

# بررسی اختلالات قاعدگی و عوامل مرتبط با آن در زنان مبتلا به مولتیپل اسکروزیس

سیمین زرآبادی پور<sup>۱</sup>، دکتر لیلا امینی<sup>۲\*</sup>، دکتر سید مسعود نبوی<sup>۳</sup>،  
دکتر حمید حقانی<sup>۴</sup>

۱. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه مغز و اعصاب، دپارتمان مغز و اعصاب و علوم شناختی پژوهشکده علوم سلولی پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.
۴. مربی گروه آمار زیستی، دانشکده مدیریت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۰۹

## خلاصه

**مقدمه:** مولتیپل اسکروزیس، شایع‌ترین بیماری خودایمنی است که اغلب زنان سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یکی از شکایات بالینی در زنان مبتلا، ابتلاء به انواعی از اختلالات قاعدگی است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اختلالات قاعدگی و عوامل مرتبط با آن در زنان مبتلا به مولتیپل اسکروزیس انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه توصیفی- مقطعی در سال ۹۶-۱۳۹۵ بر روی ۱۷۲ زن مبتلا به MS مراجعه‌کننده به کلینیک خصوصی متخصص مغز و اعصاب واقع در شهر تهران انجام شد. ابزار مورد استفاده، شامل پرسشنامه مشخصات قاعدگی (شامل سؤالات مربوط به سن اولین قاعدگی، طول مدت هر دوره قاعدگی، فواصل بین دو قاعدگی، میزان خونریزی، وجود و یا عدم وجود درد قاعدگی و نمره درد قاعدگی) و همچنین پرسشنامه مشخصات فردی و بیماری (سن، تحصیلات، شغل، وضعیت اقتصادی و مشخصات بیماری شامل: مدت زمان ابتلاء به بیماری، مدت زمان مصرف ویتامین D و نمره ناتوانی (EDSS)) بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و مدل رگرسیون لجستیک چندگانه و آزمون‌های کای دو و ضریب همبستگی اسپیرمن انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** ۸۸ نفر (۵۱/۲٪) از بیماران الگوی نامنظم قاعدگی را تجربه کردند. ۱۱۶ نفر (۶۷/۵٪) از بیماران، انواعی از اختلالات قاعدگی داشتند. شایع‌ترین اختلال در بین شرکت‌کنندگان، لکه‌بینی بین قاعدگی‌ها (۱۷/۵٪) بود. نتایج مدل رگرسیون لجستیک چندگانه نشان‌دهنده ارتباط معنادار نمره ناتوانی ( $\beta=۰/۷۰۲$ ,  $p=۰/۰۰۱$ )، میزان خونریزی قاعدگی متوسط ( $\beta=۲/۵۶۱$ ,  $p<۰/۰۰۱$ ) و زیاد ( $\beta=۲/۷۳۰$ ,  $p<۰/۰۰۱$ )، مدت زمان مصرف ویتامین D ( $\beta=۰/۰۴۸$ ,  $p=۰/۰۰۱$ )، دیسمنوره ( $\beta=-۰/۱۸۷$ ,  $p=۰/۰۰۶$ )، سن منارک ( $\beta=۱/۲۴۶$ ,  $p=۰/۰۰۵$ ) و الگوی قاعدگی ( $\beta=-۰/۲۹۸$ ,  $p=۰/۰۰۱$ ) با اختلال قاعدگی بود. نتیجه آزمون‌های همبستگی اسپیرمن و کای دو، نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار بین الگوی قاعدگی، دیسمنوره و میزان خونریزی با اختلال قاعدگی بود که این رابطه مؤید نتایج مدل رگرسیون نیز بود.

**نتیجه‌گیری:** اختلال قاعدگی در بین زنان مبتلا به MS از شیوع بالایی برخوردار است. همچنین عواملی نظیر مدت زمان مصرف ویتامین D، میزان خونریزی قاعدگی، سن منارک، الگوی قاعدگی، دیسمنوره و نمره ناتوانی بر اختلالات قاعدگی مبتلایان اثرگذار است.

**کلمات کلیدی:** اختلالات قاعدگی، الگوی قاعدگی، مولتیپل اسکروزیس

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر لیلا امینی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۴۳۶۵۱۸۱۵؛ پست الکترونیک: amini.l@iums.ac.ir

## مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس، یکی از شایع‌ترین اختلالات التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی بوده که از علل عمده ناتوانی در بزرگسالان جوان در بسیاری از کشورها به شمار می‌رود (۱). تعداد کل افراد مبتلا به بیماری MS در سراسر دنیا بیش از ۲/۵ میلیون نفر برآورد شده است (۲). میزان بروز این بیماری در آمریکای شمالی و کشورهای اروپایی بیش از ۱۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۳) و بروز آن در ایران در سال ۲۰۱۳ حدود ۵/۸۷ نفر به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده شده است (۴). علت این بیماری هنوز ناشناخته است؛ اما مطالعات متعددی به تعامل پیچیده‌ای که بین عوامل ژنتیکی، محیطی و سیستم ایمنی بدن وجود دارد، اشاره دارند (۵، ۶).

سن شروع این بیماری بین ۲۰-۴۰ سال است (۷) و به‌طور معمول در اکثر جمعیت‌ها، زنان بیشتر از مردان به آن مبتلا می‌شوند (۸). افراد مبتلا به این بیماری خودایمنی و التهابی، با طیفی از علائم نورولوژیکی و ناتوان‌کننده روبه‌رو هستند (۹). از جمله عوارض تنش‌زای حاصل از بیماری MS می‌توان به خستگی و ضعف اندام‌ها (۱۰)، اختلالات روده‌ای و ادراری (۱۱)، اختلالات بینایی (۱۲)، اختلال عملکرد جنسی (۱۳)، مشکلات شناختی (۱۴)، اختلال حرکتی (۱۳) و اختلالات خلقی همچون اضطراب و افسردگی (۱۵) اشاره کرد. مجموعه این مسائل سبب می‌شود که این بیماری با پیامدهای فیزیکی، روانی، حرفه‌ای و اجتماعی همراه بوده و به دلیل ماهیت ناتوان‌کننده - پیشرونده‌اش، سبب افزایش نیاز به مراقبت‌های بهداشتی و افزایش هزینه‌های اجتماعی گردد (۱۶، ۱۷).

