

## بررسی ارتباط قرص‌های ضد بارداری خوراکی و سکته مغزی ایسکمیک

دکتر داریوش سوادی استکویی<sup>۱</sup>، نیره امینی ثانی<sup>۲</sup>، دکتر مازیار هاشمیلر<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** با وجودی که استفاده از قرص‌های ضد بارداری خوراکی افزایش چشمگیری داشته است ولی هنوز خطر سکته مغزی مرتبه با استفاده از آنها کلوم است. گزارش‌های موردی متعدد حاکی از رخداد آمبولی ریه و سکته مغزی در زنان استفاده کننده از قرص‌های بارداری است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین مصرف قرص‌های ضد بارداری و خطر سکته مغزی ایسکمیک انجام شده است.

**روش کار:** با استفاده از یک مطالعه مورد شاهدی، زنان با تشخیص قطبی سکته مغزی ایسکمیک بدون سابقه مغزی قبلی از بیمارستان عاردبیل انتخاب شدند. گروه شاهد که از نظر سنی با گروه مورد همسان شده بودند ( $\pm$  سال) از سایر بخش‌های بیمارستان انتخاب شدند. با استفاده از پرسشنامه‌ای در خصوص مواجهه قبلی فرد با عوامل ملر مختلف شامل قرص‌های ضدبارداری و غیره اطلاعات شرکت کنندگان در مطالعه ثبت شد. داده‌ها پس از جمع آوری و با استفاده ارم افزار SPSS نسخه ۱۲ و آزمون‌های آماری نظیر مجذور کای، رگرسیون چند متغیره و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل نر گرفت. برآورد خطر عوامل مورد نظر توسط شناسن نسبی صورت گرفت.

**یافته‌ها:** کسانی که از قرص‌های ضدبارداری خوراکی استفاده می‌کردند، در مقایسه با کسانی که هرگز از آن استفاده نکرده بودند در خطر افزایش سکته مغزی ایسکمیک بودند ( $OR = 1.5$  /  $CI = 0.8 - 2.2$ ) و پس از تطبیق برای عوامل خطر دیگر استروک شناسن نسبی ( $OR = 0.5$  /  $CI = 0.2 - 0.8$ ) .

**نتیجه گیری:** با استناد به نتایج این مطالعه شواهد ضعیفی برای ارتباط بین سکته مغزی ایسکمیک و استفاده از قرص‌های ضدبارداری خوب وجود دارد. مطالعات وسیع تری برای نشان دادن ارتباط خطر سکته مغزی در خصوص استفاده قبلی و فعلی از این قرص‌ها مورد نیاز است.

**واژه‌های کلیدی:** سکته مغزی ایسکمیک، قرص‌های ضد بارداری، عوامل خطر

۱- مؤلف مسئول: استاد بار نورولوژی دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۲- مری اپدمبیولوژی دالده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۳- استاد بار نورولوژی گله پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

WHO و مطالعه مشترک سکته مغزی در امریکا نشان دادند که خطر نسبی سکته مغزی ایسکمیک در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری که پر فشاری خون داشتند بالاتر است [ ۱ و ۲ ].

گمان می رود که خطر سکته مغزی ایسکمیک در رابطه با مصرف قرص های ضدبارداری خوراکی در کسانی مطرح باشد که سایر عوامل خطر استروک را دارا هستند [ ۳ و ۴ ].

از آنجا که مصرف قرص های ضدبارداری بعنوان یکی از راه های مهم تنظیم خانواده در ایران مطرح است، مطالعه حاضر با هدف بررسی این ارتباط در زنان مبتلا به سکته 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 سکته مغزی ایسکمیک بار اول و بستری در بیمارستان علوی این شهر بود. گروه شاهد که از نظر سنی با اختلاف  $\pm 3$  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 سکته مغزی نظیر فشار خون بالا، دیابت، بیماری قلبی و سیوالاتی در خصوص مصرف قرص های ضد بارداری، دوره مصرف و نوع آن بود. چنانچه بیماری بسیار ناتوان بوده و توانایی پاسخ دهنده 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 و آزمون های آماری نظیر مجذور کای، رگرسیون چند متغیره و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار

هنوز مدت زیادی از رواج قرص های ضد بارداری خوراکی (OCP)<sup>۱</sup> نگذشته بود که گزارش های موردعی (Case Reports) حاکی از رخداد آمبولی ریوی و سکته مغزی در زنان استفاده کننده از این قرص ها بود [ ۵ و ۶ ].

