات ۱۰ نفر از اعضای هیئت علمی تأیید شد.

گیاه کاکوتی پس از تهیه، در آزمایشگاه گیاه‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، توسط گیاه‌شناس تأیید هویت شد و با کد هرابیومی SBMU-1094 ثبت گردید. عصاره‌گیری به روش ماسراسیون با استفاده از اتانول ۹۶٪ به مدت یک شب

¹ Visual Analogue Scale

انجام شد. سپس حلال اضافی در دمای کمتر از ۴۰ درجه سانتی‌گراد تبخیر شد و عصاره حاصل با پودر سلولز مخلوط و در کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی پر شد. کپسول‌های حاوی عصاره کاکوتی و دارونما توسط داروساز با کدهای A و B کدگذاری شدند و در بسته‌بندی‌هایی کاملاً یکسان از نظر رنگ، شکل و اندازه قرار گرفتند.

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی سه‌سوکور طراحی شد؛ به گونه‌ای که شرکت‌کنندگان، پژوهشگر اصلی و تحلیل‌گر آماری تا پایان تحلیل داده‌ها از نوع تخصیص گروه‌ها آگاه نبودند. در ابتدا، پژوهشگر به خوابگاه‌های دخترانه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران مراجعه کرد و پس از ارائه توضیحات لازم در خصوص اهداف پژوهش، روند مداخله و حق رضایت آگاهانه، دانشجویان مبتلا به دیسمنوره اولیه که واجد معیارهای ورود بودند و تمایل به مشارکت داشتند، به روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. در مرحله نخست، از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا بر اساس تجربه سیکل قاعدگی قبلی، حداکثر شدت درد خود را طی بازه ۸ ساعته در روزهای ۱ تا ۳ خونریزی قاعدگی، بر روی مقیاس آنالوگ بصری درد علامت‌گذاری کنند. در نهایت، ۹۴ دانشجوی دختر مجرد مبتلا به دیسمنوره متوسط تا شدید (بر اساس نمره VAS)، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه، در دو گروه مداخله و کنترل (هر گروه ۴۷ نفر) قرار گرفتند.

سپس، شرکت‌کنندگان با شدت درد متوسط تا شدید، در یک ستون نرم‌افزار اکسل، ۴۷ کد یک و ۴۷ کد دو (نمونه هر گروه) به ترتیب و به صورت زیر هم وارد شدند و در ستون مقابل، با استفاده از دستور Rand، اعداد تصادفی تولید شدند. در مرحله بعد، اعداد تصادفی با استفاده از دستور SORT، از کوچک به بزرگ مرتب شدند و ترتیب تصادفی در ستون اول مشخص شد و نمونه‌ها به دو گروه کاکوتی (کد ۲) و دارونما (کد ۱) تخصیص یافتند؛ به طوری که کد ۱ (گروه A) و کد ۲ (گروه B) در نظر گرفته شد. افراد به مدت دو سیکل متوالی، طی ۳ روز نخست خونریزی قاعدگی، هر ۸

ساعت یک کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی دریافت کردند. گروه مداخله، کپسول حاوی عصاره گیاه کاکوتی و گروه کنترل، کپسول دارونمای حاوی نان خشک مصرف کردند.

از شرکت‌کنندگان خواسته شد در طول دو سیکل درمان، حداکثر شدت درد خود را طی ۳ روز اول قاعدگی و به تفکیک بازه‌های ۸ ساعته، بر روی مقیاس آنالوگ بصری درد علامت‌گذاری کنند. همچنین، طول مدت درد نیز به همین ترتیب در پرسشنامه مربوطه ثبت شد. در صورت نیاز به مصرف مسکن، شرکت‌کنندگان ملزم بودند پیش از مصرف، حداکثر شدت درد، تعداد و نوع مسکن مصرفی را در فرم مخصوص ثبت کنند. علاوه بر این، از آنان خواسته شد در صورت بروز هرگونه عارضه، فرم عوارض دارویی را تکمیل کرده و مراتب را به محقق اطلاع دهند.

