

وضعیت مس سرم در زنان استفاده کننده از قرص های ضد بارداری خوراکی با دوز پایین و در زنان یائسه تحت درمان جانشینی هورمون

مریم رف رف¹، دکتر رضا مهدوی²، دکتر محمدرضا رشیدی³، دکتر داودحسن زاده⁴

تاریخ پذیرش 82/1/31

Title: Serum copper status in women users of low-dose oral contraceptives and in postmenopausal women taking hormone replacement therapy.

Authors: Rafrat M.¹, Mahdavi R.², Rashidi M.R.³, Hasanzadeh D.⁴

Abstract: The objective of this study was to investigate the serum copper status in women who use low-dose oral contraceptives (OCPs) containing 0.15 mg levonorgestrol and 0.03 mg ethinyl estradiol and also in postmenopausal women who take hormone replacement therapy (HRT). In these two case-control studies, one hundred-thirty five healthy nonpregnant-nonlactating women, with a mean age of 32 years (70 were OCPs users and 65 were non-OCPs users) and fifty-nine healthy postmenopausal women, with a mean age of 51 years (29 were under HRT and 30 were untreated) were studied using biochemical procedurs, anthropometric measurments and interview with the subjects. No significant difference was found between either OCPs and non-OCPs users or HRT and non-HRT groups in terms of mean BMI, number of pregnancies and copper intake. Mean serum copper concentration in OCPs users was significantly ($P<0.0001$) higher than that of non-OCPs users ($162.3 \pm 36.5 \mu\text{g/dl}$ vs $112.3 \pm 29.6 \mu\text{g/dl}$). Mean serum copper concentration in HRT group was also significantly ($P<0.002$) higher than that of non-HRT group ($144.2 \pm 25.5 \mu\text{g/dl}$ vs $122.5 \pm 24.9 \mu\text{g/dl}$). There was a significant ($P<0.0001$) relationship between serum copper status and use of OCPs analyzed using x^2 test. This test did not show significant relationship in postmenopausal women. No significant correlation was found between serum copper concentration and age, BMI, number of pregnancies and copper intake in all groups. As a conclusion, the serum copper concentration increases in oral contraceptive users and the further evidence was provided by this study indicative of an increase in serum copper concentration of postmenopausal women who take, hormonal replacement therapy.

Key words: Copper, Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy.

1- Lecturer, School of Health & Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences.

1- مربی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

2- Assistant Professor, School of Health & Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences.

2- استادیار، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

3- Associate Professor, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences.

3- دانشیار مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

4- Associate Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

4- دانشیار، دانشکده دارو سازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

چکیده

هدف مطالعه حاضر، بررسی وضعیت سرمی عنصر مس در بانوان استفاده کننده از قرص های ضد بارداری خوراکی (OCs) با دوز پائین محتوی 0/15 mg لونورژسترول و 0/0 3 mg اتینیل استرادیول و نیز در بانوان یائسه تحت درمان جانشیننی هورمون (HRT) و مقایسه آنها با گروه های شاهد بود. در این دو مطالعه مورد - شاهدی، 135 نفر زنان سالم غیر باردار و غیر شیرده با میانگین سنی 32 سال (70 نفر استفاده کننده از OCs و 65 نفر غیراستفاده کننده از OCs) و 59 نفر زنان یائسه سالم با میانگین سنی 51 سال (29 نفر تحت درمان HRT و 30 نفر غیر درمان HRT) با استفاده از روش های بیوشیمیایی، تن سنجی و مصاحبه مورد مطالعه قرار گرفتند. طبق نتایج بدست آمده، اختلاف آماری معنی داری از نظر میانگین BMI، تعداد بارداری و دریافت مس بین دو گروه Ocs و غیر OCs و نیز بین دو گروه HRT و غیر HRT وجود نداشت. در گروه استفاده کننده از OCs میانگین غلظت مس سرم بطور معنی دار ($p < 0/0001$) بیشتر از گروه غیر OCs ($162/43 \pm 36/51 \mu\text{g/dl}$ در مقابل $112/32 \pm 29/55 \mu\text{g/dl}$) بود. در زنان یائسه نیز میانگین غلظت مس سرم در گروه HRT بطور معنی دار ($P < /00 2$) بیشتر از گروه غیر HRT بود (به ترتیب $144/24 \pm 25/47 \mu\text{g/dl}$ و $122/47 \pm 24/ 89 \mu\text{g/dl}$). با آزمون X^2 وابستگی آماری معنی داری بین وضعیت مس سرم و استفاده از OCs بدست آمد ($p < 0/0001$). این آزمون وابستگی معنی داری در زنان یائسه نشان نداد. بین غلظت مس سرم با سن، تعداد بارداری و دریافت مس همبستگی آماری معنی داری در هیچ یک از گروه ها یافت نشد. چنین نتیجه گیری می شود که غلظت سرمی مس در استفاده کنندگان قرص های ضد بارداری خوراکی افزایش می یابد. همچنین شواهد دیگری توسط این مطالعه مبنی بر افزایش غلظت سرمی مس در زنان یائسه ای که تحت درمان جانشیننی هورمون هستند، فراهم گردید.

