

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
حَسْبُكَ اللَّهُ
١٤٤٠



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی قزوین

**اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو،
پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در
دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین: کار آزمایی
بالینی دو سوکور کنترل شده با دارونما**

**استاد مشاور:
دکتر فاطمه لالوها**

**استاد راهنما:
دکتر حسین خادم حقیقیان**

**دانشجو:
مهناز کاظمی
شهریور ۱۴۰۰**



بیان مسئله و مقدمه

✓ دیسمنوره یا قاعدگی دردناک ← اختلال شایع ژنیکولوژیک (۱)

✓ دیسمنوره اولیه و ثانویه (۲)

✓ شیوع ← در زنان سنین باروری ۹۳-۴۵ درصد (۳)

در زنان جوان ایرانی ۷۱ درصد (۴)

✓ اثرات سوء بر کیفیت زندگی، وضعیت روانی و عملکرد تحصیلی (۵،۶،۷)

✓ درمان فعلی:

• NSAIDs (۸)

• داروهای ضد بارداری خوراکی (۹)

• عوارض و محدودیت ها

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

بیان مسئله و مقدمه

✓ مکانیسم بیماری:

- افزایش تولید پروستاگلاندین ها به ویژه E2 و $F2\alpha$ ← افزایش انقباضات (۱۰)
- سیتوکین های پیش التهابی مثل IL-6 و TNF- α (۱۱)
- استرس اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در سطح رحم (۱۲)

✓ نتایج مطالعات بالینی:

- ارتباط مثبت بین غلظت خونی CRP و شدت علائم قاعدگی (۱۳)
- افزایش سطوح سرمی MDA و NO در زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه (۱۴)

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



بیان مسئله و مقدمه

- ✓ اولئوئیل اتانل آمید (OEA)
 - یکی از اعضای خانواده N-آسیل اتانول آمین ها (NAEs)
 - لیپید فعال زیستی
 - سنتز در روده باریک و سایر بافت ها (اولئیک اسید + فسفاتیدیل اتانل آمین) (۱۵)

- ✓ اتصال به رستورهای کانابینوئید (CB)، GPRs و PPARs (۱۶)
 - نقش در طیف وسیعی از فرآیندهای بدن
 - تعادل انرژی و کنترل اشتها (۱۷)
 - اثرات ضد التهاب (۱۸)
 - اثرات آنتی اکسیدانی (۱۹)

- ✓ منابع غذایی OEA: آرد جو دوسر، مغزها و پودر کاکائو (۲۰)

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادات

بیان مسئله و مقدمه

نوآوری طرح ✓

پروستاگلاندین ها، التهاب و استرس اکسیداتیو؟؟؟ ↓ ← OEA •

چرایی کار؟ ✓

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادات

هدف کلی پژوهش

تعیین اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

اهداف اختصاصی پژوهش

- ✓ ۱- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در بیماران مبتلا به دیسمنوره در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۲- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت مالون دی آلدهید در بیماران مبتلا به دیسمنوره در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۳- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت پروستاگلاندین E2 در بیماران مبتلا به دیسمنوره در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۴- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت پروستاگلاندین F2 α در بیماران مبتلا به دیسمنوره در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۵- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت CRP در بیماران مبتلا به دیسمنوره در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۶- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت TNF- α در بیماران مبتلا به دیسمنوره در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۷- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین شدت درد در بیماران مبتلا به دیسمنوره در مقایسه با دارونما.



فرضیات پژوهش

- ۱- مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین ظرفیت آنتی اکسیدانی تام تأثیر دارد. ✓
- ۲- مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت مالون دی آلدهید تام تأثیر دارد. ✓
- ۳- مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت پروستاگلاندین E2 تأثیر دارد. ✓
- ۴- مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت پروستاگلاندین $F2\alpha$ تأثیر دارد. ✓
- ۵- مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت CRP تأثیر دارد. ✓
- ۶- مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین غلظت $TNF-\alpha$ تأثیر دارد. ✓
- ۷- مکمل یاری اولئوئیل اتانل آمید بر میانگین شدت درد تأثیر دارد. ✓

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



مروری بر مطالعات و متون گذشته

محققین	سال	یافته ها
Hu و همکاران	۲۰۲۰	درمان با OEA در موش های مبتلا به آسیب حاد کبدی، علاوه بر کاهش MDA کبدی، بیان ژن های TNF- α و IL-6 را نیز کاهش می دهد(۱۹).
Lama و همکاران	۲۰۲۰	تجویز OEA در موش های مبتلا به کولیت التهابی، باعث کاهش سیتوکین های التهابی شده و علائم بیماری را بهبود می بخشد(۲۱).
توتونچی و همکاران	۲۰۱۹	مکمل یاری با OEA در بیماران چاق مبتلا به NAFLD، منجر به کاهش بیان ژن NF-KB و IL-6، و افزایش بیان IL-10 می گردد(۲۲).
پیاهو و همکاران	۲۰۱۸	مکمل یاری با OEA منجر به کاهش غلظت IL-6 و TNF- α در افراد سالم چاق می گردد(۲۰).
Fan و همکاران	۲۰۱۴	تجویز OEA تشکیل پلاکهای آترواسکلروتیک را در رت ها تضعیف کرده و ژن های درگیر در اکسیداسیون و التهاب (شامل COX-2، iNOS، TNF- α و IL-6) را کاهش می دهد(۲۳).