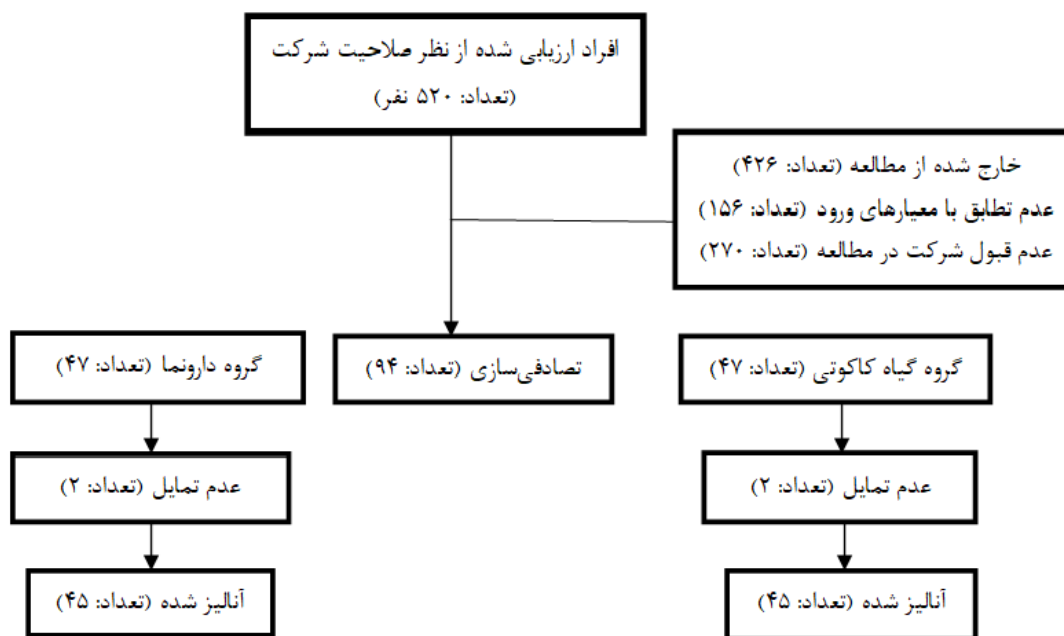
پیگیری شرکت‌کنندگان در طول مطالعه به طور منظم و از طریق تماس تلفنی و ملاقات حضوری توسط محقق انجام شد. در پایان سیکل اول، ۲ نفر از گروه دارونما و ۲ نفر از گروه کاکوتی به دلیل عدم تمایل به ادامه مشارکت از مطالعه خارج شدند؛ بدین ترتیب، تحلیل نهایی بر روی ۹۰ نفر انجام شد.

پس از اتمام دو سیکل مداخله، فرم رضایت از درمان در اختیار تمامی شرکت‌کنندگان هر دو گروه قرار گرفت تا میزان رضایت خود را از مداخله (کاکوتی یا دارونما) گزارش کنند.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون‌های آماری کای‌دو، تی مستقل، من‌ویتنی و تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری مکرر و آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در نهایت، پژوهش حاضر بر روی ۹۴ دانشجوی مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام شد که ۴۷ نفر در گروه گیاه کاکوتی و ۴۷ نفر در گروه کنترل حضور داشتند (نمودار ۱).



نمودار ۱- فلوجارت روند مطالعه

طبق نتایج، دو گروه کاکوتی و دارونما از نظر میانگین سن، شاخص توده بدنی، سن منارک و سن شروع دیسمنوره، همسان بودند. همچنین، میانگین تعداد روزهای خونریزی، روزهای درد قاعدگی و فاصله بین دو قاعدگی بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p > 0.05$) (جدول ۱).

جدول ۱- خصوصیات دموگرافیک و وضعیت قاعدگی سیکل قبل از مداخله دانشجویان شرکت کننده در پژوهش در دو گروه گیاه کاکوتی و دارونما

متغیر	گروه		گیاه کاکوتی		دارونما		سطح معنی داری
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سن (سال)	۲۳/۱۱	۳/۹۶	۲۳/۴۷	۳/۵۸	۰/۶۴۶*		
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۲/۶۹	۲/۵۷	۲۲/۳۲	۲/۲۷	۰/۴۶۹*		
سن شروع قاعدگی (سال)	۱۲/۱۶	۱/۴۶	۱۲/۷۱	۱/۶۰	۰/۰۹۶*		
سن شروع قاعدگی دردناک (سال)	۱۳/۲۳	۲/۲۵	۱۴/۰۰	۲/۲۵	۰/۱۱۱*		
تعداد روزهای خونریزی	۶/۲۰	۱/۲۵	۶/۱۷	۰/۹۸	۰/۹۲۶**		
تعداد روزهای درد قاعدگی	۲/۷۲	۰/۶۸۷	۲/۴۴	۰/۶۹۲	۰/۰۵۹**		
فاصله بین دو قاعدگی (روز)	۲۳/۲۴	۳/۰۰	۲۳/۴۰	۲/۷۴	۰/۷۹۸*		

* آزمون تی مستقل، ** من ویتنی

پیش از مداخله، تفاوت آماری معنی داری در میانگین شدت درد بین دو گروه کاکوتی و دارونما مشاهده نشد ($p > 0.05$)؛ باین حال، در تمامی زمان های پس از مداخله، میانگین شدت درد در گروه کاکوتی نسبت به گروه دارونما به طور معنی داری کاهش یافت ($p < 0.001$) که این یافته ها بیانگر اثربخشی کپسول کاکوتی در کاهش شدت دیسمنوره اولیه است (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه میانگین شدت دیسمنوره اولیه قبل و بعد از مداخله در دوره های مختلف زمانی در دو گروه گیاه کاکوتی و دارونما

