

## عوارض روانی داروهای ضد آبتنی

و چند نکته در باره استفاده از این داروها

دکتر غلامرضا بهرامی \* دکتر ه. داویدیان \*\*

### مقدمه

یکی از وسائل جلوگیری از بارداری که امروزه در برنامه های بهداشت و تنظیم خانواده بیشتر از طرق دیگر توصیه شده و روز بروز هم بیشتر مورد استفاده قرار میگیرد انواع قرصهای ضد بارداری است .

مثلاً اگر فقط کشور آمریکا را در نظر بگیریم ، در حالیکه در سال ۱۹۶۱ فقط ۴۰۰۰۰ نفر زن برای جلوگیری از آبتنی قرص مصرف میکردند ظرف ۴ سال یعنی تا سال ۱۹۶۵ عده مصرف کنندگان قرص در آنجا به ۵۰۰۰۰۰ نفر رسیده است و میتوان تخمین زد اگر وضع به همین ترتیب پیش رود و وسیله پیشگیری مطمئن تر و راحت تر تا سال ۱۹۸۰ پیدا نشود شمار مصرف کنندگان قرصهای ضد حاملگی فقط در ممالک متحده آمریکا تا آنوقت به ۵۰ میلیون نفر بالغ بشود .

ضمناً همزمان و توأم با این ترویج و توسعه بی سابقه قرصهای ضد حاملگی در اکثر ممالک کشورهای آمریکائی و اروپائی بر شمار مطالب و مقالات ضد و نقیضی که درباره موارد « عدم موفقیت » از جلوگیری از آبتنی و بویژه عوارض جانبی قرصهای حاملگی در مطبوعات علمی و غیر علمی منتشر میشود پیوسته افزوده میگردد .

مثلاً در حالیکه درباره ای از این مطالعات صحبت از « عدم وجود مسائل و اشکالات جدی هنگام مصرف کردن قرصهای ضد حاملگی » شده است ( در بعضی از مقالات حتی گزارش شده که عوارض جانبی وسائل پیشگیری غیر از قرص مانند « آی. یو. دی » و دیافراگم و ژله و غیره نه تنها با قرصها فرقی نداشته بلکه از عوارض جانبی قرصهای ضد بارداری بیشتر است) با این حال آمارهای سال ۱۹۶۸ آمریکا نشان میدهد که دست کم ۲۵ درصد از خانمهاییکه

نوعی از قرصهای ضد حاملگی را مصرف میکردند علت بروز پاره ای عوارض ناراحت کننده استفاده از قرصها را کنار گذاشته و دیگر حاضر به ادامه چنین جلوگیری نشده اند .

با آنکه مخصوصاً در ده سال اخیر در کشورهای اروپائی و آمریکائی تحقیقات متعددی درباره انواع قرصهای ضد حاملگی و عوارض جانبی آنها پس از استعمال کم و بیش طولانی بعمل آمده است معیناً چنین بنظر میرسد که اطلاعات و معلومات کنونی هنوز در این باره ناقص بوده و به ضوابط عینی بیوشیمیک - هیستوشیمیک و بالینی چندان متکی نمیشاید .

هدف اصلی ما از نوشتن این مقاله ضمن مطالعه درباره انواع قرصهای ضد بارداری - خواص فارماکودینامی - نحوه مصرف و مکانیسم تأثیر و شرح پاره ای عوارض جانبی که « واقعاً » مربوط به استفاده از بعضی قرصها میباشد بویژه جمع آوری و گزارش مختصر بعضی از بررسی های تحقیقاتی سالهای اخیر است که در آنها محققین گذشته از شرح پاره ای عوارض جانبی « ویژه » قرصهای ضد حاملگی ضمناً ضوابط و ملاحظات هم در اختیار پزشک قرار میدهند تا بکمک آنها طبیب بتواند بسته به هر مورد قرص مناسب را انتخاب و تجویز نماید .

### مکانیسم تأثیر قرصهای ضد حاملگی

قبل از مطالعه درباره انواع قرصهای ضد بارداری بایستی مختصری راجع به مکانیسم تأثیر آنها گفتگو شود تا نحوه بروز پاره ای عوارض جانبی « مخصوص » آنها روشن گردد .

خاصیت سماعت از تخمک گذاری ترکیبات پروژسترون و استروژن از زمانهای قدیم شناخته شده بود اما از آنجائیکه میزان و شدت هورمون پروژسترون از راه جهازهاضمه متغیر بوده و هورمون

\* استاد گروه آموزشی روانپزشکی دانشگاه تهران - بیمارستان روزبه

\*\* استاد و سرپرست گروه آموزشی روانپزشکی دانشگاه تهران - بیمارستان روزبه

استروژن بان سیزانی که بدن از راه دهان میتواند آنرا تحمل کند و در دست رس می باشد بطور قطعی و همیشگی نمیتوانست اوولاسیون را حذف کند تا مدتی استفاده از این هورمونها برای جلوگیری از آبهستی اسری غیر قابل عملی بنظر میرسید.

تا آنکه تقریباً در ده سال قبل دانشمندان موفق به ساختن ترکیبات استروئید هائی شدند که خاصیت سمانعت از تخمک گذاری آنها شدید بوده و ضمناً از راه دهان مصرف گردیده و در بدن متابولیزه می شوند مانند مشتقات ۱۹ - نورتستوسترون 19 - Nortestosterone و ترکیبات مشابه آن که از راه جهاز هاضمه جذب میشود.

بعدها ترکیبات استروژنی اتی نیل استرادیول Ethynylestradiol و اتی نیل استرادیول - ۳ - متیل اتر یا استرانول Mestranol را هم به این سواد پروژستوژن اضافه کردند برای آنکه یکی از اشکالات مصرف سواد پروژستوژن تنها ایجاد وضع ناآبته دریافت شناسی و شیمیائی آندومتر است که خونریزی غیر از زمان قاعدگی ماهیانه را بدنبال دارد در صورتیکه توام شدن استروژن های سنتتیک با ترکیبات پروژستوژن باعث تثبیت وضع هیستوشیمیک آندومتر میگردد.

ضمناً این موضوع روشن شد که مصرف استروژن های سنتتیک تنها و بدون سواد پروژستوژن به مقادیری که برای بدن به آسانی قابل تحمل است، میتواند بخوبی جلوی اوولاسیون را بگیرد. بالاخره در نتیجه این اطلاعات دو راه برای مصرف قرصهای هورمونی به منظور سمانعت از تخمک گذاری پیدا و توصیه گردید:

طریقه اول تجویز یک روش «ترکیبی» (Combination) است به منظور ترکیب کردن یک ماده پروژسترون زای قوی خوراکی با مقادیر متغیری از یک استروژن سنتتیک. نمونه این قرصها که از روز پنجم قاعدگی تا روز ۲۴ یا ۲۵ تجویز میشود قرص انوید (Enovid) است که دارای ۹/۸۰ میلی گرم نوراتی نودرل (Norethinodrel) و ۱۰/۱ میلی گرم استرانول (Mestranol) بوده و فرمول آن در سال ۱۹۶۰ از طرف راک و پینکوس (Rock and Pincus) پیشنهاد شده است.

روش ثانوی تجویز طریقه «مرحله ایست» Sequential در این طریقه برای مدت ۱۰ تا ۱۶ روز به منظور حذف اوولاسیون از یک استروژن سنتتیک (از روز پنجم سیکل قاعدگی) شروع کرده و بدنبال آن از ترکیبی از استروژن و پروژسترون برای مدت ۵ تا ۶ روز در آخر دوره درمان استفاده می شود تا آنکه خونریزی آندومتر در روزهای عدم مصرف دارو و ممکن باشد (این روش توسط گرین بلات Greenblatt در سال ۱۹۶۱ پیشنهاد شده است). از لحاظ مکانیسم تأثیر میتوان گفت که در طریقه «مرحله ای»

عامل مؤثری که از اوولاسیون سمانعت بعمل می آورد خاصیت ترکیبات استروژن است که میتواند اثر هورمون F. S. H. را که باعث تحریک و رشد فولیکول تا مرحله تخمک میشود از میان ببرد از این قرار هورمون اتی نیل استرادیول به مقدار ۱/۰ میلی گرم و استرانول به مقدار ۰/۸ میلی گرم قادر هستند هورمون F. S. H. را مهار کنند.