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



جمع بندی و نتیجه گیری بیان مسئله

✓ با استناد به شیوع بالای دیسمنوره اولیه در زنان جوان جوامع مختلف و نبود مطالعه ی انسانی در زمینه مکمل یاری OEA در این بیماری؛ و با توجه به اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی که در مورد OEA گزارش شده است، مطالعه حاضر با هدف تعیین تاثیر OEA بر وضعیت **استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی** و علائم بالینی در زنان مبتلا به دیسمنوره طراحی شده است. چنانچه نتایج این مطالعه مثبت باشد، می توان مصرف OEA را در جهت پیش گیری و درمان دیسمنوره اولیه و کاهش عوارض ناشی از آن توصیه نموده و به عنوان درمان کمکی از آن استفاده کرد.



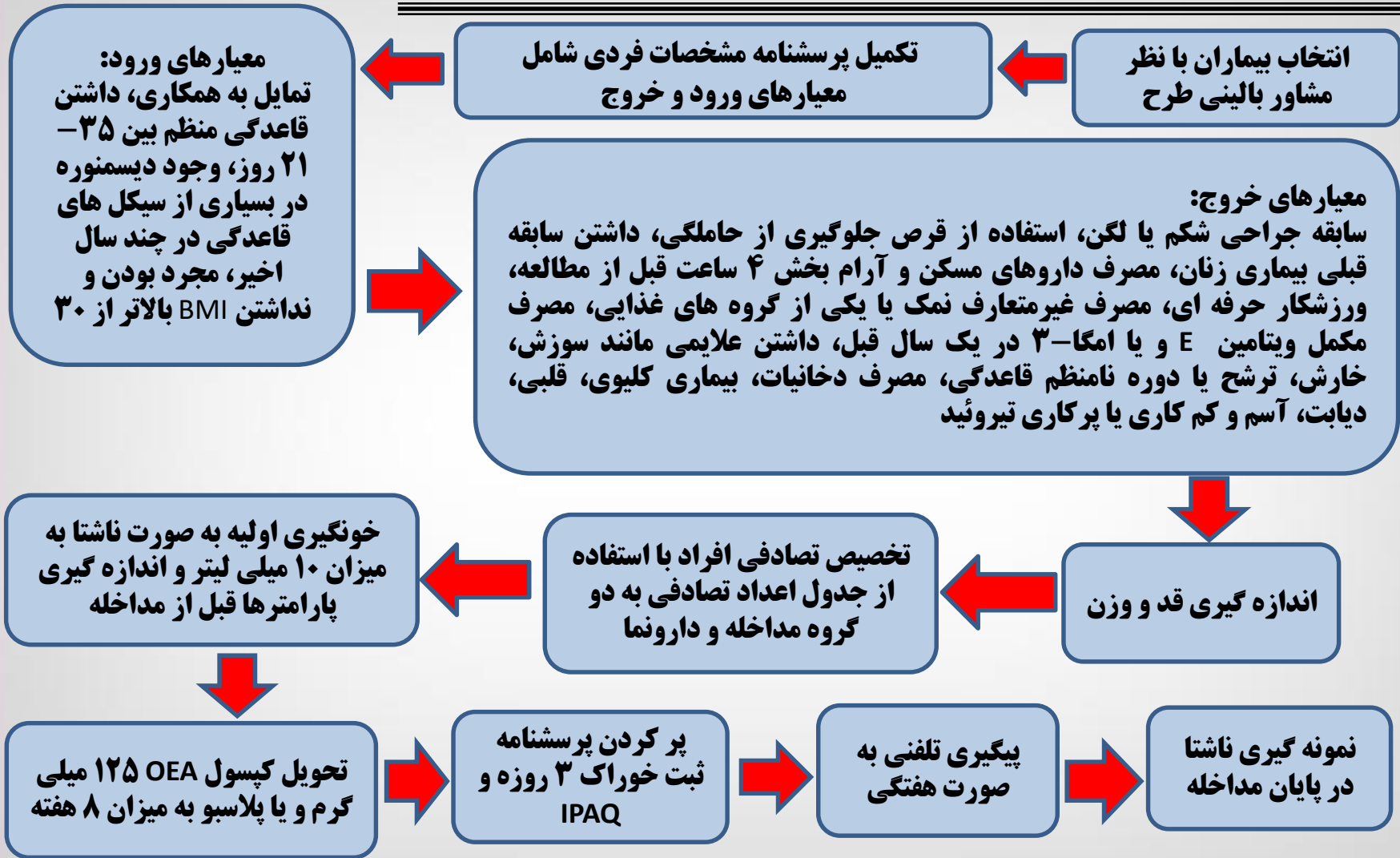
مواد و روش کار

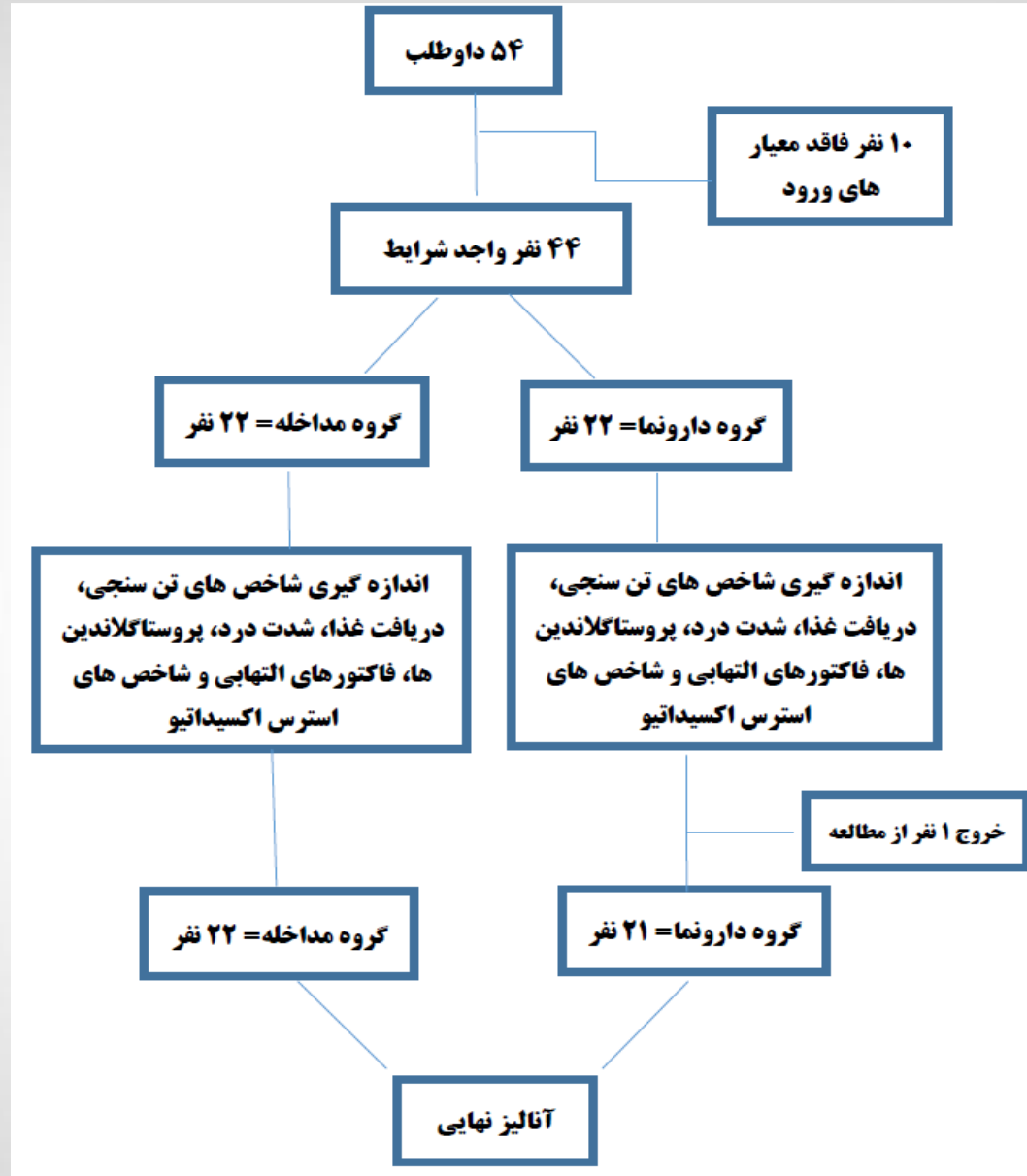
- ✓ نوع مطالعه
- کار آزمایشی بالینی دو سوکور کنترل شده با دارونما
- ✓ جامعه و مکان پژوهش
- دانشجویان دختر مبتلا به دیسمنوره اولیه ساکن خوابگاه های علوم پزشکی قزوین

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



مواد و روش کار





مواد و روش کار

✓ نمونه ها و روش نمونه گیری و فرمول نمونه گیری

$$N = [(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (SD_1^2 + SD_2^2)] / \Delta^2$$

✓ با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و توان آزمون ۹۰٪ از میانگین و انحراف معیار فاکتور شدت درد قبل و بعد

در مطالعه‌ی صادقی و همکاران (۲۴) برای هر گروه ۱۹ نفر محاسبه شد که به خاطر احتمال ریزش در هر گروه ۲۲ نفر در نظر گرفته شد.

✓ شدت درد پیش از مداخله: $7/93 \pm 1/66$

✓ شدت درد پس از مداخله: $6/03 \pm 1$