متغیر	گروه	گیاه کاکوتی		دارونما		سطح
		میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	معنی داری *
شدت درد در سیکل قبل از مداخله	روز اول قاعدگی	۶/۸۱	۱/۵۴	۶/۳۲	۱/۴۹	۰/۱۲۸
	روز دوم قاعدگی	۵/۳۳	۱/۸۶	۴/۸۵	۱/۶۸	۰/۲۰۳
	روز سوم قاعدگی	۳/۲۰	۱/۹۴	۲/۵۴	۱/۸۱	۰/۱۰۱
شدت درد در سیکل اول پس از مداخله	روز اول قاعدگی	۳/۷۷	۲/۲۹	۶/۱۹	۱/۷۷	<۰/۰۰۱
	روز دوم قاعدگی	۲/۴۴	۲/۰۶	۴/۶۳	۱/۸۳	<۰/۰۰۱
	روز سوم قاعدگی	۱/۰۵	۱/۱۹	۲/۶۰	۱/۹۰	<۰/۰۰۱
شدت درد در سیکل دوم پس از مداخله	روز اول قاعدگی	۳/۲۰	۱/۹۷	۵/۸۱	۱/۷۴	<۰/۰۰۱
	روز دوم قاعدگی	۱/۹۹	۱/۶۵	۴/۵۴	۱/۸۵	<۰/۰۰۱
	روز سوم قاعدگی	۰/۹۴	۱/۱۳	۲/۵۷	۱/۷۹	<۰/۰۰۱

* آزمون تی مستقل

دارونما وجود داشت ($p < 0.001$)، که مؤید اثربخشی کاکوتی بر کاهش شدت درد است. همچنین، اندازه اثر ۰/۶۵۳ به دست آمد که بر اساس معیار مونرو، اندازه اثر بیش از ۰/۳ معنی دار تلقی می شود (جدول ۳).

برای مقایسه دو گروه در تمامی زمان ها و تعیین اندازه اثر، از مدل تحلیل کوواریانس با اندازه گیری مکرر استفاده شد. در این مدل، شدت درد پیش از مداخله به عنوان کوواریت وارد مدل شد که بر اساس نتایج تحلیل، تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه کاکوتی و

جدول ۳- مدل تحلیل کوواریانس با اندازه گیری مکرر بر حسب شدت درد

متغیر	میانگین مربعات خطا	آماره F	سطح معنی داری	اندازه اثر
شدت درد قبل از مداخله روز اول	۸۶/۷۳۹	۱۶/۲۸۳	۰/۰۰۰	۰/۱۶۱
شدت درد قبل از مداخله روز دوم	۷۴/۴۶۶	۱۳/۹۷۹	۰/۰۰۰	۰/۱۴۱
شدت درد قبل از مداخله روز سوم	۲۸/۵۶۴	۵/۳۶۲	۰/۰۲۳	۰/۰۵۹
گروه	۸۵۰/۴۴۹	۱۵۹/۶۴۸	<۰/۰۰۱	۰/۶۵۳

سوم قاعدگی در گروه کاکوتی نسبت به گروه دارونما کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.05$) (جدول ۴).

پیش از مداخله، بین دو گروه کاکوتی و دارونما از نظر میانگین طول مدت درد قاعدگی، تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($p > 0.05$)؛ با این حال، پس از مداخله، میانگین طول مدت درد در روزهای اول، دوم و

جدول ۴- مقایسه میانگین طول مدت درد (ساعت) قبل و بعد از مداخله در دوره های مختلف زمانی در دو گروه گیاه کاکوتی و دارونما

زمان ها	گروه	گیاه کاکوتی		دارونما		سطح
		میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	معنی داری *
مدت درد در سیکل قبل از مداخله	روز اول قاعدگی	۴/۴۵	۲/۸۴	۳/۳۲	۲/۶۹	۰/۰۵۲
	روز دوم قاعدگی	۲/۸۲	۲/۰۹	۲/۳۴	۱/۹۲	۰/۲۵۴
	روز سوم قاعدگی	۱/۳۱	۱/۲۵	۰/۹۵	۱/۱۷	۰/۱۶۰
مدت درد در سیکل اول پس از مداخله	روز اول قاعدگی	۲/۳۲	۲/۰۴	۳/۵۵	۲/۰۹	۰/۰۰۶
	روز دوم قاعدگی	۱/۳۱	۱/۴۶	۲/۴۶	۱/۹۱	۰/۰۰۲
	روز سوم قاعدگی	۰/۳۹	۰/۶۴	۱/۰۴	۱/۴۰	۰/۰۰۶
مدت درد در سیکل دوم پس از مداخله	روز اول قاعدگی	۱/۸۹	۱/۷۶	۳/۷۳	۲/۱۷	<۰/۰۰۱
	روز دوم قاعدگی	۱/۱۵	۱/۵۲	۲/۶۵	۲/۱۴	<۰/۰۰۱
	روز سوم قاعدگی	۰/۴۱	۰/۶۹	۱/۱۲	۱/۴۳	۰/۰۰۴