از طرف دیگر ترکیبات پروژستوژن اثر هورمون لوتئینی - نی زان (L. H) را از میان برده و در نتیجه در آندومتر بروز تغییرات نسجی و عروقی شبیه مرحله ترشجی دسیدوال - Pseudodecidual (Secretary Exhaustion) change گردیده ماده سوکوس ناحیه گلوی رحم را بقسمی غلیظ تر میسازند که دیگر اسپرم نتواند به آن ناحیه نقل مکان کند. ترکیبات ۱۹ - نورتستوسترون تا حدودی به هورمون اتی نیل استرادیول متابولیزه و تبدیل شده و پاره ای از تأثیرات آنها ممکن است مربوط به هورمون استروژن باشد که از راه متابولیسم پیدا میشود. بهمین جهت در ترکیبات جدید که بطور کلی نسبت به فرآورده های قدیمی با مقادیر کمتری از عوامل مؤثر ساخته شده است بطور متناسبی بر مقدار استروژن افزوده شده و از میزان پروژسترون کاسته شده است. بعبارت دیگر در ترکیبات قرصهای ضد حاملگی تازه بیشتر از خواص ترکیبات استروژن به منظور تثبیت و نگهداری وضع هیستوشیمیک آندومتر و تغییر دادن مکانیسم حذف کننده هیپوفیزی آن استفاده بعمل می آید.

#### انواع قرصهای ضد حاملگی

از آنجائیکه تعداد قرصهای ضد حاملگی زیاد بوده و هر روز هم اسپسیالیته های جدیدی با اسامی مختلف به بازار عرضه میشود لذا پیشنهادات مختلفی از طرف محققین برای تقسیم بندی آنها بعمل آمده است.

حقوقی و لوئیس (Hoghughi and Lewis) در سال ۱۹۶۹ قرصهای ضد آبهستی را برحسب مقادیر ترکیبات پروژسترون زای آنها به ۳ دسته بزرگ قسمت کرده اند:

۱ - قرصهایی که محتوی پروژسترون زای آنها زیاد است مانند قرص کونوید (Conovid)، قرص آن اولار (Anovlar) و قرص ولی دان (Volidan)

۲ - قرصهایی که مقدار ترکیبات پروژسترون زای آنها چندان زیاد نیست مانند قرص ژینولار (Gynovlar)

۳ - و بالاخره قرصهایی که دارای مقادیر ضعیفی از ترکیبات پروژسترون زای باشند مانند قرصهای اورتونوین (Ortho - Novin) و یا قرص های اوولن (Ovulen).

جدول ۱- قرصهای «ترکیبی» ضد حاملگی

اسم اسپیلیته	B.T.B %	نام ترکیب و مقدار به میلی گرم	نوع استروژن	نوع پروژستروژن	
شبه لیندیول مسترا نول ۰/۱۵ میلی گرم لی نواسترون ۵ میلی گرم	۲	مسترا نول ۰/۱ میلی گرم لینواسترون ۵ میلی گرم	مسترا نول	بسیار شدید	
	۲	نورژسترون ۱ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۰ میلی	اتی نیل استرادیول		
	۳	نورژسترون ۰/۰ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۰ میلی	اتی نیل استرادیول		
آن اولار	۲	نوراتی استرون استات ۴ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۰ میلی	اتی نیل استرادیول	بسیار شدید	
نورلسترین	۶	نوراتی استرون استات ۲/۵ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۰ میلی	اتی نیل استرادیول		
	۲۶	اتی نیل استرادیول ۰/۰ میلی نوراتی استرون استات ۱ میلی			
	۸	نوراتی استرون استات ۱ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۰۷ میلی			
	۴	نوراتی استرون استات ۱ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۰۹ میلی			
	۱۰	نورژسترون ۰/۲ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۰ میلی			
ولیدان	۱۰	مژسترون استات ۴ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۰ میلی			
		مژسترون استات ۲ میلی اتی نیل استرادیول ۰/۱ میلی			
اوون	۴	اتی نودرل دی استات ۱ میلی مسترا نول ۰/۱ میلی			مسترا نول
	۱۵	اتی نودرل دی استات ۰/۵ میلی مسترا نول ۰/۱ میلی			
	۴۰	اتی نودرل دی استات ۰/۲ میلی مسترا نول ۰/۱ میلی			
لیندیول ۲/۵	۴	لی نواسترون ۲/۵ میلی مسترا نول ۰/۰۷ میلی			
کونوید	۱۶	نوراتی نودرل ۵ میلی مسترا نول ۰/۰۷ میلی			
کونوید E	۲۰	نوراتی نودرل ۲/۵ میلی مسترا نول ۰/۱ میلی			

گران و پرایزدویس (Grant, E.C.G., Pryse Davies, J.)

(۱۹۶۸) که مدت ۶ سال عوارض جانبی بیش از ۳۴ نوع مختلف قرص های ضد حاملگی را پی گیری کرده اند بر حسب خواص هورمونی نسبت درصد عارضه خونریزی ضمن مصرف دارو (منظور B. T. B. یا Break-Through-Bleeding است که برای هر دارویی به نسبت درصد مشخص شده است) و مخصوصاً بر اساس تأثیر آنها روی تغییرات بافت شناسی آندومتر طی مراحل « رشد » (Proliferation phase) و « ترشح » (Secretion Phase) دوره ماهیانه زن و فعالیت سنوآسینو-اکسیداز و فسفاتازهای قلیائی و اسید آندومتر، فرآورده های ضد آبستگی را به ۳ گروه اصلی و مهم تقسیم کرده اند :

گروه اول- ترکیباتی که خاصیت پروژسترون زای آنها بسیار شدید است .

گروه دوم - فرآورده هایی که بصورت « مرحله ای » Sequential تجویز میشود و اغلب خاصیت استروژن زای آنها شدید است .

گروه سوم - ترکیباتی که خاصیت پروژسترون زای آنها ضعیف تر است ولی با اتی نیل استرادیول یکجا تجویز میشود .

گروه چهارم - ترکیباتی که خاصیت پروژسترون زای آنها ضعیف است ولی با مسترانول یکجا تجویز میشود .

گروه اول - ترکیباتی که خاصیت پروژسترون زای آنها بسیار شدید است :

نمونه های دارویی این گروه که نسبت درصد خونریزی (B. T. B.٪) ضمن مصرف کردن آنها بین ۳-۲ درصد نوسان دارد « آن اولار » و ترکیبی شبه لیندیول و ترکیبات دیگری است که در جدول (۱) ذکر شده است .

از لحاظ تأثیرات هیستوشیمیک این داروها روی آندومترو آنزیمهای آن میتوان گفت که بعلا متحتوی زیاد پروژسترون مصرف این فرآورده ها از طول مدت مرحله « رشد » کاسته و شروع مرحله « ترشح » را جلو میاندازد (از روز ۷ تا ۱۱) و بدنبال آن یک مرحله « بعد از ترشح » ویا آتروفیک طولانی میآید (موقعی است که غده های کوچک آندومتر فقط از یک طبقه سلولهای استوانه فرش شده است .)

از لحاظ آنزیمی فعالیت سنوآسینواکسیداز پس از مصرف کردن این ترکیبات از روز ۱۲ بسیار شدید است. فعالیت فسفاتاز آلکالین از روز ۱۰ ضعیف است در حالیکه فعالیت فسفاتاز-آسید از روز ۱۲ شدید است .