مواد و روش کار

ابزار گردآوری داده ها ✓

- اطلاعات فردی-بالینی و اطلاعات مربوط به قاعدگی

 - ♦ پرسشنامه VAS

- تن سنجی

 - ♦ ابتدا و انتها

 - ♦ ابزار پایا/ حداقل لباس

- فعالیت بدنی

 - ♦ پرسشنامه روا و پایا IPAQ

- دریافت غذایی

 - ♦ پرسشنامه ثبت خوراک ۲۴ ساعته

 - ♦ استفاده از نرم افزار N4

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

مواد و روش کار

روش های اندازه گیری و سنجش متغیرهای پژوهش ✓

- ظرفیت تام آنتی اکسیدانی ← ELISA kit
- غلظت مالون دی آلدهید ← ELISA kit
- پروستاگلاندین E2 و F2α ← ELISA kit
- فاکتورهای التهابی CRP و TNF-α ← ELISA kit (آزمایشگاه پیوند)
- اندازه گیری شدت درد ← پرسشنامه روا و پایا VAS

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

مواد و روش کار

آنالیز آماری ✓

- SPSS 20
- Kolmogorov-Smirnov
- آزمون آماری تی زوجی (Paired sample t test) = مقایسه درون گروهی
- آزمون آماری تی مستقل (Independent sample t test) = مقایسه بین گروهی
- در صورت نرمال نبودن داده ها :
- آزمون Wilcoxon = مقایسه درون گروهی
- آزمون Mann-Whitney = مقایسه برون گروهی
- سطح معنا داری = $P < 0.05$

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

مواد و روش کار

ملاحظات اخلاقی ✓

- تایید توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین (کد اخلاق: IR.QUMS.REC.1398.100)
- تکمیل فرم رضایتنامه کتبی آگاهانه
- عدم دریافت وجه (مکمل و آزمایشات)
- تمامی بیماران در هر زمان، آزادانه اجازه داشتند از مطالعه خارج شوند.
- اطلاعات افراد به صورت محرمانه حفظ شد.
- اولئوئیل اتانل آمید= بدون عارضه جانبی گزارش شده