* آزمون تی مستقل

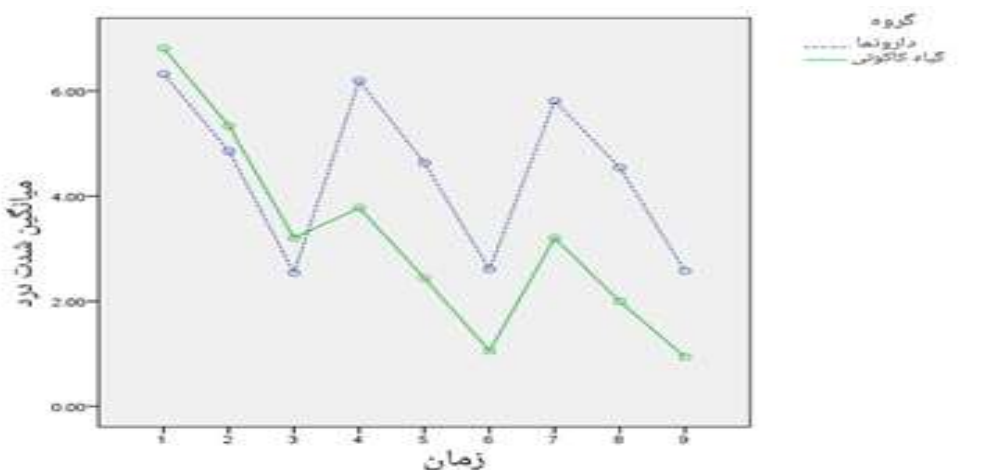
بر اساس نتایج مدل تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری مکرر، تفاوت بین دو گروه گیاه کاکوتی و دارونما از نظر طول مدت درد از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p < 0.001$)، که نشان می‌دهد گیاه کاکوتی بر کاهش

طول مدت درد قاعدگی نیز مؤثر بوده است. همچنین، اندازه اثر ۰/۴۶۶ به‌دست آمد که طبق معیار مونرو، اندازه اثر بیش از ۰/۳ معنی‌دار تلقی می‌شود (جدول ۵).

جدول ۵- مدل تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری مکرر برحسب مدت درد

متغیر	میانگین مربعات خطا	آماره F	سطح معنی‌داری	اندازه اثر
طول مدت قبل از مداخله روز اول	۶۰۲۳/۹۷۸	۰/۴۴۳	۰/۵۰۸	۰/۰۰۵
طول مدت قبل از مداخله روز دوم	۵۹۷۸۶۵/۳۷۰	۴۳/۹۳۷	۰/۰۰۰	۰/۳۴۱
طول مدت قبل از مداخله روز سوم	۴۰۰۹۷/۸۲۱	۲/۹۴۷	۰/۰۹۰	۰/۰۳۴
گروه	۱۰۱۰۵۵۷/۶۸۹	۷۴/۲۶۶	<۰/۰۰۱	۰/۴۶۶

چنانچه در نمودار ۲ مشاهده می‌شود، براساس آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر، در هر دو گروه کاکوتی و دارونما، کاهش شدت درد قاعدگی (اثر زمان) از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.001$).



نمودار ۲- مقایسه میانگین شدت دیسمنوره اولیه در دو گروه گیاه کاکوتی و دارونما در دوره‌های مختلف زمانی

بر اساس نتایج رضایت از درمان، ۷۷/۸٪ از افراد گروه کاکوتی، سطح رضایت زیاد و بسیار زیاد را گزارش کردند و ۸۸/۹٪ آنان تمایل به استفاده مجدد از این درمان و توصیه آن به دیگران داشتند. این تفاوت بین دو گروه کاکوتی و دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.001$).

میانگین تعداد مسکن‌های مصرفی بین دو گروه در سیکل‌های اول و دوم پس از مداخله، تفاوت آماری معنی‌داری نشان داد ($p < 0.001$). در گروه کاکوتی، میانگین مصرف مسکن از ۵۱۸/۰ در سیکل پیش از مداخله به ۷۴/۰ در سیکل اول و ۵۱/۰ در سیکل دوم کاهش یافت. در گروه دارونما نیز این میزان از

۸۰۰/۰ در سیکل پیش از مداخله به ۴۴۴/۰ در سیکل اول و ۳۷۷/۰ در سیکل دوم رسید. کاهش مصرف مسکن در گروه کاکوتی به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از گروه دارونما بود که بیانگر اثربخشی کاکوتی در کاهش نیاز به مصرف مسکن است.

بحث

یافته‌های این کارآزمایی بالینی سه‌سوکور که برای نخستین بار اثربخشی کپسول عصاره کاکوتی را بر شدت و طول مدت دیسمنوره اولیه در جمعیت دانشجویی ایران، به‌صورت کنترل شده با دارونما نشان داد، حاکی از آن بود که مصرف این عصاره با کاهش

معنی‌دار آماری و بالینی در هر دو شاخص شدت و طول مدت درد همراه بوده است. این یافته‌ها، ضمن هم‌راستایی با شواهد حیوانی و انسانی موجود در زمینه خواص ضددردی و ضدالتهابی کاکوتی، اطلاعات جدیدی درباره دوز مؤثر و ایمنی نسبی آن در شرایط بالینی کنترل شده فراهم می‌کند.