اولین قرص های ضد بارداری رایج حاوی ۱۵۰ میکروگرم استروژن بود. مطالعات دهه ۱۶<sup>۲</sup> اوایل ۱۹۱۰ بر اساس فرمول ۱۰ میکروگرم استروژن بود. ولی قرص های ضدبارداری کنونی مقادیر کمتر از ۵ میکروگرم استروژن دارند. برخی مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط بین مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی و سکته 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 سکته مغزی ایسکمیک و بیماری ترومبوآمبولیک عروقی بودند و نتایج یتر آنها نشان داد افزایش خطر سکته مغزی ایسکمیک در افراد استفاده کننده کنونی از این قرص ها حدود سه برابر سنت [ ۷ - ۹ ].

سایر مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است باعث متغیری را به مرأه داشته اند. برخی مطالعات هیچ خطر افزایشی معنی داری را برای سکته مغزی ایسکمیک در رابطه با مصرف OCP های ترکیبی نیافتد [ ۱۰ و ۱۱ ]. سیریتو<sup>۲</sup> و همکاران که در سال انتشار یافت نشان داد که استفاده‌ونی از قرص های ضدبارداری با مقادیر کم استروژن با خطر افزایش سکته مغزی ایسکمیک مرتبط نیست [ ۱۲ ].

برخی مطالعات نشان داده اند که خطر نسبی سکته مغزی ایسکمیک در زنانی که به صورت نامرتباً از آن استفاده می کنند کمتر از زنانی است که اصلاً OCP مصرف نکرده اند [ ۱۳ و ۱۴ ].

سابقه پر فشاری خون وجود داشت، که از این میزان (%) / (۴۳٪) مربوط به گروه موردو تها

گرفت و برآورد خطر عوامل مورد نظر توسعه شناسنی صورت گرفت.

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

|                |       | موارد |     | عامل مورد نظر |     |
|----------------|-------|-------|-----|---------------|-----|
| سابقه مصرف OCP | تعداد | تعداد | رصد | سابقه مصرف    | رصد |
| /              |       |       |     | دارد          |     |
| /              |       |       |     | ندارد         |     |
|                |       |       |     | OCP نوع       |     |
| /              | /     |       |     | LD            |     |
| /              | /     |       |     | HD            |     |
| /              |       |       |     | هر دو         |     |
|                |       |       |     | /             |     |

مربوط به گروه شاهد بود و خطر سکته مغزی ایسکمیک در افراد با سابقه پر فشاری خون و مصرف کنندگان OCP بالاتر از میزان خطر در گروه غیر (OR= OR= OCP 0) بود ( در مقابل / ) مصروف کننده OCP 0 بود ( مفهمنی ۶ نفر از مصروف کنندگان OCP مبتلا به دیابت و ۹ نفر آنها بیماری قلبی داشتند که میزان خطر دیابت و بیماری قلبی در مصروف کنندگان OCP از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ).

جدول ۲. توزیع عوامل خطر عمدۀ سکته مغزی ایسکمیک در مصروف کنندگان قرص های ضد بارداری خواراً

|   |   | موارد         |  | عامل مورد نظر |  |
|---|---|---------------|--|---------------|--|
|   |   | فشار خون بالا |  |               |  |
| / | / | دارد          |  |               |  |
| / | / | ندارد         |  |               |  |
|   |   |               |  | دیابت         |  |
| / |   | دارد          |  |               |  |
| / |   | ندارد         |  |               |  |
|   |   |               |  | بیماری قلبی   |  |
| / | / | دارد          |  |               |  |
| / | / | ندارد         |  |               |  |

در طول جمع آوری داده ها ۷۲ بیمار مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک در بخش بستری شدند ولی بدليل کافی نبودن اطلاعات برخی موارد بدليل ناتوانی و عدم دسترسی به فردی که از سوابق وی دقیقاً مطلع باشد و یا به دلیل فوت فرد قبل از اخذ اطلاعات، ۶۱ مورد و بینمی تعداد شاهد وارد مرحله تجزیه و تحلیل شدند. اکثر آزمودنی ها خانه دار ( ۰٪ ) و بی سواد ( ۰٪ ) بودند. میانگین سنی آنها / ۶ سال بود و / ۳۳٪ سن کمتر از ۵۵ سال داشتند.

