

## روشهای پیشگیری از بارداری و ریسک فاکتورهای قلبی و عروقی در زنان تهرانی (مطالعه قند و لیپید تهران)

الهه عینی\*، پروین میرمیران\*\*، سیما اله وردیان\*\*\*، فریدون عزیزی\*\*\*\*

\* کارشناس ارشد مامانی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\* مربی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\* پزشک عمومی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\*\* استاد، رئیس مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### خلاصه

**سابقه و هدف:** مصرف قرصهای پیشگیری از بارداری بعنوان یکی از ریسک فاکتورهای بیماریهای قلبی - عروقی مطرح می‌باشد. هدف از این بررسی تعیین ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی در روشهای پیشگیری از بارداری در سال ۱۳۷۹ در بخشی از زنان تهرانی بوده است.

**مواد و روشها:** در این مطالعه مقطعی از ۱۵۰۰۵ جمعیت مورد بررسی در طرح ملی آینده‌نگر قند و لیپید تهران، ۲۴۸۰ زن ۱۵-۴۹ ساله همسر دار مورد بررسی قرار گرفتند. روشهای پیشگیری از بارداری شامل نوع روش (قرص، آی یودی، کاندوم، انزال منقطع، هیچ روش) توسط پرسشنامه اخذ گردید. فشارخون، قند، وزن، غلظت سرمی قند، کلسترول، تری‌گلیسیرید، HDL سرم و قندخون دو ساعته پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** در زنان مورد بررسی، ۴۸٪ از انزال منقطع، ۱۱٪ از قرص ضدبارداری، ۴٪ از کاندوم و ۵٪ از آی یو دی استفاده می‌کردند. ۳۲٪ هیچ روشی برای پیشگیری از بارداری نداشتند. کلسترول، تری‌گلیسیرید، HDL، LDL سرم در تمام روش‌های مورد نظر در محدوده طبیعی قرار داشت. در بین مصرف‌کنندگان قرص و کسانی که قرص مصرف نمی‌کردند، تفاوت در قند ناشتا، قندخون دو ساعته و HDL معنی‌دار بود ( $p < 0.01$ ).

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** اگر چه اختلاف معنی‌دار در سطح FBS سرم و قندخون دو ساعته و HDL مشاهده گردید ولی مقادیر فوق در محدوده طبیعی قرار داشتند. یافته‌های پژوهش نشان داد که مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری سبب افزایش ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی نمی‌گردد.

**واژگان کلیدی:** روشهای پیشگیری از بارداری، ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی، OCP.

### مقدمه

سیگار (۵). در ایران نیز شیوع بالای بیماریهای قلبی - عروقی و عوامل خطر ساز آن گزارش گردیده است (۶). از جمله عواملی که ممکن است بر روی بیماریهای قلبی - عروقی خطر ساز باشد، استفاده از برخی روشهای جلوگیری از بارداری است که در متابولیسم املاح، پروتئین، چربی و قند اثراتی را اعمال می‌نماید. مصرف قرصهای پیشگیری از

مستندات موجود دال بر شیوع بیماریهای قلبی به عنوان اولین علت مرگ و میر در جهان می‌باشد (۱-۳). سکنه‌های قلبی نیز عمدتاً ناشی از آترواسکلروز عروق کرونر است (۴). عوامل خطر ساز آترواسکلروز عبارتند از: چاقی، پرفشاری خون سیستولی و دیاستولی، هیپرلیپیدمی و مصرف

