

مقایسه اثر بروملین و مفنمیک اسید بر میزان خونریزی قاعدگی در دانشجویان مبتلا به دیسمنوره اولیه: کار آزمایی بالینی تصادفی

شده دوسوکور

بی بی مریم میرلاشاری^۱، زهرا عابدیان^{۲*}، دکتر حسن رخشنده^۳، دکتر

حبیب الله اسماعیلی^۴

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. مربی گروه مامایی، مرکز تحقیقات مراقبت مبتنی بر شواهد، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استاد گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۰۸

خلاصه

مقدمه: میزان خونریزی با اختلال در سنتز پروستاگلاندین‌های آندومتر به‌ویژه PGE2 ارتباط دارد. از شایع‌ترین دلایل کم‌خونی زنان، زیاد بودن میزان خونریزی قاعدگی می‌باشد. بروملین، آنزیم موجود در آناناس دارای اثرات ضد التهاب بوده و سبب کاهش پروستاگلاندین E2 در مناطق التهابی می‌شود. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر بروملین و مفنمیک اسید بر میزان خونریزی قاعدگی انجام شد.

روش کار: این مطالعه کار آزمایی بالینی دو سوکور در سال ۱۳۹۶ بر روی ۹۰ نفر از دانشجویان مبتلا به دیسمنوره اولیه ساکن خوابگاه‌های دانشگاه ولایت ایرانشهر انجام شد. واحدها طی دو سیکل از نظر میزان خونریزی با استفاده از چارت هیگام کنترل شدند، سپس به‌صورت تصادفی به گروه بروملین (۳۲ نفر) و مفنمیک اسید (۳۴ نفر) تقسیم شدند. چارت هیگام جهت سنجش میزان خونریزی قاعدگی طی دو سیکل کنترل و دو سیکل مداخله تکمیل شدند. واحدهای پژوهش کپسول ۲۵۰ میلی‌گرمی بروملین یا مفنمیک اسید را در صورت نیاز هر ۶ ساعت طی سه روز اول دو سیکل مداخله دریافت کردند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های تی زوجی، تی مستقل و من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج آزمون تی زوجی، تفاوت خونریزی بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله در گروه بروملین معنی‌دار بود ($P=0/036$)، ولی در گروه مفنمیک‌اسید این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/088$). تفاوت میانگین میزان خونریزی دو سیکل مداخله نسبت به دو سیکل کنترل در گروه بروملین $17/57 \pm 6/79$ - و در گروه مفنمیک‌اسید $17/57 \pm 5/36$ - بود که اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($P=0/744$).

نتیجه‌گیری: مصرف بروملین در کاهش میزان خونریزی قاعدگی تفاوتی با مفنمیک‌اسید در افراد مبتلا به دیسمنوره اولیه ندارد.

کلمات کلیدی: بروملین، خونریزی قاعدگی، دیسمنوره اولیه، مفنمیک اسید

* نویسنده مسئول مکاتبات: زهرا عابدیان؛ مرکز تحقیقات مراقبت مبتنی بر شواهد، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
تلفن: ۰۵۱-۳۸۵۹۱۵۱۱، پست الکترونیک: abedianz@mums.ac.ir

مقدمه

خونریزی قاعدگی پدیده‌ای طبیعی و از علائم مهم نشان‌دهنده سلامت جنسی زنان است (۱). خونریزی قاعدگی سوسپانسیونی از ذرات جامد مشتق از خون و ذرات جامد بافتی است. بخش خونی خونریزی قاعدگی در طول روزهای مختلف قاعدگی تغییر می‌کند، اما به طور متوسط حدود ۵۰٪ است. خونریزی با میزان بیش از ۸۰ میلی‌لیتر در هر سیکل، منجر به کم‌خونی می‌شود (۲). پروستاگلاندین‌های $F2\alpha$ و $E2$ که به ترتیب سبب انقباض و انبساط عروق می‌شوند، با غلظت‌های بالا در آندومتر و جریان خون قاعدگی یافت می‌شوند (۳). در زنان مبتلا به منوراژی، تولید پروستاگلاندین $E2$ در بافت رحمی در مقایسه با زنان با خونریزی طبیعی بیشتر بوده و ارتباط مستقیم با میزان خون از دست رفته دارد (۴). بیشترین میزان شیوع دیسمنوره در سنین ۱۷-۲۴ سال و در محدوده ۶۷-۹۰٪ بوده است (۵). میزان کلی شیوع دیسمنوره در ایران حدود ۷۱٪ می‌باشد (۶). در مطالعه مروری هارلو و همکاران (۲۰۰۴)، شیوع خونریزی شدید ۹-۴٪ بود (۷). در مطالعات انجام شده، شیوع طول دوره‌های قاعدگی کوتاه‌تر از ۲۱ روز در هند ۱٪ و در ترکیه ۶٪ گزارش شده است. این درحالی است که میزان شیوع منوراژی و خونریزی شدید در زنان مراجعه‌کننده به پزشک در هند با تشخیص پزشک حدود ۱۵٪ گزارش شده است (۷). حدود سه چهارم (۷۴٪) زنان کم‌خون، دچار کم‌خونی ناشی از فقر آهن می‌باشند و از شایع‌ترین دلایل آن، زیاد بودن میزان خونریزی قاعدگی می‌باشد (۸، ۹). این مشکل می‌تواند کیفیت زندگی زنان را کاهش داده و تهدیدی برای زندگی فردی و اجتماعی آنان محسوب شود (۹). از آنجایی که یک چرخه قاعدگی سالم در سنین باروری زنان، نشانه‌ای از تعادل هورمون‌های تخمدانی است، مشکلات قاعدگی مانند دیسمنوره اولیه و خونریزی غیرعملکردی رحمی می‌تواند نشانگر اختلالات بالقوه هورمونی باشد که می‌تواند منجر به ناتوانی در باروری و مشکلات یائسگی در آینده باشد (۱۰). میزان خونریزی با اختلال در سنتز پروستاگلاندین‌های آندومتر ارتباط دارد؛ به‌طوری