جدول(۱) سوابق مربوط به قرص های ضد بارداری خوراکی را نشان می دهد.

|      |    |   |
|------|----|---|
| مشخص | ست | ذکر نمودند در حالیکه این میزان در شاهد ها (%) بود. پس از بررسی آماری خط |
|------|----|---|

مغزی ایسکمیک در رابطه با مصرف OCP برابر ۴/۲ = شد. همچنین معلوم شد ساقه مصرف OCP در افراد بالای ۴ سال بیشتر است. از نظر نوع OCP سرفی ۷ نفر از آزمودنی های گروه مورد از نوع OCP مصروفی مطلع نبودند. در کل آزمودنی هایی که نوع آن را می دانستند بیشتر از نوع LD استفاده کرده بودند. ۱۶٪ از نوع HD و مابقی از هر دو استفاده نموده بودند. از نظر آماری رابطه معنی داری بین نوع OCP مصروفی و خطر سکته مغزی معنی داری 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 عمدۀ سکته مغزی در مصروف کنندگان OCP معلوم شد که در ( ۰٪ )

در زنان مصرف کننده OCP که بطور منقطع از آن استفاده کرده بودند ۱۸/۱ و برای سکته مغزی هموراژیک 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 و HD بوده است و گرچه بین نوع OCP مصرفی و سکته 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 سکته مغزی ایسکمیک دست یافته و خطر آن را در مقایسه با کسانی که آن را مصرف نمی کنند حدود ۳ برابر نشان دادند [۱-۲]. در مطالعه WHO و یک مطالعه در آمریکا در دهه ۷۰ میلادی که گروه مطالعات سکته مغزی در زنان انجام داد، مشخص شد که سابقه فشار خون بالا خطر سکته مغزی ایسکمیک را در مصرف کنندگان OCP افزایش می دهد که این خطر نسبی در مطالعه WHO ۱/۴ نیز گزارش گردید [۳]. در در مصرف کنندگان OCP (OR= / - / CI= / -) در رابطه با فشارخون بالا بدست آمد که این مقدار در زنانی که OCP مصرف نمی کردند ( / - / CI= / - OR= /) بود. البته باید در نظر داشت که اکثربت 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= / -) 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 سال سن داشتند مدت استفاده از OCP نیز در مطالعات مختلفی بررسی شده و بسیاری در مورد مدت استفاده از OCP و خطر سکته مغزی ایسکمیک در مصرف کنندگان

پس از تطبیق عوامل خطر عمده سکته مغزی نظیر فشار خون بالا دیابت و بیماری قلبی اندوه خطر در ارتباط با مصرف قرص های ضد بارداری / OR= / - (CI= / - p= / ) .

مطالعات متعددی به ارتباط بین مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی حاوی استروژن نسبتاً بالا و خطر بالاتر سکته مغزی ایسکمیک و ترومبوامبولی وریدی دست یافتند [۴-۶] .

زنای که در معرض بیماری عروقی قرار دارند در صورت استفاده از OCP با خطر بالاتر ابتلاء به این بیماری همراه هستند [۱۷-۱]. قرص های ضد بارداری خوراکی دهه های ۶۰ و اوایل ۷۰ میلادی حاوی میکرو گرم استروژن بودند. ولی اکنون قرص های رایج مورد استفاده مقادیر استروژن کمتر از ۱ میکرو گرم دارند. در مطالعه حاضر محدودیت سنی برای آزمودنی ها قابل نشده و بنابراین نوع OCP شامل هر دو نوع بود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سابقه مصرف OCP و افزایش خطر سکته مغزی ایسکمیک با نسبی به میزان ۴/۲ همراه است، که پس از تطبیق برای عوامل خطر عمده سکته مغزی منند فشار خون بالا بیماری قلبی، دیابت و سیگار / OR= / حاصل آمد و p=.۰ را به همراه داشت.

در مطالعه مورد شاهدی که توسط لیدگارد<sup>۱</sup> در دانمارک انجام شد شناس نسبی / در مصرف کنندگان کنونی OCP های LD برای حملات ترومبوامبولیک بدست آمد [۷].

پتیتی<sup>۲</sup> و همکاران با بررسی زن - مبتلا به انواع سکته مغزی و مقایسه آنها با گروه شاهد نشان دادند که شناس نسبی برای سکته مغزی ایسکمیک

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

ه OCP به رابطه ای دست نیافتد [ و ] در حالیکه برخی خطر نسبی کمتری را در مصرف کنندگان OCP در مقایسه با زنانی که هرگز از منقطع OCP استفاده نکرده بودند یافتند [ و ]. 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 سکته مغزی ایسکمیک نشان دادند [ و ]. در مطالعه حاضر ارتباط مصرف سیگار با سکته 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 سکته مغزی ایسکمیک صورت گرفته است که برخی از آنها استفاده کنونی از OCP را با افزایش خطر استروک همراه داشته اند. مطالعه حاضر ارتباط بین مصرف OCP و سکته 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 خدمات 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 خدمات آقای دکتر سید مرتضی شمشیرگران که در تهیه این مقاله و ویرایش آن ما را یاری دادند سپاسگزاریم.

- 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 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, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroid 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.