

## تأثیر مصرف کلسیم به تنهایی و ترکیب آن با منیزیوم بر شدت نشانه‌های قاعدگی در مبتلایان به دیسمنوره اولیه

دکتر سکینه محمدعلیزاده چرندابی (PhD)<sup>۱</sup> - دکتر مژگان میرغفوروند (PhD)<sup>۱</sup> - دکتر یوسف جوادزاده (PhD)<sup>۲</sup> - سلیمه نظامی‌وند چگینی (MSc)<sup>۱</sup>  
\*نویسنده مسؤول: گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

پست الکترونیک: Nezamivandsalime@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۱۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۹۲/۰۵/۰۷

### چکیده

مقدمه: شواهدی در زمینه تأثیر کلسیم و منیزیوم بر نشانه‌های قاعدگی وجود دارد. با وجود این، جهت به کارگیری آن‌ها در بالین، انجام کارآزمایی‌های بیشتر با رعایت کامل اصول علمی مورد نیاز است.

هدف: تعیین تأثیر مصرف ترکیب کلسیم و منیزیوم و کلسیم به تنهایی بر شدت نشانه‌های قاعدگی در دانشجویان مبتلا به دیسمنوره

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی سه‌سوکور، ۶۳ دانشجوی ساکن در خوابگاه‌های علوم پزشکی و غیر پزشکی شهر تبریز با درد قاعدگی متوسط یا شدید انتخاب و به‌طور تصادفی در ۲ گروه مداخله و یک گروه کنترل (مصرف کننده ۶۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم، به تنهایی یا همراه با ۳۰۰ میلی‌گرم منیزیوم استارات یا پلاسبو از روز ۱۵ سیکل قاعدگی تا زمان برطرف شدن درد قاعدگی در سیکل بعدی) قرار گرفتند. شرکت کنندگان، شدت نشانه‌های قاعدگی خود (کرامپ، سردرد، کمردرد، یابرد، افسردگی، درد عمومی و درد شکم) را از دو روز قبل و دو روز بعد از شروع خونریزی ماهیانه، طی ۴ سیکل متوالی (۲ سیکل قبل و ۲ سیکل بعد از شروع مداخله) و با استفاده از مقیاس شدت نشانه‌های قاعدگی گزارش کردند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه و ANCOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: طی مداخله، میانگین نمره کلی و نیز نمرات تمامی نشانه‌های قاعدگی (بعد از تعدیل اثر نمره پایه) در گروه مصرف کننده کلسیم-منیزیوم و کلسیم به تنهایی نسبت به گروه پلاسبو، به طور معنی‌داری، پایین‌تر بود ( $p=0/012$  در مورد درد عمومی و  $p<0/001$  در مورد سایر نشانه‌ها). میزان تأثیر (d کوهن) ترکیب کلسیم و منیزیوم و کلسیم به تنهایی بر نمره کلی به ترتیب ۱/۶۹ و ۱/۴۶ بود (تأثیر بالای این مداخلات). به جز درد شکمی که شدت آن در گروه مصرف کننده قرص ترکیبی کمتر بود ( $p=0/03$ ), در مورد سایر نشانه‌ها بین دو گروه مداخله، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد. هیچ‌گونه عارضه جانبی گزارش نشد.

نتیجه‌گیری: هم ترکیب کلسیم با منیزیوم و هم کلسیم به تنهایی توانست شدت نشانه‌های قاعدگی را در افراد مبتلا به دیسمنوره اولیه متوسط و شدید کاهش دهد.

کلید واژه‌ها: دیسمنوره / قاعدگی / کلسیم / منیزیوم

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و دوم، ویژه‌نامه بهداشت محیط، صفحات: ۹۲-۸۳

### مقدمه

تخمین زده شده‌است (۳). اتیولوژی واحدی برای دیسمنوره اولیه شناخته نشده است، اما در این زمینه، نظریه ساخت و ترشح بیش از حد پروستاگلاندین‌ها، بیش از سایر علل، مورد تأیید قرار گرفته‌است (۲).

ارتباط مستقیمی بین افزایش سطوح پروستاگلاندین‌ها و شدت دیسمنوره دیده شده‌است. بنابراین، افزایش پروستاگلاندین‌ها می‌تواند توجیه‌گر تحریک انقباضات رحمی و ایجاد دیسمنوره اولیه و اکثر نشانه‌های آن باشد. پس احتمال می‌رود با کاهش پروستاگلاندین‌ها بتوان شدت دیسمنوره و نشانه‌های همراه شونده با آن را کاهش داد (۴).

در مطالعه‌ای نشان داده شد که میزان سرمی پروستاگلاندین در

دیسمنوره اولیه به قاعدگی توأم با درد اطلاق می‌شود که در غیاب بیماری قابل اثبات لگنی رخ می‌دهد و یکی از شایع‌ترین شکایات طب زنان محسوب می‌شود. دیسمنوره اولیه اغلب طی ۱ تا ۲ سال بعد از منارک آغاز شده و معمولاً اندکی قبل از شروع خونریزی قاعدگی شروع می‌شود و ۷۲-۱۲ ساعت به طول می‌انجامد. این درد عمدتاً ماهیت کرامپی داشته و در بخش تحتانی شکم حس شده و به قسمت داخلی ران‌ها تیر می‌کشد (۱).

دیسمنوره اولیه غالباً با سردرد، اسهال، خستگی، عصبانیت، تحریک‌پذیری، افسردگی، بی‌خوابی و یک حس عمومی ناخوشی همراه است (۲) و شیوع آن بین ۵۰ تا ۹۰ درصد

۱. گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران ۸۳

(کاهش به حداقل ۱۸/۷)، انحراف میانگین ۵/۵،  $\alpha=0/05$  و  $\beta=0/20$ ، در هر گروه ۱۸ نفر محاسبه گردید که با در نظر گرفتن احتمال افت ۱۵ درصدی، برای هر کدام از گروه‌ها ۲۱ نفر در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: داشتن قاعدگی‌های منظم، داشتن شکایت از نشانه‌های قاعدگی، ابتلا به دیسمنوره اولیه متوسط یا شدید (نمره Visual Analog Scale ۵ یا بالاتر)، نداشتن شرح حال مشخصی از بیماری‌های مزمن، مجرد بودن، عدم استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی.

