

نقش ویتامین‌ها و املاح در سندرم پیش از قاعدگی؛ یک مطالعه مرور نقلی

دکتر مریم فرهمند^۱، دکتر فهیمه رضائی تهران^{۲*}، دکتر مرضیه ساعی
قره‌ناز^۳

۱. استادیار، گروه اندوکرینولوژی تولید مثل، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استاد، گروه اندوکرینولوژی تولید مثل، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. محقق پسا دکترا، رشته بهداشت باروری، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۰۷

خلاصه

مقدمه: سندرم پیش از قاعدگی، یکی از شایع‌ترین اختلالات قاعدگی زنان در سنین باروری است. این سندرم بر کیفیت زندگی زنان مبتلا تأثیر می‌گذارد و باعث کاهش کارایی آنان می‌شود. از طرفی علت اصلی آن شناخته نشده است و عوامل مختلف از قبیل سبک زندگی، نوع تغذیه و هورمون‌ها بر آن مؤثر است. از آنجا که ویتامین‌ها و املاح، به‌عنوان عوامل اثرگذار احتمالی بر شدت علائم این سندرم مطرح شده‌اند، لذا مطالعه حاضر با هدف جمع‌بندی یافته‌های مطالعاتی که به بررسی اثر ویتامین‌ها و املاح بر علائم سندرم پرداخته‌اند، انجام گرفت.

روش کار: در این مطالعه مرور نقلی جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، SID و Google scholar با استفاده از کلمات کلیدی منتخب شامل: سندرم پیش از قاعدگی، علائم سندرم قبل از قاعدگی، املاح و ویتامین‌ها از سال ۱۹۸۰-۲۰۲۰ مورد جستجو قرار گرفتند و مقالات کارآزمایی بالینی و مروری منتخب که منتشر شده بودند، انتخاب شدند و زبان پذیرش مقالات تنها انگلیسی و فارسی بود.

یافته‌ها: برخی ویتامین‌ها شامل E، D و B₆ و املاحی مانند منیزیم، کلسیم و روی باعث کاهش علائم سندرم می‌شوند.

نتیجه‌گیری: با توجه به این امر که مصرف بهینه ویتامین‌ها و املاح، باعث ارتقاء سلامت عمومی می‌گردد، نتایج این مطالعه نقلی، با شناسایی چالش‌های موجود در این زمینه، منجر به شناخت و بهره‌گیری از املاح و ویتامین‌های مؤثر، در جهت کاهش علائم سندرم پیش از قاعدگی می‌شود.

کلمات کلیدی: املاح، سندرم پیش از قاعدگی، علائم سندرم قبل از قاعدگی، ویتامین‌ها

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضائی تهران؛ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن:

۰۰۲۲۴۳۲۵۰۰-۰۲۱، پست الکترونیک: fah.tehrani@gmail.com

مقدمه

سیکل قاعدگی، مهم‌ترین نشانه فعالیت دستگاه تولیدمثل در جنس مؤنث بالغ است، ولی گاهی این پدیده با نشانه‌ها و علائمی همراه است که آزار دهنده بوده و باعث مشکلات جسمی و روانی برای زنان می‌شود (۱). به این مجموعه علائم جسمانی، روانی و رفتاری که در برخی زنان به صورت دوره‌ای رخ داده و با شروع قاعدگی از بین می‌رود، سندرم پیش از قاعدگی (PMS)^۱ می‌گویند که از شیوع بالایی برخوردار است (۱، ۲). در واقع این سندرم یکی از مسائل روان‌تنی مرتبط با عملکرد تولید مثل زنان است که علائم آن را به‌عنوان یک اختلال پس‌یکو نورواندوکرین قلمداد می‌نمایند (۲). اکثریت زنانی که در سنین باروری هستند، مستعد PMS می‌باشند، اما بیشترین سن ابتلاء ۲۵-۴۵ سال می‌باشد (۳). سازمان بهداشت جهانی PMS را به‌عنوان یک اختلال سیستم ادراکی-تناسلی معرفی کرده است (۴). در سال‌های اخیر توجه بسیاری بر روی مجموعه کامل علائم متمرکز گردیده است که این مهم به‌علت درگیری زنان در مشاغل خارج از منزل و پذیرش موقعیت‌های حساس و مهم از اهمیت خاصی برخوردار است و باعث از دست دادن یا کاهش کارایی مبتلایان می‌شود. نوسانات هورمون‌ها در طول سیکل قاعدگی، بر رفتارهای تغذیه‌ای و بالعکس می‌تواند تأثیر بگذارد. مطالعات نشان داده‌اند که رژیم‌ذایی بر شدت علائم سندرم پیش از قاعدگی اثر دارد (۵). زنانی که دچار سندرم پیش از قاعدگی هستند، مقدار بیشتری شکر، کربوهیدرات‌های خالص و فرآورده‌های لبنی استفاده نموده و ویتامین‌ها و مواد معدنی کمتری نسبت به سایر زنان دریافت می‌کنند (۶). بنابراین تعیین مکمل‌های غذایی نظیر ویتامین‌ها و املاح می‌تواند در پیدا کردن یک روش مناسب، برای کاهش و کنترل علائم این سندرم به‌کار گرفته شود (۷). نظر به شیوع بالای این سندرم، به‌خصوص در کشور ایران، عدم شناخت اتیولوژی مشخص، وجود عوامل متعدد تأثیرگذار بر آن و نیز کاهش کیفیت زندگی افراد مبتلا، لزوم شناخت علل این سندرم در

جهت ایجاد روش‌های درمانی مناسب، آسان، قابل قبول و بدون عوارض جانبی را می‌طلبد، لذا مطالعه مروری حاضر جهت شناخت ویتامین‌ها و املاح مؤثر بر شدت سندرم پیش از قاعدگی انجام گرفت (۸، ۹).

روش کار

در این مطالعه مرور نقلی جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی SID، PubMed و Google scholar با استفاده از کلمات کلیدی منتخب شامل: سندرم پیش از قاعدگی، علائم سندرم قبل از قاعدگی، املاح و ویتامین‌ها از سال ۲۰۲۰-۱۹۸۰ مورد جستجو قرار گرفتند. جستجوی مقالات توسط ۲ نفر که با منابع اطلاعاتی و روش‌های جستجو آشنا بودند، به‌طور مستقل انجام گردید و انتخاب نهایی مطالعات بر اساس مرتبط بودنشان با موضوع مورد نظر، یعنی سندرم پیش از قاعدگی و استفاده از ویتامین‌ها و املاح بود. علاوه بر این تنها مطالعاتی وارد شدند که به زبان فارسی یا انگلیسی بودند. در این راستا مطالعات مشاهده‌ای، کارآزمایی بالینی و مروری منتخب و مرتبط با موضوع، مورد بحث و بررسی قرار گرفتند. پس از بررسی و غربالگری اولیه مطالعات از نظر مرتبط بودن آنها، متن کامل مقالات از نظر کیفیت مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بررسی‌ها آورده شد. جامعه مورد مطالعه شامل زنانی بود که از سندرم پیش از قاعدگی رنج می‌بردند. نوع مداخله شامل هر نوع مداخله دارویی با ویتامین‌ها و املاح، و پیامد مورد بررسی شامل تعیین تأثیر انواع مداخلات مرتبط با ویتامین‌ها و املاح بر علام سندرم پیش از قاعدگی بود.