کل واژگان: مس، قرص های ضد بارداری خوراکی، درمان جانشیننی هورمون.

مقدمه

سوپراکسید دیسموتاز (Cu/ZnSOD) غلظت داخل سلولی آنیون سوپراکسید را با تبدیل آن به پراکسید هیدروژن تنظیم می کند. کاهش در فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز ممکن است منجر به افزایش خطر اکسیداتیو به غشاهای و ساختمان های سلولی دیگر شود (2و4). از طرف دیگر، مس یک جزء کاتالیت واکنش Fenton بوده و در غلظت های بالا همانند آهن می تواند به صورت یک ماده مغذی پراکسیدان عمل کند (2). بر اساس برخی گزارشات مس به صورت یک پراکسیدان می تواند نقشی در آتروژنز ایفا کند (5). نشان داده شده است که مس، اکسیداسیون کلسترول لیپوپروتئین های با دانسیته پائین

طبق شواهد علمی استرس اکسیداتیو در بسیاری از بیماریهای انسان دخیل شناخته شده است (1). در کنار مکانیسم های محافظتی متنوع سلولی، بسیاری از اجزاء رژیم غذایی از عوامل مهم محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو قلمداد می شوند. از جمله عوامل دفاعی بدن در برابر گونه های اکسیژن فعال می توان از مواد مغذی آنتی اکسیدان مانند ویتامین E و برخی متالو آنزیم های آنتی اکسیدان نظیر سوپراکسید دیسموتاز نام برد که ریز مغذی مس جزء مهم این سیستم آنزیمی آنتی اکسیدان را تشکیل می دهد (2و3). مس به عنوان جزئی از آنزیم

از سویی شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهند که خطر بیماری کرونر قلبی (CHD)² اساساً در زنان بعد از یائسگی و جراحی تخمدان افزایش می یابد (14 و 15) و مطالعات نشان داده اند که درمان جانشینی هورمون (HRT)³ وقوع CHD را در زنان یائسه کاهش می دهد (14-18). با این حال اثر HRT بر روی وضعیت عناصر کمیاب از جمله مس در زنان یائسه بویژه در مقایسه با زنان بارور ناشناخته است. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین وضعیت سرمی مس در گروهی از بانوان استفاده کننده از OCs و عدم استفاده کنندگان OCs و هم در زنان یائسه تحت درمان HRT و زنان یائسه ای که تحت درمان HRT نمی باشند و هم چنین مورد بحث قرار گرفتن این نکته که درمان جانشینی استروژن آیا می تواند اثرات مشابه OCs روی وضعیت مس سرم در زنان یائسه داشته باشد یا نه، صورت گرفت.