محدودیت ها ✓

- عدم همکاری برخی از بیماران تا پایان مطالعه و در نتیجه افزایش زمان و هزینه طرح

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



یافته ها

جدول ۱: ویژگی های اولیه افراد شرکت کننده در ابتدای مطالعه و پس از ۸ هفته

P1	میانگین \pm انحراف معیار اولئوئیل اتانل آمید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	متغیرها	
۰/۵۲۱	۲۰/۸۰ \pm ۱/۳۱	۲۰/۵۴ \pm ۱/۲۸	سن (سال)	
۰/۶۱۷	۱۵۶/۷۷ \pm ۱/۹۶	۱۵۶/۳۰ \pm ۲/۹۰	قد (سانتیمتر)	
۰/۲۳۵	۵۷/۳۸ \pm ۲/۵۶	۵۶/۴۶ \pm ۲/۴۵	ابتدای مطالعه	وزن (کیلوگرم)
۰/۱۳۷	۵۷/۲۵ \pm ۲/۶۸	۵۶/۰۸ \pm ۲/۳۴	انتهای مطالعه	
	۰/۴۲	۰/۳۵۹	P2	
۰/۶۰۳	۲۳/۳۵ \pm ۱/۱۱	۲۳/۱۴ \pm ۱/۴۵	ابتدای مطالعه	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۴۲۳	۲۳/۳۰ \pm ۱/۱۴	۲۲/۹۹ \pm ۱/۳۹	انتهای مطالعه	
	۰/۴۲	۰/۳۵۹	P2	
۰/۲۵	۳۹/۴۱ \pm ۷/۰۱	۴۰/۰۵ \pm ۶/۱۹	ابتدای مطالعه	فعالیت فیزیکی (مدت/هفته)
۰/۳۴۱	۴۰/۰۳ \pm ۷/۱۲	۴۰/۳۳ \pm ۷/۲۲	انتهای مطالعه	
	۰/۴۶	۰/۵۴	P2	



یافته ها

جدول ۲: مقایسه انرژی و مواد مغذی دریافتی افراد شرکت کننده در ابتدا و پس از ۸ هفته

متغیر ها	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار اولنویل اتانل آمید (۲۲ نفر)	P1	
انرژی (کیلوکالری)	ابتدای مطالعه	$170.3 \pm 243/0.1$	$179.0/27 \pm 20.6/47$	۰/۷۱۹
	انتهای مطالعه	$169.0/0.7 \pm 164/11$	$1743/11 \pm 195/0.2$	۰/۶۵۱
	P2	۰/۵۲۷	۰/۶۰۳	
پروتئین (گرم)	ابتدای مطالعه	$70/0.9 \pm 17/0.1$	$68/85 \pm 15/11$	۰/۳۷
	انتهای مطالعه	$69/1 \pm 20/2$	$68/22 \pm 17/19$	۰/۴
	P2	۰/۳۴۹	۰/۶۷۱	
کربوهیدرات (گرم)	ابتدای مطالعه	$217 \pm 37/14$	$220/74 \pm 35/19$	۰/۶۵
	انتهای مطالعه	$215 \pm 41/0.7$	$218/0.2 \pm 34/28$	۰/۶۱۱
	P2	۰/۶۸۱	۰/۶۹	
چربی (گرم)	ابتدای مطالعه	$59/11 \pm 9/55$	$60/37 \pm 8/41$	۰/۳۲۷
	انتهای مطالعه	$58/37 \pm 9/13$	$59/61 \pm 7/0.9$	۰/۲۸۷
	P2	۰/۲۵۸	۰/۲۷	



یافته ها

جدول ۲: مقایسه انرژی و مواد مغذی دریافتی افراد شرکت کننده در ابتدا و پس از ۸ هفته

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار اولتونیل اتاتل آمید (۲۲ نفر)	P1
اسیدهای چرب اشباع (گرم)	ابتدای مطالعه	$20/11 \pm 4/9$	$21/39 \pm 0/07$
	انتهای مطالعه	$19/07 \pm 3/49$	$20/03 \pm 0/4$
	P2	$0/22$	$0/274$
MUFA (گرم)	ابتدای مطالعه	$22/1 \pm 0/28$	$22/19 \pm 7/29$
	انتهای مطالعه	$22/04 \pm 0/02$	$21/71 \pm 7/23$
	P2	$0/021$	$0/303$
PUFA (گرم)	ابتدای مطالعه	$20/77 \pm 8/14$	$21/02 \pm 7/23$
	انتهای مطالعه	$19/10 \pm 7/09$	$20/04 \pm 7/47$
	P2	$0/243$	$0/29$
فیبر (گرم)	ابتدای مطالعه	$8/04 \pm 2/11$	$8/7 \pm 2/39$
	انتهای مطالعه	$8/18 \pm 2/27$	$8/28 \pm 2/4$
	P2	$0/102$	$0/163$



یافته ها

جدول ۲: مقایسه انرژی و مواد مغذی دریافتی افراد شرکت کننده در ابتدا و پس از ۸ هفته

