

## نقش قرصهای ضدبارداری خوراکی در بروز سنگ کیسه صفراوی علامت دار

دکتر سیدفرامرز کریمیان، استادیار جراحی عمومی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر الهام خیاط، پزشک عمومی

### The Role of Oral Contraceptive (OCP) Use in Symptomatic Gallstone Disease ABSTRACT

To examine the relation between oral contraceptives (OCPs) use, body mass index, parity, familial history of gallstone disease, history of diabetes, history of hyperlipidemia and gallstone disease in women, we have undertaken a case - control study. The study population compromise 80 hospital patients with diagnosed acute gallstone disease as case group and 200 controls who were patients in hospital with no history of gallstone disease.

The data were analysed by Chi-square and t-Student test.

The results revealed that : The use of OCPs in case group is higher than that of control group. But there is no significant difference between them. No relation was found between Gallstone disease and body mass index, parity, history of diabetes, familial history of gallstone disease, use of OCPs of different types and duration of use. While there was a significant difference between the two groups regarding history of hyperlipidemia ( $P < 0.05$ ). Finally we found no correlation between the history of use, types and duration of use of OCPs and symptomatic gallstone disease. There was no indication of any interaction between oral contraceptive use and other risk factors and duration of OCP use and other risk factors in the production of disease.

**Key Words:** Oral contraceptives; Gallstone; Body mass index; Hyperlipidemia; Diabetes

### چکیده

سنگ کیسه صفرا بعنوان گروه شاهد می باشد. یافته های پژوهش با استفاده از تست های  $\chi^2$  و t-student تجزیه و تحلیل شدند. نتایج نشان دادند که شیوع مصرف قرص در گروه مورد، کمی بیشتر از گروه شاهد می باشد، ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نیست. همین طور هیچ اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه از بابت اندکس قدی - وزنی، سن، سابقه خانوادگی سنگ کیسه صفرا و سابقه بیماری قند بدست نیامد. بعلاوه اختلاف آماری معنی داری در مورد شیوع مصرف، مدت مصرف و نوع قرص مصرفی بین دو گروه بدست نیامد. دو گروه از نظر شیوع افزایش چربی خون یا یکدیگر اختلاف آماری معنی داری داشتند. شیوع چربی خون بالا در گروه

جهت بررسی رابطه بین مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی و بروز سنگ کیسه صفراوی علامت دار، یک مطالعه مورد شاهد گذشته نگر ترتیب داده شد. روش کار، بررسی شیوع مصرف مدت و نوع قرص مصرف شده در دو گروه و سپس مقایسه آمارها بوده است. داوطلبان از بابت سایر عوامل مؤثر در سنگ کیسه صفرا شامل سن، اندکس قدی وزنی (BMI)، تعداد بارداری، سابقه خانوادگی سنگ کیسه صفرا، سابقه دیابت و سابقه افزایش چربیهای خون نیز مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه مورد مطالعه شامل ۸۰ بیمار مبتلا به سنگ کیسه صفراوی علامت دار بستری در بیمارستان بعنوان گروه مورد، و ۲۰۰ بیمار بستری در بیمارستان بدون سابقه

مورد افزایش نشان می‌داد ( $P < 0/05$ ). نهایتاً ما هیچ ارتباطی بین شیوع مصرف، مدت مصرف و نوع قرص با بیماری سنگ کیسه صفرا علامت‌دار بدست نیاوردیم. بعلاوه هیچگونه تداخلی بین موارد فوق‌الذکر با فاکتورهای خطر در جهت ایجاد بیماری یافت نشد.