گروه دوم - ترکیباتی که بصورت مرحله ای تجویز میشود: نمونه های تجویز این ترکیبات که نسبت درصد عارضه خونریزی ضمن مصرف (B. T. B.٪) آنها بین صفر تا پنج درصد نوسان دارد عبارت است از :

## ترکیبات مرحله‌ای مسترانول و اتی نیل استرادیول (جدول ۲)

جدول ۲- ترکیبات «مرحله‌ای» ضد حاملگی

اسم و نوع استروژن	مدت تجویز به روز	نام ترکیب	مقدار به میلی گرم	B.T.B./%	نام اسپرماتیک
مسترانول	۱۴	مسترانل مسترانل کلرمداینون	۰/۱	۱	
	۷		۰/۱		
	۷		۱/۵		
	۱۵	مسترانل مسترانل کلرمداینون	۰/۰۸	۴	
	۵		۰/۰۸		
	۱۱	مسترانل مسترانل کلرمداینون	۰/۱	۰/۵	
۱۰	۰/۱				
اتی نیل استرادیول	۱۱	اتی نیل استرادیول اتی نیل استرادیول کلرمداینون	۰/۰۵	۵	
	۱۰		۰/۰۵		
	۱۱	اتی نیل استرادیول اتی نیل استرادیول کلرمداینون	۰/۰۵	۳	
	۱۰		۰/۰۵		
	۱۶	اتی نیل استرادیول اتی نیل استرادیول مسترول استات	۰/۱	۰/۵	
	۵		۰/۱		
۱۶	اتی نیل استرادیول اتی نیل استرادیول مسترول استات	۰/۰۷۵	۴		
۵		۰/۰۵			
۸	اتی نیل استرادیول اتی نیل استرادیول اتی نیل استرادیول مدروکسی پروژسترون استات	۰/۰۵	---	پروورا	
۱۲		۰/۱			
۵		۰/۱۵			
۵		۱۰			

ترکیباتی که بصورت «مرحله‌ای» تجویز میشود و معمولاً خاصیت تحریک استروژنیک آنها زیاد است باعث تشدید مرحله «رشد» و پیدایش زودرس علائم سرحل «ترشح» در آندومتر میشود ولی حتی تا روز ۲۶ دوره ماهیانه آندومتر تغییرات مشخص مرحله «ترشی» را بطور واضح نشان نمیدهد. پس از مصرف کردن ترکیبات در تمام مدت دوره ماهیانه فعالیت خفیف سونوآسینواکسیداز وجود دارد. گروه سوم - ترکیباتی که خاصیت پروژسترون زای آنها ضعیف تر است ولی با اتی نیل استرادیول یکجا مصرف میشود:

چند نمونه این فرآورده‌ها که نسبت‌های درصد عارضه خونریزی (B. T. B.%) ضمن مصرف کردن آنها بین ۴-۶ درصد نوسان دارد عبارت است از Nörlestrine و ولیدان (جدول ۱) گروه چهارم - ترکیباتی که خاصیت پروژسترون زای آنها خفیف تر است ولی با سترانول یکجا تجویز میشود:

نمونه‌های این گروه که نسبت‌های درصد عارضه خونریزی (B. T. B.%) در آنها بین ۴-۶ درصد نوسان دارد عبارت است از: اوولن، لیندیول، ۲/۵، کونوید، کونوید E (جدول ۱) از لحاظ تأثیرات هیستوشیمیک بطور کلی ترکیباتی که خاصیت پروژسترون زای آنها خفیف بوده و نسبت درصد (B. T. B.%) آنها بین ۴-۶ درصد نوسان دارد بر طول مرحله «رشد» افزوده و باعث پیدایش زودرس مرحله «ترشح» میشوند بقسمیکه طول مدت مرحله ترشح با (B. T. B.%) هر فرآورده متناسب است مثلاً یک فرآورده از این گروه که دارای B. T. B. چهار درصد میباشد زمان مرحله ترشح را بقسمی تغییر میدهد که این مرحله از روز ۸ تا ۱۲ سیکل بطور زودرس شروع میشود.

در حالیکه اگر (B. T. B.%) فرآورده ضد حاملگی از این گروه ۴-۶ درصد باشد مرحله ترشح ممکن است از روز ۱۰ تا ۲۰ شروع شود.

بطور کلی فرآورده‌هایی که دارای مقدار کمی ترکیبات پروژسترون زای بوده و ضمناً دارای ۰/۵ تا ۰/۹ میلی گرم اتی نیل استرادیول میباشد از لحاظ تأثیر روی آندومتر و (B. T. B.%) خاصیت بینابین داشته و با کاهش تدریجی فعالیت فسفاتاز آلکالین و افزایش زودرس فعالیت فسفاتاز اسید توأم میشوند. سلولهای استوانه‌ای یا مکعبی پوشش غده‌های آندومتر مخصوص مرحله بعد از ترشح در زنهایی که این ترکیبات را مصرف میکنند از روز ۱۷ دوره ماهیانه به بعد یک فعالیت خفیف معتدل و یا شدید سونوآسینواکسیداز را نشان میدهند. پس از استعمال فرآورده‌هایی که خاصیت پروژسترون زای آنها خفیف تر است ولی با سترانول یکجا تجویز میشود (۰/۷۵ تا ۱ میلی گرم) در دوره ماهیانه فعالیت فسفاتاز قلیائی شدید تر و فعالیت فسفاتاز اسید خفیف تر است تا با ترکیبات محتوی اتی نیل استرادیول.

فعالیت سونوآسینواکسیداز معمولاً خفیف است. ولی گرانت و همکاران در چند بیوپسی رحم زنهایی که قرص‌های اوولن و لیندیول ۲/۵ مصرف می‌کرده‌اند از روز ۱۳ تا ۲۴ سیکل ماهیانه علائم و کنش شدید سونوآسینواکسیداز را هم گزارش داده‌اند.

عوارض جانبی قرصهای ضد حاملگی

عوارض ناراحت کننده جانبی که بویژه در ماههای نخستین

مصرف قرصهای حاصلگی پیدا میشود یک موضوع بالینی قابل توجه است .

راجع به انواع این عوارض تاکنون مطالعات زیادی انجام شده و گزارشات متعددی منتشر گردیده است (گزارش کمیته کارشناسان F.D.A درباره قرصهای ضدحاصلگی در سال ۱۹۶۶- J.W. Goldzieher در ۱۹۶۸- G. Pincus در ۱۹۶۶ و I. D. Glick در ۱۹۶۷) . طبق این گزارشات شایع ترین عوارض جانبی قرصهای ضد حاصلگی عبارتست از:

عوارض روانی  
افسردگی  
کم یا زیاد شدن میل جنسی  
عصبانیت - تحریک پذیری  
احساس خستگی  
پرخاشگری و تهاجم  
سردرد (نوع میگرن) اختلالات  
زود گذر عروق مغز  
سننژیسم - حالت تهوع و استفراغ  
اختلال خواب  
احساس ضعف و ناتوانی  
طپش قلب - درد سینه  
خونریزی و اختلالات رگل  
افزایش وزن بدن  
افزایش خاصیت انعقاد خون  
بعقیده گرین بلات و همکاران (۱۹۶۷) بطور کلی با مصرف کردن فرآوردهائی که بصورت مرحله ای تجویز و مصرف میشود Sequential Regimen عوارض جانبی مانند تهوع - حالت کشش روانی - افسردگی - افزایش وزن بدن - کم شدن میل جنسی - خونریزی بصورت لکه و یا بصورت رگل موقع قطع دارو از قرصهای ترکیبی

(Combination Pills) کمتر است .

گران و همکاران ( ۱۹۶۸ ) پس از شرح میزان شیوع مهمترین عوارض جانبی بعضی فرآوردهای ترکیبی یا مرحله ای ( مخصوصاً افسردگی - کم شدن نیروی جنسی و خونریزی) بطور انفرادی برحسب خاصیت پروژسترون زا و یا استروژن زای قرصهای ضد آبستنی نسبت درصد شیوع عوارض این ترکیبات را با یکدیگر مقایسه کرده اند .

میزان درصد شیوع افسردگی و کاهش نیروی جنسی در داروهائی که خاصیت پروژسترون زای آنها شدید و دارای مقدار کمی اتی نیل استرادیول می باشند طبق آمار گران و همکاران ۲۸ درصد است (طبق گزارش همین مؤلف اگر ترکیباتی که خاصیت پروژسترون زای آنها شدید است بجای اتی نیل استرادیول با مقادیر زیاد مسترانول ترکیب شوند در این صورت میزان درصد افسردگی و کاهش لی بی دو فقط ۱۷ درصد خواهد بود) در حالیکه میزان درصد شیوع همین عوارض برای فرآوردهائی که بصورت مرحله ای تجویز شده و خاصیت استروژن زای آنها شدید است برحسب اینکه حاوی مقداری اتی نیل استرادیول باشند فقط در حدود ۷ درصد و اگر حاوی مسترانول باشند ۵ درصد میباشد .

