

بررسی میزان بروز عوارض بالینی و تغییرات برخی از پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک خون در تعدادی از زنان استفاده کننده از نورپلانت

نویسندگان:

دکتر صغری روحی دهبه^۱، دکتر مژگان وزیری کاشانی^۲، دکتر سیمین آنری^۳

خلاصه

این مطالعه به منظور بررسی عوارض جانبی احتمالی در زنان استفاده کننده از نورپلانت صورت گرفت. ۶۹ خانم که از این روش پیشگیری از حاملگی استفاده می کردند، برحسب مدت استفاده از نورپلانت (از یک روز تا بیش از دو سال) در ۳ گروه مختلف قرار گرفتند. در مورد تمامی گروهها در فواصل معین، سنجش پارامترهای مورد نظر هماتولوژیک و بیوشیمیایی خون انجام گرفته و روند تغییرات در طول زمان برای هر پارامتر بررسی گردید. همچنین شکایات بالینی افراد و بروز آنها نسبت به حالت قبل از کاشت مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به بررسی های بالا نتایج زیر بدست آمد:

در بررسی اثرات کوتاه مدت (بین ۹ تا ۱۵ ماه استفاده از نورپلانت) افزایش فعالیت آنزیم AST و افزایش آهن تام سرم و کاهش غلظت هموگلوبین و در بررسی اثرات درازمدت (بیش از دو سال استفاده از نورپلانت) کاهش HDL - chol معنی دار بوده است ($p < 0/05$).

عوارض بالینی نورپلانت در مطالعه حاضر، به ترتیب میزان بروز شامل موارد زیر بود: اختلالات سیکل قاعدگی (لکه بینی، منومترورژی، اولیگومنوره و آمنوره)، سردرد، سرگیجه، تغییرات خلقی بصورت حالات افسردگی، درد مربوط به محل کاشت، ریزش موی سر، افزایش وزن و پرموئی.

کلید واژه: نورپلانت، پیشگیری از حاملگی، عوارض بالینی

مقدمه:

سالهای زیادی است که استفاده از هورمونها به منظور پیشگیری از حاملگی رایج شده است و در این راستا، به منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی ناشی از مصرف آنها، تدابیر مختلفی بکار گرفته شده اند. از جمله این تدابیر، استفاده از الحاق ترکیبات استروژنی و پروژسترونی و بکارگیری روشهایی است که میزان هورمون کمتری را آزاد می سازند.

نورپلانت سیستمی است که هورمون پروژسترون را به میزان بسیار کم در بدن آزاد می سازد (۱). این سیستم یک کاشتنی زیرجلدی قابل انعطاف بوده که شامل ۶ کپسول از جنس سیلیکون پر شده با ۳۶ میلی گرم لئونورژسترل است که هر کپسول آن ۳۲ میلی متر طول و ۲/۴ میلی متر قطر دارد (۲).

الگوی این سیستم آزاد شدن میزان کم ولی پیوسته و پایدار لئونورژسترل (۲)، یک پروژسترون قوی با خصوصیت ضعیف آندروژنی (۳)، می باشد.

نورپلانت یک روش پیشگیری از حاملگی طولانی مدت بوده و استفاده از آن در خانمهایی که مایل به انجام اقدامات سترونی نبوده و یا احتمالاً در آینده خواهان بازگشت به باروری

۱- کارشناس آزمایشگاه - انستیتویاستور ایران
 ۲- استادیار و عضو هیئت علمی انستیتویاستور ایران
 ۳- استادیار دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ایران

ی باشند به خصوص در شرایطی که منع استفاده استروژن وجود داشته باشد، ایده آل می باشد (۲).

در بررسیهای به عمل آمده، مشخص شده که چه وزن فرد کمتر باشد میزان اثر نوریلات شتر خواهد بود، بطوریکه ریسک بالاتری برای حاملگی در خانمهای بالای ۷۰ kg وجود دارد (۴).

بدنبال استفاده از نوریلات در سالهای اخیر ایران، مطالعه زیر جهت بررسی بروز عوارض خبی و تغییرات برخی از پارامترهای وشمیایی و هماتولوژیک خون در تعدادی از انمهای استفاده کننده از آن انجام گرفت.