همراه می‌باشد. در یک مطالعه مقطعی از ۱۵۰۰۵ جمعیت مورد بررسی در طرح ملی آینده‌نگر قند و لیپید تهران، ۲۴۸۰ زن ۴۹-۱۵ ساله همسر دار مورد بررسی قرار گرفتند. روشهای پیشگیری از بارداری شامل نوع روش (قرص، آی یو دی، کاندوم، انزال منقطع، هیچ روش) توسط پرسشنامه اخذ گردید. فشارخون دو بار از بازوی راست پس از ۱۵ دقیقه استراحت در وضعیت طاق باز با استفاده از یک بازوبند استاندارد و یک مانومتر (استاندارد شده بوسیله انستیتو استاندارد تحقیقات صنعتی) گرفته شد. وزن بوسیله ترازوی SECA بدون کفش و جوراب با دقت  $\pm 100$  gr اندازه گیری شد. ترازوی اندازه گیری مرتباً بوسیله وزنه استاندارد پس از هر ده بار اندازه گیری استاندارد می‌گردید. قد بدون کفش در حالت ایستاده و مستقیم در حالیکه فرد به روبرو نگاه می‌کند و یک خط کش روی سرش عمود قرار داشت با دقت ۱ میلی‌متر اندازه گیری شد. BMI از تقسیم وزن به کیلوگرم برمجذور قد به مترمربع محاسبه گردید.

از کلیه افراد پس از ۱۴ ساعت ناشتا بودن، نمونه خون گرفته شد، سپس ۷۵ گرم گلوکز خوراندند شد و نمونه خون دوم ۲ ساعت پس از صرف گلوکز اخذ گردید. کلسترول و HDL بوسیله CHOD-PAP، تری‌گلیسرید بوسیله GPO-PAP (توسط کیت شرکت پارس آزمون ایران) اندازه گیری و LDL-C توسط فرمول فریدوالد محاسبه گردید. قندخون به روش آنزیماتیک GOD-PAP اندازه گیری و محدوده ۷۵-۱۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر طبیعی تلقی گردید. برای پردازش داده‌ها از نرم‌افزار SPSS استفاده شد. ANOVA و t-test برای آنالیز داده‌ها بکار گرفته شد.  $p < 0.05$  بعنوان p معنی دار تلقی گردید. نتایج افرادی که قرص مصرف می‌کنند با کسانی که آی یو دی، کاندوم و یا انزال منقطع دارند، مقایسه شد.

### یافته‌ها

از ۲۴۸۰ خانم مورد بررسی، ۴٪ از کاندوم، ۵٪ از آی‌یودی، ۱۱٪ از قرص و ۴۸٪ از انزوال منقطع برای پیشگیری استفاده می‌کردند. ۳۲٪ از نمونه‌ها هیچ روشی

بارداری می‌تواند سبب ایجاد لخته، افزایش فشارخون، آشکار شدن دیابت در افراد با زمینه دیابتی، افزایش وزن و تغییرات خلقی شود. مطالعات در سایر کشورها نشان دهنده اخبار متناقضی در خصوص اثر روشهای پیشگیری از بارداری در بیماریهای قلبی - عروقی است. برخی مطالعات نشان داده‌اند در کسانی که از قرصهای پیشگیری از بارداری استفاده می‌کنند خطر بروز ترومبوز عروقی افزایش می‌یابد (۷، ۸). در مطالعه دیگری تغییرات دیواره عروق و فعالیت پلاکتها را در مصرف‌کنندگان قرص با عوامل دیگری چون استعداد شخص مصرف‌کننده به ابتلا به بیماریهای قلبی - عروقی، ژنوتیپ افراد و رسوب ویتامین E در جدار عروق مرتبط دانسته‌اند (۹). در مطالعه دیگری در مصرف نورپلانت کاهش تری‌گلیسرید (TG)، HDL و در مصرف‌کنندگان دیپومدروکسی پروژسترون استات کاهش LDL، TG و افزایش FPG گزارش گردیده است (۱۰). در مطالعه آینده‌نگر قند و لیپید تهران عوامل خطر ساز بیماریهای قلبی - عروقی مورد بررسی قرار گرفته است. با عنایت به اینکه روشهای پیشگیری از بارداری می‌تواند سبب تغییراتی در عوامل خطر ساز بیماریهای قلبی - عروقی شود و با توجه به اینکه در کشور ما بررسی اندکی در خصوص عوامل خطر ساز این بیماریها با روشهای پیشگیری از بارداری انجام شده است، این بررسی با هدف تعیین وضعیت عوامل خطر ساز بیماریهای قلبی - عروقی در استفاده‌کنندگان از روشهای پیشگیری از بارداری در سال ۱۳۷۸ انجام شد.