با توجه به محدود بودن مطالعات انسانی درباره گیاه کاکوتی، احمدی‌مقدم و همکار (۲۰۱۵) در مطالعه حیوانی خود به این نتیجه رسیدند که کاکوتی در آزمون فرمالین موجب تسکین درد می‌شود که احتمالاً به دلیل وجود ترکیباتی همچون لیمون و به‌ویژه پولگون در آن است (۱۶). ترکیبات کلیدی گیاه شامل لیمون^۱، پولگون و تیمول^۲ هستند که پولگون، به‌عنوان یکی از متابولیت‌های مهم، خواص ضددردی، ضدالتهابی و مهارکنندگی ترشح اسید معده را نشان می‌دهد (۱۹). در همین راستا، پژوهش قربانی رنجبری و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که تزریق داخل‌صفافی عصاره گیاه کاکوتی در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، مشابه مورفین، هر دو فاز اولیه و ثانویه درد القاء شده توسط فرمالین را در موش‌های نر بالغ کاهش می‌دهد (۱۸)، که مؤید اثرات ضددردی کاکوتی در مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی است. مطالعات مذکور با تأیید اثر ضددردی گیاه کاکوتی، با یافته‌های مطالعه حاضر هم‌راستا هستند.

یافته‌های مطالعه حاضر مبنی بر کاهش معنی‌دار شدت درد دیسمنوره با مصرف عصاره کاکوتی، با نتایج کارآزمایی بالینی انجام شده درباره کیسه کشیش در مبتلایان به دیسمنوره اولیه هم‌خوانی داشت (۲۵). به‌نظر می‌رسد هر دو گیاه از خانواده‌های نعنائیان (کاکوتی) و شب‌بوین (کیسه‌کشیش)، با دارا بودن ترکیبات فعال مشابهی نظیر فلاونوئیدها، از طریق مکانیسم‌های ضدالتهابی، از جمله مهار مسیرهای التهابی MAPK^۳ و فاکتور هسته‌ای کاپا-بی^۴ و کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی، و نیز تعدیل انقباضات

عضلات صاف رحم، موجب تخفیف دردهای اسپاسمیک دیسمنوره می‌شوند (۲۶).

مطالعه قیصری و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که کپسول عصاره بومادران در سیکل دوم قاعدگی، کاهش معنی‌دار شدت درد دیسمنوره اولیه را به همراه دارد (۲۷) که با یافته‌های مطالعه حاضر در مورد اثربخشی کاکوتی همسو بود. هر دو گیاه، علی‌رغم تفاوت در خانواده گیاه‌شناسی، از مکانیسم‌های ضدالتهابی مشترکی نظیر مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز (COX)^۵ و کاهش تولید پروستاگلندین‌های التهابی بهره می‌برند. همچنین، خاصیت ضداسپاسم هر دو گیاه با تعدیل انقباضات عضلات صاف رحم، موجب تخفیف دردهای کرامپی دیسمنوره می‌شود (۲۸، ۲۹). این هم‌پوشانی مکانیسمی، اعتبار نتایج مطالعه حاضر را در زمینه اثربخشی کاکوتی بر دیسمنوره اولیه تقویت کرده و نشان‌دهنده نقش کلیدی گیاهان دارویی دارای ترکیبات فلاونوئیدی و ترپنی در مدیریت این عارضه است.

نتایج مرور سیستماتیک و متاآنالیز چهره و همکاران (۲۰۲۱) با عنوان «مقایسه تأثیر داروهای گیاهی و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی بر دیسمنوره اولیه در ایران» نشان داد که مصرف مکرر گیاهان دارویی، در مقایسه با داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، تأثیر بیشتری بر کاهش شدت درد دیسمنوره اولیه دارد (۳۰).

مطالعه حاضر نشان داد که کپسول عصاره کاکوتی، طول مدت درد دیسمنوره را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد که با یافته‌های شیرمحمدی حصاری و همکاران (۲۰۱۸) (۳۱) در مورد اثربخشی کلپوره بر این متغیر همسو است. از منظر مکانیسمی، هر دو گیاه با دارا بودن ترکیبات ضدالتهابی از قبیل فلاونوئیدها و ترپنوئیدها، از طریق مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و کاهش سنتز پروستاگلندین‌ها، موجب تعدیل انقباضات رحمی و در نتیجه کوتاه‌تر شدن دوره دردناک قاعدگی می‌شوند (۳۲، ۳۳). شایان ذکر است که مطالعه حاضر با اندازه‌گیری طول مدت درد بر حسب ساعت، از دقت

