

# **Effekten av kanel på primär dysmenorré hos kvinnor**

**- En systematisk översiktsartikel**

**Erik Dunåker och Åsa Grundström**

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Anna Winkvist

Examinator: Jenny Van Odjik

2020-04-02

Sahlgrenska akademien



## Sammanfattning

<b>Titel:</b>	<b>Effekten av kanel på primär dysmenorré hos kvinnor - En systematisk översiktsartikel</b>
<b>Författare:</b>	<b>Erik Dunåker och Åsa Grundström</b>
<b>Handledare:</b>	<b>Anna Winkvist</b>
<b>Examinator:</b>	<b>Jenny Van Odjik</b>
<b>Linje:</b>	<b>Dietistprogrammet</b>
<b>Typ av arbete:</b>	<b>Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp</b>
<b>Datum:</b>	<b>2020-04-21</b>

---

**Bakgrund:** Dysmenorré är ett globalt problem bland unga kvinnor och är för denna grupp den främsta orsaken till frånvaro från skola och jobb. Internationella tvärsnittsstudier indikerar att omkring 30-60% av kvinnor i åldern 15-49 år lider av primär dysmenorré, dvs mensvärk utan en bakomliggande sjukdom. Dysmenorré behandlas traditionellt med smärtstillande läkemedel, men även ceylonkanel har en potentiellt smärtlindrande effekt i och med sin förmåga att bland annat reducera prostaglandinnivåer. Ceylonkanel har inte heller några kända bieffekter vilket gör ceylonkanel till en säker och alternativ behandlingsmetod.

**Syfte:** Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att granska om det föreligger evidens för huruvida kanel har en lindrande effekt på smärtintensitet vid primär dysmenorré.

**Sökväg:** Systematisk litteratursökning genomfördes i databaserna PubMed och Scopus.

**Urvalskriterier:** Inklusionskriterier var RCT-studier med supplement av kanel peroralt som intervention och smärtintensitet som utfallsmått. Deltagarna skulle vara kvinnor med regelbundna menscykler och primär dysmenorré, i övrigt friska utan medicinering eller preventivmedel. Exklusionskriterier var studiedeltagare med sekundär dysmenorré och artiklar skrivna på andra språk än engelska.

**Datainsamling och analys:** Sökningen genomfördes i februari 2020 med 17 resultat. Efter granskning av titlar och sammanfattning återstod 2 studier som granskades i fulltext med hjälp av "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" framtagen av SBU. Evidensgradering skedde sedan enligt GRADE.

**Resultat:** Två studier identifierades, en med medelhög och en med medelhög till hög studiekvalitet. I de två inkluderade studierna minskade smärtintensiteten (VAS) i både interventions- och kontrollgruppen. Det skedde en signifikant större minskning i båda studierna, -2,0 samt -1,3 jämfört med placebo, i interventionsgruppen. (P-värde <0.001).

**Slutsats:** Det finns måttligt vetenskapligt underlag (+++) för att supplementering av ceylonkanel har en smärtlindrande effekt jämfört med placebo vid primär dysmenorré.

**Nyckelord:** *kanel, dysmenorré, smärta, menstruation*

## Abstract

<b>Title:</b>	<b>The effect of cinnamon on primary dysmenorrhea in women - A systematic review</b>
<b>Author:</b>	<b>Erik Dunåker och Åsa Grundström</b>
<b>Supervisor:</b>	<b>Anna Winkvist</b>
<b>Examiner:</b>	<b>Jenny Van Odjik</b>
<b>Programme:</b>	<b>Programme in dietetics, 180/240 ECTS</b>
<b>Type of paper:</b>	<b>Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits</b>
<b>Date:</b>	<b>2020-04-21</b>

---

**Background:** Dysmenorrhea is a global issue amongst young women and is for this group the main cause of absence from school and jobs. International cross-sectional studies indicates that 30-60% of women of the ages 15-49 suffers from primary dysmenorrhea, that is, menstrual pain without an underlying cause. Dysmenorrhea is primarily treated with painkillers, but also ceylon cinnamon has a potentially pain-relieving effect mainly due to its ability to reduce prostaglandin levels. Ceylon cinnamon does not have any known side effects which makes it a safe and alternative treatment.

**Objective:** The purpose of this systematic review was to examine whether there is evidence of cinnamon having a mitigating effect on pain intensity in primary dysmenorrhea.

**Search strategy:** A systematic literature search was conducted with help of the databases PubMed and Scopus.

**Selection criteria:** Inclusion criteria were RCT studies with cinnamon supplements as intervention and pain intensity as outcome. Participants were women aged 18-30 with regular menstrual cycles and primary dysmenorrhea, besides that healthy without any medication or contraception. Exclusion criteria were study participants with secondary dysmenorrhea and articles written in other languages than english.

**Data collection and analysis:** The search was conducted in February 2020 with 17 results. After review of titles and summaries two studies remained and were reviewed in full text according to "Template for quality review of randomized studies" developed by SBU. Evidence grading then took place according to GRADE.

**Main results:** Two studies were identified, one with medium high quality and one with medium high to high quality. Both studies showed a reduction of pain intensity (VAS) in the intervention as well as the control groups. There was a significantly greater reduction in both studies, -2,0 and -1,3 compared to placebo, in the intervention group (P-value < 0.001).

**Conclusions:** There is moderate scientific evidence (+++) that supplementation of Ceylon cinnamon has a pain-relieving effect compared to placebo in primary dysmenorrhea.

**Keywords:** *cinnamon, dysmenorrhea, pain, menstruation*

## Ordförklaringar och förkortningar

**Aerob fysisk aktivitet:** träning som framförallt förbättrar kroppens uthållighet och syrekapacitet, exempelvis löpning eller cykling. Benämns ofta som konditionsträning.

**Beta-endorfin:** hormon som motverkar stress och ökar välmående.

**Bioaktiva ämnen:** ämnen från livsmedel som har specifika effekter i kroppen, t.ex. antioxidativ verkan.

**Body Mass Index:** mått på kroppsmasseindex.  $BMI = \text{kroppsvikt} \div \text{längd}^2 = \text{kg} \div \text{m}^2$

**Cox Menstrual Scale:** verktyg för att bedöma duration av smärta, utförs med ett frågeformulär

**Dysmenorré:** medicinsk term för menstruella kramper/mensvärk

**Endometriosis:** gynekologisk sjukdom som innebär att livmoderslemhinnan växer utanför livmodern vilket leder till kronisk inflammation.

**Fibrom:** bindvävsknuta som sitter i eller på huden.

**Genotoxisk:** cancerframkallande/orsakar mutationer i DNA.

**Glykoliserat hemoglobin/HbA1c:** långtidsmått för blodsocker. Speglar genomsnittet av glukos/socker i blodet under de senaste 2-3 månaderna.

**GRADE:** ett systematiskt sätt att bias och osäkerhet i en artikel.

**IBS:** Irritable bowel syndrome. Överkänslig tarm, vanligaste symtom är magsmärtor, besvärande gasbildning, diarré, förstoppning eller liknande.

**Kalciumkanaler:** kanaler med selektiv genomsläpplighet av kalciumjoner som finns i alla kroppens celler. Reglerar bland annat sammandragningen av hjärtmuskulaturen.

**Kanelaldehyd:** kemisk förening som ger kanel sin smak.

**Kväveoxid:** samlingsnamn för kväveoxid och kvävedioxid vilket är gaser som bildas vid förbränningsprocesser i luft och kan ha toxisk effekt i höga koncentrationer.

**NSAIDs:** inflammationsdämpande, smärtstillande och febernedsättande läkemedel.

**Omega-3-fetter:** typ av fleromättade fettsyror som finns i tex rapsolja och fet fisk.

**PGE2:** typ av prostaglandin.

**Polycystiskt ovarial-syndrom:** innebär hormonell rubbning med framförallt höga mängder testosteron. Ofta fylls äggstockarna av s.k äggblåsor, som bildar cystor.

**Polyfenoler:** grupp av ämnen med antioxidativa egenskaper som återfinns i växter.

**Prostaglandiner** hormonliknande ämnen bestående av fettsyror/lipider som produceras i flera av kroppens vävnader och organ. Har flertalet funktioner, bland annat cellreglering, blodkärlsvigning, påverkan på trombocyter etc.

