

# بررسی تغییرات سرمی روی و مس در مصرف‌کنندگان قرص ضدبارداری خوراکی LD

دکتر حمیدرضا صادق‌پور رودسری، دانشیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران  
دکتر محسن وثوق، استادیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران  
دکتر مریم میرنوری لنگرودی، دکتر داروساز

## Evaluation of the Zinc and Copper Content in Women's Serum Who are Taking LD ABSTRACT

Due to the important role of the trace elements (i.e. zinc and copper) in the biochemical processes of body and the effects of exogenous and endogenous hormones in distribution, absorption and excretion of these elements, We decided to determine the rate of the zinc and Copper content of serum in women taking (LD) OCPs.

our finding indicates that the rate of the zinc content decreased significantly ( $P < 0.001$ ), whereas the copper content of women serum during this period showed a significant increase ( $P < 0.001$ ).

In regard to previous months, the process of increasing were lasting for six months. Therefore, we would like to suggest that the serum content of these two elements should be monitored during the period of medication with OCPs, to avoid the deleterious effect of fluctuation rates of these elements in serum.

**Key Words:** Copper; Zinc; LD Oral Contraceptive Pills

## چکیده

واژه‌های کلیدی: مس، روی، قرص ضدبارداری خوراکی LD

### مقدمه

با توجه به رشد روزافزون جمعیت در سالهای اخیر و برنامه‌های مختلف دولتها در کنترل موالید انتظار می‌رود جمعیت جهان در سال ۲۱۰۰ به حد ثابت ۱۰ الی ۱۱ میلیارد تن برسد. حدود ۹۵٪ این رشد در کشورهای در حال توسعه رخ خواهد داد و بدین ترتیب در سال ۲۱۰۰ سهم جمعیت کشورهای پیشرفته در جهان از ۲۵٪ فعلی به ۱۳٪ کاهش خواهد یافت. ۳۵٪ کل زنان متأهل جهان در سنین باروری از روشهای ضدبارداری استفاده می‌کنند. گرچه تفاوت‌های منطقه‌ای قابل توجهی در استفاده از انواع روشها وجود دارد (۱)، ولی در حال حاضر از قرصهای خوراکی بیش از هر روش

با توجه به نقش مهم عناصر کمیاب از جمله روی و مس در اعمال بیوشیمیایی بدن و اثراتی که هورمونهای آگروژن و آندوژن بر توزیع، جذب و دفع این عناصر دارند بر آن شدیم تا اثر داروی خوراکی پیشگیری از حاملگی نوع LD را در میان خانمها که مورد مصرف زیادی دارد بر غلظت سرمی روی و مس مورد بررسی قرار دهیم. یافته‌های این پژوهش نشان داد که غلظت سرمی روی در مصرف‌کنندگان قرص LD پس از سه ماه بطور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0/001$ )، در حالیکه غلظت سرمی مس در همین مدت افزایش داشت ( $P < 0/001$ ) و این افزایش تا ۶ ماه مصرف نسبت به ماه قبل نیز تداوم داشت. لذا پیشنهاد می‌شود که تغییرات غلظت سرمی این دو عنصر در مصرف‌کنندگان قرصهای LD بطور مرتب مورد توجه و بررسی قرار گیرند تا از بروز عوارض ناشی از تغییرات آنها جلوگیری بعمل آید.

دیگری استفاده می‌شود.

ترکیبی مورد استفاده قرار می‌گیرند. وجود نظرات متناقض در رابطه با اثر این داروها بر غلظت پلاسمایی عناصر فوق ما را بر آن داشت تا به تحقیق در رابطه با اثر قرص ضدبارداری خوراکی با مقادیر کم استروژن (LD) بپردازیم. این دارو بیشترین مصرف را در میان قرصهای خوراکی ضدبارداری داشته و دارای ۰/۰۳ میلی‌گرم اتینیل استرادیول و ۰/۱۵ میلی‌گرم لوونورژسترول می‌باشد.

