

# تأثير بعض موانع الحمل في بعض معايير الدم الكيموحيوية

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية العلوم - جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل درجة

ماجستير علوم

في علوم الحياة - علم الحيوان

من قبل

عفاف خيري اسماعيل شويخ

٢٠٠٤م

١٤٢٥هـ

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

فَأَمَّا الزُّبَدُ فَأَيُّهَا الْجُفَاءُ وَأَمَّا مَا يَنْفَعُ النَّاسَ فَمَا كُنتُ فِي  
الْأَرْضِ كَذَلِكَ يَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ ❁

صدق الله العلي العظيم

سورة الرعد - آية ١٧

## توصية الأستاذ المشرف

اشهد أنّ إعداد هذه الرسالة قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية العلوم/ جامعة بابل، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير علوم في علوم الحياة/ علم الحيوان.

اسم المشرف: د.كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل

التوقيع:

التاريخ: ٢٠٠٤ / /

## توصية رئيس قسم علوم الحياة

اشارة الى التوصية اعلاه المقدمة من قبل الاستاذ المشرف، احيل هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

الاسم: د.كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية:

العنوان: كلية العلوم – جامعة بابل

التوقيع:

التاريخ: ٢٠٠٤ / /

## قرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة التقويم والمناقشة نشهد أننا قد اطلعنا على هذه الرسالة وقد ناقشنا الطالبية في محتوياتها، وفي ما له علاقة بها، ووجدنا أنها جديرة بالقبول وبتقدير (جيد جداً) لنيل درجة ماجستير في علوم الحياة/فلسجة الحيوان.

التوقيع:

رئيس اللجنة: د. يحيى كاظم السلطاني

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: جامعة الكوفة-كلية الطب

التاريخ: ٢٠٠٤/ /

التوقيع:

العضو: د. فارس ناجي عبود

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: جامعة بابل-كلية العلوم

التاريخ: ٢٠٠٤/ /

التوقيع:

العضو: د. حسن كاطع جار الله

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: جامعة بابل-كلية الطب

التاريخ: ٢٠٠٤/ /

التوقيع:

العضو: د. كريم حميد رشيد (المشرف)

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: جامعة بابل-كلية العلوم

التاريخ: ٢٠٠٤/ /

## مصادقة مجلس كلية العلوم/ جامعة بابل

التوقيع:

الاسم: د. عودة مزعل ياسر

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية العلوم- العميد

التاريخ: ٢٠٠٤/ /

الاهداء

الى.....

مَنْ عَلموني وقد جَلَّتْ معارفُهُمْ  
اكارمُ الناسِ احياءُ ومَنْ دُرِسُوا  
مِنْ رافعينَ بسوحِ العلمِ رايتهم  
جدّوا بها وأجادوا كلَّ ما دَرَسُوا  
وهذه ومضةٌ من فيضِ نورهم  
تُجلى بها سُبُلُ إن لفها الغلسُ

## شكر و تقدير

الحمد لله الذي بعد فلا يرى وقرب فشهد النجومى، والحمد لله الذي ليس له حاجب فيخشى ولا وزير فيرشى ربي صلى على المصطفى وعلى آل المصطفى.

وأنا أضعُ اللمساتُ الأخيرة من هذا البحث بعون الله، يروق لي أن أتقدم بوافر الشكر والتقدير إلى الأستاذ الفاضل الدكتور كريم حميد رشيد لتوجيهاته السديدة وإشرافه المتواصل خلال مرحلة البحث.

وأتوجه بشكري الجزيل إلى الدكتور بهاء حمزة محمد الربيعي ومنتسبي مستشفى المسيب العام ومستشفى ابن سيف الجنابي للولادة والاطفال في قضاء المسيب لما أبدوه من مساعدة في إنجاز البحث والحصول على العينات ودعائي إلى الله أن يجزيهم عني خير الجزاء.

وأخيراً أتقدم بأطيب معاني المودة والاحترام إلى جميع اهلي وزميلاتي وطلبة الدراسات العليا على ما قدموه لي من عون ومساندة في إنجاز هذا البحث ورجائي إلى الباري عز وجل أن ينعم عليهم بالسلامة والموفقية والتأييد من عنده إنه سميع مجيب.

والله ولي التوفيق والحمد لله رب العالمين.

عفاف

## قائمة المختصرات

COC: Combined oral contraceptive.

DSG: Desogestrel.

E<sub>1</sub> : Estrone.

E<sub>2</sub> : Estradiol.

E<sub>3</sub> : Estriol.

EE : Ethingl estradiol.

EIA : Enzyme immuno-assay.

FRH: Follicle stimulating hormone releasing hormone.

FSH : Follicle stimulating hormone.

GnH: Gonadotropins hormone.

HDL-cholesterol High density lipoprotein – cholesterol.

IUCD: Intrauterine contraceptive device.

IUD : Intrauterine device.

LDL- cholesterol: Low density lipoprotein – cholesterol.

LH: Luteinizing hormone.

LNG: Levonorgestrel.

LRH: Luteinizing hormone releasing hormone.

OCP: Oral contraceptive pills.

POP: Progestin oral contraceptive pills.

SHBG: Sex hormone binding globulin.

TIBC: Total iron binding capacity.

Ts%: Transferrin saturation percent.

VLDL- cholesterol: Very low density lipoprotein – cholesterol.

# Effect of Some Contraceptives on Some biochemical Blood Parameters.

*A Thesis*

*Submitted to the Council of the College of Science at the  
University of Babylon In Partial fulfillment of the  
Requirements for the Degree of M. Sc. In  
Biology- Zoology*

*By*

*Afaf Khaiery Esmaeel Shweekh*

٢٠٠٤

## الخلاصة

تمّ إجراء هذه الدراسة بهدف التعرف على بعض التغيرات التي قد تطرأ على بعض معايير الدم الكيميوحيوية من جراء استعمال نوعين من موانع الحمل الأكثر شيوعاً، وهما أقراص منع الحمل المركبة (COC) Combined oral contraceptive واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم (IUCD<sub>3</sub>) من النوع Copper T<sub>38.0A</sub> ومقايضة النتائج مع مجموعة السيطرة.

وقد شملت هذه الدراسة (110) امرأة موزعة على ثلاث مجاميع، (40) امرأة من اللواتي يستعملن أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع و (40) امرأة من اللواتي يستعملن لوالب منع الحمل داخل الرحم نوع Copper T<sub>38.0A</sub> و(30) امرأة من النساء اللواتي لا يستعملن أي من موانع الحمل وتمثل مجموعة السيطرة، وجميع هذه النساء لكل المجاميع لاتعاني من أمراض مزمنة استناداً الى الفحص السريري الذي اجري من قبل الاطباء المختصين.

وتمّ خلال هذه الدراسة قياس كالسيوم المصل الكلي وتركيز حديد المصل والتعرف على كمية الحديد المخزونة من خلال قياس السعة الكلية لارتباط الحديد ونسبة تشبع الترانسفيرين

وشملت الدراسة أيضاً إجراء بعض الفحوصات الهرمونية على (10) من النساء اللواتي يستعملن أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع و(10) من نساء السيطرة وتضمنت تلك الفحوصات هرموني البرولاكتين والاستراديول في طورين هما الطور الجريبي واللوتيني.

أظهرت النتائج حدوث إنخفاض معنوي ( $P < 0.001$ ) في معدل كالسيوم المصل الكلي في مجموعة الأقراص مقايضة بمجموعة السيطرة، على حين لم يلاحظ أي فرق معنوي في مجموعة لوالب منع الحمل داخل الرحم مقايضة بمجموعة السيطرة.

وفيما يخص تركيز حديد المصل، فقد لوحظ زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في مجموعة الأقراص قياساً بمجموعة السيطرة، في حين حدث إنخفاض معنوي ( $P < 0.01$ ) في مجموعة اللوالب من نوع Copper T<sub>38.0A</sub> قياساً بمجموعة السيطرة.

وقد أشارت النتائج إلى حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في معدل السعة الكلية لأرتباط الحديد في مجموعة الأقراص ومجموعة اللوالب قياساً بمجموعة السيطرة.

أمّا معدل تشبع الترانسفيرين فقد أظهرت النتائج حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.005$ ) في معدل تشبع الترانسفيرين بالحديد في مجموعة الأقراص مانعة الحمل، في حين حصل إنخفاض معنوي ( $P < 0.01$ ) في معدل التشبع في مجموعة اللوالب قياساً بمجموعة السيطرة.

وأظهرت الفحوصات الهرمونية للنساء التي تناولت أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع حصول إنخفاضاً معنوياً ( $P < 0.001$ ) في معدل تركيز الاستراديول في الطور الجريبي وانخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في الطور اللوتيني، في حين لم يلاحظ أي فروق في معدل تركيز البرولاكتين قياساً بمجموعة السيطرة.



## المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
I	الخلاصة
III	المحتويات
VI	قائمة الجداول
VII	قائمة الأشكال
١	الفصل الاول – المقدمة واستعراض المراجع
١	١.١ : مقدمة
٦	٢.١ : الهدف من البحث
٧	٣.١ : استعراض المراجع
٧	١.٣.١ : لوالب منع الحمل داخل الرحم
١٤	٢.٣.١ : اقراص منع الحمل الفموية
٢٢	٣.٣.١ : البروجستينات
٣٢	٤.٣.١ : السيطرة الهرمونية على افراز الاستروجينات
٣٤	٥.٣.١ : مراحل الدورة الحيضية
٣٧	٦.٣.١ : تأثير اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز كالسيوم المصل الكلي
٣٩	٧.٣.١ : تأثير اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الحديد في المصل
٤١	٨.٣.١ : تأثير اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في السعة الكلية لارتباط الحديد وتشبع الترانسفيرين
٤٣	٩.٣.١ : تأثير لوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز هرموني البرولاكتين والاستراديول
٤٣	١٠.٣.١ : تأثير اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع في تركيز الاستراديول
٤٥	١١.٣.١ : تأثير اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع في تركيز البرولاكتين في المصل
	الفصل الثاني: المواد وطرائق العمل
٤٧	٢.١ : جمع العينات
٤٨	٢.٢ : جمع عينات الدم
٤٨	٣.٢ : الاجهزة المستعملة
٤٨	٤.٢ : قياس تركيز الكالسيوم الكلي في المصل
٤٩	٥.٢ : قياس تركيز حديد المصل
٥١	٦.٢ : قياس السعة الكلية لارتباط الحديد
٥٢	٧.٢ : قياس نسبة تشبع الترانسفيرين
٥٢	٨.٢ : التقدير الكمي للاستراديول
٥٥	٩.٢ : التقدير الكمي للبرولاكتين في مصل الانسان
٥٦	١٠.٢ : التحليل الاحصائي

	الفصل الثالث: النتائج
٥٧	١.٣: تأثير استعمال اقراص منع الحمل ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الكالسيوم الكلي في المصل.
٥٧	٢.٣: تأثير استعمال اقراص منع الحمل ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الحديد في المصل
٥٧	٣.٣: تأثير استعمال اقراص منع الحمل ولوالب منع الحمل داخل الرحم في السعة الكلية لارتباط الحديد في المصل
٥٨	٤.٣: تأثير اقراص منع الحمل ولوالب منع الحمل داخل الرحم في نسبة تشبع الترانسفيرين
٦٣	٥.٣: تأثير استعمال اقراص منع الحمل في هرمون الاستراديول
٦٣	٦.٣: تأثير استعمال اقراص منع الحمل في هرمون البرولاكتين
	الفصل الرابع: المناقشة
٦٦	١.٤: تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة والاجهزة الرحمية في تركيز كالسيوم المصل الكلي
٦٧	٢.٤: تأثير استعمال اقراص منع الحمل والاجهزة الرحمية في تركيز حديد المصل

٦٩	٣.٤: تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة والاجهزة الرحمية في ارتباط الحديد الكلية
٦٩	٤.٤: تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة والاجهزة الرحمية في نسبة تشبع الترانسفيرين
٧٠	٥.٤: تأثير استعمال اقراص منع الحمل في هرمون الاستراديول
٧١	٦.٤: تأثير استعمال اقراص منع الحمل الفموي في هرمون البرولاكتين
٧٣	الاستنتاجات والتوصيات
٧٣	الاستنتاجات
٧٤	التوصيات
٧٥	المصادر
٧٥	المصادر العربية
٧٦	المصادر الاجنبية
	الخلاصة باللغة الانكليزية

## الجدول

رقم الصفحة	اسم الجدول	رقم الجدول
٤٢	القيم الطبيعية لمعايير الدم الكيميوحيوية في النساء.	١
٥٩	نتائج تحليل التباين لتأثير اقراص منع الحمل واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في المجاميع المستعملة.	٢

## الاشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
٢	بعض طرائق منع الحمل المؤقتة والدائمة.	١
٢٦	التركيب الكيميائي لبعض البروجستينات المستعملة في موانع الحمل الهرمونية.	٢
٣١	التركيب الكيميائي للاثينايل استرديول والمسترانول.	٣
٣٣	السيطرة الهرمونية على افراز الاستروجينات والبروجستينات	٤
٣٦	التغيرات النسيجية والهرمونية خلال الدورة الحيضية.	٥
٥٩	يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الكالسيوم في المصل (mg/dl)	٦
٦٠	يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الحديد في الجسم (µg/dl)	٧
٦١	يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في السعة الكلية لارتباط الحديد بالترانسفيرين (µg/dl) في الجسم.	٨
٦٢	يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في النسبة المئوية لتثبع بروتين الترانسفيرين بالحديد في الجسم.	٩
٦٤	يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع في تركيز هرمون الاستراديول في الطور الجريبي (pg/ml) Follicular phase	١٠

٦٤	يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع في تركيز هرمون الاستراديول في الطور اللوتيني (pg/ml) Luteal Phase	١١
٦٥	يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع في تركيز هرمون البرولاكتين في النساء (ng/ml)	١٢

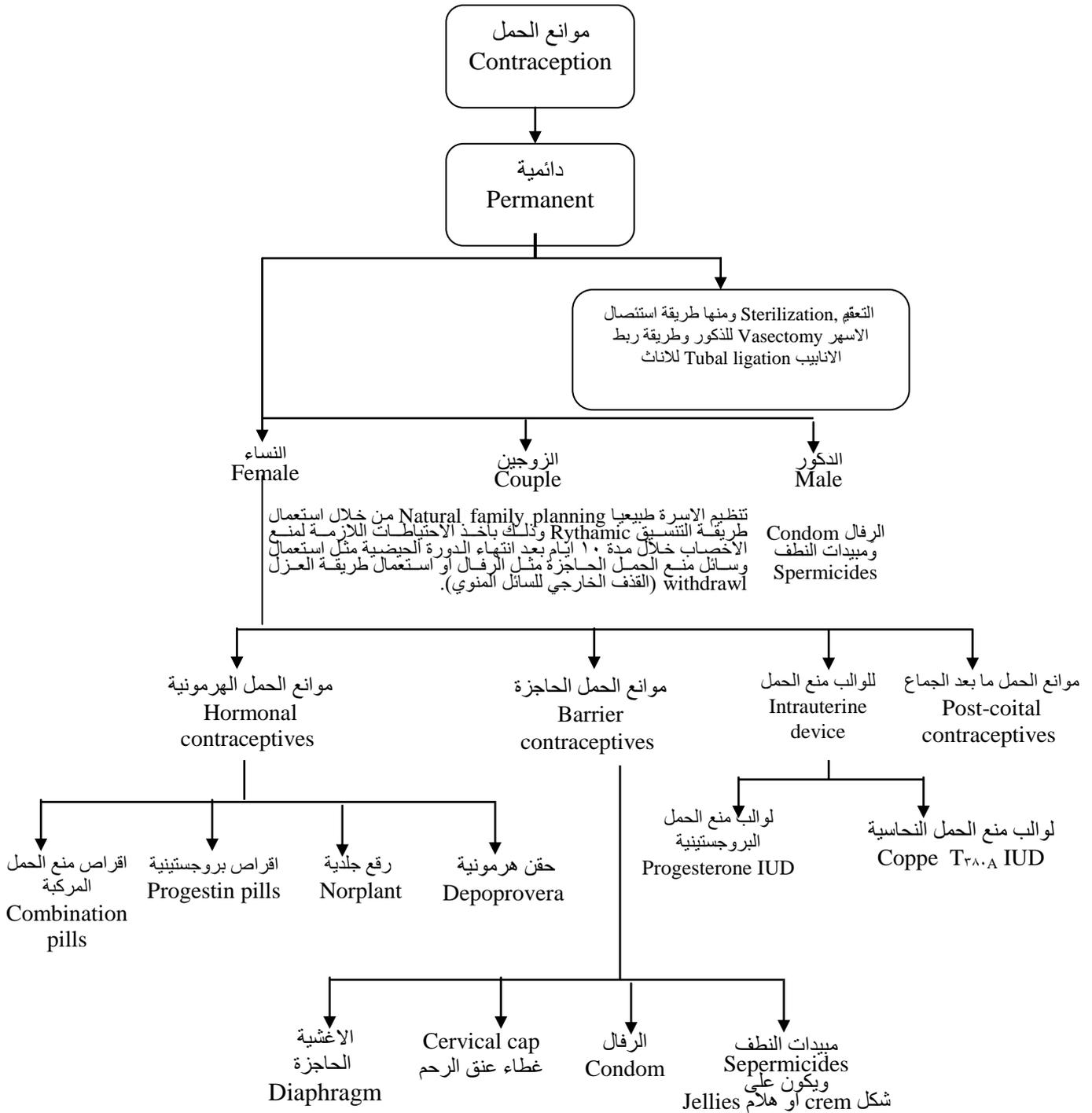


## ١.١ : المقدمة

أخذت السيطرة الطوعية Voluntary control على الخِصْدِ بُحيزاً كبيراً من اهتمام الباحثين حديثاً (Berek *et al.*, ١٩٩٦) وذلك لايجاد وسائل السيطرة الفعالة على النسل التي لها دور اساسي في مساعدة النساء اللواتي ليس باستطاعتهن الحمل لوجود مشاكل صحية مثل ارتفاع ضغط الدم اثناء الحمل Gestational hypertension أو حدوث النزف Haemorrhage أو فقر الدم الحاد وسرطان عنق الرَّجْمِ Cervix carcinoma وغيرها من الامراض الخطيرة (Dawn, ١٩٩٥)، وكذلك مساعدة النساء اللواتي يرغبن بتنظيم الاسرة وإختيار وقت حصول الحمل وعدد مرات حصوله.

ومن هنا تأتي أهمية وسائل منع الحمل في تأمين الحياة وتقليل نسب الامراضية Morbidity ومن ثم تعزيز القيمة النوعية للحياة (Trussell *et al.*, ١٩٩٥) ومنع حصول الحمل غير المرغوب فيه Unintended pregnancy (Jaffer, ٢٠٠٠).

تقدر بعض الدراسات أن ٦٠% من الحمل يكون غير مرغوب فيه (Morgan and Deneris, ١٩٩٧) و ٢٠% من تلك الحالات تنتهي بالأجهاض غير الشرعي (Smith and Whitfield, ١٩٩٥)، وباستعمال موانع الحمل يمكن التقليل من حدوث الاجهاض الجنائي Criminal abortion (Dawn, ١٩٩٥). وتكون موانع الحمل على أنواع مختلفة منها يمكن استعمالها من قبل الرجال والآخرى من قبل النساء ويوضح شكل (١) اغلب تلك الانواع. من أكثر وسائل منع الحمل غير الجراحية Nonsurgical شيوياً هي أقراص منع الحمل المركبة Combined oral contraceptiv pills (COC) ولوالب منع الحمل داخل الرحم Intrauterine contraceptive devices (IUDs) وذلك لكفاءتها العالية، لكن ذلك لا يعني خلوها من بعض التأثيرات الجانبية الخطيرة (Fauci *et al.*, ١٩٩٨).



شكل (١): يبين أنواع منع الحمل المؤقتة والدائمة .  
(Herfindal and Gourley, ٢٠٠٠)

تتكون أقراص منع الحمل المركبة من سترويدات مصنعة كيميائياً مماثلة في تأثيرها الفسلجي لتلك التي يفرزها المبيض (Hart and Norman, ٢٠٠٠)، وآلية عمل تلك الأقراص تكون من خلال تثبيط الإباضة Ovulation بواسطة التداخل مع المحور

الوطائي النخامي المبيضي Ovarian hypothalamus pituitary axis ومن ثم كبح افراز هرمون محفز الجريب Follicle stimulating hormone (FSH) والهرمون اللوتيني Lutenizing hormone (LH) (Frederiken, ٢٠٠٠).