**QoL:** livskvalité.

**SBU:** statens beredning för medicinsk och social utvärdering.

**Systemisk sjukdom:** flera organ i kroppen inflammeras samtidigt.

**Supplement:** kosttillskott av näringspreparat (exempelvis vitamin eller mineral) i t.ex. kapsel- eller tablettform.

**TENS:** transkutan elektrisk nervstimulering.

**Transkutan elektrisk nervstimulering:** elektroder fästs på huden och ger elektriska impulser, vilket kan lindra smärta

**VAS:** Visual Analogue Scale, verktyg för att bedöma smärtintensitet.

# Innehållsförteckning

<b>1. Introduktion</b> .....	<b>1</b>
1.1 Dysmenorré.....	1
1.1.1 Riskfaktorer .....	1
1.1.2 Quality of life.....	1
1.1.3 Traditionell behandling mot dysmenorré.....	2
1.2 Kanel .....	2
1.3 Visual Analogue Scale .....	3
1.4 Problemformulering .....	3
1.5 Syfte .....	3
1.6 Frågeställning.....	3
<b>2. Metod</b> .....	<b>4</b>
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier.....	4
2.2 Datainsamlingmetod .....	4
2.2.1 PubMed.....	4
2.2.2 Scopus.....	4
2.3 Databearbetning .....	7
2.4 Granskning av relevans och kvalitet .....	10
2.5 GRADE.....	10
<b>3. Resultat</b> .....	<b>11</b>
3.1 Inkluderade studier/enskilda studiers kvalitet .....	11
3.1.1 M. Jaafarpour et al. ....	11
3.1.2 M. Jahangirifar et al. ....	12
3.2 Evidensgradering .....	15
3.2.1 Risk för bias .....	16
3.2.2 Överensstämmelse .....	16
3.2.3 Överförbarhet.....	16
3.2.4 Precision.....	16
3.2.5 Publikationsbias .....	16
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>17</b>
4.1 Metoddiskussion .....	17
4.2 Resultatdiskussion.....	17
4.3 Överförbarhet på den globala befolkningen.....	18
4.4 Mänskliga rättigheter .....	18
4.5 Klinisk relevans.....	19
4.5 Behov av ytterligare forskning.....	19
<b>5. Slutsats</b> .....	<b>20</b>
<b>6. Referenser</b> .....	<b>21</b>
<b>7. Bilaga 1</b> .....	<b>23</b>

# 1. Introduktion

## 1.1 Dysmenorré

Dysmenorré, ett annat ord för mensvärk och menstruella kramper, är det vanligaste gynekologiska problemet hos kvinnor i reproduktiv ålder (1). Data kring prevalens skiljer sig kraftigt studier emellan. Detta beror delvis på att olika åldersgrupper undersökts i olika studier samt att betydelsen av definitionen dysmenorré varierat. Internationella tvärsnittsstudier indikerar dock att ca 30-60% av kvinnor 15-49 år lider av smärtor i samband med menstruation (2). En studie gjord på 19-åriga kvinnor i Sverige menar på att hela 72% lider av dysmenorré (3). Orsaken till primär dysmenorré är ännu inte helt fastställd men man tror att en av de främsta mekanismerna är en ökad produktion av endometriala prostaglandiner, framförallt producerad av PGE<sub>2</sub>-vävnad, vilket bland annat resulterar i mer frekventa och intensiva kontraktioner i livmodern (4). Primär dysmenorré bör ej förväxlas med sekundär dysmenorré som istället är en komplikation vid ett underliggande tillstånd eller sjukdom, exempelvis endometriosis eller Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), och kräver vidare utredning samt behandling(5). I denna systematiska översiktsartikel fokuserar vi enbart på primär dysmenorré.

### 1.1.1 Riskfaktorer

Studier har visat att det troligtvis finns ett samband mellan kostvanor och intensiteten av dysmenorré. Omega-3-fettsyror verkar lindra dysmenorré då man har sett att en låg kvot mellan omega-3-fettsyror och omega-6-fettsyror resulterar i att mindre aggressiva prostaglandiner bildas i livmodern (39). Rökning har också ett samband med ökad intensitet av dysmenorré såväl som andra menstruella funktioner, exempelvis ökat flöde och förlängd duration av blödning (6). Man ser en större prevalens av dysmenorré hos kvinnor med mycket lågt Body Mass Index (BMI), <16,5, än hos kvinnor med högre/normalt BMI enligt en studie gjord på unga vuxna. Oftast ses också kraftigare smärtintensitet och en större utbredning av relaterade, systemiska symtom (7).

### 1.1.2 Quality Of Life

Personer med primär dysmenorré har upplevt sämre livskvalité (QoL) jämfört med personer som ej lider av primär dysmenorré. Upplevd livskvalité mäts utifrån 15 olika kriterier varav några är humör, fysisk hälsa, familjeförhållande och förmåga att arbeta (1). Dysmenorré är just den främsta orsaken till frånvaro från skola och arbete hos unga kvinnor. Man har sett associationer med andra tillstånd som till exempel migrän och Irritable Bowel Syndrome (IBS), och ofta har de drabbade kvinnor en ökad smärtekänslighet generellt (8). Det är heller inte ovanligt med andra symtom i samband med mens som exempelvis kräkningar, yrsel, sömnlöshet, huvudvärk och diarré. Mycket liten andel drabbade kvinnor söker medicinsk vård trots en stor påverkan på det vardagliga livet (3).

### 1.1.3 Traditionell behandling mot dysmenorré

”Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs” (NSAID-preparat) som exempelvis Ibuprofen och läkemedel innehållande Acetylsalicylsyra, inhiberar syntesen av prostaglandin och har ofta god symtomlindrande effekt vid behandling av dysmenorré. De är därför ett bra alternativ som första behandling. Preventivmedel som intas oralt har visat sig kunna ge en signifikant lindring av symtom hos 90% av kvinnor med dysmenorré genom att förhindra ägglossning och minska prostaglandinbildning (9). Även vissa vaginala preventivmedel, exempelvis hormonspiral, har visat sig ha positiv effekt på dysmenorré (10). Lokal värmebehandling har visat sig kunna lindra dysmenorré i samma eller högre utsträckning som ibuprofen och paracetamol (11, 12). Tre andra behandlingsformer som enligt flera studier har visat sig ha smärtlindrande effekt är transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), aerob fysisk aktivitet och akupunktur. Dock behövs det mer forskning på området för att med säkerhet kunna uttala sig om det finns en kliniskt relevant effekt (13, 14).

## 1.2 Kanel

Kanel är en aromatisk växt som används flitigt som krydda världen över. I kanel finns vitaminer och mineraler såväl som bioaktiva ämnen, framförallt polyfenoler och kanelaldehyd. Mängden utav dessa ämnen beror på flera faktorer, exempelvis vilken del av växten kaneln kommer ifrån samt på vilket sätt man extraherar den. Dessutom spelar analysmetod roll. Förutom aromatisk och kulinarisk användning har man också i många olika kulturer sedan urminnes tider använt kanel med medicinskt och hälsofrämjande syfte. Det har bland annat använts som traditionell medicin för blodtrycks kontroll, diabetes, Alzheimers och Parkinsons sjukdom (15). Dock finns relativt få välkontrollerade, kliniska studier kring kanelens potentiella hälsoeffekter och därmed mycket begränsad evidens. Det mest välstuderade området inom ämnet är kanelens effekt på glykosylerat hemoglobin (HbA1c) och diabetesbehandling, men det krävs ytterligare forskning innan rekommendationer kan fastställas (16).

