

تأثیر دوز بالای ویتامین D خوراکی در کاهش درد لگنی در قاعدگی دردناک اولیه

دکتر مریم زنگنه^۱، دکتر فیروزه ویسی^{۱*}، دکتر انیس الدوله نانکلی^۱، دکتر منصور رضایی^۲، دکتر مینا عطائی^۳

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. استادیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳. دستیار تخصصی زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۸

خلاصه

مقدمه: دیسمنوره اولیه، یکی از اختلالات بسیار شایع در سلامت زنان است که ناشی از انقباض های دردناک رحمی قبل یا در طول خونریزی در غیاب هرگونه عوامل پاتولوژیک لگنی می باشد. یافتن یک روش درمانی بدون عارضه که بتواند آن را کنترل کند، همیشه مدنظر بوده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تک دوز خوراکی بالای ویتامین D در درمان دیسمنوره اولیه انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی دوسوکور در بین سال های ۱۳۹۲-۱۳۹۱ بر روی ۵۴ فرد مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام شد. برای گروه مورد، ۳۰۰،۰۰۰ واحد ویتامین D تک دوز، ۵ روز قبل از شروع خونریزی قاعدگی و در سه سیکل متوالی و برای افراد گروه شاهد، دارونما تجویز شد. به هر دو گروه NSAID (داروی ضد التهابی غیر استروئیدی) به منظور استفاده در صورت درد داده شد. شدت درد بیماران یک ماه قبل از شروع مطالعه و ۳ ماه پس از مطالعه با استفاده از خط کش درد VAS (مقیاس امتیاز دهی دیداری) سنجیده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های کای دو، یو-من ویتنی، تی مستقل، آزمون اسپیرمن، فریدمن و کولموگروف-اسمیرنوف انجام شد. میزان معناداری p کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها: دو گروه از نظر سن ($p=0/704$)، سطح ویتامین D ($p=0/271$)، سابقه خانوادگی دیسمنوره ($p=0/54$)، مصرف NSAID ($0/72$)، سطح تحصیلات ($0/28$) و شاخص توده بدنی ($p=0/097$) تفاوت آماری معنی داری نداشتند. میانگین شدت درد قبل از درمان در گروه شاهد ($7/25 \pm 1/70$) و مطالعه ($7/25 \pm 1/70$) تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p=0/584$). سطح درد در هر دو گروه، ابتدا بالا بود، سپس در ماه اول کاهش یافته بود. سطح درد در گروه دارونما در ماه دوم و سوم، نه تنها کاهش نیافت، بلکه افزایش یافت. ولی در گروه ویتامین D در ماه دوم و سوم کاهش یافت. بین ویتامین D و شدت درد بر اساس VAS در چهار مرحله (قبل و سه مرحله بعد)، ارتباط آماری معناداری وجود نداشت ($p=0/526$ ، $p=0/248$ ، $p=0/513$ ، $p=0/059$).

نتیجه گیری: استفاده از تک دوز بالای ویتامین D در درمان دیسمنوره، ایمن و مؤثر بوده و می تواند در کنار NSAID استفاده شود.

کلمات کلیدی: درد، درد لگنی، دیسمنوره، کوله کلسیفرول، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فیروزه ویسی؛ گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. تلفن: ۰۲۷۶۳۰۲-۴
پست الکترونیک: fveisi@yahoo.com ۰۸۳۱

