

تأثیر داروهای ضدباروری بر میزان غلظت پروژسترون پلاسمایی و وزن بدن

مهناز طاهریانفرد^{*} PhD، ذبیح‌ا... خاکسار^۱ PhD، رویا روانبد^۲ MSc

چکیده

اهداف. یائسگی به دلیل توقف تدریجی فعالیت‌های تخمدانی ایجاد می‌شود و همراه با کاهش میزان استروئیدهای جنسی است که می‌تواند ناپایداری آشکاری در فعالیت‌های وازوموتور در زنان ایجاد کند. استروئیدها می‌توانند تغییراتی در فعالیت‌های مغزی و حتی شکل سلول‌های گلیا و عصبی نیز ایجاد کنند. در این مطالعه، اثر داروهای ضدباروری بر غلظت هورمون پروژسترون و تنظیم وزن بدن مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها. ۶۴ موش صحرایی ماده با وزن تقریبی 25.0 ± 5.0 گرم در وضعیت تاریکی-روشنایی یکسان با آب و غذای آزادانه قرار گرفتند. مراحل چرخه استروس، روزانه به وسیله نمونه‌گیری‌های واژنی تحت کنترل قرار گرفت. حیوانات به ۶ گروه کنترل، شاهد برای تاموکسیفن، تاموکسیفن، شاهد برای داروهای ضدباروری، داروهای ضدباروری (۳ دوز داروی ضدباروری را به روش دهانی دریافت کردند) و موش‌های پیر (که قادر به باروری نبودند) تقسیم شدند. قبل از کشتن حیوان، نمونه خونی از قلب تهیه شد. پروژسترون با روش RIA اندازه‌گیری شد. داده‌ها به وسیله آزمون‌های T دانش‌آموز و تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تشخیصی دانکن مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها. چهار هفته پس از درمان، سیکل استروس در گروه دریافت‌کننده تاموکسیفن ناپدید شد. میزان پروژسترون سرم در گروه تاموکسیفن و گروه دریافت‌کننده دوز ۲ و دوز ۳ قرص‌های ضدباروری و گروه موش‌های پیر کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل و شاهد داشت ($p < 0.05$). وزن بدن در دوز ۲ و دوز ۳ داروهای ضدباروری افزایش معنی‌داری ($p < 0.05$) نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان داد.

نتیجه‌گیری. دوز بالای داروهای ضدباروری ترکیبی ممکن است باعث یائسگی زودرس شود.

کلیدواژه‌ها: داروهای ضدباروری ترکیبی، پروژسترون سرمی، تاموکسیفن، موش صحرایی ماده، موش پیر

