

بررسی ارتباط قرص های ضد بارداری خوراکی و سکنه مغزی ایسکمیک

دکتر داریوش سوادی اسکویی^۱، نیره امینی ثانی^۲، دکتر مازیار هاشمیلر^۳

چکیده

زمینه و هدف: با وجودی که استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی افزایش چشمگیری داشته است ولی هنوز خطر سکنه مغزی مرتبط با استفاده از آنها نا معلوم است. گزارش های موردی متعدد حاکی از رخداد آمبولی ریه و سکنه مغزی در زنان استفاده کننده از قرص های ضد بارداری است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین مصرف قرص های ضد بارداری و خطر سکنه مغزی ایسکمیک انجام شده است.

روش کار: با استفاده از یک مطالعه مورد شاهدی، زنان با تشخیص قطعی سکنه مغزی ایسکمیک بدون سابقه سکنه مغزی قبلی از بیمارستان علوی اردبیل انتخاب شدند. گروه شاهد که از نظر سنی با گروه مورد همسان شده بودند ($3 \pm$ سال) از سایر بخش های همان بیمارستان انتخاب شدند. با استفاده از پرسشنامه ای در خصوص مواجهه قبلی فرد با عوامل خطر مختلف شامل قرص های ضد بارداری و غیره اطلاعات شرکت کنندگان در مطالعه ثبت شد. داده ها پس از جمع آوری و با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲ و آزمون های آماری نظیر مجذور کای، رگرسیون چند متغیره و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برآورد خطر عوامل مورد نظر توسط شانس نسبی صورت گرفت.

یافته ها: کسانی که از قرص های ضد بارداری خوراکی استفاده می کردند، در مقایسه با کسانی که هرگز از آن استفاده نکرده بودند در خطر افزایش سکنه مغزی ایسکمیک بودند ($OR=5/4$ ، $95\% CI=1/1-5/3$) و پس از تطبیق برای عوامل خطر دیگر استروک شانس نسبی $2/7$ ($95\% CI=0/95-7/2$) با $p=0/05$ حاصل شد.

نتیجه گیری: با استناد به نتایج این مطالعه شواهد ضعیفی برای ارتباط بین سکنه مغزی ایسکمیک و استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی وجود دارد. مطالعات وسیع تری برای نشان دادن ارتباط خطر سکنه مغزی در خصوص استفاده قبلی و فعلی از این قرص ها مورد نیاز است.

واژه های کلیدی: سکنه مغزی ایسکمیک، قرص های ضد بارداری، عوامل خطر

۱- مؤلف مسئول: استاد یار نورولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
۲- مربی اپیدمیولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
۳- استاد یار نورولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

مقدمه

هنوز مدت زیادی از رواج قرص های ضد بارداری خوراکی (OCP)^۱ نگذشته بود که گزارش های موردی (Case Reports) حاکی از رخداد آمبولی ریوی و سکنه مغزی در زنان استفاده کننده از این قرص ها بود [۲۰۱].

اولین قرص های ضد بارداری رایج حاوی ۱۵۰ میکروگرم استروژن بود. مطالعات دهه ۱۹۶۰ و اوایل ۱۹۷۰ بر اساس فرمول ۸۰ تا ۱۰۰ میکروگرم استروژن بود، ولی قرص های ضد بارداری کنونی مقادیر کمتر از ۵۰ میکروگرم استروژن دارند. برخی مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط بین مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی و سکنه مغزی ایسکمیک را شرح داده اند. مطالعات اوایل دهه ۷۰ میلادی و قبل از آن مؤید ارتباط بین استفاده کنونی از قرص های ضد بارداری و افزایش خطر سکنه مغزی ایسکمیک و بیماری ترومبوآمبولیک عروقی بودند و نتایج بیشتر آنها نشان داد افزایش خطر سکنه مغزی ایسکمیک در افراد استفاده کننده کنونی از این قرص ها حدود سه برابر است [۳-۸].