**واژه‌های کلیدی: قرص‌های ضدبارداری خوراکی؛ سنگ صفرا؛ اندکس قدی وزنی؛ هیپرلیپیمی؛ دیابت**

## مقدمه

سنگ کیسه صفرا از علل شایع جراحی شکم محسوب می‌شود. سه عامل کلیدی - صفراوی شامل فوق‌اشباع بودن صفرا از کلسترول، کاهش انقباضات کیسه صفرا و افزایش میزان تشکیل هسته توسط کلسترول، بوجود آورنده بیماری هستند (۱). سایر فاکتورهای اتیولوژیک از جمله افزایش سن، ارث، نژاد، چاقی، سیروز، تغذیه و ریختی، دیابت، افزایش چربیهای خون و بالاخره جنس و هورمونها در شکل‌گیری عوامل سه‌گانه فوق‌دخیل هستند. افزایش بروز سنگ کیسه صفرا در خانمها نسبت به آقایان، بخصوص بعد از سن بلوغ بنظر می‌رسد و وابسته به هورمونهای زنانگی (استروژنها)، حاملگی و شاید قرصهای ضدبارداری خوراکی (حاوی استروژن) باشد (۲). اضافه شدن استروژن آگروژن در سنین قبل و بعد از یائسگی در زنان و یا در مردان، شیوع سنگهای کلسترولی را آشکارا افزایش می‌دهد. در بررسیهای بعمل آمده از رسوبات صفراوی خانمهایی که سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی داشته‌اند، مشاهده شده که غلظت کلسترول بیشتر و غلظت اسیدهای صفراوی کمتر از مقدار وجود در رسوبات صفراوی گروه شاهد، با عدم سابقه مصرف قرص بوده است. با وجود آنکه بیش از ۳۵ سال از عرضه قرصهای ضدبارداری خوراکی نمی‌گذرد، میلیونها زن در سراسر جهان بطور مرتب از آنها استفاده می‌کنند (۳). لذا نگرانی از اثرات طولانی مدت قرصها بعنوان عوامل فارماکولوژیک بوجود آورنده عوارض، امری توجیه‌پذیر است. در جهت بررسی این عوارض، بویژه اثر مستعدکننده در بیماری سنگ کیسه صفرا، مطالعات متعددی صورت گرفته ولی نتایج الزاماً مؤید یکدیگر نبوده و بسیاری منکر نقش مستعدکننده قرص در بروز سنگ کیسه صفرا شده‌اند (۴). سال ۱۹۸۴ RKR Scragg طی یک مطالعه مورد - شاهد نشان داد، مصرف قرصهای ضدبارداری عامل افزایش خطر بروز سنگ کیسه صفرا در جوانان و کاهش این خطر در افراد مسن می‌باشند (۵).

Luigi Basso (۶) و همکاران در سال ۱۹۹۲ اعلام کردند سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی، نقشی در بروز سنگ کیسه صفرا در خانمهای باردار ندارد. Murray (۷) و همکاران در سال ۱۹۹۳ نتایج یک مطالعه Cohort روی ۴۶ هزار زن را به مدت ۱۹ سال اعلام کردند. بر این اساس تمایل به تشکیل سنگ کیسه صفرا در هر گروه مصرف‌کننده فعلی و قبلی قرص یکسان است، اما افرادی که حین مطالعه در معرض دارو قرار داشته‌اند افزایش متوسطی را در خطر بروز بیماری سنگ کیسه صفراوی علامت‌دار نشان می‌دادند. در سال ۱۹۹۴، Francine Grodstein (۸) و همکاران در گزارش یک مطالعه آینده‌نگر، نهایتاً هیچ ارتباط مثبتی بین سابقه مصرف قرص و خطر ابتلا به سنگ کیسه صفرا نیافتند. Parazzini-F (۹) نیز در سال ۱۹۹۱ هیچ ارتباط معنی‌داری بین بیماری سنگ کیسه صفرا و مصرف قرصهای ضدبارداری گزارش نکرده است. در سال ۱۹۹۳ Thejs-C (۱۰) گزارش کرد که مصرف قرص افزایش خطرگذرایی را در ایجاد بیماری سنگ کیسه صفرا باعث می‌شود اما این اثر کمتر از ۱۰ سال باقی می‌ماند. و بالاخره Vessey-M (۱۱) و همکاران در سال ۱۹۹۴ گزارش کردند که در کل هیچ رابطه قابل توجهی بین مصرف قرص و بروز بیماری سنگ کیسه صفرا وجود ندارد. با توجه به شرایط اقلیمی، فاکتورهای نژادی، آداب، رسوم و رژیم‌های تغذیه‌ای ویژه مردم ایران، که تا حد زیادی با کشورهای غربی تفاوت دارد، بر آن شدیم تا این ارتباط را بین زنان مراجعه‌کننده به بیمارستانهای دانشگاه علوم پزشکی تهران، بعنوان نمونه کوچکی از زنان ایرانی بررسی کنیم.

