

بررسی تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی علائم پیش از قاعدگی

طاهره توفیقیان^۱، دکتر اکرم کوشکی^{۲*}، دکتر محمد حسن رخشانی^۳

۱. کارشناس ارشد پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲. استادیار علوم تغذیه، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۳. دکترای آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۷/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/۳

خلاصه

مقدمه: با توجه به نتایج متفاوت مطالعات در مورد اثرات اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی علائم این سندرم و عدم وجود عوارض آنها، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر علائم سندرم پیش از قاعدگی دانشجویان دختر انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور در سال ۱۳۹۰ بر روی ۵۰ دانشجوی دختر مجرد دانشگاه علوم پزشکی سبزوار انجام شد. افراد مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به افراد گروه اول، مکمل امگا-۳ دو بار در روز به صورت دو کپسول خوراکی یک گرمی به مدت دو ماه داده شد. به افراد گروه دوم به صورت مشابه پلاسبو داده شد. علائم PMS، قبل و بعد از دادن داروها در دو گروه توسط پرسشنامه سنجیده شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون های آماری نظیر تی، کای دو و آزمون آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین سنی افراد $20/35 \pm 1/03$ سال و میانگین سنی اولین قاعدگی و شروع درد قاعدگی آنها به ترتیب $2/29 \pm 13/47$ و $5/67 \pm 12/26$ سال و میانگین شاخص توده بدنی آنها $21/03 \pm 2/40$ کیلوگرم بر متر مربع بود. علائم و شدت تمام علائم مورد بررسی ۶۰ روز بعد از مصرف امگا-۳ در گروه مورد کاهش یافت. امگا-۳ در مقایسه با دارونما، عصبانیت و افسردگی و احساس ناتوانی در انجام کارها را به طور مؤثری بهبود بخشید اما از نظر آماری در مقایسه با گروه کنترل معنی دار نبود ($p > 0/05$).

نتیجه گیری: شدت تمام علائم مورد بررسی، بعد از مصرف امگا-۳ در گروه مورد کاهش یافت که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

کلمات کلیدی: اسیدهای چرب امگا-۳، دانشجویان، علائم پیش از قاعدگی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر اکرم کوشکی؛ مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۹۷۰۱۴۷۰؛ پست الکترونیک: akaoshki.nutr@yahoo.com

مقدمه

سندروم پیش از قاعدگی (PMS)^۲ عبارت است از مجموعه‌ای از تغییرات پریشان کننده فیزیکی، روانی یا رفتاری که در طی فاز لوتئال هر سیکل عادت ماهیانه عود می‌کند و منجر به اختلال در فعالیت‌های خانودگی، اجتماعی یا کاری می‌شود (۱). میزان شیوع PMS بسیار بالا است. حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد زنان در سنین باروری قبل از خونریزی قاعدگی یا در شروع آن ممکن است دچار تغییرات و مشکلات جسمی و روحی متعددی شوند. در ۲۰ تا ۴۰ درصد زنان این تغییرات شدید بوده و بر روی فعالیت‌های معمول آنان تأثیر می‌گذارد. این علائم در ۵ تا ۱۰ درصد افراد آنچنان شدید است که باعث اختلال در کار و روابط اجتماعی آنان می‌شود (۲، ۳). در ایران شیوع این سندرم ۶۶/۵-۶۲/۴ درصد ذکر شده است (۴). شایعترین سن ابتلاء به PMS، ۲۵ تا ۴۵ سالگی می‌باشد (۱). اثرات منفی PMS بر روی فعالیت‌های معمولی و کیفیت زندگی زنان قابل توجه می‌باشد که علاوه بر پیامدهای اقتصادی و هزینه‌های درمانی، باعث کاهش بهره‌وری و بی‌ثباتی در مشاغل که زنان در آن مشغول به کار هستند، می‌شود (۳).