## روش و مواد

در این بررسی از ۷۰ زن سالم ۱۹-۳۶ ساله که بطور تصادفی انتخاب شده بودند نمونه سرمی تهیه شد. از این تعداد ۳۰ نفر بعنوان شاهد (بدون مصرف قرص ضدبارداری حداقل به مدت ۲ سال) و ۴۰ نفر مصرف‌کننده قرص LD بودند. گروه مصرف‌کننده قرص LD تحت یک مطالعه آینده‌نگر بمدت ۱۲-۳ ماه قرار گرفتند و از آنها در ماههای سوم، ششم و دوازدهم مصرف، نمونه سرم تهیه گردید.

کلیه زنان تحت بررسی اعم از گروه کنترل و مصرف‌کننده قرص از شرایط زیر برخوردار بودند:

هیچیک سیگاری نبودند، بیماری خاصی نداشته و دارویی غیر از LD مصرف نمی‌کردند. همچنین سابقه سقط و یا فشار خون نداشته، در دوران شیردهی نبوده و سیکل ماهانه آنها منظم بود. از افراد دو گروه بین روزهای ۲۶-۲۱ سیکل قاعدگی نمونه خون گرفته شد.

برای اندازه‌گیری غلظت مس و روی سرم از دستگاه جذب نوری شعله Varian مدل ۱۴۷۵ ساخت کشور استرالیا استفاده گردید.

## محاسبات آماری

جهت تجزیه و تحلیل آماری میانگین غلظت سرمی روی، مس و نسبت  $\frac{مس}{روی}$  بین گروه کنترل و مصرف‌کنندگان LD از آزمون Unpaired t-test استفاده گردید و جهت بررسی اختلاف میانگین غلظت سرمی روی و مس در سه گروه (۳ ماه، ۶ ماه و ۱۲ ماه) از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد.

## نتایج

در این بررسی غلظت سرمی روی و مس در ۴۰ نفر خانمهایی که قرص پیشگیری از حاملگی نوع LD مصرف کرده بودند

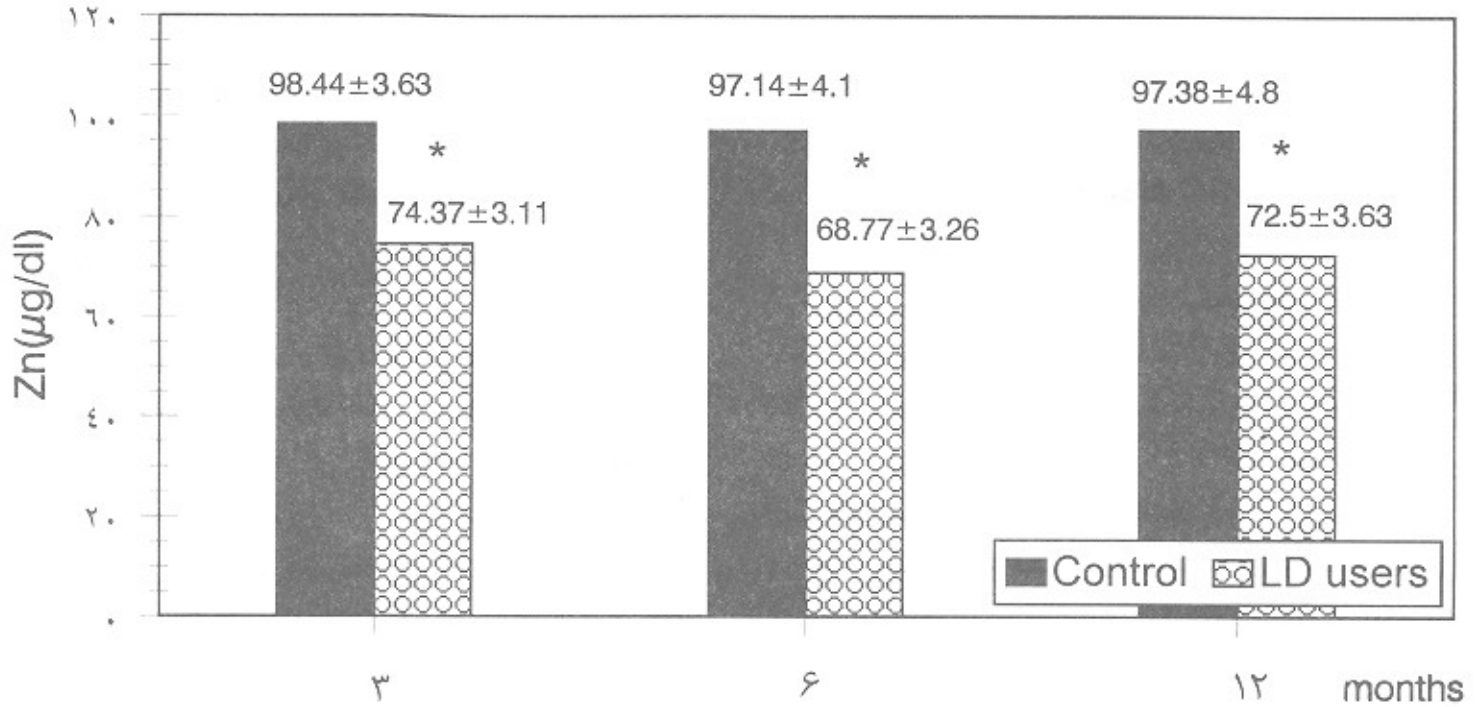
روی و مس به عنوان دو عنصر کمیاب ضروری عملکردهای بیوشیمیایی مختلفی را در انسان دارا می‌باشند، بطوری که کمبود و یا افزایش آنها می‌تواند سبب ظهور اثرات مختلفی در بدن شود. روی جزء فلزی آنزیمهای مهمی نظیر سیتوکروم اکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز، آلکالین فسفاتاز، الکل دهیدروژناز و آنزیمهای گوارشی را تشکیل می‌دهد (۲). همچنین در تنظیم فعالیت آنزیمهای DNA پلیمراز، RNA پلیمراز، تیمیدین کیناز و ریبونوکلاز دخیل بوده و در فعالیتهای ایمنی نیز بازی نقش مهمی را می‌کند.

