

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

دکتر حیدرضا صادق پور رودسری، دانشیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

دکتر محسن وثوق، استادیار داشتکده 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 ۷.۲۵٪ فعلی به ۱۳٪ کاهش خواهد یافت. ۳۵٪ کل زنان متاهل 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 اگزروزن و آندوزن بر توزیع، جذب و دفع این عناصر دارند بر آن شدید 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 مصرف کنندگان 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 مصرف کنندگان قرصهای LD بطور مرتبت مورد توجه و بررسی قرار گیرند تا از بروز عوارض ناشی از تغییرات آنها جلوگیری بعمل آید.

دیگری استفاده می‌شود.

روی و مس به عنوان دو عنصر کمیاب ضروری عملکردهای بیوشیمیایی مختلفی را در انسان دارا می‌باشت، 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، الکالین فسفاتاز، الكل دهیدروژناز و آنزیمهای گواراشی را تشکیل می‌دهد<sup>(۲)</sup>. همچنین در تنظیم فعالیت آنزیمهای DNA پلیمراز، RNA پلیمراز، تیمیدین کیناز و ریبونوکلئاز دخیل بوده و در فعالیت‌های ایمنی نیز بازی نقش مهمی را می‌کند.

کمبود این عنصر سبب ایجاد تغییراتی نظیر بثروات اگزما مایی در پوست اندامها، تأخیر در رشد، آتروفی بیضه‌ها، هپاتوسیلیومگالی و از دست دادن حس چشائی می‌گردد<sup>(۳)</sup>. 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 پلاسمای دو شکل دیده می‌شود، قسمتی از آن اتصال محکم به سرولوپلاسمین دارد که حدود ۹۰٪ کل مقدار مس پلاسمای را تشکیل می‌دهد و قسمت دیگر با اتصال سست به سایر پروتئینهای پلاسمایی که عمدهاً آلبومین می‌باشد متصل می‌شود<sup>(۲)</sup>. 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 آنزم سوپراکسید دیسموتاز گلوبولهای قمز می‌باشد. همچنین جزوی از آنزم تیروزیناز را تشکیل می‌دهد که در تبدیل تیروزین به دوپا و در نهایت تولید ملانین نقش عمدۀ‌ای را ایفا می‌کند<sup>(۴)</sup>. 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<sup>(۵)</sup>. کاهش غلظت سرمی مس ممکن است آثار مخرب و نامساعدی روی بر سیستم خونساز بدن داشته باشد<sup>(۶)</sup>. بیماری ویلسون که یک بیماری ارشی و ناشی از اختلال در متابولیسم مس است با تجمع مس در کبد و بخشایی از سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. در این بیماری غلظت پلاسمایی سرولوپلاسمین و در نتیجه غلظت پلاسمایی مس کاهش می‌باید<sup>(۷)</sup>. هورمونها (اگزوزن یا آندوزن) میزان توزیع، جذب و دفع این عناصر را تحت تأثیر فرار می‌دهند<sup>(۸)</sup> و استروژناها و پروژستینهای سنتیک در تهیه انواع داروهای ضدبارداری خوارکی

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 خوارکی با مقادیر کم استروژن (LD) پردازیم. این دارو بیشترین مصرف را در میان قرصهای خوارکی ضدبارداری داشته و دارای ۰/۰۳ میلی‌گرم اتینیل استرادبول و ۰/۱۵ میلی‌گرم لوونورژسترون 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 مصرف کننده قرص LD بودند. گروه مصرف کننده قرص LD تحت یک مطالعه آینده نگر 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 مصرف کننده قرص از شرایط زیر برخوردار بودند:

هیجیک 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 بوده، ز افراد دو گروه بین روزهای ۲۶-۲۱ سیکل قاعدگی نمونه خون گرفته شد.

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

## محاسبات آماری

جهت تجزیه و تحلیل آماری میانگین غلظت سرمی روی، مس و نسبت مس/ LD بین گروه کنترل و مصرف کنندگان 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.