سایر مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است نتایج متغیری را بهمراه داشته اند. برخی مطالعات هیچ خطر افزایشی معنی داری را برای سکنه مغزی ایسکمیک در رابطه با مصرف OCP های ترکیبی نیافتند [۹ و ۱۰]. همچنین مطالعه سیریتو^۲ و همکاران که در سال ۲۰۰۳ انتشار یافت نشان داد که استفاده کنونی از قرص های ضد بارداری با مقادیر کم استروژن با خطر افزایش سکنه مغزی ایسکمیک مرتبط نیست [۱۱].

برخی مطالعات نشان داده اند که خطر نسبی سکنه مغزی ایسکمیک در زنانی که به صورت نا مرتب از آن استفاده می کنند کمتر از زنانی است که اصلاً OCP مصرف نکرده اند [۱۲ و ۱۴].

مطالعه WHO و مطالعه مشترک سکنه مغزی در امریکا نشان دادند که خطر نسبی سکنه مغزی ایسکمیک در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری که پر فشاری خون داشتند بالاتر است [۱۳ و ۱۵].

گمان می رود که خطر سکنه مغزی ایسکمیک در رابطه با مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی در کسانی مطرح باشد که سایر عوامل خطر استروک را دارا هستند [۱۰ و ۱۵].

از آنجا که مصرف قرص های ضد بارداری بعنوان یکی از راه های مهم تنظیم خانواده در ایران مطرح است، مطالعه حاضر با هدف بررسی این ارتباط در زنان مبتلا به سکنه مغزی ایسکمیک انجام شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش مورد-شاهدی در نیمه دوم سال ۱۳۸۱ در اردبیل انجام شد. موارد شامل زنان مبتلا به سکنه مغزی ایسکمیک بار اول و بستری در بیمارستان علوی این شهر بود، گروه شاهد که از نظر سنی با اختلاف ± 3 سال با موارد همسان شده بودند از سایر بخش های بیمارستان نظیر چشم انتخاب شدند. دو پرستار آموزش دیده توسط پرسشنامه دارای ساختار، اطلاعات مورد نظر طرح را در فاصله زمانی مشابهی از موارد و شاهد ها با مصاحبه جمع آوری نمودند. اطلاعات پرسشنامه شامل مشخصات دموگرافیک مثل سن، تحصیلات، شغل، عوامل خطر عمده سکنه مغزی نظیر فشار خون بالا، دیابت، بیماری قلبی و سئوالاتی در خصوص مصرف قرص های ضد بارداری، دوره مصرف و نوع آن بود. چنانچه بیماری بسیار ناتوان بوده و توانایی پاسخ دهی نداشت از یکی از بستگان وی و در درجه اول همسر اطلاعات اخذ گردید. داده ها پس از جمع آوری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۲ و آزمون های آماری نظیر مجذور کای، رگرسیون چند متغیره و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار

سابقه پر فشاری خون وجود داشت، که از این میزان ۱۶ نفر (۴۳/۲٪) مربوط به گروه موردتتها ۲ نفر (۵/۴٪)

جدول ۱. سابقه مصرف قرص های ضد بارداری در دو گروه مورد و شاهد

عامل مورد نظر	موارد		شاهد ها	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سابقه مصرف OCP				
دارد	۲۴	۳۸/۷	۱۳	۲۱
ندارد	۳۸	۶۱/۳	۴۹	۷۹
نوع OCP مصرفی				
LD	۹	۳۷/۵	۸	۶۱/۵
HD	۳	۱۲/۵	۳	۲۳/۱
هر دو	۵	۲۸	۲	۱۲/۴
نامشخص	۷	۲۹/۲	۰	۰

مربوط به گروه شاهد بود و خطر سکنه مغزی ایسکمیک در افراد با سابقه پر فشاری خون و مصرف کنندگان OCP بالاتر از میزان خطر در گروه غیر مصرف کننده OCP بود (OR=۱۱ در مقابل OR=۸/۶). همچنین ۶ نفر از مصرف کنندگان OCP مبتلا به دیابت و ۹ نفر آنها بیماری قلبی داشتند که میزان خطر دیابت و بیماری قلبی در مصرف کنندگان OCP از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع عوامل خطر عمده سکنه مغزی ایسکمیک در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری خوراکی