P1	میانگین \pm انحراف معیار اولئوئیل اتانل آمید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	متغیر ها	
	۰/۴۱	۵۹/۱۷ \pm ۱۵/۱۱	۵۸/۲۳ \pm ۱۴/۰۳	ابتدای مطالعه
۰/۴۱	۵۹ \pm ۱۳/۰۳	۵۷/۸۹ \pm ۱۱/۲۵	انتهای مطالعه	
	۰/۳۸۵	۰/۳۲۶	P2	
۰/۲۰۲	۷/۷ \pm ۲/۰۹	۷/۱۳ \pm ۱/۴۹	ابتدای مطالعه	ویتامین E (IU)
۰/۱۹۶	۷/۲۲ \pm ۱/۶۱	۷/۰۷ \pm ۲/۳	انتهای مطالعه	
	۰/۱۸۵	۰/۱۶	P2	
۰/۴۱۳	۱۰۳ \pm ۴۴/۰۲	۱۰۱/۵۷ \pm ۳۹/۱۹	ابتدای مطالعه	سلنیوم (میکروگرم)
۰/۳۸۷	۱۰۲/۲۸ \pm ۳۵	۱۰۱ \pm ۳۸/۲۹	انتهای مطالعه	
	۰/۳۵۶	۰/۳۰۹	P2	



یافته ها

جدول ۳: مقایسه میزان پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و مارکرهای استرس اکسیداتیو در افراد شرکت کننده در ابتدا و پس از ۸ هفته

P1	انحراف معیار \pm میانگین اولتوئیل اتانل آمید (۲۲ نفر)	انحراف معیار \pm میانگین دارونما (۲۱ نفر)	متغیرها	
۰/۷۱	۱۲۳۶/۶۵ \pm ۴۰۴/۳۷	۱۲۲۷/۰۳ \pm ۴۲۹/۸۸	ابتدای مطالعه	پروستاگلاندین E2 (pg/ml)
۰/۰۰۲	۹۱۸/۵۸ \pm ۲۷۶/۴۲	۱۲۲۵/۹ \pm ۴۰۹/۴۱	انتهای مطالعه	
	۰/۰۱۶	۰/۲۶۳	P2	
۰/۱۹۸	۲۰۷۳/۶۵ \pm ۷۰۶/۳۱	۲۱۳۵/۳۲ \pm ۷۳۶/۹۴	ابتدای مطالعه	پروستاگلاندین F2 α (pg/ml)
۰/۰۰۲	۱۶۱۱/۶۵ \pm ۵۹۸/۸۴	۲۱۲۴/۵۶ \pm ۷۴۲/۰۶	انتهای مطالعه	
	۰/۰۰۲	۰/۱۱	P2	
۰/۸۳۶	۹/۰۷ \pm ۲/۳۵	۹/۲۴ \pm ۳	ابتدای مطالعه	CRP (mg/l)
۰/۰۱	۶/۳۰ \pm ۲/۱۱	۹/۰۶ \pm ۲/۷۹	انتهای مطالعه	
	۰/۰۲۷	۰/۳۸۱	P2	



یافته ها

جدول ۳: مقایسه میزان پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و مارکرهای استرس اکسیداتیو در افراد شرکت کننده در ابتدا و پس از ۸ هفته

متغیرها	انحراف معیار \pm میانگین دارونما (۲۱ نفر)	انحراف معیار \pm میانگین اولثوئیل اتانل آمید (۲۲ نفر)	P1
TNF- α (pg/ml)	ابتدای مطالعه	۱۷/۳۰ \pm ۳/۵۸	۰/۷۸۷
	انتهای مطالعه	۱۷/۱۹ \pm ۳/۳۸	۰/۰۳۸
	P2	۰/۶۰۳	۰/۰۲۹
TAC (mg/dl)	ابتدای مطالعه	۱/۱۰ \pm ۰/۰۳	۰/۳۹۱
	انتهای مطالعه	۱/۱۴ \pm ۰/۰۵	۰/۰۲۲
	P2	۰/۷۴۴	۰/۰۳۲
MDA (mg/dl)	ابتدای مطالعه	۱/۵۰ \pm ۰/۰۴	۰/۷۵۸
	انتهای مطالعه	۱/۴۷ \pm ۰/۰۴	۰/۰۱۱
	P2	۰/۵۰۳	۰/۰۲۳



یافته ها

جدول ۴: مقایسه شدت درد افراد شرکت کننده در ابتدا و پس از ۸ هفته

P1	میانگین \pm انحراف معیار اولنوییل اتانل آمید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	متغیر	
۰/۹۸۶	۷/۰۱ \pm ۲/۵۴	۶/۹۹ \pm ۲/۷۰	ابتدای مطالعه	شدت درد
۰/۰۴۰	۵/۳۰ \pm ۲/۳۲	۶/۹۱ \pm ۲/۶۷	انتهای مطالعه	
	۰/۰۴۲	۰/۹۵	P2	

بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر غلظت پروستاگلاندین ها

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۱۲۵ میلی گرم اولئوئیل اتانل آمید به مدت ۸ هفته باعث کاهش معنی دار در غلظت پروستاگلاندین های E2 و F2 α می گردد.

- نتایج مطالعات نشان دهنده ی نقش اولئوئیل اتانل آمید در کاهش بیان ژن های درگیر در مسیر التهابی NF- κ B/COX-2/PG و در نتیجه کاهش تولید پروستاگلاندین ها می باشد.