مقدمه

یائسگی، پدیده‌ای طبیعی است که بین سنین ۴۵-۵۵ سالگی (به‌طور متوسط ۵۱ سالگی) اتفاق می‌افتد و زنان حدوداً یک سوم از عمر خود را در دوران یائسگی سپری می‌کنند [۱]. یائسگی، قطع کامل قاعدگی به‌دنبال کاهش عملکرد تخمدان‌هاست. در این زمان با اتمام فولیکول‌های تخمدانی که می‌توانند به گنادوتروپین‌ها پاسخ دهند، تولید دوره‌ای استروژن قطع می‌شود. به‌دنبال شروع یائسگی، دوره‌ای از خاموشی نسبی تخمدان به‌وجود می‌آید. در خلال این دوران، زنان دستخوش تغییرات آندوکراینی، سوماتیکی، پسیکولوژیکی (روان‌شناختی) مانند بیماری‌هایی در سلسله اعصاب، دستگاه گوارش، گرم شدن، سرخ شدن و برافروختن ناگهانی پوست همراه با عرق زیاد، چاق شدن، افزایش فشار خون، چروکیدگی در پوست و ریزش مو، پوکی استخوان، دردهای استخوانی و مفصلی (به دلیل عدم وجود فعالیت پاراتورمونی استروژن)، احساس تنگی نفس روانی، تحریک‌پذیری، خستگی، اضطراب، تنش و گاهی اختلالات روانی و عصبانیت و کاهش سازگاری اجتماعی (که در ۱۵٪ زن‌ها بسیار شدید است) می‌شوند. علاوه بر این، ارتباط یائسگی با افزایش عوامل خطرآفرین نظیر سرطان سینه، رحم و پوکی استخوان، این موضوع را به‌عنوان یک تحقیق اپیدمیولوژیکی، بسیار حایز اهمیت کرده است [۲، ۳]. از این رو باید تا جای ممکن از بروز یائسگی‌های زودرس جلوگیری شود. به همین منظور، بررسی عوامل موثر بر بافت و هورمون‌های تخمدانی، تعداد اووسیت‌ها و در نهایت یائسگی، ضروری است. یائسگی قبل از سن ۴۰ سالگی را نارسایی تخمدانی زودرس می‌نامند. عوامل مختلفی نظیر عوامل ژنتیکی، اتوایمیون، متابولیک و عفونت، باعث نارسایی تخمدانی زودرس می‌شوند. از طرفی این عارضه یکی از عوامل نازایی به‌شمار می‌آید [۴]. سرطان سینه، پس از سرطان ریه دومین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان است. فاکتورهایی که روی سن یائسگی اثر می‌گذارند، ممکن است خطر سرطان سینه یا آندومتر رحم را افزایش دهند. یکی از عواملی که به نظر می‌رسد می‌تواند بر سن یائسگی تاثیرگذار باشد، استفاده از داروهای ضدباروری است که در این رابطه گزارش‌های ضد و نقیضی وجود دارد. در حالی که طبق تحقیقات *استانفورد* در سال ۱۹۸۷ مشاهده شد کسانی که بیشتر از ۴ سال

قرص مصرف می‌کردند، دارای میانگین سن یائسگی بیشتری هستند [۵، ۶]. گزارشی وجود دارد مبنی بر این که هورمون‌های خارجی شامل داروهای ضدباروری، ریسک ابتلا به سرطان سینه را افزایش می‌دهند. ۸۱ زن در رابطه با سرطان سینه مورد مطالعه قرار گرفته است که با مقاومت با تاموکسیفن در ارتباط هستند [۷]. در حال حاضر در ایران قرص‌های ضدباروری در دو فرم ال-دی (LD) و اچ-دی (HD) و قرص تاموکسیفن برای جلوگیری از سرطان سینه، به مقدار زیاد مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به تناقض‌های موجود در گزارش‌های فوق، هدف از این تحقیق بررسی اثرات ترکیبی دو داروی موثر در قرص‌های ضدباروری به نام لوونورژستریل و اتینیل‌استرادیول و داروی تاموکسیفن بر تغییرات هورمون پروژسترون و احتمالاً زمان یائسگی بود.

مواد و روش‌ها

در تحقیق حاضر مجموعاً از ۶۴ موش صحرایی سفید ماده بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 200 ± 50 گرم و سن ۷۰ روز استفاده شد که این موش‌ها از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه و در مرکز پرورش حیوانات در آن دانشکده نگهداری شدند. درجه حرارت محیط 23 ± 3 درجه سانتی‌گراد در طول شبانه روز ثابت بود و طی دوره نوری، ۱۲ ساعت در تاریکی و ۱۲ ساعت در روشنایی قرار داشتند. مدت زمان تابش نور به‌وسیله دستگاه زمان سنج تنظیم می‌شد و آب و غذا در تمام طول مدت آزمایش، بدون هیچ محدودیتی در اختیار آنها قرار می‌گرفت. قفس‌های نگهداری حیوانات از جنس پلی‌کربنات، به ابعاد $15 \times 25 \times 40$ سانتی‌متر با سقف مشبک بود و کف قفس توسط تراشه‌های چوب مفروش می‌شد. خاکاره‌های موجود در کف قفس هر ۲ روز یک بار، تعویض و هفته‌ای یک بار قفس‌ها با آب و پودر لباسشویی شسته می‌شد. برای تجویز دارو از سرنگ‌های معمولی (۱ میلی‌لیتری) مجهز به لوله دهانی-حلقی استفاده شد. بدین ترتیب که توسط سرنگ فوق، مقدار $0/2$ میلی‌لیتر از دارو مطابق با دوز تعیین شده، داخل حلق حیوان ریخته می‌شد. از همین روش نیز برای تجویز سرم فیزیولوژی در گروه شاهد استفاده شد.