### مواد و روشها

مطالعه آینده‌نگر قند و لیپید تهران یک مطالعه برای تعیین ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی در جمعیت شهری تهران می‌باشد که با هدف تغییر شیوه زندگی و پیشگیری از افزایش دیابت ملیتوس و دیس‌لیپیدمی طراحی گردیده است (۱۱، ۱۲). این مطالعه در دو فاز صورت می‌پذیرد. فاز اول مطالعه، یک مطالعه مقطعی برای تعیین شیوع بیماریهای قلبی - عروقی و ارزیابی ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی می‌باشد. فاز دوم مطالعه آینده‌نگر با پی‌گیری ۲۰ ساله

است. میانگین فشار سیستولیک و دیاستولیک، کلسترول، TG و LDL تفاوت معنی داری در دو گروه نشان نداد. تفاوت HDL، قند ناشتا و قند خون دو ساعته در بین دو گروه معنی دار بود ( $p < 0.01$ ). با اینکه تفاوت معنی داری در HDL، قندخون و قندخون دو ساعته وجود داشت ولی مقادیر در محدوده طبیعی قرار داشت.

جدول ۲: روشهای پیشگیری از بارداری در زنان مسردار ۱۵-۴۹ ساله در گروههای سنی مختلف

گروههای سنی	روشهای پیشگیری از بارداری			
	هیچ روش	قرص	آی یودی	کاندوم
۱۵-۱۹ (n=۳۴)	۲۲	۳	۰	۱
۲۰-۲۴ (n=۲۲۵)	۷۴	۳۴	۱۳	۹
۲۵-۲۹ (n=۴۰۰)	۹۸	۶۲	۳۶	۲۵
۳۰-۳۴ (n=۵۱۹)	۱۳۷	۷۲	۳۱	۲۱
۳۵-۳۹ (n=۵۰۹)	۱۴۴	۵۳	۲۴	۲۳
۴۰-۴۴ (n=۴۳۱)	۱۳۹	۲۵	۶	۱۸
۴۵-۴۹ (n=۳۶۲)	۱۵۴	۱۲	۴	۹
جمع	۷۹۹	۲۶۱	۱۱۴	۱۰۶

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار، ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی در زنان متأهل ۱۵-۴۹ ساله در مصرف و عدم مصرف قرص های ضد بارداری

متغیرها	مصرف قرص (n=۲۶۱)	عدم مصرف (n=۲۲۱۹)	P-value
فشار سیستولیک (mmHg)	۱۱۳±۱۴	۱۱۳±۱۳	NS
فشار دیاستولیک (mmHg)	۷۶±۱۰	۷۷±۹	NS
قند خون ناشتا (mg/dl)	۸۷±۱۴	۹۳±۲۶	<0.01
قند خون دو ساعته (mg/dl)	۱۱۸±۴۷	۱۱۲±۴۳	<0.02
کلسترول (mg/dl)	۲۰۳±۴۱	۲۰۲±۴۱	NS
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۳۸±۶۷	۱۵۱±۹۵	NS
HDL (mg/dl)	۴۳±۱۰	۴۴±۱۱	<0.03
LDL (mg/dl)	۹۳±۶۷	۹۵±۶۴	NS

NS: Not Significant

## بحث

در این مطالعه ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی در روشهای مختلف پیشگیری از بارداری در زنان تهرانی مورد بررسی قرار گرفت. براساس یافته های حاضر، ۱۱٪ زنان

برای پیشگیری از بارداری نداشتند. سطح تحصیلات افراد شرکت کننده در جدول یک نشان داده شده است.