مواد و روش کار

افراد مورد مطالعه در دو مطالعه مورد شاهدهی حاضر، متشکل از 4 گروه زیر بود:

135 نفر زن غیر باردار و غیر شیرده مراجعه کننده به دو مرکز بهداشتی درمانی شهر تبریز که در دو گروه بشرح زیر قرار گرفتند:

گروه مورد اول متشکل از 70 نفر زن (با میانگین سنی $32/79 \pm 5/27$ سال) بودند که قرص های ضد بارداری خوراکی ترکیبی با دوز پائین (LD) محتوی 0/03 میلی گرم اتینیل استرادیول و 0/15 میلی گرم لونورژسترون را حداقل به مدت یکسال بطور مرتب استفاده میکردند (میانگین مدت استفاده $6/99 \pm 4/67$ سال بود). گروه شاهد اول متشکل از 65 نفر (با میانگین سنی $5/12 \pm 32/72$ سال) بودند که از سایر روش های غیر هورمونی پیشگیری از بارداری استفاده می کردند. دوم

(LDL-C)¹ را بطور *invivo* و *invitro* پیش می برد و اکسیداسیون LDL-C آتروژنیسیتهی آن را افزایش می دهد (6). ضمناً شواهد فزاینده ای وجود دارد مبنی بر اینکه غلظت بالای مس سرم یک عامل خطر مستقل قلبی عروقی است (7).

برخی مطالعات وجود ارتباط بین افزایش غلظت سرمی مس و استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی (Ocs)¹ را در اغلب زنان گزارش نموده اند. در مطالعات انجام شده توسط Berg, Johnson, Grew, Prema و همکاران شان استفاده کنندگان OCs دارای سطوح پلاسمایی (یا سرمی) مس بالاتری نسبت به گروه های غیر استفاده کننده Ocs بودند (7-10). اغلب مطالعات انجام یافته در خصوص ارتباط بین استفاده از Ocs و مس سرمی (یا پلاسمایی) بر روی اولین نسل این قرص ها که دارای غلظت نسبتاً بالایی از استروژن و پروژستین ها بودند، می باشد و اثر Ocs های جدید بر روی غلظت مس سرم کمتر شناخته شده است. از طرف دیگر، استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی با افزایش وقوع بیماری های عروقی در ارتباط است (7 و 11-13). از این رو با توجه به ارتباط بین استفاده از Ocs با سطح سرمی مس و وقوع بیماری های عروقی و نیز ارتباط سطح سرمی مس با اثر اکسیدانی و یا آنتی اکسیدانی آن، بررسی وضعیت غلظت مس در افراد استفاده کننده از این قرص ها حائز اهمیت خواهد بود. هم چنین اکثر مطالعات انجام یافته در بین زنان کشورهای توسعه یافته است که دارای خطرات بهداشتی، شیوه زندگی، عادات غذایی و عملکردهای فرهنگی متفاوتی در مقایسه با زنان کشورهای در حال توسعه هستند.

² - Coronary Heart Disease

³ - Hormone Replacement Therapy

¹ - Low Density lipoprotein Cholesterol

¹ - Oral Contraceptives

اسپکتروسکوپی جرمی (مدل CTA-2000) و با استفاده از دقت 0/1 سرم صورت پذیرفت (19). محلولهای استاندارد کار شده به ترتیب 0/625، 1/25 و 5 میکروگرم در میلی لیتر و شرایط مناسب کاری با طول موج 324/7 نانومتر و حساسیت 0/001 میکروگرم در میلی لیتر انتخاب گردید.

تجزیه و تحلیل یافته‌ها با استفاده از نرم افزار spss-for windows – version 10 انجام شد. از آزمون t-test برای تعیین اختلاف بین میانگین‌ها و از آزمون همبستگی پیرسون برای تعیین وجود همبستگی‌های احتمالی و از آزمون X^2 برای تعیین وابستگی بین متغیرهای وضعیت مس سرم، وضعیت دریافت مس و وضعیت نمایه توده بدن با وضعیت استفاده از OCs یا HRT استفاده گردید.

نتایج

میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی در جدول 1 ارائه شده است. بین میانگین تعداد بارداری، BMI و دریافت مس در بین دو گروه OCs و غیر OCs و بین دو گروه HRT و غیر HRT اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت. میانگین غلظت مس سرم در گروه OCs ($162/43 \pm 36/51 \mu\text{g/dl}$) بطور معنی دار ($p < 0/0001$) بیشتر از گروه غیر OCs ($112/32 \pm 29/55 \mu\text{g/dl}$) بود. میانگین غلظت مس سرم در گروه HRT نیز ($144/24 \pm 25/47 \mu\text{g/dl}$) بطور معنی دار ($p < 0/002$) بیشتر از گروه غیر HRT ($122/47 \pm 24/89 \mu\text{g/dl}$) بود.