- مطالعه Sayd و همکاران (۲۰۱۵): تجویز همزمان OEA و PEA در رت های مبتلا به التهاب عصبی (۲۵)

- نتایج:

- از طریق کاهش فاکتور رونویسی NF- κ B در هسته و سیتوزول
- کاهش بیان ژن آنزیم های COX-2، پروستاگلاندین E2 سنتتاز
- کاهش سطوح در گردش پروستاگلاندین E2

بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر غلظت پروستاگلاندین ها (ادامه)

- مطالعه Fan و همکاران (۲۰۱۴): تجویز OEA در موش های تحت رژیم غذایی پر کالری (۲۳)
نتایج:
 - کاهش بیان ژن آنزیم COX-2
- مطالعه Anton و همکاران (۲۰۱۶): تجویز OEA در رت های تغذیه شده با الکل (۲۶)
نتایج:
 - با ممانعت از آبشار التهابی فاکتور رونویسی NF-κB در مغز
 - کاهش سطوح آنزیم COX-2 بعد از مصرف اتانول
- مطالعه ی توتونچی و همکاران (۲۰۱۹): مکمل یاری با OEA در بیماران چاق مبتلا به NAFLD (۲۲)
نتایج:
 - کاهش بیان ژن فاکتور رونویسی NF-κB

بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر غلظت فاکتورهای التهابی

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۱۲۵ میلی گرم اولئوئیل اتانل آمید به مدت ۸ هفته باعث کاهش معنی دار در غلظت فاکتورهای التهابی CRP و TNF- α می گردد.

- مطالعات نشان می دهند که OEA به عنوان یک آگونیست قوی برای رسپتورهای فعال کننده تکثیر پراکسی زوم آلفا (PPAR α) عمل کرده و با ممانعت از مسیر سیگنالینگ NF- κ B وابسته به TLR4، و تداخل با آبشار سیگنالینگ ERK1/2 اثرات ضد التهابی خود را اعمال می کند.

- مطالعه Otagiri و همکاران (۲۰۲۰): درمان با OEA بر رده سلولی جنینی کلیه انسان (۲۷)

- نتایج:

- کاهش بیان ژن TNF- α

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر غلظت فاکتورهای التهابی (ادامه)

- مطالعه Lama و همکاران (۲۰۲۰): تجویز OEA در موش های مبتلا به کولیت التهابی (۲۱)
 - نتایج:
 - کاهش سیتوکین های التهابی
- مطالعه Yang و همکاران (۲۰۱۵): تجویز OEA بر روی رده سلولی THP-1 (۱۸)
 - نتایج:
 - از طریق کاهش بیان ژن TLR4
 - کاهش تولید سیتوکین های التهابی

بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر غلظت فاکتورهای التهابی (ادامه)

- مطالعه Xu و همکاران (۲۰۱۵): تجویز OEA در سلول های اندوتلیال ورید نافی انسان (۲۸)
نتایج:
- از طریق افزایش بیان رسپتورهای CB2 و PPAR α و ممانعت از مسیر سیگنالینگ NF- κ B
- کاهش بیان ژن اینترلوکین ۶ و ۸
- مطالعه پياهو و همکاران (۲۰۱۸): مکمل یاری با OEA در افراد سالم چاق (۲۰).
نتایج:
- کاهش معنی دار در غلظت IL-6 و TNF- α
- معنی دار نبودن تغییرات CRP

بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر مارکرهاي استرس اکسیداتیو

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۱۲۵ میلی گرم اولئوئیل اتانل آمید به مدت ۸ هفته باعث بهبود معنی دار مارکرهاي استرس اکسیداتیو (افزایش TAC و کاهش MDA) می گردد.

- مطالعات نشان می دهند که OEA از طریق اتصال به رسپتورهای PPAR α و افزایش بیان فاکتورهای رونویسی درگیر در وضعیت آنتی اکسیدانی بدن، دارای اثرات ضد استرس اکسیداتیو می باشد.
- Jin و همکاران (۲۰۱۴): اثر OEA بر افسردگی و استرس در موش های تحت استرس مزمن (۲۹)
- نتایج:
- معکوس کردن سطوح بالای MDA و فعالیت غیر طبیعی آنزیم SOD در هیپوکامپ و قشر مغز
- بهبود ظرفیت کل آنتی اکسیدانی (T-AOC) خون

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر مارکرهای استرس اکسیداتیو (ادامه)

- مطالعه Hu و همکاران (۲۰۱۴): تجویز OEA در موش های مبتلا به آسیب کبدی حاد (۱۹)
نتایج:
- از طریق افزایش بیان فاکتور رونویسی Nrf-2 و آنزیم HO-1
- افزایش فعالیت آنزیم های SOD و GSH-PX
- مطالعه Giudetti و همکاران (۲۰۲۱): تجویز OEA در موش های چاق تغذیه شده با رژیم پر چرب (۳۰)
نتایج:
- از طریق تنظیم بیان ژن دو فاکتور رونویسی درگیر در وضعیت آنتی اکسیدانی، یعنی Nrf1 و Nrf2
- کاهش میزان MDA
- افزایش فعالیت آنزیم های SOD، کاتالاز و GSH-PX

اثر مکمل اولئوئیل اتانل آمید بر روی شاخص استرس اکسیداتیو، پروستاگلاندین ها، فاکتورهای التهابی و علائم دیسمنوره اولیه در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی قزوین



بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر مارکرهای استرس اکسیداتیو (ادامه)

- در پژوهش پیاهو و همکاران (۲۰۱۸): مکمل یاری با OEA در افراد سالم چاق (۲۰)
- تغییرات معنی داری در مارکرهای استرس اکسیداتیو ایجاد نکرد؛
- هر چند در پایان این مطالعه هم، سطوح MDA کاهش داشته و سطوح TAS* افزایش یافته بود.

TAS: Total Antioxidant Status

بحث

✓ اثر مکمل یاری OEA بر شدت درد دیسمنوره

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۱۲۵ میلی گرم اولئوئیل اتانل آمید به مدت ۸ هفته منجر به کاهش معنی دار در شدت درد دیسمنوره می گردد.