ولا تأتي أهمية أقراص منع الحمل المركبة لفعاليتها في منع حصول الحمل فحسب وانما تستعمل أيضاً في علاج العديد من الحالات المرضية من اهمها تنظيم الاضطرابات الحيضية مثل علاج حالة النزف غير المنتظم (Irregular bleeding) المصاحبة لحالة متلازمة التكيس المبيضي Polycystic ovarian syndrome التي اذا ما عولجت بالأسروجين غير المكافيء بجرعة بروجستينية Unopposed estrogen ينتج عنه زيادة في نمو البطانة الرحمية ولمدة طويلة Prolonged endometrial proliferation، علاوة على علاج حالات القلق أو الانزعاج التي قد تحدث قبل الدورة الحيضية Premenstrual discomfort وذلك من خلال تثبيط حدوث الاباضة ولذلك الشيء أهمية خاصة عند وجود أمراض التخثر Coagulopathies إذ ان حدوث الاباضة بصورة طبيعية قد يؤدي الى حدوث صدمة ناتجة عن النزف البطني الداخلي الشديد Intraabdominal bleeding (Carr and Blackwell, ١٩٩٨)، وايضاً علاج حالة عسر الطمث Dysmenorrhea عن طريق تثبيط الاباضة وعمل الاستروجين كمثبط لانتاج البروستاغلاندين Prostaglandin من البطانة الرحمية وذلك بالتأثير المباشر فيها (Behrman *et al.*, ٢٠٠٠) وعلاج حالة النزف الطمئي Menorrhagia إذ يعمل الاثليل استراديول الموجود في COC بجرعة مقدارها ٣٠ او ٤٠ مايكروغراماً على تثبيط فعل البروجستينات التي تعمل على تقويض البطانة الرحمية Endometrial suppression ومن ثم تقليل كمية ومدة الدم الحياضي المفقود وهذا بدوره يقلل من خطر الإصابة بأمراض الحوض الأتهالية Pelvic inflammatory diseases (PID) التي تنخفض أيضاً نتيجة زيادة سمك السائل المخاطي لعنق الرحم Cervical mucus نتيجةً لفعل البروجستين مما يؤدي الى التقليل من صعود الجراثيم الى القناة التناسلية العليا Upper genital tract (UGT) (Luukkainen, ٢٠٠١)، كذلك تستعمل الـCOC في علاج الاعراض المرضية الناتجة من زيادة افراز الاندروجين Androgen excess مثل زيادة الشعر Hirsutism وحب الشباب Acne، إذ تمتاز بعض انواع البروجستينات مثل الجستودين Gestodene باللفة عالية High affinity على الارتباط بالمستقبلات الاندروجينية Androgen receptors وبذلك تقليل هورمون التستوستيرون الحر Free testosterone (Kuih *et al.*, ١٩٩٥)، علاوة على كثير من الاستعمالات العلاجية الاخرى.

أما لوالب منع الحمل داخل الرحم (IUDs) فيكثر استعمالها في حالة وجود عائق من استعمال أقراص منع الحمل أو وسائل منع الحمل الاخرى، فهناك العديد من الامراض المزمنة التي يتعذر عندها تناول أقراص منع الحمل مثل ارتفاع ضغط الدم، ومرض السكر، وتصلب الشرايين، والامراض القلبية الاخرى، وسرطان الثدي، والأم الرأس الحادة أو التدخين فوق سن ٣٥ سنة (MacGregor and Lignieres, ٢٠٠٠) كذلك تفضل العديد من النساء استعمالها لانها توفر حماية من الحمل لمدة طويلة تتراوح ما بين ٥-١٠

سنوات بحسب نوع اللولب المستعمل، واستعمالها لا يحتاج الى دقة ومتابعة كما هو الحال مع أقراص منع الحمل (Tindall, ١٩٩٣)، كذلك تأثيراتها الجهازية Systemic effects تكون قليلة (MacGregor and Lignieres, ٢٠٠٠).

لا تعتمد كفاءة لولاب منع الحمل داخل الرحم في منع الحمل على التداخل Interference في عملية الانغراس Implantation وتثبيطها على الرغم من حصول ذلك عند استعمالها كمانع حمل طارئ Emergency contraceptive بعد الجماع Post-coital ولذلك فهي بشكل عام ليست مجهزة Not abortifacient. (Ortiz et al, ١٩٩٦; Berek et al, ١٩٩٦).

إن الآلية الدقيقة لعمل اللولاب لازالت غير متفق عليها تماماً (Carr and Blackwell, ١٩٩٨)، إلا أن اغلب المصادر تشير الى ان آلية عملها تكون من خلال استحداث تغييرات في مكونات داخل الرحم مما ينتج عنه اعاقه مرور النطف وبذلك منع عملية الاخصاب Fertilization. (Carr and Blackwell, ١٩٩٨; Stubblefield, ١٩٩٤).

وكما هو الحال مع بقية وسائل منع الحمل فإن استعمال أقراص منع الحمل المركبة ولولاب منع الحمل داخل الرحم يقترن بالعديد من التأثيرات البيولوجية الناجم بعضها عن آلية العمل الرئيسية لتلك الوسائل ويكون البعض الاخر تأثيرات ثانوية (Rivera et al, ١٩٩٩a).

## ٢.١: الهدف من البحث

١. التعرف على بعض التغيرات التي قد تطرأ على بعض المثبتات الدموية الكيميوحيوية المؤدية الى امراض جهازية خطيرة ناجمة من جراء استعمال نوعين من موانع الحمل النسائية الاكثر شيوعاً في العراق وهي أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم وشملت الدراسة تركيز كالسيوم المصل الكلي، تركيز حديد المصل، سعة ارتباط الحديد، نسبة تشبع الترانسفيرين.
٢. اجراء فحوصات هرمونية في مجموعة من النساء اللواتي يستعملن اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع وشملت الفحوصات هرمون الاستراديول (في الطورين الجريبي واللوتيني) الذي يعطي مؤشراً لحدوث الاباضة ومقياساً لكفاءة الأقراص المستعملة، وهرمون البرولاكتين الذي يعد عاملاً مهماً في تشخيص اضطرابات النخامية وتحت المهاد.

## ٣.١: استعراض المراجع

### ١.٣.١: لوالب منع الحمل داخل الرحم

تعد لوالب منع الحمل داخل الرحم (IUCD) Intrauterine contraceptive devices من وسائل منع الحمل المفضلة في الاستعمال لدى أغلب النساء في البلدان النامية، إذ تمتاز بفوائد عديدة بالقياس الى المخاطر الناجمة عنها، فهي تعمل بكفاءة وعملها غير مصحوب بالمخاطر التي قد تصاحب استعمال أقراص منع الحمل المركبة مثل السكتة الذوية Ischemic stroke (MacGregor and Lignieres, ٢٠٠٠)، وأشار Darney وجماعته (١٩٩٠) الى أن معدل الاستمرار باستعمال اللوالب الرحمية خلال السنة الاولى يقدر بـ ٧٥% في حين أن معدل الاستمرار بتناول أقراص منع الحمل خلال السنة الاولى يقدر بـ ٥٠% لما يرافقها من تأثيرات جانبية عديدة.

ويقدر معدل حصول الحمل الطبيعي مع استعمال اللوالب الرحمية بـ ١.٥-١% خلال السنتين الاولى والثانية نتيجة لحدوث لفظ ذاتي Idiopathic expulsion للولب الرحمي أو تغير موقعه Translocation ثم تأخذ النسبة بالانخفاض مع زيادة مدة الاستعمال (Hart and Norman, ٢٠٠٠).

من أهم أنواع لوالب منع الحمل المستعملة حديثاً هي:-

Levonorgestrel Intrauterine device و Copper T<sub>٣٨.٠A</sub> Intrauterine device (CuT<sub>٣٨.٠A</sub>IUD) (LNG IUD) فهي تتميز عن الأجهزة الرحمية القديمة مثل Inert IUD بكون حالات النزف والالم واللفظ التلقائي المرافقة لها منخفضة (Carr and Blackwell, ١٩٩٨) (Campbell et al., ٢٠٠٠).

وتعد اللوالب الرحمية النحاسية CuT<sub>٣٨.٠A</sub> IUD من موانع الحمل الكفوءة وتوازي في ذلك عملية ربط الانابيب Tubal ligation (Berek et al, ١٩٩٦) وهي بشكل حرف

T وتحتوي على مساحة ٣٨٠ ملم<sup>٢</sup> من النحاس وتستعمل لمدة تتراوح ما بين ١٠-١٢ سنة (Gard, ٢٠٠١; Carr and Blackwell, ١٩٩٨; Dawn, ١٩٩٥).

ان معدل حصول الحمل الطبيعي في أثناء استعمال CuT<sub>٣٨٠A</sub>IUD يقارب ١-٠.٢% (MacGregor and Lignieres, ٢٠٠٠) وقد تستعمل تلك اللوالب الرحمية أيضاً لأغراض علاجية أخرى غير منع الحمل مثلاً علاج توقف الطمث الثانوي الوظيفي Functional secondary amenorrhea وذلك لقابليتها على زيادة تحرر البروستاغلاندينات من بطانة الرحم (Vesce et al., ٢٠٠٠).

أمّا لوالب منع الحمل داخل الرحم الهرمونية مثل LND IUD فهي وسيلة حديثة أخرى لمنع الحمل تجمع ما بين موانع الحمل الهرمونية Hormonal contraceptives واللوالب الرحمية IUD (Luukkainen and Toivonen, ١٩٩٥).

يكون الـ LNG IUD على شكل حرف T أيضاً إلا أنه يحتوي ٦٠ ملغم من الليفونوركستريل ويتحرر منه ٢٠ مايكروغراماً كل ٢٤ ساعة (Andersson et al., ١٩٩٤)، ويستعمل لمدة ٥ سنوات (Luukkainen, ٢٠٠٠) ويمكن الاستمرار باستعماله لمدة ٧ سنوات (Dawn, ١٩٩٥).