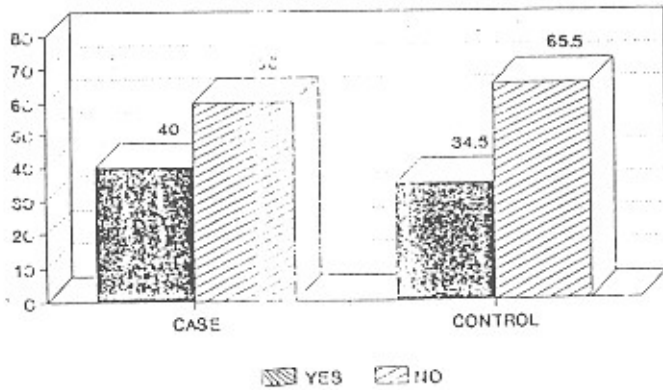
## روش و مواد

پژوهش ما یک پژوهش توصیفی - تحلیلی از نوع مورد شاهد گذشته‌نگر است. جامعه مورد پژوهش شامل زنان بستری در بیمارستانهای دانشگاه علوم پزشکی تهران در طول ۱۳۷۵ می‌باشند. گروه مورد شامل ۸۰ نفر زن متأهل مبتلا به سنگ کیسه صفراوی علامت‌دار بستری شده در بخشهای مختلف جراحی جهت عمل جراحی برداشتن کیسه صفرا، بدون سابقه نازایی، بدون سابقه بیماری دیگر و بدون سابقه مصرف سیگار و الکل بوده، گروه شاهد شامل ۲۰۰ نفر زن متأهل بستری در بیمارستانهای علوم پزشکی تهران بدون سابقه نازایی، بدون سابقه سنگ کیسه صفرا و بدون سابقه مصرف سیگار و الکل می‌باشند. توضیح اینکه بیماران گروه مورد همگی تحت عمل جراحی قرار گرفته و دارای سنگ کیسه

(نمودار ۶). در این مورد اختلاف آماری معنی دار بوده است (P=۰/۰۵).

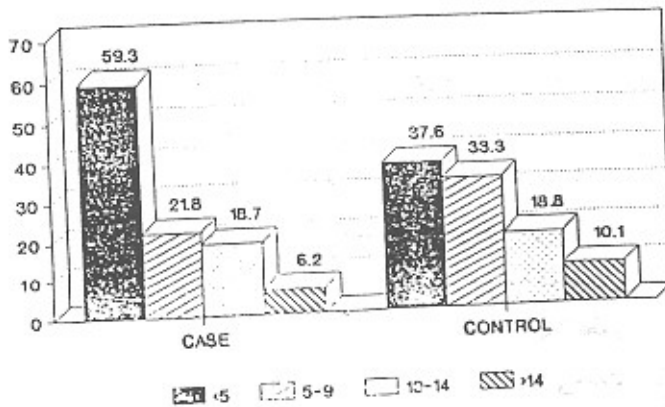
نمودار ۱- توزیع فراوانی مصرف OCP در گروه مورد و شاهد

OCP USE



نمودار ۲- توزیع مدت مصرف OCP (سال) در گروه مورد و شاهد

DURATION OF OCP USE(year)



بدین ترتیب تنها شیوع چربی خون بالا در گروه مورد افزایش نشان می‌دهد. بر اساس محاسبات خطر نسبی (Relative Risk) نتایج بدست آمده، حاکی از این است که خطر نسبی مصرف قرص در سن کمتر از ۵۰ سال و  $BMI > 27$  در گروه مورد بیشتر است. در مجموع گروه مورد نسبت به گروه شاهد قرص بیشتری مصرف کرده اما تفاوت بسیار اندک است. خطر نسبی