همسو با دیگر عوارض، مولتیپل اسکلروزیس می‌تواند سلامت باروری و قاعدگی زنان مبتلا را نیز به مخاطره اندازد (۱۸). از این رو، اختلالات قاعدگی یکی دیگر از مسائلی است که زنان سنین باروری مبتلا به MS با آن روبه‌رو خواهند بود (۱۹). مطالعات متعدد نشان می‌دهند که اختلالات قاعدگی با شیوع بیشتر در زنان مبتلا به MS رخ می‌دهد؛ به‌طوری‌که نتایج مطالعه زاک روسکا و همکاران (۲۰۱۱)، نشان دهنده وجود قاعدگی نامنظم در ۵۰٪ بیماران مبتلا به MS مورد مطالعه بود (۲۰).

همچنین مطالعه نبوی و همکاران (۲۰۱۰)، شیوع بالایی (بیش از ۵۵٪) از انواع اختلالات قاعدگی را در زنان شرکت‌کننده در مطالعه بعد از ابتلاء به MS گزارش کردند (۲۱). با این حال، منوچهری و همکاران (۲۰۱۷)، با انجام مطالعه‌ای در بیماران مبتلا به MS، تغییر معناداری را در ویژگی سیکل‌های قاعدگی بیماران، پس از ابتلاء به بیماری یافت نکردند (۱۹).

از منظر مطالعات متعدد انجام یافته در زمینه الگوی قاعدگی بیماران مبتلا به MS، مکانیسم‌های متفاوتی در ایجاد بی‌نظمی در الگوی قاعدگی در این بیماران مطرح شده است. وجود آنتی‌بادی‌های مسدود کننده گیرنده گنادوتروپین‌ها را به‌عنوان یکی از علل اختلال قاعدگی در مبتلایان به MS دانسته‌اند (۲۲). از سوی دیگر، اختلالات به وجود آمده در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز ناشی از ضایعات ایجاد شده در سیستم عصبی مرکزی با تأثیر منفی بر تولید هورمون‌های جنسی، در ایجاد بی‌نظمی‌های قاعدگی نقش دارند (۲۳). همچنین واکنش سیستم ایمنی بدن بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، از دیگر مکانیسم‌هایی است که با اختلال قاعدگی در زنان مبتلا به MS مرتبط دانسته شده است (۲۴، ۲۵). در نهایت مصرف داروهای مرتبط با بیماری و استرس می‌تواند بر الگوی قاعدگی آنها اثرگذار باشد (۲۶، ۲۷).

نظر به شیوع سه برابری بیماری مولتیپل اسکلروزیس در زنان نسبت به مردان و ابتلاء بیشتر آنها در سنین باروری و همچنین افزایش شیوع بیماری در ایران، شناخت بیماری و عوارض ناشی از آن در زنان مبتلا از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بنابراین شناخت الگوی قاعدگی و عوامل مرتبط با اختلالات آن، به‌ویژه در بیماری‌های مزمن و ناتوان‌کننده همچون MS، می‌تواند در کاهش نگرانی‌های احتمالی بیماران، کمک‌کننده باشد. از این رو آگاهی دادن به زنان مبتلا توسط مراقبین سلامت در حوزه زنان و مامایی، در ارتباط با پیامدهایی که این بیماری می‌تواند بر سلامت باروری و قاعدگی آنها داشته باشد، اهمیت بسیار زیادی خواهد کرد. بر همین اساس مطالعه حاضر با هدف بررسی اختلالات قاعدگی در زنان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس طراحی و انجام گردید. سؤال‌های این مطالعه متمرکز بر آن بود که

اطلاعات فردی و مشخصات بیماری و نیز تمام اطلاعات مربوط به تاریخچه قاعدگی در طی ۶ ماه اخیر با استفاده از پرسشنامه تنظیم شده بر اساس مطالعات، کتب و مقالات موجود، به صورت جواب کوتاه و چند گزینه‌ای که با توجه به اهداف مطالعه بود و روایی صوری و محتوی آن توسط ۹ نفر از اعضای هیأت علمی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی ایران سنجیده شده بود، ثبت گردید. همچنین به منظور تعیین پایایی پرسشنامه از مقیاس آلفای کرونباخ استفاده شد و مقدار آن ۰/۷۵ تعیین گردید. پرسشنامه مشخصات فردی شامل: سن، تحصیلات، شغل، وضعیت اقتصادی و مشخصات بیماری شامل: مدت زمان ابتلاء به بیماری، مدت زمان مصرف ویتامین D و نمره ناتوانی (EDSS) بود. در بررسی پرسشنامه‌ها به صورت موردی ویژگی سیکل‌های قاعدگی و اختلالات موجود، مورد بررسی قرار گرفت و تعیین روند طبیعی و نیز انواع اختلالات قاعدگی بر اساس تعاریف استاندارد ارائه شده در FIGO-2011<sup>2</sup> و نیز کتب زنان و مامایی انجام گرفت؛ بدین صورت که بر اساس پرسش سؤالاتی بر طبق تعاریف و مفاهیم زیر، وضعیت سیکل‌های قاعدگی و اختلالات قاعدگی ارزیابی شد. مفاهیم شامل: اپیزودهای منظم خونریزی با فواصل ۲۱ روز یا کمتر یا با فواصل بیشتر از ۳۵ روز، اپیزودهای منظم خونریزی با حجم بیشتر از ۸۰ میلی‌لیتر؛ به طوری که با کیفیت زندگی فیزیکی، عاطفی و اجتماعی فرد تداخل داشته، حجم کم خونریزی که شامل شکایت بیمار از حجم کم خونریزی و معمولاً کمتر از ۵ میلی‌لیتر در هر دوره باشد، طول کشیدن روزهای خونریزی بیش از ۷ روز در هر دوره، خونریزی نامنظم در هر زمانی بین خونریزی‌های ماهانه، خونریزی بیش از حد و طولانی که به صورت نامنظم و با فواصل مکرر رخ می‌دهد و در نهایت خونریزی با حجم بسیار کم که در بین دوره‌های قاعدگی نرمال رخ می‌دهد، بود (۲۹، ۳۰). در این مطالعه سن منارک، سن افراد در هنگام وقوع اولین خونریزی قاعدگی بود. به منظور رعایت اخلاقیات در پژوهش، اخذ معرفی‌نامه از دانشگاه جهت ورود به محل پژوهش انجام