ابزار گردآوری داده‌ها شامل پرسش‌نامه دموگرافیک و مقیاس شدت نشانه‌های قاعدگی بود. این مقیاس، شامل ۸ بیانیه (کرامپ، سردرد، کمردرد، پادرد، افسردگی، تحریک‌پذیری، درد عمومی، درد شکم) است که شدت هر نشانه از صفر تا پنج، امتیازبندی شده است. جهت تعیین اعتبار یا روایی علمی ابزار گردآوری داده‌ها، از روش اعتبار محتوا و جهت کسب اعتماد علمی آن، از روش آزمون مجدد استفاده شد. مقیاس شدت نشانه‌های قاعدگی، توسط ۱۰ نفر از نمونه‌های مورد پژوهش در یک دوره قاعدگی تکمیل و در دوره قاعدگی بعدی، مجدداً این عمل تکرار شد و ضریب پایایی پرسش‌نامه‌ها بر اساس IntraClass Correlation (ICC) Coefficient ( $r=0/81$ ) تعیین گردید.

برای نمونه‌گیری، نخست از بین افراد دارای معیارهای ورود به مطالعه که به شرکت در مطالعه تمایل داشتند، تعداد ۸۰ نفر به صورت در دسترس انتخاب شدند. اهداف مطالعه برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید. این افراد، ابتدا طی دو سیکل متوالی، پرسش‌نامه مربوط به شدت نشانه‌های قاعدگی را تکمیل کردند. سپس از بین آن‌ها، ۶۳ نفر که همکاری خوبی داشته، فرم‌های مربوطه را دقیقاً مطابق دستورالعمل به‌طور کامل تکمیل کرده، متمایل به ادامه شرکت در طرح بودند، انتخاب شدند. سپس با استفاده از اعداد تصادفی کامپیوتری از طریق بلوک‌بندی ۶ و ۹ تایی با نسبت تخصیص ۱:۱:۱ در گروه‌های دریافت‌کننده قرص‌های ترکیب کلسیم و منیزیم، قرص‌های کلسیم به تنهایی و پلاسبو قرار داده شدند. قرص‌ها زیر نظر مستقیم استاد داروساز در آزمایشگاه فیزیکو شیمیایی دانشکده داروسازی تبریز ساخته

خون افراد مصرف‌کننده منیزیم کاهش می‌یابد (۵). از این رو، احتمال می‌رود منیزیم بتواند با کاهش پروستاگلاندین، سبب کاهش شدت درد قاعدگی و نشانه‌های همراه شونده با آن شود. علاوه بر آن، منیزیم سبب تنظیم ورود کلسیم به داخل سلول می‌شود که به عنوان آنتاگونیست فیزیولوژیک کلسیم عمل می‌کند (۶). همچنین منیزیم آنتاگونیست رسپتوران متیل‌دی‌اسپاراتات (NMDA) است (۷) که از این طریق نیز ممکن است در پیشگیری و درمان درد موثر باشد. ارتباط بین وضعیت کلسیم و سیکل قاعدگی نیز، از دیرباز توجه محققین را به خود جلب کرده است، همچنین نشان داده شده است که اختلال در تنظیم کلسیم، می‌تواند زمینه‌ساز بروز و تشدید شدت نشانه‌های سندرم پیش از قاعدگی از جمله دردها باشد (۸). از آنجایی که غلظت سرمی کلسیم و منیزیم در فاز لوتئال پایین می‌آید (۹ و ۱۰)، به نظر می‌رسد با تجویز مکمل آن‌ها بتوان از شدت درد قاعدگی و مشکلات ناشی از آن جلوگیری کرد. با توجه به فقدان شواهد کافی در این زمینه، این مطالعه با هدف تعیین تاثیر ترکیب کلسیم - منیزیم و کلسیم به تنهایی بر شدت نشانه‌های همراه شونده با قاعدگی در افراد مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی کنترل شده سه‌سوکور در سال ۱۳۹۱ بر روی دختران دانشجوی ساکن در دو خوابگاه علوم پزشکی و یک خوابگاه غیرپزشکی شهر تبریز انجام گرفت. علت انتخاب دانشجویان خوابگاهی برای مطالعه، دسترسی آسان‌تر به نمونه‌ها و امکان ترغیب بهتر آن‌ها جهت همکاری بهتر در طی چهار ماه مطالعه بود. همچنین، کلیه دانشجویان دارای شرایط تقریباً یکسان از نظر دریافت مواد غذایی بودند. بنابراین، علاوه بر تصادفی‌سازی، یکسان بودن نسبی وضعیت تغذیه افراد نیز می‌توانست اثر مداخله‌گر احتمالی این متغیر را کنترل نماید.

حجم نمونه بر اساس اطلاعات موجود در مطالعه مشابه انجام شده (۱۱) و با استفاده از نرم‌افزار G-power و با در نظر گرفتن میانگین نمره شدت نشانه‌های قاعدگی قبل از مداخله (۲۳/۴) و کاهش حداقل ۲۰ درصدی در اثر مداخله

شدت نشانه‌های قاعدگی قبل از مداخله و دو سیکل بعد از شروع مداخله، به‌عنوان شدت نشانه‌های قاعدگی بعد از مداخله، برای هر فرد در نظر گرفته شد. برای توصیف مشخصات دموگرافیک مشارکت‌کنندگان و شدت نشانه‌های قاعدگی از تعداد، درصد، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای بررسی هم‌گونی گروه‌ها از نظر مشخصات کیفی، از آزمون مجذور کای و از نظر مشخصات کمی از جمله امتیازات شدت نشانه‌های قاعدگی قبل از مداخله، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و جهت مقایسه دو به دو گروه‌ها از نظر متغیرهای کمی، از آزمون (Post Hoc Sidak) استفاده شد. جهت بررسی اثر مداخله‌ها از آزمون آماری ANCOVA استفاده گردید. همه تجزیه و تحلیل‌های آماری به وسیله نرم افزار SPSS/ver 13 انجام شد. جهت تعیین اهمیت بالینی تغییر ایجاد شده در اثر مداخله، میزان اثر Cohen's d) با تقسیم نمودن تفاوت تعدیل شده بر انحراف معیار نمره، طی مداخله گروه کنترل (۱۲) محاسبه شد.