که در اواخر فاز ترشخی تا ۴۸ ساعت اول قاعدگی پروستاگلاندین‌های $E2$ و پروستاگلاندین‌ها که باعث انبساط عروق و مانع از تجمع موضعی پلاکت‌ها می‌شوند، در داخل میومتر رحم افزایش می‌یابند (۱۱). مکانیسمی که خونریزی قاعدگی را کنترل می‌کند نامشخص است، ولی مطالعات اخیر بیانگر دخالت پدیده فیبرینولیز و اختلال تعادل پروستاگلاندین $E2$ در خونریزی‌های غیرطبیعی است، بنابراین داروهای آنتی‌پروستاگلاندین سنتتاز مانند مفنمیک اسید می‌توانند در کاهش خونریزی مؤثر باشند (۱۲). داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی با مهار ساخت پروستاگلاندین‌ها، سبب تسکین درد و کاهش خونریزی قاعدگی شده و به‌عنوان خط اول درمان قاعدگی دردناک استفاده می‌شوند (۱۳). این داروها به دو صورت انتخابی و غیرانتخابی بر روی پروستاگلاندین‌ها اثر می‌گذارند. NSAIDهای غیر انتخابی معمولاً هر دو نوع ایزوآنزیم COX ۱ و ۲ را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱۴). مفنمیک اسید نیز جزء دسته داروهای مهارکننده COX-1 می‌باشد که با مهار COX-1 و مسیر ترومبوکسان $A2$ ، مانع از تجمع پلاکت‌ها می‌شود (۱۵). داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی می‌توانند خطر سکته قلبی و مغزی، زخم معده و خونریزی معده به‌ویژه زمانی که به‌مدت طولانی مصرف می‌شوند را افزایش دهند (۱۶). با توجه به عوارض شیمیایی داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و از آنجایی که داروهای شیمیایی مؤثر بر شدت خونریزی قاعدگی از قبیل مفنمیک اسید، استامینوفن و بروفن، دارای عوارض جانبی نظیر گیجی، تهوع، اسهال، اختلالات گوارشی می‌باشند (۱۷)، لذا استفاده از آنها محدود شده و امروزه بسیاری از بیماران به‌دنبال درمان‌های جایگزین هستند (۱۸). در سال‌های اخیر از میان روش‌های مختلف طب مکمل، طب گیاهی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. جهت بررسی اثرات داروهای گیاهی بر کاهش خونریزی‌های زنان، مطالعات اندکی صورت گرفته است (۱۹). مطالعات نشان داده‌اند برخی داروهای گیاهی مانند ویتاگنوس، مریم گلی و آویشن در کاهش خونریزی قاعدگی مؤثر هستند (۲۰).

داد که بروملین جهت تسکین درد و تورم اثری قابل مقایسه با دیکلوفناک سدیم دارد (۳۶). در مطالعه سیمونز (۱۹۵۸) نشان داده شد که بروملین بدون تأثیر در افزایش حجم خونریزی، سبب بهبود دردهای اسپاسمودیک رحم می‌شود (۳۷). در مطالعات انجام شده در ارتباط با عوارض بروملین، یک شرکت فقط ۸ مورد اگزما و التهاب را در مصرف بیش از ۳/۵ میلیون قرص فروخته شده طی ۷ سال اعلام کرد (۲۷). با توجه به فواید درمانی ذکر شده و عوارض کمی که بروملین دارد، پذیرش آن توسط بیمار بالا بوده و به نظر می‌رسد برخلاف بسیاری از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، نقشی در افزایش خونریزی ندارد (۳۲). با وجود این که این گیاه بومی منطقه نیست، با این حال کپسول بروملین با نام تجاری آناهیل به صورت آزاد و جهت استفاده عموم در داروخانه‌ها موجود می‌باشد و از طرفی میوه آناناس به صورت تازه و حتی کمپوت آن مورد استقبال است و می‌تواند در رابطه با خواص درمانی آن نیز تحقیق صورت گیرد و از آنجایی که بر اساس بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ای در رابطه با اثر بروملین بر میزان خونریزی قاعدگی در دسترس پژوهشگر قرار نگرفت، مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر کپسول بروملین و مفنامیک اسید بر میزان خونریزی قاعدگی دانشجویان مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور در سال ۱۳۹۶ بر روی ۹۰ نفر از دانشجویان ساکن در خوابگاه‌های دانشگاه ولایت ایرانشهر انجام شد. روش انتخاب نمونه‌ها به روش آسان از جامعه مورد بررسی بود. مطالعه حاضر پس از تصویب و دریافت کد اخلاق به شماره IR.MUMUS.REC.1395.230 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گرفت. حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه میانگین‌های کوهن و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ برای رسیدن به میزان اندازه اثر (effect size) ۷۰٪ (اندازه اختلاف استاندارد شده) (۳۸)، ۳۲ نفر در هر گروه و در