صفر بودند و زنان گروه شاهد و مورد هیچکدام مبتلا به بیماریهایی که زمینه‌ساز سنگ کیسه صفرا باشند، نظیر بیماریهای همولیتیک، سیروز و غیره نبوده‌اند. نحوه جمع‌آوری اطلاعات از طریق یک پرسشنامه شامل ۱۸ سؤال در مورد مشخصات فردی، سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی، مدت مصرف و نوع قرص مصرفی، تعداد بارداری، سابقه خانوادگی سنگ کیسه صفرا، سابقه بیماری قند و سابقه افزایش چربیهای خون و سایر اطلاعات می‌باشد. این پرسشنامه با حضور پرسشگر در بیمارستانها و از طریق مصاحبه حضوری تکمیل شد. جهت نتیجه‌گیری مطلوب، اطلاعات بصورت جداول و نمودارهایی تدوین شد. بمنظور پی‌بردن به ارتباط بین متغیرها از آمار استنباطی شامل آزمونهای آماری t-student و  $\chi^2$  و خطر نسبی (Relative Risk) استفاده شده است.

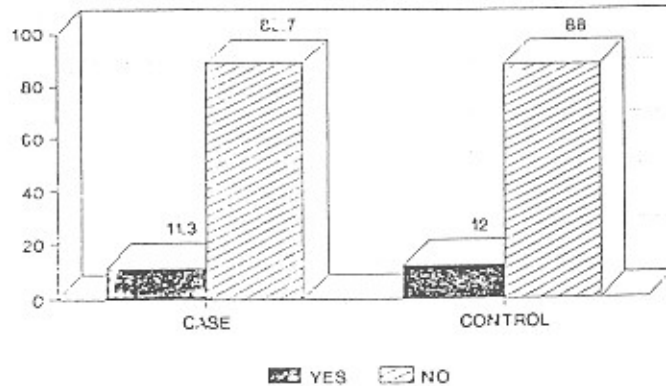
یافته‌ها

میانگین سنی زنان گروه مورد ۵۴/۶ سال و گروه شاهد ۵۴/۸ سال بود. میانگین BMI در گروه مورد ۲۵/۴۶۳ و در گروه شاهد ۲۶/۶۷۵ بود. میانگین تعداد حاملگی در گروه مورد و شاهد هر دو بیش از ۶ بار بوده است. ۴۰٪ از زنان گروه مورد و ۳۴/۵٪ زنان گروه شاهد سابقه مصرف قرص داشته‌اند (نمودار ۱). مدت مصرف در اکثریت مطلق مصرف‌کنندگان گروه مورد (۵۹/۳٪) و اکثریت نسبی مصرف‌کنندگان در گروه شاهد (۳۷/۶٪) کمتر از ۵ سال بود (نمودار ۲). نوع قرص مصرفی در اکثریت مطلق مصرف‌کنندگان در گروه مورد LD (۲۲/۵٪ کل گروه مورد یا ۵۶/۲۵٪ از مصرف‌کنندگان در همین گروه) و در اکثریت نسبی مصرف‌کنندگان در گروه شاهد از نوع HD بوده است (۱۳٪ کل جمعیت شاهد یا ۳۷/۵٪ از مصرف‌کنندگان قرص در این گروه) (نمودار ۳). بیشترین درصد سابقه خانوادگی سنگ کیسه صفرا مربوط به گروه شاهد می‌باشد (۲۴/۷۵٪). این رقم در گروه مورد برابر با ۲۰٪ است (نمودار ۴). همینطور بیشترین درصد سابقه ابتلا به بیماری قند نیز مربوط به گروه شاهد (۱۲٪) است، این رقم در گروه مورد برابر ۱۱/۳٪ می‌باشد (نمودار ۵). بر اساس محاسبات آماری در هیچکدام از موارد فوق اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشته و گروهها همگن بوده‌اند.