⁵ Cyclooxygenase Inhibitors

¹ Limonene

² Thymol

³ Mitogen-Activated Protein Kinase

⁴ Nuclear Factor kappa-B

بیشتری نسبت به مطالعه مذکور، که طول مدت درد را به صورت روزانه اندازه گیری کرده است، برخوردار است. متآنالیز نگی و همکاران (۲۰۲۱) در مورد اثربخشی زنجبیل بر طول مدت درد دیسمنوره (۳۴) با نتایج مطالعه حاضر همسو بود. هر دو گیاه، مسیرهای ضدالتهابی مشترکی را هدف قرار می دهند؛ ترکیبات فعال زنجبیل، از جمله جینجرو^۱ و شوگائول^۲، از طریق مهار سیکلواکسیژناز-۲ و کاهش فعالیت فاکتور هسته ای کاپا-بی، موجب تعدیل پاسخ های التهابی می شوند و کاکوتی نیز با دارا بودن ترکیبات فلاونویدی نظیر سیناروزید، لینارین و کورستین، از طریق مهار سایتوکاین های التهابی نظیر اینترلوکین ۱ بتا^۳، اینترلوکین ۶^۴ و فاکتور نکروز تومور آلفا^۵، اثر ضدالتهابی خود را اعمال می کند (۱۹، ۳۵). این هم پوشانی در مهار مسیرهای کلیدی التهاب، می تواند کاهش معنی دار طول مدت درد در مطالعه حاضر را توجیه کرده و نقش گیاهان دارویی دارای ترکیبات ضدالتهابی را در مدیریت دیسمنوره اولیه تأیید کند. در گروه کاکوتی، یک مورد تهوع و یک مورد اسهال خفیف گزارش شد. با توجه به همراهی شناخته شده این علائم گوارشی با دیسمنوره اولیه، عارضه جانبی اختصاصی قابل انتساب به مصرف کپسول کاکوتی مشاهده نشد. از نقاط قوت این مطالعه می توان به طراحی سه سوکوره، استفاده از گروه کنترل دارونما و پیگیری منظم به منظور اطمینان از مصرف صحیح کپسول ها اشاره کرد. محدودیت های مطالعه شامل: وابستگی به خود گزارش دهی، احتمال مصرف مواد خارج از کنترل پژوهشگر، عدم اندازه گیری هورمون ها و نشانگرهای التهابی، محدود بودن جامعه مورد مطالعه به دانشجویان و کوتاه بودن دوره پیگیری بود. با وجود این محدودیت ها، نقاط قوت روش شناختی مطالعه، اعتبار یافته ها را تقویت می کند. بنابراین، به نظر می رسد بتوان از کاکوتی به عنوان یک گیاه دارویی، بدون بروز عوارض جانبی قابل توجه، برای کنترل شدت درد دیسمنوره

اولیه و همچنین کاهش طول مدت درد قاعدگی بهره گرفت.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که کپسول عصاره کاکوتی با کاهش معنی دار شدت و طول مدت درد دیسمنوره اولیه، گزینه ای درمانی مؤثر و ایمن محسوب می شود. این یافته ها با شواهد موجود درباره خواص ضدالتهابی و ضددردی کاکوتی از طریق مهار مسیرهای COX، MAPK و NF-κB هم راستا هستند. با این حال، انجام مطالعات جامع تر با حجم نمونه بیشتر و اندازه گیری نشانگرهای زیستی، به منظور تأیید قطعی اثربخشی و تعیین دوز بهینه، توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت اعضای محترم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، همکاری امور خوابگاه ها و مشارکت دانشجویان شرکت کننده انجام شد. بدین وسیله از تمامی افرادی که در اجرای این مطالعه یاری رسان بودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

تضاد منافع

تمام نویسندگان این مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضاد منافع احتمالی وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

رضایت آگاهانه از تمامی شرکت کنندگان اخذ گردید و اهداف پژوهش برای آنان توضیح داده شد. محرمانگی اطلاعات، خروج آزادانه از مطالعه و عدم تحمیل هزینه تضمین گردید. مجوزهای لازم از دانشگاه و مسئولین خوابگاه دریافت شد و اصول اخلاقی در استفاده از منابع رعایت گردید. شماره تماس محقق در اختیار شرکت کنندگان قرار گرفت و عوارض جانبی کاکوتی در طول مطالعه پایش شد. در صورت نیاز، استفاده از مسکن و مراجعه به پزشک امکان پذیر بود.

¹ Gingerol

² Shogaol

³ IL-1β

⁴ IL-6

⁵ TNF-α

حمایت مالی

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه حمایت مالی از سوی هیچ سازمان یا نهاد خاصی برای انجام این تحقیق دریافت نکرده‌اند.

مشارکت نویسندگان

دکتر الهام زارع در طراحی مطالعه و نظارت بر اجرای پروژه؛ فاطمه آذری علیخان قلعه و دکتر ملیحه نصیری

در جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها؛ دکتر الهام زارع و فاطمه آذری علیخان قلعه در تفسیر یافته‌ها و نگارش اولیه مقاله؛ دکتر فراز مجاب مشاور دارویی و تهیه داروی مورد مداخله؛ دکتر ملیحه نصیری مشاور آمار و ارائه مشاوره در زمینه طراحی و تحلیل آماری داده‌ها را بر عهده داشته‌اند. تمام نویسندگان مسئولیت کامل محتوای این مقاله را پذیرفته‌اند.

منابع

1. Obiagwu HI, Eleje GU, Obiechina NJ, Nwosu BO, Udigwe GO, Ikechebelu JI, et al. Efficacy of zinc supplementation for the treatment of dysmenorrhoea: a double-blind randomised controlled trial. *Journal of International Medical Research* 2023; 51(5):03000605231171489.
2. Anushree GN, Maharana S, Pandey M. Effect of Yoga on Primary Dysmenorrhoea In Adolescent School Girls. *Asian Pacific Journal of Nursing and Health Sciences* 2023; 6(1):4-10.
3. Horvat M, Pavan Jukić D, Marinović L, Bursać D, Ribić R, Neuberg M, et al. Prevalence of primary dysmenorrhoea and its impact on academic performance among Croatian students during the COVID-19 pandemic. *Obstetrics and gynecology international* 2023; 2023(1):2953762.
4. Abdulaziz M, Almikhlafe AA, Almagrabi A, Al-Hakimi R, Alrimi A, Al-Maqtari M, et al. Impact of Vitamin E on Reducing Primary Dysmenorrhea among University Students: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *University of Science and Technology Journal for Medical Sciences* 2023; 1.
5. Herviana C, Farapti F. The Relationship Between Knowledge and Patterns of Herbal Drink Product Consumption with Dysmenorrhea of Female Adolescent. *Amerta Nutrition* 2023; 7(2):203.
6. Zaman AY, Alameen AM, Alreefi MM, Kashkari ST, Alnajdi SA, Shararah AA, et al. Comparison of herbal medicines and pain relief medications in the treatment of primary dysmenorrhoea among female medical students at Taibah University. *Journal of Taibah university medical sciences* 2023; 18(3):455-60.
7. Ho OF, Logan S, Chua YX. Approach to dysmenorrhoea in primary care. *Singapore medical journal* 2023; 64(3):203.
8. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M, Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane database of systematic reviews* 1996; 2015(7).
9. Wong CL, Farquhar CM, Roberts HE, Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea (updated). *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(2).
10. Amzajerdi A, Keshavarz M, Ghorbali E, Pezaro S, Sarvi F. The effect of vitamin D on the severity of dysmenorrhea and menstrual blood loss: a randomized clinical trial. *BMC women's health* 2023; 23(1):138.
11. Dos-Santos GK, Silva NC, Alfieri FM. Effects of cold versus hot compress on pain in university students with primary dysmenorrhea. *BrJP* 2020; 3(1):25-8.
12. Ji HR, Park KS, Woo HL, Lee MJ, Yoon JG, Lee HJ, et al. Herbal medicine (Taohong Siwu Tang) for the treatment of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Explore* 2020 ; 16(5):297-303.
13. Ahmadi S, Jannesari S, Nasiri M, Sahranavard S. Comparing the Effect of Ginger-Lavender, Ginger and Mefenamic Acid Capsules on the Severity of Primary Dysmenorrhea among University Students: A Triple-Blind Clinical Trial. *Journal of Midwifery & Reproductive Health* 2023; 11(2):3725.
14. Tahoonian Golkhatmy F, Abedian Z, Emami SA, Esmaily H. Comparing the effect of rosemary and mefenamic acid capsules on duration of primary dysmenorrhea. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2017; 20(9):74-81.
15. Mirabi P, Namdari M, Alamolhoda S, Mojab F. The effect of Melissa officinalis extract on the severity of primary dysmenorrhea. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR* 2017; 16(Suppl):171.
16. Ahmadi Moghadam M, Shahraiki M. Comparison of nociceptive effect of Ziziphora tenuior L. hydroalcoholic extract and diclofenac using formaline test in male rats. *HMS* 2015; 20:209-14.
17. Shahnazi M, Azadmehr A, Latifi R, Hajiaghvaei R, Saraei M, Alipour M. In vitro protoscolicidal effects of various concentrations of Ziziphora tenuior L. extract at different exposure times. *Avicenna journal of phytomedicine* 2016; 6(4):376.
18. Asmarian S, Ghorat F, Jaber N, Ghorbani RA. Effect of hydroalcoholic leaf extract of Ziziphora tenuior L. on pain in male rats. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology* 2016; 4(2):17-22.

19. Zarei A, Changizi-Ashtiyani S, Masmouei B, Rasekh F, Sokhandani M, Jahangir F. The physiological and pharmacological effects of *Ziziphora tenuior* L.: A review study. *Avicenna Journal of Phytomedicine* 2022; 12(1):16.
20. Zendehtdel KM, Ghahari J, Vaezi GH, Shariatifar N. The study of hydroalcoholic extract of *Ziziphora tenuior* on visceral pain with writhing test in mice. *Internal Medicine Today* 2009; 15(2):24-29.
21. Alavian SM, Ghorbani A, Roshani M. Analgesic effect of *Ziziphora tenuior* essential oil and lubricant gel in patients referring for colonoscopy: a randomized double-blind clinical trial. *Govareh* 2020; 25(1):51-55.
22. Mohammadifard F, Alimohammadi S. Chemical composition and role of opioidergic system in antinociceptive effect of *Ziziphora clinopodioides* essential oil. *Basic and Clinical Neuroscience* 2018; 9(5):357.
23. 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.
24. Zahedifard T, Firozi M. Assessment of the articles related to primary dysmenorrhea in dimension of menstrual pain assessment tools. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2016; 19(4):17-27.
25. Ahmadipoor S, Nahidi F, Mojab F, Nasiri M, Kaboudi M. The effects of *Capsella bursa pastoris* capsules on the severity of primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2023; 26(10):71-82.
26. Stojanović NM, Randelović PJ, Simonović M, Radić M, Todorović S, Corrigan M, et al. Essential oil constituents as anti-inflammatory and neuroprotective agents: an insight through microglia modulation. *International journal of molecular sciences* 2024; 25(10):5168.
27. Gheysari R, Ghorbani Moghadam I, Bahri N, Mojalli M, Sajjadi M. The effect of *Achillea Millefolium* teabag and capsule on the severity of primary dysmenorrhea pain-a clinical trial study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2022; 25(10):73-80.
28. Tadić V, Arsić I, Zvezdanović J, Zugić A, Cvetković D, Pavkov S. The estimation of the traditionally used yarrow (*Achillea millefolium* L. Asteraceae) oil extracts with anti-inflammatory potential in topical application. *Journal of ethnopharmacology* 2017; 199:138-48.
29. Tawfik NF, El-Sayed N, Mahgoub S, Khazaal MT, Moharram FA. Chemical analysis, antibacterial and anti-inflammatory effect of *Achillea fragrantissima* essential oil growing wild in Egypt. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2024; 24(1):385.
30. Chehreh R, Sayemiri K, Shohani M, Vahidnia S, Tavan H. Comparing the effect of herbal drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs on primary dysmenorrhea in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Chemical Health Risks* 2021; 11(1):41-53.
31. Shirmohamadi Hesari Z, Zayeri F, Abadian K, Keshavarz Z, Akbari Nozari M. The effect of *Teucrium polium* capsule on pain duration of primary dysmenorrhea. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2018; 21(8):66-74.
32. İlhan M, Gürbüz P, Sutar I. An Updated Review on *Ziziphora* L.: A Valuable Source of Phytoconstituents for Potential Health Benefits. *Records of Natural Products*. 2025;19(Special Issue: Lamiaceae Family: Phytochemistry, Pharmacology, Ethnopharmacology, Ethnobotany and Food Source).
33. Tariq M, Ageel AM, Al-Yahya MA, Mossa JS, Al-Said MS. Anti-inflammatory activity of *Teucrium polium*. *International journal of tissue reactions* 1989; 11(4):185-8.
34. Negi R, Sharma SK, Gaur R, Bahadur A, Jelly P. Efficacy of ginger in the treatment of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2021; 13(3).
35. Kianpour F, Mohseni M, Beigmohamadi M, Yazdinezhad A, Ramazani A, Hosseini MJ, et al. The protective effects of *Ziziphora tenuior* L. against chlorpyrifos induced toxicity: Involvement of inflammatory and cell death signaling pathways. *Journal of ethnopharmacology* 2021; 272:113959.

The Effect of Ziziphora Tenuior Extract Capsules on Primary Dysmenorrhea: A Randomized Clinical Trial

Fatemeh Azari Alikhanghale¹, Elham Zare^{2*}, Faraz Mojab³, Malihe Nasiri⁴

1. M.Sc. of Midwifery, Department of Midwifery and Reproductive Health, Student Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Midwifery & Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Basic Sciences, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: Mar 26, 2026 Accepted: Jun 29, 2026

Introduction: Primary dysmenorrhea is one of the most common gynecological disorders in young girls, characterized by cramping abdominal pain and significantly reducing quality of life. Due to the adverse effects of conventional chemical drugs including non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral contraceptive pills, as well as existing evidence regarding the anti-inflammatory and analgesic properties of ziziphora tenuior, this study was conducted with aim to determine the effect of ziziphora tenuior extract capsules on the severity and duration of primary dysmenorrhea.

Methods: This triple-blind randomized clinical trial study was conducted in 2024-2025 on 94 students with primary dysmenorrhea. Research instruments included demographic characteristics questionnaire, menstrual status questionnaire, and pain Visual Analogue Scale. Participants were allocated into two groups intervention and control (n=47 in each group). The intervention group received 500 mg capsules containing ziziphora tenuior extract, while the control group received 500 mg capsules containing dried bread (placebo) every 8 hours during the first three days of menstruation for two consecutive cycles. Data analysis was performed using SPSS (version 20) and chi-square, independent t-test, Mann-Whitney, and repeated-measures analysis of covariance. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The two groups were homogeneous in terms of demographic variables including age ($p = 0.646$), body mass index ($p = 0.469$), mean age at menarche ($p = 0.096$), and age of onset of dysmenorrhea ($p = 0.111$) ($p > 0.05$). Also, mean pain severity and duration before the intervention showed no significant difference between the two groups ($p > 0.05$). However, after the intervention, pain severity with effect sizes of 0.653 and duration with effect sizes of 0.466 in the ziziphora tenuior group showed a significant decrease compared to the placebo group.

Conclusion: Given its acceptable efficacy and favorable safety profile relative to conventional chemical agents, use of ziziphora tenuior as an effective treatment option to reduce the symptoms of primary dysmenorrhea in young girls can be considered by midwives and providers of women's health services.

Keywords: Clinical Trial, Dysmenorrhea, Menstruation, Lamiaceae, Plant Extracts, Ziziphora Tenuior

Please cite this article as:

Azari Alikhanghale F, Zare E, Mojab F, Nasiri M. The Effect of Ziziphora Tenuior Extract Capsules on Primary Dysmenorrhea: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(4):42-53. DOI: 10.22038/ijogi.2026.92817.6602