عامل مورد نظر	موارد		شاهد ها	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
فشار خون بالا				
دارد	۱۶	۶۶/۷	۲	۱۵/۴
ندارد	۸	۳۳/۳	۱۱	۸۴/۶
دیابت				
دارد	۶	۲۵	۱	۷/۷
ندارد	۱۸	۷۵	۱۲	۹۲/۳
بیماری قلبی				
دارد	۹	۳۷/۵	۳	۲۳/۱
ندارد	۱۵	۶۲/۵	۱۰	۷۶/۹

گرفت و برآورد خطر عوامل مورد نظر توسط شانس نسبی صورت گرفت.

یافته ها

در طول جمع آوری داده ها ۷۲ بیمار مبتلا به سکنه مغزی ایسکمیک در بخش بستری شدند ولی بدلیل کافی نبودن اطلاعات برخی موارد بدلیل ناتوانی و عدم دسترسی به فردی که از سوابق وی دقیقاً مطلع باشد و یا به دلیل فوت فرد قبل از اخذ اطلاعات، ۶۲ مورد و بهمین تعداد شاهد وارد مرحله تجزیه و تحلیل شدند. اکثر آزمودنی ها خانه دار (۹۵٪) و بی سواد (۹۱/۶٪) بودند. میانگین سنی آنها ۶۰/۶ سال بود و ۳۳/۹٪ سن کمتر از ۵۵ سال داشتند.

جدول (۱) سوابق مربوط به قرص های ضد بارداری خوراکی را نشان می دهد. همانگونه که مشخص است ۲۴ نفر (۳۸/۷٪) از موارد سابقه مصرف OCP را ذکر نمودند در حالیکه این میزان در شاهد ها ۱۳ نفر (۲۱٪) بود. پس از بررسی آماری خطر سکنه مغزی ایسکمیک در رابطه با مصرف OCP برابر $OR = ۲/۴$ با $CI = ۱/۱ - ۵/۳$ حاصل شد. همچنین معلوم شد سابقه مصرف OCP در افراد بالای ۴۵ سال بیشتر است. از نظر نوع OCP مصرفی ۷ نفر از آزمودنی های گروه مورد از نوع OCP مصرفی مطلع نبودند. در کل آزمودنی هایی که نوع آن را می دانستند بیشتر از نوع LD استفاده کرده بودند. ۱۶/۲٪ از نوع HD و مابقی از هر دو استفاده نموده بودند. از نظر آماری رابطه معنی داری بین نوع OCP مصرفی و خطر سکنه مغزی حاصل نیامد. میانگین مدت مصرف OCP در گروه مورد ۷/۵ سال و در گروه شاهد ۵ سال بود که اختلاف معنی داری با هم نداشت.

در بررسی عوامل خطر عمده سکنه مغزی در مصرف کنندگان OCP معلوم شد که در ۱۸ نفر (۴۸/۶٪)

پس از تطبیق عوامل خطر عمده سکنه مغزی نظیر فشار خون بالا، دیابت و بیماری قلبی اندازه خطر در ارتباط با مصرف قرص های ضد بارداری $OR=2/7$ (CI= $0/95-7/2$) با $p=0/05$ حاصل شد.

بحث

مطالعات متعددی به ارتباط بین مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی حاوی استروژن نسبتاً بالا و خطر بالاتر سکنه مغزی ایسکمیک و ترومبومبولی وریدی دست یافتند [۳، ۴، ۱۰، ۱۶].