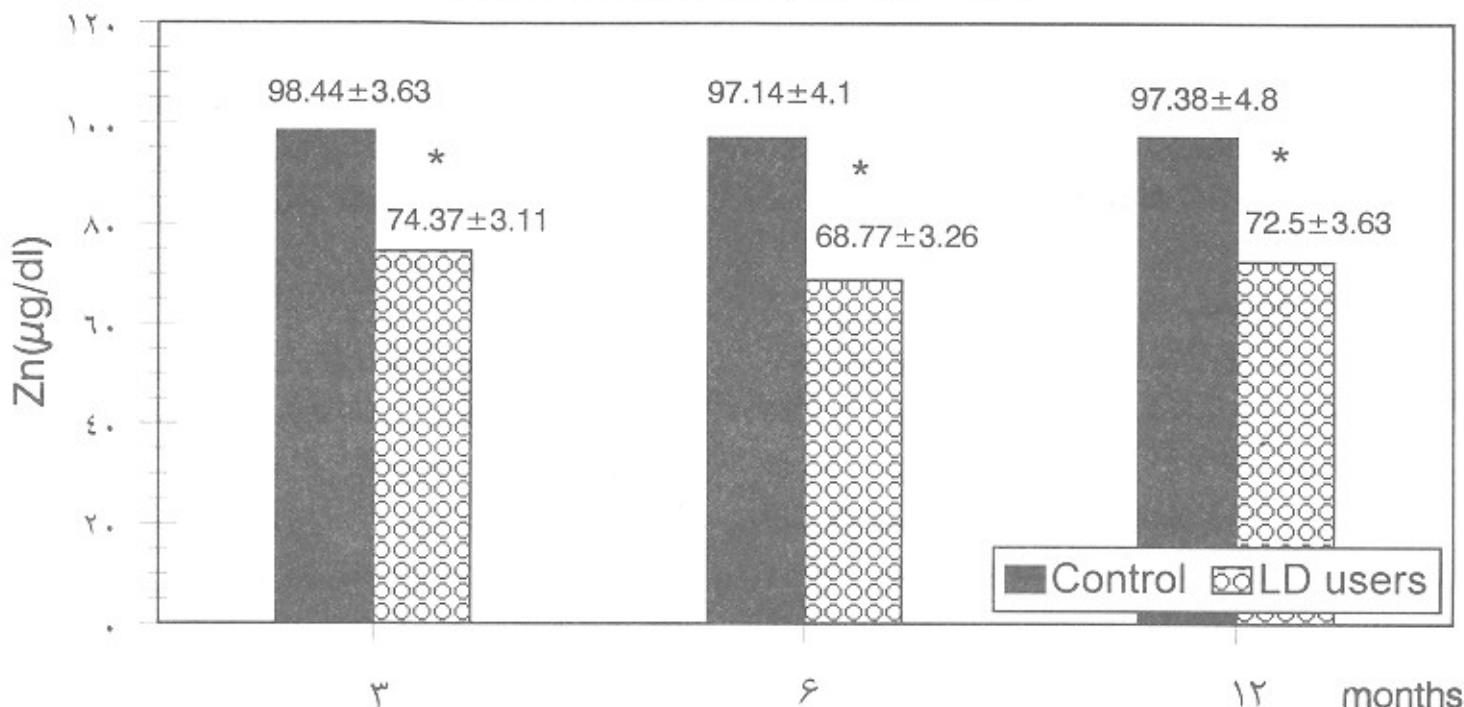
## نتایج

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

غلظت سرمی روی در مصرف کنندگان قرص LD نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است ( $P < 0.001$ ). 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  $\text{Body Mass index (BMI)} = \frac{H(K2)}{W(K2)}$  (BMI) بـاگروه تحت آزمایش مشابه بودند) مقایسه گردید. نتایج بررسی نشان داد که