### نتایج

از ۶۳ نفر افراد تخصیص یافته در گروه‌ها، ۲ نفر (از هر یک از گروه‌های مداخله، یک نفر) از ادامه همکاری منصرف شده و پرسش‌نامه‌های مربوطه را تکمیل نکردند. بنابراین، ۶۱ نفر مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر مشخصات فردی- اجتماعی (جدول ۱) و همچنین امتیاز شدت نشانه‌های قاعدگی قبل از مداخله (جدول ۲)، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. دو سوم (۶۷٪) افراد مورد پژوهش در محدوده سنی ۲۱-۱۸ سال قرار داشتند. حدود سه‌چهارم آن‌ها (۷۹٪) شاخص توده بدنی نرمال داشتند. بیش از نیمی از شرکت‌کنندگان (۵۹٪) در مقطع بالاتر از لیسانس مشغول به تحصیل بودند. تنها حدود یک‌چهارم (۲۶٪) افراد، فعالیت منظم ورزشی داشتند. ۶۸٪ نمونه‌ها سابقه خانوادگی دیسمنوره را ذکر نمودند و بیش از نیمی از افراد (۵۴٪) بیان کردند که اغلب یا همیشه، به دلیل دیسمنوره از کار و فعالیت روزانه باز می‌مانند. قبل از مداخله، میانگین نمره کلی شدت نشانه‌های قاعدگی از محدوده نمره قابل کسب ۰-

شد. قرص‌های مشابه (از نظر رنگ و شکل و اندازه) کلسیم- منیزیوم، کلسیم یا پلاسبو در پاکت‌های مشابه حاوی ۴۰ عدد کپسول برای مصرف ۲ سیکل هر نفر، توسط فرد غیر درگیر در جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل کننده داده‌ها بسته‌بندی و توسط وی از شماره ۶۳-۱ شماره‌گذاری شد. به این ترتیب، فرد تجویزکننده، مصرف‌کننده، جمع‌آوری کننده داده‌ها و تجزیه و تحلیل کننده داده‌ها از نوع مداخله دریافتی مطلع نبودند.

قرص‌های ترکیبی با سختی و فرسایش مناسب، حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم منیزیوم استارات و ۶۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم، لاکتوز و میکروکریستالین سلولز و قرص‌های کلسیم، تنها حاوی ۶۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم، لاکتوز و میکروکریستالین سلولز و قرص‌های پلاسبو، حاوی لاکتوز و میکروکریستالین سلولز بودند. دوز کلسیم و منیزیوم برای این مطالعه با توجه به میزان نیاز روزانه دختران در این گروه سنی و دوز استفاده شده در مطالعات مشابه قبلی و توجه به بی‌خطر بودن آن انتخاب شد.

پاکت‌های حاوی قرص به ترتیب کد اولیه داده شده به افراد، به علاوه پرسش‌نامه برای ۲ سیکل مداخله، همراه با توضیحات مجدد در مورد نحوه تکمیل پرسش‌نامه و طریقه مصرف قرص‌ها، به صورت کتبی و شفاهی در اختیار افراد قرار داده شد و از آن‌ها خواسته شد از روز ۱۵ سیکل قاعدگی، روزانه ۱ عدد تا زمان برطرف شدن درد قاعدگی در سیکل بعدی، قرص‌ها را استفاده کنند و مصرف قرص‌ها را در محل مربوطه در پرسش‌نامه علامت بزنند. ضمناً به افراد تذکر داده شد که طی مطالعه (از ۲ ماه قبل از شروع مداخله تا اتمام مطالعه) تا حد امکان از مسکن و روش درمانی دیگر جهت رفع درد قاعدگی و نشانه‌های آن استفاده نکنند و فقط در صورت نیاز، از ایبوپروفن ۴۰۰ میلی‌گرمی که در اختیارشان قرار داده شده است، استفاده کنند. افراد در هر سیکل چهار روز (دو روز قبل و دو روز بعد از شروع خونریزی قاعدگی) شدت هر یک از ۸ نشانه مورد بررسی را از صفر تا پنج نمره دادند (امتیاز بیشتر نشان‌دهنده شدت بیشتر نشانه مورد بررسی بود. کل امتیاز قابل کسب برای هر سیکل فرد، بین صفر تا بیست بود). میانگین امتیاز دو سیکل قبل از مداخله، به‌عنوان

۲۰، (SD: ۱/۸۹) ۹/۱ بود و میانگین نمره هر یک از نشانه‌ها، [۹/۶ (SD: ۱/۸)]، درد عمومی [۲/۶ (SD: ۲/۶)]، کرامپ به ترتیب از شدیدترین عبارت بود از: کمردرد [۲/۹ (SD: ۲/۹)]، [۱۱/۷ (SD: ۲/۸)]، تحریک‌پذیری [۱۱/۷ (SD: ۲/۸)]، درد شکم [۱۱/۷ (SD: ۲/۸)]، [۳/۹ (SD: ۳/۹)]، افسردگی [۲/۳ (SD: ۲/۳)] و سردرد [۶/۶ (SD: ۱/۸)].

جدول ۱. مشخصات فردی- اجتماعی شرکت کنندگان به تفکیک گروه‌های مورد بررسی

مشخصات فردی- اجتماعی	گروه کلسیم- منیزیوم (n=۲۰)	گروه کلسیم (n=۲۰)	گروه پلاسبو (n=۲۱)	P*
سن (سال)	۲۱/۲ (۲/۰)	۲۱/۳ (۲/۵)	۲۰/۹ (۲/۲)	۰/۸۱۳
انحراف معیار) میانگین شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/متر مربع)	۲۲/۳ (۲/۸)	۲۳/۵ (۳/۶)	۲۱/۳ (۲/۱)	۰/۰۵۴
مقطع تحصیلات				۰/۶۴۶
لیسانس	۷ (۳۵٪)	۱۰ (۵۰٪)	۸ (۳۸٪)	
بالتر از لیسانس	۱۳ (۶۵٪)	۱۰ (۵۰٪)	۱۳ (۶۲٪)	
فعالیت ورزشی منظم				۰/۵۸۴
بله	۵ (۲۵٪)	۷ (۳۵٪)	۵ (۲۴٪)	
خیر	۱۵ (۷۵٪)	۱۳ (۶۵٪)	۱۶ (۷۶٪)	
باز داشتن از فعالیت‌های روزمره				۰/۲۹۲
هرگز/ به ندرت	۷ (۳۵٪)	۱۲ (۶۰٪)	۹ (۴۳٪)	
اغلب/ همیشه	۱۳ (۶۵٪)	۸ (۴۰٪)	۱۲ (۵۷٪)	

داده‌ها بر حسب (درصد) تعداد است، مگر مواردی که مشخص شده‌اند.