Studier framförallt utförda i Mellanöstern har visat på att ceylonkanel kan ha en smärtreducerande effekt vid dysmenorré. Detta på grund av dess eventuella förmåga att reducera prostaglandinnivåer, öka mängden beta-endorfin, modulera kväveoxid samt blockera kalciumkanaler vilket förbättrar cirkulationen. Två vanliga kanel sorter som konsumeras av människor är kassiakanel och ceylonkanel. Ceylonkanel, vilket också ibland benämns som ”riktig kanel”, har inga kända negativa bieffekter och ses därför som en säker behandlingsmetod vid menstruella kramper. (17) Kassiakanel däremot, som är den typen av kanel som främst används i Sverige, innehåller större mängder kumarin än ceylonkaneln och bör därför intas med försiktighet. Livsmedelsverket rekommenderar vuxna ett intag på max 1 tesked per dag, vilket motsvarar ca 3g. (18) Kumarin är ett naturligt förekommande ämne som kan ge potentiellt toxiska effekter i form av leverskador vid höga intag under en längre tid (19). På djurstudier har det även setts carcinogena egenskaper utav kumarin och en ökad risk för genotoxiska effekter och därmed tumörutveckling. Det kan därför inte uteslutas att liknande effekt också kan förekomma hos människor. (20)

### 1.3 Visual Analogue Scale

VAS, kort för "Visual Analogue Scale", är ett enkelt, standardiserat verktyg som används bland annat för mätning och bedömning av smärtintensitet (21). Flertalet tidigare studier har stärkt att VAS är ett pålitligt och validerat verktyg för denna typ av mätningar och det anses vara en säker och reproducerbar metod för subjektiv uppskattning av menstruell smärta (22). VAS-skalan målas vanligtvis upp som en horisontell eller vertikal linje, ofta 10 centimeter lång, där början på linjen definieras som siffran 0 och slutet 10 (23). Studiedeltagarna har informerats om vad siffrorna representerar innan utvärdering av behandlingen, i dessa fall 0: ingen smärta och 10: maximal/outhärdlig smärta. De har sedan instruerats att markera ett kryss på linjen som ska indikera och beskriva sin grad av smärta både innan intervention samt efter för jämförelse (22, 24).

No pain | \_\_\_\_\_ | Very severe pain

*Fig. 1. Exempel på utformning av VAS-skala. (10)*

### 1.4 Problemformulering

Dysmenorré är ett globalt problem för kvinnor i reproduktiv ålder och bidrar hos många drabbade till kraftigt försämrad livskvalitet. Det behandlas idag primärt med smärtstillande läkemedel (NSAIDs, paracetamol etc) och orala preventivmedel.

Supplementering av ceylonkanel har enligt vissa studier också en potentiellt reducerande effekt av smärtintensiteten vid dysmenorré, framförallt till följd av dess förmåga att sänka prostaglandinnivåer. Ceylonkanel har inga kända biverkningar och anses därför vara en säker och potentiellt effektiv behandlingsmetod. Det finns inga tidigare publicerade systematiska översiktsartiklar kring kanelns effekt på dysmenorré.

### 1.5 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel är att ta reda på huruvida nutritionsbehandling i form av kanel som supplement kan ha gynnsam effekt i form av smärtlindring vid primär dysmenorré.

### 1.6 Frågeställning

Kan supplementering av kanel ha en smärtreducerande effekt jämfört med placebo hos kvinnor med primär dysmenorré?



## 2. Metod

Systematiska metoder har använts för insamling och bearbetning av data. Litteratursökningar gjordes i PubMed och Scopus vilket genererade två vetenskapliga artiklar som uppfyllde valda inklusions- och exklusionskriterier.

### 2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Studierna som inkluderades var randomiserade, blindade och kontrollerade humanstudier. Studiedeltagarna skulle vara kvinnor med regelbundna menscykler. Kvinnorna skulle ha primär dysmenorré men i övrigt vara friska och ej inta någon form av medicinering, varken preventivmedel eller andra läkemedel. Kanel skulle ges som supplement peroralt som intervention och jämföras med placebo. Studier publicerade på andra språk än engelska exkluderades. Även studier gjorda på kvinnor med sekundär dysmenorré, dvs till följd av annat underliggande tillstånd, uteslöts. Utfallsmåttet i studierna ska ha varit smärta, kvantifierat med VAS-skala. Artiklarna ska ha funnits tillgängliga via Göteborgs Universitetsbibliotek.

### 2.2 Datainsamlingsmetod

Innan påbörjan av den slutgiltiga sökningen gjordes sökningar i databaserna PubMed (se tabell 2.1) och Scopus (se tabell 2.2) för att ta reda på om det fanns tidigare publicerade översiktsartiklar på ämnet vilket inte gav något resultat. Slutgiltig sökning efter relevanta artiklar genomfördes i februari 2020, se tabell 2.3. Förutom sökningarna i Scopus och PubMed genomfördes även så kallad snowballing där de båda studiernas referenslistor granskades för att kontrolleras så att inga relevanta studier missats. Dock hittades inga ytterligare relevanta studier utöver de två studierna sen tidigare upptäckts. Som gemensam bas använde vi tre olika block med söktermer.

#### 2.2.1 PubMed

Block 1 utgick från MeSH-termen *dysmenorrhea* och synonymer i fritext (Title/Abstract). Block 2 inkluderade MeSH-termerna *aromaticum*, *cinnamomum* och *cinnamomum zeylanicum*. Cinnamon och synonymer till detta angavs i fritext. Block 3 utformades för att fånga blindade RCT-studier med en fritext-sökning. Dessa tre blocken kombinerades sedan och gav 12 träffar. MeSH-termer hittades på Karolinska Institutets ämnesordlista (25).

#### 2.2.2 Scopus

Sökningen i databasen Scopus utfördes på liknande sätt som i PubMed med 3 block. Skillnaden var att MeSH-termerna liksom synonymerna söktes i fritext (TITLE-ABS-KEY).

**Tabell 2.1.** Sökblock i PubMed.

Datum	Block	MeSH-term	Fritext (Title/Abstract)	Antal träffar
2020-02-07	<b>Block 1</b>	dysmenorrhea	dysmenorrhea OR "period pain" OR "menstrual pain" OR "menstrual cramps" OR menstruation	34314
2020-02-07	<b>Block 2</b>	aromaticum, cinnamomum OR cinnamomum zeylanicum	"cinnamomum zeylanicum" OR "aromaticum, cinnamomum" OR cinnamon OR "cinnamomum verum" OR cinnamomum	3166
2020-02-07	<b>Block 3</b>		blind* OR random* OR "randomized controlled trial" OR "randomized clinical trial"	1241020

**Tabell 2.2.** Sökblock i Scopus.

Datum	Block	Fritext (TITLE-ABS-KEY)	Antal träffar
7/2 2020	<b>Block 1</b>	menstruation OR dysmenorrhea OR "period pain" OR "menstrual cramps" OR "menstrual pain"	51736
7/2 2020	<b>Block 2</b>	cinnamomum OR cinnamon OR "cinnamomum zeylanicum" OR "cinnamomum aromaticum" OR "cinnamomum verum"	8888
7/2 2020	<b>Block 3</b>	random* AND blind* OR "randomized controlled trial" OR "random controlled trial"	824310