در جدول (۳) گذشته از نسبت درصد شیوع افسردگی و کاهش نیروی جنسی میزان درصد اختلالات دیگری مانند احساس خستگی و تحریک پذیری و عصبانیت هم برحسب شدت خاصیت پروژسترون زا و استروژن زا و برحسب اینکه این فرآوردها با اتی نیل استرادیول و یا با مسترانول ترکیب و تجویز شده باشند نمایانده شده است .

جدول ۳- عوارض جانبی قرصهای ضدحاصلگی (گران)

خاصیت هورمونی قرصها		اتی نیل استرادیول					مسترانول			
عده زنیائیکه فرص مصرف کردند	نسبت درصد موارد افسردگی و کاهش لی بی دو	نسبت درصد موارد احساس خستگی	نسبت درصد موارد عصبانیت و تحریک پذیری	B.T.B %	عده زنیائیکه فرص مصرف کردند	نسبت درصد موارد افسردگی و کاهش لی بی دو	نسبت درصد موارد احساس خستگی	نسبت درصد موارد عصبانیت و تحریک پذیری	نسبت درصد موارد افسردگی و کاهش لی بی دو	نسبت درصد موارد احساس خستگی
۲۱۴	۲۸	۸	۵	۲-۰%	۱۰۸	۱۷	۱۰	۲	۱۷	۱۰
۴۲۰	۲۰	۱۴	۹	۴ یا بیشتر	۱۷۴	۱۶	۸	۲	۱۶	۸
۲۰۱	۷	۸	۵	-	۱۰۰	۵	۸	۵	۵	۸

۱- قرصهای ترکیبی با خاصیت پروژسترون زای شدید  
۲- قرصهای ترکیبی که دارای خاصیت هورمونی بینابین میباشند  
۳- ترکیباتیکه بصورت «مرحله ای» تجویز میشوند و دارای خاصیت «استروژنیک» شدید میباشند .

بطوریکه از این جدول معلوم میشود میزان وقوع افسردگی و کاهش نیروی جنسی در قرصهای ضد حاملگی خاصیت پروژسترونزای آنها شدید بوده و ضمناً دارای مقدار کمی استروژن هستند مانند قرص آن اولار از همه فرآوردهای دیگر بیشتر است (۲۸ درصد) قسمی که ۲ نفر از ۱۳۶ نفر زنی که در تحقیق گرانیت و همکاران قرص آن اولار مصرف میکردند افسردگیشان آنقدر عمیق شد که حتی اقدام به خودکشی کرده‌اند.

قرص لیندیول با آنکه بشدت دارای خاصیت پروژسترونزا است اما از آنجائیکه ضمناً دارای مقدار زیادی سترانول است بهمین علت میزان وقوع افسردگی و کاهش میل جنسی ضمن مصرف کردن آن کم است. در حالیکه قرص ولیدان با آنکه خاصیت پروژسترونزای آن کمتر است اما از آنجائیکه دارای مقدار کمی اتی نیل استرادیول است میزان وقوع افسردگی بعلت مصرف کردن آن خیلی زیاد میباشد. از نتیجه گیری که گرانیت و پرایس دویس از تحقیق خود در سال ۱۹۶۸ کرده‌اند چنین برمیآید که افسردگی و کاهش نیروی جنسی با تغییرات فعالیت مونوآمینواکسیداز مربوط میباشد قسمی که مصرف ترکیباتی که دارای خاصیت پروژسترونزای شدید بوده (مخصوصاً آن ترکیباتی که ضمناً حاوی مقدار کمی استروژن میباشد) و در اغلب مراحل سیکل ماهیانه باعث تشدید فعالیت مونوآمینواکسیداز میشوند بالاترین میزان وقوع افسردگی و کاهش لی بی دو را دنبال دارد در حالیکه کمترین میزان وقوع این عوارض پس از مصرف کردن فرآوردهای مرحله‌ای که بشدت استروژنزا بوده و در اغلب مراحل سیکل ماهیانه فقط فعالیت خفیف مونوآمینواکسیداز را باعث میشوند دیده میشود. با استفاده از تحقیقات مایکل (Mickael) و همکاران در ۱۹۶۷ راجع به اثر متوقف سازنده پروژسترون در تمایل و پذیرش جنسی سیمون رزوس ساده و گزارش کلیبر (Klaiber) در سال ۱۹۶۷ راجع به دو برابر شدن طبیعی فعالیت مونوآمینواکسیداز در پلاسمای زنها در پایان دوره ماهیانه و پیدایش ارزشهای بالاتر این آنزیم مخصوصاً در زندهای آسوره‌ایک و بالاخره با توجه به مطالعات کووآبارا (Kuwabara) و همکاران (۱۹۶۷) درباره تغییرات مونوآمینواکسیداز و آمین‌های بیوژنیک دیگر در هیپوتالاموس موش (بالاترین ارزشها درست در مرحله قبل از استروس در حیوان دیده میشود). گرانیت و پرایس برای توجیه پیدایش عارضه دپرسیون و کاهش لی بی دو فرضیه زیر را پیشنهاد کرده‌اند:

تحریک پروژسترونی بدن باعث بروز تغییرات عمومی در متابولیسم مونوآمینواکسیداز میگردد که خود ممکن است در زندهای حساس عاسلی برای پیدایش افسردگی و کاهش لی بی دو باشد (با اینحال معاموم نیست چرا بعضی از موارد افسردگی و کاهش

لی بی دو ناشی از مصرف این ترکیبات به درمان با داروهای وقفه دهنده مونوآمینواکسیداز جواب می دهند؟) بالاخره چون در مطالعه گرانیت بعضی از مصرف کنندگان قرصهای ضد حاملگی گذشته از افسردگی و عوارض خلقی ضمناً دچار اختلالات عروقی هم بوده‌اند گرانیت این موضوع را خاطر نشان میسازد که ممکن است حساسیت و استعداد پاره‌ای از زنهایی که قرص مصرف میکنند برای اختلالات خلقی مربوط به واکنش پذیری عروقی مخصوص آنها باشد.

قبل از آنکه بقیه تحقیقات و مطالعات سالهای اخیر درباره سهمترین عوارض جانبی قرصهای ضد حاملگی در اینجا گزارش شود بایستی موضوع اساسی و مهم ارتباط عارضه افسردگی و اختلالات دیگر با مصرف قرصهای جلوگیری مورد بحث قرار گیرد. زیرا از آنجائیکه تحقیقات نظیر مطالعه گرانیت و همکاران تنها بر اساس مصاحبه و شکایات سوئزکتیف مصرف کنندگان قرص بدون مقایسه عوارض آنها با گروه شاهد و افرادی که بدون آنکه خودشان بدانند پلاسبو مصرف میکرده‌اند تهیه و انجام شده لذا نمیتوان پیدایش تمامی این عوارض روانی و جسمانی را فقط ناشی از تأثیر قرصهای ضد حاملگی دانست.

در تحقیقی که لوئیس و حقوقی در سال ۱۹۶۸ روی ۵۰ زن درباره ارزیابی افسردگی بعنوان عارضه جانبی قرصهای ضد حاملگی بکمک مصاحبه و معاینه روانپزشکی و مقایسه با گروه شاهد بر حسب مقادیر پروژسترون سحتوی قرصها و مخصوصاً با استفاده از تست هاسیلتون با در نظر گرفتن سوابق روانی آنها بعمل آورده‌اند نتایج زیر بدست آمده است:

عده زنهاییکه قرص مصرف کرده و دچار درجات شدید و خفیف افسردگی شده‌اند از افراد گروه شاهد بیشتر بوده است یعنی ۱۹ نفر در گروه مصرف کنندگان قرص در مقابل ۳ نفر در گروه شاهد و بنظر مؤلفین این موضوع ارتباط عارضه افسردگی را با مصرف قرصهای ضد حاملگی ثابت میکند. از لحاظ شدت افسردگی (که با استفاده از تست هاسیلتون تعیین شده) میانگین شدت افسردگی در زنهاییکه قرص مصرف میکرده‌اند از زنهاییکه قرص نمی‌خورند بیشتر بوده است. (۲۹ در گروه مصرف کنندگان قرص در مقابل ۱۳ در گروه شاهد) اساساً تنها زنهایی دچار افسردگی شدید شده‌اند که قرص مصرف میکرده‌اند و ۲ نفر از آنها حتی اقدام بخودکشی کرده‌اند. از لحاظ سابقه افسردگی میانگین شدت افسردگی باز در زنهاییکه قبلاً دچار مراحل افسردگی شده‌اند بیشتر است. (۴۰ در گروه زنهاییکه سابقه افسردگی داشته‌اند در مقابل ۲۳ در گروه زنهاییکه سابقه افسردگی نداشته‌اند).