ويستعمل الـ LNG IUD لأغراض علاجية أخرى غير منع الحمل أيضاً منها معالجة غزارة الطمث الذاتي Idiopathic merorrhagia الناتج عن مسبب لعضوي وقد يكون استعماله معوضاً عن عمليات استئصال الرحم (Anonymous, Hysterectomy ١٩٩٥; Tang and Lo, ١٩٩٥; Anonymous, ٢٠٠١)، وعلاج حالات فقر دم نقص الحديد الناتج من غزارة الطمث إذ إنّ الإفراز الموقعي لمادة الليفونوركستريل في تجويف بطانة الرحم يؤدي الى كبت Suppression شديد لنمو بطانة الرحم فتصبح غير حساسة الى الاسـتراديوـل الـذي يـفرزه المـبيض وـمن ثـم انخفاض معنوي لكمية الدم الحيضي المفقود وعدد ايام الدورة الحيضية، (Wildemeersch and Schacht, ٢٠٠١) وكما إنه يستعمل أيضاً لعلاج حالات عسر الطمث Dysmenorrhea (Luukkainen and Toivonen, ١٩٩٥) وبسبب امتلاك لوالب منع الحمل الرحمية الهرمونية خصوصية العمل المضاد لانقسام الخلايا Antiproliferative action يمكن إستعمالها للحماية من البطان الرحمي Endometriosis في حالة استعمال العلاجات الاستروجينية Estrogen replacement therapy بعد سن اليأس (Kunz, ٢٠٠١; Raudaskoski et al, ١٩٩٥) وفي حالة علاجات سرطان الثدي وذلك لتأثير تلك العلاجات في بطانة الرحم (Pakarinen, et al., ٢٠٠١; Hubacher and Grimes, ٢٠٠٢).

لا زالت آلية عمل اللوالب الرحمية في منع الحمل غير متفق عليها تماماً (Rivera, ١٩٩٨; Carr and Blackwell, ١٩٩٩b) إلا أنّ بعض الدراسات أشارت الى أنّ التأثير الاساسي لجميع أنواع اللوالب الرحمية هو إستحداث تفاعلات التهابية موقعية Local inflammatory reaction في بطانة الرحم تؤدي الى حدوث استجابة مناعية خلوية ينتج عنها حدوث إضطراب وظيفي في بطانة الرحم Endometrium

وعضل الرَّحْمِ Myometrium وتغيرات في محيط تجويف الرحم منها، تكوّن رغبة بايولوجية Biological foam من أشرطة فايبرينية وخلايا بلعمية وانزيمات محللة Proteolytic enzyme هذا مضافاً اليه عملها في إحداث خلل في عملية نقل النطف وإضعاف حيوتها (Carr and Blackwell, ١٩٩٨; Berek *et al.*, ١٩٩٦) وأشارت مصادر أخرى الى أنّ آلية عمل لوالب منع الحمل داخل الرحم يعتمد في الأساس على إفراز كميات كبيرة من البروستاكلاندينات Prostaglandins وبصورة مستمرة من بطانة الرحم وذلك نتيجة تهيجها بواسطة اللولب الرحمي الموضوع فيها والبروستاكلاندينات بدورها تزيد من تقلص العضلات الملساء في الرَّحْمِ ومن ثم تزيد من حركة قناة البيض والرحم مضافاً اليه عمل تلك البروستاكلاندينات على استحثاث التهابات موقعية تمنع الانبات فيما لو حصل اخصاب (عشير والعلوجي، ١٩٨٩; Berek *et al.*, ١٩٩٦).

تعتمد آلية عمل  $CuT_{38.0A}$  IUD الأساسية على تحرر كميات من النحاس تكون سامة Toxic للنطف ومحنةً للأستجابات الألتهايبية (Campbell and Medsci, ٢٠٠٠; Ortiz *et al.*, ١٩٩٦) كما إنها تجعل مخاط عنق الرحم Cervical mucus أكثر لزوجة وذا سلوك عدائي Hostile للنطف (Tindall, ١٩٩٣).

كما إن النحاس له القابلية على إحداث تغيرات في انزيمات بطانة الرحم وتداخلات مع المستلمات الاستروجينية الموجودة فيها مضافاً الى تأثيره في زيادة الخلايا البلعمية والملتهمة عن طريق زيادة إفراز البروستاكلاندينات (Goldman and Bennett, ٢٠٠٠; Dawn, ١٩٩٥).

أما اللولب الرحمية المحررة للهرمونات فإن أساس عملها يكون ناتجاً من التأثير الموقعي لهرمون الليفونونوركستريل في مخاط عنق الرحم بجعله عدائي للنطف وفي إحداث تغيرات في بطانة الرحم ينتج منها تساقط لأغشيتها Decidualization علاوة على عملها في إبطاء نقل البيوض الناضجة خلال الاناييب واحداث ضمور غدي Glandular atrophy في عنق الرحم وزيادة التفاعلات الألتهايبية المؤدية الى زيادة سمك مخاط عنق الرحم ومن ثم صعوبة اختراقه من قبل النطف (Frederiksen, ٢٠٠٠; Hart and Norman, ٢٠٠٠; Tindall, ١٩٩٣).

وذكر Berek وجماعته (١٩٩٦) انه قد تؤدي بعض أنواع الـ LNG IUD الحاوية على جرع عالية وقوية من الليفونونوركستريل الى تثبيط الاباضة لدى بعض النساء كما هو الحال في استعمال أقراص منع الحمل، وأشار الى أنّ اللولب الرحمية لا تمارس عملها من خلال التداخل مع عملية الانغراس وإحداث الاجهاض، وذلك عن طريق إجراء فحوصات ودراسات استعمل فيها المجهر الالكتروني اضافة الى ملاحظته وجود تغيرات في شكل الخلايا السطحية المبطننة للتجويف الرحمي ولاسيما شكل الزغابات الدقيقة للخلايا المهذبة وذلك بأخذه عينة من سائل بطانة الرحم عن طريق اجراء غسل للبطانة الرحمية وعمل فحوصات مختبرية عليها، إضافة الى ملاحظته تغيرات في مكونات التجويف الرحمي ومنها وجود بروتينات إضافية ومثبطات لأنزيم البروتينيز Proteinases

inhibitor، وقام أيضاً بفحوصات سريرية على نساء تحمل لوالب رحمية وتجري عمليات ربط لأنابيب الرحم ولم يلاحظ وجود بيضة مخصبة ولا أي نطفة بأماكنها الأخصاب هذا علاوة على إجراءه فحوصات هرمونية لهرمون B-human chorionic gonadotropin hCG ولم تشير تلك الفحوصات الى حدوث حمل في حالة الاستعمال الاعتيادي للوالب منع الحمل داخل الرحم اي ليس كمانع حمل طارئ بعد الجماع.

ويكثر استعمال اللوالب الرحمية اثناء مدة الرضاعة وذلك لعدم تأثيرها في كمية الحليب (Raudaskoski *et al.*, ٢٠٠٢) وعند وجود ما يمنع من استعمال موانع الحمل الاخرى (Dawn, ١٩٩٥).

يشتمل استعمال اللوالب الرحمية زيادة على فعالية منع الحمل على العديد من الفوائد الصحية الاخرى منها انخفاض خطر الاصابة بسرطان بطانة الرحم Endometrial cancer (Hubacher and Grimes, ٢٠٠٢)، والحماية من التلوث البكتيري (MacGregor and Lignieres, ٢٠٠٠; Campbell *et al.*, ٢٠٠٠) وذلك عن طريق زيادة سمك مخاط عنق الرحم مضافاً إليه إختزال الدم الحيضي المفقود في حالة إستعمال LNG IUD (Hubacher and Grimes, ٢٠٠٢; Tang and Lo, ١٩٩٥). إذ يعمل LNG IUD على إحداث تغير وظيفي لبطانة الرحم وذلك عن طريق عمله كمضاد لأنقسام الخلايا Anti proliferative في بطانة الرحم وبذلك تقل حالات عسر الطمث Dysmenorrhea والنزف الطمثي Menorrhagia (Pakarinen *et al.*, ٢٠٠١).

ويمثل CuIUD أفضل أنواع IUDs في الحماية من التلوث البكتيري (Burkman, ١٩٩٦; Dawn, ١٩٩٥) إذ إن أيونات النحاس المتحررة موضعياً من  $CuT_{38.0A}IUD$  تشترك في تفاعلات كيميائية مع مكونات السوائل المبطننة للتجويف الرحمي وتعمل على وقايته من الاصابات البكتيرية (Anjalikea *et al.*, ١٩٩٩; Hart and Norman, ٢٠٠٠).

وكما هو الحال مع بقية وسائل منع الحمل ، فإن استعمال اللوالب الرحمية لا يخلو من التأثيرات الجانبية مثل الآلام البطنية مسببة المغص الرحمي Uterine colic (Behrman *et al.*, ٢٠٠٠; Stubblefield, ١٩٩٤; Tindal, ١٩٩٣) الناتج من زيادة تحرر البروستاكلانينات  $F_{2\alpha}$  التي تؤدي الى حدوث تقلصات رحمية (Herfindal and Gourelly, ٢٠٠٠; Ebadi, ١٩٩٦).

وقد يؤدي ساق اللولب الرحمي الى حدوث أذى لعنق الرحم Cervical injury وبالتالي تفرح نسيج عنق الرحم Cervical tissue ulceration (Tindall, ١٩٩٣).

هذا علاوة على حدوث بقع بين الحيضين Intermenstruel spotting وتحدث هذه الحالة في ١١-٢٠% من الحالات لاسيما خلال الأشهر الثلاث الاولى، وغالباً ما يرافق استعماله حدوث نزف طمثي Menorrhagia

(Rivera, 1999; Carr & Blackwell, 1998; Wang *et al.*, 1995; Datey *et al.*, 1995; Stubblefield, 1994).

وقد تؤدي شدة التقلصات الرحمية الناتجة من استعمال الاجهزة الرحمية الى لفظ ذاتي للجهاز الرحمي اثناء الدورة الحيضية ويحصل هذا في 2-10% من الحالات خلال السنة الاولى وتنخفض النسبة في زيادة مدة الاستعمال (Carr and Blackwell 1998; Dawn, 1995).

علاوة على ذلك فإن وضع جسم غريب Foreign body في التجويف الرحمي قد يؤدي الى التهابات وقرح ناقبة Decubitus ulcer للانسجة المجاورة وتهيج مزمن مما قد يسبب التهاب بطانة الرحم Endometritis والتهاب عضل الرحم Myometritis والتهاب النفير والمبيض Salpingo-oophoritis وغيرها من الالتهابات (Derevianko *et al.*, 1997; Stubbtefield, 1994).