شامل 59 نفر زن یائسه مراجعه کننده به کلینیک تخصصی زنان دانشگاه بودند که در دو گروه زیر قرار داشتند:

گروه مورد دوم متشکل از 29 نفر زن یائسه (با میانگین سنی $51 \pm 3/47$ سال) بودند که حداقل به مدت 3 ماه تحت درمان جانشینی هورمون (روزانه قرص های محتوی 0/625 میلی گرم استروژن کونژوگه همراه 2/5 میلی گرم مدروکسی پروژسترون) قرار داشتند. گروه شاهد دوم متشکل از 30 نفر زن یائسه (با میانگین سنی $52/25 \pm 3/01$ سال) بودند که تحت درمان هورمون نبودند. در هر دو گروه حداقل مدت یائسگی (آخرین قاعدگی) یک سال بود.

در طی ملاقات با هر فرد، پس از شرح کامل مطالعه و جلب رضایت آنها جهت همکاری، با استفاده از پرسشنامه، مشاهده و مصاحبه اطلاعات مربوط به وضعیت اجتماعی و تاریخچه باروری گردآوری شد. جهت بررسی دریافت غذایی برای هر فرد 3 پرسشنامه 24 ساعت یادآمد خوراک شامل دو روز عادی و یک روز تعطیل در هفته تکمیل گردید.

همچنین وزن افراد توسط ترازوی seca معمولی با دقت 0/1 کیلو گرم در حالت حداقل لباس و بدون کفش و قد نیز توسط متر اندازه گیری نصب شده روی دیوار با دقت 0/5 سانتی متر اندازه گیری شد. نمایه توده بدن (BMI)¹ بصورت $\text{قد} / \text{وزن}$ محاسبه گردید. جهت اندازه گیری مس سرم از کلیه افراد مورد مطالعه بطور ناشتا خون وریدی تهیه شد.

نمونه های خون به لوله های شسته شده با اسید منتقل و با انجام سانتیفریوژ سرم آنها جدا سازی شدند. برای تجزیه و تحلیل داده های مربوط به پرسشنامه های 24 ساعت یادآمد خوراک از نرم افزار کامپیوتری N_4 استفاده شد. ارزیابی مس سرم توسط

¹- Body Mass Index

جدول 1: میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی به تفکیک در دو گروه استفاده کننده از OCs و استفاده نکننده از OCs و در دو گروه

زنان یائسه تحت درمان جانشین هورمون (HRT) و زنان یائسه غیر HRT

متغیر	گروه	استفاده کننده از OCs (n=70)	استفاده نکننده از OCs (n=65)	تحت درمان HRT (n=29)	غیر HRT (n=30)
سن (سال)		32/79±5/27	32/72±5/12	51±3/47	52/25±3/01
تعداد بارداری		2/44±1/62	2/46±1/59	5/07±2/62	6/10±2/17
(BMI) (kg/m ²)		26/53±4/11	28/09±4/96	28/45±4/01	28/56±4/82
دریافت مس (mg/day)		1/04±0/50	1/12±0/47	1/01±0/74	0/84±0/30
مس سرم (µg/dl)		^(a) 162/43±36/51	^(a) 112/32±29/55	^(b) 144/24±25/47	^(b) 122/47±24/89

اختلاف آماری معنی دار با آزمون t-test بین میانگین غلظت مس سرم در دو گروه استفاده کننده از OCs و استفاده نکننده از OCs (P<0/0001) اختلاف آماری معنی دار با آزمون t-test بین میانگین غلظت مس سرم در دو گروه تحت درمان HRT و عدم درمان HRT (P <0/002)

در گروه OCs و غیر OCs، BMI طبیعی داشتند. درصد چاقی در گروه غیر OCs بیشتر بود. در زنان یائسه نیز 24/1% افراد در گروه HRT و در مقابل 10% افراد در گروه غیر HRT دارای غلظت مس سرم بیشتر از حد طبیعی بودند. از نظر دریافت مس اکثر افراد در هر دو گروه دارای دریافت کافی بودند. از نظر BMI درصد افراد طبیعی، دارای اضافه وزن و چاق در هر دو گروه تقریباً یکسان بود.