**Tabell 2.3. Slutgiltiga sökningar i PubMed och Scopus utförda 7/2 2020.**

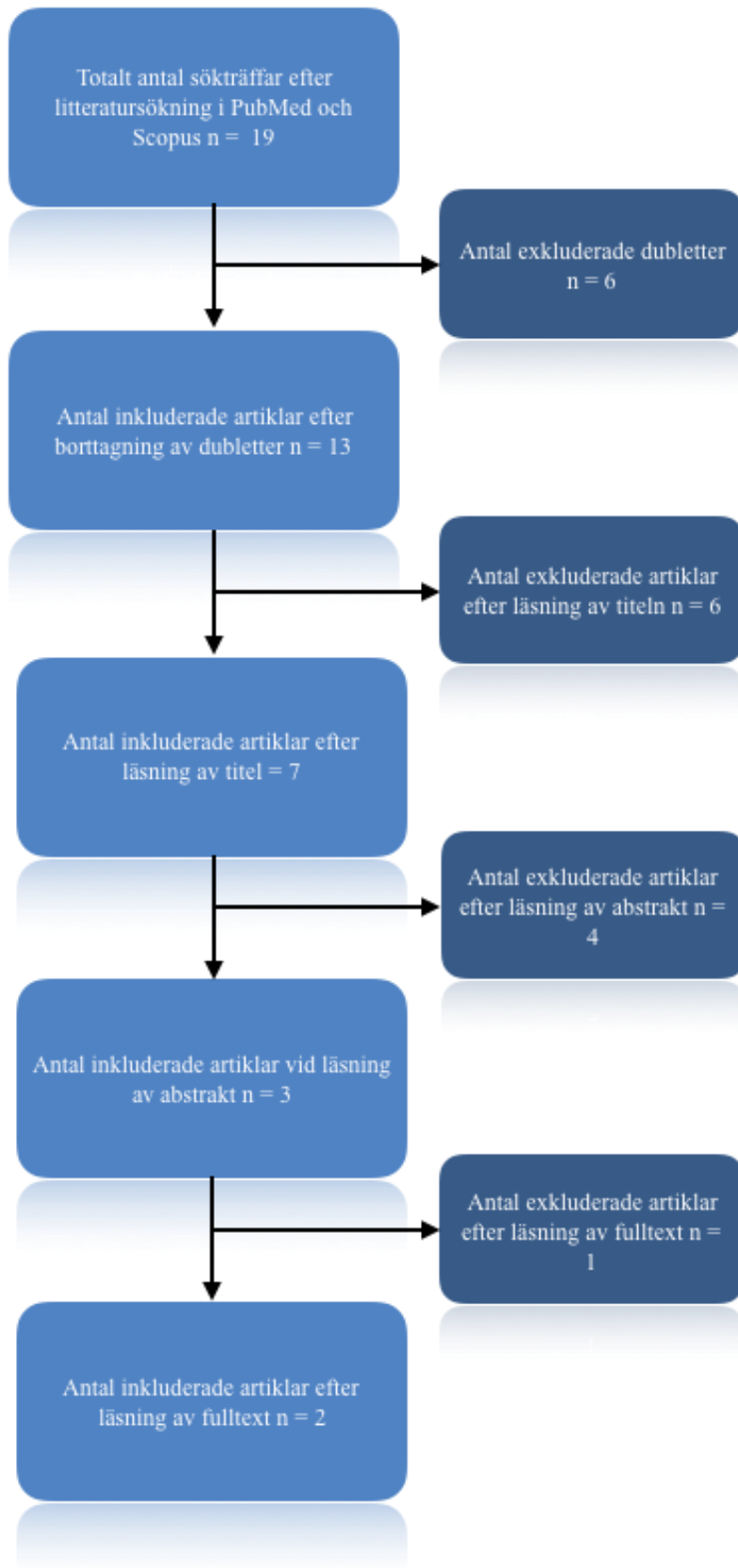
	Slutgiltig sökning (block 1 + block 2 + block 3) i PubMed	Slutgiltig sökning (block 1 + block 2 + block 3) i Scopus	Totalt antal studier
Datum	2020-02-07	2020-02-07	
	<p>(((((((((dysmenorrhea[MeSH Terms]) OR dysmenorrhea[Title/Abstract]) OR "period pain") OR "menstrual pain") OR "menstrual cramps") OR menstruation)) AND (((((((("aromaticum, cinnamomum"[MeSH Terms]) OR "cinnamomum zeylanicum"[MeSH Terms]) OR "cinnamomum zeylanicum"[Title/Abstract]) OR "aromaticum, cinnamomum"[Title/Abstract]) OR cinnamon[Title/Abstract]) OR "cinnamomum verum"[Title/Abstract]) OR cinnamomum[Title/Abstract])) AND (((blind*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR "randomized controlled trial"[Title/Abstract]) OR "randomized clinical trial"[Title/Abstract]))</p>	<p>((TITLE-ABS-KEY(menstruation) OR TITLE-ABS-KEY(dysmenorrhea) OR TITLE-ABS-KEY("period pain") OR TITLE-ABS-KEY("menstrual cramps") OR TITLE-ABS-KEY("menstrual pain")) AND ((TITLE-ABS-KEY(cinnamomum) OR TITLE-ABS-KEY(cinnamon) OR TITLE-ABS-KEY("cinnamomum zeylanicum") OR TITLE-ABS-KEY("cinnamomum aromaticum") OR TITLE-ABS-KEY("cinnamomum verum")) AND ((TITLE-ABS-KEY(random*) AND TITLE-ABS-KEY(blind*) OR TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY("randomized clinical trial"))))</p>	
Antal träffar	7	12 [6]	13
Antal utvalda artiklar	2	[2]	2
Referenser till utvalda artiklar	(22, 24)	(22, 24)	

*Dubbletter redovisas med hakparentes.*

## **2.3 Databearbetning**

Två artiklar inkluderades efter läsning av fulltext. Först exkluderades dubletter, sedan sållades ytterligare artiklar bort efter läsning av titel och abstrakt. Se flödesschema nedan (Figur 2.1) över hur databearbetningen stegvis skett. I tabell 2.4 framgår tidpunkt i processen för exklusion av vardera artikel.

Av de artiklar som exkluderades efter läsning av abstrakt uteslöts en utav dem pga att deltagarna i studien hade sekundär dysmenorré vilket var ett exklusionskriterie. Övriga tre artiklar som uteslöts efter läsning av abstrakt hade inte haft kanelsupplementering som intervention och var därför inte relevanta. Den artikeln som exkluderades efter läsning av fulltext uteslöts då den grundades på samma data som i en av de två artiklarna som inkluderades.



**Figur 2.1.** Flödesschema över bearbetning av artiklar.

**Tabell 2.4. Inkluderade och exkluderade studier efter borttagning av dubletter.**

Artiklar	Exklusion
M, Jaafarpour et al. Comparative effect of cinnamon and Ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea: a randomized double-blind clinical trial. (22)	Ingen. Inkluderades.
M, Jahangirifar et al. The effect of Cinnamon on primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. (24)	Ingen. Inkluderades.
N, Ainehchi et al. The effectiveness of herbal mixture supplements with and without clomiphene citrate in comparison to clomiphene citrate on serum antioxidants and glycemic biomarkers in woman with polycystic ovary syndrome willing to be pregnant: a randomized clinical trial. (26)	Efter läsning av titel
B, Wiweko et al. The effect of metformin and cinnamon on serum anti-mullerian hormone in woman having PCOS: a double-blind, randomized, controlled trial. (27)	Efter läsning av titel
P, Mirabi et al. Effect of medicinal herbs on primary dysmenorrhoea - a systematic review. (28)	Efter läsning av titel
A, Moini Jazani et al. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). (29)	Efter läsning av titel
L, Lai et al. Standardised versus individualised multiherb chinese herbal medicine for oligomenorrhoea and amenorrhoea in polycystic ovary syndrome: a randomised feasibility and pilot study in the UK. (30)	Efter läsning av titel
A, Manaf et al. Insulin sensitizer in prediabetes: a clinical study with DLBS3233, a combined bioactive fraction of cinnamomum burmanii and lagerstroemia speciosa. (31)	Efter läsning av titel
P, Pattenittum et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea.(32)	Efter läsning av abstrakt
T M, Marzouk et al. The effect of aromatherapy abdominal massage on alleviating menstrual pain in nursing students: a prospective randomized cross-over study. (33)	Efter läsning av abstrakt
J-C, Pan et al. The traditional chinese medicine prescription pattern of patients with primary dysmenorrhea in Taiwan: A large-scale cross-over study (34)	Efter läsning av abstrakt
X, Zhu et al. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea (35)	Efter läsning av abstrakt
M, Jaafarpour et al. The effect of cinnamon on menstrual bleeding and systematic symptoms with primary dysmenorrhea. (17)	Efter läsning av fulltext

## **2.4 Granskning av relevans och kvalitet**

Två artiklar (22, 24) uppfyllde kriterierna för relevans- och kvalitetsgranskning. För kvalitetsgranskning användes mallen “Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier” framtagen av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), se bilaga 1. Det som bedömdes var risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktsbias. Sedan gjordes en sammanvägd bedömning av alla dessa kategorier för att avgöra huruvida risk för systematiska fel förelåg. Artiklarna granskades först individuellt av båda författarna (författare?), sedan genomfördes en gemensam granskning och diskussion för konsensus kring artiklarnas studiekvalitet (låg/medelhög/hög). Låg studiekvalitet motsvarar hög risk för bias medan hög studiekvalitet innebär en låg risk.

## **2.5 GRADE**

För att bedöma evidensstyrkan av det vetenskapliga underlaget användes en modifierad version av GRADE, “Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”, framtagen av Göteborgs universitet. Samtliga studier vägdes samman och bedömdes utifrån risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, precision och publikationsbias. Kvaliteten på studierna och effektmåttet graderades sedan från mycket låg (+), låg (++) , måttlig (+++) till hög (++++) evidensstyrka.

### 3. Resultat

Två RCT-studier har granskats för relevans och kvalitet gällande effekten av kanel vid dysmenorré. Se tabell 3.1 för sammanfattande beskrivning av studierna och tabell 3.2 för dataextraktion.