مشخصات بیماری (مدت زمان ابتلاء به بیماری، مدت زمان مصرف ویتامین D و نمره ناتوانی بیمار) بر اختلالات قاعدگی زنان مورد مطالعه اثرگذار باشد.

## روش کار

این مطالعه مقطعی در طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ بر روی ۱۷۲ زن مبتلا به مولتیپل اسکروزوزیس مراجعه‌کننده به کلینیک خصوصی متخصص مغز و اعصاب واقع در شهر تهران انجام شد. بر اساس مطالعه کاظمی جلیسه و همکاران (۲۰۱۵)، با عنوان شیوع اختلالات قاعدگی و عوامل مؤثر بر آن در زنان سنین باروری، شیوع اختلالات قاعدگی ۳۵٪ برآورد شد (۲۸)، بنابراین حجم نمونه با استفاده از نسبت نمونه‌ی مطالعه‌ی مذکور و با در نظر گرفتن سطح خطای نوع اول  $\alpha=0/05$ ،  $p=0/35$  و  $d=0/21 \times p$  و با احتساب تقریباً ۱۰٪ ریزش نمونه، ۱۷۲ نفر در نظر گرفته شد. روش نمونه‌گیری در این مطالعه مستمر بود؛ به این ترتیب که پژوهشگر با مراجعه به محل نمونه‌گیری در طی روزهای متوالی، هر زن مبتلا به MS را که به کلینیک مراجعه می‌کرد و ضمن داشتن معیارهای ورود به مطالعه و رضایت جهت شرکت در پژوهش، وارد مطالعه می‌نمود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تأیید تشخیص بیماری MS افراد مورد مطالعه حداقل ۱ سال قبل توسط متخصص مغز و اعصاب و با استفاده از MRI و علائم بالینی، دارا بودن سنین ۴۰-۲۰ سال، دارا بودن رژیم درمانی مختص خود (هر بیمار داروی مربوط به خود را مصرف می‌کند)، عدم ابتلاء به بیماری حاد یا مزمن دیگری غیر از MS، عدم استفاده از روش‌های پیشگیری هورمونی و وسایل داخل رحمی حداقل در ۳ ماه گذشته، عدم بارداری و شیردهی و عدم قصد بارداری در ۳ ماه گذشته و نمره EDSS<sup>1</sup> کمتر از ۴ بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: ابتلاء به انواعی از بیماری‌های زنان و مامایی که بتواند در الگوی قاعدگی اختلال ایجاد کند، انصراف از شرکت در مطالعه و عدم تمایل به پرکردن پرسشنامه‌ها و پاسخ‌های ناکامل به پرسشنامه‌ها به گونه‌ای که به بیش از ۲۰٪ سؤالات پرسشنامه‌ها پاسخ داده نشده باشد، بود. سپس تمام

<sup>2</sup> International Federation of Gynecology and Obstetrics

<sup>1</sup> Expanded Disability Status Scale

## یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۷۲ زن مبتلا به MS با دامنه سنی ۲۰-۴۰ سال و میانگین  $۳۳/۱۰ \pm ۵/۲۱$  سال که تمام آنها متأهل نیز بودند، بررسی شدند. مشخصات فردی و بیماری شرکت‌کنندگان در مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. بیش از نیمی از زنان شرکت‌کننده در مطالعه ( $۵۴/۰۶$ ) تحصیلات دانشگاهی داشتند. میانگین مدت زمان ابتلاء به بیماری  $۵/۷۵ \pm ۳/۶۱$  سال برآورد شد. میانگین نمره ناتوانی افراد  $۱/۷۰ \pm ۱/۰۴$  و میانگین سن منارک زنان مورد مطالعه  $۱۲/۸۲ \pm ۱/۳۵$  سال گزارش شد. سایر مشخصات فردی و بیماری واحدهای پژوهش در جدول ۱ آورده شده است.