نمونه‌گیری‌های واژن تشخیص داده می‌شد. پس از ۹ هفته دریافت ترکیب داروی اتینیل‌استرادیول و لوونورژستریل و سرم فیزیولوژی، هر ۲۴ ساعت یک بار در ساعات و زمان تعیین شده توسط گروه‌های پنجم و ششم، در اواخر پرواستروس عمل خونگیری و گناداکتومی انجام شد. سرم به‌دست آمده برای تعیین میزان هورمون‌ها تا زمان سنجش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد در یخچال نگهداری شد. سپس هورمون پروژسترون توسط روش RIA اندازه‌گیری شد. قبل از شروع آزمایش و در پایان آزمایش تمام حیوانات توزین شدند. روش تشخیص مراحل دوره استروس در موش صحرایی ماده به این صورت بود که پیپت پاستور را ابتدا در الکل، سپس به‌ترتیب در آب و سرم فیزیولوژی شسته و با قراردادن آن در واژن موش صحرایی توسط مکش، نمونه‌ای از ترشحات واژن تهیه شد. سپس نمونه را روی لام قرار داده، بعد از فیکس کردن با الکل متانول و رنگ‌آمیزی با محلول گیمسا، زیر میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی کم، سلول‌های موجود در اسمیر مشاهده شد تا مراحل دوره استروس تعیین شود [۸]. روش‌های محاسبه آماری استفاده شده در این مطالعه، آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست T دانش آموز و تست یک‌طرفه دانکن بود و سطح معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

۱- تاثیر داروی تاموکسیفن بر وزن بدن: نتایج حاصل از توزین بدن موش‌های صحرایی در شروع و اتمام آزمایش، حاکی از این بود که بین وزن بدن موش‌های گروه کنترل و شاهد با گروه دریافت‌کننده تاموکسیفن، اختلاف معنی‌داری ($p > 0.05$) وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱) نمایش تغییرات وزن بدن قبل و بعد از تجویز تاموکسیفن در مرحله پرواستروس دوره جنسی موش صحرایی (بر حسب گرم).

گروه‌ها	کنترل	شاهد تاموکسیفن
میانگین وزن بدن	$9 \pm 1/9$	$8 \pm 1/1$

۲- تاثیر داروی اتینیل‌استرادیول و لوونورژستریل بر وزن بدن: نتایج حاصل از توزین بدن موش‌های صحرایی در شروع و اتمام آزمایش، نشان داد که بین وزن بدن موش‌های دریافت‌کننده دوز

تمام نمونه‌ها به مدت ۳ هفته برای منظم بودن دوره استروس و انتخاب موش‌هایی که همگی دارای دوره ۵ روزه باشند، مورد بررسی قرار گرفتند و موش‌هایی که در مرحله یکسان دوره استروس بودند، در یک گروه، طبقه‌بندی شدند. سپس موش‌ها به‌ترتیب زیر در گروه‌های ۸ تایی قرار گرفتند.

گروه اول: گروه کنترل که هیچ دارویی استفاده نمی‌کردند. در این گروه، حیوانات فقط از نظر دوره استروس مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس در مرحله پرواستروس، حیوان با اتر بیهوش و از قلب حیوان خونگیری شد.

گروه دوم: گروه شاهد تاموکسیفن بودند که این گروه هر ۴۸ ساعت یک بار در ساعت مشخصی مقدار 0.2 میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی را به روش دهانی دریافت کردند. این کار به مدت ۴ هفته ادامه داشت. سپس از قلب حیوان خونگیری شد.

گروه سوم: گروه دریافت‌کننده داروی تاموکسیفن بودند که این دارو را با دوز 0.29 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تحت شرایط یکسان با گروه دوم به روش دهانی دریافت کردند. این کار به مدت ۴ هفته ادامه داشت. پس از گذشت این مدت مشاهده شد که دوره استروس در حیوان از بین رفت، به طوری که تمام موش‌ها در مرحله دی‌استروس باقی ماندند. سپس از قلب حیوان، خونگیری به‌عمل آمد.