در این قسمت هم باز عده زنهایی که ضمن مصرف قرصهای ضدآبستی با شدت‌های مختلف دچار انواع مختلف عوارض افسردگی شده‌اند باز بیشتر از گروه شاهد است. (جدول ۴)

جدول ۴- میزان و فور عوارض مختلف افسردگی در گروه مصرف‌کنندگان قرص و گروه شاهد

علائم	شدت کم		شدت متوسط		شدت زیاد	
	گروه مصرف‌کننده	گروه شاهد	گروه مصرف‌کننده	گروه شاهد	گروه مصرف‌کننده	گروه شاهد
۱- خاق افسرده	۲۲	۳۸	۶	۱۸	—	—
۲- احساس تقصیر و گناه	—	۳۰	—	—	—	—
۳- خودکشی	۱۰	۱۰	—	۱۶	۴	—
۴- بی‌خوابی مرحله اولیه	۱۸	۲۶	—	—	—	—
۵- بی‌خوابی مرحله وسطی	۱۰	۲۴	—	—	—	—
۶- بی‌خوابی صبحگاهی	۱۴	۱۶	—	۴	—	—
۷- کار و علائق	۱۰	۳۰	—	۲۴	—	—
۸- بطلی و کندگی	—	—	—	—	—	—
۹- آژیتاسیون	۱۸	—	۲	۲۸	۴	—
۱۰- اضطراب با علائم روانی	۲۴	۳۴	۲	۱۰	۴	—
۱۱- اضطراب با علائم جسمانی	۱۲	۳۶	—	—	—	—
۱۲- علائم معده - روده‌ای	۶	۴۰	—	—	—	—
۱۳- علائم عمومی	۱۸	۶۶	—	—	—	—
۱۴- علائم دستگاه جنسی	۴۶	۵۴	—	۲	۲	—
۱۵- هیپوکندریازیس	۴	۲۴	—	—	—	—
۱۶- ازدست دادن بصیرت	—	—	—	—	—	—
۱۷- ازدست دادن وزن بدن	۸	۴	—	—	—	—

تحقیق هرتس برگ و کسوپن - Brenda Herzberg,

Alec Coppen در سال ۱۹۶۸ راجع به « تغییرات سمپتومهای روانی زنهاییکه از قرصهای ضد حاملگی استفاده میکنند » که گذشته از اختلالات مرحله قبل از قاعدگی ضمن آن پاره‌ای عوارض جانبی قرصهای ضد حاملگی هم با مقایسه با گروه شاهد و استفاده از آزمونهای شخصیت مورد بررسی قرار گرفته است از چند لحاظ جالب است .

قبلا بایستی تذکر داده شود که موضوع تأثیر مساعد قرصهای جلوگیری روی عوارض قبل از قاعدگی سالها است که شناخته شده و مقالات بسیاری در این باره تاکنون انتشار یافته است .

مؤلفین در اینجا ضمناً این سؤال را طرح میکنند : آیا مصرف قرصهای ضد حاملگی در زنی یک استعداد تازه برای واکنش افسردگی بوجود می‌آورد یا تنها باعث دوسرته فعال شدن مکانیسم افسردگی در شخصیتی است که قبلاً این استعداد را داشته است ؟

بنظر آنها بایستی قبول کرد که اساساً زنهایی که سابقه افسردگی و استعداد قبلی آن را داشته‌اند واکنش آنها در مقابل هر نوع عارضه جانبی روانی که قرصهای ضد حاملگی میتواند داشته باشند شدیدتر و ناساعدتر است .

مؤلفین از این موضوع چنین نتیجه گرفته‌اند که به زنهاییکه سابقه افسردگی داشته‌اند بایستی قرصهای ضد آبتنی تجویز کرد .

راجع به ارتباط بین مقدار عوامل پروژسترون زای مخوی قرصها و شدت افسردگی معلوم شده است که زنهاییکه قرصهای آن‌ولارو کونوئید و ولیدان مصرف کرده‌اند (مقدار عامل پروژسترون‌زا در این ترکیبات شدید است) بیشتر افسرده بوده‌اند تا زنهاییکه قرصهای دیگر را که دارای مقادیر خفیف و متوسط عوامل پروژسترون‌زا میباشد مصرف کرده‌اند .

برای تحقیق در باره اسکان وجود رابطه بین مدت مصرف کردن قرصهای ضد حاملگی و شدت افسردگی، بیماران از حیث زمان مصرف قرص به ۳ گروه قسمت شده‌اند :

- ۱ - بیمارانی که مدت یکسال قرص خورده‌اند .
- ۲ - بیمارانی که بین یکسال و دو سال قرص مصرف کرده‌اند .
- ۳ - بالآخره گروه سوم افرادی هستند که از دو سال بیشتر است که جلوگیری میکنند .

در این جا هم باز معلوم شده است که رابطه مستقیمی بین مدت مصرف کردن قرصهای ضد حاملگی و شدت افسردگی وجود دارد یعنی بالاترین میانگین‌های افسردگی در زنهایی است که بیش از دو سال از قرص خوردن آنها میگذرد .

بالآخره موضوع جالبی که در این تحقیق بیچشم میخورد تجزیه و تحلیلی است که بکمک آزمون هاملتون - Item analysis of the Hamilton Rating Scale در باره انواع درجات و شدت سمپتوم‌های مختلف افسردگی در مصرف‌کنندگان قرصهای ضد حاملگی بعمل آمده است :

افسردگی - احساس گناه و تقصیر - خودکشی - انواع بیخوابی - کم شدن میل کار و علاقه‌ها - حالت وقفه و کندگی روانی - آژیتاسیون - اضطراب روانی - اضطراب جسمانی - سمپتوم‌های معده - روده‌ای - ناراحتی‌های عمومی - عوارض دستگاه زنانه - هیپوکندریازیس - فقدان بصیرت - کاهش وزن و لاغری .

مثالاً البرایت (Albright) - استرجیس (Sturgis, SH.) در ۱۹۴۰، لیون R. A. Lyon در ۱۹۴۲ و استرجیس در ۱۹۴۳ از ترکیبات هورمون استروژن برای درمان دیس منوره استفاده کرده‌اند. در ۱۹۵۲ گرین بلات دو بیمار را که از نوعی دیس منوره رنج می‌بردند با تجویز قرصهای استروژن در تمام دوره ماهیانه توام با تجویز پروژسترون برای مدت ۲ - ۵ روز درمان کرده است. از این گذشته در اغلب مطالعاتی که تا کنون درباره عوارض جانبی قرصهای ضد حاملگی انجام شده و مهم ترین آنها در این مقاله قبلاً گزارش شده است، مخصوصاً قید شده که عوارض روانی و جسمانی قبل از قاعدگی زنیائیکه قرص مصرف می‌کرده‌اند وجود یافته است. در تحقیق هرتس برگ و کوپن هم نخست گزارش شده است که مصرف قرصهای ضد حاملگی در اکثر موارد عوارض قبل از قاعدگی را بهبود بخشیده است اگرچه عوارضی مانند سردرد و ورم کردن فرقی نکرده است ولی مهمترین نتایج این تحقیق مربوط به رابطه افسردگی با سابقه « سندرم قبل از قاعدگی » و با انواع شخصیت زنهائی است که از قرصهای جلوگیری استفاده می‌کرده‌اند. بطور کلی ۴/۲ درصد از زنیائیکه از قرص حاملگی استفاده می‌کرده‌اند پس از ۱۱ ماه بعلت دچار شدن به یکی یا چند عارضه زیر مجبور به قطع دارو شده‌اند:

افسردگی و تحریک پذیری - سردرد - کم شدن علاقه جنسی و ورم کردن دست و پا - اضافه وزن زیاد - خستگی زیاد. شخصیت زنیائیکه ضمن مصرف کردن قرص ضد آبستنی دچار حالت تحریک پذیری و عصبانیت و یاد پرسوین خفیف و یا شدید شده‌اند با تست M. P. I (Maudsley Personality Inventory) مورد آزمایش قرار گرفته و معلوم شده است که آنها سیزانهائی بسالتری از نوروتی سیسم (Neuroticism) و برون گرائی (Extraversion) نسبت به سایر افرادی که قرص مصرف می‌کرده‌اند داشته‌اند (N=۳۰/۰ و E=۲۹/۹ در زنیائیکه عصبانیت و دپرسیون داشته‌اند و N=۲۳/۴ و E=۲۶/۱ در زنیائیکه با وجود مصرف قرص این عوارض را نداشته‌اند)

همچنین معلوم شده است که ۷ درصد از زنیائیکه دچار دپرسیون شده‌اند از درجات خفیف و یا شدید دپرسیون قبل از قاعدگی، پیش از آغاز جلوگیری با قرص رنج می‌برده‌اند.