مکانیسم دقیق PMS هنوز به درستی شناخته نشده است. از زمان توصیف این سندرم در سال ۱۹۳۱ تاکنون، به دلیل نامشخص بودن علت دقیق آن، درمان‌های زیاد و متنوعی برای آن مطرح شده است (۵). از جمله درمان‌هایی که جهت بیماران استفاده می‌شود می‌توان به داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی، آگونیست‌های GNRH، داروهای ضد اضطراب و افسردگی، قرص‌های ضد بارداری و مکمل‌های غذایی اشاره کرد (۲، ۵، ۶). با توجه به عوارض این داروها و طولانی بودن مدت بیماری، راه حل مؤثر و جدید و در عین حال بدون عوارض و بی‌خطر برای درمان PMS همیشه مدنظر بوده است. لذا علاوه بر دارو درمانی به عنوان بخشی از برنامه جامع درمانی، باید به جنبه‌های دیگر درمان از جمله رژیم غذایی نیز توجه کرد.

به نظر می‌رسد عوامل متعددی مانند: کاهش سطح بتا آندروفین، عوامل روانی، اختلال متابولیسم سروتونین به

خصوص در سیستم عصبی و اختلال متابولیسم پروستاگلاندین‌ها در بروز این سندرم دخیل باشند (۱)، احتمالاً پروستاگلاندین‌ها واسطه‌نهایی ایجاد بسیاری از علائم PMS هستند (۷). پروستاگلاندین‌ها واسطه‌های بیوشیمیایی قوی هستند که در تنظیم سیستم عصبی مرکزی، تعادل آب و الکترولیت‌ها، عملکرد دستگاه گوارش و انقباضات رحم مؤثر هستند (۸). علائم اصلی PMS ممکن است نتیجه اختلال در عملکرد ارگان‌های تنظیم شده توسط پروستاگلاندین باشد (۹، ۱۰). پروستاگلاندین‌ها از اسیدهای چرب امگا-۶ در بدن تولید می‌شوند که میزان تولید آنها در طی ۴۸ ساعت اول قاعدگی در بیشترین میزان خود است (۱۱). مطالعات نشان داده‌اند که اسیدهای چرب امگا-۳ می‌توانند با اسیدهای چرب امگا-۶ جهت سنتز پروستاگلاندین‌ها رقابت کنند و منجر به سنتز پروستاگلاندین‌های تیپ ۳ شوند (PGE3, PGF3)^۳ که می‌توانند اثرات ضد التهابی از خود نشان دهند (۱۲). اسیدهای چرب غیر اشباع دارای اثر تعدیل‌کنندگی بر روی غشای سلولی، تأثیر مستقیم در تولید پروستاگلاندین، تنظیم سنتز کلسترول و کنترل نفوذپذیری غشای سلول هستند. همچنین اسیدهای چرب غیر اشباع و مشتقات آن به واسطه اعمال تأثیرات بیولوژیکی مختلف ممکن است نقش مهمی در پاتولوژی و فیزیولوژی PMS داشته باشند (۱۳). لذا با توجه موارد فوق، برخی نویسندگان استفاده از اسیدهای چرب ضروری را به عنوان یک گزینه درمانی معتبر برای زنان مبتلا به PMS توصیه می‌کنند و در این زمینه مطالعاتی درباره مصرف اسیدهای چرب ضروری در درمان PMS انجام داده‌اند. اما هنوز مدرک علمی قوی و مستدلی در این زمینه به دست نیامده است (۳، ۱۴-۱۷). مطالعه روکا فیلهو و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که مصرف امگا-۳ نسبت به دارونما باعث بهبود نشانه‌های PMS می‌شود (۳). مطالعه گوردون و همکار (۲۰۰۴) نشان داد که مصرف بالای اسیدهای چرب امگا-۳ با کاهش علائم PMS ارتباط دارد (۱۶). اما کولین و

³ Prostaglandin E3, Prostaglandin F3

² premenstrual syndrome

همکاران (۱۹۹۳) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که درمان با اسیدهای چرب امگا-۳ تأثیری بر علائم PMS ندارد (۱۷).