کمبود این عنصر سبب ایجاد تغییراتی نظیر بشورات اگزمایی در پوست اندامها، تأخیر در رشد، آتروفی بیضه‌ها، هپاتواسپلنومگالی و از دست دادن حس چشائی می‌گردد (۳). مس هم به عنوان یک عنصر کمیاب ضروری برای انسان و حیوانات طبقه‌بندی شده است. بدن یک فرد بالغ طبیعی حدود ۸۰ میلی‌گرم مس دارد که در مقایسه با مقدار روی که تقریباً حدود یک گرم تخمین زده می‌شود، مقدار نسبتاً کمی است. مس در پلاسما به دو شکل دیده می‌شود، قسمتی از آن اتصال محکم به سروزولوپلاسمین دارد که حدود ۹۰٪ کل مقدار مس پلاسما را تشکیل می‌دهد و قسمت دیگر با اتصال سست به سایر پروتئینهای پلاسما که عمدتاً آلبومین می‌باشد متصل می‌شود (۲). مس جهت اتصال به آلبومین با روی رقابت می‌کند و در نتیجه تغییر در مقادیر هر یک بر روی دیگری تأثیر متقابل می‌گذارد. مس قسمتی از آنزیم سوپراکسید دیسموتاز گلوبولهای قرمز می‌باشد. همچنین جزئی از آنزیم تیروزیناز را تشکیل می‌دهد که در تبدیل تیروزین به دوپا و در نهایت تولید ملانین نقش عمده‌ای را ایفا می‌کند (۴). بعلاوه مس بر روی رها شدن هورمونهای آزادکننده گونادوتروپین‌ها (GnRH) از هیپوتالاموس مؤثر بوده و به صورت مجتمع با پروستاگلاندین (CUPGE2)، آزاد شدن GnRH را افزایش می‌دهد (۵). کاهش غلظت سرمی مس ممکن است آثار مخرب و نامساعدی روی بر سیستم خونساز بدن داشته باشد (۶). بیماری ویلسون که یک بیماری ارثی و ناشی از اختلال در متابولیسم مس است با تجمع مس در کبد و بخشهایی از سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. در این بیماری غلظت پلاسمایی سروزولوپلاسمین و در نتیجه غلظت پلاسمایی مس کاهش می‌یابد (۷). هورمونها (اگزوزن یا آندوزن) میزان توزیع، جذب و دفع این عناصر را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۸) و استروژنها و پروژستینهای سنتتیک در تهیه انواع داروهای ضدبارداری خوراکی