#### 3.1 Inkluderade studier/Enskilda studiers kvalitet

##### 3.1.1 M. Jaafarpour et al. 2015, Iran (22)

*Comparative Effect of Cinnamon and Ibuprofen for Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Double-blind Clinical Trial*

Syftet med denna RCT-studie var att undersöka och jämföra effekten av ceylonkanel respektive Ibuprofen vid behandling av primär dysmenorré jämfört med placebo. De inkluderade studiedeltagarna var kvinnor som bodde i studenthem vid Ilam University of Medical Sciences. Inklusionskriterier var ålder 18-30 år, regelbunden menscykel, moderat primär dysmenorré, inga kroniska sjukdomar, inga vaginala symtom som exempelvis klåda eller onormala flytningar, inga bäckeninflammatoriska sjukdomar, tumörer eller fibrom och BMI 19-26. Exklusionskriterier var användning av preventivmedel, allergier mot mediciner eller växter och mild dysmenorré. Primära utfallsmått var smärtintensitet och duration av dysmenorré.

Forskarna besökte kvinnorna och informerade dem om studiens syfte, utformning och mål. Därefter randomiserades de som var intresserade av att delta (n = 114). De delades in i tre grupper: placebo, Ibuprofen och ceylonkanel. Deltagarna i kontrollgruppen gavs placebo i form av kapslar innehållande stärkelse. Ceylonkanelgruppen fick två kapslar á 420 mg var åttonde timme under de första 24 timmarna (3 tillfällen). Kontrollgruppen fick kapslar med samma dosering och frekvens som ceylonkanelgruppen. Ibuprofen-gruppen fick till skillnad från ceylonkanel- och kontrollgruppen två kapslar á 200 mg men vid samma tidpunkter. Kapslarna var utformade på liknande sätt och gick inte särskilja. VAS-skala (0-10) användes för att gradera intensiteten av smärta och Cox Menstrual Scale användes för att bedöma duration. Intensitet och duration av smärta övervakades under de första 72 timmarna av cykeln i samtliga grupper och smärtgraden utvärderades vid olika tidpunkter/-intervaller. Durationen av smärta angavs en gång dagligen.

Det skedde inget bortfall under studiens gång så samtliga 114 deltagares smärta analyserades. Medelintensiteten av smärta, samt medeldurationen, var lägre i både Ibuprofen och ceylonkanelgruppen än i kontrollgruppen. Smärtintensiteten mättes vid tidpunkterna, 1h, 2h, 3h, 4h, 8h, 16h, 24h, 48h och 72h efter att behandlingen påbörjades. Under perioden 8h-72h fann man en signifikant reduktion av smärta i ceylonkanelgruppen jämfört med kontrollgruppen (P-värde < 0.001). Ibuprofengruppen hade jämfört med placebogruppen en ytterligare smärtlindrande effekt och smärtintensiteten var signifikant reducerad vid alla mätpunkter.



**Studiekvalitet:** Medelhög till hög

**Kvalitetsbedömning:** Jaafarpour et. al hade ej i förväg publicerat ett studieprotokoll. Detta publicerades istället retrospektivt i en databas, vilket ökade risk för rapporteringsbias. Studien var dubbelblindad men huruvida personerna som utvärderade resultaten var blindade framgick ej. I övrigt höll studien hög kvalitet och det fanns därför låg risk för selektionsbias, behandlingsbias, bortfallsbias, bedömningsbias samt intressekonfliktsbias. Det fanns inget bortfall, grupperna var likartat sammansatta och studiens författare bedömdes inte heller ha några intressekonflikter kopplade till resultatet. Efter sammanvägning av studiens för- och nackdelar bedömdes studiens kvalitet därför vara medelhög till hög.

### **3.1.2 M. Jahangirifar et al. 2018, Iran (24)**

*The effect of cinnamon on primary dysmenorrhea: A randomized double-blind clinical trial*

Syftet med denna RCT-studie var att undersöka huruvida ceylonkanel kan ha en lindrande effekt på smärta vid dysmenorré. Studien inkluderade kvinnor 18-30 år med mild till moderat dysmenorré som alla bodde i studenthem vid Isfahan University of Medical Science.

Inklusionskriterier var regelbunden menscykel (21-38 dagar), ingen historik av gynekologiska eller systemiska sjukdomar samt inga allergier mot örtbaserade mediciner. Exklusionskriterier var oregelbunden menscykel (kortare än 21 dagar och längre än 45 dagar), allergier, användning hormonella läkemedel som exempelvis preventivmedel och icke korrekt följsamhet till den givna behandlingen. Det primära utfallsmåttet var smärtintensitet.

80 kvinnor deltog i studien och randomiserades in i två grupper, kontroll- och interventionsgrupp. Interventionsgruppen (n = 40) fick två kapslar á 500 mg var åttonde timme under de första 72 timmarna av menstruationen vid två cyklar i rad. Kontrollgruppen fick likvärdiga kapslar innehållande stärkelse med samma dosering. Deltagarna följdes upp efter den första och andra cykeln och allvarlighetsgraden av smärta under tidsintervallet 24h-72h efter första dos av ceylonkanelnsupplement vid vardera cykel jämfördes. För skattning av smärta användes VAS-skala där studiedeltagarna fick gradera sin smärta från 0-10. Alla deltagarna var informerade om studiedetaljerna och fria att lämna studien när som helst. Mellan randomiseringen på 80 personer och slutgiltig analys skedde ett bortfall på 22 personer, på grund av bland annat oregelbunden konsumtion av interventionen och intag av andra typer av smärtstillande läkemedel.

Resultatet som framkom var signifikant minskad medelintensitet (P-värde < 0.001) av smärta vid dysmenorré, 24h-72h efter ceylonkanelnsupplementering, i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen.

**Studiekvalitet:** Medelhög

**Kvalitetsbedömning:** Studien hade bra baslinjevariabler samt en adekvat randomisering vilket lett till att studien bedöms ha låg selektionsbias. God följsamhet bland studiedeltagarna

i kombination med att studien var dubbelblindad resulterade i att studien bedömdes ha låg behandlingsbias. Det fanns även ett i förväg publicerat studieprotokoll med tydligt redovisade utfallsmått vilket minskade risk för rapporteringsbias. Det som är till studiens nackdel är att det var ett stort bortfall sett till antal studiedeltagare (28 %) och en viss osäkerhet kring huruvida utfallsmåttet var mätt vid optimala tidpunkter. Detta ledde till bedömningen att det fanns medelhög risk för både bortfallsbias och bedömningsbias. Efter sammanvägning av studiens för- och nackdelar bedömdes studiens kvalitet vara medelhög.

**Tabell 3.1** Sammanfattande beskrivning av studier.

Författare, år, referens, land	Jaafarpour, M et al, 2015 (22) Iran	Jahangirifar, M et al, 2018 (24) Iran
Studiedesign	Dubbelblindad, randomiserad, kontrollerad studie	Dubbelblindad, randomiserad, kontrollerad studie
Studiepopulation	<p>n = 114 ♀ 18–30 år I: <math>\bar{x} = 20,7 \pm 1,1</math> K: <math>\bar{x} = 21,3 \pm 1,5</math></p> <p>Ålder vid menstruationsdebut I: <math>\bar{x} = 13,3 \pm 0,8</math> K: <math>\bar{x} = 13,4 \pm 0,8</math></p> <p>Blödningsduration (dagar) I: <math>\bar{x} = 6,3 \pm 1,3</math> K: <math>\bar{x} = 5,8 \pm 1,1</math></p> <p>Smärtintensitet före behandling (0-10, VAS) I: <math>\bar{x} = 7,4 \pm 1,0</math> K: <math>\bar{x} = 7,5 \pm 1,0</math></p>	<p>n = 80 ♀ 18–30 år I: <math>\bar{x} = 22,2 \pm 2,2</math> K: <math>\bar{x} = 22,3 \pm 2,7</math></p> <p>Ålder vid menstruationsdebut I: <math>\bar{x} = 13,8 \pm 1,4</math> K: <math>\bar{x} = 13,2 \pm 1,2</math></p> <p>Blödningsduration (dagar) I: <math>\bar{x} = 6,4 \pm 1,4</math> K: <math>\bar{x} = 6,7 \pm 2,3</math></p> <p>Smärtintensitet före behandling (0-10, VAS) I: <math>\bar{x} = 5,7 \pm 1,7</math> K: <math>\bar{x} = 5,8 \pm 1,4</math></p>
Interventioner	Ceylonkanel i kapsel, 6 x 420 mg (totalt 2520 mg) under första dygnet.	Ceylonkanel i kapsel, 6 x 500 mg (totalt 3000 mg) om dagen i 3 dygn.
Kontroll	Placebo (stärkelse) i likvärdiga kapslar.	Placebo (stärkelse) i likvärdiga och lika många kapslar.
Studielängd	72 h	2 menscykler
Utfallsmått	Smärtintensitet kvantifierat i VAS-skala	Smärtintensitet kvantifierat i VAS-skala
Bortfall	0 av 114 (0%) I: 0, K: 0	22 av 80 (27.5%) I: 12, K: 10
Studiekvalitet	Medelhög till hög	Medelhög

n = antal deltagare, I = interventionsgrupp, K = kontrollgrupp,  $\bar{x}$  = medelvärde,  $\pm$  = standardavvikelse