- مطالعات متعددی به بررسی اثر مواد ضد التهاب بر شدت درد دیسمنوره پرداخته اند.
- مطالعه اکبری و همکاران (۲۰۱۵): تاثیر دانه شنبلیله در کاهش شدت درد (۳۱)
- صادقی و همکاران (۲۰۱۸): تاثیر مکمل یاری ویتامین E و امگا-۳ در کاهش شدت درد (۲۴)
- مطالعه Chiang و همکاران (۲۰۲۰): پلی فنول موجود در روغن زیتون فرابکر، از انقباضات رحمی ناشی از پروستاگلاندین $F2\alpha$ ممانعت کرده و با کاهش استرس اکسیداتیو و مهار مسیر سیگنالینگ ERK از افزایش شدت درد جلوگیری می کند (۳۲).



نتیجه گیری کلی

✓ نتایج این مطالعه نشان داد دریافت روزانه مکمل اولئوئیل اتانل آمید ۱۲۵ میلی گرمی به مدت ۸ هفته، منجر به بهبود معنی دار در مارکرهای استرس اکسیداتیو (افزایش TAC و کاهش MDA)، کاهش معنی دار در غلظت پروستاگلاندین های E2 و F2α، فاکتورهای التهابی CRP و TNF-α و کاهش معنی دار شدت درد در دختران مبتلا به دیسمنوره اولیه می گردد.

✓ این نتایج شواهدی را برای حمایت از این دیدگاه فراهم می کند که استفاده از مکمل OEA می تواند جهت پیش گیری و درمان دیسمنوره اولیه و کاهش مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مورد استفاده قرار بگیرد.



پیشنهادها

پیشنادهای اجرایی و پژوهشی

- ۱- استفاده از دوزهای مختلف OEA برای تعیین دوز با بیشترین تأثیر
- ۲- افزایش مدت مطالعه به منظور تعیین زمان تأثیرگذاری OEA
- ۳- انجام کار آزمایشی بالینی تصادفی با تعداد بیشتری از شرکت کنندگان و دوزهای مختلف مکمل و چند مرکز برای به دست آوردن یک تصویر کامل از درمان با OEA
- ۴- بررسی تأثیر مکمل OEA بر سایر بیماری های مرتبط با التهاب و استرس اکسیداتیو
- ۵- بررسی ارتباط مکمل یاری OEA با سایر مارکرهاي مرتبط با التهاب و استرس اکسیداتیو از جمله IL-1 و IL-6 و غلظت NO سرم در افراد مبتلا به دیسمنوره اولیه

1. Joshi T, Kural M, Agrawal DP, Noor NN, Patil A. Primary dysmenorrhea and its effect on quality of life in young girls. *Int J Med Sci Public Health*. 2015;4(3):381-5. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2017;39(7):585-95.
2. Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Reis FM, Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Res*. 2017;6:1645-.
3. KHARAGHANI R, DAMGHANIAN M. THE PREVALENCE OF DYSMENORRHEA IN IRAN: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *IRANIAN RED CRESCENT MEDICAL JOURNAL (IRCMJ)*. 2017;19(3).
4. Fernández-Martínez E, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML. The Impact of Dysmenorrhea on Quality of Life Among Spanish Female University Students. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):713.
5. Sahin N, Kasap B, Kirli U, Yeniceri N, Topal Y. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. *Reprod Health*. 2018;15(1):13-.
6. Azagew AW, Kassie DG, Walle TA. Prevalence of primary dysmenorrhea, its intensity, impact and associated factors among female students' at Gondar town preparatory school, Northwest Ethiopia. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):5-.

8. Sharghi M, Mansurkhani SM, Larky DA, Kooti W, Niksefat M, Firoozbakht M, et al. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(1):51-7.
9. Teimoori B, Ghasemi M, Hoseini ZSA, Razavi M. The Efficacy of Zinc Administration in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *Oman Med J.* 2016;31(2):107-11.
10. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Human Reproduction Update.* 2015;21(6):762-78.
11. Kannan P, Cheung K-K, Lau BW-M. Does aerobic exercise induced-analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? *Medical Hypotheses.* 2019;123:50-4.
12. Pramanik P, Banerjee SB, Saha P. Primary dysmenorrhea in school going adolescent Girls—is it related to deficiency of antioxidant in diet. *Int J Life Sci Phar Res.* 2015;5(2):54-63.
13. Puder JJ, Blum CA, Mueller B, De Geyter C, Dye L, Keller U. Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation. *European Journal of Clinical Investigation.* 2006;36(1):58-64.
14. Dikensoy E, Balat O, Pençe S, Balat A, Çekmen M, Yurekli M. Malondialdehyde, nitric oxide and adrenomedullin levels in patients with primary dysmenorrhea. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2008;34(6):1049-53.

15. Laleh P, Yaser K, Alireza O. Oleoylethanolamide: A novel pharmaceutical agent in the management of obesity-an updated review. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(6):7893-902.
16. Fanelli F, Mezzullo M, Repaci A, Belluomo I, Gasparini DI, Di Dalmazi G, et al. Profiling plasma N-Acylethanolamine levels and their ratios as a biomarker of obesity and dysmetabolism. *Molecular metabolism*. 2018;14:82-94.
17. Tutunchi H, Saghafi-Asl M, Ostadrahimi A. A systematic review of the effects of oleoylethanolamide, a high-affinity endogenous ligand of PPAR- α , on the management and prevention of obesity. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2020;47(4):543-52.
18. Yang L, Guo H, Li Y, Meng X, Yan L, Zhang D, et al. Oleoylethanolamide exerts anti-inflammatory effects on LPS-induced THP-1 cells by enhancing PPAR α signaling and inhibiting the NF- κ B and ERK1/2/AP-1/STAT3 pathways. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-12.
19. Hu J, Zhu Z, Ying H, Yao J, Ma H, Li L, et al. Oleoylethanolamide Protects Against Acute Liver Injury by Regulating Nrf-2/HO-1 and NLRP3 Pathways in Mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11:2338.
20. Payahoo L, Khajebishak Y, Jafarabadi MA, Ostadrahimi A. Oleoylethanolamide supplementation reduces inflammation and oxidative stress in obese people: A clinical trial. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2018;8(3):479.