زنانی که در معرض بیماری عروقی قرار دارند در صورت استفاده از OCP با خطر بالاتر ابتلاء به این بیماری همراه هستند [۱۷-۱۹]. قرص های ضد بارداری خوراکی دهه های ۶۰ و اوایل ۷۰ میلادی حاوی ۱۰۰-۸۰ میکروگرم استروژن بودند. ولی اکنون قرص های رایج مورد استفاده مقادیر استروژن کمتر از ۵۰ میکروگرم دارند. در مطالعه حاضر محدودیت سنی برای آزمودنی ها قایل نشده و بنابراین نوع OCP مصرفی شامل هر دو نوع بود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سابقه مصرف OCP و افزایش خطر سکنه مغزی ایسکمیک با شانس نسبی به میزان ۲/۴ همراه است، که پس از تطبیق برای عوامل خطر عمده سکنه مغزی مانند فشار خون بالا، بیماری قلبی، دیابت و سیگار $OR=2/7$ حاصل آمد و $p=0/05$ را به همراه داشت.

در مطالعه مورد شاهدهی که توسط لیدگارد^۱ در دانمارک انجام شد شانس نسبی ۱/۸ در مصرف کنندگان کنونی OCP های LD برای حملات ترومبومبولیک بدست آمد [۱۴].

پتیتی^۲ و همکاران با بررسی ۴۰۸ زن ۱۴-۴۴ ساله مبتلا به انواع سکنه مغزی و مقایسه آنها با گروه شاهد نشان دادند که شانس نسبی برای سکنه مغزی ایسکمیک در زنان مصرف کننده OCP که بطور منقطع از آن

استفاده کرده بودند ۱/۸ اوبرای سکنه مغزی همورائیک ۱/۱۴ بود که این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود [۱۲]. در مطالعه فوق تنها قرص های LD مد نظر بود ولی در مطالعه حاضر نوع OCP شامل HD و LD بوده است و گر چه بین نوع OCP مصرفی و سکنه مغزی ایسکمیک رابطه معنی داری حاصل نشد اما معلوم شد که زنانی که سابقه مصرف HD را گزارش کردند بیش از ۴۵ سال سن داشتند.

بیشتر مطالعات دهه ۶۰ و ۷۰ میلادی به ارتباط بین مصرف کنونی OCP و سکنه مغزی ایسکمیک دست یافته و خطر آن را در مقایسه با کسانی که آن را مصرف نمی کنند حدود ۳ برابر نشان دادند [۳-۸].

در مطالعه WHO و یک مطالعه در آمریکا در دهه ۷۰ میلادی که گروه مطالعات سکنه مغزی در زنان انجام داد، مشخص شد که سابقه فشار خون بالا خطر سکنه مغزی ایسکمیک را در مصرف کنندگان OCP افزایش می دهد که این خطر نسبی در مطالعه WHO تا ۱۴/۵ نیز گزارش گردید [۱۳ و ۱۵]. در مطالعه حاضر در مصرف کنندگان OCP $OR=11$ (CI= $1/95-6/1$) در رابطه با فشارخون بالا بدست آمد که این مقدار در زنانی که OCP مصرف نمی کردند (CI= $3/26-22/8$) $OR=8/6$ بود. البته باید در نظر داشت که اکثریت آزمودنی های تحت درمان با فشار خون بالا، بالاتر از ۴۵ سال سن داشتند و نیز اکثر مصرف کنندگان OCP نیز در همین گروه سنی قرار داشتند.

در این گروه (CI= $1/1-6/4$) $OR=2/6$ در ارتباط بین مصرف قرص های ضد بارداری و بیماری بود. از ۲۴ نفر مصرف کننده OCP در گروه مورد، ۱۹ نفر و از ۱۳ نفر گروه شاهد ۹ نفر بیش از ۴۵ سال سن داشتند. مدت استفاده از OCP نیز در مطالعات مختلفی بررسی شده و بسیاری در مورد مدت استفاده از OCP و خطر سکنه مغزی ایسکمیک در مصرف کنندگان گذشته OCP به رابطه ای دست نیافتند [۹ و ۱۰]. در