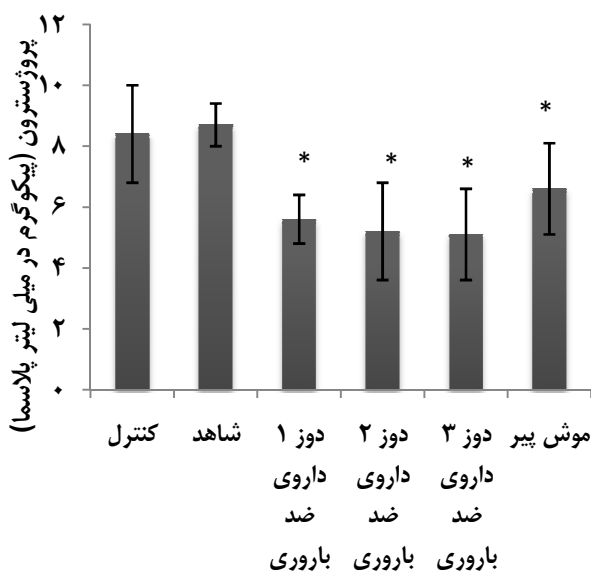
گروه چهارم: گروه شاهد داروهای اتینیل‌استرادیول و لوونورژستریل که 0.2 میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به روش دهانی دریافت کردند.

گروه پنجم: گروهی که سه دوز داروهای ضدباروری ترکیبی را به‌صورت 0.2 میلی‌لیتر از محلول ($0.2 \mu\text{g}$) اتینیل‌استرادیول + $1 \mu\text{g}$ لوونورژستریل، $0.4 \mu\text{g}$ اتینیل‌استرادیول + $2 \mu\text{g}$ لوونورژستریل و $0.8 \mu\text{g}$ اتینیل‌استرادیول + $4 \mu\text{g}$ لوونورژستریل در سرم فیزیولوژی به روش دهانی دریافت کردند.

گروه ششم: موش‌های پیر با سن حدود ۱۴ ماهگی که قادر به باروری نبودند. از این گروه نیز در اواخر پرواستروس خونگیری به‌عمل آمد. مناسب‌ترین زمان دریافت داروی اتینیل‌استرادیول و لوونورژستریل در حیوان براساس مطابقت‌هایی که با انسان انجام شد، فاز دی‌استروس و پرواستروس و استروس بود که این مراحل توسط نوع سلول‌ها و ماهیت مایعات ترشحاتی و

دوم و سوم در مقایسه با گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری ($p < 0.05$) مشاهده شده است (جدول ۲).

دریافت کننده داروی ضدباروری ترکیبی تفاوت معنی داری ($p > 0.05$) وجود نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲) مقایسه غلظت پلاسمایی پروژسترون در موش‌های دریافت کننده دوزهای مختلف داروی ضدباروری ترکیبی و موش‌های پیر (*اختلاف معنی دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد)

بحث

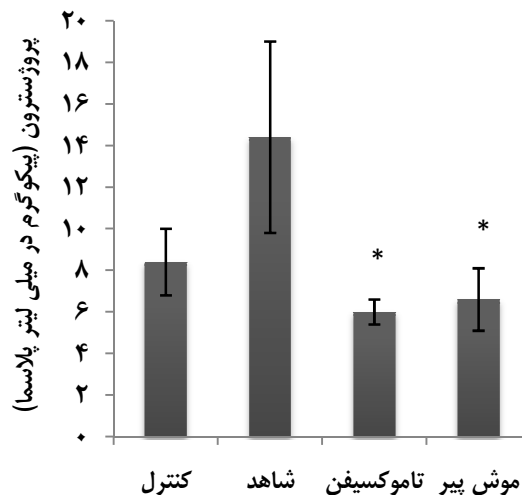
بررسی نتایج به دست آمده از اندازه‌گیری میزان پروژسترون نشان می‌دهد که مقدار این هورمون در گروه دریافت کننده تاموکسیفن نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش داشته است. براساس تحقیق چاپ نشده‌ای که نویسندگان مقاله انجام داده‌اند، در موش‌هایی که تاموکسیفن دریافت کرده‌اند، تعداد جسم زرد کاهش یافته است. بنابراین به نظر می‌رسد که کاهش میزان پروژسترون با کمتر بودن تعداد جسم زرد در ارتباط است. همچنین افزایش میزان گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) که توسط تاموکسیفن القا می‌شود نیز ممکن است موثر باشد؛ زیرا با افزایش میزان SHBG میزان هورمون آزاد قابل دسترس در خون کاهش می‌یابد [۹].

پس از تجویز دوزهای ۲ و ۳ داروی ضدباروری ترکیبی، میزان پروژسترون کاهش قابل توجهی را نشان داد که این مسأله بیانگر اثرات خود تنظیمی پروژسترون برای ثابت نگه داشتن مقدار هورمون بدن، در برابر ورود مقدار کم هورمون است [۱۰]. این کاهش در گروه دریافت کننده دوز ۳ نسبت به سایر

جدول ۲) نمایش تغییرات وزن بدن قبل و بعد از تجویز اتینیل‌استرادیول و لوونورژستریل در مرحله پرواستروس موش صحرایی (برحسب گرم).

گروه‌ها	کنترل	شاهد	دوز ۱ دارو	دوز ۲ دارو	دوز ۳ دارو
میانگین	7.2 ± 2	12.2 ± 2	17.2 ± 2	23.2 ± 3	28.2 ± 3
وزن بدن					

۳- اندازه‌گیری مقادیر هورمونی پروژسترون پس از تجویز داروها: غلظت پلاسمایی هورمون پروژسترون برحسب پیکوگرم بر میلی لیتر پلاسما تعیین شد. نتایج به شرح زیر بود: الف) تاموکسیفن: غلظت پلاسمایی پروژسترون در مرحله پرواستروس دوره جنسی، در گروه دریافت کننده تاموکسیفن نسبت به گروه شاهد و کنترل کاهش معنی داری ($p < 0.05$) پیدا کرده اما با گروه موش‌های پیر، تفاوت معنی داری ($p > 0.05$) نداشت (نمودار ۱).



نمودار ۱) مقایسه غلظت پلاسمایی پروژسترون در موش‌های دریافت کننده تاموکسیفن و موش‌های پیر (*اختلاف معنی دار نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد)

ب) اتینیل‌استرادیول و لوونورژستریل: غلظت پلاسمایی پروژسترون در مرحله پرواستروس دوره جنسی، در گروه‌های دریافت کننده داروی ضدباروری ترکیبی در ۳ دوز نسبت به گروه شاهد و کنترل کاهش معنی داری ($p < 0.05$) یافته بود. این میزان کاهش، در گروه دریافت کننده دوز سوم نسبت به سایر گروه‌ها بیشتر بود. در مقایسه گروه موش‌های پیر با موش‌های

برداشته شده بود، هیچ تغییری در وزن بدن مشاهده نکردند [۱۵]. فالوره و همکاران گزارش کردند که به کار بردن ۱۷ بتااسترادیول در موش‌هایی که تخمدان آنها برداشته شده بود، ابتدا باعث کاهش وزن شد، اما ۲ هفته بعد، وزن این حیوانات مشابه گروه کنترل و شاهد بود [۱۶]. دلیل این امر آن است که اگرچه اتینیل‌استرادیول به دلیل اثرات آنابولیکی خود باعث کاهش وزن می‌شود، ولی لوونورژسترل برخلاف استروژن دارای اثرات کاتابولیکی است و اشتها را افزایش می‌دهد. از طرفی به گیرنده‌های آلدسترون در کلیه‌ها تمایل نشان می‌دهد که این امر می‌تواند به دلیل ساختمان فضایی این مولکول باشد. در نتیجه، افزایش جبرانی در میزان خروجی آلدسترون اتفاق می‌افتد که در نهایت منجر به احتباس آب و سدیم می‌شود. بنابراین با توجه به مقدار بالاتر پروژسترون نسبت به استروژن، اثرات افزایش وزن در موش‌ها مشاهده می‌شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از تحقیق حاضر، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف تاموکسیفن در دوز موثر بر سلول‌های سرطان سینه در موش‌های صحرایی منجر به قطع دوره استروس و طولانی‌شدن مرحله دی‌استروس می‌شود. مقایسه آن با موش‌های پیر حاکی از پیری‌زودرس تخمدان و احتمالاً بروز یائسگی زودرس و اثرات آن است. همچنین به نظر می‌رسد، اگرچه بالا بردن دوز داروی ضدباروری ترکیبی می‌تواند از طریق تاثیر بر استروئیدهای گنادی و گنادوتروپین‌ها موجب افزایش تاخیر یا توقف عمل تخمک‌گذاری شود، ولی با تاثیرات بیشتر، احتمال پیری زودرس تخمدان و عدم باروری بعد از قطع دارو را افزایش می‌دهد.