جدول ۱: روشهای پیشگیری از بارداری در زنان متأهل ۱۵-۴۹ ساله بر حسب تحصیلات

تحصیلات	هیچ روش	قرص	آی یودی	کاندوم	انزال منقطع
سواد (n=۵۲)	۲۰	۵	۰	۲	۲۶
متر از ۶ سال (n=۴۹۷)	۱۸۷	۳۳	۱۵	۱۳	۲۴۹
۶-۱ سال (n=۱۷۰۱)	۵۱۸	۱۹۵	۸۹	۷۵	۸۲۵
شتر از ۱۲ سال (n=۲۲۸)	۷۴	۲۸	۱۰	۱۶	۱۰۰
مع	۷۹۹	۲۶۱	۱۱۴	۱۰۶	۱۲۰۰

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

کمترین درصد استفاده از قرص در زنان با تحصیلات کمتر از ۶ سال و بیشترین میزان استفاده از قرص در زنان با تحصیلات دانشگاهی می باشد. انزال منقطع بعنوان شایعترین روش استفاده در زنان مورد مطالعه می باشد. کمترین درصد از این روش در گروه زنان دانشگاهی و بیشترین درصد استفاده در زنان با تحصیلات کمتر از ۶ سال گزارش شد. درصد استفاده از روشها در گروه سنی مختلف در جدول ۲ نشان داده شده است. در بین زنان ۱۹-۱۵ ساله، هیچ موردی از استفاده از IUD مشاهده نگردید. استفاده از کاندوم در یک درصد و استفاده از قرص در ۳٪ زنان این گروه مشاهده گردید.

بالاترین درصد استفاده از قرص در گروه سنی ۲۹-۲۵ سال و ۴۹-۴۵ سال دیده شد. کمترین درصد استفاده از IUD در زنان ۴۴-۴۰ و ۴۹-۴۵ ساله به میزان یک درصد گزارش شد. در میان زنان مورد بررسی، ۱۱٪ کارمند و ۸۹٪ خانه دار بودند. در زنان کارمند روشهای مورد استفاده، قرص (۱۱٪)، آی یودی (۱٪)، کاندوم (۵٪) و انزال منقطع (۴۸٪) بود در حالیکه همین ارقام برای خانمهای خانه دار قرص (۱۰٪)، آی یودی (۵٪) و کاندوم (۴٪) گزارش شد.

مقایسه فشارخون، قند خون، قندخون دوساعته و چربی خون در افرادی که قرص ضد بارداری مصرف می کردند و آنها که استفاده نمی کردند، در جدول ۳ نشان داده شده

مطالعات قلبی می باشد و بنظر می رسد که میزان کم استروژن و پروژسترون موجود در قرص سبب تقلیل عوارض گردیده است (۳۱،۳۰). Thorneycroft در بررسی خود نشان داد که استفاده از قرص های Low-dose در زنان غیرسیگاری که بیماری زمینه ای ندارند، موجب افزایش ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی نمی گردد (۳۲). گزارش WHO نشان داده است که میزان مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی - عروقی در زنانی که از روشهای پیشگیری از بارداری استروئیدی استفاده می کردند و غیرسیگاری بوده و سابقه ای از بیماریهای زمینه ای قلبی - عروقی نداشتند، بسیار پائین می باشد (۳۳). نتایج مطالعات مختلف نشان داد که مصرف قرص های پیشگیری از بارداری موجب افزایش ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی نمی گردد. این در حالیست که اثر سایر عوامل مداخله گر مانند زمینه های ژنتیکی، عادت تغذیه ای، تغییرات مولکولی و بیوشیمیایی خون، سن بالای سی و پنج سال، دوران قبل از یائسگی و دوران نوجوانی ممکن است عامل افزایش ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی باشد (۱۴). فاکتورهای مختلفی در انتخاب روشهای پیشگیری از بارداری مؤثرند. مقبولیت استفاده از روشها در کشورهای مختلف متفاوت است و به پذیرش افراد و آگاهی جامعه و میزان رضایتمندی و سیاستهای ملی هر کشور مربوط می شود. قرصهای پیشگیری از بارداری به تنهایی ریسک فاکتورهای بیماریهای قلبی - عروقی را تغییر نمی دهند و می توان در زنانی که سابقه ای از بیماریهای زمینه ای ندارند، مورد استفاده قرار گیرند.