در حالیکه فقط ۲۷ درصد از تمامی زنیائیکه قرص مصرف می‌کرده‌اند چنین عوارضی در سوابق آنها وجود داشته است و نیز ۵ درصد از زنیائیکه دچار دپرسیون بوده‌اند اختلالات قاعدگی داشته‌اند و این نسبت برای تمامی زنیائیکه قرص می‌خورده‌اند فقط ۳۹ درصد بوده است.

هرتس برگ و کوپن از تحقیق خود مطالب زیر را نتیجه گرفته‌اند:

از آنجائیکه مصرف قرصهای ضد حاملگی عوارض روانی سندرم قبل از قاعدگی را بهبود بخشیده (دپرسیون - تحریک پذیری) و عوارض جسمانی مانند سردرد و ورم تغییر نکرده بایستی با استفاده از تحقیق کوپن که در سال ۱۹۶۹ در باره مقایسه اثر فرآورده نوراتی استرون و یک داروی دیورتیک روی عوارض مرحله قبل از قاعدگی بطریقه « بی اطلاعی دو جانبه » انجام شده چنین فرض کرد که این دونوع عارضه بایستی مکانیسم‌های مختلفی داشته باشند ضمناً زنیائیکه پس از مصرف قرص دچار افسردگی و عصبانیت شده‌اند دارای میزان‌های بالاتری از نوروتی سیسم و برون گرائی بوده‌اند تا بقیه افراد گروه.

همچنین زنیائیکه ضمن مصرف قرص دچار دپرسیون و تحریک پذیری شده‌اند ضمناً دارای میزان وقوع بالاتری افسردگی در روزهای قبل از قاعدگی نسبت به سایر افراد گروه بوده‌اند.

در بررسی که گروند (Ground) - دوپیس (Davis) و موبرای (Mowbray) با استفاده از روش بی‌اطلاعی دو جانبه کنترل شده (Controlled double blind trial) در باره قرصهای ضد حاملگی، عوارض جانبی آنها و شخصیت مصرف کنندگان در ۱۹۶۸ بعمل آورده‌اند هدف اصلی تحقیق مطالعه درباره وجود رابطه بین عوارض جانبی یک قرص ضد حاملگی ظرف دو ماه اول مصرف قرص و نوروتی سیسم است که از روی سؤال نامه ارزیابی شده است.

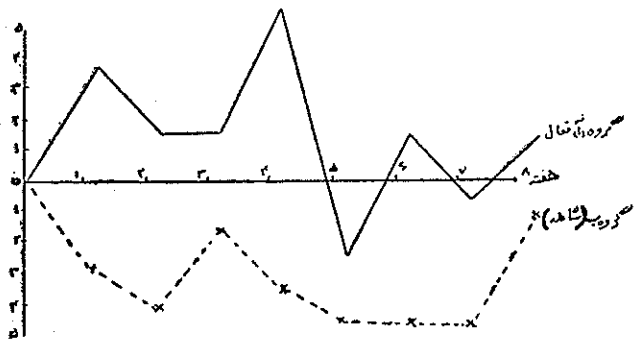
محققین قبلاً به این نکته که از لحاظ روان شناسی مهم است اشاره می‌کنند از آنجائیکه امروزه همه مردم از وجود عوارض جانبی قرصهای ضد حاملگی خبر دارند ممکن است توقعات پزشکان و بیماران در این خصوص تأثیر مهمی در گزارش عوارض جانبی آنها داشته باشد و به همین علت هم بوده است که محققین تصمیم گرفته‌اند برای کنترل کردن اینگونه عوامل غیر فارماکولوژیک بررسی خود را با استفاده از روش بی‌اطلاعی دو جانبه با یک قرص ضد حاملگی و یک قرص بی‌خاصیت در عده کمی از زنها که مایلند قرص مصرف کنند انجام داده و عوارض آنها را دقیقاً مورد مطالعه قرار دهند.

عده زنیائیکه در این بررسی شرکت کرده‌اند ۲۵ نفر بوده است که به پزشک عمومی برای جلوگیری مراجعه کرده بودند.

روش این تحقیق از این قرار بوده است که به ۱۵ نفر از این زنها (گروه قرص فعال یا گروه A) که قبلاً شخصیت آنها با تست کورنل مدیکال ایندکس (Cornel Medical Index) و آزمون شخصیتی ایزنک (Eysenck) از لحاظ علائم نوروتی سیسم آزمایش شده نوعی قرص ضد آبستنی داده شده که همراه تا ۲۱ روز



دپر سیف بیشتر داشته‌اند. بالاترین درجات در هفته چهارم ظاهر میشود که با مرحله قاعدگی قابل انطباق است (ش ۱) در



شکل ۱

حالی که در افراد گروه B در همین مدت از تعداد و شدت سمپتومهای افسردگی کاسته شده است در نتیجه میتوان گفت: بروز عوارض و تغییرات درجات افسردگی هم مانند سمپتومهای دیگر در افراد گروه قرص فعال (گروه A) به نورو تی سیسم بستگی نداشته است.

محققین بالاخره چنین اظهار نظر میکنند: با آنکه تاکنون پاره‌ای از سمپتومهای ناراحت کننده طی ماههای نخستین مصرف قرصهای ضد حاملگی به تأثیرات پروژسترون زا و عده دیگر از سمپتومها به تأثیرات استروژن‌زای قرصها نسبت داده شده معهداً شمار زیادی از این عوارض بویژه آنهائیکه از نوع اختلالات روانی هستند تنها با ساختمان شخصیت مصرف کننده و داشتن خصوصیات نورو تیکیک ارتباط داشته و بهمین جهت مطالعه درباره آنها دارای اهمیت نظری و عملی قابل توجهی میباشد.

محققین در پایان بررسی خود به تحقیق دایت‌مان (Dightman) و باکر (Bakker) در ۱۹۶۴ درباره «مقایسه پروفیل شخصیتی زنهاییکه فراموش میکردند قرصهای ضد حاملگی خود را مصرف کنند با زنهاییکه در صورت مصرف قرص و بروز عوارض مستقیماً به پزشک خود شکایت میکردند» اشاره کرده‌اند.

در تحقیق اخیر جالب است که در زنهاییکه قرص خوردن را فراموش می کرده‌اند برخلاف دسته دیگر عوامل آنورمال شخصیتی وجود داشته است. گرانت و همکاران ضمن تحقیق خود در سال ۱۹۶۸ عوارض دیگر را هم (غیر از افسردگی و کاهش لی بی دو- احساس خستگی و تحریک پذیری و خونریزی) مانند حالت پرخاشگری و افزایش لی بی دو گزارش داده‌اند ولی علت اصلی این عوارض را تأثیر بهم خوردن تعادل هورمونی بدن ندانسته بلکه تغییرات عروقی را در آنها مؤثر شناخته‌اند مثلاً حالت پرخاشگری و تهاجم بخصوص در افرادی مشاهده میشود که از مخلوط اتی نیل استرادیول (میلیگرم ۰/۷۵) + نوراتی استرون استات (یک میلیگرم) که دارای تأثیر مخصوصی روی آرتریولها و سینوزوئیدهای آندومتر میباشد استفاده می کنند.