مقدمه

دیسمنوره اولیه، یکی از اختلالات بسیار شایع در سلامت زنان می باشد که ناشی از انقباض های رحمی دردناک قبل یا در طول خونریزی، در غیاب هرگونه عوامل پاتولوژیک لگنی بوده و اغلب با علائم دیگر نظیر تهوع، استفراغ، اسهال و بی خوابی همراه است. حدود نیمی از زنان، از دیسمنوره اولیه رنج می برند که این امر منجر به اختلال در فعالیت های روزمره می شود. تولید بیش از حد پروستاگلاندین های رحمی، پاتوژنز شروع دیسمنوره می باشد (۱، ۲). داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) به میزان زیادی برای کنترل این اختلال به کار می روند. به هر حال به دلیل اینکه گیرنده های ویتامین D گسترده است، و به دلیل این که ویتامین D، سنتز پروستاگلاندین ها را کاهش می دهد، ویتامین D می تواند تأثیر مفیدی در پاتوفیزیولوژی رحمی داشته باشد. از آنجایی که میزان شیوع دیسمنوره اولیه بسیار بالاست و طول مدت درمان آن طولانی می باشد، بهره گیری از روش های کم خطر و بدون عارضه مانند ویتامین D مدنظر است، ولی مطالعات انجام شده در این زمینه محدود می باشد (۳-۵) و لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تک دوز خوراکی بالای کوله کلسیفرول (۳۰۰/۰۰۰ واحد) در کاهش درد لگنی در دیسمنوره اولیه و مقایسه آن با دارونما انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور با شماره ثبت N12013022312582 در پایگاه IRCT در فاصله زمانی آذر ماه ۱۳۹۱ تا اردیبهشت سال ۱۳۹۲ بر روی ۵۴ دانشجوی دختر ۱۸-۳۰ ساله مبتلا به دیسمنوره اولیه در دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن توان ۹۵ و اطمینان ۹۹٪ و با فرض تأثیر ویتامین D برابر ۰/۴۱ در مقابل عدم تغییر در حالت بدون مداخله و با استفاده از فرمول محاسبه حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت، حداقل ۲۷ نفر در هر گروه و در مجموع ۵۴ نفر تعیین شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان ۱۸-۳۰ ساله و مجرد، داشتن ۴ دوره دیسمنوره طی ۶ دوره سیکل گذشته قاعدگی، فواصل سیکل قاعدگی بین ۲۱-۳۵ روز، طول مدت خونریزی ۳ تا ۷ روز، نداشتن هیچ روش ضد بارداری، عدم دریافت ویتامین D و کلسیم و داشتن سونوگرافی لگنی طبیعی در ۶ ماه گذشته بود. از طریق اطلاعیه ای که در خوابگاه دانشجویان نصب شده بود، از افراد دعوت به همکاری شد و افراد بعد از دریافت توضیحاتی در مورد مراحل مطالعه، جهت شرکت در طرح تحقیقاتی ثبت نام کردند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: هرگونه عمل جراحی بر روی لگن و شکم، سابقه عفونت تناسلی و دردهای زیر شکم در مواقع غیر قاعدگی، سابقه هرگونه بیماری عصبی روانی یا مصرف دارو به این دلیل، سابقه خونریزی های غیر طبیعی یا زیاد، نژاد غیر ایرانی، مصرف سیگار و الکل، سابقه ناراحتی گوارشی، سابقه استرس طولانی خانوادگی یا شغلی، سابقه هرگونه ناهنجاری شناخته شده لگنی، سابقه سونوگرافی غیر طبیعی رحم و تخمدان ها و احتمال حساسیت به ویتامین D بود.

با تمام بیماران در مورد نحوه انجام مطالعه صحبت شد و از آنان رضایت نامه آگاهانه جهت شرکت در مطالعه گرفته شد. همچنین به بیماران اطمینان داده شد که هر زمان در صورت عدم تمایل می توانند از مطالعه خارج شوند. بیماران به صورت تصادفی (روز زوج و فرد) در دو گروه (۲۷ نفر در گروه مورد و ۲۷ نفر در گروه شاهد) قرار گرفتند.