بیشترین میزان افزایش چربیهای خون مربوط به گروه مورد است (۱۶/۲٪). این رقم در گروه شاهد برابر با ۹/۵٪ بوده است

نودار ۵- سابقه بیماری قند در گروه مورد و شاهد

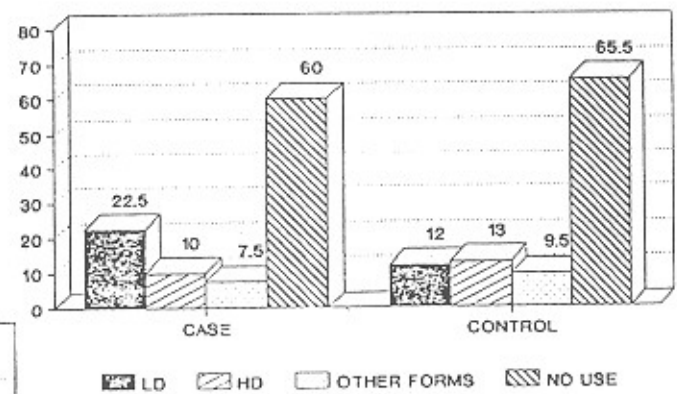
### HISTORY OF DIABETES



مصرف قرص در افرادی که تعداد حاملگی بیش از ۶ بار داشته‌اند، در گروه مورد بیشتر است، در حالیکه خطر نسبی مصرف قرص در حاملگی کمتر از ۶ بار در گروه شاهد بیشتر است. Luigi Bassi و همکاران (۱۹۹۲) (۶) نشان دادند که تعداد حاملگی اثر مثبت اندکی در افزایش بروز سنگ کیسه صفرا دارد. همین‌طور Grodstein و Francine (۱۹۹۴) (۸) ثابت کرده تعداد بارداری بیش از ۴ بار خطر بروز سنگ کیسه صفرا را افزایش می‌دهد. خطر نسبی مصرف قرص در سابقه خانوادگی مثبت از نظر سنگ کیسه صفرا در گروه مورد بیشتر است. خطر نسبی مصرف قرص در افراد مبتلا به بیماری قند و افزایش چربی خون در گروه مورد بیشتر است. خطر نسبی مصرف قرص به مدت طولانی‌تر بیشتر است.

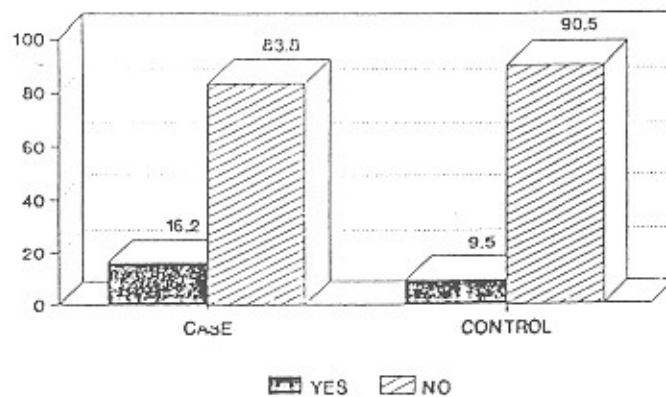
نودار ۳- توزیع نوع OCP مصرف شده توسط گروه مورد و شاهد

### TYPE OF OCP



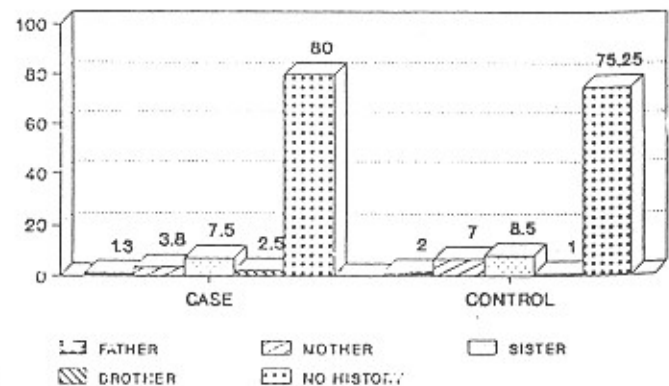
نودار ۶- سابقه هیپرلیپیدمی در گروه مورد و شاهد