از روز پنجم سیکل قاعدگی بخورند در حالی که به زنه‌سای دیگر (گروه B) در همین مدت قرص غیر فعال خورانده شده است. با بکاربردن چنین اقدامات احتیاطی معلوم شده است در گروه (A) از ۱۵ نفر زن که قرص جلوگیری فعال مصرف کرده‌اند و زن عوارض جانبی پیدا کرده‌اند در حالی که از گروه (B) یعنی زنهاییکه قرص بیخاصیت میخورده‌اند تنها تعداد ۲ نفر دچار عوارض جانبی شده‌اند. از این گذشته ضمن مطالعه سوال نامه‌های فردی و سمپتومهای گزارش شده معلوم گردیده که از ۱۰۲ سمپتوم که در مدت ۲ ماه برای تمامی زنهای گزارش شده بود ۱۰۳ سمپتوم تنها در گروه (A) و فقط تعداد ۹ سمپتوم مربوط به گروه (B) بوده است و ضمناً سمپتومهای افراد گروه (A) در ماه اول تحقیق ۶۲ و در ماه دوم ۴۱ بوده یعنی در ماه دوم از عده آنها کاسته شده است.

(در افراد گروه B ماه اول عده سمپتومها ۲۱ و در ماه دوم ۲۸ سمپتوم بوده است).

گذشته از این که این اختلافات از لحاظ آماری اهمیت دارد از آنجائیکه افراد گروهها از لحاظ سن و نورو تی سیسم تقریباً در یک سطح انتخاب شده‌اند پس سمپتومهاییکه افراد گروه (A) (قرص فعال) گزارش داده‌اند به نورو تی سیسم مربوط نبوده و به تأثیر قرصهای ضد حاملگی ارتباط دارد.

با اینحال مؤلفین بمنظور بررسی مجدد ارتباط احتمالی این سمپتومها با نورو تی سیسم یکبار دیگر افراد هر گروه را بر حسب عده سمپتومهای گزارش شده طبقه بندی نموده و با استفاده از فورمول ضریب رابطه نظم ترتیبی اسپیرمان (Spearman) رابطه هر کدام از سمپتومها با ابعاد مختلف نورو تی سیسم محاسبه شده است و چون طبق این محاسبات ضریبهای بزرگتر برای افراد گروه B (غیر فعال) بدست آمده بایستی سمپتومهای جانبی در گروه کنترل به نورو تی سیسم ارتباط داده شود. ولی در زنهاییکه قرص جلوگیری واقعی مصرف کرده‌اند (گروه A) چون ضریب ارتباطی اسپیرمان خیلی کوچک است پس عوارض جانبی با نورو تی سیسم ارتباطی ندارند. فایده این چنین محاسبه این بوده است که از این راه ممکن شده پاره‌ای از سمپتومها بعنوان عوارض جانبی «واقعی» قرصهای ضد حاملگی مشخص گردد مانند کاهش لی بی دو- حالت تهوع و ناخوشی - بدتر شدن وضع عصبی و خونریزی خارج از مرحله قاعدگی. در اینجایم باز بروز این عوارض در افراد گروه A (قرص فعال) غلبه داشته و از ماه دوم روی کاهش می‌رود. از لحاظ عارضه دپرسیون با استفاده از جدول تسونک (Zung) (۱۹۶۵) و ارزیابی تغییرات هفتگی معلوم شده که زنهاییکه از قرص حاملگی واقعی استفاده کرده‌اند ظرف ۴ هفته اول آزمایش عوارض

از چند سال مصرف قرص گزارش شده است و معمولاً همه این عوارض طبق گفته گرانت با قطع دارو بهبود مییابد مگر سردرد که در بعضی موارد ممکن است بدتر هم بشود.

والش (Walsh) و همکاران در ۱۹۶۵، پاره‌ای تغییرات عروقی نوروفتالمولوژیک را در مصرف کنندگان قرصهای ضدحاصلگی گزارش داده‌اند و هلمس و بیکراستاف (Holmes and Bickerstaff) در ۱۹۶۷ و ایلیس (Illis) و همکاران در ۱۹۶۵ به وجود رابطه بین مصرف قرصهای ضد حاصلگی و بروز مراحل نارسائی جریان خون مغز اشاره کرده‌اند. گرانت (۱۹۶۸) گذشته از تغییرات عروقی آندومتر تحت تأثیر مصرف قرصهای حاصلگی که قبلاً شرح داده شد اتساع سینوزوئیدها و ضخیم شدن استروما در حوالی جدارهای عروقی را هم گزارش داده و معتقد است که این علائم با تغییرات وریدی که در پاهای (ترومبولیت) و نقاط دیگر بدن پیدا میشود ارتباط دارد.

خلاصه:

در این مقاله نخست مکانیسم تأثیر اولین ترکیبات استروژن را و فرآورده‌های پروژسترون را بمنظور سماعت از تخمک گذاری (اوولاسیون) و طرق تجویز قرصهای ضدحاصلگی جدید شرح داده شده است:

۱ - از راه توأم ساختن یک‌ساده پروژسترون زای قوی با مقادیر متغیری از یک‌استروژن سنتتیک و تجویز آن از روز ۵ سیکل قاعدگی بمدت ۲ تا ۲۵ روز بصورت یک قرص واحد (پریپاراسیون های ترکیبی یا Combination pills).

۲ - طریق تجویز «مرحله» یا Sequential یعنی نخست تجویز جداگانه یک استروژن سنتتیک از روز ۵ سیکل قاعدگی بمدت ۱۵ تا ۱۶ روز و سپس استفاده از ترکیبی از فرآورده‌های استروژن را و پروژسترون را بمدت ۵ تا ۶ روز در آخر دوره درمان بمنظور جلوگیری از خونریزی آندومتر در روزهای عدم مصرف دارو

برای شرح انواع قرصهای ضد حاصلگی بیشتر از تقسیم بندی گرانت و پرایس دويس در سال ۱۹۶۸ که بادر نظر گرفتن نسبت درصد خونریزی ضمن مصرف قرص (نسبت درصد B. T. B.)، خواص هورمونی و تغییراتی که دریافت‌شناسی آندومتر طی مراحل «رشد» و «ترشح» سیکل ماهیانه تحت تأثیر قرصها بر روی فعالیت منوآمینو اکسیداز و فسفاتازهای قلیائی و اسید پیدا میشود تنظیم گردیده، استفاده شده است.

در گزارش‌های مؤلفین شمار زیادی از سمپتوم‌ها و تغییرات ناراحت کننده بعنوان «عوارض جانبی قرصهای ضد حاصلگی» ذکر شده است: افسردگی و کاهش نیروی جنسی - احساس خستگی - (لتارژی) ضعف و ناتوانی تحریک پذیری و عصبانیت - پرخاشگری

گرانت در تحقیق دیگر که درباره عارضه سردرد ضمن سال اول مصرف کردن قرص‌های ضد حاصلگی در سال ۱۹۶۸ بعمل آورده آنرا مربوط به وضعیت آندومتر دانسته است که خود به نسبت ترکیبی عوامل پروژسترون زا و نوع استروئید مخصوص آن قرصها بستگی دارد.

ضمناً بایستی تذکر داده شود که گرانت و میرس (Mears) قبلاً هم (یعنی در سال ۱۹۶۲) در گزارش خود درباره درمان دیس-منوره و حالت کشش روانی قبل از قاعدگی با قرص آن اولار باین موضوع اشاره کرده و گفته بودند:

«مصرف قرص آن اولار گرچه دیس منوره و حالت کشش روانی قبل از قاعدگی را بهبود می‌بخشد ولی عارضه سردرد باقی مانده و مصرف کنندگان این قرص را ناراحت میکند».

گرانت در ۱۹۶۴ در نمونه‌های بیوپسی آندومتر این افراد که سردرد پیدا کرده بودند آرتریولهای که جدارهای آنها ضخیم شده بود مشاهده کرده است که بعداً در ۱۹۶۶ از طرف مزهر (Mazhar) و همکاران هم تأیید شده است.