وقد يكون استعمال اللوالب الرحمية مقترناً بحدوث حالات العقم Infertility الناتجة من حدوث خراج مبيضي إنبوبي Tuboovarian abscess التي ينشأ نتيجة الاصابة بأمراض الحوض الالتهابية الناتجة من تلوث الادوات المستعملة في وضع اللولب الرحمي او من وجود أمراض التهابية قديمة تزداد شدتها بوضع الجهاز تؤدي احياناً الى حدوث انسداد الانابيب Tubal obstruction (Carr and Blackwell, 1998; Dworkin, 2000; Muller-Actinomycosis الخطيرة التي تصيب 2% من الحالات (Muller-Actinomycosis الخطيرة التي تصيب 2% من الحالات (Yeguez *et al.*, 2000; Wilson, 1999; Antonell and Kustrup, 1999; Holzner *et al.*, 1995).

ويبقى تنقب الرّجّم Perforation من أخطر الآثار الجانبية الناجمة عن استعمال لوالب منع الحمل داخل الرحم (Pirwany & Boddy, 1997)، فقد أشار Hassan وجماعته (1999) الى أنّ الإزالة المبكرة للـ CuT<sub>38.0A</sub>IUD تكون غالباً ناجمة عن شدة التفاعلات الالتهابية Potencial for inflammatory reactions المؤدية الى حدوث انسداد الانابيب وتنقب الرّجّم.

وأحياناً يحدث الحمل على الرغم من وجود اللولب الرحمي ونسبة كبيرة منه تكون حمل هاجر ectopic pregnancy (Frederiksen, 2000; Benedetti *et al.*, 1999)، ويحدث بنسبة 5-8% من الحالات خلال السنة الاولى (Berek *et al.*, 1996; Tindall, 1993) وتقل النسبة الى 2% بعد مرور السنة الاولى (Dawn, 1995).

وأشار (Trussell *et al.*, 1995) الى أنّ نسبة حدوث الحمل الهاجر مع استعمال أقراص منع الحمل المركبة 1% ومع استعمال CuIUD 3% في حين تصل مع الأجهزة الرحمية الهرمونية الى 16%.

وقد يرافق استعمال اللوالب الرحمية حدوث حالات تغير المواقع Translocation Embedding نتيجة حدوث ضمور إنضغاطي Pressure atrophy الى اللولب وزيادة إنقسام خلايا الغدد الرحمية Glandular hyperplasia وتجمع السوائل Oedema وارتشاح الكريات البيض Leucocytic

infiltration وجميعها ناتجة من آلية عمل اللولب وتزول بزوال المسبب (Tindall, ١٩٩٣).

ويمكن تقليل الآثار الجانبية الخطيرة الناجمة عن استعمال الأجهزة الرحمية لمدة ١٠ سنوات من خلال إجراء الفحوصات الطبية المستمرة والألتزام بالارشادات الطبية واستعمال المضادات الحيوية (Burnhill, ١٩٩٦).

### ٢.٣.١: أقراص منع الحمل الفموية

تعد أقراص منع الحمل (Oral contraceptive pills (OCP) وسيلة من وسائل منع الحمل عالية الكفاءة (Fraser, ٢٠٠٠; Fauci *et al.*, ١٩٩٨) إذ إنَّ حالات حصول الحمل الطبيعي مع تلك الأقراص لا يعود الى عدم كفاءتها في منع الحمل وانما الى الاستعمال غير المنتظم لها، ويقدر معدل حصول الحمل في حالة الاستعمال المنتظم ٠.١% وترتفع تلك النسبة في حالة الاستعمال غير المنتظم (Dawn, ١٩٩٥).

ذكر Berek وجماعته (١٩٩٦) أنَّ حصول أعلى معدلات الحمل يكون مع استعمال أقراص منع الحمل الحاوية على جرعة قليلة من الهرمونات غير كافية لتثبيط الإباضة.

تتألف أقراص منع الحمل من هرمونات سترودية جنسية Sex steroid hormone مصنعة كيميائياً وذلك لان الهرمونات الطبيعية تتأيض بصورة سريعة جداً في الكبد ولا يمكن الاستفادة منها كمثبطة لمغذيات المناسل Gonadotropins وتشمل تلك الهرمونات الاستروجينات والبروجستينات (Lobo and Stanczky, ١٩٩٤; Guyton, ١٩٨٧) تكون أقراص منع الحمل إما أقراص مركبة Combined pills حاوية على استروجين وبروجستين وإما حاوية على بروجستين فقط (POP) Progestin only pills (Derevianko *et al.*, ١٩٩٧; Weisberg, ١٩٩٥) يتم امتصاص أقراص منع الحمل في القناة المعدية المعوية Gastrointestinal tract ثم تنقل الى الدورة الدموية البابية Portal circulation ثم الى الكبد إذ تتأيض ويتم طرح نواتج التأييض مع البول على شكل كبرينات او كلوكلوروثايد G (Berek *et al.*, ١٩٩٦; Dawn, ١٩٩٥).

وعلاوة على فعالية منع الحمل تمتاز أقراص منع الحمل بفوائد صحية عديدة (Behrman *et al.*, ٢٠٠٠) فقد أشارت العديد من الدراسات الى أنَّ استعمال أقراص منع الحمل المركبة يؤدي الى انخفاض معنوي في خطر الإصابة بسرطان المبايض بنسبة ٤٠% خلال اربع سنوات (Dayal and Barnhart, ٢٠٠١; Purdie *et al.*, ١٩٩٥; Katzung, ١٩٨٩) بمقدار ٦٠% خلال اربع سنوات (Goldman and Bennett, ٢٠٠٠; Kaunitz, ١٩٩٣). وإنَّ في استعماله وقاية من الحمل الهاجر Ectopic pregnancy وذلك من خلال تثبيط الإباضة (Frederiksen, ٢٠٠٠) ومن أمراض الثدي الحميدة

Oestrogen receptor باختزال المستلمات الاستروجينية Benign breast-disease (Dayal & Barnhart, ٢٠٠١; Dawn, ١٩٩٥; Vessey *et al.*, ١٩٨٩) كما تقل مع استعمال COC أمراض الحوض الالتهابية المرافقة لحالات النزف الطمثي وذلك بعملها على اختزال الدم الحيضي المفقود وكبت Suppression نمو بطانة الرحم وزيادة سمك مخاط عنق الرحم (Luukkainen *et al.*, ٢٠٠١; (Nordenberg, ٢٠٠٢; Carr and Blackwell, ١٩٩٨) ويقل أيضاً التهاب قناتي فالوب (Ebadi, ١٩٩٦) زيادة على انخفاض الإصابة ببعض الطفيليات والبكتيريا (Shoubnikova *et al.*, ١٩٩٧; Katzung, ١٩٨٩). كما يقل خطر الإصابة بالسرطان القولوني والمستقيمي (Burkman *et al.*, ٢٠٠١; Frederiksen, ٢٠٠٠). وتستعمل أقراص منع الحمل أيضاً في علاج عسر الطمث Dysmenorrhea وذلك عن طريق تثبيط الإباضة وتقليل سمك غشاء بطانة الرحم والتقليل من إنتاج البروستاغلاندينات المحفزة للتقلصات الرحمية (Procter, ٢٠٠١) ، وقد تعمل تلك الأقراص على تنظيم الدورة الحيضية واختزال كمية الدم الحيضي المفقود وذلك من خلال عمل البروجستين كمضاد للاستروجينات Antiestrogenic وعليه تستعمل في علاج بعض حالات فقر دم نقص الحديد الناتجة من غزارة الطمث (Dayal and Barnhart, ٢٠٠١; Dawn, ١٩٩٥).

علاوة على ذلك تستعمل بعض أنواع موانع الحمل الفموي في علاج حالات زيادة تركيز الاندروجينات Androgen excess ومنها حب الشباب Acne وكثافة الشعر Hirsutism، ولاسيما الأقراص الحاوية على البروجستينات الحديثة مثل Norgestimate و Gestodene، والأقراص ثلاثية الاطوار Triphasic pills وذلك بتحفيز الكبد على تصنيع كلوبيولينات الارتباط بالهرمون الجنسي Sex hormone binding globulin (SBG) ومن ثم اختزال التستوستيرون الحر بنسبة ٤٠-٦٠% نتج عنه انخفاض Dihydrotestosterone في الجلد وجريبات الشعر Hair follicle (Davis *et al.*, ٢٠٠٠; Barnes, ١٩٩٧; Kuhl *et al.*, ١٩٩٥; Falsetti and Pasinetti, ١٩٩٥) مضافاً إليه استعمال أقراص منع الحمل المركبة لعلاج الاكياس المبيضية Ovarian cysts بتقليل انقسام الخلايا Hyperplasia في بطانة الرحم الى ٥٠% (Dawn, ١٩٩٥)، مضافاً إليه علاج حالات تآكل العظم التي تبدأ بعد سن ٣٠ إذ إنَّ لأقراص منع الحمل القابلية في زيادة كثافة معادن العظم Bone mineral density واختزال امتصاص تلك المعادن منه Bone turnover من خلال المحافظة على التركيز المناسب للاسترايول في البلازما (Fait *et al.*, ٢٠٠١; Dayal and Barnhart, ٢٠٠١; Townsed *et al.*, ١٩٨١).

توجد أقراص منع الحمل بتركيب مختلفة منها:

#### ١- أقراص منع الحمل الفموية المركبة

##### Combined oral contraceptive pills (COC)

أصبحت أقراص منع الحمل المركبة جزءاً رئيسياً و أساسياً في السيطرة على النسل منذ بداية تصنيعها عام ١٩٦٠ (Fraser, ٢٠٠٠) وتتألف هذه الأقراص من الاستروجين

والبروجستين وقد تحوي هذه الأقراص على جرعة متكافئة من الاستروجين والبروجستين ويطلق عليها الأقراص احادية الطور Monophasic pills وتستعمل تلك الأقراص لمدة ٢٨ يوماً، او تكون جرعة الاستروجين والبروجستين غير متكافئة ويطلق عليها الأقراص متعددة الاطوار Multiphasic pills وتستعمل لمدة ٢١ يوماً ثم تترك لمدة ٧ ايام يؤخذ خلالها ما مقداره (٥٢٥) ملغم من الحديد على هيئة حديدوز الفيوميرنيا Ferrous fumarate وذلك لمنع حدوث فقر الدم وضمان نزول الدورة الحياتية بعد تلك الايام ويجب ان تكون مدة ترك أقراص منع الحمل خلال الشهر لا تتعدى ٧ ايام (Goldman ١٩٩٤; Stubblefield, ١٩٩٥; Dawn, ١٩٩٥; Bennett, ٢٠٠٠).

يكون استعمال أقراص منع الحمل المركبة في اليوم الخامس من الدورة الحياتية أي قبل تدفق الاستروجين من قبل جريبات المبيض Ovarian follicles مما يؤدي الى كبح مفاجيء لمغذيات المناسل في منتصف الدورة Midcycle ومنع الإباضة عن طريق آلية التغذية الاسترجاعية السالبة Negative feedback mechanis (Guyton, ١٩٨٧) يقدر معدل حصول الحمل الطبيعي مع استعمال COC بـ ٠.٢-٣% وينصح بعدم تعاطيها اثناء مدة الرضاعة وذلك لان لها تأثيراً سلبياً على كمية الحليب Lactational suppressive effect (Berek et al., ١٩٩٦).

## ٢- أقراص منع الحمل البروجستينية (POP) Progestin contraceptive pills

يفضل استعمالها اثناء مدة الرضاعة اذ ليس لها تأثير مثبط على كمية الحليب (Berek et al, ١٩٩٦) وفي حالة وجود ما يمنع من استعمال الأقراص الحاوية على الاستروجين (MacGregor and Lignieres, ٢٠٠٠). ان معدل حصول الحمل الطبيعي مع استعمال POP بصورة منتظمة يقدر بـ ٢% (Tindall, ١٩٩٣) إلا أن هذه النسبة قد ترتفع كثيراً في حالة الاستعمال غير المنتظم لها وتصل الى ٤% وذلك لان كمية البروجستين الموجودة في هذه الاقراص غير كافية لتثبيط الإباضة (Gard, ٢٠٠١; Mac Gregor and Lignieres, ٢٠٠٠) وغالباً ما تُصنع تلك الأقراص من النوركستريل Norgestrel والنورثندرون Northindrone، وتمارس هذه الأقراص عملها في منع الحمل من خلال احداث تغييرات في سمك مخاط عنق الرحم بحيث لا يمكن اختراقه من قبل النطف هذا زيادة على إحداث تغييرات في بطانة الرحم تتداخل مع عملية الانغراس (Frederiksen, ٢٠٠٠; Dawn, ١٩٩٥)، وقد يقترن استعمال POP بآثار جانبية منها حدوث نزف دموي من بطانة الرحم Endometrial Bleeding (Bishop et al., ٢٠٠٠)، وأيضاً قد تسبب حالة توقف الطمث Amenorrhea (Behrman et al., ٢٠٠٠, Carr and Blackwell, ١٩٩٨).

## ٣- أقراص منع الحمل المتعاقبة Sequentil contraceptive pills

يعطى الاستروجين في هذا النوع من موانع الحمل الفموية في اليوم الخامس من الدورة الحياتية ولمدة ٥ ايام بواقع قرص في اليوم، ثم تعطى أقراص مركبة تحوي

إستروجين وبروجستين إما احادية الطور وإما متعددة الاطوار لمدة ١٤ يوماً (MacGregor and Lignieres, ٢٠٠٠).

ويرافق استعمال هذه الأقراص زيادة خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم Endometrial cancer (Dawn, ١٩٩٥) وقد قلَّ استعمالها بسبب ارتفاع معدلات الحمل عند تناولها (Tindall, ١٩٩٣).

#### ٤. أقراص ما بعد الجماع Post coital pills

اسمها الشائع Ovrال ويؤخذ قرص منها بعد الجماع ويحوي القرص على جرعة من النوركستريل Norgestrel تبلغ ٠.٥ ملغم وجرعة من الاثنيل استرايول Ethinyl estradiol تبلغ ٥٠ ملغم، ومعدل حصول الحمل مع استعمالها يفوق ١% (Dawn, ١٩٩٥).

#### ٥. أقراص أحادية شهرياً Once a month pills

تحتوي هذه الاقراص على ١٤ ملغم من النوركستريل Norgestrel و ٣ ملغم من الكوينستريل Quinestrel ويؤخذ منها في بداية الاستعمال قرص في اليوم الخامس من الدورة الحيضية وقرص في اليوم ٢٠ من بداية الطمث ثم يؤخذ قرص كل اربعة اسابيع، وتمتاز هذه الأقراص بكفاءتها العالية وطوال مدة فعاليتها (Dawn, ١٩٩٥).

وقد أشارت المصادر الى أن آلية عمل أقراص منع الحمل المركبة من خلال كبح افراز الهرمون محفز الجريب Follicle stimulating hormone (FSH) والهرمون اللوتيني Lutenizing hormone (LH) المتحررين من الفص الامامي للغدة النخامية او من خلال تثبيط مغذيات المناسل Gonadotropins المتحررة من تحت المهاد Hypothalamus ومن ثم تثبيط عملية الإباضة Ovulation (Frederiksen, ٢٠٠٠; Rivera et al., ١٩٩٦b; Ebadi, ١٩٩٦; Katzung, ١٩٨٩).

ينتج من تثبيط الإباضة انخفاض تركيز الاسترايول في الدم لعدم تدفقه من الحويصلات المبيضية وانخفاض مستوى الـ LH عند منتصف الدورة Midcycle ومن ثم لا يتكون الجسم الاصفر ولا يتم انتاج هورمون الحمل (Berek et al., ; Dawn, ١٩٩٥) ١٩٩٦ علاوة على إنَّ أقراص منع الحمل تزيد من سمك ولزوجة مخاط عنق الرحم مما يؤدي الى حدوث حالة انطمار النطف فيها (Ebadi, ١٩٩٦; Rivera et al., ١٩٩٦b)، زيادة على عملها في إحداث تغيرات انزيمية وفسلجية ضمورية في بطانة الرحم مثل ضمور غدي Glandular-regression وتساقط الاغشية الكاذب Pseudodecidualisation وتجمع السوائل في السدى Stromal oedem وجميعها تمنع عملية إنغراس الببيضة المخصبة (Rubin et al., ١٩٩٩).

وأشار Lavalleur و Wysocki (٢٠٠١) الى أنَّ ٥٠% من النساء تترك استعمال أقراص منع الحمل خلال الاشهر الاولى بسبب كثرة التأثيرات الجانبية الناجمة عنها والتي تتمثل بالتقيؤ Vomiting والغثيان Nausea الذي يحدث في ١٠% من الحالات (Gard, ١٩٩٦; Berek et al., ٢٠٠١) وصداع Headach ودوار Dizziness وكآبة

Depression وكأف Chloasma وألم الثدي Mastalgia (Frederiksen, ٢٠٠٠) وتشنجات عضلية Muscle cramps (Tindall, ١٩٩٣)، زيادة على امراض المثانة البولية (Ebadi, ١٩٩٦) وزيادة الاصابة ببعض الفطريات والطفيليات مثل Candida vaginitis وChlamydia (Hiltunen *et al.*, ٢٠٠١) مضافاً اليه حدوث حالة زيادة في عدد الخلايا البيض Leucorrhoea الناتجة عن زيادة افرازات عنق الرحم (Dawn, ١٩٩٥; Tindall, ١٩٩٣) وحدث بقع نزفية Spotting بين الحيضين (Evans and Niswander, ٢٠٠٠) وإن أقراص منع الحمل تغير من تراكيز حوامض الصفراء وتؤدي الى تحصي صفراوي Cholelithiasis (Katzung, ١٩٨٩).

كما يرافق بعض أنواع أقراص منع الحمل المركبة تأثيرات جانبية ناتجة من الفعل الاندروجيني للبروجستينات المستعملة مثل حب الشباب Acne وتكثف الشعر في بعض المناطق Alopecia والصلع Hairsutism وتزيت فروة الرأس Greasy scalp (Tindall, ١٩٩٣)، علاوة على ذلك قد يؤدي استعمال COC الى العديد من التأثيرات الجانبية في العمليات الايضية في الجسم ويعتمد ذلك على جرعة Dosage وقوة Potency الاقراص المستعملة (Goldman and Bennett, ٢٠٠٠) وتتمثل تلك التأثيرات بتغيرات في تراكيز الكلوكلوز والكلسيريدات الثلاثية والكوليسترول مما يؤدي الى نشوء امراض عديدة ناتجة من استعمال تلك الأقراص (Dawn, ١٩٩٥; Katzung, ١٩٨٩) ومنها امراض حصى المرارة Gall stones والتهاب البنكرياس Pancreatitis الناتجة من فرط الدهون Hyperlipidaemia (Tindall, ١٩٩٣)، زيادة على التغيرات الهرمونية المؤدية الى حدوث اضطراب في وظائف بعض الغدد ومنها الغدة الكظرية Adrenal gland، إذ تعمل أقراص منع الحمل الحاوية استروجينات مصنعة على زيادة هرمون الالدوستيرون الذي يفرز من قشرة غدة الكظر Adrenal cortex ويكون ذلك عن طريق تأثير تلك الاستروجينات في الكبد وزيادة انتاج مادة الرنين Renin substrate (Hart and Normab, ٢٠٠٠)، ويقوم الرنين بتحليل مادة توجد في الدم وتنشأ اساساً من الكبد هي مادة الانجيوتنزين Angiotensin، إذ تتكون نتيجة هذا التحليل مادة الانجيوتنزين I والتي تتحول بفعل انزيم خاص اخر يفرز من الرئتين الى مادة الانجيوتنزين II التي تحفز إفراز هرمون الالدوستيرون من قشرة الكظر واحتجاز الصوديوم وزيادة امتصاصه وزيادة امتصاص الماء من قبل النبيبات القاصية في نفرونات الكلية وبالتالي زيادة حجم الدم الكلي. (عشير والعلوجي، ١٩٨٩).

ومع زيادة مدة الاستعمال لأقراص منع الحمل يزداد خطر الاصابة ببعض الامراض الخطيرة مثل التخثر في الاوردة العميقة Deep vein thrombosis والسكتة Stroke الناتجة عن زيادة عوامل التخثر. (Campbell *et al.*, ١٩٩٣; Stubblefield, ١٩٩٤; ١٩٩٧; Dayal and Barnhart, ٢٠٠١; Norris and Bonnar, ٢٠٠١) وسرطان عنق الرحم الناجم من تأثير البروجستين (Vessey *et al.*, ١٩٨٩; Goldman and Bennett, ٢٠٠٠) وتورم الكبد Hepatic adenoma (Walter *et al.*, ١٩٩٦) وسرطان الجلد Epidermoid carcinoma واحياناً تؤدي الجرعة العالية الى حدوث الجلطة الرئوية Pulmonary embolism في ٢-١٢% من الحالات (Fauci *et al.*, ١٩٩٨).

علاوة على حدوث اضطراب هرموني يؤدي الى امراض غدية ومنها امراض الدرقية الناتجة من زيادة ثايروكسين البلازما T<sub>4</sub> وذلك بسبب زيادة تصنيع كلوبيولينات الارتباط بفعل تأثير تلك الاقراص ومن ثم زيادة مكونات الدم المرتبطة Bond fraction مثل الثايروكسين المسبب لاضطراب الدرقية والهايدروكورتيزول الذي يؤثر في غدة الكظر (Whitby *et al.*, ١٩٨٨; Katzung, ١٩٨٩; Evans & Niswander, ٢٠٠٠). وقد يكون تناول أقراص منع الحمل الحاوية على جرعة عالية من الاستروجين والبروجستين مصحوباً بارتفاع ضغط الدم بسبب زيادة انتاج مادة الرنين انجيوتنسيوجين Renin angiotensinogen substrate، إلا أن ذلك يتوقف ويعود الضغط الى الطبيعي بعد ترك تناول تلك الاقراص (Ojeda, ٢٠٠٠; Cardoso *et al.*, ١٩٩٧). تعتمد جميع مخاطر COC على كمية الجرعة ومدى فعاليتها وكما كانت الجرعة واطئة كانت المخاطر قليلة (Kubba and Guillrboud, ١٩٩٣). يكون تأثير أقراص منع الحمل قليلاً على الخصوبة ويمكن حدوث الحمل بعد ثلاثة اشهر من ترك استعمالها (Dawn, ١٩٩٥) إلا أنه قد تحدث بعض حالات توقف الطمث وبنسبة ٠.٢-٠.٨% بسبب التأثير المثبط للأقراص في غدد بطانة الرحم وقد يرافق ذلك حالة ثرّ الحليب Galactorrhea مما يؤدي الى تأخر الخصوبة ثلاث سنوات تقريباً (Goldman Evans and Niswander, ٢٠٠٠; and Benett, ٢٠٠٠). وتقل كفاءة COC مع استعمال بعض المضادات الحياتية مثل Rifampicin بسبب حدوث تداخل دوائي Drug Interaction يؤدي الى إسراع العمليات الايضية لأقراص منع الحمل وتقليل فعاليتها (Carr and Dawn, ١٩٩٥; Blackwell, ١٩٩٨).

وينصح بعدم تناول أقراص منع الحمل عند وجود بعض الحالات المرضية المزمنة مثل الامراض الكبدية واليرقان وامراض القلب وسرطان الثدي وعنق الرحم وارتفاع ضغط الدم والسكر والشقيقة والنزف الشديد غير المشخص وفقر الدم وغيرها من الأمراض الجهازية المزمنة زيادة على التدخين ما بعد سن ٣٥ سنة (Fauci *et al.*, ١٩٩٨; Tindall, ١٩٩٣).

### ٢.٣.١ البروجستينات

يفرز البروجستيرون الطبيعي بصورة رئيسية من الجسم الاصفر Corpus luteum مضافاً اليه كميات تفرز من قشرة غدة الكظر المشيمة والخصية، ويُعد البروجستيرون أحد المركبات الوسطية المهمة في تكوين الستيرويدات في الاعضاء الفارزة للستيرويدات (Goldman and Benett, ٢٠٠٠; Collins, ١٩٩٤).

ويتم تنشيط افراز البروجستيرون من الأعضاء المنتجة له تحت تأثير الهرمون اللوتيني LH الذي يفرز من الفص الامامي للغدة النخامية ويتحول البروجستيرون في الكبد الى Pregnanediol الذي يرتبط مع حامض الكلوكيورونيك لطرحة في البول (Guyton, ١٩٩٦).

يتم تصنيع البروجستين كيميائياً من ازالة ذرة الكاربون ١٩ من جزيئة هرمون الشحمون الخصوي Testosterone مع اضافة مجموعة اثيل عند ذرة الكاربون ١٧ (Carr and Blackwell, ١٩٩٨).

وتشتق البروجستينات المصنعة كيميائياً إما من المركب الاندروجيني ١٧-Acetoxy progesterone و إما من المركب البروجستيني ١٩-Nortestosterone (Berek *et al.*, ١٩٩٦). وتصنف تلك المركبات الى مركبات Estranes ومركبات Gonanes (Goldman and Benett, ٢٠٠٠)، ومن مشتقات المركب الاندروجيني المصنفة كـ Estrane هي:

Thynodiol acetate و Norethynodrel، Norethindrone acetate، Norethindrone وجميعها تتحول عند دخولها الجسم الى المركب Norethindrone لكي تصبح فعالة بايولوجيا، وتمتاز هذه المشتقات بفعالية اندروجينية عالية (Fauci *et al.*, ١٩٩٨) (Fredriksen, ٢٠٠٠؛ الدموي وغيرها (Tindall, ١٩٩٣).

أما البروجستينات المشتقة من المركب ١٩-Nortestosterone والمصنفة كـ Gonanes فإنها تشمل: الليفونوركستريل (LNG) Levonorgestrel وهو النظير الفعال للنوركستريل Norgestrel (Fredriksen, ٢٠٠٠)، ويختلف الليفونوركستريل عن مركب النورثنديرون بامتلاكه مجموعة ميثيل عند ذرة الكاربون ١٨ الشيء الذي يزيد من فعاليته الاندروجينية البروجستينية (Collins, ١٩٩٤)، وعند إجراء تحويل في جزيئة الليفونوركستريل تنتج ثلاثة أنواع جديدة من البروجستينات هي: Gestodene، Desogestrel، Norgestimate، كما موضحة في الشكل ٢.

ويمتاز الليفونوركستريل والبروجستينات المشتقة منه بفعالية بايولوجية عالية قياساً بمشتقات المركب الاندروجيني ١٩-Nortestosterone الأخرى، وتمتاز البروجستينات الحديثة المشتقة من الليفونوركستريل بفعالية اندروجينية ضئيلة جداً قياساً بالليفونوركستريل ومركبات Estranes (Goldman and Bennett, ٢٠٠٠) الشيء الذي جعلها مفضلة في تصنيع OC (Berek *et al.*, ١٩٩٦)، وأشار Lobo و Stanczyk (١٩٩٤) الى أن الأنواع الثلاثة الجديدة من البروجستين المذكورة سابقاً تملك إلفة ارتباط عالية مع المستلمات البروجستينية Progesterone receptors وإلفة ارتباط ضئيلة مع المستلمات الاندروجينية Androgen receptors الشيء الذي يؤدي الى اختزال التأثيرات الجانبية الاندروجينية غير المرغوب فيها، ويكون النوركستيميت Norgestimate فعالاً في حالته الاولية وبعد تأيضه، أما الجستودين Gestodene فإنه فعال في حالته الاولية ويختلف عن الليفونوركستريل بأحتوائه على أصرة مزدوجة بين ذرة الكاربون ١٥ و ١٦. (Berek *et al.*, ١٩٩٦; Kuhl *et al.*, ١٩٩٥).

ويمتاز الديزوكستريل Desogestrel بأحتوائه على مجموعة ميثيلين Methylene group عند ذرة الكاربون ١١ ويفتقر الى المجموعة الكيتونية عند ذرة الكاربون ٣ (Hammond *et al.*, ٢٠٠١)، وعند أخذه فموياً يتحول الديزوكستريل بصورة كاملة في

الكبد الذي مركب أكثر فعالية هو 3-Ketodesogestrel، وجميع التأثيرات الدوائية للديزوكستريل تعود الى المركب 3-Ketodesogestrel (Berek *et al.*, 1996).

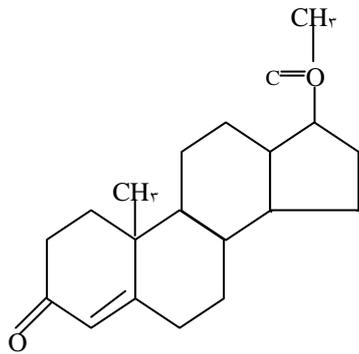
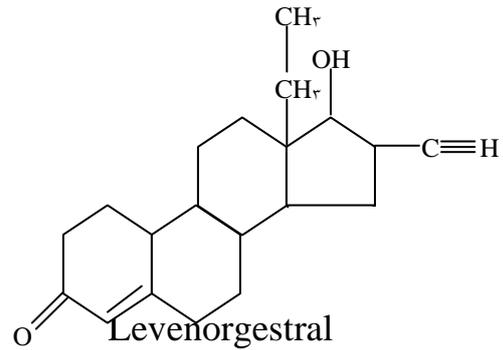
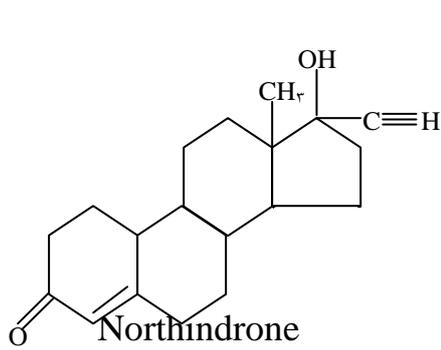
تمتاز البروجستينات المصنفة سابقاً بصورة عامة بإفقتها على الارتباط مع الكلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBG) Sex hormone binding globulin الذي يمنع عمليات التأيض الشامل والسريع لها، وقد سُجِّلت أعلى معدلات الارتباط للجستودين يليه الليفونوركستريل بنسبة 50% ومن بعده مركب 3-Ketodesogestrel ومن ثم يأتي مركب النورثندرون Norethindrone بنسبة 30-35%، ويبلغ الجزء غير المرتبط للبروجستينات الثلاث الاخيرة ما بين 2.5-4% أما الجستودين فإن نسبة غير المرتبط منه تبلغ 0.69% فقط (Lobo and Stanczyk, 1994).