با توجه به اثرات مفید اسیدهای چرب بر روی سلامتی و پیشگیری از بیماری‌ها (۱۸) و عدم وجود عوارض ناشی از مصرف آنها در مقادیر بالای ۶ گرم (۱۹) و به دلیل عدم مصرف این اسیدهای چرب در زنان ایرانی و نیز با توجه به نتایج متفاوت مطالعات مختلف، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی علائم سندرم پیش از قاعدگی انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور در سال ۱۳۹۰ بر روی ۵۰ دانشجوی دختر مجرد دانشگاه علوم پزشکی سبزوار انجام شد. این مطالعه قبل از انجام، به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رسید و از همه افراد واجد شرایط ورود به مطالعه، رضایت نامه کتبی گرفته شد. در این مطالعه حجم نمونه بر اساس فرمول تعیین حجم نمونه در گروه‌های کوچک، ۲۵ نفر در هر گروه تعیین شد (۲۰).

معیارهای ورود به مطالعه شامل: دوره قاعدگی منظم، عدم شیردهی و بارداری، گذشت حداقل ۳ سال از شروع قاعدگی، عدم سابقه بیماری‌های عصبی روانی، عدم مصرف الکل و سیگار، نداشتن بیماری‌های سیستمیک و سابقه مصرف قرص‌های ضد بارداری و رژیم خاص غذایی (امگا-۳) بود. تشخیص PMS از طریق مصاحبه و پرکردن پرسشنامه تشخیصی و بر مبنای معیارهای تشخیصی کمیته آمریکایی برای PMS گذاشته شد (۲، ۵). به طوری که فرد، علائم جسمی یا روانی را ۱۰-۷ روز قبل از قاعدگی در دو سیکل اخیر داشته که با شروع قاعدگی بهبود یافته باشد. میزان شدت علائم فرد بر اساس معیار عددی ۱ (بی علامت) تا ۶ (بی نهایت شدید) بود. از آنجایی که مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی دو سوکور تصادفی بود، نمونه‌ها و پرسشگر هیچ کدام از روش درمانی مطلع نبودند.

ابزار گردآوری داده‌ها، پرسشنامه ثبت اطلاعات فردی و پرسشنامه خود گزارش دهی علائم PMS بود. روایی پرسشنامه‌ها با استفاده از روش روایی محتوا تعیین شد. پایایی آنها در مطالعات قبلی به اثبات رسیده است. جهت گردآوری داده‌ها ابتدا اطلاعات فردی و اطلاعات مربوط به PMS، از طریق پرسشنامه‌های مربوطه کسب شد. کسانی که معیارهای تشخیصی PMS را نداشتند، از مطالعه خارج و مطالعه روی ۵۰ نفر انجام شد. سپس افراد شرکت کننده به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و دو داروی مجزا برای مصرف دو سیکل قاعدگی بین افراد توزیع شد. بدین صورت که به افراد گروه اول، ۲ گرم مکمل امگا-۳ دو بار در روز صبح و شب بعد از غذا به صورت دو کپسول خوراکی یک گرمی به مدت ۲ ماه داده شد. به گروه دوم به صورت مشابه پلاسبو داده شد. در شروع و پایان مطالعه، علائم PMS در دو گروه توسط پرسشنامه خود گزارشی سنجیده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون‌های تی و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۰ دختر مجرد دانشجوی شرکت کردند که ۳ نفر از آنها به دلیل عدم همکاری از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی افراد $20/35 \pm 1/03$ سال و میانگین سنی اولین قاعدگی و شروع درد قاعدگی آنها به ترتیب $13/47 \pm 2/29$ و $12/26 \pm 5/67$ سال بود. همچنین میانگین شاخص توده بدنی افراد $21/03 \pm 2/40$ کیلوگرم بر متر مربع بود. دو گروه از نظر میانگین سنی، میانگین سنی اولین قاعدگی، شروع درد قاعدگی و شاخص توده بدنی با هم تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($p > 0/05$). در بررسی دو گروه، تفاوت معنی داری در علائم شامل درد و حساسیت و بزرگی پستان‌ها، احساس ناتوانی در انجام کارها، احساس تحت فشار بودن، بدخلقی و تحریک پذیری، احساس غمگینی و افسردگی، درد عضلات و مفاصل، احساس افزایش وزن،

احساس سنگینی و درد شکم، تورم و نفخ قبل از مداخله مشاهده نشد. نتایج این مطالعه نشان داد که شدت تمام علائم مورد بررسی، ۶۰ روز بعد از مصرف امگا-۳ در گروه مورد کاهش یافت که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود

($p > 0.05$). اما در گروه شاهد، شدت علائم مورد بررسی به جز علائم روانی شامل احساس تحت فشار بودن، بدخلقی و تحریک پذیری، احساس غمگینی و افسردگی بعد از مداخله تغییری نشان نداد (جدول ۱).