روش مطالعه:

جامعه مورد مطالعه از بین انمهایی که در بخش تنظیم خانواده دانشگاه شهید جعفری، بیمارستان دکتر یعتی، بیمارستان میرزا کوچک خان و مارستان امام حسین (ع) دارای پرونده ند، انتخاب گردید. خانمها از نظر طول ت استفاده از نوریلات در ۴ گروه ار گرفتند:

گروه ۱: افرادی که بین ۱ روز تا ۳ ماه نوریلات استفاده می کرده اند (۱۵ نفر).

گروه ۲: افرادی که بین ۳ تا ۶ ماه از یلات استفاده می کرده اند (۲۱ نفر).

گروه ۳: افرادی که بین ۶ تا ۹ ماه از یلات استفاده می کرده اند (۲۳ نفر).

گروه ۴: افرادی که بیش از دو سال از یلات استفاده می کرده اند (۱۰ نفر).

پرسشنامه ای در خصوص مشخصات فردی، زان تحصیلات، تعداد فرزندان، عیت قاعدگی و الگوی خونریزی قبل شاست نوریلات، تاریخچه پزشکی، قه استفاده از سایر روشهای

پیشگیری از حاملگی، انگیزه استفاده از نوریلات و منبع اطلاعاتی آنها در مورد نوریلات تهیه و در نوبت اول مراجعه تکمیل گردید.

شکایات بالینی هر فرد در هر نوبت مراجعه در نظر گرفته شده و میزان بروز آنها نسبت به قبل از کاشت نوریلات، با استفاده از تست آماری Macnemar مورد بررسی قرار گرفت. به منظور بررسی اثرات کوتاه مدت (بین ۹ تا ۱۵ ماه استفاده از نوریلات) از گروههای ۱، ۲ و ۳ در یک دوره ۶ ماهه در سه نوبت و به فواصل ۳ ماه نمونه گیری انجام شد. از طرفی با توجه به اینکه از گروه ۴ یک جواب آزمایش مربوط به سال اول کاشت نوریلات در دسترس بود، به منظور بررسی اثرات درازمدت نوریلات (استفاده از نوریلات به مدت بیش از دو سال) تنها یک نوبت دیگر نمونه گیری بعمل آمد.

متغیرهای مورد بررسی عبارت بودند از: وزن، فشارخون، غلظت هموگلوبین، میزان تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-chol، آهن تام، TIBC و فعالیت آنزیمهای AST و ALT. کلیه نتایج در داخل گروهها با استفاده از آزمون t مورد مطالعه آماری قرار گرفت.

نتایج و بحث:

بیشترین استفاده کنندگان نوریلات در جمعیت مورد مطالعه در محدوده سنی ۲۶-۳۳ سالگی قرار داشته (۴/۴۶٪) و اکثر خانمها در مطالعه حاضر از تحصیلات دبیرستانی برخوردار بودند (۵۵٪). بیشترین منبع اطلاعاتی استفاده کنندگان از وجود نوریلات از جانب پزشک بوده است و بیشترین انگیزه استفاده از این روش، استفاده از روش جدیدتر ذکر شده است. گرچه وقوع حاملگی ناخواسته و وجود عوارض جانبی مختلف نیز از جمله دلایل قطع سایر روشها بوده است. اکثر افراد مورد مطالعه

از درد خفیف هنگام کاشت نوریلات شکایت داشتند. از عوارض زودرس نوریلات (طی هفته اول پس از کاشت) درد، کبودی و تورم موضعی بوده است. هیچیک از افراد مورد مطالعه از تب، عفونت محل کاشت و یا خروج خودبخود نوریلات شاکی نبودند.

در طی مطالعه، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، در زنان استفاده کننده از نوریلات دچار تغییرات مهمی نشد. این نتیجه با نتایج مطالعات انجام شده در شانگهای (۶) و نتایج مطالعه Fakeyeo (۷) مطابقت دارد.

در بررسی نتایج مربوط به وزن، در میانگین وزن خانمها در تمامی گروهها افزایش دیده شد (نمودار شماره ۱). این نتیجه و آنچه بوسیله Ronald La (۲) و میرآفتابی (۸) گزارش شده است، نشان می دهد که افزایش وزن از عوارض جانبی نوریلات می باشد.