### سپاسگزاری

این پروژه تحقیقاتی از طریق طرح ملی تحقیقات شماره ۱۲۱ و با حمایت شورای پژوهشهای علمی کشور انجام یافته است.

همسردار از قرصهای پیشگیری از بارداری استفاده می کنند. غیر از HDL، FPG و 2hPG، ریسک فاکتورهای دیگر در مصرف قرص تغییر با اهمیتی نسبت به آنها که قرص مصرف نمی کنند، نمی یابند. طبق آمار گزارش طرح ملی سلامت در سال ۱۳۷۸، روش های پیشگیری از بارداری در کشور عبارتست از قرص (۲۰/۵٪)، IUD (۸/۶٪) و کاندوم (۶/۲٪) (۱۳). استفاده از قرص در کشورهای در حال توسعه در حال افزایش است (۱۴). ارتباط بین قرصهای پیشگیری و ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی در مطالعات مختلف بطور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. در زنان غیرسیگاری و زنانی که زمینه ای از پرفشاری خون و دیابت ندارند، افزایشی در ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی مشاهده نگردید (۱۸-۱۴).

در زنان سیگاری که قرصهای پیشگیری از بارداری مصرف می کنند، ریسک بیماریهای قلبی - عروقی افزایش یافته است که ممکن است این دو عامل با هم موجب افزایش ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی گردند (۱۹-۲۲). عامل سیگار در جامعه مورد مطالعه ما دارای اهمیت نیست زیرا کمتر از ۲٪ زنان جامعه TLGS، سیگاری هستند (۲۳).

تعدادی از مطالعات افزایش TG (۲۴)، HDL (۲۶،۲۴)، FBS (۹) و کاهش LDL (۲۵) را در مصرف قرص گزارش کرده اند، اما تعدادی از مطالعات تغییری را در HDL (۹)، LDL (۲۴) و TG (۲۷) مشاهده نموده اند. در پژوهش حاضر کاهش HDL در مصرف قرص مشاهده گردید.

نقش پروژسترون در کاهش TG و افزایش FPG دارای اهمیت است، با این حال در یک مطالعه اپیدمیولوژی که بر روی استفاده از قرص و میزان مرگ و میر در اثر بیماریهای قلبی - عروقی در زنان ۳۳-۴۴ ساله در سالهای ۸۰-۱۹۶۸ در انگلیس انجام شد، ارتباط معنی داری مشاهده نگردید (۲۸). در مطالعه مشابهی که در مدت ده سال بر روی زنان فنلاندی ۱۵-۳۹ ساله صورت گرفت، ریسک حوادث قلبی - عروقی در مصرف قرص در مطالعات اخیر کمتر از