یافته‌ها

در این مطالعه یافته‌های مرتبط در دو دسته موضوعی شامل ویتامین‌ها و املاح مورد بحث قرار گرفتند. جدول ۱ مشخصات مطالعات منتخب وارد شده را نشان می‌دهد.

¹ Premenstrual syndrome

جدول ۱- مشخصات مقالات وارد شده به مطالعه

نویسنده/ سال/ رفرنس	نوع مطالعه	مشخصات شرکت کنندگان	روش انجام	یافته‌ها
دادخواه و همکاران (۲۰۱۶) (۱۶)	کارآزمایی بالینی	گروه سنی ۴۵-۱۵ سال؛ تعداد ۲۸ و ۲۸،۳۰ شرکت کننده در گروه ویتامین D، ویتامین E و دارونما	گروه ۱: ۲۰۰ میلی گرم ویتامین D روزانه؛ گروه ۲: ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E روزانه به مدت ۲ ماه؛ گروه دارونما: دارونما روزانه	پس از مداخله، میانگین نمره سندرم پیش از قاعدگی در هر سه گروه به طور قابل توجهی کاهش یافت، اما تفاوت بین گروه‌ها معنی دار نبود.
فاطمی و همکاران (۲۰۱۹) (۱۵)	مشاهده‌ای	۳۰۰ دانش آموز دختر (۲۱-۱۹ سال) از شهرستان فلاورجان	افراد به دو گروه افراد سالم (کنترل) و افراد مبتلا به PMS تقسیم شدند. وضعیت PMS بر اساس پاسخ به پرسشنامه تعیین شد. سپس غلظت سرمی روی، آهن، کلسیم، منیزیم، پتاسیم، سدیم و ویتامین D3 اندازه گیری و بین دو گروه مقایسه شد.	سطح ویتامین D در هر دو گروه کنترل و PMS کاهش یافت و محدوده ویتامین D در گروه PMS کمتر بود. سایر عوامل تغییر معنی داری بین دو گروه نداشت.
فرانکل و همکاران (۲۰۲۱) (۴۲)	مشاهده‌ای	۲۵۹ نفر از زنان ۴۴-۱۸ سال	فراوانی/ شدت ۲۰ علامت PMS و ویتامین های آنتی اکسیدانی و نشانگرهای زیستی استرس اکسیداتیو اندازه گیری شد.	غلظت بیشتر ویتامین های آنتی اکسیدان سرم تا حد زیادی با شیوع یا شدت علائم PMS ارتباطی نداشت. اگرچه چند ارتباط مشاهده شد، تنها ارتباط بین میانگین ۷- توکوفرول و کاهش احتمال تورم دست و پا برای مقایسه های چندگانه معنادار باقی ماند.
شایان و همکاران (۲۰۱۹) (۲۳)	کارآزمایی بالینی	۱۲۰ نفر مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی	افراد به صورت تصادفی به ۳ گروه ۴۰ نفری تقسیم شدند و به مدت ۲ سیکل متوالی، به گروه اول روزانه ۲ عدد قرص ۴۰ میلی گرمی ویتامین B6، به گروه دوم کپسول روغن گل مغربی ۲ بار در روز و به گروه سوم روزانه ۲ عدد دارونما از ۱۴ روز قبل از قاعدگی تا ۵ روز بعد از شروع آن داده شد.	شدت علائم سندرم پیش از قاعدگی تنها در گروه دریافت کننده کپسول گل مغربی کاهش معناداری یافت. کپسول گل مغربی در مقایسه با ویتامین B6 و دارونما به طور قابل ملاحظه ای علائم سندرم پیش از قاعدگی را کاهش داد.
عبدی و همکاران (۲۰۱۹) (۱۸)	مرور سیستماتیک	مطالعاتی که به زبان انگلیسی یا فارسی در طول سال های ۲۰۱۸-۱۹۹۹ منتشر شده و دارای طرح مورد- شاهدی، کارآزمایی بالینی، نیمه تجربی یا مقطعی بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند.	این مرور سیستماتیک با هدف بررسی نقش کلسیم و ویتامین D در سندرم پیش از قاعدگی انجام شد. پایگاه های اطلاعاتی Web of EMBASE، PubMed، Science Direct، Scopus و Google Scholar به طور سیستماتیک جستجو شدند.	در مجموع ۲۸ مقاله واجد شرایط با کیفیت بالا مورد بررسی قرار گرفت. سطوح سرمی پایین کلسیم و ویتامین D در مرحله لوتئال چرخه قاعدگی باعث ایجاد یا تشدید علائم PMS شد. بنابراین تجویز مکمل های کلسیم و ویتامین D یا استفاده از رژیم غذایی غنی از این دو ماده می تواند سطح سرم را بازیابی کرده و علائم PMS را از بین ببرد یا کاهش دهد. مکمل کلسیم و ویتامین D به عنوان روشی ارزان، کم خطر، قابل قبول و در دسترس برای از بین بردن یا کاهش علائم PMS توصیه می شود.
رتالیکا براون و همکاران (۲۰۲۰) (۲۲)	کارآزمایی بالینی	زنان بالای ۱۸ سال با طول قاعدگی ۲۱-۳۵ روزه و با تشخیص PMS	مصرف ریزمغذی ها یا ویتامین B6 (به میزان ۸۰ میلی گرم در روز) روزانه پس از دوره اولیه چرخه قاعدگی، به مدت ۳ دوره قاعدگی	هر دو نوع درمان منجر به بهبود معنادار علائم سندرم پیش از قاعدگی شدند و میزان اثر نوع درمان ترکیبی ریز مغذی ها بیشتر بود.
وایت و همکاران (۱۹۹۹) (۲۴)	مرور سیستماتیک	مطالعات منتشر شده بر روی زنان مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی	بررسی سیستماتیک کارآزمایی های تصادفی کنترل شده منتشر شده و منتشر نشده در مورد اثربخشی ویتامین B6 در مدیریت سندرم پیش از قاعدگی	نتایج نه کارآزمایی منتشر شده شامل ۹۴۰ بیمار مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی وارد شدند. نسبت شانس نسبت به دارونما برای بهبود علائم کلی قبل از قاعدگی ۲/۳۲ (فاصله اطمینان ۹۵٪ ۲/۵۴-۱/۹۵) بود.
ظفری و همکاران (۲۰۱۴) (۳۴)	کارآزمایی بالینی	۲۰۰ نفر دانشجو با تشخیص شدت متوسط تا شدید سندرم پیش از قاعدگی	گروه ۱: ۱ گرم کلسیم در ۷ روز آخر چرخه به مدت ۳ دوره؛ گروه ۲: ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E روزانه به مدت ۳ دوره؛ گروه ۳: ۱ گرم کپسول روغن ماهی به مدت ۳ ماه؛ گروه ۴: روزانه ۴۰ میلی گرم ویتامین B6 به مدت ۳ ماه؛ گروه ۵: روزانه یک قرص دارونما به مدت ۳ ماه	شدت علائم جسمی، روحی و جسمی و روانی در بیمارانی که ویتامین های E و B6 و کلسیم، امگا-۳ و دارونما دریافت کرده بودند، کاهش یافت.