در بررسی پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک مورد مطالعه، تغییرات در نوبت های متوالی نمونه برداری، در هر گروه نسبت به همان گروه مقایسه گردید و نتایج زیر بدست آمد:

در استفاده کوتاه مدت از نوریلات، میانگین غلظت سرمی تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL - chol، آهن تام و فعالیت آنزیمهای AST و ALT با افزایش طول مدت استفاده نوریلات در هر سه گروه افزایش نشان می داد ولی میانگین غلظت TIBC و هموگلوبین در این سه گروه کاهش داشت. از این بین افزایش در فعالیت آنزیم AST و میزان آهن تام سرم و کاهش در غلظت هموگلوبین از نظر آماری معنی دار بوده است ($p < 0/05$) میانگین غلظت HDLchol در استفاده کوتاه مدت دچار تغییرات مهمی نشد. شایان ذکر است که افزایش یا کاهش پارامترهای فوق در هیچیک از گروهها به خارج

نشان می‌دهد که این نسبت با توجه به کاهش همزمان کلسترول تام، بالاتر از ۰/۲ باقی می‌ماند. این مسئله نمایانگر این مطلب است که استفاده از نوریلانت نمی‌تواند ریسک حوادث قلبی-عروقی را افزایش بدهد (۱۴). افزایش میانگین LDL-cholesterol در استفاده کوتاه مدت از نوریلانت با نتایج مطالعات Dash-DS (۹) و Otubu J.A. (۱۱) و کاهش میانگین غلظت LDL-cholesterol در استفاده درازمدت از نوریلانت با نتیجه مطالعه Singh K. (۱۳) مطابقت دارد.

افزایش مشاهده شده در مورد فعالیت آنزیمهای AST و ALT با نتایج حاصله از مطالعات Singh K. و همکاران (۱۴، ۱۵) که این شاخصها را بدون تغییر در طی استفاده از نوریلانت ذکر کرده‌اند تناقض دارد. علت این افزایش ممکن است مربوط به اثر هیپاتوتوکسیک پروژستینها باشد (۱۶). همانطور که قبلاً ذکر شد میزان افزایش در فعالیت آنزیمهای AST و

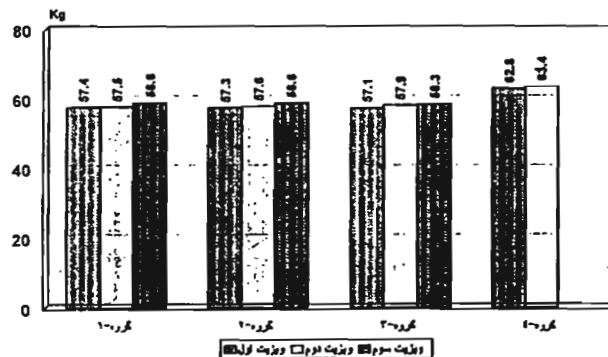
به صورت افزایش میزان غلظت تری‌گلیسرید ادامه یافته است (نمودار شماره ۳). علت این امر می‌تواند به دلیل هورمون آزاد شده بر روی افزایش دفع و تجزیه تری‌گلیسریدها باشد. [میزان لوونوروسترول آزاد شده در طول مدت استفاده متفاوت بوده و از ۸۵ میکروگرم روزانه در ابتدای

کاشت به ۵۰ میکروگرم در پایان ۹ ماه اول و به ۳۵ میکروگرم در پایان ۱۸ ماه می‌رسد (۲)]. در مطالعه Shaaban M.M. بر روی پروفایل چربیها نیز آمده است که تری‌گلیسرید پس از سه ماه و شش ماه کاهش مشخصی دارد که پس از آن، این کاهش کمتر می‌شود (۱۲).

نتیجه حاصل از این مطالعه در مورد HDL-cholesterol (عدم تغییر این متغیر را در سال اول استفاده)، نشان می‌دهد با نتایج حاصله از مطالعات Shaaban M.M. که افزایش HDL-cholesterol را در طول ۶ ماه دوم نشان می‌دهد (۱۲) تناقض دارد، ولی با نتایج میرآفتابی (۸) و Fathalla F.M. (۱۰) که عدم تغییر HDL-cholesterol را گزارش

کرده‌اند مطابقت دارد. نتیجه حاصله از این مطالعه در کاهش HDL-cholesterol در استفاده درازمدت از نوریلانت با نتایج حاصله از مطالعه Singh K. (۱۳، ۱۴) مطابقت دارد. علیرغم کاهش در میانگین غلظت HDL-cholesterol در مطالعه حاضر، محاسبه ریسک فاکتور از فرمول:

$$(HDL - chol) - (Total - chol)$$



نمودار شماره ۱: تغییرات میانگین وزن در زنان بعد از کاشت نوریلانت بر حسب گروه مورد مطالعه سال ۱۳۷۲-۱۳۷۳