گرفت. همچنین قبل از آغاز مطالعه ضمن ارائه توضیحاتی در مورد اهداف طرح به زنان مبتلا، از تمامی شرکت‌کنندگان فرم رضایت آگاهانه دریافت شد. تکمیل پرسشنامه‌ها توسط بیماران کاملاً داوطلبانه بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. به منظور بررسی عواملی که قابلیت پیشگویی اختلالات قاعدگی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکروزیس داشتند، از مدل رگرسیون لجستیک چندگانه استفاده شد. همچنین جهت بررسی وجود یا عدم وجود رابطه بین متغیرها از آزمون‌های آماری کای دو و به منظور تعیین میزان همبستگی بین متغیرها از همبستگی اسپیرمن استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از  $۰/۰۵$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۱- مشخصات فردی افراد شرکت‌کننده در مطالعه

مشخصات فردی	تعداد (درصد)
بی‌سواد- ابتدایی	۴ (۲/۳۲)
تحصیلات	
راهنمایی	۲۲ (۱۲/۸)
دبیرستان	۵۳ (۳۰/۸۲)
دانشگاهی	۹۳ (۵۴/۰۶)
شغل	
خانه‌دار	۱۰۸ (۶۲/۸)
شاغل	۶۴ (۳۷/۲)
نامطلوب	۳۴ (۱۹/۷)
وضعیت اقتصادی	
نسبتاً مطلوب	۱۰۳ (۵۹/۸)
مطلوب	۳۵ (۲۰/۵)
سن (سال)	$۳۳/۱۰ \pm ۵/۲۱$
سن بیماران (۲۰-۴۰)	
مدت زمان ابتلاء به بیماری (سال)	$۵/۷۵ \pm ۳/۶۱$
تعداد سال‌های گذشته از بیماری	
مدت زمان مصرف ویتامین D (سال)	$۲/۶۱ \pm ۲/۵۵$
تعداد سال‌های گذشته از مصرف ویتامین D	
نمره ناتوانی (EDSS)	$۱/۷۰ \pm ۱/۰۴$
شدت بیماری	

متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) و متغیرهای کمی بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند.

در ۱۰ نفر ( $۵/۸$ )، فاصله زیاد بین قاعدگی‌ها در ۲۱ نفر ( $۱۲/۲$ ) و در نهایت خونریزی نامنظم در هر زمانی بین قاعدگی‌ها در ۱۸ نفر ( $۱۰/۵$ ) گزارش شد. به‌طور کلی در بین دارندگان اختلالات قاعدگی، بیشترین شیوع اختلال مربوط به لکه‌بینی بین قاعدگی‌ها ( $۱۷/۵$ )، فاصله زیاد بین قاعدگی‌ها ( $۱۲/۲$ ) و در مرتبه سوم، خونریزی نامنظم در هر زمانی بین قاعدگی‌ها ( $۱۰/۵$ ) بود. سایر مشخصات قاعدگی بیماران در جدول ۲ گزارش شده است.

توزیع فراوانی مشخصات قاعدگی و انواع اختلالات قاعدگی در جمعیت مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. بر اساس نتایج مطالعه، ۱۱۶ نفر ( $۶۷/۵$ ) از بیماران مبتلا به MS دارای انواعی از اختلالات قاعدگی بودند. شایع‌ترین اختلال در بین زنان مبتلا به MS، لکه‌بینی بین قاعدگی‌ها ( $۱۷/۵$ ) بود. در بررسی شیوع سایر اختلالات قاعدگی در شرکت‌کنندگان، طول کشیدن روزهای خونریزی بیش از ۷ روز در ۹ نفر ( $۵/۲$ )، حجم خونریزی زیاد در ۱۶ نفر ( $۹/۳$ )، حجم خونریزی کم در ۱۲ نفر ( $۷$ )، فاصله کم بین قاعدگی‌ها

جدول ۲- مشخصات قاعدگی افراد شرکت کننده در مطالعه

متغیر	تعداد (درصد)
میزان خونریزی قاعدگی	زیاد ۵۵ (۳۲)
	متوسط ۸۴ (۴۸/۸)
	کم ۳۳ (۱۹/۲)
دیسمنوره	دارد ۱۲۰ (۶۹/۷)
	ندارد ۵۲ (۳۰/۳)
الگوی قاعدگی	منظم ۸۴ (۴۸/۸)
	نامنظم ۸۸ (۵۱/۲)
اختلال قاعدگی	دارد ۱۱۶ (۶۷/۵)
	ندارد ۵۶ (۳۲/۵)
نوع اختلال قاعدگی	طول کشیدن روزهای خونریزی بیش از ۷ روز ۹ (۵/۲)
	حجم خونریزی زیاد ۱۶ (۹/۳)
	حجم خونریزی کم ۱۲ (۷)
	فاصله کم بین قاعدگی‌ها ۱۰ (۵/۸)
	فاصله زیاد بین قاعدگی‌ها ۲۱ (۱۲/۲)
	لکه بینی بین قاعدگی‌ها ۳۰ (۱۷/۵)
	خونریزی نامنظم در هر زمانی بین قاعدگی‌ها ۱۸ (۱۰/۵)
	فاصله بین قاعدگی‌ها ۱۵-۲۵ (روز) ۸۹ (۵۱/۷)
	۲۶-۳۶ (روز) ۵۸ (۳۳/۸)
	۳۷ روز و بیشتر ۲۵ (۱۴/۵)
سن منارک	۱۲/۸۲ ± ۱/۳۵
مدت زمان خونریزی قاعدگی	۶/۳۰ ± ۲/۰۱
میزان دیسمنوره	۳/۸۰ ± ۲/۶۱

بیماران معنی‌دار باقی ماندند؛ به گونه‌ای که به ازای افزایش یک نمره‌ای در نمره ناتوانی (EDSS)، احتمال ابتلاء به اختلال قاعدگی ۱/۱۷٪ بیشتر می‌شد. علاوه بر این، احتمال ابتلاء به اختلال قاعدگی در بیمارانی که خونریزی زیاد داشتند، ۱۵/۳۳ برابر بیشتر از بیمارانی بود که حجم کم خونریزی داشتند و بیمارانی که میزان خونریزی متوسط را دارا بودند، احتمال ابتلاء به اختلال قاعدگی در آنها ۱۲/۹۵ برابر (۰/۵۶) بیشتر از بیمارانی بود که سطح کم خونریزی داشتند. شانس داشتن اختلال قاعدگی در افرادی که مدت زمان کمتری از ویتامین D استفاده کردند، ۰/۸۲۹ برابر بیمارانی بود که مدت زمان بیشتری از آن مصرف کرده بودند. همچنین احتمال ابتلاء به اختلال قاعدگی در بیمارانی که درد قاعدگی (دیسمنوره) را تجربه کرده بودند، ۰/۴۷ بیشتر از بیمارانی بود که درد قاعدگی نداشتند.