بر اساس تحقیقات نویس (Noyes) و همکاران در ۱۹۵۰ که وجود آرتریول‌های ماریچی و وریدهای سینوزوئید را طی مرحله نهائی ترشحی در آندومتر شرح داده بودند، گرانت در ۱۹۶۵ توانست از روی خصوصیات بافت شناسی آندومتر بعضی از زنها حتی قبل از مصرف کردن قرص‌های ضد حاصلگی «گروه مستعد برای سردرد» و یا «مستعد برای واکنش عروقی» را مشخص سازد:

زنهاییکه ضمن مصرف کردن قرصهای ضد حاصلگی دچار سردرد میشوند همان افرادی هستند که در مرحله «رشد» و مرحله «زود رس ترشح» در سیکل نورمال در آندومتر آنها آرتریول‌های خوب رشد کرده دیده میشود.

گرانت در ۱۹۶۵ سردردهای مخصوص و تی‌پیک قرصهای ضد حاصلگی را که اغلب در همان ماههای اول مصرف دارو پیدا میشود از لحاظ بالینی مشخص ساخته است. این سردردها اغلب در فواصل بین دوره‌های مصرف قرص پیدا میشود ولی ممکن است در بعضی موارد جنبه دائمی پیدا کند. گاهی سردرد با حالت تهوع و استفراغ توأم است و بعضی از زنها دچار عوارضی مانند گیجی و سرگیجه و برافروختگی و یا حالتی شبیه میگرن کلاسیک با اختلالات بصری میشوند. در تحقیق گرانت میزان شیوع سردرد با انواع قرصهای ضد حاصلگی بین ۸ تا ۶۰ درصد از زنهاست که به ترتیب از ۱ تا ۶ سال قرص مصرف کرده‌اند گزارش شده است.

بعلاوه عوارض دیگری هم مانند مننژیسم، مراحل زود گذر اختلالات سربروواسکولر، طپش قلب و درد سینه و فشار خون پس

اثرات مطلوب و جلوگیری از عوارض ناراحت کننده آنها بایستی موضوعات زیر مراعات شود :

- قرصهای ضد آبستگی بایستی برای زنهاییکه سابقه افسردگی داشته اند ( خواه در روزهای قبل از قاعدگی و خواه در مواقع دیگر ) برای مدت طولانی تجویز شود .

- از آنجائیکه پاره‌ای از عوارض جانبی بویژه آنهائیکه از نوع اختلالات روانی هستند ممکن است با ساختمان شخصیتی مصرف کنندگان و داشتن خصوصیات نوروتیک ارتباط داشته باشد بهمین جهت مطالعه درباره خصوصیات شخصیتی زنهاییکه بایستی قرص مصرف کنند (مخصوصاً تشخیص نوروتیسیسم و برون‌گرایی) قبل از تجویز قرصهای ضد حاملگی دارای اهمیت نظری و عملی زیادی میباشد .

- میتوان بکمک مطالعات بافت شناسی آندومتر طی سراحل مختلف سیکل ماهیانه قبل از استفاده از قرصهای ضد حاملگی استعداد بعضی از افراد را برای واکنش‌های عروقی و مخصوصاً سردرد پیش بینی نمود .

- سوقع ارزیابی عوارض جانبی قرصهای ضد حاملگی بایستی شکایات و سمپتوسهای فردی را از نظر دور داشت (اعلام خطرهای زود رس بایستی مهم تلقی شود) و برای اثبات وجود رابطه حتمی بین این عوارض و قرص مورد استفاده بایستی آنها را همیشه بسا تغییرات و عوارض گروه شاهد که چنین قرصی را مصرف نمیکند مقایسه نمود .

- اگر در هر مورد ، قرص ضد بارداری مخصوص هر زنی که خواهان جلوگیری است بادر نظر گرفتن سوابق، نتایج معاینات پزشکی و حساسیت‌ها و «ایدیوسنکرازی» ویژه آن زن انتخاب و تجویز شود میتوان اطمینان داشت که در این صورت آن قرص از طرف آن زن بطور رضایت بخشی مصرف و مغتنم شمرده خواهد شد .

- بعضی از زنها که تاب تحمل مثلاً فرآوردهای ترکیبی ضد حاملگی را ندارند میتوانند از طریق تجویز «مرحله‌ای» (سی کونشیال) که معمولاً عوارض جانبی آن کم‌تر و خفیف‌تر است استفاده کنند .

و تهاجم - سردرد ( تیپ سیگرن گاهی بدنبال هالوسی نوزبصری) - مننژیسم - اختلالات زودگذر مغز - طپش قلب - درد ناحیه سینه - حالت تهوع و استفراغ - اختلال خواب - ازدیاد میل جنسی - خونریزی خارج از مرحله قاعدگی و اختلالات قاعدگی - اضافه یا کم شدن وزن بدن - افزایش خاصیت انعقاد خون - عوارض شبیه عوارض یائسگی - ورم کردن دست و پا ....

اما در مطالعات دیگری که راجع به عوارض جانبی قرصهای ضد حاملگی با استفاده از روش‌های دقیق‌تر و مطمئن‌تری بعمل آمده ( مثلاً روش بی اطلاعاتی دو جانبه کنترل شده یا Controlled double blind trial یا مقایسه سواد پلاسبو با قرصهای ضد بارداری و استفاده از آزمون‌های شخصیتی برای مطالعه درباره شخصیت مصرف کنندگان قرص و بالاخره مقایسه شکایات مصرف کنندگان قرص ظرف ۲ الی ۳ ماه اول با عوارض زنهای گروه شاهد که اصلاً از قرص استفاده نمیکند و یا برای پیشگیری از آبستگی از وسائل دیگری مانند دیافراگم و آی. یو. دی و غیره استفاده میکنند) معلوم شده که شایع‌ترین عوارض جانبی که با ساختمان شخصیت مصرف کنندگان و خصوصیات نوروتیک آنها ارتباط داشته و بطور حتم مربوط به تأثیر قرصهای ضد حاملگی میباشد تنها عوارض زیر میباشد : افسردگی و کاهش میل جنسی (لی بی دو) - عصبانیت و تحریک پذیری - حالت تهوع و احساس - ناراحتی خونریزی خارج از مرحله قاعدگی .

میزان وقوع و شدت افسردگی و کاهش لی بی دو ناشی از مصرف قرصهای ضد حاملگی مخصوصاً در زنهاییکه استعداد قبلی و سابقه افسردگی چه در زمانهای گذشته و چه در روزهای قبل از قاعدگی داشته ( سندرم قبل از قاعدگی) و بیش از مدت ۲ سال بویژه از قرصهاییکه خاصیت پروژسترون زای آنها شدید بوده و ضمناً دارای مقدار کمی استروژن میباشد استفاده نموده‌اند، از افراد گروه شاهد به مراتب زیادتر است .

#### نتایج عملی

از آنجائیکه قرصهای ضد بارداری مانند هر داروی دیگر مشمول قواعد کلی داروشناسی و درماتشناسی میباشد لذا برای استفاده از

- 1- Herzberg, B. and Coppen, A. (1970) *Brit. J. Psychiat.* 116, 161-4
- 2- Kane, F., Daly, R., Ewing, J. and Keeler, M: (1967) *Brit. J. Psychiat.* 113, 265-268
- 3- Lewis, A. and Hoghughi, M. (1969) *Brit. J. Psychiat.* 115, 697-701
- 4- Marcotte. D., Kane, F., Obrist, P. and Lipton, M. (1970) *Brit. J. Psychiat.* 116, 165-167
- 5- Mc Qarrie, H. (1967) *Med. Clin. North Amer.*, 51, 1261-1275
- 6- Grounds, D., Davies, B. and Mowbray, R. (1970). *Brit. J. Psychiat.*, 116, 169-172
- 7- Grant, E.C.G., Obst, CH.B.D. (1967) *J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth.* 74, 908-918
- 8- Grant, E.C.G. (1968) *Brit. Med. J.*, 3, 402-405.
- 9- Goldzieher, J.W. (1968) *Am. J. Obst. Gyn.*, 102, 91-94
- 10- Saneman, P. and Greenblatt, R.B. (1967) Why a sequential contraceptive pill? *C.M.D.*, 34, 387-402