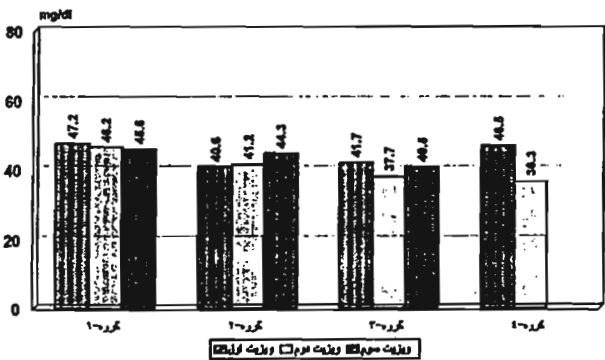
از محدوده طبیعی آنها نرسید.

در استفاده درازمدت از نوریلانت میانگین غلظت سرمی کلسترول تام، HDL-cholesterol، LDL-cholesterol و هموگلوبین کاهش و میانگین غلظت تری‌گلیسرید افزایش داشته است که در این بین تنها کاهش HDL-cholesterol از نظر آماری معنی دار بوده است ($p < 0.05$) (نمودار شماره ۲).

افزایش کلسترول تام در این مطالعه در استفاده کوتاه مدت از نوریلانت با نتایج Dash-DS و همکاران (۹) که افزایش کلسترول را پس از شش ماه از استفاده نوریلانت گزارش کرده‌اند مطابقت دارد، ولی با نتایج میرآفتابی (۸) و Fathalla F.M. (۱۰) که گزارش کرده‌اند در غلظت سرمی کلسترول تغییری مشاهده نمی‌شود و همچنین با مطالعات دیگری که کاهش کلسترول را در این مدت گزارش کرده‌اند (۱۱، ۱۲) تناقض دارد.

کاهش کلسترول خون در استفاده درازمدت از نوریلانت با نتایج حاصله از مطالعات Singh K. (۱۳) مطابقت دارد.

در بررسی روند تغییرات تری‌گلیسرید در گروههای ۱، ۲ و ۳ میانگین غلظت تری‌گلیسرید از ماه سوم استفاده از نوریلانت کاهشی را نشان داد که پس از یکسال این کاهش متوقف شده و



نمودار شماره ۲: تغییرات میانگین HDL-cholesterol بعد از کاشت نوریلانت بر حسب گروه مورد مطالعه سال ۱۳۷۲-۱۳۷۳

ALT در حد بیشتر از محدوده طبیعی آنها نبود. افزایش میانگین غلظت آهن تام در استفاده کوتاه مدت از نوریلانت که از نظر آماری نیز معنی دار بوده است، با نتایج حاصله از مطالعات Croxatfo, H.B. و همکاران (۱۷) که علیرغم تغییر در الگوی قاعدگی، افزایش ذخایر آهن بدن استفاده کنندگان نوریلانت را گزارش

فصلنامه علمی-پژوهشی دانش پزشکی

کرده اند، مطابقت دارد.

روش پیشگیری از حاملگی کاملاً جدی در نظر گرفته شود. هنگام پیشنهاد استفاده از نوریلانت، دادن اطلاعاتی در زمینه طرز کار، مدت کارآئی، احتمال بروز عوارض جانبی، تکنیک کاشت و برداشت، مزایا و معایب این روش در مقایسه با روشهای دیگر و آگاه سازی از لزوم پیگیری و مراقبت طی استفاده از نوریلانت می تواند بر مقبولیت این روش توسط خانها بیافزاید.

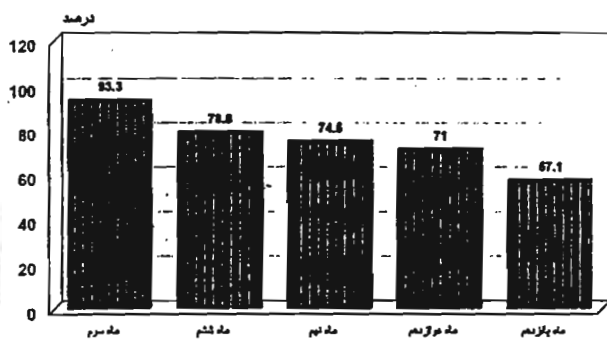
نتایج این مطالعه نشان می دهد که نوریلانت اثر مهمی روی متغیرهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک مورد بررسی نداشته است و حتی با وجود کاهش HDL-chole در استفاده درازمدت از نوریلانت با توجه به کاهش همزمان کلسترول تام می توان گفت که ریسک حملات قلبی-عروقی در این افراد بالا نمی رود. در این مطالعه شایعترین عارضه بالینی نوریلانت و مهمترین دلیل برای برداشت آن اختلالات قاعدگی بود. تجربه بر روی بیش از ۵۵۰۰۰ خانم که از نوریلانت استفاده کرده اند نشان داده است که درصد ایجاد حاملگی با نوریلانت بسیار پایین