همچنین احتمال اختلال قاعدگی در بیمارانی که به عنوان مثال در زمان اولین وقوع خونریزی ۱۰ سال

در مطالعه حاضر ابتدا تمام متغیرهای تأثیرگذار بر اختلال قاعدگی به صورت مستقل و جداگانه وارد مدل رگرسیون لجستیک شدند و نتیجه، حاکی از وجود ارتباط معنی‌دار بین مدت زمان مصرف ویتامین D، میزان خونریزی قاعدگی، فاصله بین قاعدگی‌ها، سن منارک، الگوی قاعدگی، دیسمنوره و نمره ناتوانی با اختلالات قاعدگی بیمارانی بود ( $p < 0.05$ ). سپس متغیرهای مذکور به طور همزمان وارد مدل رگرسیون لجستیک چندگانه شدند و در نهایت میزان خونریزی قاعدگی متوسط ( $OR: 12/95, p < 0.001$ ) و زیاد ( $OR: 15/33, p < 0.001$ )، مدت زمان مصرف ویتامین D ( $OR: 0/829, CI: 0/68-0/99, p = 0/048$ )، دیسمنوره ( $OR: 3/477, CI: 1/42-8/47, p = 0/006$ )، سن منارک ( $OR: 0/743, CI: 0/54-1/007, p = 0/05$ )، الگوی قاعدگی ( $OR: 0/743, CI: 0/54-1/007, p = 0/05$ )، نمره ناتوانی ( $OR: 6/769, CI: 2/69-16/99, p < 0.001$ ) و نمره ناتوانی ( $OR: 2/017, CI: 1/31-3/09, p = 0/001$ )

داشتند، ۰/۷۴۳ برابر بیماریانی بود که سن منارک ۱۱ سال داشتند. احتمال ابتلاء به اختلال قاعدگی در زنانی که الگوی نامنظم قاعدگی را تجربه کردند، ۶/۷۶ برابر زنانی بود که الگوی منظم قاعدگی داشتند (جدول ۳).

جدول ۳- برآورد احتمال ابتلاء به اختلال قاعدگی بر مبنای متغیرها

متغیرها	$\beta$	$E^{\beta}$	CI	
			سطح معنی داری	حد بالا / حد پایین
نمره ناتوانی	۰/۷۰۲	۲/۰۱۷	۰/۰۰۱	۳/۰۹ / ۱/۳۱
میزان خونریزی قاعدگی	-	-	-	-
کم (مرجع)	-	-	-	-
متوسط	۲/۵۶۱	۱۲/۹۵	<۰/۰۰۱	۴۲/۲۰ / ۳/۹۷
زیاد	۲/۷۳۰	۱۵/۳۳	<۰/۰۰۱	۵۴/۵۱ / ۴/۳۱
مدت زمان مصرف ویتامین D	-۰/۱۸۷	۰/۸۲۹	۰/۰۴۸	۰/۹۹ / ۰/۶۸
دیسمنوره	۱/۲۴۶	۳/۴۷۷	۰/۰۰۶	۸/۴۷ / ۱/۴۲
سن منارک	-۰/۲۹۸	۰/۷۴۳	۰/۰۵	۱/۰۰۷ / ۰/۵۴
الگوی قاعدگی	۱/۹۱۲	۶/۷۶۹	<۰/۰۰۱	۱۶/۹۹ / ۲/۶۹

معنی دار بین الگوی قاعدگی، دیسمنوره و میزان خونریزی با اختلال قاعدگی بود؛ به طوری که این رابطه نتایج مدل رگرسیون را نیز تأیید می نماید.

نتیجه آزمون های همبستگی جهت بررسی رابطه بین الگوی قاعدگی، دیسمنوره و میزان خونریزی قاعدگی با اختلالات قاعدگی در زنان مبتلا به مولتیپل اسکروزیس در جدول ۴ آورده شده است که نشان دهنده رابطه

جدول ۴- نتیجه آزمون های همبستگی جهت بررسی رابطه بین اختلال قاعدگی و متغیرهای مطالعه

متغیرها	اختلال قاعدگی	ضریب همبستگی اسپیرمن	آماره کای دو	درجه آزادی (df)	سطح معنی داری
الگوی قاعدگی		۰/۳۴	۲۰/۵۴	۱	<۰/۰۰۱
دیسمنوره		۰/۱۸	۶/۰۲	۱	۰/۰۱۴
میزان خونریزی		۰/۳۲	۲۴/۳۷	۲	<۰/۰۰۱

بیماری مورد بررسی قرار داده بود. علاوه بر این، لازم به ذکر است که برخی از مشکلات ژنیکولوژیک ممکن است منجر به ایجاد نامنظمی در الگوی قاعدگی زنان شود که مطالعه حاضر بیماران را از این لحاظ مورد بررسی قرار نداده بود. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، اختلال قاعدگی در ۱۱۶ نفر (۶۷/۵٪) از زنان مبتلا به MS گزارش شد. در این بین لکه بینی بین قاعدگی ها در مقایسه با سایر اختلالات قاعدگی، از شیوع بیشتری برخوردار بود. ولی نبوی و همکاران (۲۰۱۰) در مطالعه ای که با هدف تعیین شیوع بی نظمی قاعدگی و ارتباط آن با میزان هورمون های مرتبط با آن در زنان مبتلا به MS انجام دادند، اولیگومنوره (سیکل های قاعدگی بیشتر از ۳۵ روز) را به عنوان شایع ترین اختلال قاعدگی زنان مبتلا گزارش کردند (۲۱) که دلیل این

## بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اختلالات قاعدگی در زنان مبتلا به بیماری مولتیپل اسکروزیس انجام شد. نتایج مطالعه حاضر حاکی از وجود الگوی نامنظم قاعدگی در بیش از نیمی از زنان شرکت کننده در مطالعه (۵۱/۲٪) بود. در مطالعه نبوی و همکاران (۲۰۱۰) که به بررسی الگوی قاعدگی بیماران بعد از ابتلاء به بیماری پرداختند، شیوع الگوی نامنظم قاعدگی کمی بیشتر (۵۵/۲٪) از مطالعه حاضر بود (۲۱). دلیل تفاوت در این میزان می تواند در نوع مطالعه باشد؛ چرا که مطالعه نبوی و همکاران به صورت گذشته نگر و به صورت مقایسه الگوی قاعدگی در قبل و بعد از شروع بیماری انجام شد که احتمال خطای یادآوری در بیماران وجود دارد، اما مطالعه حاضر الگوی قاعدگی بیماران را تنها بعد از شروع



پیشنهاد می‌شود با انجام مطالعه مبتنی بر جمعیت و از نوع کوهورت در زنان مبتلا به MS، به بررسی اثر مدت زمان مصرف ویتامین D بر اختلال قاعدگی پرداخته شود.

در مطالعه حاضر ۸۴ نفر (۴۸/۸٪) از بیماران از میزان متوسط خونریزی قاعدگی و ۵۵ نفر (۳۲٪) از آنها از حجم زیاد خونریزی قاعدگی شکایت داشتند. بیمارانی که حجم زیاد خونریزی را داشتند در مقایسه با بیمارانی که حجم متوسط خونریزی را داشتند، با احتمال بیشتری به اختلال قاعدگی دچار شده بودند. در مطالعه مبتنی بر جمعیت کاظمی و همکاران (۲۰۱۵) که بر روی زنان سنین باروری در گروه سنی ۴۰-۲۰ سال انجام شد، حجم خونریزی زیاد با شیوع ۱۴/۷٪ شایع‌ترین شکایت شرکت‌کنندگان در مطالعه بود که معمولاً با دوره‌های نامنظم قاعدگی و طولانی همراه بود (۲۸). با توجه به یکسان بودن دامنه سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه، اینطور به نظر می‌رسد دلیل این تفاوت مرتبط با بیماری باشد؛ می‌توان نتیجه گرفت که در جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش، ابتلاء به بیماری بر فاکتور حجم خونریزی قاعدگی اثرگذار نبود. از سوی دیگر، ابتلاء به برخی مشکلات عملکردی ژنیکولوژیک همانند فیبروم، منجر به افزایش حجم خونریزی قاعدگی شده که در مطالعه حاضر صرف نظر از بیماری زمینه‌ای دیگر، افراد وارد مطالعه شدند.

در مطالعه حاضر سن منارک به عنوان یکی دیگر از عوامل مرتبط با اختلال قاعدگی در مبتلایان مطرح شد؛ بدین معنا که پایین‌تر بودن سن منارک با افزایش احتمال ابتلاء به اختلال قاعدگی همراه بود. اگرچه بر اساس جستجوی انجام شده تا زمان نگارش مطالعه حاضر، در هیچ مطالعه‌ای بررسی سن منارک و ارتباط آن با اختلال قاعدگی در زنان مبتلا به MS مورد توجه قرار نگرفته بود؛ ولی زیگی و همکاران (۲۰۰۹) با انجام مطالعه‌ای بر روی ۶۲۲ دختر در سنین دبیرستان، اختلاف آماری معنی‌داری را بین بی‌نظمی قاعدگی و سن منارک یافت نکردند (۳۸). در توجیه این تفاوت می‌توان بیان داشت که جمعیت مورد مطالعه حاضر، مبتلا به یکی از انواع بیماری‌های خاص بوده؛ در حالی که مطالعه زیگی و

تفاوت می‌تواند ناشی از نوع داروی مصرفی بیماران باشد؛ چراکه در مطالعه نبوی و همکاران تنها زنانی وارد مطالعه شده بودند که از داروی اینترفرون بتا استفاده می‌کردند، اما در مطالعه حاضر بیماران صرف نظر از نوع داروی مصرفی در مطالعه شرکت کردند. از سوی دیگر در مطالعه بایاز و همکار (۲۰۰۰)، اختلال قاعدگی در بیماران تحت درمان با اینترفرون بتا به‌طور قابل توجهی بیشتر بود، اما نوع اختلال قاعدگی در آن گزارش نشده بود (۳۱). بر همین اساس، می‌بایست با انجام مطالعات بیشتر در زمینه تأثیر داروهای مصرفی مبتلایان به MS به نوع اختلال به وجود آمده در قاعدگی زنان مبتلا پی برد.

در مطالعه حاضر نمره ناتوانی (EDSS) بیماران یکی از عوامل پیش‌بینی‌کننده اختلال قاعدگی در زنان مبتلا بود. مطالعه توکل و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد، شیوع بی‌نظمی قاعدگی در زنان مبتلا به MS به علت شدت مکانیسم‌های ایمنی بیشتر است (۳۲). همسو با نتایج مطالعه حاضر، مطالعه روندا و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که عوارض جسمی و ناتوانی بیشتر و یا به عبارت دیگر نمره ناتوانی بیشتر در زنان مبتلا به MS منجر به تغییر الگوی قاعدگی و ایجاد اختلال در آنها می‌شود (۳۳). این‌چنین به نظر می‌رسد که نمره ناتوانی بیشتر، به منزله به‌وجود آمدن ضایعات بیشتری در سیستم عصبی مرکزی بوده؛ بنابراین محور هیپوتالاموس-هیپوفیز - گناد به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر ضایعات ایجاد شده در این مسیر قرار خواهد گرفت (۳۴، ۳۵).

در مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین مدت زمان مصرف ویتامین D و اختلال قاعدگی وجود داشت؛ بدین معنا که با افزایش مدت زمان مصرف ویتامین D، از میزان ابتلاء به اختلال قاعدگی کاسته شد. اگرچه تاکنون اثر مدت زمان مصرف ویتامین D بر اختلال قاعدگی بیماران مورد بررسی قرار نگرفته است؛ با این حال جوکیک و همکاران (۲۰۱۵)، با انجام مطالعه‌ای بر ۶۳۶ زن، سطوح پایین ویتامین D را با اختلال قاعدگی مرتبط دانستند (۳۶). علاوه بر این در مطالعه تهرانی و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام گرفت، استفاده از مکمل ویتامین D از اثر مثبتی در بهبود اختلال قاعدگی آنها برخوردار بود (۳۷). لذا

بر اختلال و الگوی قاعدگی همچون سن منارک و مصرف ویتامین D پرداخته شد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، نمونه‌گیری در دسترس بود که تعمیم نتایج را با دشواری روبرو می‌سازد. علاوه بر این دامنه سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه محدود بوده و تمام زنان سنین باروری شامل این بازه سنی نبودند. از طرفی به دلیل شرایط جسمی و مشکلات یادآوری که بیماران MS با آن مواجه هستند، امکان فراموشی و خطا در به یاد آوردن چگونگی سیکل‌های قاعدگی در ۶ ماه گذشته وجود داشت.

### نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالای بیماری مولتیپل اسکلروزیس در بین زنان و به ویژه در زنان سنین باروری، عوارض به وجود آمده در حوزه سلامت باروری و تولید مثلی آنان منجر به بروز نگرانی، اضطراب و استرس در آنها می‌شود. در این راستا تغییرات الگوی قاعدگی از جمله مسائلی است که همواره برای زنان مبتلا چالش برانگیز بوده است؛ لذا ضروری است که در کنار درمان بیماری و کنترل علائم آن، توجه ویژه به حوزه زنان و سلامت الگوی قاعدگی و عوامل اثرگذار بر آنها صورت گیرد که نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده تأثیر عوامل متعدد بر الگوی قاعدگی زنان مبتلا همچون مدت زمان مصرف ویتامین D، میزان خونریزی قاعدگی، سن منارک، الگوی قاعدگی، دیسمنوره و نمره ناتوانی بود.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل بخشی از طرح پایان‌نامه دانشجویی در مقطع کارشناسی ارشد رشته مامایی دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد اخلاق IR.IUMS.REC 1395.9311373017 می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ایران و همچنین از شرکت‌کنندگان در این مطالعه که بدون همکاری آنها انجام این پژوهش غیر ممکن بود، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

همکاران جمعیت سالم را مورد بررسی قرار داده بود. علاوه بر این، با توجه به اینکه سن پایین منارک با افزایش خطر پیدایش بیماری MS مرتبط بوده (۲۴) و از سوی دیگر با بالا رفتن سن منارک، احتمال افزایش عوارض جسمی و ناتوانی بیماران کاهش معناداری می‌یابد، بنابراین این انتظار وجود دارد که سن پایین منارک با افزایش عوارض این بیماری از جمله اختلال قاعدگی همراه باشد (۳۹، ۴۰). افزایش عوارض جسمی و ناتوانی به معنی ایجاد پلاک و ضایعات متعدد و درگیر کردن بیشتر سیستم عصبی مرکزی و نیز آسیب به محور هیپوتالاموس-هیپوفیز - گناد بوده که می‌توان انتظار داشت که در بی‌نظمی و اختلال قاعدگی نقش بسزایی داشته باشد (۳۴، ۴۱).

در مطالعه حاضر وجود دیسمنوره در ۱۲۰ نفر (۶۹/۷٪) از بیماران گزارش شد که از عوامل مرتبط با اختلال قاعدگی در مطالعه حاضر به شمار می‌رود. همسو با نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه زیگی و همکاران (۲۰۰۹) که بر روی ۶۲۲ دختر واقع در سنین دبیرستان انجام گرفت، نوجوانانی که سیکل‌های نامنظم قاعدگی داشتند در مقایسه با نوجوانانی که سیکل‌های منظم قاعدگی را تجربه کردند، شدت دیسمنوره نیز بیشتر بود و همچنین بین شدت دیسمنوره و طول مدت زیاد خونریزی قاعدگی ارتباط معنی‌داری وجود داشت (۳۸). به‌طور کلی افرادی که خونریزی زیاد قاعدگی دارند با احتمال بیشتری دیسمنوره و دردهای قاعدگی را تجربه خواهند کرد (۴۲، ۴۳). از سوی دیگر نتیجه مطالعه حاضر بیانگر آن است که بیمارانی که خونریزی زیاد قاعدگی داشتند، با احتمال بیشتری به اختلال قاعدگی دچار شدند؛ بر همین اساس می‌توان نتیجه گرفت که وجود دیسمنوره می‌تواند با اختلال قاعدگی زنان در ارتباط باشد.