P\* در مورد متغیرهای کیفی، با استفاده از آزمون مجذور کای دو در متغیرهای کمی، با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه محاسبه شده است.

مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ) (جدول ۲).

برای بررسی تفاوت گروه‌ها از نظر نمره شدت نشانه‌های قاعدگی قبل از مداخله، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و جهت مقایسه دو به دو گروه‌ها از نظر متغیرهای کمی از آزمون Sidak (Post Hoc) استفاده شد. جهت بررسی اثر مداخلات (تفاوت نمرات بعد از مداخله با کنترل نمره قبل از مداخله) از آزمون آماری ANCOVA استفاده گردید.

طی مداخله میانگین نمرات هر ۸ نشانه قاعدگی مورد بررسی در گروه مصرف‌کننده ترکیب کلسیم و منیزیوم و همچنین کلسیم به تنهایی، نسبت به گروه پلاسبو بعد از تعدیل نمرات قبل از مداخله به طور معنی‌داری، پایین‌تر بود ( $p = 0.012$ ) در مورد درد عمومی و  $p < 0.001$  در مورد سایر نشانه‌ها). به جز درد شکمی که شدت آن در گروه مصرف‌کننده قرص ترکیبی، کمتر از گروه کلسیم تنها بود ( $p = 0.03$ )، در مورد سایر نشانه‌ها بین دو گروه مداخله، اختلاف آماری معنی‌داری

جدول ۲. مقایسه میانگین نمرات شدت نشانه‌های قاعدگی  
\* در گروه‌های دریافت‌کننده کلسیم- منیزیوم، کلسیم به تنهایی و گروه دریافت‌کننده پلاسبو

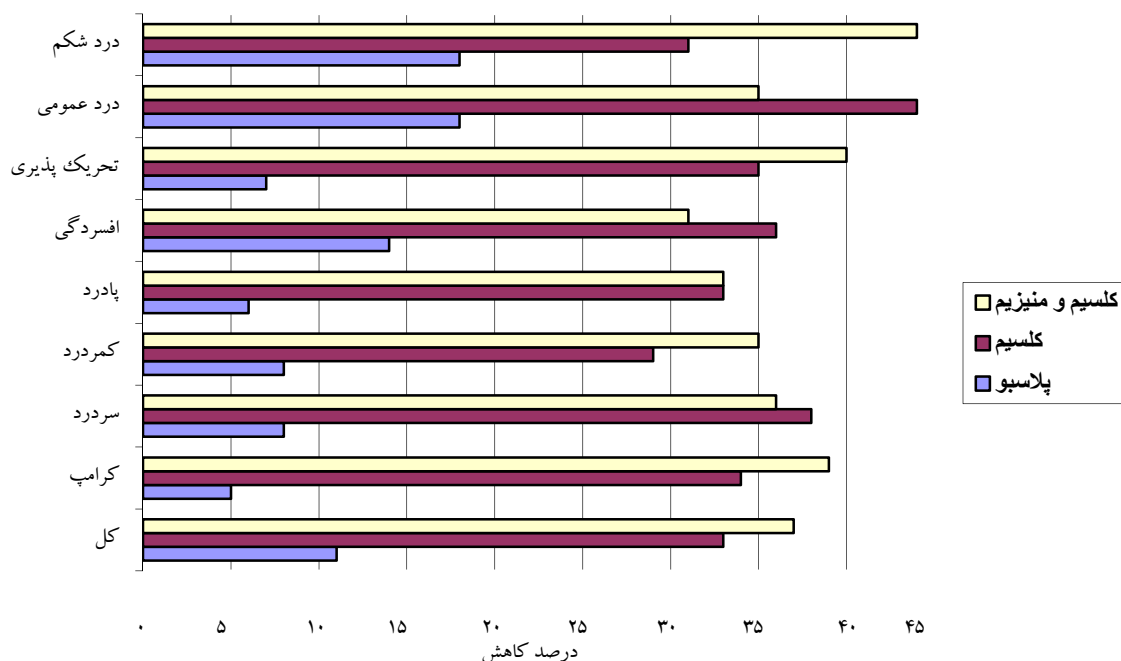
پایامد مورد بررسی	گروه کلسیم منیزیوم (n=20)	گروه کلسیم (n=20)	گروه پلاسبو (n=21)	P	مقایسه گروه کلسیم منیزیوم با پلاسبو p <sub>1</sub> MD(%95 CI) <sup>‡</sup>	مقایسه گروه کلسیم با پلاسبو p <sub>2</sub> MD(%95 CI)	مقایسه‌ی گروه کلسیم منیزیوم با کلسیم p <sub>3</sub> MD(%95 CI) <sup>*</sup>
	Mean (SD) <sup>†</sup>	Mean (SD)	Mean (SD)				
<b>کرامپ</b>							
قبل از مداخله	۹/۸(۴/۰)	۹/۰(۴/۳)	۸/۰(۳/۴)	۰/۳۳	۱/۸ (-۰/۶, ۴/۲)	۱/۰ (-۱/۴, ۳/۵)	۰/۸ (-۱/۷, ۳/۲)
بعد از مداخله	۶/۰(۲/۳)	۵/۹(۲/۵)	۷/۶(۳/۳)	<۰/۰۰۱	-۲/۸(-۳/۶, -۲/۰)	<۰/۰۰۱	۰/۴(-۰/۴, ۱/۲)
<b>سردرد</b>							
قبل از مداخله	۶/۹(۱/۶)	۶/۹(۲/۱)	۶/۰(۱/۵)	۰/۲۵	۰/۸ (-۰/۳, ۱/۹)	۰/۸(-۰/۳, ۱/۸)	۰/۰(-۱/۰, ۱/۲)
بعد از مداخله	۴/۴(۰/۶)	۴/۳(۰/۴)	۵/۵(۱/۳)	<۰/۰۰۱	-۱/۲(-۱/۷, -۰/۷)	<۰/۰۰۱	-۰/۱(-۰/۶, ۰/۴)
<b>کمردرد</b>							
قبل از مداخله	۱۲/۷(۲/۸)	۱۱/۱(۲/۸)	۱۱/۸(۳/۶)	۰/۲۸	۱/۰(-۰/۹, ۳/۰)	-۰/۷(-۲/۷, ۱/۲)	۱/۸(-۰/۲, ۳/۸)
بعد از مداخله	۸/۳(۲/۲)	۷/۹(۱/۹)	۱۰/۸(۳/۰)	<۰/۰۰۱	-۳/۲(-۴/۱, -۲/۲)	<۰/۰۰۱	۰/۷(-۰/۲, ۱/۷)
<b>پادرد</b>							
قبل از مداخله	۷/۹(۳/۸)	۷/۲(۱/۸)	۶/۷(۳/۸)	۰/۳۷	۱/۳(-۰/۶, ۳/۱)	۰/۴(-۱/۴, ۲/۳)	۰/۸(-۱/۱, ۲/۷)
بعد از مداخله	۵/۳(۲/۵)	۴/۸(۱/۰)	۶/۳(۲/۱)	<۰/۰۰۱	-۱/۶(-۲/۴, -۰/۸)	<۰/۰۰۱	-۰/۱(-۰/۱, ۰/۷)
<b>افسردگی</b>							
قبل از مداخله	۷/۷(۲/۱)	۸/۴(۲/۰)	۷/۶(۲/۶)	۰/۴۶	۰/۱(-۱/۳, ۱/۵)	۰/۸(-۰/۶, ۲/۲)	-۰/۷(-۲/۲, ۰/۷)
بعد از مداخله	۵/۳(۰/۸)	۵/۴(۱/۱)	۶/۵(۰/۹)	<۰/۰۰۱	-۱/۲(-۱/۸, -۰/۶)	<۰/۰۰۱	۰/۱(-۰/۵, ۰/۷)
<b>تحریک پذیری</b>							
قبل از مداخله	۹/۸(۱/۶)	۹/۵(۲/۰)	۹/۴(۱/۸)	۰/۷۹	۰/۴(-۰/۷, ۱/۵)	۰/۱(-۱/۰, ۱/۲)	۰/۳(-۰/۹, ۱/۴)
بعد از مداخله	۵/۹(۰/۵)	۶/۲(۰/۸)	۸/۷(۱/۴)	<۰/۰۰۱	-۲/۹(-۳/۵, -۲/۳)	<۰/۰۰۱	۰/۳(-۰/۳, ۰/۱)
<b>درد عمومی</b>							
قبل از مداخله	۹/۸(۲/۸)	۹/۵(۲/۷)	۸/۵(۲/۲)	۰/۲۳	۱/۳(-۰/۳, ۲/۹)	۱/۰(-۰/۶, ۲/۶)	۰/۳(-۱/۳, ۱/۹)
بعد از مداخله	۶/۴(۱/۸)	۶/۳(۲/۱)	۷/۰(۲/۰)	<۰/۰۰۱	-۱/۳(-۲/۳, -۰/۳)	<۰/۰۰۱	۰/۰(-۰/۱, ۰/۱)
<b>درد شکم</b>							
قبل از مداخله	۱۱/۹(۲/۳)	۱۰/۸(۲/۷)	۱۱/۶(۳/۲)	۰/۴۶	۰/۳(-۱/۴, ۲/۰)	-۰/۸(-۲/۵, ۰/۹)	۱/۱(-۰/۷, ۲/۸)
بعد از مداخله	۶/۷(۲/۲)	۷/۵(۱/۸)	۹/۵(۲/۵)	<۰/۰۰۱	-۲/۹(-۴/۱, -۱/۸)	<۰/۰۰۱	-۱/۲(-۲/۴, -۰/۱)
<b>کل نشانه‌ها</b>							
قبل از مداخله	۹/۵(۱/۹)	۹/۰(۲/۰)	۸/۷(۱/۵)	۰/۳۲	۰/۹(-۰/۳, ۲/۰)	۰/۴(-۰/۸, ۱/۵)	۰/۵(-۰/۶, ۱/۶)
بعد از مداخله	۶/۰(۱/۲)	۶/۰(۱/۰)	۷/۷(۱/۳)	<۰/۰۰۱	-۲/۲(-۲/۶, -۱/۷)	<۰/۰۰۱	۰/۲(-۰/۲, ۰/۷)