در مطالعه بکائی و همکار (۲۰۱۴) نشان داده شد که در صورت مصرف رازبانه جهت تسکین درد قاعدگی، در میزان کلی خونریزی قاعدگی اختلاف معنی‌داری مشاهده نشده و می‌توان از این دارو در افراد با خونریزی متوسط جهت تسکین درد قاعدگی متوسط تا شدید بهره برد (۲۱). در مطالعه جعفرنژاد و همکاران (۲۰۱۶) مصرف سیاه‌دانه از لحاظ میزان خونریزی قاعدگی، تفاوت آماری معنی‌داری با گروه مفنامیک اسید نداشت (۲۲). آناناس از دیرباز به عنوان داروی سنتی در درمان انواع بیماری‌ها در ساکنان بومی آمریکای مرکزی و جنوبی استفاده می‌شده است. ترکیب شیمیایی بروملین از سال ۱۸۷۵ شناخته شده و به عنوان داروی گیاهی استفاده می‌شود (۲۳).

بروملین نام عمومی برای گروهی از آنزیم‌های پروتئولیتیک و سولفوهِیدریل است که از گیاه آناناس گرفته می‌شود (۲۴). بروملینی که به صورت تجاری به طور معمول در دسترس است، از ساقه گیاه آناناس به دست می‌آید (۲۵). بروملین خوراکی به صورت وابسته به دوز سبب کاهش سطوح برادی‌کینین پلاسما، پروستاگلاندین E₂ و ترومبوکسان A₂ و افزایش پروستاگلین در مناطق التهابی می‌شود (۲۶، ۲۷).

کاهش سطوح برادی‌کینین و پروستاگلاندین E₂ سبب کاهش قابل توجه درد در محل التهاب شده و افزایش سطح پروستاگلین، سبب افزایش آنزیم کلاژناز و شل شدن عضلات می‌شود (۲۸). بروملین اثرات سودمندی در کاهش درد، ادم، التهاب و کاهش آنزیم‌های صدری دارد (۲۷، ۲۹). در فرآیند پیری و بهبود مشکلات این دوره نظیر فشارخون بالا تأثیر گذاشته و به هضم بهتر غذا کمک می‌کند، سبب تقویت اثر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود، ضد سرطان بوده و سکت‌های مغزی را به دنبال کاهش ترومبوز شریانی کاهش می‌دهد (۳۰-۳۳). بروملین یک مکمل غذایی است که ممکن است جایگزینی برای NSAIDها در درمان بیماران مبتلا به استئوآرتریت باشد (۳۴).

والکر و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که بروملین به صورت وابسته به دوز، سبب کاهش درد خفیف زانو می‌شود (۳۵). مطالعه مجید و همکاران (۲۰۱۴) نشان

مجموع ۶۴ نفر محاسبه شد که به منظور دقت بیشتر و با توجه به این که مداخله درمانی بر روی دانشجویان می‌باشد، ریزش ۴۰٪ محاسبه شد و حجم نمونه به ۴۵ نمونه در هر گروه افزایش یافت. واحدهای پژوهش از طریق قرعه‌کشی انتخاب شدند؛ به این صورت که اسامی واحدهای پژوهش پس از انتخاب درون سبد ریخته شده و توسط نفر سوم، اسامی انتخاب شده و درون پاکت‌های A و B انداخته می‌شد. به این طریق واحدهای پژوهش به ۲ گروه دریافت‌کننده بروملین یا مفنمیک اسید با کدهای A و B تخصیص یافتند. جهت نمونه‌گیری، پس از ارائه معرفی‌نامه دانشکده پرستاری و مامایی مشهد به معاونت پژوهشی دانشگاه ولایت، به خوابگاه‌ها مراجعه کرده و پس از هماهنگی با سرپرست خوابگاه، به درب اتاق واحدهای پژوهش مراجعه و پس از توضیح اهداف مطالعه و شیوه انجام آن، افرادی را که دارای معیارهای ورود مطالعه بودند و تمایل به شرکت در مطالعه داشتند، پس از تکمیل رضایت‌نامه وارد مطالعه شدند. پیش از شروع نمونه‌گیری و پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد، این مطالعه با کد IRCT2016112131000N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالین ایران (IRCT) ثبت شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: دارا بودن سن ۱۸-۲۵ سال، مجرد بودن، ساکن خوابگاه‌های دانشگاه ولایت ایرانشهر، ویژگی‌های دیسمنوره اولیه (درد دوره‌ای با شروع از چند ساعت قبل یا همزمان با خونریزی قاعدگی و تداوم حداکثر تا ۷۲ ساعت)، دوره‌های قاعدگی منظم و نداشتن سابقه ابتلاء به مشکلات رحمی، عدم مصرف داروی خاصی به‌طور مستمر، عدم مصرف داروهای هورمونی حداقل سه ماه قبل، نداشتن تنش‌های روحی و روانی طی ۶ ماه اخیر، عدم ابتلاء به بیماری‌های طبی نظیر کم‌کاری یا پرکاری تیروئید، هیپرپرولاکتینوما و دیابت بود. معیارهای حذف حین مطالعه نیز شامل: انصراف از ادامه همکاری، بروز واکنش‌های حساسیتی به‌دنبال مصرف دارو، مصرف داروی هورمونی طی مطالعه، شروع رژیم‌های غذایی

خاص نظیر رژیم‌های لاغری، چاقی، گیاه‌خواری و آب درمانی بود.