## REFERENCES

- 1- Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concern, and opportunities. *N Eng J Med* 1997; 337: 1360-9.
- 2- Barrett-Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1848-53.
- 3- Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Role of lipids and lipoprotein fractions in atherogenesis: the Framingham Study. *Prog Lipid Res* 1981; 20: 339-48.
- 4- Beaglehole R. Cardiovascular disease in developing countries. *BMJ* 1993; 6: 306: 395.
- 5- McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation* 2001; 103(11): 1546-50.
- 6- Sarrafzadegan N, Najafian J. Priorities in cardiovascular prevention in Iran. *Iranian Heart J* 1998; 1(suppl 1): 131-6.
- 7- Farley TM, Meirik O, Poulter NR, Chang CL, Marmot MG. Oral contraceptives and thrombotic diseases: impact of new epidemiological studies. *Contraception* 1996; 54: 193-8.
- 8- Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptive and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception* 1998; 57: 291-301.
- 9- Diab KM, Zaki MM. Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CT-380A. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26: 17-26.
- 10- Winkler UH. Blood coagulation and oral contraceptives. A critical review. *Contraception* 1998; 57: 203-9.
- 11- Azizi F, Rahmani M, Ebrahimi H, et al. Tehran Lipid and Glucose Study: Rationale and Design. *CVD Prevention* 2000; 3: 242-47.
- ۱۲- عزیزی ف، رحمانی م، مجید م، امامی ح، میرمیران پ، حاجی پور ر. معرفی اهداف، روش اجرایی، ساختار بررسی قند و لیپید تهران. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران* ۱۳۷۹. سال دوم، شماره ۲، صفحات ۷۷ تا ۸۶.
- ۱۳- نوربالا ا، محمد ک. خلاصه گزارش طرح ملی سلامت و بیماری در ایران سال ۱۳۷۸. *مجله پژوهشی حکیم* ۱۳۷۹. سال ۳، شماره ۳، صفحات ۱۷۳ تا ۱۹۲.
- 14- Cerel-Suhl SL, Yeager BF. Update on oral contraceptive pills. *Am Fam Physician* 1999; 60(7): 2073-84.
- 15- Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, et al. Risk of vascular disease in women, smoking, oral contraceptive, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA* 1979; 242: 1150-4.
- 16- La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Risk factors for myocardial infarction in young women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 825-43.
- 17- Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *BMJ* 1989; 298: 165-8.
- 18- Thorogood M, Mann J, Murphy M, et al. Is oral contraceptive use still associated with an increased risk of fatal myocardial infarction? Report of a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1245-53.
- 19- Salonen JT. Oral contraceptives, smoking and risk of myocardial infarction in young women. A longitudinal population study in eastern Finland. *Acta Med Scand* 1982; 212: 141-4.
- 20- Shapiro S, Slone D, Rosenberg L, et al. Oral contraceptive use in relation to myocardial infarction. *Lancet* 1979; 1: 743-7.
- 21- Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, et al. Oral contraceptive use in relation to nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 59-66.
- 22- Rosenberg L, Palmer JR, Lesko SM, et al. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1009-16.

۲۳- عزیزی ف، رئیسزاده ف، صالحی پ، رحمانی م، امامی ح، قنبریان آ و همکاران. چاقی و استعمال دخانیات دو عامل تعیین کننده و تغییرپذیر سطح سرمی HDL در جمعیت شهری مطالعه قند و لیپید تهران. پژوهش در پزشکی ۱۳۷۹؛ سال ۲۴، شماره ۳، صفحات ۲۳۷ تا ۲۵۰.

- 24- Kuhl H, Marz W, Jung-Hoffmann C, Weber J, Siekmeier R, Gross W. Effect on lipid metabolism of a biphasic desogestrel-containing oral contraceptive: divergent changes in apolipoprotein B and E and transitory decrease in Lp (a) levels. *Contraception* 1993; 47: 69-83.
- 25- Karjalainen A, Heikkinen J, Savolainen MJ, Backstrom AC, Salinto M, Kesaniemi YA. Metabolic changes induced by peroral estrogen and transdermal oestradiol gel therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 38-43.
- 26- Winkler UH, Holscher T, Schulte H, Zierleyn JP, Collet W, Schindler AE. Ethinylestradiol 20 versus 30 micrograms combined with 150 micrograms desgestrel: a large comparative study of the effects of two low-dose oral contraceptive on the homeostatic system. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 265-71.
- 27- Kasule J, Mbizvo M, Makuyana D, Mosona D. Evaluation of a combined oral contraceptive pill in black Zimbabwean woman. *Cent Afr J Med* 1991; 37: 403-9.
- 28- Wisemen RA. Absence of correlation between oral contraceptive usage and cardiovascular mortality. *Int J Fertil* 1984; 29: 198-208.
- 29- Hirvonen E, Idanpaan Heikkila J. Cardiovascular death among women under 40 years of age using low-estrogen oral contraceptive and intrauterine devices in Finland from 1975 to 1984. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 281-4.
- 30- Thorogood M, Vessey MP. An epidemiological survey of cardiovascular disease in women taking oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 274-81.
- 31- Stergachis A. Epidemiology of the noncontraceptive effects of oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1165-70.
- 32- Thomeycroft IH. Oral contraceptive and myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 163: 1393-7.
- 33- Report of WHO Scientific Cardiovascular disease and steroid contraception 1998; NO: 877.