\* میانگین نمرات دو سیکل، کل امتیاز قابل کسب برای هر نشانه در هر سیکل بین ۰ تا ۲۰ بود که از مجموع نمره داده شده بین ۰ تا ۵ طی چهار روز (دو روز قبل و دو روز بعد از شروع خونریزی قاعدگی) محاسبه می‌شد (نمره بیشتر نشان‌دهنده شدت بیشتر نشانه مورد بررسی بود).  
<sup>†</sup>(انحراف معیار) میانگین، <sup>‡</sup>(محدوده اطمینان ۹۵٪) تفاوت میانگین  
 p مقایسه سه گروه با هم، p<sub>1</sub> مقایسه گروه کلسیم+ منیزیوم با گروه پلاسبو، p<sub>2</sub> مقایسه گروه کلسیم با گروه پلاسبو، p<sub>3</sub> مقایسه‌ی گروه کلسیم+ منیزیوم با گروه کلسیم به تنهایی

بین ۲۹٪ تا ۴۴٪ بود. این میزان، در گروه پلاسبو به‌جز در مورد درد شکم (۱۸٪)، درد عمومی (۱۸٪) و احساس افسردگی (۱۴٪)، در مورد ۵ نشانه دیگر مورد بررسی، بین ۵٪ تا ۸٪ بود (شکل ۱). میزان تاثیر (d کوهن) ترکیب کلسیم و منیزیوم و کلسیم به تنهایی بر نمره کلی، به ترتیب ۱/۶۹ و ۱/۴۶ بود و در بررسی میزان اثر روی هر یک از نشانه‌ها،

میانگین میزان کاهش نسبی شدت نشانه‌های قاعدگی که از تقسیم کردن تفاوت نمره طی مداخله (در مقایسه با قبل از مداخله) بر نمره قبل از مداخله و ضرب نمودن آن بر ۱۰۰ محاسبه گردید، در کل، در گروه کلسیم- منیزیوم ۳۷٪، در گروه کلسیم ۳۳٪ و در گروه پلاسبو ۱۱٪ بود. این میزان در مورد هر یک از ۸ نشانه مورد بررسی در گروه‌های مداخله

محدوده اثر بین ۰/۶۵ تا ۲/۰۷ بود. به جز در مورد درد عمومی (۰/۶۵) در هر دو نوع مداخله و درد شکم (۰/۶۸) و کرامپ (۰/۷۳) در گروه کلسیم که میزان تاثیر متوسط تا زیاد بود، در بقیه موارد، تاثیر بالا (بالای ۰/۸۰) بود (جدول ۳).



