

Multiple Sclerosis and Women's Reproductive Health: From Conception to Postpartum

ARTICLE INFO

Article Type

Review Article

Authors

Vida Shafti^{1,2}, Mohammad Reza

Nateghi^{1*} , Elham Karimi-Mansourabad¹

1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran.

2-School of Medicine, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

*Corresponding Authors:

Mohammad Reza Nateghi; Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal code: 1396956111, Phone: +98 (21) 44670888, Fax: +98 (21) 44670432.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurological disorder affecting over 2.8 million individuals globally. The relapse rate of MS is typically reduced during late pregnancy but increases in the postpartum period. Historically, women with MS have been advised against pregnancy due to concerns about reproduction. Studies have examined the influence of childbirth methods on the risk of MS. Pregnant MS patients have several delivery and anesthesia options available to them. Vaginal delivery can be considered as a safe option unless there are specific obstetric indications for cesarean section. Neuraxial anesthesia, such as epidural anesthesia, can be used for pain management during delivery. Close monitoring of disease activity during pregnancy and the postpartum period is essential, and the use of DMTs should be carefully evaluated on an individual basis. Collaboration between the patient's neurologist and obstetrician is crucial to ensure optimal outcomes for both the mother and the baby. Also, further research is needed to understand the issues related to treatment during breastfeeding.

Keywords: Multiple sclerosis (MS); Reproductive Health; Conception; Postpartum; Disease modifying therapy (DMT).

Received: 02 May, 2023

Accepted: 14 June, 2023

e Published: 07 November 2023

Article History

مالتیپل اسکلروزیس و سلامت باروری

زنان: از بارداری تا پس از زایمان

ویدا شفتی^{۱،۲}، محمد رضا ناطقی^{۱*} ID، الهام کریمی منصورآباد^۱

^۱ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و نازایی صارم، بیمارستان فوق تخصصی

صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۲ استادیار زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد

اسلامی، تنکابن، ایران

چکیده

مالتیپل اسکلروزیس یک اختلال عصبی مزمن است که بیش از ۲.۸ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. میزان عود ام‌اس به طور معمول در اواخر بارداری کاهش می‌یابد اما در دوره پس از زایمان افزایش می‌یابد. عموماً، به زنان مبتلا به ام‌اس به دلیل نگرانی‌های مربوط به عود بیماری و شرایط فردی، جلوگیری از بارداری توصیه شده است. مطالعات، تاثیر روش‌های زایمان بر خطر ابتلا به ام‌اس را بررسی کرده‌اند. بیماران باردار ام‌اس، چندین گزینه برای زایمان و بیهوشی در دسترس دارند. زایمان واژینال می‌تواند به عنوان یک گزینه بی‌خطر در نظر گرفته شود، مگر اینکه اندیکاسیون‌های مخصوص زایمان برای سزارین وجود داشته باشد. از بی‌حسی عصبی مانند بی‌حسی اپیدورال می‌توان برای کنترل درد در حین زایمان استفاده کرد. نظارت دقیق بر فعالیت بیماری در دوران بارداری و دوره پس از زایمان ضروری است و استفاده از "درمان‌های متعادل کننده بیماری" (DMT) باید به صورت فردی به دقت ارزیابی شود. همکاری بین متخصص مغز و اعصاب بیمار و متخصص زنان و زایمان برای اطمینان از نتایج مطلوب برای مادر و نوزاد بسیار مهم است. همچنین تحقیقات بیشتر، برای افزایش درک مسایل مربوط به درمان، در دوران شیردهی ضروری است.

کلید واژه‌ها: مالتیپل اسکلروزیس؛ باروری؛ بارداری؛ شیردهی؛ درمان‌های

متعادل کننده بیماری.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۴

*نویسنده مسئول: محمدرضا ناطقی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. آدرس: تهران، شهرک اکباتان، فاز ۳، میدان بسیج، بیمارستان فوق تخصصی صارم. کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. فکس: ۰۲۱۴۴۶۷۰۴۳۲.

مقدمه

بیماری‌های میلین‌زدا^۱ دسته‌ای از بیماری‌های نورولوژیک است که وجه مشخص آن تخریب قطعه‌ای یا موضعی غلاف میلین در اثر یک پاسخ التهابی است. بیماری‌های دژنراتیو مولتی‌فاکتوریال هستند و با مرگ پیشرونده نورونی مشخص می‌شوند. مالتیپل اسکلروزیس (MS)^۲ یک اختلال عصبی مزمن است که بیش از ۲.۸ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند و در زنان شیوع بیشتری دارد. نسبت ابتلا زن به مرد تقریباً ۳ به ۱ است^۱. زنانی که مبتلا به ام‌اس هستند، اغلب در رابطه با تولیدمثل، بارداری و یائسگی با چالش‌های متعددی مواجه می‌شوند. این در حالی است که باید پیچیدگی‌های بیماری زمینه‌ای خود را نیز مدیریت کنند. یک مطالعه آینده‌نگر بزرگ، با هدف ارزیابی تاثیر بارداری و زایمان بر سیر بالینی ام‌اس انجام شد. این مطالعه نشان داد که میزان عود ام‌اس به طور معمول در اواخر بارداری کاهش اما در دوره پس از زایمان افزایش می‌یابد. حاملگی مستلزم یک سری تغییرات فیزیولوژیک قابل توجه می‌باشد که شامل افزایش انعقادپذیری، مقاومت به انسولین، تحمل ایمنی نسبت به واحد جنینی-جفتی، و افزایش حجم پلاسما است. سازگاری با این تغییرات فیزیولوژیکی می‌تواند به ویژه در زمینه بیماری مزمن چالش‌برانگیز باشد^۱. اگرچه علت دقیق ام‌اس نامشخص است، عوامل ژنتیکی و عناصر محیطی مانند سطوح ویتامین D، سیگار کشیدن، آلودگی هوا و عفونت ویروس اپشتین بار^۳ به عنوان عوامل مستعد کننده بالقوه پیشنهاد شده‌اند^۱. میزان عود خانوادگی مالتیپل اسکلروزیس ۱۵٪ است. نمای تخریب این بیماری در نتیجه تخریب اولیگودندروسیت‌های^۴ سازنده میلین، با واسطه غلبه سلول‌های T است. مالتیپل اسکلروزیس چهار فرم بالینی دارد. نوع عود کننده-بهبود یابنده، نوع پیشرونده ثانویه که پس از هر بهبودی، مسیر پیشرونده‌ای رو به بدتر شدن را طی می‌کنند. نوع سوم فرم پیشرونده اولیه که مشخصه آن پیشرفت تدریجی معلولیت است و نوع چهارم که نوع بهبود یابنده-پیشرونده است. یافته‌های کلاسیک این بیماری شامل، از دست دادن حس، علائم بینایی مانند نوریت اپتیک^۵، ضعف، پاراستزی و سایر علائم عصبی است.

ارزیابی فعالیت بیماری در مالتیپل اسکلروزیس

ارزیابی فعالیت بیماری در بالین بر اساس فراوانی و شدت عودها و با استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) برای تشخیص ضایعات جدید یا بزرگ شده در مغز و نخاع انجام می‌شود. این ارزیابی با

^۱ Demyelinating Diseases (Disorders)

^۲ Multiple Sclerosis (MS)

^۳ Epstein-Barr Virus (EBV)

^۴ Oligodendrocytes

^۵ Optic Neuritis

مدیریت مالتیپل اسکلروزیس در بارداری

متخصصان مغز و اعصاب، زنان مبتلا به ام‌اس را که خواستار بارداری هستند را مدیریت می‌کنند و باید رویکرد فایده-ریسک را اتخاذ کنند و راهنمایی جامعی به بیماران خود ارائه دهند. پزشکان همچنین باید برای موقعیت‌هایی که در آن زنان به طور ناخواسته به مصرف داروهای اصلاح‌کننده بیماری (DMDs) ^۹ در دوران بارداری ادامه می‌دهند، آماده باشند، زیرا بسیاری از بارداری‌ها بدون برنامه‌ریزی قبلی رخ می‌دهند. متعادل کردن ریسک‌های DMDs در دوران بارداری در مقابل خطر درمان نامناسب برای مادر ضروری است، زیرا قطع یک داروی موثر ممکن است باعث عود بیماری شود ^{۱۷}. درمان‌های اصلاحی مختلفی برای مدیریت بیماری‌های ام‌اس کشف شده‌اند، اما اکثر آنها در دوران بارداری توصیه نمی‌شوند. در نتیجه، زنان مبتلا به ام‌اس با چالش ایجاد تعادل بین مدیریت بیماری خود و تضمین سلامت جنین در حال رشد روبرو هستند. در حالی که تحقیقات مربوط به مسایل سلامت زنان در زمینه ام‌اس در طول زمان پیشرفت کرده است، شکاف‌های دانش همچنان ادامه دارد ^{۱۹}. شیوه‌های مشاوره بنیادی بر اهمیت پرداختن به کمبود ویتامین D که با افزایش خطر ابتلا به ام‌اس مرتبط است، تاکید می‌کند. زنان مبتلا به ام‌اس باید قبل از بارداری، سطح ویتامین D خود را ارزیابی و مدیریت کنند. علاوه بر این، زنانی که قصد باردار شدن دارند، باید در مورد مصرف ویتامین‌های دوران بارداری، مکمل اسید فولیک، اجتناب از الکل و سیگار، رعایت بهداشت خواب و عادات غذایی مناسب راهنمایی دریافت کنند ^{۱۰}. بارداری باعث ایجاد حالت تحمل ایمنی و منجر به سرکوب فعالیت بیماری بالینی و بر اساس MRI، به ویژه در سه ماهه سوم، می‌شود. این مشاهدات تحقیقاتی را در مورد درمان با هورمون جنسی به عنوان یک درمان بالقوه ام‌اس پیشنهاد کرده است ^{۱۸} (جدول ۱).

جدول ۱. درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری ام‌اس، قبل حین و بعد از بارداری

درمان اصلاح‌کننده بیماری (DMDs)	دوز و نام محصول	طبقه‌بندی بارداری (ایالات متحده آمریکا/ اروپا)	توصیه شده قبل از بارداری	بی‌خطر در دوران بارداری	سازگاری با شیردهی
بتا اینترفرون (β-Interferon)	زیر جلدی ۱۵۰ میکروگرم یک بار در میان (Betaseron یا Extavia)	گروه C	به احتمال زیاد در دوران بارداری قابل قبول است (۱-۲ ماه)	به احتمال زیاد در دوران بارداری قابل قبول است	به احتمال زیاد قابل قبول (در سطوح ۰.۰۰۶٪)
	عصانی ۳۰ میکروگرم در هفته (Avonex)	گروه C	---	---	---

^۹ Disease Modifying Drugs (DMDs)

^۱ The Expanded Disability Status Scale (EDSS)
^۷ Microbiota
^۸ Relapsing Remitting MS (RRMS)

استفاده از مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده (EDSS) ^۶ انجام می‌شود ^{۱۴}. از لحاظ تاریخی، در زنان مبتلا به ام‌اس به دلیل نگرانی در مورد توانایی آنها در مراقبت از فرزندانشان، با توجه به احتمال خستگی و ناتوانی، جلوگیری از بارداری توصیه می‌شد. علاوه بر این، نگرانی در مورد انتقال ژنتیکی شرایط خودایمنی به فرزندان آنها نیز مورد توجه بوده است. در حالی که شواهد قطعی دال بر اختلال در باروری در زنان مبتلا به ام‌اس وجود ندارد، تحقیقاتی حاکی از کاهش احتمالی ذخیره تخمدان در بیماران ام‌اس است. قابل ذکر است، نرخ ناباروری در زنان مبتلا به ام‌اس ممکن است مشابه با جمعیت کلی باشد و در کشورهای غربی از ۱۰ تا ۲۰ درصد متغیر است.

روش‌های زایمان و خطر ابتلا به مالتیپل اسکلروزیس

تأثیر روش‌های زایمان، به ویژه سزارین (CS)، برای احتمال ابتلا به مالتیپل اسکلروزیس در فرزندان مورد بررسی قرار گرفته است. محققان این رابطه را بررسی و این فرضیه را مطرح کرده‌اند که CS ممکن است از طریق تغییرات در ترکیب میکروبیوتای ^۷ روده (با توجه به شناخت رو به رشد محور روده - مغز در اختلالات عصبی) بر خطر ام‌اس تأثیر بگذارد. با این حال، توجه به این نکته ضروری است که مجموعه تحقیقات موجود در مورد این موضوع نتایج غیر قطعی و متناقض را به همراه داشته است. مطالعات مختلف به بررسی ارتباط بالقوه بین زایمان CS و خطر ابتلا به ام‌اس در بعد از زایمان پرداخته‌اند. برخی از مطالعات یک ارتباط بالقوه را پیشنهاد کرده‌اند، در حالی که برخی دیگر نتوانسته‌اند یک ارتباط واضح پیدا کنند. پیچیدگی‌های میکروبیوم روده و نقش آن در تعدیل سیستم ایمنی، این خط از تحقیقات را، به ویژه جذاب کرده است. با این حال، مکانیسم‌هایی که از طریق آن CS ممکن است بر ترکیب میکروبیوتای روده تأثیر بگذارد و متعاقباً بر خطر ابتلا به ام‌اس تأثیر بگذارد، موضوع تحقیقات در حال انجام است. درک رابطه بین خطر زایمان سزارین و ام‌اس در فرزندان یک تلاش پیچیده است. عواملی مانند: استعداد ژنتیکی، تأثیرات محیطی و تأثیر متقابل بین میکروبیوم و سیستم ایمنی، بخش‌های پیچیده‌ای را به این تحقیق اضافه می‌کنند. در نتیجه، تحقیقات بیشتری برای روشن کردن مکانیسم‌های بالقوه، رابطه بین روش‌های زایمان و خطر ابتلا به ام‌اس در فرزندان مورد نیاز است ^۵ و ^۶. تقریباً ۸۵٪ از افراد مبتلا به ام‌اس در ابتدا با سیر بیماری عود کننده - فروکش کننده (RRMS) ^۸ مواجه می‌شوند که با نقایص عصبی عود کننده و به دنبال آن بهبودی کامل یا نسبی مشخص می‌گردد. با توجه به اینکه ام‌اس به طور معمول قبل از ۴۰ سالگی ظاهر می‌شود، بارداری یک نکته مهم برای زنان مبتلا به ام‌اس است. در حالی که شواهد دو دهه گذشته حاکی از کاهش قابل توجه فعالیت بیماری التهابی در دوران بارداری است، تأثیر آن بر خطر بازگشت مجدد بیماری پس از زایمان کمتر واضح است ^{۱۷}.

بهتر است اجتناب شود (در ۴ هفته هنوز در شوم باد و وجود دارد)	بهتر است اجتناب شود (هیچ داده‌ای در دسترس نیست)	در شیر مادر وجود دارد	بهتر است اجتناب شود (هیچ داده‌ای در دسترس نیست)	بهتر است اجتناب شود (هیچ داده‌ای در دسترس نیست)	بهتر است اجتناب شود (هیچ داده‌ای در دسترس نیست)	به احتمال زیاد در دوران شیردهی قابل قبول است	---	---
در دوران بارداری توصیه نمی‌شود	می‌تواند برای پسمان بسیار فعال در نظر گرفته شود	احتمالاً در دوره ۱ تا ۱۰ ماهه قبل از بارداری غیر ضروری است	احتمالاً در دوره ۱ تا ۱۰ ماهه قبل از بارداری غیر ضروری است	در دوران بارداری توصیه نمی‌شود	در دوران بارداری توصیه نمی‌شود	به احتمال زیاد در دوران بارداری قابل قبول است	به احتمال زیاد در دوران قابل است	به احتمال زیاد در دوران بارداری قابل قبول است
یک دوره مستند ۴ ماهه قبل از لقاح	یک دوره مستند ۱۰ تا ۱۰ ماهه قبل از بارداری غیر ضروری است	احتمالاً در دوره ۱ تا ۱۰ ماهه قبل از بارداری غیر ضروری است	احتمالاً در دوره ۱ تا ۱۰ ماهه قبل از بارداری غیر ضروری است	یک دوره مستند ۱۰ تا ۱۰ ماهه قبل از بارداری غیر ضروری است	یک دوره ۲ ماهه قبل از لقاح	ضروری تشخیص داده نمی‌شود	---	---
C طبقه‌بندی ۱ گروه	C طبقه‌بندی ۲ گروه	C طبقه‌بندی ۲ گروه	C طبقه‌بندی ۲ گروه	X طبقه‌بندی ۱ گروه (قبل از استفاده باید حاملگی را رد کرد)	C طبقه‌بندی ۲ گروه	BB طبقه‌بندی ۲ گروه	---	---
۱۲ میلی گرم وریدی روزانه به مدت ۵ روز در سال اول، ۳ روز در سال دوم (Lemtrada)	۳۰۰ میلی گرم وریدی ماهانه (Tyasabri)	۳۰۰ میلی گرم وریدی ماهانه (Tyasabri)	۳۰۰ میلی گرم وریدی ماهانه (Tyasabri)	خوراکی ۱۴ میلی گرم (۷ میلی گرم در ایالت متحده آمریکا) روزانه (Aubagio)	خوراکی ۵۰ میلی گرم در روز (Gilenya)	زیر جلدی ۲۰ میلی گرم ۲ بار در هفته یا ۲۰ میلی گرم ۲ بار در هفته	زیر جلدی ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم ۲ بار در هفته	زیر جلدی ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم ۲ بار در هفته
آلمنتوزوماب (Alemtuzumab)	ناتالیزوماب (Natalizumab)	دی‌متیل فومارات (Dimethyl Fumarate)	تری فلوینوماید (Teriflunomide)	فینگولیمود (Fingolimod)	گلاتیرامر استات (Glatiramer Acetate)	---	---	---
میتوکسانترون (Mitoxantrone)	---	---	---	---	---	---	---	---

مجله تحقیقات پزشکی صارم

after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(3):198-210.

9. Ross L, Ng HS, O'Mahony J, Amato MP, Cohen JA, Harnegie MP, et al. Women's Health in Multiple Sclerosis: A Scoping Review. *Front Neurol*. 2021;12:812147.
10. Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, Hämäläinen E, Airas L. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(1):64-7.
11. Lu E, Dahlgren L, Sadovnick A, Sayao A, Synnes A, Tremlett H. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult Scler*. 2012;18(4):460-7.
12. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini L, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol*. 2012;12:165.
13. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, Färkkilä M, Salonen O, Dastidar P, et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(11):1216-21.
14. Schubert C, Steinberg L, Peper J, Ramien C, Hellwig K, Köpke S, et al. Postpartum relapse risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(9):718-25.
15. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. *Clin Immunol*. 2013;149(2):244-50.
16. illescas, A., Zhong, H., Liu, J., Cozowicz, C., Poeran, J., & Memtsoudis, S. G. (2023). Neuraxial use among total knee and hip arthroplasty patients with multiple sclerosis or myasthenia gravis. *Anesthesia & Analgesia*, 136(6), 1182-1188. <https://doi.org/10.1213/ane.00000000000006471>
17. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(3):773-92.

تعارض در منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ تضاد منافی در این مطالعه وجود ندارد.

منابع مالی

حمایت مالی این مطالعه توسط مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، صورت پذیرفته است.

منابع:

1. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269-85.
2. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *Jama*. 2005;294(21):2751-7.
3. Türk Börü Ü, Bölük C, Taşdemir M, Gezer T, Serim VA. Air pollution, a possible risk factor for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2020;141(5):431-7.
4. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
5. Thöne J, Kollar S, Noursome D, Ellrichmann G, Kleiter I, Gold R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(1):41-7.
6. Kapali A, Daltveit AK, Myhr KM, Bjornevik K, Baldin E, Pugliatti M, et al. Childbirth delivery mode and the risk of multiple sclerosis: a prospective population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023.
7. Lopez-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M, Turkson M, Wahlich C, Morris JK. A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *J Neurol*. 2020;267(9):2721-31.
8. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and

18. Villaverde-González R. Updated Perspectives on the Challenges of Managing Multiple Sclerosis During Pregnancy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2022;12:1-21.