جدول 2 نشان می دهد که 57/1% افراد در گروه OCs و در مقابل 6/2% افراد در گروه غیر OCs دارای غلظت مس سرم بیشتر از حد طبیعی بودند. بطوری که با آزمون X² نیز وابستگی آماری معنی دار بین وضعیت مس سرم و وضعیت استفاده از OCs بدست آمد (p<0/0001). از نظر دریافت مس فقط 20% و 15/4% افراد بترتیب در گروه OCs و غیر OCs دارای دریافت ناکافی بودند. 36/2% و 27/7% افراد بترتیب

جدول 2: توزیع فراوانی افراد بر طبق وضعیت متغیرهای مورد بررسی به تفکیک در دو گروه استفاده کننده از OCs و استفاده نکننده از OCs و در

دو گروه زنان یائسه تحت درمان جانشین هورمون (HRT) و زنان یائسه غیر HRT

متغیر	گروه	استفاده کننده از OCs (n=70)		استفاده نکننده از OCs (n=65)		تحت درمان HRT (n=29)		عدم درمان HRT (n=30)	
		تعداد	درصد*	تعداد	درصد*	تعداد	درصد*	تعداد	درصد*
** مس سرم	طبیعی	30	42/9	61	93/8	22	75/9	27	90
	بیشتر از حد طبیعی	40	57/1	4	6/2	7	24/1	3	10
*** دریافت مس	کمبود	14	20	10	15/4	13	5/2	9	30
	کافی	56	80	55	84/6	16	44/8	21	70
**** نمایه توده بدن	لاغر	25	36/2	18	27/7	6	20/7	7	23/3
	طبیعی	29	42/0	26	40	13	44/8	12	40
	اضافه وزن چاق	16	21/8	21	32/3	10	34/5	11	36/7

* درصد ستون

** مس سرم µg/dl : طبیعی (156 - 64)، بیشتر از حد نرمال (>156) (1)

*** دریافت مس mg/day : کافی (> 0/7)، کمبود (<0/7) (1)

**** BMI kg/m² : لاغر (<18/5)، طبیعی (>18/5-<25)، اضافه وزن (25 - 29/9)، چاق (> 30) (1)

(a) : وابستگی آماری معنی دار با آزمون X² بین وضعیت مس سرم و وضعیت استفاده از OCs (p<0/0001)

بود (20). میانگین غلظت مس سرم در مطالعه حاضر در گروه OCs تقریباً مشابه گروههای OCs در مطالعه Johson, بیشتر از مطالعه Berg و کمتر از مطالعه محبوب و همکارانشان می باشد.

نتایج مطالعه حاضر با یافته های به دست آمده از سایر مطالعات که اعلام کرده اند یکی از تعیین کننده های کلیدی غلظت مس سرم استفاده از OCs می باشد هم خوانی دارد (7) و افزایش غلظت مس سرم را در میان استفاده کنندگان OCs با دوز پائین تأیید می کند. سرولوپلاسمین، پروتئین اصلی حامل مس سرم است و اثر OCs بر غلظت مس سرم به آزاد شدن سرولوپلاسمین از کبد که توسط استروژن القا می شود، استناد شده است (7 و 10 و 21). با این حال در مطالعه Berg و همکارانش که اثرات OCs با محتوای پروژستین مختلف مورد مطالعه قرار گرفته بودند، افزایش مس سرم در زنانی که OCs با دوز پائینی از استروژن مصرف می کردند ($45 \mu\text{g}$) بیشتر از گروهی بود که OCs محتوی 50 میلی گرم اتینیل استرادیول مصرف می نمودند. این امر، احتمالاً بدلیل اثر مخالف پروژستین های موجود در OCs بر روی مس یا سرولوپلاسمین سرم بود، بطوری که OCs دارای پروژستین های موثر آنتی آندروژن یا (desogestrel) بطور قوی در ارتباط با افزایش مس سرم بودند (7).