نویسنده/ سال/ رفرنس	نوع مطالعه	مشخصات شرکت کنندگان	روش انجام	یافته‌ها
لوندن و همکاران (۱۹۸۷) (۳۷)	کارآزمایی بالینی	۴۱ نفر با تشخیص سندرم پیش از قاعدگی	مصرف آلفاتوکوفرول ۴۰۰ واحد روزانه	بهبود قابل توجهی در علائم عاطفی و جسمی در افراد تحت درمان با آلفا توکوفرول مشاهده شد.
رازنرین و همکاران (۱۹۹۴) (۴۴)	مشاهده‌ای	۲۶ زن مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی و در گروه کنترل ۱۹ زن تأیید شدند.	بررسی سطح خونی منیزیم	کاهش سطح غلظت خونی منیزیم در زنان مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی
فاجینی و همکاران (۱۹۹۱) (۴۷)	کارآزمایی بالینی	۳۲ زن (۲۴-۳۹ سال) مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی	پس از ۲ ماه از ثبت اولیه، افراد به‌طور تصادفی به دو داروی پلاسبو یا Mg اختصاص داده شدند. در دو دوره بعدی، هر دو گروه Mg دریافت کردند. منیزیم پیرولیدون کربوکسیلیک اسید (۳۶۰ میلی گرم منیزیم) یا دارونما ۳ بار در روز، از روز پانزدهم چرخه قاعدگی تا شروع جریان قاعدگی تجویز شد.	نمره پرسشنامه "درد" در طول ماه دوم در هر دو گروه به‌طور قابل توجهی کاهش یافت. در حالی که درمان با Mg به‌طور قابل توجهی بر نمره کل پرسشنامه پریشانی تأثیر گذاشت. نتایج نشان داد که مکمل منیزیم می‌تواند یک درمان مؤثر برای علائم پیش از قاعدگی مربوط به تغییرات خلقی باشد.
گراناتا و همکاران (۲۰۰۷) (۴۸)	کارآزمایی بالینی	پس از یک دوره مشاهده ۳ ماهه، زنان ۱۸-۴۵ سال با چرخه قاعدگی منظم (از ۲۵-۳۵ روز) مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی وارد شدند.	در این مطالعه با ۲۵۰ میلی‌گرم منیزیم برای بهبود علائم در زنان مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی تجویز شد.	علائم PMS در طول درمان با منیزیم بهبود یافت. پس از ۳ ماه، میانگین کل نمره PMS به‌طور قابل توجهی پایین‌تر از قبل از درمان بود. قرص منیزیم به‌خوبی تحمل می‌شد و تنها عارضه جانبی مربوط به درمان سرگیجه گزارش شد (۱ بیمار)
والکر و همکاران (۱۹۹۸) (۴۹)	کارآزمایی بالینی	۳۸ نفر با تشخیص سندرم پیش از قاعدگی	مکمل Mg روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم (به‌عنوان MgO) یا دارونما به‌مدت دو چرخه قاعدگی تجویز شد.	در ماه دوم علائم PMS (افزایش وزن، تورم اندام‌ها، حساسیت به سینه، نفخ شکم) با مکمل Mg در مقایسه با دارونما کاهش بیشتری یافت.
فتحی‌زاده و همکاران (۲۰۱۰) (۵۰)	کارآزمایی بالینی	۱۵۰ نفر با تشخیص سندرم پیش از قاعدگی	شرکت‌کنندگان به‌طور تصادفی در دو گروه مداخله و یک گروه کنترل قرار گرفتند. Mg، Mg به‌علاوه ویتامین B ₆ و دارونما.	پس از مداخله، میانگین نمره سندرم پیش از قاعدگی در هر سه گروه به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. بیشترین کاهش در گروه Mg به‌علاوه ویتامین B ₆ و کمترین آن در گروه دارونما بود.
تیس جاکوب و همکاران (۱۹۹۸) (۵۱)	کارآزمایی بالینی	۴۶۶ نفر ۱۸-۴۵ سالگی	شرکت‌کنندگان به‌طور تصادفی برای دریافت ۱۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم در روز به شکل کربنات کلسیم یا دارونما برای ۳ چرخه قاعدگی تعیین شدند.	در چرخه سوم درمان، کلسیم به‌طور کلی منجر به کاهش ۴۸٪ نمرات کل علائم در مقایسه با کاهش ۳۰٪ دارونما شد.
شیری و همکاران (۲۰۱۶) (۵۲)	کارآزمایی بالینی	۶۴ نفر با تشخیص قطعی سندرم پیش از قاعدگی	مداخله به‌صورت تجویز کلسیم به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه به‌صورت خوراکی به‌مدت ۲ سیکل قاعدگی در گروه آزمون و تجویز دارونما در گروه کنترل بود.	تمام علائم جسمانی سندرم پیش از قاعدگی به جز کرامپ در سیکل اول پس از مصرف کلسیم کاهش معناداری یافت. همچنین تمام علائم جسمانی قبل از قاعدگی در دومین سیکل پس از مصرف کلسیم کاهش معناداری یافت.
سیاه بازی و همکاران (۲۰۱۷) (۵۸)	کارآزمایی بالینی	۱۴۲ نفر (۲۰-۳۵ ساله) با تشخیص سندرم پیش از قاعدگی	زنان گروه مداخله کپسول سولفات روی ۲۲۰ میلی‌گرم (حاوی ۵۰ میلی‌گرم روی) را از روز ۱۶ قاعدگی تا روز دوم چرخه بعدی دریافت کردند.	شیوع PMS متوسط تا شدید در گروه سولفات روی در طول دوره مطالعه به‌طور قابل توجهی کاهش یافت، اما در گروه شاهد این کاهش فقط در ماه اول مطالعه مشاهده شد. همچنین، روی نمرات جزء PSST را در طول دوره مطالعه بهبود بخشید. میانگین نمرات کیفیت زندگی در مؤلفه‌های جسمی و روانی در گروه مداخله روی به‌طور قابل توجهی بهبود یافت. با این حال، تفاوت‌ها فقط ۳ ماه پس از مداخله از نظر آماری معنی‌دار بود.
جعفری و همکاران (۲۰۲۰) (۵۷)	کارآزمایی بالینی	۶۰ نفر (۱۸-۳۰ سال) با تشخیص سندرم پیش از قاعدگی	۳۰ میلی‌گرم گلوکونات روی (گروه ۱؛ ۳۰ نفر) و/ یا دارونما (گروه ۲؛ ۳۰ نفر) به‌مدت ۱۲ هفته دریافت کردند.	پس از ۱۲ هفته مداخله، علائم جسمی و علائم روانی در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما به‌طور معنی‌داری کاهش یافت.
چونگ و همکار	مشاهده‌ای	۲۰ نفر (۱۰ نفر مبتلا به	۱۰ بیمار PMS و ۱۰ گروه کنترل در	در گروه شاهد، مقادیر روی بین فاز فولیکولار و فاز