شکل ۱: درصد کاهش\* شدت هر یک از نشانه‌های قاعدگی مورد بررسی بعد از مداخله به تفکیک گروه‌ها

\* از تقسیم نمودن تفاوت نمره بعد از مداخله (در مقایسه با قبل از مداخله) بر نمره قبل از مداخله و ضرب نمودن آن بر ۱۰۰ محاسبه شده

### بحث و نتیجه‌گیری

مصرف قرص‌های کلسیم و منیزیم و کلسیم به تنهایی از روز ۱۵ سیکل قاعدگی تا حدود ۴-۲ روز بعد از شروع سیکل بعدی، تقریباً به یک میزان، باعث کاهش در کلیه نشانه‌های قاعدگی گردید. در رابطه با شدت نشانه‌های قبل از قاعدگی، متغیرهای مداخله‌گر زیادی وجود دارند؛ از جمله این متغیرها می‌توان به وضعیت تغذیه‌ای، فعالیت بیش از حد، سن، محل سکونت، میزان استرس و ... اشاره کرد (۱۳، ۱۴). در این بررسی سعی شد تا حد امکان این متغیرها کنترل و یا حذف شوند. به این منظور، نمونه‌ها از میان دانشجویان خوابگاه که از محل سکونت و تغذیه تقریباً یکسان برخوردار بودند، انتخاب گردیدند و به‌طور تصادفی در گروه‌ها تخصیص داده شدند.

از آنجا که سطح پایین منیزیم در گلبول‌های قرمز خانم‌های علامت‌دار، به عنوان یکی از علل احتمالی بروز نشانه‌های سندروم پیش از قاعدگی (۱۵) مطرح است، با در نظر گرفتن نتایج مثبت مطالعات انجام شده، انتخاب کلسیم به تنهایی و

جدول ۳. میزان اثر مصرف ترکیب کلسیم-منیزیم و کلسیم به تنهایی بر

نشانه‌ها	نشانه‌های قاعدگی	
	کلسیم-منیزیم	کلسیم به تنهایی
کرامپ	۰/۸۵	۰/۷۳
سردرد	۰/۹۲	۱/۰۰
کمردرد	۱/۰۷	۰/۸۳
پادرد	۰/۷۶	۰/۸۱
افسردگی	۱/۳۳	۱/۲۲
تحریک‌پذیری	۲/۰۷	۱/۸۶
درد عمومی	۰/۶۵	۰/۶۵
درد شکم	۱/۱۶	۰/۶۸
کل نشانه‌ها	۱/۶۹	۱/۴۶

\* از تقسیم نمودن تفاوت تعدیل شده بر انحراف معیار، نمره بعد از مداخله گروه کنترل محاسبه شد

میانگین (انحراف معیار) تعداد ایبوپروفن مصرفی در مرحله قبل از مداخله ۶/۷ (۳/۱) بود که طی دوره مداخله در گروه کلسیم-منیزیم به ۰/۶ (۱/۱)، در گروه کلسیم به ۱/۲ (۲/۵) و در گروه پلاسیبو به ۴/۶ (۳/۱) کاهش یافته بود.

دو روش با هم نمی‌توان در مورد ارجحیت نوع ترکیبی به طور دقیق قضاوت نمود.

نتایج مطالعات در مورد تاثیر منیزیوم بر نشانه‌های قاعدگی متفاوت است. به عنوان مثال در یک کارآزمایی بالینی بر روی ۳۸ نفر مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی متوسط، مصرف روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم منیزیوم، توانست تنها یکی از ۶ نشانه سندرم پیش از قاعدگی (احتباس آب در دومین ماه درمان) را کاهش دهد. اما هیچ تاثیر خاصی در رابطه با علائم خلقی گزارش نشد (۲۱). در مطالعه‌ای دیگر بر روی ۳۲ زن مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی، دریافت روزانه ۳۶۰ میلی‌گرم منیزیوم در نیمه دوم سیکل قاعدگی به طور چشمگیری همه نشانه‌های مرتبط با سندرم پیش از قاعدگی، از جمله درد و علائم مربوط به تغییرات خلقی را کاهش داد (۲۰). با توجه به نبودن وجود گروهی که تنها منیزیوم دریافت کرده باشد، نمی‌توان در مورد تاثیر منیزیوم بر نشانه‌های قاعدگی قضاوتی انجام داد.

وجود ارتباط بین مصرف کلسیم و منیزیوم با کاهش نشانه‌های قاعدگی ممکن است به کمبود دریافت این مواد از طریق رژیم غذایی مرتبط باشد. از محدودیت‌های این مطالعه، نبود امکان بررسی وضعیت دریافت این مواد در افراد مورد پژوهش بود. مطالعات، نشان‌دهنده این هستند که دانشجویان خوابگاهی، به عنوان یک جمعیت جوان و در عین حال پر مشغله، در انتخاب شیوه مناسب تغذیه، کم توجه هستند. به عنوان مثال، نتایج مطالعه‌ای در اردبیل بیانگر کمبود دریافت ویتامین‌های C، E، اسیدفولیک، املاح کلسیم، روی و منیزیوم دانشجویان خوابگاهی است. بر اساس این مطالعه، میزان دریافت روزانه کلسیم و منیزیوم، کمتر از نصف نیاز روزانه بود (۲۶). بنابراین، ممکن است نتایج این مطالعه قابل تعمیم به سایر گروه‌ها، به‌ویژه افراد با وضعیت تغذیه‌ای مناسب و متعادل نباشد. از محدودیت‌های دیگر این مطالعه، می‌توان به کوتاه بودن نسبی طول مدت پیگیری پس از شروع مداخله و نبودن پیگیری بعد از قطع مصرف این مکمل‌ها است.