میزان بروز، سردرد ۳۷/۷٪، سرگیجه ۲۹٪، تغییرات خلقی به صورت حالات افسردگی ۲۸/۴٪، درد بازو مربوط به محل کاشت ۱۹/۸٪، ضعف عمومی ۱۹٪، ریزش موی سر ۱۰٪، دردستان ۹٪، افزایش وزن ۶/۸٪ و پرموئی ۶/۲٪ بوده است. وقوع این عوارض در مطالعه حاضر با نتایج سایر مطالعات مطابقت داشته است (۲۰).

یکی از عوارض نادر نوریلانت، وقوع حاملگی است. در یک مطالعه میزان این عارضه در استفاده کنندگان با سیکلهای قاعدگی منظم ۱۷/۴٪ و در استفاده کنندگان با سیکلهای قاعدگی نامنظم ۴/۴٪ گزارش شده است و علت این امر تکرر بیشتر سیکلهای تخمک گذاری در مورد گروه اول ذکر گردیده است (۲۱). خوشبختانه در بین افراد مورد مطالعه ما هیچ موردی از حاملگی مشاهده نشد.

نتیجه گیری:

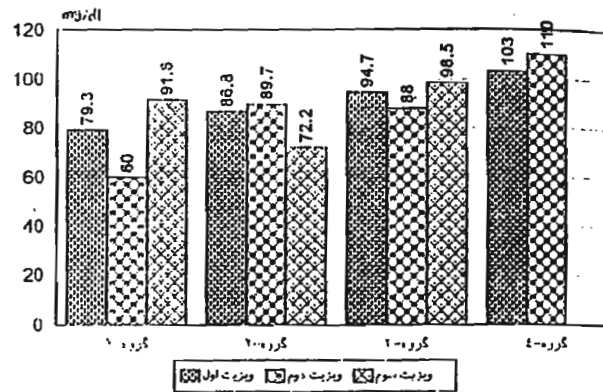
با توجه به ضرورت داشتن اهداف و سیاستهای مشخص در قبال مسئله جمعیت در کشور و برای کاهش نرخ رشد بی رویه جمعیت برنامه های تنظیم خانواده بایستی بصورت



نمودار شماره ۴: درصد بروز عارضه اختلال قاعدگی بعد از کاشت نوریلانت بر حسب گروه مورد مطالعه سال ۱۳۷۲-۱۳۷۳

می باشد (۲). در طول مدت این مطالعه نیز در بین خانهای استفاده کننده هیچ موردی از حاملگی مشاهده نشد.

همه جانبه، جدی و مستمر اجرا شود. روشهای پیشگیری از حاملگی بسیار متنوع و متفاوت از نظر نوع و مکانیسم عمل می باشند. پیشنهاد می گردد که امر مشاوره در خصوص انتخاب



نمودار شماره ۳: تغییرات میانگین تری گلیسرید بعد از کاشت نوریلانت بر حسب گروه مورد مطالعه سال ۱۳۷۲-۱۳۷۳

نتایج حاصل از مطالعه بر روی هموگلوبین، نتایج حاصل از سایر مطالعات که افزایش هوگلوبین و یا عدم تغییر آن را گزارش کرده اند مطابقت ندارد (۱۸، ۱۹). کاهش هوگلوبین ممکن است مربوط به افزایش میزان ریزش واژینال و لکه بینی در جمعیت مورد مطالعه باشد.

در بررسی سایر عوارض بالینی نوریلانت، رایج ترین عارضه در گروه مورد مطالعه، اختلالات قاعدگی شامل لکه بینی (۴۲/۶٪)، متروواژی (۳۰٪)، اولیگو منوره (۹/۲٪)، ریه (۶/۷٪) بوده است که با نتایج سایر سیها (۵، ۴) تقریباً مطابقت داشته است. به در این مطالعه و نیز سایر مطالعات (۲) اختلالات به مرور زمان روند کاهشی داشته پس از ۱۵ ماه از کاشت نوریلانت شکایت بن عوارض هنوز ادامه داشته است (نمودار ره ۴).