از جمله نقاط قوت مطالعه حاضر این بود که در مقایسه با سایر مطالعات مشابه، حجم نمونه بالاتری را شامل می‌شد. علاوه بر این برخلاف سایر مطالعات انجام شده در حیطه بررسی قاعدگی زنان مبتلا به MS، ارتباط بین نمره ناتوانی بیماران و اختلال قاعدگی آنها نیز مورد توجه قرار گرفت و به تعیین اثر سایر متغیرهای اثرگذار



1. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler* 2015; 21(3):263-81.
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83(11):1022-4.
3. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2016; 172(1):3-13.
4. Etemadifar M, Izadi S, Nikseresht A, Sharifian M, Sahraian MA, Nasr Z. Estimated prevalence and incidence of multiple sclerosis in Iran. *Eur Neurol* 2014; 72(5-6):370-4.
5. Tullman MJ. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2013; 19(2):S15-20.
6. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013; 13(1):128.
7. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122(6):231-66.
8. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2015; 21(3):305-17.
9. Cocco E, Sardu C, Spinicci G, Musu L, Massa R, Frau J, et al. Influence of treatments in multiple sclerosis disability: a cohort study. *Mult Scler* 2015; 21(4):433-41.
10. Dobryakova E, Genova HM, DeLuca J, Wylie GR. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Front Neurol* 2015; 6:52.
11. Vitkova M, Rosenberger J, Krokavcova M, Szilasiova J, Gdovinova Z, Groothoff JW, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis patients with bladder, bowel and sexual dysfunction. *Disabil Rehabil* 2014; 36(12):987-92.
12. Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F, Vartin C, Piras C, Bernard M, et al. Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability. *Mult Scler* 2013; 19(12):1618-26.
13. Klevan G, Jacobsen CO, Aarseth JH, Myhr KM, Nyland H, Glad S, et al. Health related quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2014; 129(1):21-6.
14. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016; 23(2):282-9.
15. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29(5):463-72.
16. Hartung DM, Bourdette DN, Ahmed SM, Whitham RH. The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry Too big to fail? *Neurology* 2015; 84(21):2185-92.
17. Merghati Khoei E, Qader K, Amini L, Haghani H. Study on sexual behavior and quality of life of women with multiple sclerosis referred to Iran MS society in Tehran in 2010. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2012; 15(5):7-14. (Persian).
18. Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124(6):1157-68.
19. Manouchehri E, Fathi Najafi T, Saeedi M, Bahri N. Menstrual pattern in women with multiple sclerosis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 19(38):42-7. (Persian).
20. Zakrzewska-Pniewska B, Golebiowski M, Zajda M, Szeszkowski W, Podlecka-Pietowska A, Nojszewska M. Sex hormone patterns in women with multiple sclerosis as related to disease activity--a pilot study. *Neurol Neurochir Pol* 2011; 45(6):536-42.
21. Nabavi SM, Koupai SA, Nejati MR, Garshasbi E, Jalali MR. Menstrual irregularities and related plasma hormone levels in multiple sclerosis patients treated with beta interferone. *Acta Med Iran* 2010; 48(1):36-41.
22. Heesen C, Gold S, Huitinga I, Reul J. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis-a review. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(6):604-18.
23. Guo ZN, He SY, Zhang HL, Wu J, Yang Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2012; 14(4):530-5.
24. D'hooghe M, D'hooghe T, De Keyser J. Female gender and reproductive factors affecting risk, relapses and progression in multiple sclerosis. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 75(2):73-84.
25. Wei W, Liu L, Cheng ZL, Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Postgrad Med* 2017; 129(6):605-10.
26. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Role of prolactin in B cell regulation in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2014; 269(1):76-86.
27. Zivadinov R, Jakimovski D, Gandhi S, Ahmed R, Dwyer MG, Horakova D, et al. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(7):777-93.
28. Kazemijaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Khalili D, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of menstrual disorders in reproductive aged women and its related factors. *Iran J Endocrinol Metab* 2015; 17(2):105-12.

29. Jonathan SB, Berek B, Paulo AB. Berek and Novak's gynecology. Maryland: Library of Congress Cataloging; 2014.
30. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011; 29(5):383-90.
31. Bayas A, Rieckmann P. Managing the adverse effects of interferon- $\beta$  therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf* 2000; 22(2):149-59.
32. Tavakol S, Shakibapour S, Bidgoli SA. The level of testosterone, vitamin D, and irregular menstruation more important than omega-3 in non-symptomatic women will define the fate of multiple sclerosis in future. *Mol Neurobiol* 2018; 55(1):462-9.
33. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(5):255-63.
34. Kämpfel T, Schwan M, Weber F, Holsboer F, Trenkwalder C, Bergh FT. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity evolves differentially in untreated versus treated multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 45:87-95.
35. Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina EH, Solà-Valls N, Hervàs M, Llufríu S, et al. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2016; 22(4):564-8.
36. Jukic AM, Steiner AZ, Baird DD. Lower plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with irregular menstrual cycles in a cross-sectional study. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13(1):20.
37. Tehrani HG, Mostajeran F, Shahsavari S. The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci* 2014; 19(9):875-80.
38. Zegeye DT, Megabiaw B, Mulu A. Age at menarche and the menstrual pattern of secondary school adolescents in northwest Ethiopia. *BMC Womens Health* 2009; 9(1):29.
39. D'hooghe M, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T, De Keyser J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2012; 259(5):855-61.
40. Kordi M, Mohamadirizi S, Shakeri MT. Investigating the age of menarche, dysmenorrhea and menstrual characteristics in high school girl students in Mashhad city in year 2011. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 15(33):10-8. (Persian).
41. Foroughipour A, Norbakhsh V, Najafabadi SH, Meamar R. Evaluating sex hormone levels in reproductive age women with multiple sclerosis and their relationship with disease severity. *J Res Med Sci* 2012; 17(9):882-5.
42. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2013; 36(1):104-13.
43. Zangene M, Veisi F, Nankali A, Rezaei M, Ataee M. Evaluation of the effects of oral vitamin-d for pelvic pain reduction in primary dysmenorrhea. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 16(88):14-20. (Persian).