با توجه به تاثیر مثبت مصرف این مکمل‌ها در کوتاه مدت، از آنجا که نمی‌توان در مورد اثرات طولانی مدت و یا اثرات بعد از قطع مصرف آن‌ها قضاوتی نمود، انجام مطالعات مشابه بر روی گروه‌های دیگر و یا متنوع‌تر، با اندازه‌گیری وضعیت

هم‌چنین ترکیب آن با منیزیوم جهت درمان نشانه‌های همراه با قاعدگی و با هدف تعیین تاثیر مصرف کلسیم (۱۶،۹-۱۹) و منیزیوم (۲۰ و ۲۱) به تنهایی بر شدت نشانه‌های سندروم پیش از قاعدگی و هم‌چنین مصرف منیزیوم به تنهایی بر کاهش شدت درد قاعدگی (۲۲،۵ و ۲۳)، صورت گرفت.

نقش کلسیم در کنترل فعالیت ماهیچه‌ای-عصبی (۸) و نقش منیزیوم در متابولیسم و فعالیت عضلانی، کنترل کلسیم روی انقباض، تون عضلانی و آرام سازی ماهیچه‌ها و نیز از راه فعال ساختن ویتامین‌های گروه B مخصوصاً ویتامین B6- که فرم فعال آن (فسفات پیروودوکسین) در سنتز مناسب بسیاری از نوروترانسمیترها مؤثر است (۲۴)- می‌تواند توجیه‌گر علت احتمالی کاهش نشانه‌های همراه با قاعدگی در نتیجه مصرف کلسیم و منیزیوم در مطالعه حاضر باشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج دو مطالعه انجام گرفته توسط Thys Jacobs و همکاران همخوانی دارد. این گروه، در یک کارآزمایی کوچک تصادفی متقاطع بر روی ۳۳ زن مبتلا به سندروم پیش از قاعدگی، نشان دادند که مصرف روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم (به شکل کربنات) به مدت سه سیکل طی فاز لوتئال می‌تواند نشانه‌های سندروم پیش از قاعدگی را به‌طور چشمگیری کاهش دهد (۱۵). و در مطالعه وسیع‌تر بعدی خود بر روی ۴۶۶ زن نشان دادند که مصرف روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم به مدت سه سیکل، باعث کاهش چشمگیر همه عوامل نمره‌دهی از جمله درد در قسمت تحتانی کمر و کرامپ‌های شکمی می‌شود. در این مطالعه، در طول سومین دوره درمان افرادی که کلسیم دریافت کرده بودند، کاهش ۴۸ درصدی نشانه‌های قاعدگی در مقایسه با کاهش ۳۰ درصدی گروه پلاسبو داشتند (۲۵).

در مطالعه ما، مصرف ترکیب منیزیوم با کلسیم توانست همه نشانه‌های قاعدگی از جمله درد (کرامپ، سردرد، کمردرد، پا درد، درد عمومی و درد شکم) و علائم خلقی (تحریک‌پذیری و افسردگی) را کاهش دهد. ولی با توجه به تاثیر مشابه ترکیب کلسیم و منیزیوم و کلسیم به تنهایی بر تخفیف نشانه‌های قاعدگی (به‌جز درد شکمی که در گروه دریافت‌کننده مکمل ترکیبی به‌طور معنی‌داری، بیشتر کاهش یافته بود) و پیدا نکردن مطالعه‌ای در زمینه مقایسه تاثیر این

گرفتن این متغیرها به عنوان پیامد اولیه) مورد نیاز است.  
**تشکر و قدردانی:** این مقاله نتیجه قسمتی از تحقیق مربوط به پایان‌نامه دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی است که در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT201202013706N10 ثبت گردید و در شورای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق شماره ۹۰۸۱ در مورخ ۱۳۹۰/۱۱/۱۶ به تصویب رسید. بدین وسیله از مسؤولین محترم دانشگاه علوم پزشکی تبریز و از تمامی دانشجویانی که در این کارآزمایی بالینی مشارکت داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.  
نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

دریافت این مواد از طریق رژیم غذایی و با طول درمان بیشتر و پیگیری بعد از درمان، پیشنهاد می‌شود.  
بنابر نتایج حاصل از این پژوهش، به نظر می‌رسد مصرف کلسیم به تنهایی و یا همراه با منیزیم، برای تخفیف نشانه‌های قاعدگی در دانشجویان خوابگاهی مبتلا به دیسمنوره، مفید بود و با توجه به سادگی استفاده و پذیرش بالای روش و عدم گزارش عارضه جانبی در این مطالعه، می‌توان مصرف متعادل این مکمل‌ها را در این گروه از افراد توصیه نمود. احتمال می‌رود با این روش، بتوان کیفیت زندگی زنان و میزان کارایی افراد مبتلا به دیسمنوره متوسط یا شدید را ارتقا بخشید. البته برای اظهار نظر قطعی در این زمینه، تحقیقات بیشتر (با در نظر