غلظت سرمی روی در مصرف کنندگان قرص LD نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است ( $P < 0.001$ ، نمودار ۱). در حالیکه غلظت سرمی مس در همین گروه نسبت به گروه

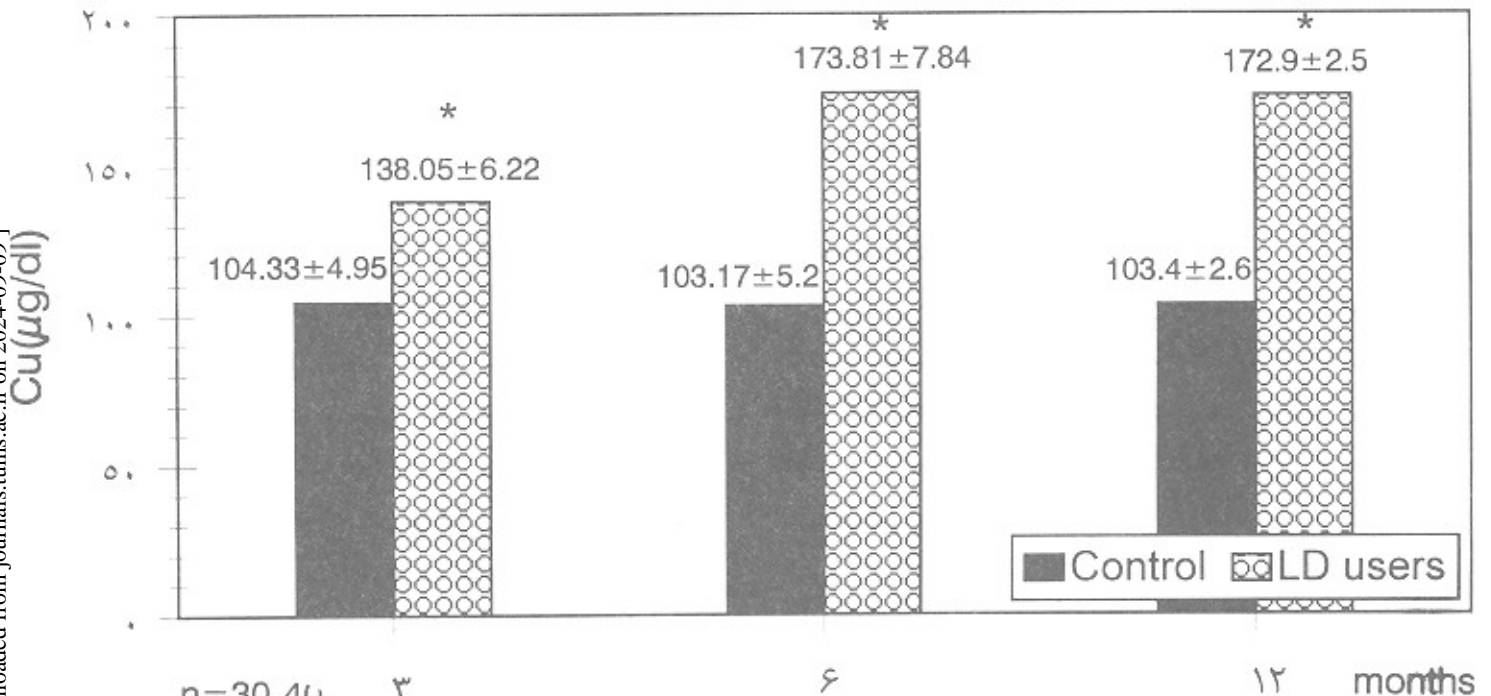
اندازه گیری و با ۳۰ نفر از افراد دیگر بعنوان شاهد (که از نظر  $BMI = \frac{H(K2)}{W(K2)}$  (BMI) Body Mass index برابر با گروه تحت آزمایش مشابه بودند) مقایسه گردید. نتایج بررسی نشان داد که