- 3- Inman WH, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *Br Med J*. 1968 Apr; 2(599): 193-9.
- 4- Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J*. 1968 Apr; 2(599): 199-205.
- 5- Startwell PE, Masi AT, Arthes FG, Greene GR, Smith HE. Thromboembolic and oral contraceptives: an epidemiological case-control study. *Am J Epidemiol*. 1969; 90(5): 365-80.
- 6- Oral contraceptive and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumors: report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Lancet*. 1973; 1: 1399-404.
- 7- Sartwell PE. Oral contraceptives and thromboembolism: a further report. *Am J Epidemiol*. 1971 Sep; 94(3): 192-201.
- 8- Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. *N Engl J Med*. 1973; 188: 228-871.
- 9- Vessey MP, Lawless M, Yeates D. Oral contraceptives and nonfatal stroke in healthy young women. *Annals of Internal Med*. 1989; (88): 56-60.
- 10- Hannaford PC, Croft PR, Kay CR. Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke*. 1994 May; 25(5): 935-42.
- 11- Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA, et al. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study Group. *Stroke*. 2003 Jul; 34(7): 1575-80.
- 12- Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf SH, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1996 Jul; 335(1): 8-15.
- 13- WHO Collaborative Study of Cardiovascular Diseases and Steroidal Hormone Contraception. Ischemic stroke and

حالیکه برخی خطر نسبی کمتری را در مصرف کنندگان OCP در مقایسه با زنانی که هرگز از OCP استفاده نکرده بودند یافتند [۱۴ و ۱۵].

در مطالعه حاضر میانگین مدت استفاده از OCP در گروه مورد ۷/۵ سال و در گروه شاهد ۵ سال بود که اختلاف معنی داری را نشان داد ($p < 0.05$).

برخی مطالعات اثر متقابل سیگار را با مصرف OCP در سکنه مغزی ایسکمیک نشان دادند [۱۵، ۱۷ و ۱۸]. در مطالعه حاضر ارتباط مصرف سیگار با سکنه مغزی ایسکمیک در مصرف کنندگان OCP معنی دار نبود.

مزایای چندی در رابطه با مصرف قرص های ضدبارداری خوراکی معلوم شده است که مهمترین آنها پیشگیری از بارداری است. مطالعات مختلفی بر روی استفاده از OCP و خطر سکنه مغزی ایسکمیک صورت گرفته است که برخی از آنها استفاده کنونی از OCP را با افزایش خطر استروک همراه داشته اند. هر چند نتایج مطالعه حاضر ارتباط بین مصرف OCP و سکنه مغزی را نشان داد اما محدودیت هایی در جهت مشخص نمودن استفاده کنونی OCP داشت، پیشنهاد می شود مطالعات بعدی در گروه سنی کمتر از ۴۵ سال و با تمرکز بر استفاده کنندگان کنونی OCP انجام پذیرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات معاونت و مدیریت محترم پژوهشی دانشگاه که انجام این طرح را در قالب یک طرح تحقیقاتی میسر ساخته اند تشکر و قدردانی می گردد. همچنین از زحمات آقای دکتر سید مرتضی شمشیرگران که در تهیه این مقاله و ویرایش آن ما را یاری دادند سپاسگزاریم.

منابع

- 1-Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961; 2: 1146-47.
- 2-Lorentz IT. Parietal lesion and Enovid. *BMJ*. 1962; 2: 1191.

combined oral contraceptives: vests of an International Multicenter case-control study. *Lancet*. 1996; 348: 498-505.

14- Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ*. 1993 Apr; 306 (6883): 956-63.

15- Collaborative Group for the Study of stroke in young women. Oral contraceptives and stroke in young women: associated risk factors. *J Am Med Assoc*. 1975 Feb; 231(7): 718-22.

16- Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J*. 1970 Apr; 2(703): 203-9.

17- Mann JI, Vessey MP, Thorogood M, Doll SR. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Br Med J*. 1975 May; 2(5965): 241-5.

18- Mann JI, Inman WH. Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *Br Med J*. 1975 May; 2(5965): 245-8.

19- Ory HW. Association between oral contraceptives and myocardial infarction: a review. *J Am Med Assoc*. 1977 June; 237(24): 2619-22.