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

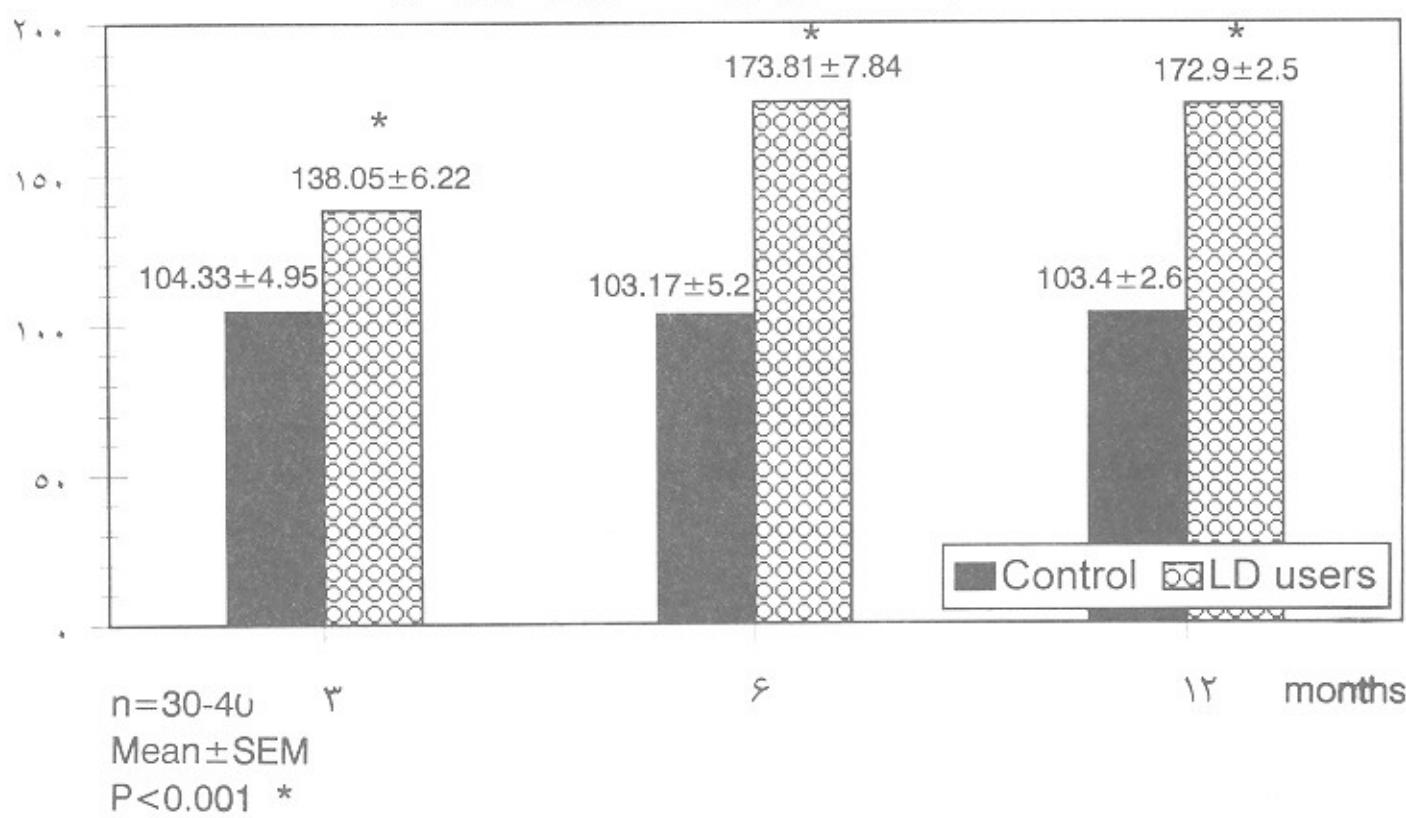


$n=30-40$

Mean ± SEM

$P<0.001$  \*

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

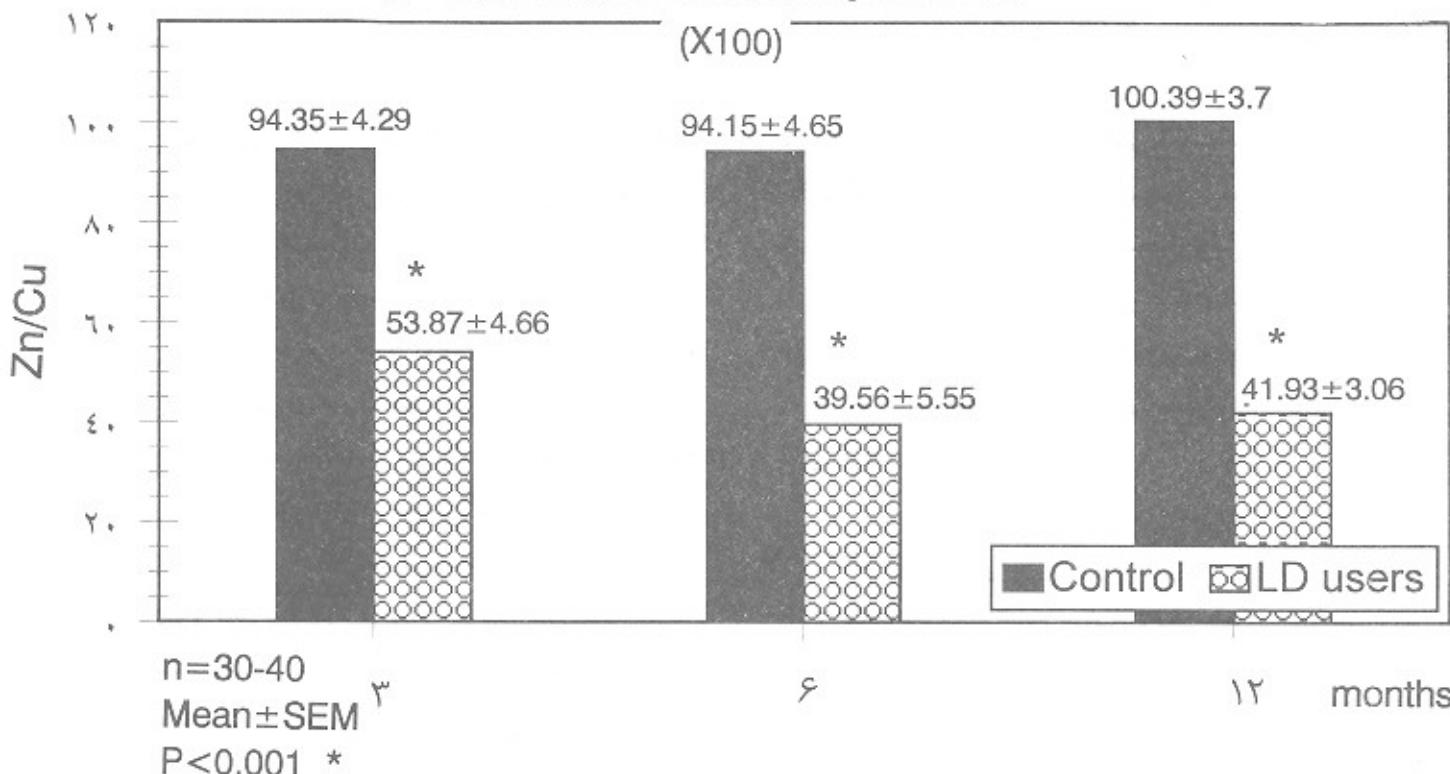


$n=30-40$   
Mean ± SEM  