نتایج جدول 1 نشان می دهد که میانگین غلظت مس سرم در زنان یائسه تحت درمان جانشینی هورمون نیز بطور معنی دار بیشتر از زنان یائسه ای است که تحت درمان هورمون نمی باشند. در یک مطالعه توسط Johnson و همکارانش غلظت سرمی مس در 4 نفر از زنان یائسه تحت درمان هورمون $19/2 \pm 2/0 \mu\text{mol/l}$ و در 12 نفر زن یائسه ای که تحت درمان هورمون قرار نداشتند، $17/2 \pm 2/8 \mu\text{mol/l}$ بود، بطوریکه اختلاف

بین وضعیت دریافت مس و نمایه توده بدن با وضعیت استفاده از OCs و هم چنین بین وضعیت دریافت مس و نمایه توده بدن با وضعیت استفاده از HRT وابستگی آماری معنی دار وجود نداشت. با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون نیز بین غلظت مس سرم به عنوان متغیر وابسته و میزان دریافت مس، تعداد بارداری و BMI به عنوان متغیر های مستقل همبستگی آماری معنی دار در هیچ یک از گروه های مورد مطالعه مشاهده نشد ($p > 0/05$).

بحث

در این مطالعه از نظر میانگین متغیرهای دریافت مس، BMI و تعداد بارداری اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه OCs و غیر OCs و نیز بین دو گروه HRT و غیر HRT وجود نداشت (جدول 1). به این ترتیب گروه های مورد مطالعه از نظر متغیرهای مورد نظر همگن بودند.

طبق نتایج جدول 1 میانگین غلظت مس سرم در گروه OCs، بطور معنی دار بیشتر از گروه غیر OCs است. بطوریکه وابستگی آماری معنی داری بین وضعیت مس و وضعیت استفاده از OCs بدست آمد (جدول 2). در مطالعه Berg و همکارانش میانگین غلظت مس سرم در گروه OCs $24/5 \text{ mMol/L}$ و در گروه غیر OCs $16/9 \text{ mMol/L}$ بود (7). در مطالعه Johson و همکارانش، غلظت مس سرم در استفاده کنندگان OCs در گروه سنی 20-29 سال، $21/2 \text{ mMol/L}$ و در گروه سنی 30-39 سال، $25/3 \text{ mMol/L}$ بود که مقادیر فوق از گروه غیر OCs بیشتر بودند (10). در مطالعه محبوب و همکارانش نیز غلظت سرمی مس در گروه OCs (که استفاده کننده از قرص با دوز پائین یا بالا HD,LD بودند)، $1/3 \pm 0/5 \mu\text{g/ml}$ و در گروه شاهد $1/9 \pm 0/8 \mu\text{g/ml}$

در بین گروههای مورد مطالعه حاضر ناشی از اثرات OCs یا HRT بر روی متابولیسم مس می باشد.

مقایسه میانگین BMI و وضعیت آن در دو گروه OCs و غیر OCs و در دو گروه HRT و غیر HRT در دو گروه اختلاف و وابستگی آماری معنی دار نشان نداد (جدول 1 و 2). در کل درصد افراد چاق در گروه غیر OCs بیشتر از گروه OCs بود. در مطالعه Berg و همکارانش نیز درصد افرادی که دارای اضافه وزن بودند در گروه غیر OCs بیشتر از گروه OCs بود (7). اگر چه افزایش وزن، غالباً یک اثر جانبی استفاده از OCs گزارش شده است، با این حال شواهد تجربی بسیار کم وجود دارد که نشان می دهند چنین افزایش وزنی حقیقتاً ظاهر می شود (11).

بر طبق مطالعات منتشر شده، استفاده طولانی مدت از OCs در ارتباط با افزایش وزن نمی باشد. بطوری که در مطالعه Pelkman و همکارانش مصرف OCs، دریافت مواد غذایی و مصرف انرژی را تحت تاثیر قرار نداد و افزایش وزن ایجاد نکرد (24). در مطالعه انجام یافته در هلند نیز بر روی زنانی که بمدت 6 ماه OCs دریافت کردند، ملاحظه گردید که افزایش معنی دار در وزن یا BMI آنان حاصل نشد (11).