تشکر و قدردانی: نویسندگان مقاله، بدین وسیله تقدیر و تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه شیراز به خاطر حمایت مالی از تحقیق حاضر، ابراز می‌دارند.

منابع

1- Gaspard UJ, Dubois M, Gillain D, Franchimont P, Duvivier J. Ovarian function is effectively inhibited by a low-dose triphasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and levonorgestrel. *Contraception*. 1984;29:305-18.

گروه‌ها بیشتر است. در افرادی که قرص‌های ضدحاملگی ترکیبی خوراکی مصرف می‌کنند، تغییرات متابولیکی از جمله افزایش میزان تیروکسین و پروتئین‌های متصل‌شونده به تیروکسین مشاهده می‌شود. حال با توجه به آن که تیروکسین باعث افزایش کلیرنس متابولیک استروئیدهای گنادی می‌شود، می‌توان نتیجه گرفت که میزان تجزیه پروژسترون توسط کبد افزایش یافته و این مسأله منجر به کاهش آن در خون می‌شود. همچنین مشخص شده که تیروکسین دارای اثرات سینرژیکی با FSH و LH است و افزایش یا کاهش آن موجب کاهش این اثرات سینرژیکی می‌شود. بنابراین ممکن است حتی در صورت تشکیل جسم زرد، تیروکسین اضافی از تاثیر فیزیولوژیکی گنادوتروپین‌ها بر سلول‌های تکا و جسم زرد جلوگیری کند [۱۱]. در نتیجه، مجموعه عوامل مذکور می‌تواند دلیلی بر کاهش میزان پروژسترون در گروه‌های دریافت‌کننده دوز ۲ و ۳ دارو باشد.

در مورد تاثیر داروی تاموکسیفن بر وزن بدن، در وزن موش‌های دریافت‌کننده تاموکسیفن و گروه‌های کنترل و شاهد تفاوت چشمگیری مشاهده نشد. واد و هلر در سال ۱۹۹۳ گزارش کردند که تاموکسیفن اثراتی مشابه استرادیول در کاهش اشتها دارد [۱۲] و لذا انتظار می‌رفت به کارگرفتن تاموکسیفن باعث کاهش وزن موش‌ها شود، اما نتیجه تحقیقات حاضر چنین مسأله‌ای را تایید نکرد که علت آن دقیقاً بر ما معلوم نیست. به نظر می‌رسد عوامل متعدد دیگری در این امر دخالت داشته باشند که نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده دارد.

نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری وزن موش‌های صحرایی قبل و بعد از مصرف داروی ضدباروری ترکیبی نشان می‌دهد که وزن گروه‌های دریافت‌کننده دوز ۲ و ۳ داروی ضدباروری ترکیبی نسبت به گروه کنترل و شاهد، افزایش معنی‌دار داشت. وربیکووا و همکاران در سال ۲۰۰۶ با به کار بردن داروی ضدباروری، افزایش وزن بدن را گزارش کردند [۱۳]. کلادک و همکاران با به کار بردن مدروکسی‌پروژسترون به‌عنوان داروی ضدباروری، چاقی و افزایش وزن را گزارش کردند [۱۴]. /شنایدر و همکاران در سال ۱۹۸۶ پس از استفاده توأم از استرادیول و پروژسترون در هامسترهایی که تخمدان آنها

- 10- Odell WD, Swerdloff RS. Feedback control of pituitary gonadotropins. *Adv Biosci.* 1975;15:141-62.
- 11- Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1743-9.
- 12- Wade GN, Heller HW. Tamoxifen mimics the effects of estradiol on food intake, body weight and body composition in rats. *Am J Physiol.* 1993;264:1219-23.
- 13- Vrbikova J, Dvorakova K, Hill M, Starka L. Weight change and androgen levels during contraceptive treatment of women affected by polycystic ovary. *Endocr Regul.* 2006;40:119-23.
- 14- Clark MK, Dillon JS, Sowers M, Nichols S. Weight, fat mass and central distribution of fat increase when women use depot-medroxyprogesterone acetate for contraception. *Int J Obes.* 2005;29:1252-8.
- 15- Schneider JE, Palmer LA, Wade GN. Effects of estrous cycles and ovarian steroids on body weight and energy expenditure in Syrian hamsters. *Physiol Behav.* 1986;38:119-26.
- 16- Faure A, Vergnaud MT, Sutter-Dub MT, Sutter BC. Immediate, short- and long-term opposite effects of oestradiol-17-beta on glucose metabolism in rat adipocytes: Relationship with the biphasic changes in body weight and food intake. *J Endocrinol.* 1984;101:13-9.
- 2- Guyton A. Text book of medical physiology. New York: Saunders; 2000.
- 3- Derk CT. Osteoporosis in females prior to menopause: Current concepts regarding definition, screening and management. *Minerva Med.* 2006;97:479-86.
- 4- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res.* 2007;68:196-202.
- 5- La Vecchia C. Estrogen and combined estrogen-progestogen therapy in the menopause and breast cancer. *Breast.* 2004;13:515-8.
- 6- Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RN, Brookmeyer R. Factors influencing the age at natural menopause. *J Chronic Dis.* 1987;40:995-1002.
- 7- Kok M, Linn SC, Van Laar RK, Jansen MPH, Berg TM, Delahaye LJM, et al. Comparison of gene expression profiles predicting progression in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113:275-83.
- 8- Hafez ESE. Reproduction and breeding techniques for laboratory animals. New York: Raven; 1970.
- 9- Abrahamson PE, Tworoger SS, Aiello EJ, Bernstein L, Ulrich CM, Gilliland FD, et al. Associations between the CYP17, CYP1B1, COMT and SHBG polymorphisms and serum sex hormones in post-menopausal breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2006.

Effect of contraceptive drugs on plasma concentration of progesterone and body weight

Taherianfard M. ^{*} *PhD*, Khaksar Z. ¹ *PhD*, Ravanbod R. ² *MSc*

Abstract

Aims. Menopause is due to gradual cessation of ovarian function and is accomplished with diminishing of sexual steroids level that can create significant vasomotor instability in women. Steroids can also make some changes in activity of the brain and even the morphology of glial and neuron cells. In this study, the effect of contraceptive drugs on the progesterone concentration and body weight were examined.

Materials & Methods. 64 female rats weighting 250 ± 50 g were maintained in equal dark-light cycles and had access to food and water without limitation. Stages of estrous cycle were monitored by daily vaginal examination. Animals were divided into 6 control, witness group for Tomoxifen, Tomoxifen, witness group for contraceptive drug, contraceptive drug (received 3 doses by oral administration) and aging (that were not fertile) groups. Blood samples were collected from heart, prior to animal euthanization. Serum progesterone was determined using RIA method. Data were analyzed by one way ANOVA and Duncan's test as Post-hoc test.

Results. 4 weeks after treatment the estrous cycle disappeared in tomoxifen group. Serum progesterone in tomoxifen group and dose 2 and dose 3 of contraceptive groups and aged group decreased significantly ($p<0.05$) compared to the control and witness groups. Body weight in dose 2 and dose 3 contraceptive drug increased significantly ($p<0.05$) compared to the control and witness groups.

Conclusion. High doses of contraceptive drug may be one of the causes of premature menopause.

Keywords: Contraceptive Drugs, Serum Progesterone, Tomoxifen, Female Rat, Aged Rat