### HISTORY OF HYPERLIPIDEMIA



نودار ۸- سابقه خانوادگی سنگ کیسه صفرا علامت‌دار در گروه مورد و شاهد

### FAMILY HISTORY OF GSD



## بحث

Luigi Bassi (۶) و همکاران (۱۹۹۲) شیوع بیشتر سنگ را در افراد مسن گزارش کرده‌اند. در این مطالعه با توجه به انتخاب گروه شاهد از افراد کم و بیش همسن یا گروه مورد، سن بعنوان یک عامل

بیماری می‌باشد.

Greenfield (۱۹۹۴) (۱۲) معتقد است دیابت منجر به افزایش بروز سنگ کیسه صفرا تا دو برابر می‌شود، مقایسه دو گروه پژوهش ما این یافته را تأیید نمی‌کند. بعنوان نتیجه گیری نهایی می‌توان چنین عنوان کرد که دو گروه مورد شاهد از نظر اثر سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی روی عوامل مستعدکننده ذکر شده برای بیماری سنگ کیسه صفرا بررسی شده و هیچ اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. بدین معنی که سابقه مصرف قرص، مدت مصرف و نوع قرص مصرفی تداخل و یا تأثیری روی برخی از فاکتورهای مستعدکننده بیماری سنگ کیسه صفرا نظیر دیابت و BMI نداشته و افراد هر دو گروه از بابت عوامل اصلی شناخته شده که استعداد ابتلا به سنگ کیسه صفرا را افزایش می‌دهد، وضعیت کم و بیش مشابهی داشته‌اند. تنها تفاوت معنی‌دار از لحاظ آماری، میزان شیوع افزایش چربیهای خون بود که در گروه مورد بیش از گروه شاهد گزارش شده، که این خود نیاز به انجام یک مطالعه جداگانه جهت بررسی دقیق علت آن را دارد. در مجموع می‌توان اذعان داشت که مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی خطر ابتلا به بیماری سنگ کیسه صفرا را افزایش نمی‌دهد. Vessey M (۱۹۹۴) و Thijs C (۱۹۹۳)، Parazzini F (۱۹۹۱) همگی در مجموع به این نتیجه رسیده‌اند که مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی عامل قابل توجهی در بروز سنگ کیسه صفرا علامت‌دار نمی‌باشد. با استفاده از نتایج این پژوهش می‌توان ادعا نمود نقش قرصهای ضدبارداری خوراکی به عنوان عامل مستعدکننده بروز بیماری سنگ کیسه صفرا علامت‌دار منتفی بوده و پزشکان می‌توانند این ترکیبات را بعنوان یکی از بهترین و مطمئن‌ترین روشهای پیشگیری از بارداری به خانمهایی که منع مصرف (بدلیل دیگر) ندارند، پیشنهاد کنند.

## منابع

- ۱- طب داخلی سیسیل، بیماریهای کبد، کیسه صفرا، مجاری صفراوی و پانکراس، ۲۱۲-۲۱۴.
- ۲- کابینگهام ویلیامز و دیگران، بارداری و زایمان ویلیامز، جلد سوم، ترجمه دکتر ملک منصور افسی، ۱۳۷۲، چاپ اول، مرکز نشر انتشارات.
- ۳- گروه مؤلفین سازمان جهانی بهداشت، تحقیق در سیستمهای بهداشتی، شیوه تهیه طرحهای تحقیقاتی برای حل معضلات بهداشتی. درمانی. گروه مترجمین معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی.
- ۴- نیرومندی، شیرین و لمبمان، مینو، قرصهای خوراکی، روش مؤثر در پیشگیری از بارداری، ۱۳۷۲، نوبت اول، نشر فردا.
- 5- RKR. Scragg et al. "Oral contraceptive, pregnancy and endogenous oestrogen in gallstone disease - a case control study", British Medical Journal Vol 228, 1984 June, p: 1795-1799.
- 6- Luigi Basso MD et al. "The study of cholelithiasis during pregnancy and its Relationship with age, parity, menarche, Breastfeeding, dysmenorrhea, oral contraception, and a maternal