جدول ۱- متوسط شدت علائم PMS قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد و شاهد

سطح معنی داری	قبل از مصرف امگا-۳		گروه مداخله	علائم PMS
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار		
۰/۲۱	۰/۸۸ \pm ۷/۴۳	۱/۳۵ \pm ۸/۳۴	گروه مورد (امگا-۳)	درد، حساسیت، بزرگی یا تورم پستان ها
۰/۱۹	۱/۰۲ \pm ۷/۵۵	۰/۸۵ \pm ۷/۸۴	گروه شاهد (پلاسبو)	احساس ناتوانی در انجام کارهای معمولی
۰/۰۷	۱/۰۲ \pm ۳/۴۷	۱/۸۹ \pm ۴/۱۲	گروه مورد (امگا-۳)	احساس تحت فشار بودن (استرس)
۰/۸۷	۰/۸۶ \pm ۵/۰۷	۲/۰۴ \pm ۴/۷۴	گروه شاهد (پلاسبو)	برافروختگی، تحریک پذیری یا بدخلقی
۰/۰۸	۲/۹۶ \pm ۵/۲۷	۲/۱۴ \pm ۷/۴۱	گروه مورد (امگا-۳)	احساس غمگینی یا افسردگی
۰/۱۲	۰/۸۶ \pm ۵/۵۵	۰/۹۳ \pm ۶/۰۹	گروه شاهد (پلاسبو)	کمردرد، درد مفاصل و عضلات
۰/۰۲	۲/۱۸ \pm ۴/۲۱	۲/۵۷ \pm ۶/۱۱	گروه مورد (امگا-۳)	احساس افزایش وزن
۰/۳۴	۱/۳۱ \pm ۵/۳۳	۱/۹۴ \pm ۶/۲۵	گروه شاهد (پلاسبو)	احساس سنگینی یا ناراحتی یا درد شکم
۰/۰۶	۱/۷۱ \pm ۴/۱۷	۱/۴۵ \pm ۸/۱۲	گروه مورد (امگا-۳)	تورم و پف آلودگی
۰/۴۵	۱/۴۶ \pm ۷/۸۵	۰/۳۲ \pm ۸/۳۸	گروه شاهد (پلاسبو)	نفخ (احساس باد کردن)
۰/۲۴	۰/۰۴ \pm ۱/۰۷	۰/۱۶ \pm ۲/۲۳	گروه مورد (امگا-۳)	
۰/۷۵	۰/۱۵ \pm ۲/۴۴	۰/۱۹ \pm ۲/۳۱	گروه شاهد (پلاسبو)	
۰/۵۵	۰/۰۲ \pm ۵/۰۹	۰/۱۹ \pm ۷/۸۴	گروه مورد (امگا-۳)	
۰/۳۶	۱/۰۲ \pm ۸/۸۸	۱/۰۴ \pm ۸/۴۴	گروه شاهد (پلاسبو)	
۰/۱۹	۱/۱۲ \pm ۲/۱۶	۰/۸۴ \pm ۳/۸۷	گروه مورد (امگا-۳)	
۰/۰۸	۰/۶۳ \pm ۴/۱۵	۰/۷۶ \pm ۴/۱۷	گروه شاهد (پلاسبو)	
۰/۲۶	۰/۴۷ \pm ۳/۵۲	۰/۹۸ \pm ۴/۲۴	گروه مورد (امگا-۳)	
۰/۱۶	۱/۰۵ \pm ۴/۲۸	۰/۷۱ \pm ۴/۰۷	گروه شاهد (پلاسبو)	
۰/۲۴	۰/۱۶ \pm ۱/۰۴	۰/۲۱ \pm ۱/۶۷	گروه مورد (امگا-۳)	
۰/۵۴	۰/۱۱ \pm ۲/۰۱	۰/۷۳ \pm ۱/۸۵	گروه شاهد (پلاسبو)	