 $P<0.001$  \*

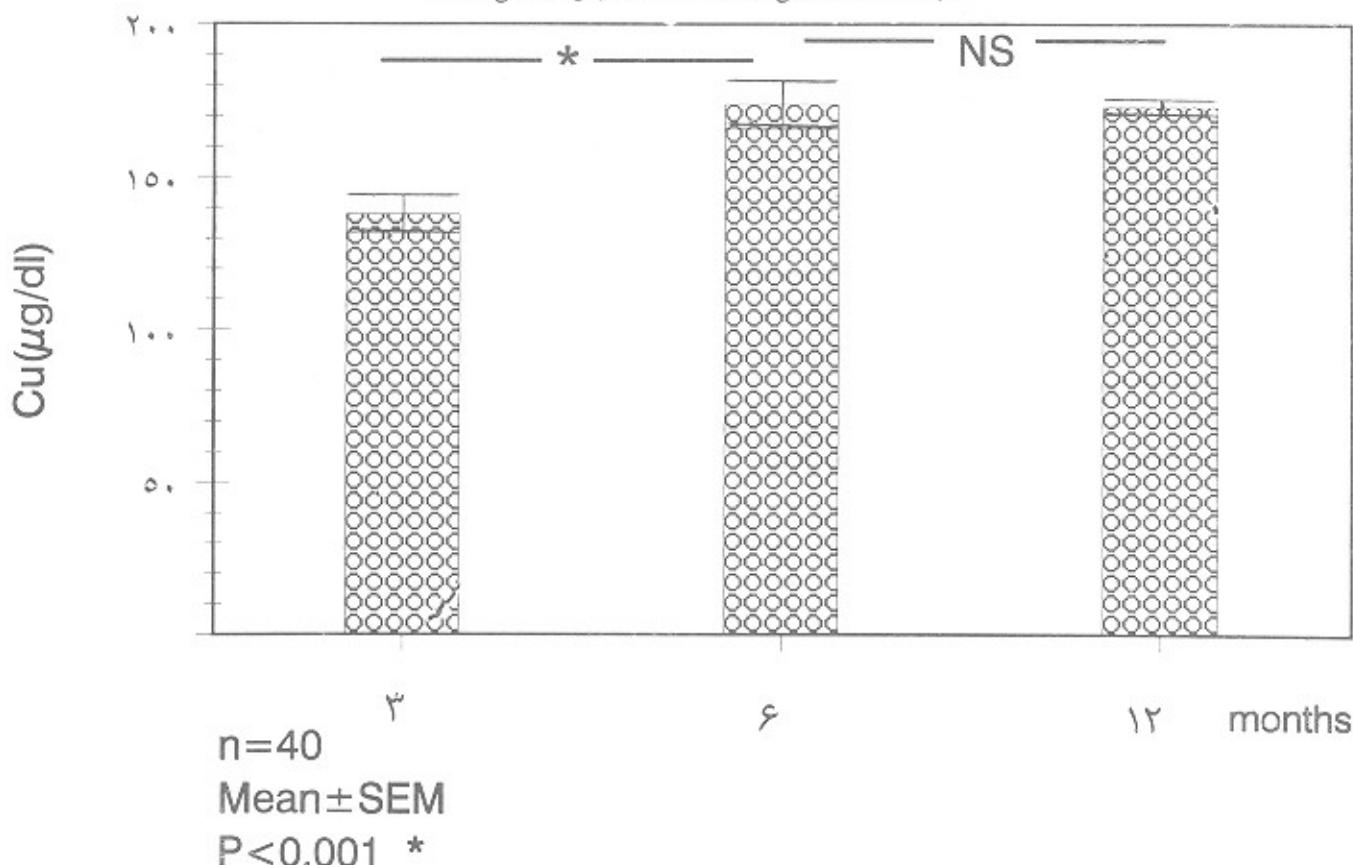
گروه پس از ۶ ماه مصرف قرص در مقایسه با گروه مصرف کنندگان به مدت ۳ ماه، با  $P < 0.001$  افزایش یافته ولی بین گروه مصرف کننده به مدت ۶ ماه با مصرف کنندگان به مدت ۱۲ ماه اختلاف معنی داری مشاهده نشد (نمودار ۳).