تعیین موارد دیسمنوره توسط مصاحبه اولیه، پرسشنامه و چک لیست انجام شد، سپس با استفاده از خط کش درد در مدت اولین سیکل، شدت دیسمنوره اولیه در بیماران مورد سنجش قرار گرفت. از بیماران خواسته شد سطح درد خود را بر روی یک خط کش ۱۰۰ میلی متری (۱۰ سانتی متر) از طریق VAS تعیین کنند. شدت درد به صورت کمتر از ۴۰ میلی متر (درد خفیف)، بین ۴۰-۷۰ میلی متر (درد متوسط) و بالاتر از ۸۰ میلی متر (درد شدید) در نظر گرفته شد. سپس سه ماه بعد هر ماه پس از اتمام قاعدگی نیز بررسی شدت

درد با استفاده از خط کش درد و VAS انجام شد. دارو و دارونما توسط شرکت دارویی زهراوی ایران در یک شکل و اندازه ساخته شده بود. به افراد گروه مطالعه (گروه A) ابتدا قرص ویتامین D ۳۰۰/۰۰۰ واحد تک دوز، ۵ روز قبل از شروع خونریزی قاعدگی داده شد، در ماه دوم و سوم نیز همین دوز دارو به همین روش تجویز شد. برای گروه شاهد (گروه B)، دارونما که توسط همان شرکت دارویی تولید کننده ویتامین D و به همان شکل و اندازه و رنگ و بو ساخته شده بود، ۵ روز قبل از شروع خونریزی قاعدگی تجویز شد. در تمام مدت سه دوره خونریزی قاعدگی، شدت درد توسط خط کش درد سنجیده شد و پرسشنامه تکمیل گردید. قبل از شروع مطالعه، قرص ویتامین D و دارونما به تعداد لازم توسط همکار پژوهشگر در بسته‌های جدا قرار داده و کدگذاری شده بود و توسط پژوهشگر به بیماران داده می شد؛ به گونه ای که پژوهشگر و بیماران از نوع داروی تجویز شده اطلاعی نداشتند. در طول مطالعه از بیماران خواسته شد که در صورت عدم بهبود درد، از مسکن (مفنامیک اسید) استفاده کنند و میزان مصرف خود را یادداشت کنند. برای اطمینان از مصرف دارو جلد داروی مصرفی از بیماران پس گرفته می شد. میزان شدت درد بیماران در چهار مرحله: قبل از شروع دارو و ماه‌های اول، دوم، سوم مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. در ابتدای تکمیل

پرسشنامه، نمونه خون از بیماران جهت سنجش سطح ویتامین D گرفته شد. سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با روش Chemiluminesc و با دستگاه LIAISON و در کیت DiaSorin آنالیز شد و مقدار طبیعی آزمایشگاه ۱۰۰-۳۰ نانوگرم/میلی لیتر گزارش شد.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد. جهت بررسی متغیرهای کیفی از آزمون آماری کای دو، برای مقایسه متغیرهای رتبه ای در دو گروه از آزمون یو-من ویتنی، برای مقایسه متغیرهای کمی طبیعی از آزمون تی مستقل و لون، جهت مقایسه سطح درد در چهار مرحله از آزمون فریدمن و ضریب همبستگی اسپیرمن و برای تست نرمالیتی از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. میزان معناداری p زیر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

دو گروه از نظر سن ($p=0/704$)، سابقه خانوادگی دیسمنوره ($p=0/54$)، میزان تحصیلات (۰/۲۸) و شاخص توده بدنی ($p=0/097$) تفاوت آماری معنی داری نداشتند. همچنین دو گروه از نظر سطح ویتامین D ($p=0/271$) تفاوت آماری معنی داری نداشتند (جدول ۱).

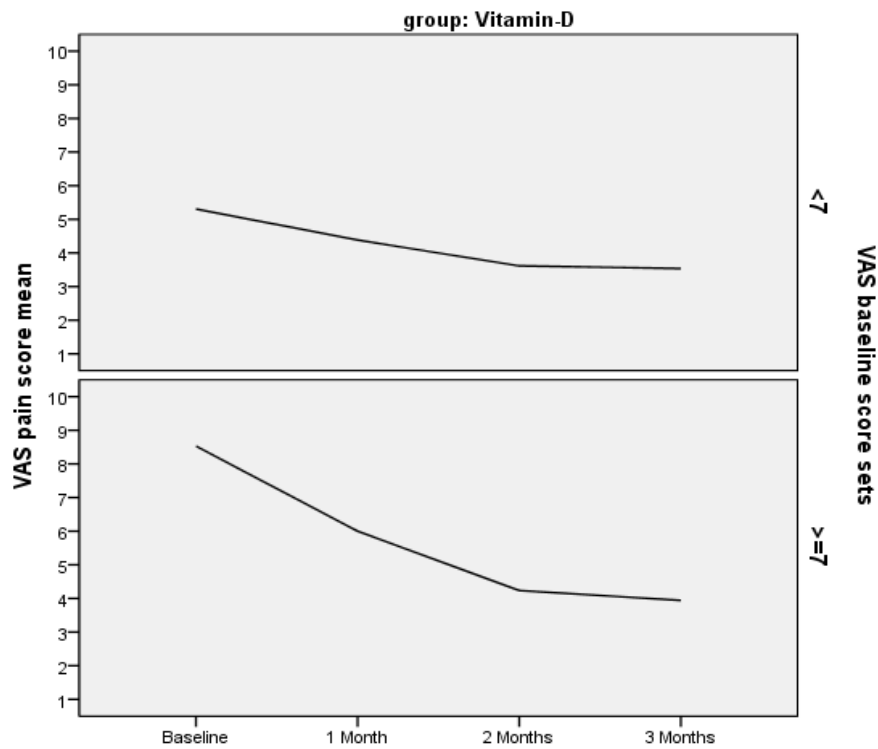
جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرها در دو گروه

متغیرها	گروه ویتامین D	گروه دارونما	سطح معنی داری
سن (سال)	۲۲/۵۷±۲/۳۹	۲۲/۲۸±۳/۳۵	۰/۷۰۲
شدت درد قبل از مداخله	۷/۵۳±۱/۸۵	۷/۳۸±۱/۵۷	۰/۵۸۵
شدت درد در ماه اول پس از مصرف دارو	۵/۳۰±۲/۲۵	۵/۲۱±۲/۳۵	۰/۸۷۷
شدت درد در ماه دوم پس از مصرف دارو	۳/۹۷±۱/۹۰	۵/۲۴±۲/۲۸	۰/۰۲۳
شدت درد در ماه سوم پس از مصرف دارو	۳/۷۷±۱/۷۸	۵/۵۵±۲/۰۳	۰/۰۰۱
وزن (کیلوگرم)	۵۶/۶۳±۸/۲۰	۵۴/۶۲±۷/۴۴	۰/۳۲۸
قد (سانتیمتر)	۱۶۱/۷۳±۴/۳۳	۱۶۳/۶۲±۴/۹۷	۰/۱۲۵
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۱/۶۸±۳/۲۵	۲۰/۳۹±۲/۵۵	۰/۰۹۷

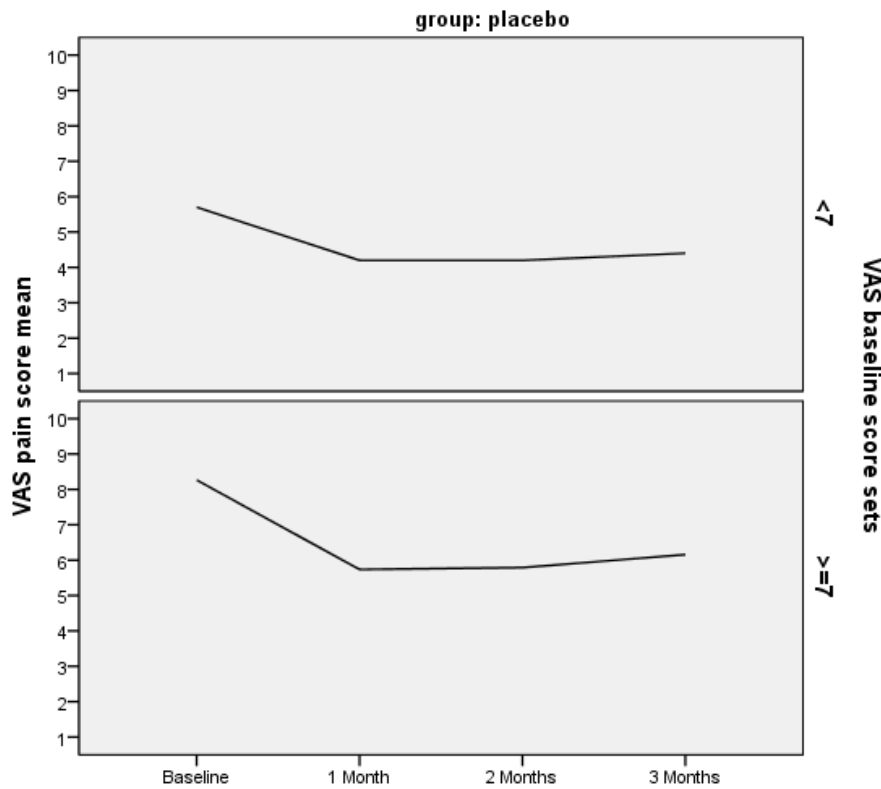
گروه دارونما و هم در گروه ویتامین D ($p<0/001$) تغییرات معنی دار و متفاوتی داشت، به این صورت که سطح درد در هر دو گروه، ابتدا بالا بود، سپس در ماه

مصرف مفنامیک اسید در گروه ویتامین D، ۴۰٪ و در گروه دارونما ۶۲/۱٪ بود که بین دو گروه تفاوت آماری معناداری وجود نداشت ($p=0/090$). سطح درد هم در

اول کاهش یافته بود. سطح درد در گروه دارونما در ماه دوم و سوم کاهش یافت (شکل ۱، ۲). ولی در گروه ویتامین D در ماه دوم و سوم کاهش دوم و سوم، نه تنها کاهش نیافت، بلکه افزایش یافت.



شکل ۱- تغییرات شدت درد در گروه تحت درمان با ویتامین D در دو گروه VAS کمتر از ۷ و بالاتر و مساوی ۷



شکل ۲- تغییرات شدت درد در گروه تحت درمان با دارونما در دو گروه کمتر از ۷ و بالاتر و مساوی ۷

میانگین سطح ویتامین D در گروه ویتامین D در فاز فولیکولار $8/01 \pm 3/81$ و در فاز لوتئال $6/73 \pm 3/52$ بود که تفاوت آماری معناداری نداشت ($p=0/123$). سطح ویتامین D در گروه دارونما در فاز فولیکولار $5/95 \pm 2/25$ و در فاز لوتئال $6/64 \pm 3/46$ بود که تفاوت معناداری نداشت ($p=0/744$). سطح ویتامین D در فاز فولیکولار در گروه دارونما بیشتر از گروه ویتامین D بود و در فاز لوتئال در گروه ویتامین D بیشتر از فاز فولیکولار بود.

بر اساس ضریب همبستگی پیرسون، بین ویتامین D و میزان درد در چهار مرحله (قبل و سه مرحله بعد)، ارتباط آماری معناداری وجود نداشت ($p=0/526$ ، $p=0/248$ ، $p=0/513$ ، $p=0/059$).

در مواردی که شدت درد امتیاز کمتر از ۷ داشت در هر دو گروه میزان کاهش درد کمتر بود هر چند در گروه ویتامین D میزان کاهش درد بیشتر بود. ولی این اختلاف در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($p=0/171$). اما در حالتی که شدت درد بالاتر و مساوی ۷ بود در هر دو گروه میزان کاهش درد بیشتر بود و این میزان کاهش درد در گروه ویتامین D بیشتر بود و بین دو گروه ویتامین D و دارونما تفاوت معناداری وجود داشت ($p=0/007$).

بحث

جهت کاهش درد قاعدگی، درمان های مختلف دارویی و غیر دارویی استفاده می شود که از جمله آن، قرص های خوراکی ضد بارداری می باشد، ولی شواهد اندکی در مورد اثرات ضد دردی آنها موجود می باشد (۶).

استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی نیز به تنهایی و یا در کنار قرص های خوراکی ضد بارداری مؤثر است، ولی می تواند با عوارضی نظیر سردرد، سوء هاضمه و سرگیجه همراه باشد (۷).

از آنجایی که ویتامین D3، یک پیش ساز غیرفعال و بی خطر از کلسیتریول است و سریعاً سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D پس از ۳ روز افزایش می یابد،

در مطالعه حاضر تک دوز بالایی از کوله کلسیفرول استفاده شد. نکته قابل توجه در مطالعه حاضر، سطح پایین ویتامین D در هر دو گروه بود؛ به گونه ای که سطح متوسط ویتامین D، $6/76$ نانوگرم / میلی لیتر بود. این سطح پایین می تواند مربوط به شیوع بالای کمبود ویتامین D در بین زنان ایرانی باشد. کمبود ویتامین D در کشورهای آسیایی شیوع بالایی دارد. در مطالعه هاشمی پور و همکاران (۲۰۰۴) که در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران انجام شد، شیوع کمبود خفیف، متوسط و شدید ویتامین D در شهر تهران به ترتیب $14/2$ ، $57/6$ و $9/5$ درصد گزارش شد. همچنین سطح سرمی ویتامین D در زنان سنین جوانی و میانسالی به طور چشمگیری پایین تر از زنان مسن گزارش شد (۸).

در مطالعه فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۲) اثر درمانی کلسیم و ویتامین D در زنان مبتلا به PCOS بررسی شد و میانگین سطح ویتامین D، $13/38 \pm 6/48$ نانو گرم / میلی لیتر بود. کمبود ویتامین D در ۷۴ درصد بیماران با دریافت مکمل کلسیم و ویتامین D بهتر شد (۹).

سطح پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در مطالعه حاضر می تواند مربوط به نمونه گیری در ماه آذر باشد که احتمالاً کاهش قرار گرفتن در معرض آفتاب می تواند منجر به کاهش سنتز ویتامین D شود.

در مطالعه آنتونیو لاسکو و همکاران (۲۰۱۲)، اثر تک دوز بالای ویتامین D در دیسمنوره اولیه بررسی شد و شدت درد در بین دریافت کنندگان ویتامین D، ۴۱ درصد کاهش یافته بود، ولی در بین زنان دریافت کننده دارونما تغییری مشاهده نشد. بیشترین کاهش درد در بین زنانی مشاهده شد که پایین ترین سطح ویتامین D و بیشترین شدت درد را داشتند. در مطالعه آنان هیچ کدام از زنان دریافت کننده ویتامین D از NSAID برای کنترل درد در طی پیگیری استفاده نکردند ولی ۴۰ درصد از دریافت کنندگان دارونما، حداقل یک مرتبه از NSAID استفاده کردند. محققان اشاره کردند که برای تأثیر ویتامین D به مدت طولانی،

در مطالعه حاضر سطح ویتامین D در فاز فولیکولار و لوتئال در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. اطلاعات حاصل از این مطالعه و مطالعه آنتونیولاسکو و همکاران، از استفاده کله کلسیفرول در این بیماران به ویژه در سطح پلاسمایی پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D حمایت می‌کند.

از آنجایی که تعداد مطالعات انجام شده در این زمینه اندک می‌باشد و مطالعه مخالف با تأثیر ویتامین D در کاهش درد قاعدگی به دست نیامده است، لازم است مطالعات بیشتری با حجم نمونه بیشتر انجام شود تا دقیقاً مشخص شود که آیا ویتامین D با تک دوز بالا تأثیر بیشتری در کاهش درد قاعدگی نسبت به دارونما دارد؟ و آیا می‌تواند جایگزینی برای داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی باشد؟ لازم است مطالعات مقایسه‌ای این داروها با ویتامین D نیز صورت گیرد. با توجه به تأثیر خوب ویتامین D در مطالعه حاضر، می‌توان از آن به منظور کاهش درد لگن در دیسمنوره اولیه استفاده کرد.

نتیجه گیری

استفاده از تک دوز بالای ویتامین D در درمان دیسمنوره، ایمن و مؤثر بوده و می‌تواند در کنار داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی استفاده شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه دانشجوی دوره دکتری حرفه‌ای پزشکی خانم دکتر مینا عطایی می‌باشد. بدین وسیله از تمام دانشجویان شرکت کننده در مطالعه و از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) تشکر و قدردانی می‌شود.

باید سطح ویتامین D در حداکثر طبیعی (زیر ۴۵ نانو گرم/میلی لیتر) باقی بماند (۵). ولی در مطالعه حاضر مصرف NSAID در گروه ویتامین D، ۴۰٪ و در گروه دارونما ۶۲/۱٪ بود که مصرف NSAID از ۶۲/۱٪ گروه دریافت کننده دارونما به ۴۰٪ گروه ویتامین D رسید.

کاهش مصرف NSAID در مطالعه حاضر مشاهده شد ولی در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. تفاوت در نتایج مطالعه فعلی با مطالعه آنتونیولاسکو می‌تواند ناشی از آستانه متفاوت درد در افراد و یا تفاوت در شرکت‌های دارویی باشد که جهت بررسی بیشتر، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزرگ تر مورد نیاز می‌باشد.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۰ توسط برتون و همکاران در دانشگاه ماساچوست آمریکا انجام شد، سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به سندرم قبل از قاعدگی (PMS) در اواخر فاز لوتئال بررسی شد و ارتباطی بین سطح ویتامین D در اواخر فاز لوتئال با سندرم قبل از قاعدگی مشاهده نشد، ولی شدت دیسمنوره با مصرف ویتامین D ارتباط معکوسی داشت. در این مطالعه سطح ویتامین D در فازهای مختلف سیکل قاعدگی با خطر PMS سنجیده شد. سطح ویتامین D در زنان دارای علائم خفیف، متوسط و شدید قبل از قاعدگی به ترتیب ۷۵، ۸۰/۱ و ۸۲/۵ نانوگرم/میلی لیتر بود. نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر ارتباط احتمالی بین سطح ویتامین D و PMS می‌باشد و در این مطالعه انجام مطالعات بزرگتر جهت بررسی بیشتر ارتباط سطح ویتامین D3 با قسمت‌های مختلف سیکل قاعدگی پیشنهاد شد و این احتمال را مطرح کردند که سطح پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 در فاز فولیکولار یا اوایل فاز لوتئال سیکل قاعدگی ممکن است منجر به خطر دیسمنوره شود (۱۰).

منابع

1. Dawood MY. Primary dysmenorrhea : advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006 Aug;108(2):428-41.
2. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea . *BMJ* 2006 May;332(7550):1134-8.
3. Viganò P , Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system . *J Mol Endocrinol* 2006 Jun;36(3):415-24.

4. Zehnder D, Bland R, Williams M C, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):888-94.
5. Lasso A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 2012 Feb 27;172(4):366-7.
6. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD002120.
7. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD001751.
8. Hashemipor S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al . Vitamin D deficiency and causative factor in the population of Tehran. *BMC Public Health* 2004 Aug 25;4:38.
9. Dehghani Firouzabadi R, Aflatoonian A, Modarres S, Sekhavat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract* 2012 May;18(2):85-8.
10. Bertone-Johnson ER, Chocano-Bedoya PO, Zagarins SE, Micka AE, Ronnenberg AG. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and premenstrual syndrome in a college-aged population. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010 Jul;121(1-2):434-7.