**Tabell 3.2** Dataextraktion.

Författare, år	Effekt i I ( $\Delta I$ ) Mätt i VAS	Effekt i K ( $\Delta K$ ) Mätt i VAS	Absoluta skillnaden ( $\Delta I - \Delta K$ ) Mätt i VAS	P-värde för skillnaden ( $\Delta I$ jämfört med $\Delta K$ )
M. Jaafarpour et al., 2015	-4.4	-2.4	-2.0	<0.001
M. Jahangirifar et al, 2018	-2.1	-0.8	-1.3	<0.001

$\Delta I$  = förändring av smärtintensitet i interventionsgruppen,  $\Delta K$  = förändring av smärtintensitet i kontrollgruppen

### 3.2 Evidensgradering

Det finns måttligt vetenskapligt underlag (+++) för att supplementering av ceylonkanel har en smärtlindrande effekt jämfört med placebo vid primär dysmenorré. Sammanställningen redovisas i tabell 3.3 följt av en förklarande text.

**Tabell 3.3.** Evidensstyrka.

Bedömningskriterier	Effektmått; smärta
Antal studier:	2
Risk för bias:	Allvarliga begränsningar (-1)
Överensstämmelse:	Inga problem (0)
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet (0)
Precision:	Inga problem (0)
Publikationsbias:	Inga problem (0)
<b>Antal frågetecken:</b>	0
Evidensstyrka:	Måttlig (+++)

#### 3.2.1 Risk för bias - allvarliga begränsningar

På grund av ett högt bortfall i studien gjord av Jahangirifar et al. och avsaknad av ett i förväg publicerat studieprotokoll tillhörande studien gjord av Jaafarpour et al. finns risk för både bortfallsbias och rapporteringsbias. Detta ledde till bedömningen att det fanns allvarliga begränsningar.

### **3.2.2 Överensstämmelse - inga problem**

Då studiernas resultat pekade i samma riktning upptäcktes inga problem beträffande överensstämmelse.

### **3.2.3 Överförbarhet - ingen osäkerhet**

Behandlingen finns tillgänglig i Sverige och är därför tillämpbar och relevant även för svenska kvinnor.

### **3.2.4 Precision - inga problem**

Inga problem uppmärksammades gällande precision. Studierna uppvisade båda resultat med hög signifikans dvs P-värde  $<0.001$ .

### **3.2.5 Publikationsbias - inga problem**

Studierna har inga problem med publikationsbias i och med att de är utförda av olika fristående forskargrupper. Det finns inte heller någon intressekonflikt eller sponsring.

## 4. Diskussion

Två studier av medelhög studie kvalitet användes som underlag till denna systematiska översiktsartikel. Båda studierna indikerade att det kan finnas en potentiell effekt av ceylonkanel på smärtintensitet vid dysmenorré. Det ska dock påpekas att mängden forskning är mycket begränsad i detta specifika område både beträffande mekanismer av kanel samt att det inte finns några ytterligare likvärdiga humanstudier sett till samma intervention och population.

### 4.1 Metoddiskussion

Vid den systematiska litteratursökningen användes databaserna PubMed och Scopus. Då det gav ett mycket begränsat antal resultat hade det eventuellt varit fördelaktigt att även genomföra sökningen i fler databaser. Detta för att potentiellt lyckas inkludera ytterligare artiklar. I granskningen inkluderades endast randomiserade, kontrollerade studier på grund av dess höga tillförlitlighet och alla andra typer av studier uteslöts. Då artiklar skrivna på andra språk än engelska exkluderades kan eventuellt relevanta artiklar ha sållats bort vilket kan ha påverkat utfallet. Det genomfördes också en sökning efter tidigare publicerade översiktsartiklar kring ämnet i PubMed och Scopus utan resultat. På grund av det snäva utbudet av studier bedömdes det även vara osannolikt att vi skulle finna översiktsartiklar publicerade på andra plattformar, exempelvis Cochrane, därför gjordes ingen vidare sökning.

Kvalitetsgranskningen med SBU:s mall genomfördes för båda artiklarna först individuellt där varje författare fick värdera studien på varsitt håll för att på så sätt bredda perspektivet. Sedan diskuterades artiklarna tillsammans för att landa i ett gemensamt slutgiltigt resultat av granskningen där båda författarna var eniga. Det får ses som en styrka då det maximerade möjligheten till olika opartiska infallsvinklar. Även om kvalitetsgranskningen av studierna sker med SBU:s mall som grund anses det av författarna fortfarande vara flera subjektiva bedömningspunkter, vilket gör att om samma kvalitetsgranskning genomförs av en annan part kan det generera en annat resultat.

Gradering genom GRADE utfördes gemensamt av författarna med kvalitetsgranskningen som underlag. Författarna upplevde att det även finns vissa svagheter med att använda GRADE som verktyg för evidensgradering. GRADE är precis som kvalitetsgranskningen till stor del subjektiv, därför kan även denna metod resultera i olikartade resultat. Författarna är relativt oerfarna av användning av både SBU:s mall för kvalitetsgranskning och GRADE och har därför diskuterat osäkerheter med kompetent tredje part i form av handledare.

### 4.2 Resultatdiskussion

Sammanvägning av resultat från de inkluderade studierna indikerar att supplementering med ceylonkanel kan ge en signifikant lindring av smärtintensitet hos kvinnor med dysmenorré. Studiedesign samt inklusions- och exklusionskriterier skiljde sig inte nämnvärt mellan studierna, dock hade Jahangirifar et. al ca hälften så stor studiepopulation som Jaafarpour et. al samt ett större bortfall. Egenskaper hos målpopulation (ålder, ålder vid menstruationsdebut, blödningsduration etc) skiljde sig inte nämnvärt mellan studierna, men baslinjevariablerna

var något olika då deltagarna i Jahangirifar et al. hade en smärtintensitet på 7.4-7.5 vid start och Jaafarpour et al. hade 5.7-5.8. Detta bedöms dock inte vara en faktor som har någon påverkan på studiernas resultat eller generaliserbarhet. Det kan dock ses som en styrka i denna systematiska översiktsartikeln att ceylonkanel verkar ha märkbar effekt vid flera olika smärtintensitetsnivåer. Det finns en möjlighet att deltagare i studierna tidigare har genomgått en graviditet vilket inte har kontrollerats. Kanske kan en tidigare graviditet i sådana fall haft påverkan på effekten av supplementeringen.

En annan skillnad mellan studierna var studielängden då Jaafarpour et al. mätte smärtlindring under de första 72 timmarna av en cykel medan Jahangirifar et al. mätte under de första 72 timmarna under två cykler i följd. Detta var förmodligen den primära anledningen till att det fanns ett bortfall i sistnämnda studien och inte i första, då studielängden var längre och deltagarna inte enbart följdes upp akut vid ett enstaka tillfälle. I och med att man i Jaafarpour hade fler mätpunkter akut kan man utläsa av resultatet att ceylonkanelns effekt på smärta främst verksam efter några timmar, i studien 8h. I Jahangirifar mättes som nämnt tidigare inte den akuta effekten men styrkan i denna studien är att man kan utläsa att ceylonkanel även har effekt över längre tid. I och med att Jahangirifar et. al mätte smärtintensiteten över två cykler så tycker författarna av översiktsartikeln att det hade varit intressant om studiedesignen istället hade varit av cross-over-karaktär, dvs att de försökspersonerna som fått ceylonkanel vid första menscykeln fick placebo i andra cykel och vice versa. All relevant data och information från studierna har inte redovisats i artiklarna. Artiklarna har därför behövts kompletteras med information från studieprotokoll för en sammanvägd bedömning och evidensgradering. Författarna har även haft mailkontakt med Maryam Jahangirifar som rätat ut frågetecken rörande studieupplägg i Jahangirifar et al.