## منابع

1. Andrea J Candace N. Pelvic Pain and Dysmenorrhea. in: Novak E Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. 14th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 506-34.
2. Marc A Leon S. Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. 8th Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 580.
3. Drosdzol A Skrzypulec V. Dysmenorrhea in Pediatric and Adolescent Gynaecology. Ginekol Pol 2008; 79(7): 499-503.
4. Robert L Kenneth J. The Menstrual Cycle. in: Berkowitz RS Barbieri RL Dunaif AE. Kistner's Gynecology & Womens Health. 7th Edition. St.Louis: Mosby; 1999: 52
5. Seifert B Wagler P Dartsch S Schmidt U Nieder J. Magnesium: A New Therapeutic Alternative in Primary Dysmenorrhea. Zentralbl Gynakol 1989; 111: 755-760.
6. Iseri LT French JH. Magnesium: Nature's Physiologic Calcium Blocker. Am Heart J 1984;108:188-194.
7. Sirinathsinghi JS Hill RG. NMDA Receptor Activation Increase Cytoplasmic Calcium Concentration in Cultured Spinal Cord Nerouns. Nature 1986; 32: 519-522.
8. Thys-Jacobs S. Micronutrients and the Premenstrual Syndrome: The Case for Calcium. J Am Coll Nutr 2000;19 220-227.
9. Susan Thys-9- Thys-jacobs S Mahon DM Bilezikian JP. Cyclical Change in Calcium Metabolism Across the Menstrual Cycle in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2952-2959.
10. Ozgul M Vijaya L Burton MTB. Sex Steroid Hormones Modulate Serum Ionized Magnesium and Calcium Levels Through the Menstrual Cycle in Women. Fertility and Sterility 1998; 69: 958-962.
11. Mohammad Alizadeh S, Shaebani M. Primary Dysmenorrhea Among Dormitory Students of Tabriz. Tabriz Nursing & Midwifery Journal 2010; 18: 15-21. [Text in Persian]
12. Sedgwick P. Statistical Question: Effect sizes. BMJ 2012; 345: e7370.
13. Campagne DM Campagne G. The Premenstrual Syndrome Revisited. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;130: 4-17.
14. Tenkir A Fisseha N Ayele B. Premenstrual Syndrome: Prevalence and Effect on Academic and Social Performance of Students in Jimma University. Ethiop J Health Dev 2002;17: 181-188.
15. London RS Bradley L Chiamori NY. Effect of A Nutritional Supplement on Premenstrual Symptomatology in Women With Premenstrual Syndrome: A Double-Blind Longitudinal Study. J Am Coll Nutr 1991;10: 494-499.
16. Thys jacobs S Ceccarelli S Bierman A Weisman H Cohen MA Alivery J. Calcium Supplementation in Premenstrual Syndrome: A Randomized Crossover Trial. J Gen Intern Med 1989; 4:183-189.
17. Akhlaghi F Hamed A Javadi Z Hosseinipour F. Effect of Calcium in Premenstrual Syndrome. Iran J Med Sci 2003;10: 669-675. [Text in Persian]
18. Ghanbari Z Haghollahi F Shariat M Rahimi foroshani A Ashrafi M. Effect of Calcium Supplement Therapy in Women With Premenstrual Syndrome. Taiwanese J Obstet Endocrinol 2009;48:124-129. [Text in Persian]



19. Pourmohsen M Zoneamat kermani A Taavoni S Hosseini A. Effect of Combined Calcium and Vitamin E Consumption on Premenstrual Syndrome. Iran J Nurs Res 2010; 23: 8-14. [Text in Persian]
- 20- Facchinetti F Borella P Sances G Fioroni L Nappi RE Genazzani AR. Oral Magnesium Successfully Relieves Premenstrual Mood Changes. Obstet Gynecol1991;78:177-181.
21. Walker AF De souza MC Vickers MF Abeyasekera S Collins ML Trinca LA. Magnesium Supplementation Alleviates Premenstrual Syndroms of Fluid Retention. J Womens Health1998; 7: 1157-1165.
22. Benassi L Barletta FP Baroncini L Bertani D Filippini F Beski L. Effectiveness of Magnesium Pidolate in the Prophylactic Treatment of Dysmenorrheal. Clin Exp Obstet Gynecol1992;19: 176-179.
23. Fontana-Klaiber H Hogg B. Therapeutic Effect of Magnesium in Dysmenorrhea. Schweiz Rundsch Med Prax1990; 79: 491-494.
24. Rapkin A. A Review of Treatment of Premenstrual Syndrome & Premenstrual Dysphonic Disorder. Psychoneuroendocrinology 2003; 28: 39-53.
25. Thys Jacobs S Starkey P Bernstein D Tian J. Calcium Carbonate and the Premenstrual Syndrome: Effects on Premenstrual and Menstrual Symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. Am J Obstet Gynecol 1998;179: 444-452.
26. Tarighat Esphanjani A Mahdavi R Ghaem Maghami J Safaeean A. Comparing Nutritional Status of College Female Students Living on and off Campus in Ardabil. J Ardabil Univ Med Sci 2003; 9: 44-51. [Text in persian]

# Effects of Calcium and its Combination with Magnesium on the Severity of Menstrual Symptoms in the Students with Dysmenorrhea

Mohammad-Alizadeh Charandabi S.(PhD)<sup>1</sup>- Mirghafourvand M.( PhD)<sup>1</sup>- Javadzadeh U.( PhD)<sup>2</sup>- \*Nezamivand-Chegini S.(MSc)<sup>1</sup>

\*Corresponding Address: Pharmaceutics Department, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Email: [Nezamivandsalime@yahoo.com](mailto:Nezamivandsalime@yahoo.com)

Received: 26 Feb/2013 Accepted: 29 Jul/2013

## Abstract

**Introduction:** Psychological and physical symptoms sometimes cause disturbances in daily and social activities. There are limited reports on the effects of calcium and magnesium on menstrual symptoms

**Objective:** To determine the effectiveness of combined calcium and magnesium and only calcium on the severity of menstrual symptoms in the students with dysmenorrhea.

**Materials and Methods:** In this triple- blind trial, 63 students with moderate or severe menstrual pain severity were randomly allocated into two intervention and one control groups (receiving 600 mg calcium carbonate alone or combined with 300 mg magnesium stearate, or placebo from 15th cycle day to pain relieving day on the following cycle). All participants reported their severity of eight menstrual symptoms (cramp, headache, backache, foot pain, depression, irritability, general pain and abdominal pain with symptom severity scale) in 2 days before and 2 days after beginning of menstrual bleeding during four continuous cycles (2 cycles before and 2 cycles after intervention). The data were analyzed using one-way ANOVA and ANCOVA tests.

**Results:** After intervention, severity of total and each of the symptoms (adjusted for baseline) in both intervention groups was significantly less than that in the control group ( $p < 0.001$  in all except general pain which was  $p = 0.012$ ). Effect size  $d$  was 1.69 for the combined calcium and magnesium and 1.46 for only calcium, on the total symptom score indicating a large effect. There was no significant difference between the intervention groups regarding severity of any symptoms, except abdominal pain which was less in the group treated with combined calcium and magnesium. No side effect was reported.

**Conclusion:** Both combined calcium and magnesium and only calcium seem to be effective in alleviating the severity of menstrual symptoms in the students with primary dysmenorrhea.

**Conflict of interest:** non declared

**Keywords:** Calcium/ Dysmenorrhea/ Magnesium/ Menstruation

Journal of Guilan University of Medical Sciences, Supplement 1, 2014, Pages: 83-92

**Please cite this article as:** Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh U, Nezamivand-Chegini S. Effects of Calcium and its Combination with Magnesium on the Severity of Menstrual Symptoms in the Students with Dysmenorrhea. J of Guilan University of Med Sci 2014; 22 (Suplement 1):83-92

1. Department of Midwifery, Faculty of Nursing & Midwifery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

92 2. Pharmaceutics Department, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran