

بررسی تغییرات برخی پارامترهای متابولیک سرم ناشی از دپو مدروکسی پروژسترون استات

رقیه عباسعلی پورکبیره^۱، حسین محجوب^۲

یافته / سال ششم / شماره ۲۲

چکیده

مقدمه: یکی از راههای پیشگیری از بارداری، استفاده از مدروکسی پروژسترون استات است که در آن فقط از پروژسترون استفاده شده و برای مدت چندین ماه از وقوع تخمک گذاری جلوگیری می کند. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات برخی لیپیدها و لیپوپروتئین های سرم بعد از ۳ و ۶ ماه مصرف دپو مدروکسی پروژسترون استات (DMPA) در زنان داوطلب بود.

مواد و روشها: در این مطالعه پارامترهای تری گلیسرید، کلسترول، HDL-کلسترول و LDL-کلسترول بیست و یک نفر از داوطلبانی که برای بار اول جهت تزریق DMPA به درمانگاه شهدای همدان مراجعه کرده بودند، هر سه ماه یکبار اندازه گیری شده و نتایج بدست آمده با روش آماری Repeated Measurement ANOVA و نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: نتایج بدست آمده نشان داد طی شش ماه مصرف DMPA مقدار کلسترول و LDL-کلسترول کاهش ($p < 0.001$) و HDL-کلسترول افزایش ($p = 0.045$) معنی داری یافته و تغییری در مقدار تری گلیسرید از نظر آماری مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: بنابر نتایج حاصل از این مطالعه می توان نتیجه گرفت خطر بروز تصلب شرائین در استفاده کنندگان DMPA وجود ندارد، با این حال ارزیابی سالانه الگوی لیپیدی در زنان مصرف کننده DMPA به مدت طولانی پیشنهاد می شود

واژه های کلیدی: دپو مدروکسی پروژسترون استات، سرم، لیپید و لیپو پروتئین ها

۱- مربی - عضو هیئت علمی گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

۲- دانشیار - عضو هیئت علمی گروه آمار زیستی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی همدان

مقدمه

کنتراسپتیوهای هورمونی تزریقی چنانچه درست مورد استفاده قرارگیرند، یکی از موثرترین روشهای موجود جهت جلوگیری از بارداری هستند. مطالعات نشان دهنده آن است که بیش از ده میلیون زن در جهان از این روش استفاده کرده اند و یک و نیم میلیون نفر آنرا بطور رایج بکار می برند (۱).

یکی از کنتراسپتیوهای هورمونی تزریقی مدروکسی پروژسترون استات DMPA^۱ معروف به Provera می باشد که اگر بصورت تزریقی دیر اثر داخل عضلانی تجویز شود، برای مدت چندین ماه از وقوع تخمک گذاری جلوگیری می نماید (۱). DMPA با تاثیر مستقیم بر روی لوله های فالوپ و موکوس سرویکس و اثر غیر مستقیم بر روی آندومتر، مجموعاً موجب جلوگیری از بارداری می شود. دوز لازم برای این خاصیت در حدود ۱۵۰ میلی گرم می باشد که به فواصل ۹۰ روز (۳ماه) یکبار مورد استفاده قرار می گیرد. امروزه DMPA در ۸۰ کشور جهان به عنوان ماده جلوگیری کننده از بارداری بکار می رود (۱).

DMPA دارای اثرات مشابه کورتیزول است و با مقادیر بالا عمل آدرنال را مهار می کند (۲). در یک مطالعه بعد از سه ماه استفاده از DMPA میزان ویتامین E کاهش معنی دار ($P < 0.05$) نشان داده است (۳).

مطالعات اخیر روی ترکیبات پروژسترونی نشان داده است که پروژستین این عوامل ممکن است باعث افزایش فشار خون شود. همچنین در زنان سطح پلاسمایی HDL را کاهش و سطح پلاسمایی LDL را افزایش می دهد و باعث تغییر در مقدار تری گلیسرید خون می شود (۴). مطالعات موجود هیچگونه اثرات نامطلوب کوتاه و دراز مدت را نشان نداده اند؛ اما در مورد اثرات متابولیکی ناشی از DMPA روی متابولیسم کربوهیدرات، چربیها و انعقاد خون نیاز به بررسی بیشتر است (۱).

از آنجایی که تا به حال مطالعه ای در رابطه با اثرات DMPA و تغییرات لیپیدها و لیپو پروتئین های سرم در ایران انجام نشده است و اطلاعات محدود به منابع خارجی است

و از آنجایی که ممکن است این تغییرات در نقاط مختلف جغرافیائی متفاوت باشد (به علت مشاهده گزارشات مختلف در این زمینه) ضروری بنظر رسید تا نتایج تغییرات موارد مذکور را در طی سه و شش ماه مصرف DMPA به عموم و جامعه پزشکی خود ارائه داده و نتایج آنرا با آمارهای جهانی مقایسه کنیم، شاید برای استفاده از این کنتراسپتیو موثر باشد.

مواد و روشها

افراد مورد بررسی در این مطالعه از بین زنانی که برای اولین بار برای استفاده از DMPA به عنوان کنتراسپتیو به مرکز تنظیم خانواده درمانگاه شهدا همدان مراجعه می کردند انتخاب شدند. معیارهایی که در این مطالعه مد نظر قرار گرفتند عبارتند از:

- ۱- نتایج آزمایشات تری گلیسرید، کلسترول، HDL - کلسترول و LDL - کلسترول سرم در محدوده نرمال باشد.
 - ۲- رضایت داوطلب از شرکت در طرح
 - ۳- اولین نوبت تزریق باشد
 - ۴- عدم استفاده از داروهای هورمونی و ضد فشار خون در زمان اخیر و طی مطالعه
 - ۵- اولین نوبت تزریق بین روزهای اول تا پنجم قاعدگی باشد
- تهیه نمونه ها و اندازه گیری پارامترها:

قبل از اولین، دومین و سومین تزریق آمپول محتوی DMPA یک نمونه خون در حالت ناشتا در آزمایشگاه درمانگاه شهدا از بیست و یک نفر داوطلب زن گرفته و بلافاصله سرم خون جدا شده و فریز گردید. نمونه های سه نوبت (۰ و ۳ و ۶ ماه) یکجا جمع آوری و به آزمایشگاه بیمارستان مباشر همدان منتقل شد. پارامترهای متابولیکی (تری گلیسرید، کلسترول، HDL - کلسترول و LDL - کلسترول) تمامی نمونه ها توسط دستگاه اتو آنالیزور موجود در آزمایشگاه بیمارستان مباشر همدان اندازه گیری شدند. کیت های مورد استفاده برای اندازه گیری این چهار پارامتر متابولیکی که بر اساس روش

جدول شماره ۲- مقدار کلسترول و تری گلیسرید زنان مصرف کننده DMPA

پارامتر	نوبت تزریق	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P
کلسترول (Mg/dl)	قبل از اولین تزریق	۲۱	۱۶۰/۸۱	۳۰/۸۲	<۰/۰۰۱
	قبل از دومین تزریق	۲۱	۱۴۷/۵۲	۲۹/۱۶	
	قبل از سومین تزریق	۲۱	۱۴۲/۲۴	۲۸/۳۸	
تری گلیسرید (Mg/dl)	قبل از اولین تزریق	۲۱	۱۰۶/۳۳	۲۶/۰۵	۰/۳۹۱
	قبل از دومین تزریق	۲۱	۱۱۸/۴۳	۴۹/۲۳	
	قبل از سومین تزریق	۲۱	۱۰۵/۹۰	۵۵/۲۱	

جدول شماره ۳- میزان LDL-کلسترول و HDL- کلسترول در زنان مصرف کننده DMPA

پارامتر	نوبت تزریق	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P
LDL - کلسترول (Mg/dl)	قبل از اولین تزریق	۲۱	۱۱۴/۵	۲۸/۱	<۰/۰۰۱
	قبل از دومین تزریق	۲۱	۹۸/۸۹	۲۴/۱	
	قبل از سومین تزریق	۲۱	۹۳/۲	۲۳/۷۹	
HDL - کلسترول (Mg/dl)	قبل از اولین تزریق	۲۱	۲۵	۵/۳۴	۰/۰۴۵
	قبل از دومین تزریق	۲۱	۲۵/۳۳	۶/۲۲	
	قبل از سومین تزریق	۲۱	۲۷/۸۱	۳/۵۲	

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد در زنان مورد بررسی (۲۰-۳۹) ساله در شهر همدان در طول شش ماه تزریق کلسترول توتال و LDL-کلسترول کاهش یافته است. نتیجه یک مطالعه در اهواز در سال ۱۳۷۳ نشان داده بود که در اثر استفاده از نورپلانت که یک کنتراسپتیو پروژسترونی است کلسترول و LDL - کلسترول کاهش می یابد (۵). همچنین در مطالعه دیگر روی زنان (۲۷-۶۶) ساله نتیجه

آنزیمی طراحی شده اند، از شرکت «پارس آزمون» خریداری شد.

-آنالیز آماری:

داده های جمع آوری شده وارد کامپیوتر شده و با استفاده از روشهای مناسب آماری از جمله Repeated Measurement ANOVA و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

میانگین و انحراف معیار سن زنان مورد بررسی به ترتیب ۲۵/۲۴ و ۵/۴۲ بوده است. بیشترین افراد استفاده کننده DMPA در سنین بین ۲۴ - ۲۰ سال هستند (جدول ۱)

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی سن مصرف کنندگان DMPA

سن	تعداد (نفر)
کمتر از ۲۰ سال	۱
۲۰ - ۲۴ سال	۱۲
۲۵ - ۲۹ سال	۴
۳۰ - ۳۴ سال	۳
۳۵ - ۳۹ سال	۱
جمع	۲۱

جدول شماره ۲ مقدار سطح کلسترول سرم و میزان تری گلیسرید را در افراد مورد بررسی قبل از استفاده DMPA و در ماه سوم و ششم استفاده از آن نشان می دهد.

نتایج بدست آمده قبل و بعد از مصرف DMPA نشان می دهد که مقدار کلسترول، قبل و بعد از مصرف تغییر می کند ($P < 0.001$)؛ ولی تفاوت معنی داری در میزان تری گلیسرید مشاهده نگردیده است (جدول ۲).

مقایسه پارامترهای متابولیک سرم قبل و بعد از مصرف DMPA نشان می دهد که LDL-کلسترول و HDL-کلسترول قبل و بعد از مصرف تغییر می کند (جدول ۳).

مقدار کلسترول و LDL-کلسترول با افزایش دفعات تزریق کاهش ($p < 0.001$) یافته است. (جدول ۲، ۳)

و مقدار HDL - کلسترول با افزایش دفعات تزریق افزایش یافت. ($p = 0.045$) (جدول ۳)

گرفته شده بود که تزریق DMPA در طی یک سال باعث کاهش کلسترول و LDL-کلسترول می شود (۶).

مطالعه ما نشان داد که در طول ۶ ماه تزریق DMPA تری گلیسرید تغییر نکرد و یا تغییرش ناچیز بود. همچنین در یک مطالعه (۱۹۹۵) در امریکا (۴) گزارش شد که در افراد سالم که مقادیر پارامترهای متابولیک سرم شان در محدوده نرمال است، تغییرات قابل توجه آماری در پارامترهای متابولیک سرم بین قبل و بعد از استفاده از DMPA و نورپلانت وجود ندارد. بنابراین استفاده از نورپلانت و DMPA خطری برای پیدایش بیماریهای قلبی-عروقی ناشی از آنورمالی های کلسترول و تری گلیسرید در اولین سال استفاده ایجاد نمی کند. همچنین در مطالعه مشابهی در اندونزی نتیجه گرفته شد که استفاده از کنتراستپتیو های پروژسترونی خطر توسعه بیماری های قلبی - عروقی را تغییر نمی دهد (۵).

در مطالعه ما در طول شش ماه تزریق DMPA، HDL - کلسترول افزایش یافته است.

دو مطالعه توصیفی - مقطعی روی DMPA با دوز مناسب کنتراستپتیو نتایج متفاوتی داده است؛ در حالیکه کرمر^۱ و همکاران (۷) در ۱۹۸۰ گزارش کردند که در زنانی که یک سال یا بیشتر DMPA استفاده کرده اند HDL-کلسترول نسبت به گروه کنترل ۲۰٪ کاهش پیدا کرده است، هاوکس^۲ و همکاران (۸) در ۱۹۸۱ گزارش دادند که DMPA هیچ اثری بر میزان HDL-کلسترول ندارد. به واسطه این اختلافات در نتایج، اسپروف^۳ در کتاب "هورمون شناسی زنان" تاکید می کند که اثر طولانی مدت DMPA روی لیپوپروتئین ها بی ثبات و نامعلوم است و اندازه گیری سالانه HDL-کلسترول لازم است (۲).

کونگ سایرپونگ^۴ و همکاران در ۱۹۹۳ اثر DMPA بر متابولیسم لیپید را در سه شهر از تایلند بررسی کردند و نتیجه گرفتند که یافته های آزمایشگاهی بین شهر های مختلف متفاوت است و در هر شهری مطالعه روی زنان مصرف کننده

DMPA باید با گروه کنترل همان مرکز مقایسه شود. مثلاً" مصرف کنندگان DMPA در Bangkok دارای LDL - کلسترول بالایی بودند؛ در حالیکه مصرف کنندگان DMPA در Christ Church دارای HDL - کلسترول پائین تری بودند (۹). وست هاف^۵ در ۱۹۹۶ با وجود آنکه از مطالعه مقالات بیست سال گذشته نتیجه گرفته بود که DMPA باعث افزایش LDL-کلسترول و کاهش HDL-کلسترول می شود، گزارش کرد که هیچ مدرکی دال بر اینکه تغییرات ایجاد شده روی لیپید انسانی در مصرف کنندگان DMPA که منجر به اثرات سوء کلینیکی شود، وجود ندارد (۱۰). بنابر این بنظر می رسد باید مطالعه وسیعی در مورد اثرات کوتاه مدت و بلند مدت DMPA بر لیپیدهای سرم در جوامعی که DMPA روش اصلی کنتراستپتیو است انجام شود.

لیپیدها بخصوص کلسترول، تری گلیسرید و لیپو پروتئینها اساساً بدلیل ارتباطی که با عامل اصلی مرگ و میر یعنی بیماری آترواسکلروتیک قلبی، عروقی (CVD) دارند امروزه بطور مکرر اندازه گیری می شوند. در مطالعات نیز کاهش مقدار LDL - کلسترول توأم با کاهش موارد حمله قلبی و ایست قلبی گزارش شده است (۱۱). همچنین از مطالعات اپیدمیولوژیک نتیجه گرفته شده است که مقادیر پایین HDL-کلسترول و بالای LDL-کلسترول فاکتورهای مستقلی برای توسعه بیماری های قلبی و آترواسکلروزیز هستند (۱۲). با آنکه گاهی غلظت های غیر طبیعی لیپو پروتئین های پلاسما به بیماری حاد و علائم آن مربوط هستند، یا آنکه نشانه هایی از وجود بیماری اکتسابی یا فامیلی خاص می باشند؛ اما این مسائل دلیل توجه خاصی که امروزه نسبت به لیپوپروتئین ها مبذول شده است، نمی باشد. لیپیدها بخصوص کلسترول، تری گلیسرید و لیپو پروتئین ها اساساً بدلیل ارتباطی که با عامل اصلی مرگ و میر یعنی بیماری

1. Kremer
2. Havekes
3. Speroff

4. Kongsayreepong
5. Westhoff

DMPA باعث افزایش خطر بروز آترواسکلروز نمی شود، با این حال پیشنهاد میشود که: اولاً: مطالعه در زمان طولانی تری مثلاً یک سال و بیشتر انجام گیرد و پارامترهای متابولیک سرم در طی مدت طولانی اندازه گیری شود. ثانیاً: افراد مورد مطالعه در طی چند سال از نظر ابتلا به بیماریهای قلبی- عروقی پی گیری و بررسی شوند. ثالثاً: مطالعه تاثیر DMPA بر لیپیدهای سرم زنان ایرانی در استانهای مختلف و نهایتاً در سطح کشور انجام شود.

آترواسکلروتیک قلبی، عروقی (CVD) دارند، امروزه بطور مکرر اندازه گیری میشوند. استفاده بیشتر از این دارو مستلزم بررسی بر روی امکان سرطانزایی، اثر بر روی عمل دستگاه تولید مثل در دراز مدت، تغییرات متابولیک نامطلوب، احتمال تراژون و سایر اثرات بر روی جنین در داخل رحم و نوزاد از طریق شیر مادر بوده است. البته این مطلب ثابت شده است که زمینه ترومبوز و آترواسکلروز از کشوری به کشور دیگر و از نژادی به نژاد دیگر متفاوت است (۱۳).

در مطالعه حاضر نتیجه گرفته شد که LDL - کلسترول و کلسترول در طی شش ماه نسبت به قبل از تزریق دارو کاهش پیدا کرده است، بنابراین بنظر می رسد مصرف

References

- ۱- جزوه مجموعه آموزشی جمعیت و تنظیم خانواده، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی سال ۱۳۷۲
2. Speroff L. A Clinical Guide For Contraception. 3rd Ed, Williams & Wilkins, 2001: 206-207
3. Subakir SB, Abdul Madjid O, Sabariah S, Affandi B. Oxidative stress, vitamin E and progestin breakthrough bleeding. Hum Reprod, 2000 Aug; 15 Suppl 3: 18-23
4. Main Warning R. Metabolic parameter, bleeding and weight changes in US women using progestin only contraceptives. Contraception, 1995 Mar; 51 (3): 149-153
- ۵- گرجی م ح. بررسی تغییرات ۶ ماه لیپوپروتئین های سرم مصرف کنندگان نوروپلانت در درمانگاه تنظیم خانواده بیمارستان امام خمینی اهواز. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی همدان، ۱۳۷۳، سال دوم، شماره ۱، صص: ۹-۵
6. Barnes RB. Comparison of lipid and androgen levels after conjucted estrogen or DMPA treatment women. Obstet-Gynecol 1985; 66 (2): 216-220
7. Kremer JH, de Bruijin FR. Hindriks: Serum high density lipoprotein cholestrol levels in women using a contraceptive injection of depot- medroxyprogestrone acetate. Contraception 1980; 22: 359-367
8. Havex LCM, van Gent CI, Stegerhoek AC, Arntzenius LW. Hessel: High density lipoprotein cholestrol and apolipoprotein A1 levels in 32-33 year old women on steroid contraceptives-differences between two frequently used low-estrogen pills. Clin Chim Acta 1981; 116: 223-229
9. Kongsayreepong R. A multicentre comparative study of serum lipids and apolipoproteins in long-term users of DMPA and a control group of IUD users. Contraception 1993 Feb; 47(2): 177-191
10. Westhoff C. Depot medroxyprogesterone acetate contraception Metabolic parameters and mood changes. J Reprod Med, 1996 May; 41(5 Suppl): 401-406
11. Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Chapter 10, 9th Ed, W.B. Saunders Company, 1996
12. Enk. L. A prospective, one year study on the effects of two long acting injectable contraceptives on serum and lipoprotein lipids. Horm-metab-Res 1992 Feb; 24(2). 85-9
13. Fahmy K. Effect of DMPA on coagulation factors and serum lipids in Egption women. Contraception 1991 Oct; 44 (4): 431-444