### **4.3 Överförbarhet på den globala befolkningen**

Båda studierna har utförts på iranska kvinnor men ingenting tyder på att resultaten hade blivit annorlunda om studien utförts på kvinnor med andra nationaliteter. Detta skulle isåfall kunna vara exempelvis en differerande genuppsättning som gör att nedbrytningen av kanel fungerar annorlunda. Även kosthållning dvs eventuella födoämnesinteraktioner skulle kunna ha en potentiell påverkan, det finns dock ingenting som indikerar detta och därför är resultatet högst troligtvis applicerbart även på kvinnor bosatta utanför Iran. Ceylonkanel finns tillgängligt globalt, i Sverige exempelvis kan man precis som i många andra länder köpa det i livsmedelsbutiker eller på apotek och vid dysmenorrébehandling inta vid måltider. Därför är ceylonkanelnsupplementering en potentiellt bra behandlingmetod även ur ett jämlikhetsperspektiv då ceylonkanel finns tillgängligt för de flesta populationer.

### **4.4 Mänskliga rättigheter och hållbar utveckling**

Författarna har inte funnit någon information om huruvida kanel har en negativ miljöpåverkan. Ceylonkanel kommer från barken av kanelträd som främst odlas i Sri Lanka så eventuellt kan det finnas en viss negativ effekt av transporten till andra länder. Författarna fann heller ingenting som antydde att personer som arbetar med ceylonkanelproduktion i Sri Lanka saknar friheter eller rättigheter. Enligt Svenska Regeringen samarbetar Sri Lanka med

Internationella arbetsorganisationen, ILO, som tillförsäkrar goda arbetsvillkor. De har t.ex. lagstiftat kriterier kring minimilön och kollektiv förhandlingsrätt. Dock rapporteras att ca 9 % av barn i åldrarna 5-14 år arbetar, främst inom jordbrukssektorn, så eventuellt finns en förekomst av barnarbete även inom ceylonkanelodling vilket varken är tillåtet eller etiskt. (36) I och med att dysmenorré enbart drabbar kvinnor bedöms forskningsområdet eventuellt ha bortprioriterats fram till för några år sedan. Då diagnos och behandling inte är applicerbart på män går det inte heller att ta hänsyn till området ur ett jämställdhetsperspektiv.

#### **4.5 Klinisk relevans**

I Jaafarpour et al. undersöktes utöver effekten av placebo och ceylonkanel även effekten av Ibuprofen. Smärtreduktionen vid behandling med Ibuprofen var signifikant större än vid behandling av både ceylonkanel och placebo. Redan en timme efter första dosen Ibuprofen sänktes medelsnittet av smärtintensitet från 7.7 till 5.0. Detta kan jämföras med effekten av ceylonkanel som under samma tid enbart sänkte medelvärdet från 7.4 till 7.1. Det var först vid 8 timmar efter intervention i kanelgruppen som en signifikant lindring uppnåddes, medan effekten av Ibuprofen var omedelbar. Åtta timmar efter första dosering hade Ibuprofen-gruppen ett medelvärde på endast 3.0. Ibuprofen, som är den traditionella behandlingsmetoden mot dysmenorré, tycks alltså ha störst effekt. Till skillnad från ceylonkanel som inte har några kända biverkningar finns dock risk för exempelvis trötthet, förlängd blödningstid och huvudvärk. Vid hög konsumtion har också leverskador rapporterats. (37) Ceylonkanel anses alltså säkrare medan Ibuprofen är mer effektivt och akut verksamt.

Vad gäller ekonomiska aspekter varierar priset på ceylonkanel. I Sverige är det något dyrare än kassiakanel, som är den vanligaste varianten på marknaden. Exempelvis på Apotea, svenskt apotek online, kostar 1 paket ceylonkanel á 125 g 65 kr. 2520 mg, dvs en daglig dos vid behandling av dysmenorré, motsvarar 1,31 kr. Detta kan jämföras med ett paket Ibuprofen Orifarm som kostar 13 kr. En daglig dos enligt Jaafarpour et al. är 1200 mg uppdelat på tre tillfällen, vilket kostar 1,3 kr. Läkemedelsbehandling med Ibuprofen är alltså likvärdigt ekonomiskt som behandling med ceylonkanel (38). Författarna vill inte utesluta att priserna på ceylonkanel sänks något om ceylonkanel blir en etablerad behandlingsmetod och efterfrågan därmed ökar.

#### **4.6 Behov av ytterligare forskning**

Av de inkluderade studierna var Jahangirifar et al. den längsta och pågick över två menscykler. För att få ytterligare information huruvida kanelsupplementering har en effekt på sikt finns intresse för längre kliniska interventionsstudier. Dessutom vore det av intresse att göra interventionsstudier med en så kalla crossover-design där varje person får testa olika supplement och därför vara sin egen kontroll. Det kan också vara lämpligt att genomföra fler studier där kanel jämförs med andra behandlingsmetoder, alternativt utvärdering av kanels effekt kombinerat med andra behandlingar som exempelvis Ibuprofen. I och med att ceylonkanel verkar sakna några bieffekter skulle man kunna undersöka effekten av högre doser än de doser som applicerades i de två inkluderade studierna.



## **5. Slutsats**

Det finns måttligt (+++) vetenskapligt underlag för att supplementering av ceylonkanel kan ha en smärtreducerande effekt jämfört med placebo hos kvinnor 18-30 år med primär dysmenoré.

## 6. Referenser

1. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2014 Feb;93(2):213-7.
2. Harlow SD, Ephross SA. Epidemiology of menstruation and its relevance to women's health. *Epidemiologic reviews*. 1995;17(2):265-86.
3. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(6):655-60.
4. Coco AS. Primary dysmenorrhea. *American family physician*. 1999 Aug;60(2):489-96.
5. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *American family physician*. 2014;89(5):341-6.
6. Hornsby PP, Wilcox AJ, Weinberg CR. Cigarette smoking and disturbance of menstrual function. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1998 Mar;9(2):193-8.
7. Chauhan M, Kala J. Relation between dysmenorrhea and body mass index in adolescents with rural versus urban variation. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2012 Aug;62(4):442-5.
8. Chen CX, Draucker CB, Carpenter JS. What women say about their dysmenorrhea: a qualitative thematic analysis. *BMC women's health*. 2018 Mar 2;18(1):47.
9. Hillen TI, Grbavac SL, Johnston PJ, Straton JA, Keogh JM. Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 1999 Jul;25(1):40-5.
10. Cobellis L, Razzi S, Fava A, Severi FM, Igarashi M, Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertility and sterility*. 2004 Jul;82(1):239-40.
11. Akin M, Price W, Rodriguez G, Jr., Erasala G, Hurley G, Smith RP. Continuous, low-level, topical heat wrap therapy as compared to acetaminophen for primary dysmenorrhea. *The Journal of reproductive medicine*. 2004 Sep;49(9):739-45.
12. Igwea SE, Tabansi-Ochuogu CS, Abaraogu UO. TENS and heat therapy for pain relief and quality of life improvement in individuals with primary dysmenorrhea: A systematic review. *Complementary therapies in clinical practice*. 2016 Aug;24:86-91.
13. Golomb LM, Solidum AA, Warren MP. Primary dysmenorrhea and physical activity. *Medicine and science in sports and exercise*. 1998 Jun;30(6):906-9.
14. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002 (1):Cd002123.
15. Ribeiro-Santos R, Andrade M, Madella D, Martinazzo AP, Moura LdAG, de Melo NR, et al. Revisiting an ancient spice with medicinal purposes: Cinnamon. *Trends in Food Science & Technology*. 2017;62:154-69.
16. Gruenwald J, Freder J, Armbruester N. Cinnamon and health. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2010 Oct;50(9):822-34.
17. Jaafarpour M, Hatefi M, Najafi F, Khajavikhan J, Khani A. The effect of cinnamon on menstrual bleeding and systemic symptoms with primary dysmenorrhea. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015;17(4).
18. Livsmedelsverket. Kumarin i kanel; [hämtad 2020]. Tillgänglig från: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/oonskade-amnen/vaxtgifter/kumarin-i-kanel>
19. Authority EFS. Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties-Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC). *EFSA Journal*. 2008;6(10):793.
20. BfR. Consumers, who eat a lot of cinnamon, currently have an overly high exposure to coumarin. *BfR Health Assessment No. 043/2006*. 2006.