نویسنده/ سال/ رفرنس	نوع مطالعه	مشخصات شرکت کنندگان	روش انجام	یافته‌ها
(۱۹۹۴) (۵۶)		سندرم پیش از قاعدگی	فواصل ۲ یا ۳ روزه طی سه چرخه قاعدگی آزمایش خون انجام دادند. روی و مس سرم اندازه‌گیری شد.	لوتئال تفاوت معنی‌داری نداشت. سطوح پایین روی در مرحله لوتئال در بیماران مبتلا به PMS در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد. سطوح مس در طول مرحله لوتئال در بیماران مبتلا به PMS در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بود.
شیری و همکار (۲۰۱۴) (۳۵)	کارآزمایی بالینی	۷۵ نفر با تشخیص سندرم پیش از قاعدگی	افراد در دو گروه دریافت‌کننده ویتامین E و دارونما قرار گرفتند. به گروه دریافت‌کننده ویتامین E در مدت ۷ روز قبل از قاعدگی، روزی یک عدد کپسول ۴۰۰ واحد ویتامین E داده شد و درمان به مدت ۲ ماه ادامه یافت. در گروه دریافت‌کننده دارونما نیز کپسول دارونما به همین شیوه داده شد.	میزان نمره درد در گروه مصرف‌کننده ویتامین E در مقایسه با گروه دارونما، به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود. دو گروه قبل از مصرف ویتامین E و دارونما از نظر شدت درد تفاوتی نداشتند.

الف) ویتامین‌ها

ویتامین D

گیرنده‌های ویتامین در بافت‌های تولید مثل وجود دارند و محتمل است که سطح پایین ویتامین D بافت، با چندین اختلال در سیستم تولیدمثل مانند منارک زودرس و فیبروم‌های رحمی مرتبط باشد (۱۲-۱۰). از سوی دیگر بین ویتامین D و کاهش تولید پروستاگلاندین ارتباط وجود دارد (۱۳). همچنین مطالعات نشان دادند که بین سطح آنتی‌مولرین هورمون (AMH¹) و ویتامین D ارتباط وجود دارد (۱۴)، لذا می‌توان مکانیسمی برای تأثیر ویتامین D بر عملکرد تخمدان و منظم بودن چرخه قاعدگی ارائه داد (۱۱). مطالعه فاطمی و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که غلظت سرمی این ویتامین در مبتلایان به سندرم به‌طور معناداری کمتر از غیر مبتلایان است، هرچند هر دو گروه مبتلا و غیرمبتلا دچار کمبود این ویتامین بودند (۱۵). مطالعه دادخواه و همکاران (۲۰۱۶) با بررسی اثر مصرف ویتامین D در مقایسه با پلاسبو تفاوتی را نشان داد، هرچند در هر دو گروه فوق شدت علائمشان به‌طور معناداری نسبت به قبل از درمان کاهش یافته بود (۱۶). به هر حال نتایج مطالعات سیستماتیک در زمینه اثر ویتامین D بر PMS متفاوت است و مطالعات بیشتری را می‌طلبد (۱۷، ۱۸).

ویتامین B₆

ویتامین B₆ از جمله ویتامین‌هایی است که از قدیم‌الایام جهت درمان علائم سندرم پیش از قاعدگی مورد استفاده بوده است. مطالعات نشان دادند که ریزمغذی‌ها مانند این ویتامین در درمان تعدادی از مشکلات روان‌شناختی مانند خلق‌وخوی کاهش یافته و اضطراب که با علائم PMS همراهند، دخیل هستند (۲۱-۱۹). در مطالعه رتالیک و همکاران (۲۰۲۰) که ۷۸ زن مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی وارد مطالعه شدند، به یک گروه از زنان روزانه ۸۰ میلی‌گرم ویتامین B₆ تجویز شد و گروه دیگر ریزمغذی ریبوفلاوین به میزان ۰/۸ میلی‌گرم روزانه برای ۳ سیکل متوالی دریافت کردند و با پرسشنامه ثبت علائم روزانه، شدت علائم قبل و بعد از درمان، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه مذکور اثربخشی این ویتامین در کنترل علائم سندرم پیش از قاعدگی را نشان داد، علاوه بر اینکه هیچ عارضه جدی گزارش نگردید (۲۲). در مطالعه شایان و همکاران (۲۰۱۹) که بر روی ۱۲۰ فرد مبتلا به سندرم از میان دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد، نمونه‌ها به‌طور تصادفی به سه گروه ۴۰ نفری تقسیم شدند. گروه اول روزانه ۲ عدد قرص ۴۰ میلی‌گرمی ویتامین B₆، گروه دوم کپسول روغن مغربی ۲ بار در روز و گروه سوم روزانه ۲ عدد دارونما از ۱۴ روز قبل از قاعدگی تا ۵ روز بعد از شروع آن، به‌مدت ۲ سیکل متوالی دریافت نمودند. شدت علائم، به‌وسیله فرم ثبت روزانه در پایان هر سیکل اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد که

¹ Anti-Mullerian Hormone

در مقایسه با دارونما، تنها گل مغربی توانست به‌طور معناداری شدت علائم سندرم را کاهش دهد. شایع‌ترین عارضه بعد از مصرف ویتامین، سردرد و خواب آلودگی بود که محققان آن را بسیار محدود گزارش دادند و نیز علت عدم اثربخشی ویتامین در این مطالعه را به دوز کمتر، نسبت به مطالعات دیگر که اثربخشی این ویتامین را گزارش داده بودند، ابراز کردند (۲۳). مطالعه مروری والکر و همکاران (۱۹۹۸) با بررسی ۹ مطالعه که به مقایسه ویتامین با پلاسبو پرداخته بودند، نشان داد که این ویتامین اثر مثبت در کاهش علائم سندرم دارد (۲۴). به‌نظر می‌رسد که این اثرات ویتامین بر روی خلق‌وخوی، با تقویت مسیرهای متابولیک، کاهش التهاب از طریق ارتقاء میکروبیوم سالم و بهبود عملکرد میتوکندری‌ها صورت می‌گیرد (۲۵-۲۸). ویتامین B₆ می‌تواند غشاء سلول‌ها را نیز جهت عبور منیزیم و افزایش منیزیم بین سلولی تحریک کند (۲۹).

روز آخر سیکل قاعدگی استفاده شد (۳۴). در مطالعه شبیری و همکار (۲۰۱۴) که با هدف تعیین تأثیر مصرف ویتامین E بر تسکین دردهای عضلانی قبل از قاعدگی انجام شد، به گروه دریافت‌کننده ویتامین E در مدت ۷ روز قبل از قاعدگی، روزی یک عدد کپسول ۴۰۰ واحدی ویتامین E داده شد و درمان به‌مدت ۲ ماه ادامه یافت. در گروه دریافت‌کننده دارونما نیز کپسول دارونما به‌همین شیوه داده شد. جهت تعیین شدت درد، قبل و بعد از مداخله، از خط‌کش دیداری درد استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین E در تسکین درد عضلانی مبتلایان به سندرم قبل از قاعدگی مؤثر است (۳۵). به‌هرحال نتایج درمان با این ویتامین در زمینه PMS با یکدیگر همخوانی ندارد که یکی از مهم‌ترین دلایل آن می‌تواند غیرهمخوان بودن مقدار ویتامین مصرفی باشد و نیاز به مطالعات بیشتر دارد (۱۶، ۳۸-۳۶).