نمودار ۱- غلظت سرمی روی در مصرف کنندگان قرص ال دی و گروه کنترل



n=30-40  
Mean ± SEM  
P<0.001 \*

نمودار ۲- غلظت سرمی مس در مصرف کنندگان قرص LD و گروه کنترل

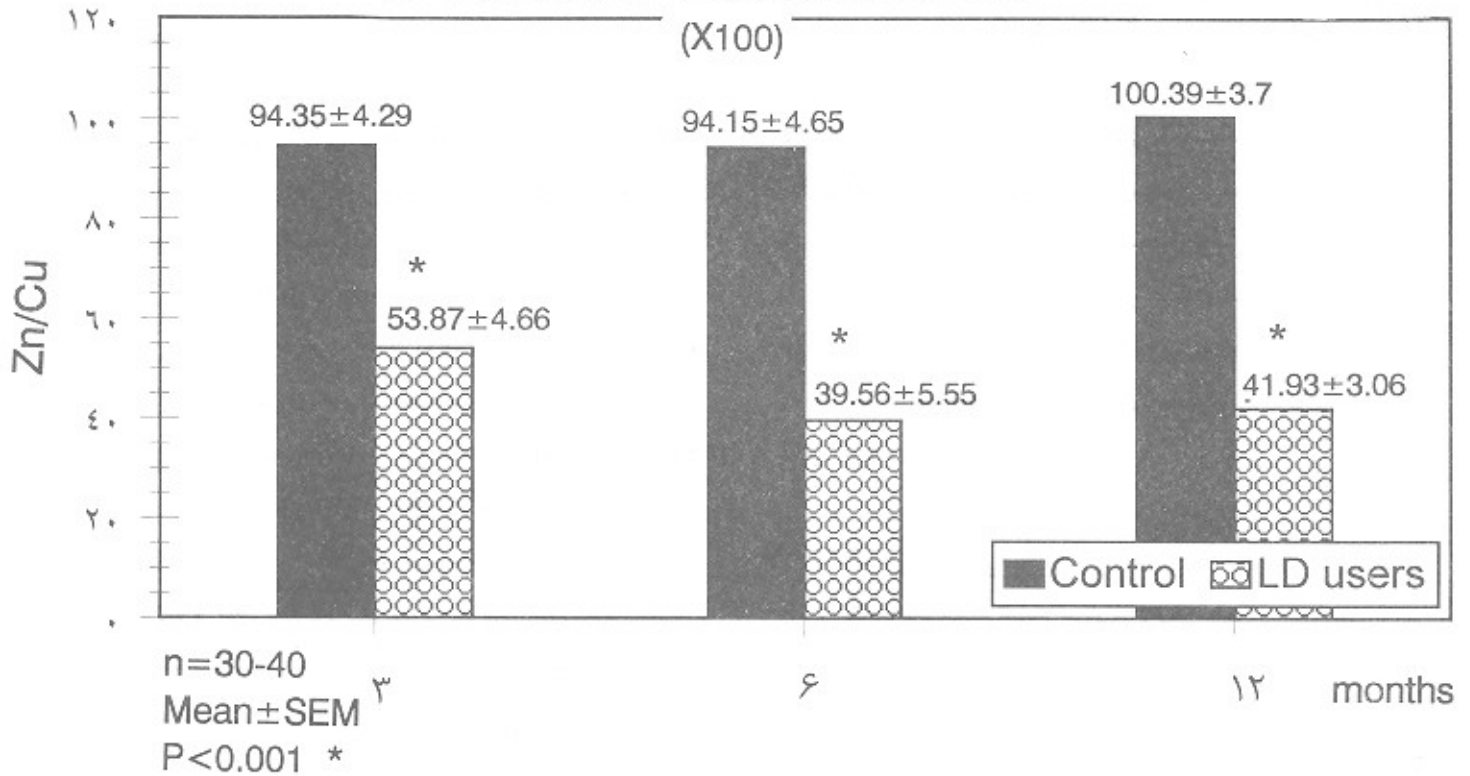


n=30-40  
Mean ± SEM  
P<0.001 \*

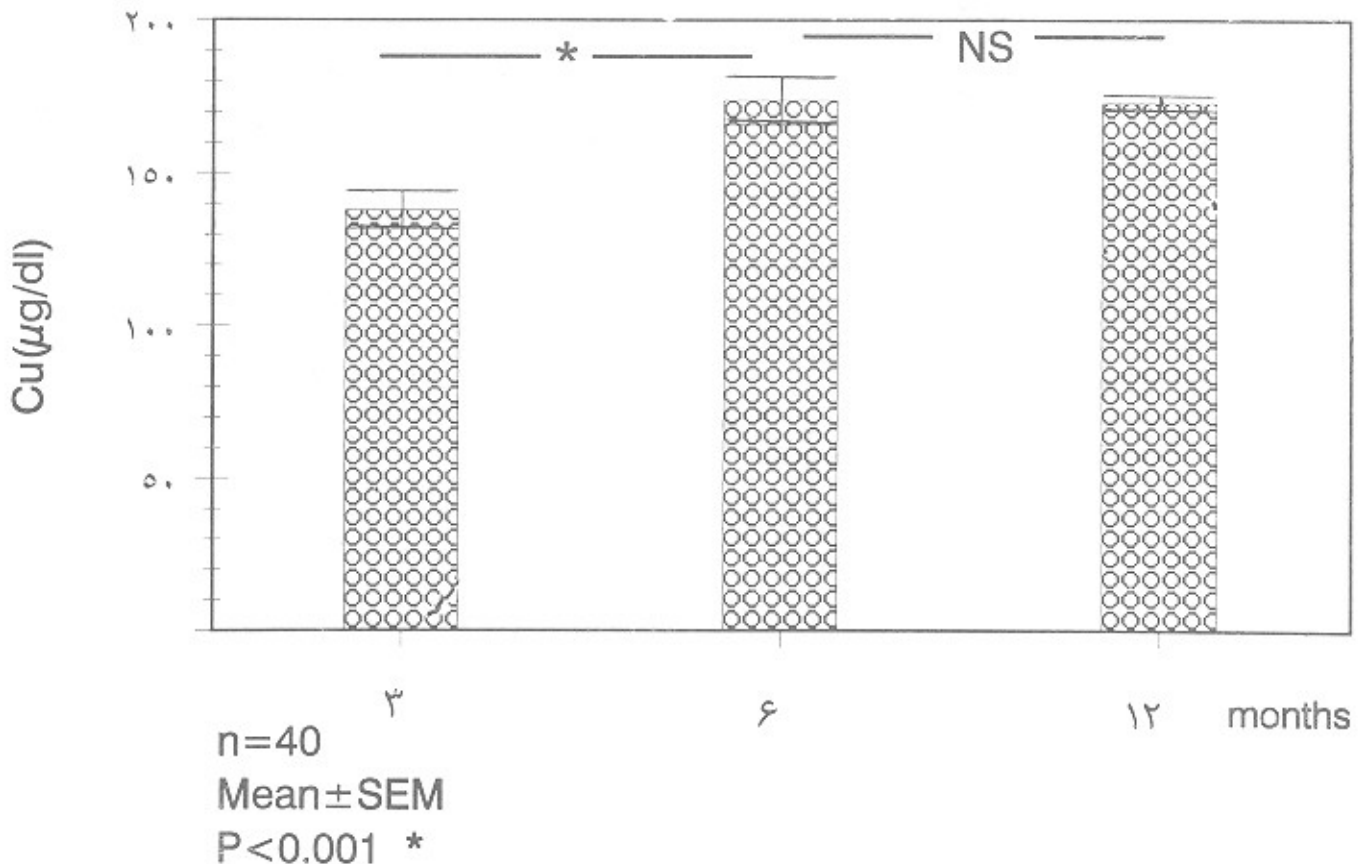
گروه پس از ۶ ماه مصرف قرص در مقایسه با گروه مصرف‌کنندگان به مدت ۳ ماه، با  $P < 0/001$  افزایش ولی بین گروه مصرف‌کننده به مدت ۶ ماه با مصرف‌کنندگان به مدت ۱۲ ماه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۴).

شاهد افزایش نشان داد. ( $P < 0/001$ ، نمودار ۲). نسبت سرمی مس نیز با  $P < 0/001$  کاهش یافته بود. مقایسه غلظت سرمی مس در گروه مصرف‌کننده قرص بعد از ۳، ۶ و ۱۲ ماه، اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (نمودار ۳). غلظت سرمی مس در همین

نمودار ۳- نسبت سرمی روی به مس در مصرف‌کنندگان قرص LD و گروه کنترل



نمودار ۴- غلظت سرمی مس در مصرف‌کنندگان قرص LD طی یکسال



## بحث

پروتئین در کبد افزایش می‌یابد. این امر می‌تواند علت افزایش سطح سرمی مس باشد.