شاهد افزایش نشان داد.  $P < 0.001$  نسبت سرمی شدید نیز با  $P < 0.001$  کاهش یافته بود. مقایسه غلظت سرمی روشی در گروه مصرف کننده قرص بعد از ۳، ۶ و ۱۲ ماه، اختلاف معنی داری را نشان نداد (نمودار ۴). غلظت سرمی مس در همین

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



نمودار ۴- غلظت سرمی در مصرف کنندگان قرص LD طی یک سال



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

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 گردد. 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 آینده نگر و طولانی تر از ۱۲ ماه، موارد مطرح شده مورد بررسی دقیق قرار گرفته و غلظت عناصر فوق بطور مرتباً در مصرف کنندگان قرص LD کنترل گردد.

### تشکر و قدردانی

از همکاران محترم واحد کامپیوتر سرکار خانم فریده العاسی و خانم شیخ زاده که در انجام کارهای آماری و تابع مقاله همکاری صمیمانه داشته‌اند تشکر می‌شود.

### بحث

با توجه به روند سویع 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 پلاسمما به پروتئین به نام سرولوپلاسمین متصل می‌گردد (۲). در جریان افزایش استروئن (حاملگی)، مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی) تولید این

### منابع

- ۱- اسپیروف (۱۹۹۴) آندوکریتوژی بالینی زنان و زایمان، ترجمه دکتر منک، منصور افسری، دکتر صادق میرزاده و دکتر رامین اشتفانی.
- 2- Hambridge KM, walravens PA, Prasad AS. (1979). Trace elements in human health and disease. London, Academic press. (pp 23-28).
- 3- Prasad A.S (1991). Discovery of human zinc deficiency and studies in on experimental human model: Am. J. Clin. Nutr. 53; 703.
- 4- Champion RH, Burton JL, et al. (1992). Textbook of dermatology 5th ed. Oxford Blackwell, pp 570-571, 2372-2377.
- 5- 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.

- 6- Shenkin A. (1990). Trace element and vitamin deficiency, Medicine international 3397-3398.
- 7- Andreoli TE carpenter CCJ, et al. (1990). CECil, Essentials of medicine. 2nd ed. Philadelphia, WB saunders Co. p 436.
- 8- Beaker, kenneth L. (1990).principles and practiced of Endocrinology and metabolism p: 61-97.
- 9- Altken J.N. (1973. plasma zinc in pre and post enopausal women its relationship to oestrogen therapy. Clin Science. 35; P: 191-94.
- 10- Prasad A.S. 91975). zinc deficiency in sicklecell disease. Clin chem. 21, 582-7.