به طور کلی هم سو با یافته های بررسی های قبلی که پیشنهاد داده اند، هورمون های جنسی پیش گوئی کننده های مهم غلظت مس سرم هستند، نتایج ما نیز نشان می دهند که احتمالاً عوامل متاثر کننده وضعیت هورمونی از جمله استفاده از درمان جانیشینی هورمون در زنان یائسه مشابه با استفاده از OCs با دوز پائین در زنان سنین باروری در ارتباط با افزایش غلظت مس سرم می باشند.

با بدست آمدن شواهد علمی بیشتر توسط مطالعات کوهورت و سایر بررسی ها در مورد خطر بیماریهای قلبی عروقی مرتبط با غلظت های بالای مس سرم،

آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. در مطالعه فوق چنین استنباط نمودند که فقدان اثر معنی دار استروژن بر روی غلظت مس سرم، احتمالاً مربوط به تعداد کم افرادی بوده است که در گروه هورمون درمانی قرار داشتند (10). از سویی مشابه با نتایج مطالعه ما در یک مطالعه اخیر انجام یافته توسط Bureau و همکارانش بر روی 44 زن یائسه غلظت پلاسمایی مس در زنانی که تحت درمان هورمون قرار داشتند بالاتر از گروهی بود که تحت درمان هورمون نبودند (22). فقدان مطالعات دیگر در این خصوص امکان مقایسه بیشتر نتایج را فراهم نمی سازد.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، چنین بنظر می رسد که در زنان یائسه نیز استفاده از درمان جانیشینی هورمون اثرات مشابهی با استفاده از OCs در زنان سنین باروری دارد و موجب افزایش غلظت مس سرم می گردد.

طبق جدول 2، اکثر افراد مورد مطالعه در تمام گروه ها دارای دریافت کافی مس بودند و بین وضعیت دریافت مس با وضعیت استفاده از OCs یا HRT وابستگی آماری معنی دار وجود نداشت. همچنین بین غلظت مس سرم و دریافت مس در هیچیک از گروه ها همبستگی آماری معنی دار یافت نشد.

مطالعات دیگر نیز نشان داده اند که دریافت غذایی افرادی که OCs استفاده می نمایند متفاوت از گروه کنترل نمی باشد و زنانی که OCs استفاده می کنند هیچ تجربه ای از تغییر اشتها که مرتبط با OCs باشد، گزارش نکرده اند (23). در مطالعه Johnson و همکارانش نیز اختلافی از نظر دریافت مس در زنان یائسه تحت درمان هورمون با گروه مشابه که هورمون استفاده نمی کردند، وجود نداشت. هم چنین هیچ اختلافی از نظر جذب مس در گروهی که هورمون استفاده می کردند با گروه شاهد مشاهده نگردید (10). بدین ترتیب بنظر می رسد تفاوت بین غلظت مس سرم

در زنان سنین باروری و درمان جانیشینی هورمون در زنان یائسه , بهتر است با در نظر گرفتن ویژگی های فردی استفاده کنندگان در کنار فواید و مضرات احتمالی این روش ها صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

با تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که با حمایت مالی خود ما را در انجام این طرح تحقیقاتی یاری نمودند.

پایش غلظت این عنصر در زنان یائسه ای که تحت درمان هورمون می باشند و در زنانی که از OCs با دوز پائین استفاده می نمایند، نباید نادیده انگاشته شود. پیشنهاد می شود تحقیقات دیگری در خصوص وضعیت عنصر مس از جمله اندازه گیری سروپلاسمین و آنزیم کلیدی سوپر اکسید دیسموتاز همراه با اندازه گیری مس سرم در زنان یائسه ای که تحت درمان هورمون می باشند صورت گیرد.

هم چنین ,پیشنهاد در خصوص تصمیم گیری در مورد استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی با دوز پائین

References:

- 1- Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Catharine Ross A. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed., Awolters kluwer company, Philadelphia, 1999, 249-250,751,916.
- 2- Roughead Z.K., Johnson L.K., Hunt J.R. Dietary copper primarily affects antioxidant capacity and dietary iron mainly affects iron status in a surface response study of female rats fed varying concentrations of iron , zinc and copper. J.Nutrition, 1999,129:1368-1376,
- 3- Oliveros L.,Vega V., Anzulovich A.,Ramirez D., Gimenez M.S.Vitamin A deficiency modifies antioxidant defences and essential element contents in rat heart. Nutrition Research, 2000, 20(8): 1139-1150.