21. Langley G, Sheppard H. The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatology international*. 1985;5(4):145-8.
22. Jaafarpour M, Hatefi M, Khani A, Khajavikhan J. Comparative effect of cinnamon and Ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea: a randomized double-blind clinical trial. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(4):QC04.
23. Gould D. VAS-Visual Analogue Scale. 2001. Blackwell Science Ltd, *Journal of Clinical Nursing*.10:697-706.
24. Jahangirifar M, Taebi M, Dolatian M. The effect of Cinnamon on primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*. 2018 Nov;33:56-60.
25. Karolinska Institutet. Svensk MESH [hämtad 2020]. Tillgänglig från: <https://mesh.kib.ki.se/>.
26. Ainehchi N, Khaki A, Farshbaf-Khalili A, Hammadeh M, Ouladsahebmadarek E. The Effectiveness of Herbal Mixture Supplements with and without Clomiphene Citrate in Comparison to Clomiphene Citrate on Serum Antioxidants and Glycemic Biomarkers in Women with Polycystic Ovary Syndrome Willing to be Pregnant: A Randomized Clinical Trial. *Biomolecules*. 2019 Jun 3;9(6).
27. Wiweko B, Susanto CA. The Effect of Metformin and Cinnamon on Serum Anti-Mullerian Hormone in Women Having PCOS: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Journal of human reproductive sciences*. 2017 Jan-Mar;10(1):31-6.
28. Mirabi P, Alamolhoda SH, Esmaeilzadeh S, Mojab F. Effect of medicinal herbs on primary dysmenorrhoea- a systematic review. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*. 2014 Summer;13(3):757-67.
29. Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, Nasimi Doost Azgomi A, Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2019 Dec;27(2):863-77.
30. Lai L, Flower A, Prescott P, Wing T, Moore M, Lewith G. Standardised versus individualised multiherb Chinese herbal medicine for oligomenorrhoea and amenorrhoea in polycystic ovary syndrome: a randomised feasibility and pilot study in the UK. *BMJ open*. 2017 Feb 3;7(2):e011709.
31. Manaf A, Tjandrawinata RR, Malinda D. Insulin sensitizer in prediabetes: a clinical study with DLBS3233, a combined bioactive fraction of *Cinnamomum burmanii* and *Lagerstroemia speciosa*. *Drug design, development and therapy*. 2016;10:1279-89.
32. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016 Mar 22;3:Cd002124.
33. Marzouk TM, El-Nemer AM, Baraka HN. The effect of aromatherapy abdominal massage on alleviating menstrual pain in nursing students: a prospective randomized cross-over study. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2013;2013:742421.
34. Pan JC, Tsai YT, Lai JN, Fang RC, Yeh CH. The traditional Chinese medicine prescription pattern of patients with primary dysmenorrhea in Taiwan: a large-scale cross sectional survey. *Journal of ethnopharmacology*. 2014 Mar 14;152(2):314-9.
35. Zhu X, Proctor M, Bensoussan A, Wu E, Smith CA. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008 Apr 16(2):Cd005288.
36. Svenska Utrikesdepartementet. Mänskliga rättigheter, demokrati och rättsstatens principer i Sri Lanka. 2015-2016.
37. Orifarm Generics AB. Ibuprofen, Orifarm: FASS; [hämtad 2020]. Tillgänglig från: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20060817000086&userType=2>.
38. Apotea.se. Apotea; 2020. Tillgänglig från: <https://www.apotea.se/>.
39. Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, Rosenthal SL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(4):1335-8.

# Bilaga 1

## Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier

REVIDERAD 2014

Granskningen av en studie gäller i första hand studiekvalitet, det vill säga risk för systematiska fel och risk för intressekonflikter (A). I den sammanvägda bedömningen av alla inkluderade studier enligt GRADE inkluderar man också studiernas överensstämmelse (B), överförbarhet (C), precision (D), publikationsbias (E), effektstorlek (F), dos-respons-samband (G) och sannolikhet att effekten är underskattad (H).

Jaafarpour et al. ■ 2015

Författare: Jahangirifar et al. ■ År: 2018 Artikelnummer: \_\_\_\_\_

Båda studierna ■

Alternativet "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten. Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant. Specificera i kommentarsfältet.

A. Granskning av studiens begränsningar – eventuella systematiska fel (bias)	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<b>A1. Selektionsbias</b>				
a) Användes en lämplig randomiseringsmetod?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Om studien har använt någon form av begränsning i randomiseringsprocessen (t ex block, strata, minimisering), är skälen till detta adekvata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
c) Var grupperna sammansatta på ett tillräckligt likartat sätt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Om man har korrigerat för obalanser i baslinjevariabler, har det skett på ett adekvat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kommentarer: Baslinjevariablerna har randomiserats bra och därför inte behövs korrigerats.				
Bedömning av risk för selektionsbias: <b>Låg</b>		Låg / Medelhög / Hög		

<b>A2. Behandlingsbias</b>				
a) Var studiedeltagarna blindade?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var behandlare/prövare blindade?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var följsamhet i grupperna acceptabel enligt tillförlitlig dokumentation?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har deltagarna i övrigt behandlats/exponerats på samma sätt bortsett från interventionen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för behandlingsbias: <b>Låg</b>		Låg / Medelhög / Hög		



STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK UTVÄRDERING

MALL FÖR KVALITETSGRANSKNING AV RANDOMISERADE STUDIER

2:1

A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej till- lämpligt
<b>A3. Bedömningsbias (per utfallsmått)</b>				
a) Var utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de personer som utvärderade resultaten blindade för vilken intervention som gavs?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var personerna som utvärderade utfallet opartiska?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var utfallet definierat på ett lämpligt sätt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Var utfallet identifierat/diagnostiserat med validerade mätmetoder?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Har utfallet mätts vid optimala tidpunkter?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Var valet av statistiskt mått för rapporterat utfall lämpligt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Var den analyserade populationen (ITT eller PP) lämplig för den fråga som är föremål för studien?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: Båda studierna beskriver blindningen som dubbelblindad vilket gör att författarna utgår från att de utvärderade resultaten var oblindade.				
Bedömning av risk för bedömningsbias: <b>Låg</b> Låg / Medelhög / Hög				

<b>A4. Bortfallsbias (per utfallsmått)</b>				
a) Var bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till storleken på utfallet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
d) Var relevanta baslinjevariabler balanserade mellan de som avbryter sitt deltagande och de som fullföljer studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
e) Var den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
f) Var orsakerna till bortfallet analyserade?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kommentarer: Jaafarpour et al. saknar helt bortfall medan Jahangirifar et al. har ett betydande bortfall. Dock är det analyserat och adekvat hanterat statistiskt sett.				
Bedömning av risk för bortfallsbias: <b>Hög / Låg</b> Låg / Medelhög / Hög				



A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej till- lämpligt
<b>A5. Rapporteringsbias</b>				
a) Har studien följt ett i förväg publicerat studieprotokoll?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Angavs vilket/vilka utfallsmått som var primära respektive sekundära?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Redovisades alla i studieprotokollet angivna utfallsmått på ett fullständigt sätt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
e) Redovisades enbart utfallsmått som angivits i förväg i studieprotokollet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
f) Var tidpunkterna för analys angivna i förväg?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: <sup>1</sup> Jaafarpour et al. saknades det ett i förväg publicerat studieprotokoll. Jahangirifar et al. hade däremot ett, som följdes.				
Bedömning av risk för rapporteringsbias: <b>Låg / Hög</b> Låg / Medelhög / Hög				
<b>A6. Intressekonfliktbias</b>				
a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg eller obefintlig risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg eller obefintlig risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Föreligger låg eller obefintlig risk för annan form av intressekonflikt (t ex att författarna har utvecklat interventionen)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för intressekonfliktbias: <b>Låg</b> Låg / Medelhög / Hög				

Sammanvägning av risk för bias (per utfallsmått)	Låg	Medelhög	Hög
A1. Selektionsbias	Låg	Medelhög	Hög
A2. Behandlingsbias	Låg	Medelhög	Hög
A3. Bedömningsbias	Låg	Medelhög	Hög
A4. Bortfallsbias	Låg	Medelhög	Hög
A5. Rapporteringsbias	Låg	Medelhög	Hög
A6. Intressekonfliktbias	Låg	Medelhög	Hög
Kommentarer:			
Sammanfattande bedömning av risk för systematiska fel (bias):	Låg	Medelhög	Hög