با توجه به روند سریع رشد جمعیت در جهان مصرف قرصهای خوراکی پیشگیری از حاملگی در حال افزایش است، بطوری که امروزه تخمین زده می‌شود حدود ۶۰ میلیون زن در دنیا از این روش استفاده می‌کنند.

از سال ۱۹۶۵ گزارشات متفاوتی در رابطه با تغییرات سطح پلاسمایی مس و روی ناشی از مصرف این قرصها منتشر شده است. از آنجایی که این دو عنصر برای اعمال اثر تعدادی از آنزیمهای مهم بدن ضروری می‌باشند، لذا تغییر غلظت آنها در جهت بالاتر یا پائین تر از حد نرمال قابل توجه می‌باشد.

در این مطالعه اثر قرص LD بر روی تغییرات سرمی روی و مس از ۱۲-۳ ماه پس از مصرف مورد بررسی قرار گرفته است. بر طبق نتایج حاصله پس از گذشت سه ماه از مصرف قرص LD، غلظت روی سرم کاهش یافته در صورتی که میزان مس افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد که بنظر می‌رسد به دلایل زیر باشد:

۱- ۹۰٪ از مس موجود در پلازما به پروتئینی به نام سروتوپلاسمین متصل می‌گردد (۲). در جریان افزایش استروژن (حاملگی، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی) تولید این

۲- ۸۰٪ از روی موجود در سرم به آلبومین متصل می‌گردد. کاهش غلظت این پروتئین در اثر مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی توسط تعدادی از محققین گزارش شده است (۹، ۱۰). بنابراین احتمال دارد که کاهش مقدار آلبومین منجر به کاهش غلظت سرمی روی شده و یا استروئیدها میل ترکیبی روی به آلبومین را تغییر داده و از این طریق موجب کاهش غلظت سرمی آن گردند. این امکان هم وجود دارد که توزیع نامناسب روی سبب افزایش غلظت آن در اریتروسیتها و در نتیجه کاهش سطح سرمی آن گردد.

بنابراین پیشنهاد می‌شود ضمن انجام مطالعه آینده‌نگر و طولانی‌تر از ۱۲ ماه، موارد مطرح شده مورد بررسی دقیق قرار گرفته و غلظت عناصر فوق بطور مرتب در مصرف‌کنندگان قرص LD کنترل گردد.

## تشکر و قدردانی

از همکاران محترم واحد کامپیوتر سرکار خانم فریده الماسی و خانم شیخ‌زاده که در انجام کارهای آماری و نایب مقاله همکاری صمیمانه داشته‌اند تشکر می‌شود.

## منابع

- اسپیروف (۱۹۹۴) آندوکرینولوژی بالینی زنان و زایمان، ترجمه دکتر ملک منصور افندی. دکتر صادق میرزاده و دکتر رامین اششاقی.
- Hambridge KM, walravens PA, Prasad AS. (1979). Trace elements in human health and disease. London, Academic press. (pp 23-28).
- Prasad A.S (1991). Discovery of huan zinc deficiency and studies in on experimental huan model: Am. J. Clin. Nutr. 53; 703.
- Champion RH, Burton JL., et al. (1992). Textbook of dermatology 5th ed. Oxford Blackwell, pp 570-571, 2372-2377.
- Barnea A, cho G, Colombani - Vidal . (1985). A role for extracellular copper in modulating PGE2 stimulation of the release of GnRH from MEA explant. Endocrinology 117-415.
- Shenkin A. (1990). Trace element and vitamin deficiency, Medicine international 3397-3398.
- Andreoli TE carpeter CCJ, et al. (1990). CBeil, Essentials of medicine. 2nd ed. Philadelphia, WB saunders Co. p 436.
- Beaker, kennelth L. (1990). principles and practiced of Endocrinology and methabolism p: 61-97.
- Altken J.N. (1973). plasma zinc in pre and post enopausal women its relationsip to oestrogen therapy. Clin Science. 35; P: 191-94.
- Prasad A.S. 91975). zinc deficiency in sicklecell disease. Clin chem. 21, 582-7.