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، بین شاخص توده بدنی و شدت سندرم پیش از قاعدگی ارتباط معنی داری وجود نداشت که با نتایج مطالعه از گلی و همکاران (۲۰۱۰) همخوانی داشت. وی در مطالعه خود عنوان کرد "از آنجایی که یکی از علل PMS، افزایش نسبت استروژن به پروژسترون می باشد، لذا در افرادی که چاق بوده و چربی زیر پوست و در نتیجه استروژن بیشتری دارند، PMS بیشتر مشاهده می شود" (۴). در مطالعه حاضر، دریافت مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ باعث کاهش

شدت علائم پیش از قاعدگی در دختران شرکت کننده در مطالعه شد. هر چند در مقایسه با دارونما این کاهش معنی دار نبود. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه روکا فیلهو و همکاران (۲۰۱۱) و گوردون و همکار (۲۰۰۴) همخوانی داشت (۳، ۱۶). روکا فیلهو در مطالعه خود نشان داد که مصرف امگا-۳ نسبت به دارونما باعث بهبود نشانه های PMS شده است. وی همچنین در مطالعه خود نشان داد علائم PMS در گروهی که ۲ گرم امگا به مدت ۶ ماه می خوردند نسبت به گروهی که ۱ گرم می خوردند، کاهش بیشتری یافته بود که این یافته، بیانگر تأثیر مقادیر بالاتر اسیدهای چرب ضروری در کاهش

احساس ناتوانی در انجام کارها را به طور مؤثری بهبود بخشید. در مطالعات انجام شده، مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ در درمان برخی اختلالات روانی مؤثر شناخته شد. مطالعه سهرابی و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که امگا-۳ در کاهش علائم روانی PMS شامل افسردگی، عصبانیت، اضطراب و عدم تمرکز مؤثر می باشد (۲۱). همچنین کید (۲۰۰۷) در مطالعه خود که به منظور تأثیر امگا-۳ بر شناخت، رفتار و خلق انجام داده بود، عنوان کرد که استفاده از اسیدهای چرب امگا-۳ در موارد متفاوت بیماری های روانی مؤثر می باشد (۲۲). اما روگزر و همکاران (۲۰۰۸) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که تفاوت معنی داری بین امگا-۳ و پلاسبو بر روی خلق بیماران افسرده وجود ندارد (۲۳). با توجه به مطالب فوق و با توجه به وجود اختلاف نظر در مطالعات و کمبود مطالعات در مورد تأثیر امگا-۳ بر روی علائم PMS، انجام مطالعات بیشتر به منظور بررسی اثرات آن ضروری به نظر می رسد.

نتیجه گیری

شدت تمام علائم مورد بررسی، بعد از مصرف امگا-۳ در گروه مورد کاهش یافت که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری صمیمانه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار و دانشجویان شرکت کننده در این تحقیق تقدیر و تشکر می شود.

علائم است (۳). بنابراین به نظر می رسد افزایش طول مدت مصرف دارو می تواند در بهبود بهتر علائم و معنی دار شدن تفاوت در گروه ها مؤثرتر باشد. گری گوردون نیز در مطالعه خود عنوان کرد که مصرف بالای اسیدهای چرب امگا-۳ با کاهش علائم ارتباط دارد (۱۶). اما کولین در مطالعه خود به این نتیجه رسید که درمان با اسیدهای چرب امگا-۳ تأثیری بر علائم PMS ندارد. تفاوت در مقدار و مدت دادن امگا-۳ می تواند دلیل این اختلاف باشد (۱۷).

در مطالعه حاضر، در گروه شاهد شدت تمام علائم مورد بررسی به جز علائم روانی، شامل احساس تحت فشار بودن، بدخلقی و تحریک پذیری، احساس غمگینی و افسردگی بعد از مداخله تغییری نیافت. بهبود بالینی اولیه مشاهده شده در بیماران در گروه شاهد (دارونما) احتمالاً به دلیل "اثر دارونما" می باشد. این اثر پدیده مهمی است که به طور گسترده ای در مقالات به آن اشاره شده است و زمانی اتفاق می افتد که بهبود بالینی به دنبال تلقین بهبودی در شخص به دنبال درمانی بی اثر رخ می دهد. هنگام برخورد با بیماران مبتلا به PMS، این اثر روانی از اهمیت زیادی برخوردار بوده و حمایت روانی اجتماعی از طریق تعامل و آموزش اعضاء خانواده و همچنین تغییر در شیوه زندگی و داروها را می طلبد. نتایج مطالعات ۵۰ درصد بهبود علائم را در ۲۰٪ از بیماران تحت درمان با پلاسبو نشان می دهد (۳، ۱۹). در مقایسه شدت علائم PMS در دو گروه امگا-۳ و دارونما، بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد. فقط امگا-۳ در مقایسه با دارونما، عصبانیت و افسردگی و

منابع

1. Akbarzadeh Pasha H, Akbarzadeh Pasha A. [Writing instruction of gynecology, obstetrics and gynecology]. Tehran:Golban;2007:633-6. [in Persian].
2. Gharekhani P, Sadatian A. [Major protests: treatment of diseases, gynecology diseases]. Tehran:Noore-Danesh;2007:65-75. [in Persian].
3. Rocha Filho EA, Lima JC, Pinho Neto JS, Montarroyos U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health* 2011 Jan 17;8:2.
4. Azgoli Gh, Selselei E, Alavi Majd H. [The intensity of premenstrual syndrome and associated factors in students of beheshti University of Medical Sciences]. *J Shahid Beheshti Univ Med Sci* 2010;20(68):1-5.
5. Speroff L, Frotz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2005:535-39.
6. Johnson SR. Premenstrual syndrome,premenstrual disphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol* 2004 Oct;104(4):845-59.

7. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. Danforth's obstetrics and gynecology. 10th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2008.
8. Vane JR. Prostacyclin: a prostaglandin with therapeutic potential. Arch Pharmacol Toxicol 1982 Aug;8(2):51-76.
9. Horrobin DF. The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. J Reprod Med 1983 Jul;28(7):465-8.
10. Reid RL, Yen SS. Premenstrual syndrome. Am J Obstet Gynecol 1981 Jan;139(1):85-104. Review.
11. Safari A, Shah Rezaie Gh, Damavandi A. [Comparison of the effect of metafenamic acid and vitamin E on primary dysmenorrhea] [Article in Persian]. Milit Med J Transfus 2006;1:738-42.
12. Fjerbaek A, Knudsen UB. Endometviosis, dysmenorrhea and diet--what is the evidence? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007 Jun;132(2):140-7.
13. Das UN. Biological significance of essential fatty acids. J Assoc Physicians India 2006 Apr;54:309-19.
14. Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndromes. J Rep Med 1983 Jul;28(7):446-64.
15. Brush MG, Watson SJ, Horrobin DF, Manku MS. Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome. Am J Obstet Gynecol 1984 Oct 15;150(4):363-6.
16. Gordon G, Joiner-Bey H. The omega-3 Miracle: the Icelandic longevity secret that offers super protection against heart disea. California:Freedom Press;2004:101-2.
17. Collins A, Cerin A, Coleman G , Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. Obstet Gynecol 1993 Jan;81(1):93-8.
18. Friedman A, Moe SH. Review of effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. Clin Am Soc Nephrol 2006 Mar;1(2):182-92.
19. Freeman EW, Rickels K. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome. Am J Psychiatry 1999 Sep;156(9):1403-8.
20. Jennison, C. and Turnbull, B.W .Group sequential methods with applications to clinical trials. First edition, Chapman & Hall/CRC;2000
21. Sohrabi N, Kashanian M, Ghafouri S. [Effect of omega-3 fatty acids on symptoms of premenstrual syndrome] [Article in Persian]. J Iran Univ Med Sci 2010;17(73):37-45.
22. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition ,behavior, and mood: clinical findings and structural functional synergies with cell membrane phospholipids. Altern Med Rev 2007 Sep;12(3):207-27.
23. Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D, Peters TJ, Gunell D, Hayward RC, et al. No effect of n-3 long chain Polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomized controlled trial. Br J Nutr 2008 Feb;99(2):421-31.