مداخله‌گر از لیست متغیرها حذف شد. Francine Grodstein و همکاران (۱۹۹۴) (۸) گزارش کرده‌اند که خطر ابتلا به سنگ کیسه صفرا با افزایش BMI و افزایش وزن پس از ۱۸ سالگی بیشتر می‌شود و نتیجه گرفته‌اند که بالا بودن BMI، بزرگترین عامل خطر بین زنان جوان می‌باشد. با آنکه انتظار می‌رفت BMI در مبتلایان به سنگ کیسه صفرا بالاتر از حد متعارف باشد، در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

RKR Scagg (۱۹۸۴) (۵) معتقد است خطر ابتلای به بیماری سنگ کیسه صفرا با افزایش تعداد بارداری بخصوص در افراد جوان افزایش می‌یابد. این احتمال با افزایش سن اولین بارداری کاهش می‌یابد. Murray و همکاران (۱۹۹۳) (۷) تعداد بارداری را از عوامل مهم خطر برای ایجاد سنگ کیسه صفرا قلمداد می‌نمایند. در مطالعه ما تعداد حاملگی افراد مبتلا به سنگ صفرا علامت‌دار با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت.

F. Grodstein (۱۹۹۴) (۸) ارتباط اندکی بین مصرف قرص ضدبارداری خوراکی و بیماری سنگ کیسه صفرا علامت‌دار بدست آورده، اما این خطر در افرادی که حین مطالعه قرص مصرف کرده یا سابقه مصرف طولانی مدت داشته‌اند، افزایش متوسطی نشان داده است. Murray و همکاران (۱۹۹۳) (۷) نیز افزایش متوسط خطر بیماری را در مصرف‌کنندگان فعلی قرص (حین مطالعه) یافته‌اند. در این مطالعه شیوع مصرف، مدت مصرف و نوع قرص مصرفی در دو گروه شاهد و مورد اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. Luigi Bassi و همکاران (۱۹۹۲) معتقدند که وجود سابقه سنگ کیسه صفرا در مادر منجر به افزایش ریسک (Risk) بیماری در فرزندش می‌شود. عدم اختلاف دو گروه مورد و شاهد از بابت وجود سابقه خانوادگی سنگ کیسه صفرا مؤید نظرات قبلی دال بر فقدان اهمیت عامل ارث بعنوان عامل مهمی در بروز

history of cholelithiasis". Surg. Gynecol. Obstet, 1992 Vol 175, 175 p:41-46.

- 7- Murray et al. Cigarette smoking and parity as risk factors for the development of symptomatic gall bladder disease in women: Result of the Royal college of general Practitioner's oral contraception study" Gut. 1994. Vol 35, p: 107-111.
- 8- Francine Grodstein et al. A prospective study of symptomatic Gallstones in women: Relation with oral contraceptives and other Risk Factors. obstetrics and Gynecology 1994 Aug, Vol 84, p: 207-213.
- 9- Parazzini - F et al. Risks and benefits of the contraceptive pill Ann ostet Ginecol Med Parinat. 1991 Nov-Dec Vol 112 (6) p: 368-375.
- 10- Thijs C, Leffers P, et al. Oral contraceptive use and the

- occurrence of gallstone disease a case control study. Prev - Med. 1993 Jan, Vol 22 p: 122-131.
- 11- Vessey M et al. Oral contraceptive use and being gallbladder disease: Revisited. Contraception, 1994 Aug Vol 50(2) p: 167-173.
- 12- Green field et al. Surgery : Scientific principles and practice 1994 Lippincot.