21. Lama A, Provensi G, Amoriello R, Pirozzi C, Rani B, Mollica MP, et al. The anti-inflammatory and immune-modulatory effects of OEA limit DSS-induced colitis in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;129:110368.
22. Tutunchi H, Ostadrahimi A, Saghafi-Asl M, Roshanravan N, Shakeri-Bavil A, Asghari-Jafarabadi M, et al. Expression of NF- κ B, IL-6, and IL-10 genes, body composition, and hepatic fibrosis in obese patients with NAFLD—Combined effects of oleoylethanolamide supplementation and calorie restriction: A triple-blind randomized controlled clinical trial. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236(1):417-26.
23. Fan A, Wu X, Wu H, Li L, Huang R, Zhu Y, et al. Atheroprotective effect of oleoylethanolamide (OEA) targeting oxidized LDL. *PloS one*. 2014;9(1):e85337.
24. Sadeghi N, Paknezhad F, Rashidi Nooshabadi M, Kavianpour M, Jafari Rad S, Khadem Haghighian H. Vitamin E and fish oil, separately or in combination, on treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized clinical trial. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(9):804-8.
25. Sayd A, Antón M, Alén F, Caso JR, Pavón J, Leza JC, et al. Systemic Administration of Oleoylethanolamide Protects from Neuroinflammation and Anhedonia Induced by LPS in Rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(6).
26. Antón M, Alén F, Gómez de Heras R, Serrano A, Pavón FJ, Leza JC, et al. Oleoylethanolamide prevents neuroimmune HMGB1/TLR4/NF- κ B danger signaling in rat frontal cortex and depressive-like behavior induced by ethanol binge administration. *Addiction Biology*. 2017;22(3):724-41.

27. Otagiri S, Ohnishi S, Ohara M, Fu Q, Yamamoto K, Yamamoto K, et al. Oleoylethanolamide Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Rats. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11(1277).
28. Xu X, Guo H, Jing Z, Yang L, Chen C, Peng L, et al. N-Oleoylethanolamine Reduces Inflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in TNF- α -induced Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Activating CB2 and PPAR- α . *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2016;68(4):280-91.
29. Jin P, Yu H-L, Tian L, Zhang F, Quan Z-S. Antidepressant-like effects of oleoylethanolamide in a mouse model of chronic unpredictable mild stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2015;133:146-54.
30. Giudetti AM, Vergara D, Longo S, Friuli M, Eramo B, Tacconi S, et al. Oleoylethanolamide Reduces Hepatic Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in High-Fat Diet-Fed Rats. *Antioxidants*. 2021;10(8):1289.
31. Amir Ali Akbari S, Namazi M, Alavi Majd H. EFFECTS OF FENUGREEK SEED ON THE SEVERITY OF DYSMENORRHEA. *Nursing And Midwifery Journal*. 2015;13(3):226-33.
32. Chiang Y-F, Hung H-C, Chen H-Y, Huang K-C, Lin P-H, Chang J-Y, et al. The inhibitory effect of extra virgin olive oil and its active compound oleocanthal on prostaglandin-induced uterine hypercontraction and pain—ex vivo and in vivo study. *Nutrients*. 2020;12(10):3012.

Decreased dysmenorrhea pain in girls by reducing oxidative stress and inflammatory biomarkers following supplementation with Oleoylethanolamide: A Randomized Controlled Trial

Journal:	<i>The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research</i>
Manuscript ID	JOGR-2021-0580.R1
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	16-Jul-2021
Complete List of Authors:	Kazemi, Mahnaz Ialooha, Fatemeh Rashidi Nooshabadi, Mohammadreza Khadem Haghighian, Hossein; Qazvin University of Medical Sciences,
Keywords:	1.116 Dysmenorrhea/PMS < 1 Gynecology, 1.115 Endometriosis/Pelvic Pain < 1 Gynecology, 2.111 Nutrition(Includes Clinical Nutrition) < 2.100 Obstetrics:Basic Science < 2 Obstetrics

تشکر و قدردانی...

تشکر ویژه خود را تقدیم می‌کنم به استاد گرانقدر جناب آقای دکتر حسین خادم حقیقیان که در کمال صبر و نهایت سخاوت، دانسته‌های خویش را در اختیار بنده گذاشتند و زحمت راهنمایی این رساله را بر عهده گرفتند.

همچنین از حمایت‌های ارزنده استاد عزیز، سرکار خانم دکتر فاطمه لالوها که با مشاوره‌های اندیشمندانه خود برای ارتقاء کیفیت این رساله کمک موثری داشتند، نهایت تشکر و قدردانی را به جای می‌آورم.

و با سپاس بیکران از مدیر گروه محترم تغذیه، سرکار خانم دکتر مریم جوادی و اساتید محترم گروه تغذیه که در این راه پشتیبانم بودند.

همچنین از ریاست محترم دانشکده، معاونت آموزشی و پژوهشی، اساتید داور، کارشناسان اداره آموزش و پژوهش و کلیه کسانی که در طول این دوران قبول زحمت داشتند، کمال تشکر را دارم.

از خانواده عزیزم که در طول تحصیل همواره حامی من بودند ممنون و سپاسگزارم.

از توجه شما سپاسگزارم