ابزار گردآوری داده‌ها در این مطالعه شامل: چک لیست انتخاب واحد پژوهش، پرسشنامه مشخصات واحد پژوهش، چک لیست ثبت اطلاعات سیکل‌های کنترل و پیگیری، ابزار سنجش تصویری درد ونگ بیکر و چارت هیگام بود که در ارتباط با هر کدام از پرسشنامه‌ها و نحوه تکمیل آنها، توضیحات لازم به واحدهای پژوهش داده شد.

جهت تعیین روایی چک لیست انتخاب واحدهای پژوهش، پرسشنامه مشخصات واحد پژوهش و چک لیست ثبت اطلاعات سیکل‌های کنترل و مداخله، از روش روایی محتوا استفاده شد. همچنین جهت بررسی پایایی چک لیست ثبت اطلاعات سیکل‌های کنترل و مداخله از روش آزمون مجدد استفاده شد که ضریب همبستگی جهت چک لیست ثبت اطلاعات سیکل‌های کنترل $\alpha=0/73$ و جهت چک لیست ثبت اطلاعات سیکل‌های مداخله $\alpha=0/619$ ، به‌دست آمد.

جهت تعیین پایایی چارت هیگام که به‌عنوان ابزاری جهت سنجش میزان خونریزی به کار می‌رود، در این مطالعه چارت در اختیار ۱۰ نفر قرار گرفت و یک ماه بعد از آنها خواسته شد تا در چارت دیگری معادل ۳ ردیف اول را تکمیل کنند. امتیازات محاسبه و ضریب همبستگی بین آنها محاسبه گردید که $\alpha=0/84$ کرونباخ به‌دست آمد.

چارت هیگام که جهت سنجش میزان خونریزی و ابزار سنجش درد ونگ بیکر که جهت سنجش شدت درد استفاده می‌شوند، ابزارهایی استاندارد بوده و اعتبار و اعتماد علمی آنها بررسی و مورد تأیید قرار گرفته است. چارت هیگام که توسط بکائی و همکار (۲۰۱۴) و محمد علیزاده‌چرندابی و همکاران (۲۰۱۴) استفاده شده‌اند، به‌عنوان ابزاری استاندارد معرفی شده‌اند. ابزار سنجش درد ونگ بیکر نیز توسط بازرگانی‌پور و همکاران (۲۰۱۰) به‌عنوان ابزاری استاندارد و روا معرفی شده است (۹، ۲۱، ۳۹).

واحدهای پژوهش طی چهار سیکل قاعدگی (دو سیکل کنترل و دو سیکل مداخله) چارت هیگام را تکمیل

شاپیروویلیک استفاده شد. میزان p کمتر از $0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

محدوده سنی واحدهای پژوهش در گروه بروملین ۲۵-۱۸ سال و در گروه مفنمیک اسید ۲۵-۱۹ سال بود که بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، بین دو گروه بروملین و مفنمیک اسید از نظر سن تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p=0/968$)، لذا دو گروه از نظر این متغیر همگن بودند (جدول ۱).

سن شروع قاعدگی واحدهای پژوهش در گروه بروملین حداقل ۱۲ سال و حداکثر ۱۶ سال و در گروه مفنمیک اسید حداقل ۱۱ سال و حداکثر ۱۷ سال بود. بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی در مقایسه میانگین سن شروع قاعدگی واحدهای پژوهش در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/470$)، یعنی دو گروه از نظر این متغیر همگن بودند (جدول ۱).

سن شروع دردهای قاعدگی در هر دو گروه بروملین و مفنمیک اسید حداقل ۱۲ و حداکثر ۲۰ سال بود. بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی در مقایسه میانگین سن شروع دردهای قاعدگی واحدهای پژوهش در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/706$)، یعنی دو گروه از نظر این متغیر همگن بودند (جدول ۱).

فاصله بین دو قاعدگی واحدهای پژوهش در گروه بروملین حداقل ۲۱ و حداکثر ۳۱ روز و در گروه مفنمیک اسید حداقل ۲۱ و حداکثر ۳۵ روز بود. بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی در مقایسه میانگین فاصله بین دو قاعدگی واحدهای پژوهش در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/912$)، یعنی دو گروه از نظر این متغیر همگن بودند (جدول ۱).

مدت خونریزی واحدهای پژوهش در گروه بروملین حداقل ۵ و حداکثر ۷ روز و در گروه مفنمیک اسید حداقل ۶ و حداکثر ۷ روز بود. بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی در مقایسه میانگین مدت خونریزی واحدهای

کردند. طی دو سیکل کنترل، واحدهای پژوهش جهت تأیید قاعدگی دردناک اولیه و افتراق قاعدگی دردناک اولیه و ثانویه تحت نظر قرار گرفتند و پس از تأیید قاعدگی دردناک و معیارهای ورود به مطالعه، طی دو سیکل بعدی مداخله صورت گرفت. در ضمن دو بسته نوار بهداشتی ساده بالدار بزرگ با مارک مای لیدی نیز به واحدهای پژوهش داده شد. بعد از سیکل کنترل مجدداً با واحدهای پژوهش تماس حاصل شد و دو بسته نوار بهداشتی به‌همراه فرم‌های پژوهش سنجش درد و نگر بیکر، چارت هیگام جهت سنجش میزان خونریزی قاعدگی، چک لیست ثبت اطلاعات سیکل مداخله در اختیار واحدهای پژوهش قرار گرفت. در این مرحله کپسول‌های بروملین و مفنمیک اسید نیز برای مصرف ۳ روزه در طی دو سیکل مداخله در اختیار افراد گذاشته شد. جهت ساخت کپسول ۲۵۰ میلی‌گرمی بروملین، کپسول GDU ۵۰۰ با نام تجاری آناهیل ساخت شرکت داروسازی پرمون امین با کد مجوز بهداشتی ۱۲۲۸۰۱۷۴۵ خریداری و پس از تخلیه پودر آن، کپسول‌های ۲۵۰ میلی‌گرمی که از لحاظ رنگ و اندازه و وزن کاملاً مشابه کپسول مفنمیک اسید می‌باشند، به وسیله دستگاه کپسول پرکنی با ۲۵۰ میلی‌گرم ماده مؤثر بروملین پر شدند. مفنمیک اسید ۲۵۰ میلی‌گرم نیز ساخت شرکت کیمیدارو خریداری شد. کپسول‌های بروملین و مفنمیک اسید به ازای هر کدام از واحدهای پژوهش جهت مصرف ۳ روزه در صورت نیاز ۴ بار مصرف در روز (۲۴ عدد) در پاکت‌هایی با برچسب‌های یکنواخت و با کد A و B در اختیار واحدهای پژوهش قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه ۹۰ نفر وارد مطالعه شدند که در پایان مطالعه به دلیل ریزش نمونه، تجزیه و تحلیل بر روی ۶۶ نفر از واحدهای پذیرش انجام گرفت. واحدهای پژوهش در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید از نظر میزان خونریزی دو سیکل کنترل و دو سیکل مداخله مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های تی زوجی، تی مستقل و من‌ویتنی انجام شد. جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون‌های کولموگروف اسمیرنوف و

پژوهش در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید، این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/008$) (جدول ۱). تعداد پد مصرفی در هر سیکل توسط واحدهای پژوهش در گروه بروملین حداقل ۸ عدد و حداکثر ۲۰ عدد و در گروه مفنمیک اسید حداقل ۷ عدد و حداکثر ۲۰ عدد بود. بر اساس نتایج آزمون تی مستقل در مقایسه میانگین تعداد پدهای مورد استفاده در هر سیکل در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید، این تفاوت از نظر آماری

معنی دار نبود ($p=0/645$)، یعنی دو گروه از نظر این متغیر همگن بودند (جدول ۱). شاخص توده بدنی واحدهای پژوهش در گروه بروملین حداقل ۱۶/۸۴ و حداکثر ۲۷/۳۴ و در گروه مفنمیک اسید حداقل ۱۶/۰۱ و حداکثر ۲۷/۰۸ کیلوگرم بر متر مربع بود. بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، بین دو گروه بروملین و مفنمیک اسید از نظر شاخص توده بدنی تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($p=0/914$) و دو گروه از نظر این متغیر همگن بودند (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین متغیرهای مربوط به قاعدگی واحدهای پژوهش در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید قبل از مداخله

نتیجه آزمون بین دو گروه	مفنمیک اسید		متغیر
	انحراف معیار ± میانگین	بروملین انحراف معیار ± میانگین	
$p=0/968, t=0/0, df=64$	۲۱/۱ ± ۲/۵	۲۱/۱ ± ۲/۹	سن (سال)
$p=0/470, Z=-0/7$	۱۳/۹ ± ۱/۶	۱۳/۵ ± ۱/۲	سن اولین قاعدگی (سال)
$p=0/706, Z=-0/4$	۱۵/۲ ± ۶/۳	۱۵/۱ ± ۲/۹	سن شروع دردهای قاعدگی (سال)
$p=0/912, Z=-0/1$	۲۶/۱ ± ۱/۰	۲۵/۳ ± ۸/۵	فاصله بین دو قاعدگی (روز)
$p=0/008, Z=-2/6$	۶/۰ ± ۸/۴	۶/۰ ± ۴/۷	مدت خونریزی (روز)
$p=0/645, t=0/463, df=64$	۱۴/۰۶ ± ۴/۳	۱۳/۵۹ ± ۳/۷	تعداد پدهای مورد استفاده در هر سیکل
$p=0/914, t=0/1, df=64$	۲۱/۲ ± ۱/۹	۲۱/۲ ± ۰/۷	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)

*آزمون تی مستقل، **آزمون من ویتنی

در گروه بروملین، ۱۱ نفر (۳۴/۴٪) از واحدهای پژوهش در روز اول سیکل اول مداخله، ۴ عدد قرص و در گروه مفنمیک اسید، ۱۱ نفر (۳۲/۴٪) از واحدهای پژوهش ۲ عدد قرص مصرف کردند.

در روز اول سیکل دوم مداخله در گروه بروملین، ۱۴ نفر (۴۳/۸٪) از واحدهای پژوهش ۴ عدد قرص مصرف کردند، در حالی که در گروه مفنمیک اسید تعداد قرص مصرفی در ۱۴ نفر (۴۱/۲٪) از واحدهای پژوهش، ۲ عدد قرص بود.

مقایسه تعداد داروی مصرفی مورد مطالعه توسط واحدهای پژوهش در مجموع سه روز اول سیکل اول و دوم مداخله در دو گروه تفاوت معناداری نداشت و دو گروه از این نظر همگن بودند.

بر اساس نتایج آزمون تی مستقل در مقایسه میانگین میزان خونریزی قاعدگی در دو سیکل کنترل در دو گروه کپسول بروملین و مفنمیک اسید، میانگین میزان خونریزی قاعدگی در دو سیکل کنترل در دو گروه

کپسول بروملین و مفنمیک اسید تفاوت آماری معناداری نداشت ($p=0/570$) (جدول ۲).

در مقایسه میانگین میزان خونریزی قاعدگی در دو سیکل مداخله، تفاوت معناداری در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید مشاهده نشد ($p=0/746$) (جدول ۲).

بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، تفاوت آماری معنی داری در میانگین میزان خونریزی قاعدگی در دو سیکل مداخله نسبت به دو سیکل کنترل در دو گروه کپسول بروملین و مفنمیک اسید وجود نداشت ($p=0/744$) (جدول ۲).

بر اساس نتایج آزمون تی زوجی در مقایسه میانگین میزان خونریزی قاعدگی در دو سیکل مداخله نسبت به دو سیکل کنترل در گروه کپسول بروملین و مفنمیک اسید، میانگین میزان خونریزی قاعدگی در دو سیکل مداخله نسبت به دو سیکل کنترل در گروه بروملین ($p=0/036$) معنادار، ولی در گروه مفنمیک اسید این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/088$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه میانگین میزان خونریزی قاعدگی در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید در دو سیکل کنترل و مداخله

میزان خونریزی (سی سی)	گروه	بروملین	مفنمیک اسید	نتیجه آزمون تی مستقل
		انحراف معیار±میانگین	انحراف معیار±میانگین	
میانگین میزان خونریزی دو سیکل کنترل(سی سی)		۶۲/۷۱±۲۳/۲	۵۹/۶۰±۲۱/۱۱	*p=۰/۵۷۰, t=۰/۱۶, df=۶۴
میانگین میزان خونریزی دو سیکل مداخله(سی سی)		۵۵/۹۲±۲۱/۵۳	۵۴/۲۳±۲۰/۶۳	*p=۰/۷۴۶, t=۰/۱۳, df=۶۴
تفاوت میانگین میزان خونریزی دو سیکل مداخله از دو سیکل کنترل		-۶/۷۹±۱۷/۵۷	-۵/۳۶±۱۷/۵۷	*p=۰/۷۴۴, t=۰/۱۳, df=۶۴
آزمون تفاوت بین دو سیکل کنترل با دو سیکل مداخله		**p=۰/۰۳۶, t=۲/۲, df=۳۱	**p=۰/۰۸۸, t=۱/۸, df=۳۳	

*آزمون تی مستقل، **آزمون تی زوجی

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف کلی مقایسه اثر بروملین و مفنمیک اسید بر میزان خونریزی دیسمنوره اولیه انجام شد، بروملین و مفنمیک اسید در کاهش میزان خونریزی تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند (p=۰/۷۴۶).

در مطالعه حاضر شدت خونریزی در سیکل مداخله نسبت به سیکل کنترل در واحدهای پژوهش در گروه بروملین $-۶/۷۹ \pm ۱۷/۵۷$ و در گروه مفنمیک اسید $-۵/۳۶ \pm ۱۷/۵۷$ بود که نشان می‌دهد بروملین و مفنمیک اسید هر دو میزان خونریزی را کاهش دادند، هر چند این کاهش در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، ولی در گروه بروملین میزان خونریزی در سیکل مداخله در مقایسه با سیکل کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود (p=۰/۰۳۶).

در مطالعه حاضر در گروه بروملین ۳۴/۴٪ واحدهای پژوهش در روز اول سیکل اول مداخله، ۴ عدد کپسول مصرف کرده بودند، در حالی که در گروه مفنمیک اسید ۳۲/۴٪ واحدهای پژوهش ۲ عدد کپسول مصرف کرده بودند. در روز اول سیکل دوم مداخله نیز اکثر واحدهای پژوهش در گروه بروملین ۴ عدد کپسول و در گروه مفنمیک اسید ۲ عدد کپسول مصرف کردند. با این حال مقایسه تعداد داروی مصرف شده توسط واحدهای پژوهش در ۳ روز اول سیکل اول و دوم مداخله در دو گروه بروملین و مفنمیک اسید تفاوت معنی‌داری نداشت. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، تأثیر بروملین در کاهش شدت درد دیسمنوره اولیه در مقایسه با مفنمیک اسید تفاوت معناداری نداشت.

بروملین خوراکی به‌صورت وابسته به دوز سبب کاهش سطوح برادی‌کینین پلازما، پروستاگلاندین E2 و ترومبوکسان A2 و افزایش پروستاگلین در مناطق