- 4- Kok F.J.,Van Duijn C.M.,Hofman A.,Van Der Voet G.B.,And et al.Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. Am.J. Epidemiol. 1998, 128:352-9.
- 5- Berg G., Kohlmeior L. Brenner H. Effect of oral contraceptive progestins on serum copper concentration. Eur. J.Clin. Nutr. 1998, 52:711-715.
- 6- Salonen J.T.,Salonen R.,Korpela H., Suntioinen S.and et al. Serum copper and risk of acute myocardial infarction: A prospective population study in men in Eastern Finland. Am J. Epidemiol. 1991, 134:268-76.
- 7- Ford E.S. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults. Am . J. Epidemiol. 2000, 151(12): 1182-8 (abstract).

- 8- Prema K., Ramalakshmi B.A., Babu S. Serum copper and zinc in hormonal contraceptive users. *Fertile. Steril.* 1980, mar; 33(3): 267-71.
- 9- Grews M.G., Taper L.J., Ritchy S.J. Effects of oral contraceptive agents on copper and zinc balance in young women. *Am.J. Clin.Nutr.* 1980, sep 33(9):1940-50 (abstract).
- 10- Johnson D.E., Milne D.B., Lykken G. Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life, and status in humans. *Am.J.Clin. Nutr.* 1992, 56:917-25.
- 11- Lech M.M., Ostrowska L. Effects of low-dose OCs on weight in women with central European nutritional habits and lifestyle. *Contraception*, 2002, 66:159-162.
- 12- Dunn N.R., Arscott A., Throgood M. The relationship between use of oral contraceptives and myocardial infarction in young women with fatal outcome, compared to those who survive: results from the MICA case-control study. *Contraception*, 2001, 63:65-69.
- 13- Jick H., Jick S.S., Gorewich V. Wald Myers M., Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*, 1995, 346:1589-93.
- 14- Chung H.J., Koo S.I. Estradiol replacement elevates the serum and tissue levels of α -tocopherol in ovariectomized rats. *J.Nutr. Biochem.* 9:67-74, 1998.
- 15- Hains C, Chung T., Chung A.I., Masarei J., and et al. Effect of oral estradiol on lip (a) and other lipoproteins in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 1996, 156: 866-872.
- 16- Barret-Connor E., Bush T.L. Estrogen and coronary heart disease. *J.A.M. A.* 1991, 265: 1861-1867.
- 17- Cincinelli E., Ignarro L J., Schonauer L.M., Matteo M.G., and et al. Effects of short-term transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Fertil.steril.* 1998, 69:58-61.
- 18- Ayres S., Tang M., Ravi Subbian M.T. Estradiol-17 β as an antioxidant: some distinct features when compared with common fat-soluble antioxidants. *J. Lab. Clin.Med.* 1996, 128:367-75.
- 19- Sauberlich, H.E. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2nd edi., CRS press, 1999, 398.
- 20 - محبوب سلطانهلي، سهرابپوري حمدالله، جويبان ابوالقاسم. اثرات کنتراسپتيوهای خوراکی بر روي غلظت مس و روي سرم. سومین کنگره سراسري داروسازي و علوم دارويي ايران، اهواز، 1369، ص 158.
- 21- Dorea J.G., Miazaki E. S. The effects of oral contraceptive use on iron and copper concentrations in breast milk. *Fertil. steril.* 1999, 72:297-301.
- 22- Bureau I., Anderson R.A., Arnaud J., Raysiguiet Y. and et al. Trace mineral status in postmenopausal women: impact of hormonal

replacement therapy. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2002, 16(1): 9-13 (abstract).

23- Masse P. Nutrient intakes of women who use oral contraceptives. *J. Am. Diet. Assoc.* 1991, 91(9), 1118-1120.

24- Pelkman C.L., Chow M., Heinback R.A., Rolls B.J. Short-term effects of a progestational contraceptive drug on food intake, resting energy expenditure, and body weight in young women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 73:19-26.