ویتامین A

ویتامین A اثرات فیزیولوژیک متنوعی بر ارگان‌های بدن از قبیل سیستم تولیدمثل و سیستم ایمنی اعمال می‌کند (۳۹). ارتباط بین مکانیسم‌های التهابی و ویتامین‌های محلول در چربی (E، A) دانشمندان را بر

ویتامین E

سنتز زیاد و نابجای پروستاگلاندین، در پانوزنز اختلالات قاعدگی نقش دارد. برخی شواهد پیشنهادکننده این مطلب است که ویتامین E به‌دلیل داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود، می‌تواند از اکسیداسیون پیش‌سازهای پروستاگلاندین‌ها یعنی اسید آراشیدونیک جلوگیری کند و در نهایت مانع تولید پروستاگلاندین‌ها شود، لذا قادر به تنظیم و تولید پروستاگلاندین‌ها می‌باشد و با تأثیر بر ساخت پروستاگلاندین‌ها، بر علائم اختلالات قاعدگی (اعم از دیسمنوره یا سندرم پیش از قاعدگی) مؤثر است (۳۳-۳۰). در مطالعه ماندانا و همکار (۲۰۱۴) که از ویتامین E جهت درمان PMS استفاده شد، مصرف این ویتامین باعث کاهش علائم فیزیکی و روانی در مقایسه با دارونما شد. در این مطالعه از ویتامین E به‌مدت ۳ سیکل متوالی به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به‌مدت ۷ آن داشت که به بررسی ارتباط بین ویتامین A و اختلالات قاعدگی مانند دیسمنوره اولیه و PMS که فاکتورهای گوناگون التهابی در آنها دخیل هستند و حتی التهابات مزمن در نشانه‌های روانی PMS مانند افسردگی بپردازند (۴۰، ۴۱). نتایج مطالعه فرانکل و همکاران (۲۰۲۱) که با هدف تعیین ارتباط غلظت ویتامین‌ها (E، C، A) و مارکر اکسیداتیو استرس بر روی ۲۵۹ نفر از زنان ۱۸-۴۴ ساله انجام گرفت، نشان داد که ویتامین‌ها با شدت علائم سندرم پیش از قاعدگی مرتبط نبودند و فقط مارکر اکسیداتیو استرس با افسردگی مرتبط بود (۴۲). نتایج مطالعه بهرامی و همکاران (۲۰۲۰) در این زمینه نشان داد که غلظت سرمی ویتامین A با دیسمنوره اولیه و PMS ارتباط دارد، بدین شکل که افراد مبتلا به PMS نسبت به افراد سالم از غلظت کمتر ویتامین A برخوردار بودند. این مسأله دارای اهمیت فراوان است، زیرا با توجه به اثرات ویتامین A در بدن و به‌تبع آن بر اختلالات قاعدگی، نیاز به مطالعات بیشتر جهت تعیین اثر ویتامین A بر PMS احساس می‌شود تا این اثرات به‌درستی مشخص گردد (۴۳).

ب) املاح

منیزیم (Mg)

در زنان سنین باروری، به‌طور دوره‌ای سطح سرمی منیزیم تغییر می‌کند. سطح منیزیم در اریتروسیت‌ها و لکوسیت‌های زنان مبتلا به PMS پایین‌تر از زنان بدون علامت می‌باشد و از طریق دخالت در انقباض عروقی، اعمال عصبی-عضلانی و ثبات غشاء سلول، در فعالیت سروتونین و سنتز دوپامین و دیگر واسطه‌های عصبی مؤثر می‌باشد که به موجب آن در آرامش و رهایی از علائم نقش دارد (۴۴). کاهش جذب منیزیم باعث افزایش علائم PMS مانند درد و اختلالات خلقی می‌شود (۴۴، ۴۵). میزان منیزیم در زنانی که از PMS رنج می‌برند، پایین‌تر از زنان غیرمبتلا به این سندرم است. تأثیر مکمل منیزیم خالص در درمان علائم PMS در مطالعات مختلف تأیید شده است (۴۶، ۴۷). در مطالعه ای فاجینیتی و همکاران (۱۹۹۱) که بر روی زنان مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی انجام شد، با مصرف منیزیم به میزان ۳۶۰ میلی‌گرم در افراد مبتلا، بعد از ۲ ماه درمان شدت علائم کاهش یافت (۴۷). در مطالعه گراناتا و همکاران (۲۰۰۷) که منیزیم با مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه تجویز گردیده بود، کاهش شدت علائم سندرم مشاهده شد (۴۸). در مطالعه والکر و همکاران (۱۹۹۸) بعد از تجویز منیزیم به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۲ ماه، کاهش معنی‌داری در کاهش شدت علائم ناشی از احتباس آب به‌وجود آمد (۴۹). اما نتایج مطالعات نشان می‌دهد که ترکیب منیزیم با مواد دیگر مانند ویتامین B₆ می‌تواند نتایج بهتری را در درمان علائم سندرم داشته باشد. در مطالعه فتحی‌زاده و همکاران (۲۰۱۰) گروهی از مبتلایان، روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم منیزیم و گروه دیگر ۲۵۰ میلی‌گرم منیزیم به همراه ۴۰ میلی‌گرم ویتامین B₆ دریافت کردند که گروه دوم کاهش شدت علائم بیشتری در مقایسه با گروه اول داشتند (۵۰).

کلسیم (Ca)

آزمایش‌های علمی در زمینه ارتباط بین میزان کلسیم و سندرم پیش از قاعدگی نشان می‌دهند که سطح

پلاسمایی کلسیم در فاز لوتئال، میان افراد مبتلا پایین‌تر است (۱۸). کمبود کلسیم باعث عصبانیت، تحریک‌پذیری و مانیا می‌گردد. این ماده غذایی از طریق تأثیر بر روی متابولیسم مونوآمین‌ها، بی‌نظمی سروتونرژیک را برگشت داده و اساس بیوشیمیایی درمان را فراهم می‌کند. کلسیم باعث بهبود علائمی مانند بی‌قراری، افسردگی، نگرانی، مشکلات اجتماعی، سردرد و کرامپ‌های عضلانی می‌شود. همچنین بر روی خلق منفی، احتباس آب، میل به غذا و درد مؤثر است. سندرم پیش از قاعدگی می‌تواند با دیگر اختلالات مربوط به جذب غیرکافی کلسیم، مانند استئوپروز همراه باشد (۵۱). در مطالعه ماندانا و همکار (۲۰۱۴) به مبتلایان سندرم پیش از قاعدگی، روزانه ۱ گرم کلسیم به‌مدت ۷ روز انتهایی سیکل قاعدگی تجویز شد که منجر به کاهش شدت علائم سندرم پیش از قاعدگی نسبت به قبل از درمان گردید (۳۴). در مطالعه شبیری و همکاران (۲۰۱۶) که بر روی ۶۴ نفر از دانشجویان دختر مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی در دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد، ابزار گردآوری داده‌های سندرم، فرم استاندارد تشخیص موقت سندرم پیش از قاعدگی و چک‌لیست ثبت روزانه علائم آن بود. نمونه‌ها به دو گروه دارونما و گروه دریافت‌کننده کلسیم تقسیم شدند. ۳۲ نفر در گروه کلسیم روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی به‌مدت ۲ سیکل ۳ روز قبل از شروع و ۳ روز ابتدای قاعدگی دریافت کردند. ۳۲ نفر دیگر در گروه دارونما به همان ظاهر و روش کلسیم، دارونما دریافت نمودند. پرسشنامه‌ها در ۳ نوبت قبل از مداخله، پایان ماه اول و ماه دوم پس از مداخله، توسط نمونه‌ها تکمیل شد. نتایج مطالعه نشان داد که مصرف کلسیم باعث کاهش تمام علائم جسمانی سندرم پیش از قاعدگی می‌شود (۵۲).

روی (Zn)

نقش روی در تغذیه انسان و در دستگاه تولیدمثل توجه قابل ملاحظه‌ای را به خود جلب کرده است. کمبود روی باعث بدخوابی، بی‌خوابی، ترس از نور، اختلالات عصبی، نازک شدن موی سر، ریزش مو، ابتلاء مکرر به عفونت، ناهنجاری‌های پوست نظیر آکنه، درماتیت،

وجود نقاط سفیدرنگ در بستر ناخن انگشتان، کاهش اشتها، اسهال و افسردگی می‌شود (۵۵-۵۳). میزان سطح روی در افراد مبتلا به PMS در فاز لوتفال، کمتر از گروه غیرمبتلا می‌باشد (۵۶). در مطالعه جعفری و همکاران (۲۰۲۰) که بر روی ۶۰ نفر از زنان مبتلا به PMS انجام شد، مصرف روی به میزان ۳۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۲ هفته، علائم جسمی و روانی مبتلایان را نسبت به گروه دارونما بهبود بخشید (۵۷). در مطالعه سیاهبازی و همکاران (۲۰۱۷) که با هدف تعیین اثر روی بر علائم سندرم پیش از قاعدگی بر روی ۱۴۲ نفر از زنان ۳۵-۲۰ سال انجام شد، زنان مبتلا در گروه مداخله کپسول ۲۲۰ میلی‌گرم (حاوی ۵۰ میلی‌گرم سولفات روی) را از روز ۱۶ قاعدگی تا روز دوم چرخه بعدی دریافت کردند و در گروه کنترل ساکارز دقیقاً به همان اندازه و شکل روی دریافت شد. نتایج مطالعه حاکی از کاهش چشم‌گیر علائم و بهبود کیفیت زندگی در گروه مداخله بود (۵۸).

بحث

سلامتی در سال‌های اخیر، یکی از اولویت‌های حقوق زنان به‌شمار می‌آید، زیرا علاوه بر نقش عاطفی زنان در خانواده، مسئولیت‌های شغلی و اجتماعی آنان در جامعه پررنگ‌تر شده است (۵۹). سندرم پیش از قاعدگی، یکی از شایع‌ترین اختلالات سنین باروری به‌ویژه در ایران است که زندگی زنان را به میزان قابل توجهی مختل می‌سازد. این سندرم در تمام فرهنگ‌ها وجود داشته و شیوع بالایی در زنان سنین باروری دارد و دارای اثرات گوناگون بر موقعیت‌های اقتصادی، اجتماعی و شغلی زنان می‌باشد. این سندرم به‌طور دوره‌ای در زنان سنین باروری اتفاق می‌افتد و روند زندگی عادی زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و منجر به کاهش کیفیت زندگی آنان می‌شود (۱، ۸)، لذا شناخت عوامل اثرگذار بر این سندرم از اهمیت به‌سزایی برخوردار است. بر اساس مطالعات انجام شده، از آنجایی که این سندرم چندعاملی شناخته شده است، ولی عوامل مختلف تأثیرگذار بر شدت علائم مانند نوسانات هورمونی، اختلالات یا کمبودهای مواد مغذی، املاح و

ویتامین‌ها، چاقی و عوامل محیطی مانند استرس در مطالعات مورد اشاره قرار گرفته است. به هر حال هنوز هیچ اتیولوژی به‌عنوان علت اصلی این سندرم شناخته نشده است (۶۰). مطالعات بیشتر در زمینه عوامل تأثیرگذار بر شدت علائم این سندرم که ما را در شناخت این عوامل در جهت بکارگیری روش‌های مناسب برای کنترل این علائم (که کیفیت زندگی زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد) یاری دهد، از ارزش والایی برخوردار است، زیرا ما را رهنمون به روش‌هایی برای کنترل علائم می‌کند که نه تنها اثرات سوء در درمان علائم این سندرم نداشته باشد، بلکه مبتلایان بتوانند از اثرات سودمند این روش‌ها بهره‌مند گردند. نتایج این مطالعه مروری نشان داد که برخی ویتامین‌ها و املاح بر کاهش شدت علائم سندرم پیش از قاعدگی مؤثر هستند. در سراسر جهان، زنان از کمبود یا دریافت ناکافی برخی از انواع ریزمغذی‌ها رنج می‌برند. این در حالی است که املاح و ویتامین‌ها برای حفظ عملکرد فیزیولوژیکی بدن ضروری هستند، لذا کمبود ریزمغذی‌ها می‌تواند طیف گسترده‌ای از آثار منفی را بر سلامت هر فرد داشته باشد (۶۱، ۶۲). از جمله این مواد، ویتامین D است که در مجموع، نتایج مطالعات نشان می‌دهد هرچند میزان آن در مبتلایان به این سندرم کمتر از افراد غیرمبتلاست، ولی اثر مصرف آن بر کاهش شدت علائم در مطالعات متناقض است و حصول نتیجه درباره آن نیازمند مطالعات بیشتر است (۱۷). اثر ویتامین B₆ بر کاهش علائم سندرم پیش از قاعدگی در مطالعات به اثبات رسیده است، به‌خصوص در بالابردن خلق‌وخوی افراد مؤثر است (۲۲). اثرات ویتامین E در مطالعات مختلف جهت کنترل و کاهش علائم اختلالات قاعدگی اعم از دیسمنوره یا سندرم قبل از قاعدگی مورد بررسی قرار گرفته است، ولی نتایج درمان با این ویتامین در زمینه PMS با یکدیگر همخوانی ندارد که یکی از مهم‌ترین دلایل آن می‌تواند غیرهمخوان بودن مقدار ویتامین مصرفی باشد و نیاز به مطالعات بیشتر کاملاً محسوس است (۱۶، ۳۸-۳۶). با توجه به اثرات فیزیولوژیک متنوعی که ویتامین A بر ارگان‌های بدن از قبیل سیستم تولیدمثل و سیستم

ایمنی اعمال می‌کند، لذا تعیین اثرات آن بر اختلالات قاعدگی مانند PMS، نیازمند مطالعات بیشتر است تا اثرات آن به درستی مشخص گردد، به‌خصوص که غلظت این ویتامین در افراد مبتلا کمتر از غیر مبتلایان گزارش شده است (۳۹، ۴۳). از آنجایی که کاهش جذب منیزیم باعث افزایش علائم PMS مانند درد و اختلالات خلقی می‌شود و میزان منیزیم در زنانی که از PMS رنج می‌برند، پایین‌تر از زنان غیرمبتلا به این سندرم است، نتایج بررسی مطالعات در زمینه تأثیر مکمل منیزیم در درمان علائم PMS مؤید اثر آن بر کاهش شدت علائم این سندرم است (۴۷-۴۴). میزان روی و کلسیم در زنان مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی نسبت به غیر مبتلایان در طی فاز لوتئال پایین‌تر است (۱۸). این نتیجه باعث شد که مطالعه در زمینه اثر درمانی کلسیم و روی بر روی کاهش علائم سندرم انجام شده و اثربخشی آنها را نشان دهد (۳۴، ۵۷).

به‌طورکلی شواهد حاکی از این است که برخی رویکردهای طب مکمل از جمله تغذیه با مواد مغذی می‌تواند نقش مهمی در کنترل علائم سندرم پیش از قاعدگی داشته باشد (۶۳). وجود نتایج گوناگون در برخی مطالعات می‌تواند به دلیل روش‌های گوناگون انجام مطالعه اعم از نحوه و مدت زمان مصرف و عدم وجود گروه کنترل باشد. عدم تعیین دوز مناسب املاح یا ویتامین‌ها نیز از دیگر مواردی است که می‌تواند نتایج را تحت تأثیر قرار دهد. تعیین دوز مناسب می‌تواند در اثربخشی درمان بسیار مهم باشد، لذا پیشنهاد می‌گردد که کارآزمایی‌های بالینی معتبر به‌عمل آید تا با تعیین دوز اثرگذار و وجود گروه کنترل، با حجم نمونه قابل قبول، بتواند اثرات این مواد مغذی را به‌درستی نشان دهد تا منجر به بهره‌مندی از اثرات مفید آنان شود. نکته دیگری که باید مورد توجه قرار گیرد، این است که

در مطالعات قبلی، عارضه جدی در مصرف این مواد گزارش نشده است که این خود از نقاط قوت این درمان‌ها است. از محدودیت‌های این مطالعه این بود که مطالعات به زبان‌های دیگر، به غیر از فارسی یا انگلیسی خارج شدند. البته با توجه به‌روش مطالعه که یک مطالعه مرور نقلی است، الزام آوردن تمامی مقالات در یک حیطه مشخص نمی‌باشد. به‌علاوه در روش کار ذکر گردیده است که تنها مطالعات به زبان فارسی و انگلیسی وارد شده‌اند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نقلی با انجام ادغام مطالعات، به‌منظور تجمیع نتایج آنان، زمینه شناسایی چالش‌های موجود در این زمینه را فراهم کرد ضمن آن که در مجموع از نتایج مطالعات استخراج می‌گردد که اثربخشی برخی از ویتامین‌ها و املاح، شامل E، D، B₆ و املاحی مانند منیزیم، کلسیم و روی را که خود از منافع و مزایایی نیز در مقوله سلامت، به‌خصوص سلامت زنان برخوردارند، بر کاهش شدت علائم سندرم پیش از قاعدگی که یکی از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین علائم در زنان سنین باروری است، نشان داد. امید آن می‌رود که با به‌کارگیری مواد مغذی شامل ویتامین‌ها و املاح، که در این مقاله به معرفی آنها پرداخته شد، در کنترل علائم سندرم پیش از قاعدگی، قدمی با ارزش در جهت ارتقاء سلامت و کیفیت زندگی زنان مبتلا که قشر وسیعی از زنان سنین باروری را شامل می‌شود؛ برداشته شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که امکانات انجام این مطالعه را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

1. Kaye SL. An Overview of Premenstrual Voice Syndrome: Definition, Treatment, and Future Trajectories. *Medical problems of performing artists* 2020; 35(1):59-65.
2. Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-based survey. *Journal of Women's Health* 2009; 18(1):31-9.
3. Zendehelel M, Elyasi F. Biopsychosocial etiology of premenstrual syndrome: A narrative review. *Journal of family medicine and primary care* 2018; 7(2):346.
4. World Health Organization Adds Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) Into The ICD-11; 2019.
5. Isgin-Atici K, Buyuktuncer Z, Akgül S, Kanbur N. Adolescents with premenstrual syndrome: not only what you eat but also how you eat matters!. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2018; 31(11):1231-9.
6. Hacker Moor. *Premenstrual syndrome*. 2nd ed. Sanders Company; 1994. p.1011-15.
7. Proctor M, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001(2).
8. Direkvand Moghadam A, Kaikhavani S, Sayehmiri K. The worldwide prevalence of premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(65):8-17.
9. Farahmand M, Ramezani Tehrani F, Khalili D, Amin G, Negarandeh R. Factors associated with the severity of premenstrual syndrome among Iranian college students. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2017; 43(11):1726-31.
10. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSOI* 2004; 11(5):263-71.
11. Luk J, Torrealday S, Neal Perry G, Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. *Human reproduction* 2012; 27(10):3015-27.
12. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and risk of uterine fibroids. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2013; 24(3):447.
13. Lasco A, Catalano A, Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of internal medicine* 2012; 172(4):366-7.
14. Malloy PJ, Peng L, Wang J, Feldman D. Interaction of the vitamin D receptor with a vitamin D response element in the Mullerian-inhibiting substance (MIS) promoter: regulation of MIS expression by calcitriol in prostate cancer cells. *Endocrinology* 2009; 150(4):1580-7.
15. Fatemi M, Allahdadian M, Bahadorani M. Comparison of serum level of some trace elements and vitamin D between patients with premenstrual syndrome and normal controls: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2019; 17(9):647.
16. Dadkhah H, Ebrahimi E, Fathizadeh N. Evaluating the effects of vitamin D and vitamin E supplement on premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, controlled trial. *Iranian journal of nursing and midwifery research* 2016; 21(2):159.
17. Bahrami A, Bahrami-Taghanaki H, Afkhamizadeh M, Avan A, Mazloum Khorasani Z, Esmaeili H, et al. Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018; 38(7):989-95.
18. Abdi F, Ozgoli G, Rahnamaie FS. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. *Obstetrics & gynecology science* 2019; 62(2):73-86.
19. Rucklidge JJ, Eggleston MJ, Johnstone JM, Darling K, Frampton CM. Vitamin-mineral treatment improves aggression and emotional regulation in children with ADHD: a fully blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2018; 59(3):232-46.
20. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, Boggis A. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 2014; 204(4):306-15.
21. Sole EJ, Rucklidge JJ, Blampied NM. Anxiety and stress in children following an earthquake: Clinically beneficial effects of treatment with micronutrients. *Journal of child and family studies* 2017; 26(5):1422-31.
22. Retallick-Brown H, Blampied N, Rucklidge JJ. A pilot randomized treatment-controlled trial comparing vitamin B6 with broad-spectrum micronutrients for premenstrual syndrome. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2020; 26(2):88-97.
23. Shayan A, Ahmadiania H, Masoumi SZ, Shobeiri F, Moradkhani S, Sourinezhad H. The Effect of Evening Primrose and vitamin B6 on premenstrual syndrome: a randomized clinical trial. *T Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 21(12):37-48.
24. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PS. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *Bmj* 1999; 318(7195):1375-81.
25. Houghton SC, Manson JE, Whitcomb BW, Hankinson SE, Troy LM, Bigelow C, et al. Intake of dietary fat and fat subtypes and risk of premenstrual syndrome in the Nurses' Health Study II. *British Journal of Nutrition* 2017; 118(10):849-57.

26. Stevens AJ, Purcell RV, Darling KA, Eggleston MJ, Kennedy MA, Rucklidge JJ. Human gut microbiome changes during a 10 week randomised control trial for micronutrient supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Scientific reports* 2019; 9(1):1-12.
27. Gardner A, Boles RG. Is a "mitochondrial psychiatry" in the future? A review. *Current Psychiatry Reviews* 2005; 1(3):255-71.
28. Kaplan BJ, Rucklidge JJ, Romijn A, McLeod K. The emerging field of nutritional mental health: Inflammation, the microbiome, oxidative stress, and mitochondrial function. *Clinical Psychological Science* 2015; 3(6):964-80.
29. Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *Journal of the American College of Nutrition* 2000; 19(1):3-12.
30. Farahmand M, Zahediasl S, Abbaspour Z, Rasekh A. Comparison of the effects of vitamin E and ibuprofen on the severity of primary dysmenorrheal. *Physiology And Pharmacology* 2006; 9(2):139-142
31. Derman O, Kanbur NÖ, Tokur TE, Kutluk T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 116(2):201-6.
32. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005; 112(4):466-9.
33. Rasekh A, Farahmand M, Zahedi Asl S, Abbaspour Z. Effects of vitamin E and Ibuprofen on amount, duration and interval of menstruation period bleeding in primary dysmenorrheal. *Article in Persian]. Kowsar Med J* 2009; 14(1):49-52.
34. Mandana Z, Azar A. Comparison of the effect of vit E, vitB6, calcium and omega-3 on the treatment of premenstrual syndrome: a clinical randomized trial. *Annual Research & Review in Biology* 2014; 1141-9.
35. Shobeiri F, Jenabi E. The effects of vitamin E on muscular pain reduction in students affected by premenstrual syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(96):1-5.
36. Johnson SR. Clinician's approach to the diagnosis and management of premenstrual syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology* 1992; 35(3):637-57.
37. London RS, Murphy L, Kitlowski KE, Reynolds MA. Efficacy of alpha-tocopherol in the treatment of the premenstrual syndrome. *The Journal of reproductive medicine* 1987; 32(6):400-4.
38. Dolatian M, Montazeri SH, Velaei N, Ahmadi M. Comparative effects of vitamin B6 and vitamin E on symptoms of premenstrual syndrome. *J Zanzan Univ Med Sci* 2002; 37:5-10.
39. Chen GD, Zhu YY, Cao Y, Liu J, Shi WQ, Liu ZM, et al. Association of dietary consumption and serum levels of vitamin A and β -carotene with bone mineral density in Chinese adults. *Bone* 2015; 79:110-5.
40. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation--a role for the immune system. *Clinical endocrinology* 2001; 55(6):701-10.
41. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry* 2009; 65(9):732-41.
42. Frankel RA, Michels KA, Kim K, Kuhr DL, Omosigho UR, Wactawski-Wende J, et al. Serum antioxidant vitamin concentrations and oxidative stress markers associated with symptoms and severity of premenstrual syndrome: a prospective cohort study. *BMC women's health* 2021; 21(1):1-11.
43. Bahrami A, Bahrami-Taghanaki H, Khorasanchi Z, Timar A, Jaberi N, Azaryan E, et al. Menstrual problems in adolescence: relationship to serum vitamins A and E, and systemic inflammation. *Archives of gynecology and obstetrics* 2020; 301(1):189-97.
44. Rosenstein DL, Elin RJ, Hosseini JM, Grover G, Rubinow DR. Magnesium measures across the menstrual cycle in premenstrual syndrome. *Biological psychiatry* 1994; 35(8):557-61.
45. De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *Journal of women's health & gender-based medicine* 2000; 9(2):131-9.
46. Salamat S, Ismail KM, O'Brien S. Premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2008; 18(2):29-32.
47. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni LO, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstetrics and Gynecology* 1991; 78(2):177-81.
48. Quaranta S, Buscaglia MA, Meroni MG, Colombo E, Cella S. Pilot study of the efficacy and safety of a modified-release magnesium 250mg tablet (Sincromag®) for the treatment of premenstrual syndrome. *Clinical drug investigation* 2007; 27(1):51-8.
49. Walker AF, De Souza MC, Vickers MF, Abeyasekera S, Collins ML, Trinca LA. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *Journal of women's health* 1998; 7(9):1157-65.
50. Fathizadeh N, Ebrahimi E, Valiani M, Tavakoli N, Yar MH. Evaluating the effect of magnesium and magnesium plus vitamin B6 supplement on the severity of premenstrual syndrome. *Iranian journal of nursing and midwifery research* 2010; 15(Suppl1):401.
51. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J, Premenstrual Syndrome Study Group. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998; 179(2):444-52.
52. Shobeiri F, Ezzati Arasteh F, Ebrahimi R, Nazari M. Effect of calcium on physical symptoms of premenstrual syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(1.2):1-8.
53. Sowa-Kućma M, Legutko B, Szewczyk B, Novak K, Znojek P, Poleszak E, et al. Antidepressant-like activity of zinc: further behavioral and molecular evidence. *Journal of neural transmission* 2008; 115(12):1621-8.

54. Levenson CW. Zinc: the new antidepressant?. *Nutrition reviews* 2006; 64(1):39-42.
55. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2006; 20(1):3-18.
56. Chuong CJ, Dawson EB. Zinc and copper levels in premenstrual syndrome. *Fertility and sterility* 1994; 62(2):313-20.
57. Jafari F, Amani R, Tarrahi MJ. Effect of zinc supplementation on physical and psychological symptoms, biomarkers of inflammation, oxidative stress, and brain-derived neurotrophic factor in young women with premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological trace element research* 2020; 194(1):89-95.
58. Siahbazi S, Behboudi-Gandevani S, Moghaddam-Banaem L, Montazeri A. Effect of zinc sulfate supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: Clinical randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2017; 43(5):887-94.
59. Yarcheski A, Mahon NE, Yarcheski TJ. Anger in early adolescent boys and girls with health manifestations. *Nursing research* 2002; 51(4):229-36.
60. Milewicz A, Jedrzejuk D. Premenstrual syndrome: from etiology to treatment. *Maturitas* 2006; 55:S47-54.
61. Bailey RL, West Jr KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2015; 66(Suppl. 2):22-33.
62. Bartley KA, Underwood BA, Deckelbaum RJ. A life cycle micronutrient perspective for women's health. *The American journal of clinical nutrition* 2005; 81(5):1188S-93S.
63. Sepehrirad M, Bahrami H, Noras M. The role of complementary medicine in control of premenstrual syndrome evidence based (Regular Review Study). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(24):11-22.