سهمترین علت برداشت نوریلانت نیز اختلالات قاعدگی می باشد (۲). در این مطالعه ۴ نفر از خانها، نوریلانت را به علت یزی واژینال بیش از اندازه برداشتند. از دیگر عوارض بالینی نوریلانت، به ترتیب

REFERENCES:

- 1- Mcintyre P.S., Norplant, Journal of the Tennessee Medical Association, 1992 July, 333-334.
- 2- Kleinman, IMAP statement on Norplant subdermal contraceptive implant system, IPPF Medical Bulletin, 1993 April Volume. 27, Number 2.
- 3- Gennaro, A.R., Remington's pharmaceutical Science, 1985, 17th edition, pp. 991.
- 4- Fung, S., Ferrill, M., Contraceptive update: subdermal implants, Journal CE, 1992 Oct., 35-41.
- 5- Shoupe, D., Mishell, D., Norplant, subdermal implant system for long term contraception, Am. J. obstet. Gynecol., 1989, 160: 1286-92.
- 6- Du M.K., Zheng, H.M., Chen, H.C., Chow, L.P., Study of Norplant implants in shanghai three year experience., Int.J. Gynaecol. obstet., 1990 Dec., 33(4): 345-57.
- 7- Fakeyeo, O., The effect of low dose oral contraceptive and Norplant on blood pressure and body weight of Nigerian Women, Adv. Contracept., 1992 May, 8(1): 27-32.
- 8- میرآفتابی، آندیا بررسی تغییرات لیپوپروتئینهای سرم در استفاده از نورپلانت، پایان نامه برای دریافت دکترای حرفه ای داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، ۱۳۷۳.
- 9- Dash, D.S., Das, S., Nanda, U., Tripathy, B.B., Samal, K.C., Serum lipid profile in women using levonorgestrel contraceptive implant, Contraception, 1988 Apr, 37(4), 371-82.
- 10- Fathalla, F.M., Rosenfield, A., and in driso, C., The FIGO manual of human reproduction, Family Planning, 1990, Vol 2 Pp. 3,77.
- 11- Otubu, J.A., Towobol, O.A., Aisien, A.O., Ogunkeye, O.O., Effects of norplant contraceptive subdermal implants on serum lipid and lipoprotein, Contraception, 1993 Feb, 47(2): 149-590.
- 12- Shaaban, M.M., Swawsan I., Elwan., Abdalla S.A., Darwish H.A., Effect of subdermal levonorgestrel contraceptive implants, Norplant, on serum Lipids, Contracept., 1984, 30(5): 413-419.
- 13- Singh, K., Viegas, O.A., Loke, D.F., Ratnam, S.S., Effect of norplant implant on liver, lipid and carbohydrate metabolism, Contraception, 1992 Feb., 45(2) 141-53.
- 14- Singh, K., Viegas, O.A., Ratnam, S.S., A three-Years evaluation of metabolic changes in singaporean 'Norplant-2 rod accrptors.' Adv. Contracept., 1990 Jun., 6(2): 71-80.
- 15- Singh, K., Viegas, O.A., Loke, D., Ratnam, S.S., Effect of norplant-2 rods on liver, lipid and carbohydrate metabolism, Contraception, 1992 May., 45(5): 463-72.
- 16- Norbert, W., Tietz, Clinical guide to laboratory tests, 1990, W.B. Sanuders company pp. 605.
- 17- Croxatto, H.B., Diaz, S., and Pavez, M., Clinical chemistry in women treated with progesteron implants, Contracept., 1978, 18 (4): 441-450.
- 18- Wang, S.I., Comparative study of Norplant-2 and levonorgestrel releasing intrauterin devices, Chung, Hua - fu - Chan - Ko - Tsa . chin., 1990 Jul; 25(4): 232-4, 253.
- 19- Gao, J., Wang, S.L., Wu S.S.C., Sun, B.L., Allonen, H., Luukkainen, T., Comparison of the clinical performance, contraceptive efficacy and acceptibility of levonorgestrel releasing IUD and Norplant-2 implants in china, Contraception, 1990 May; 41(5): 485-94.
- 20- Norplant 1990, The population council Hammarskjold plaza, New Yourk, 10017, USA.
- 21- Donna, S., Daniel R., The significance of bleeding patterns in norplant implant users obstet & Gynecol., 1990 Feb, Vol 77, No 2; 256-260.

مجله علمی پزشکی / شماره ۱ / زمستان ۱۳۷۳ / صفحه ۴۴