التهابی می‌شود (۲۶، ۲۷). بروملین به‌صورت انتخابی ترومبوکسان را مهار کرده و نسبت ترومبوکسان به پروستاگلین را به نفع پروستاگلین ضد التهابی تغییر می‌دهد (۲۳). کاهش سطوح برادی‌کینین و پروستاگلاندین E2 سبب کاهش قابل توجه درد در محل التهاب شده و افزایش سطح پروستاگلین سبب افزایش آنزیم کلاژناز و شل شدن عضلات می‌شود (۲۸). پروستاگلاندین‌های E2 و F2 α که به ترتیب سبب انقباض و انبساط عروق می‌شوند، با غلظت‌های بالا در آندومتر و جریان خون قاعدگی یافت می‌شوند (۴۰). در زنان مبتلا به منوراژی، تولید پروستاگلاندین E2 در بافت رحمی در مقایسه با زنان با خونریزی طبیعی بیشتر بوده و ارتباط مستقیم با میزان خون از دست رفته دارد (۴). این مطلب نشان می‌دهد که کاهش میزان خونریزی قاعدگی به‌دنبال مصرف بروملین می‌تواند به‌علت تأثیر بروملین در کاهش پروستاگلاندین E2 باشد. در مطالعه حاضر با توجه به اینکه مطالعه مشابهی یافت نشد، از مطالعاتی که در رابطه با تأثیر استفاده از طب مکمل بر میزان خونریزی قاعدگی انجام شده بود و عملکردی مشابه بروملین داشتند، استفاده شد. در مطالعه جعفرنژاد و همکاران (۲۰۱۶) مصرف سیاه‌دانه از لحاظ میزان خونریزی قاعدگی تفاوت آماری معناداری با گروه مفنمیک اسید نداشت. سیاه‌دانه دارای اثرات درمانی از جمله مسکن، شل‌کننده عضلات صاف، ضد التهاب و دارای اثرات ضد میکروب و انگل است (۲۲). در مطالعه بکائی و همکار (۲۰۱۴) که با هدف تعیین تأثیر عصاره رازیانه بر شدت و مقدار خونریزی قاعدگی قبل و بعد از درمان با رازیانه به‌منظور تسکین دیسمنوره، در دانشجویان مقیم خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام گرفت، تفاوت معناداری در میزان کلی خونریزی قاعدگی قبل و بعد از درمان با رازیانه مشاهده

نشد. قسمت‌های مورد استفاده در این گیاه، ریشه و برگ بوده که دارای اثرات ضد التهاب و ضد اسپاسم می‌باشند (۲۱).

مطالعه میر باقرآجریز و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی مقدار خونریزی دانشجویان مبتلا به دیسمنوره انجام شد، نشان داد که مصرف عسل خالص باعث کاهش معنادار مقدار خونریزی قاعدگی می‌شود. عسل خالص دهانه مویرگ‌ها و عروق بدن را باز می‌کند و در کنترل خونریزی قاعدگی مؤثر است و با کاهش غلظت پروستاگلاندین E2 و پروستاگلاندین آلفا-۲ و ترومبوکسان B2 در خون، سبب کاهش دردهای قاعدگی می‌شود (۴۱). در مطالعه شبیری و همکاران (۲۰۱۴) که با هدف مقایسه اثر داروهای گیاهی (فنلین-ویتاگنوس) با مفنمیک اسید بر خونریزی قاعدگی در دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد، هر سه دارو در کاهش میزان خونریزی مؤثر بودند که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت (۱۷).

در این مطالعه هیچ‌گونه عارضه‌ای به‌دنبال مصرف بروملین در واحدهای پژوهش گزارش نشد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر، نیافتن مطالعه‌ای در راستای مطالعه حاضر مبنی بر اثر بروملین بر میزان خونریزی از جمله خونریزی قاعدگی بود. همچنین می‌توان به از دست رفتن خون در موارد یکه فرد از نوار بهداشتی استفاده نمی‌کند مانند استحمام اشاره کرد، همچنین به‌دلیلی نداشتن امکان معاینه لگن به‌دلیل

مجرد بودن نمونه‌ها جهت ثبت و تأیید قاعدگی دردناک اولیه و همچنین افتراق قاعدگی دردناک اولیه و ثانویه و رد قاعدگی دردناک ثانویه، واحدهای پژوهش طی ۲ ماه تحت کنترل قرار گرفتند. در انتها به‌دلیل نیافتن مطالعه‌ای مشابه، پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری در زمینه خونریزی قاعدگی و همچنین مطالعه در افرادی که منوراژی دارند، انجام شود.

نتیجه‌گیری

مصرف بروملین در کاهش میزان خونریزی تفاوتی با مفنمیک اسید ندارد. بروملین به‌صورت کپسول با نام تجاری آن‌اهیل در دسترس عموم بوده و با توجه به فواید درمانی آن می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی در افراد مبتلا به قاعدگی دردناک اولیه جهت کاهش میزان خونریزی استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می‌باشد. بدین‌وسیله از مسئولین محترم دانشگاه ولایت ایرانشهر و دانشجویان این دانشگاه به‌عنوان واحدهای پژوهش ما را در نمونه‌گیری یاری نمودند، همچنین از شورای محترم پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تصویب و پرداخت هزینه‌های این طرح ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Pour Eslami M, Ousati Ashtiani F. Attitudes of female adolescents about dysmenorrhea and menstrual hygiene in Tehran suburbs. Arch Iran Med 2002; 5(4):219-24.
2. Novak E. Berek & Novak's gynecology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88(4):434-42.
4. Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. Reproduction 2003; 126(5):559-67.
5. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. Epidemiol Rev 2013; 36(1):104-13.
6. Kharaghani R, Damghanian M. The prevalence of dysmenorrhea in Iran: a systematic review and meta-analysis. Iran Red Crescent Med J 2017; 19(3):e40856.
7. Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. BJOG 2004; 111(1):6-16.
8. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. Obstet Gynecol 1995; 85(6):977-82.

9. Mohammad Alizadeh Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Nezamivand Chegini S. Effect of calcium with and without magnesium on amount and duration of menstrual bleeding in students with primary dysmenorrhea. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 16(83):1-8. (Persian).
10. Mayo JL. A healthy menstrual cycle. *Clin Nutr Insights* 1997; 5(9):1-8.
11. Farahmand M, Zahediasl S, Abbaspour Z, Rasekh A. Effect of vitamin E and ibuprofen on the amount, duration and distance between two bleeding in subjects with primary dysmenorrhea. *Kowsar Med J* 2010; 14(1):49-52. (Persian).
12. Sekhavat L, Zare Tarazjani F, Karimzadeh MA. Comparison of mefenamic acid, and tranexamic acid in treatment of hypermenorrhea. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2006; 9(2):17-22. (Persian).
13. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* 2009; 80(12):1371-8.
15. Safari S. Caution in prescribing NSAIDs. *New Med J* 2008; 6(1):465-6.
16. Food and Drug Administration. *Medication guide for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. New York: Food and Drug Administration; 2006.
17. Shobeiri F, Zeraati F, Araghchian M, Nazari M. The effect of fennel, vitagnus and mefenamic acid in the treatment of menstrual bleeding. *Sci J Hamadan Univ Med Sci* 2014; 21(3):171-6.
18. Spears LG. A narrative review of medical, chiropractic, and alternative health practices in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Chiropr Med* 2005; 4(2):76-88.
19. Rajabi Naeeni M, Modarres M, Amiin G, Bahrani NA. Comparative study of the effects of cumin and mefenamic acid capsules on secondary dysmenorrhea due to IUD: a randomized triple blind clinical trial. *Complement Med J Facul Nurs Midwifery* 2013; 3(3):563-73. (Persian).
20. Karimian Z, Sadat Z, Bahrami N, Kafaie M. Comparison of chamomile and mefenamic acid capsules in hemorrhage of menstruation. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(157):11-7. (Persian).
21. Bokaie M, Enjzab B. The effects of oral fennel extract on the intensity of menstrual bleeding in relieving dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Community Health J* 2014; 8(1):55-62. (Persian).
22. Jafarnejad F, Mohanazadeh Falahieh F, Rakhshandeh H, Shakeri MT. Comparison of the effect of nigella sativa and mefenamic acid on menstrual hemorrhage in the students with primary dysmenoreha. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 18(185):10-5. (Persian).
23. Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol* 1988; 22(2):191-203.
24. Gautam SS, Mishra SK, Dash V, Goyal AK, Rath G. Comparative study of extraction, purification and estimation of bromelain from stem and fruit of pineapple plant. *Thai J Pharm Sci* 2010; 34(2):67-76.
25. Heinicke RM, Gortner WA. Stem bromelain-a new protease preparation from pineapple plants. *Econ Botany* 1957; 11(3):225-34.
26. Golozar S, Namjouian F, Latifi SM, Mirahi A. Evaluating the effect of oral bromelain (pineapple) on episiotomy wound healing in primiparus women. *Feyz J* 2011; 15(2):84-90. (Persian).
27. Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58(9):1234-45.
28. Kelly GS. Bromelain: a literature review and discussion of its therapeutic applications. *Alternat Med Rev* 1996; 4:243-57.
29. Tochi BN, Wang Z, Xu SY, Zhang W. Therapeutic application of pineapple protease (bromelain): a review. *Pakistan J Nutr* 2008; 7(4):513-20.
30. Harrach T, Eckert K, Maurer HR, Machleidt I, Machleidt W, Nuck R. Isolation and characterization of two forms of an acidic bromelain stem proteinase. *J Protein Chem* 1998; 17(4):351-61.
31. Secor Jr ER, Carson WF 4th, Cloutier MM, Guernsey LA, Schramm CM, Wu CA, et al. Bromelain exerts anti-inflammatory effects in an ovalbumin-induced murine model of allergic airway disease. *Cell Immunol* 2005; 237(1):68-75.
32. Pizzorno JE. *Textbook of natural medicine*. New York: Elsevier Health Sciences; 2013.
33. Pavan R, Jain S, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int* 2012; 2012:976203.
34. Brien S, Lewith G, Walker A, Hicks SM, Middleton D. Bromelain as a treatment for osteoarthritis: a review of clinical studies. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004; 1(3):251-7.
35. Walker AF, Bundy R, Hicks SM, Middleton RW. Bromelain reduces mild acute knee pain and improves well-being in a dose-dependent fashion in an open study of otherwise healthy adults. *Phytomedicine* 2002; 9(8):681-6.
36. Majid OW, Al-Mashhadani BA. Perioperative bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(6):1043-8.
37. Simmons C. The relief of pain in spasmodic dysmenorrhoea by bromelain. *Lancet* 1958; 272(7051):827-30.
38. Munro BH. *Statistical methods for health care research*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

39. Bazarganipour F, Lamyian M, Heshmat R, Taghavi A. The effect of applying pressure to the third liver point on the symptoms of involved liver channel in girls with primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Arak Med Univ J* 2010; 13(2):17-25.
40. Baird DT, Cameron ST, Critchley HO, Drudy TA, Howe A, Jones RL, et al. Prostaglandins and menstruation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70(1):15-7.
41. Mirbagher Ajorpaz N, Hafezi M, Salehi S, Tayebi A, Shenasa F, Zahtabchi S. Comparing the effect of pure and impure honey on severity of pain, amount of bleeding, and duration and interval of menstrual cycles in female students with primary dysmenorrhea. *Evid Based Care* 2012; 2(1):23-33. (Persian).