أما فيما يخص البروجستينات المشتقة من المركب 17-Acetoxy Progesterone واسمها الشائع Pregnane المستعملة في علاج بعض حالات العقم الابتدائية (Goldman and Bennett, 2000) فإنها تشابه في تركيبها هرمون البروجستيرون الطبيعي وتشتمل ما يأتي:

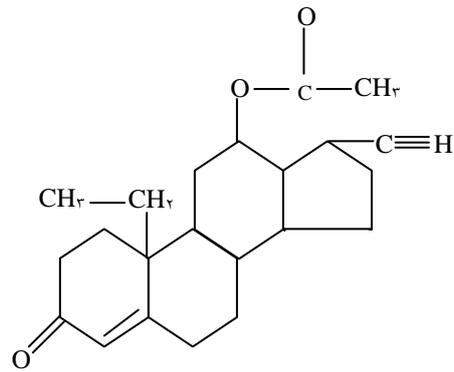
Medroxy progesterone acetate و Megestrol acetate و Chlormadinone- acetate وتصنيع هذه البروجستينات من البروجستيرون الطبيعي أعطى نقطة بداية مهمة في تطور البروجستينات المصنعة من تضعيف البروجستينات الطبيعية، ويشمل التحوير الموجود في المركب 17-Acetoxy progesterone ذرة الكربون رقم 6 وهو ما يعطي الفعالية البايولوجية له (Lobo and Stanczyk, 1994). تختلف هذه البروجستينات عن بعضها من ناحية ألفقتها على الارتباط مع المستلمات الاستروجينية والاندروجينية والبروجستينية كما تختلف أيضاً قابليتها على تثبيط الإباضة وفعالها المقاوم للاستروجينات وقابليتها على التحول الى مادة أساس لتصنيع البروجستيرون، فالبعض من البروجستينات المصنعة يرتبط مباشرة مع المستلمات ومنها الليفونوركستريل والنورثندرون في حين يحتاج البعض الاخر الى اضافة منشطات بايولوجية Bioactivator تحولها الى مركبات فعالة (Berek, *et al.*, 1996).

تعمل البروجستينات على منع الحمل من خلال تثبيط الإباضة فقط في حالة الجرع العالية منها لأنها تقع ضمن الخط الاول للعمليات الأيضية ويحتاج الجسم الى جرع عالية منها لكبح إفراز الهرمون اللوتيني عن طريق التغذية الاسترجاعية السالبة (Gard, 2001)، أما الجرع القليلة فعملها في منع الحمل يكون عن طريق زيادة سمك مخاط عنق الرحم ومن ثم اعاقه نقل النطف زيادة على الى إجراء تغييرات وظيفية في بطانة الرحم تمنع عملية الانغراس (Lobo and Stanczyk, 1994; Collins, 1994; Tindall, 1993) علاوة على فعالية منع الحمل، تستعمل البروجستينات المصنعة في علاج بعض اضطرابات هرمون البروجستيرون في الجسم وعلاج عسر الطمث Dysmenorrhea وتوقف الطمث

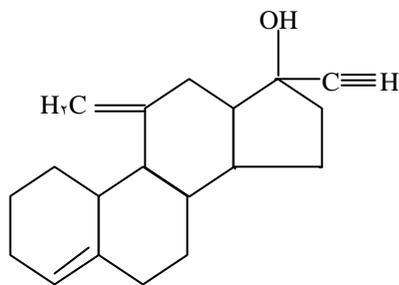
Dysfunctional Amenorrhea علاوة على علاج النزف الرحمي الناتج عن خلل وظيفي uterine bleeding ويستعمل مخلوطاً مع الاستروجين او بمفرده لعلاج البُطان الرَّحْمِي Endometriosis (Goldman and Bennett, ٢٠٠٠).



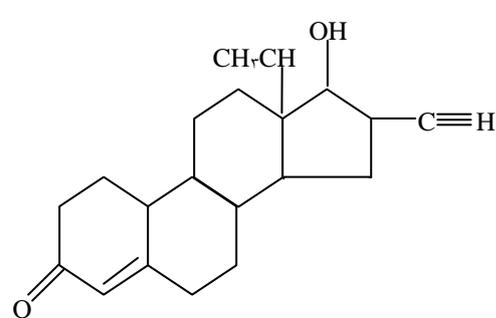
Progesterone



Norgestimate



Desogestrel



Gestodene

شكل (٢): التركيب الكيميائي لبعض البروجستينات المستعملة في موانع الحمل الهرمونية (Collins, ١٩٩٤).

### ٣.٣.١: الاستروجينات

يوجد في جسم الانسان ثلاثة انواع من الاستروجينات الطبيعية بتراكيز متقاربة هي: الاسترون ( $E_1$ ) وEstrone والاستراديول ( $E_2$ ) وEstradiol و الاستريول ( $E_3$ )، ويمثل الاستراديول الاستروجين الأقوى فعالية قياساً بالاستروجينات الاخرى (Mycek *et al.*, ٢٠٠٠).

وتصنع الاستروجينات في الجسم من تمثيل الاندروجينات في بعض الغدد الصم وأماكن أخرى من الجسم، ويعد المبيض المصدر الأساس لإنتاج الاستروجينات مضافاً اليه كميات قليلة اخرى تنتج من قبل غدة الكظر Adrenal gland والخصى Testes والمشيمة Placenta (Scherer and Roach, ١٩٩٦) ويتم إنتاج الأندروجينات ( $Androstenedione, Testosterone$ ) بواسطة الخلايا القرابية Thecal cells لجريبات المبيض وتتحول تلك الأندروجينات الى إستروجينات في الخلايا الحبيبية Granulosa cells لجريبات المبيض تحت تأثير الهرمون اللوتيني وبمساعدة انزيم Aromatase، وتخضع الاستروجينات بعد تحررها الى مجرى الدم لعمليات أيضية في الكبد وتطرح نواتج التأيض في البول على شكل كبريتات Sulphates أو كلوكورويندات Glucuronids (Bischof and Islami, ٢٠٠٢).

تفوق فعالية الاستراديول ( $E_2$ ) البيولوجية فعالية الاسترون  $E_1$  بمقدار ١٢% وعلى فعالية الاستريول  $E_3$  بمقدار ٨٠% (Guyton, ١٩٩٦) ويتأيض الاستراديول الى استرون في الكبد بعملية الاكسدة وبمساعدة أنزيم  $17-\beta\text{OH-Dehydrogenase}$  (Bischof and Islami, ٢٠٠٢) and في حين يتأيض الاسترون بدوره الى استريول (Collins, ١٩٩٤)، ويوصف الاستريول بأنه استروجين ضعيف (Guyton, ١٩٩٦) ويتحول الى  $E_1$  sulphate ليتم طرحه في البول.

تكون ٧٠% من الاستروجينات الموجودة في الجسم مرتبطة مع البروتينات مثل الالبومين وتمتلك إلفة ارتباط عالية مع كلوبيولينات الارتباط بالهرمون الجنسي SHBG ولكن بنسب أقل من ألفة الاندروجينات إليها مما يوفر لانسجة الجسم فرصة الاستفادة من اكبر كمية ممكنة من الاستروجينات الحرة الشكل الوحيد الممكن نقله الى خلايا الهدف Target cells (Ojeda, ٢٠٠٠). وتعد الاستروجينات الهرمونات المسؤولة عن نمو الصفات الجنسية الثانوية في الأنث عند البلوغ وأيضاً لها دور مهم في عملية تمعدن العظم Bone mineralisation، وبعد سن اليأس يتم إنتاج تراكيز ضئيلة جداً من الاستروجينات من قبل التحولات المحيطية Peripheral conversion التي تحدث في الكبد والدهون والانسجة العضلية وهي عملية مشابهة لعملية Aromatisation التي تحدث في غدة

القطر، أمّا في الرجال فإنّ ٢٠% من الاستروجينات تنتج من قبل خلايا سرتولي و ٨٠% من التحول المحيطي للاندروجينات (Bischof and Islami, ٢٠٠٢). تشمل الاستروجينات المصنعة كيميائياً والمستعملة في تحضير أقراص منع الحمل على:- Ethinyl Estradiol (EE) و Mestranol (Fauci *et al.*, ١٩٩٨; Berek *et al.*, ١٩٩٤) الموضحة في شكل (٢).

يصنّع الاثنيل استراديول من إضافة مجموعة الاثنيل Ethinyl الى ذرة الكربون ١٧ من جزيئة  $17\beta$ -Estradiol ويمتاز الاثنيل استراديول بفعالته البيولوجية العالية (Lobo and Stanczyk, ١٩٩٤). في حين يصنع المسترانول من إدخال مجموعة مثيل - ايثر الى ذرة الكربون ٣ ويتطلب استعماله منشط بايولوجي Bioactivator لشطر مجموعة المثيل في الكبد و انتاج المركب الفعال اثنيل استراديول الذي يرتبط مع المستلمات الاندروجينية (Fauci *et al.*, ١٩٩٣; Carr and Blackwell, ١٩٩٨; Tindall, ١٩٩٨). ولذلك السبب يعد الاثنيل استراديول المركب الاكثر استعمالاً في تحضير أقراص منع الحمل (Lobo and Stanczyk, ١٩٩٤).

يشترك التركيب الكيميائي للأثنيل استراديول والمسترانول بوجود مجموعة Ethinyl group في الموقع ١٧ وهي المجموعة المسؤولة عن منع التأيض الشامل والسريع لها في الكبد مما يزيد فعاليتها الفموية Oral-potency، وتكافيء جرعة من المسترانول مقدارها ٥٠ ملغم جرعة من الاثنيل استراديول مقدارها ٣٥ ملغم بعد تحول المسترانول الى اثنيل استراديول (Carr and Blackwell, ١٩٩٨). يتم إمتصاص الاثنيل استراديول من القناة المعوية المعوية، ثم يرتبط مع بروتين الالبومين لكي يدخل الدورة الكبدية المعوية enterohepatic circulation ثم الى الصفراء Bile وبعد ذلك يعاني عملية نزع الارتباط Deconjugated في القناة المعوية المعوية Gastrointestinal tract ليعاد امتصاصه ونقله الى مجرى الدم (Lobo and Stanczyk, ١٩٩٤).

أمّا المسترانول فإنه يرتبط بالمستلمات الاستروجينية Estrogen receptors ويذهب الى الكبد حيث يعاني تحولاً الى أثنيل استراديول بمساعدة منشط بايولوجي ثم ليسلك سلوكه الموضح سابقاً (Carr and Blackwell, ١٩٩٨).

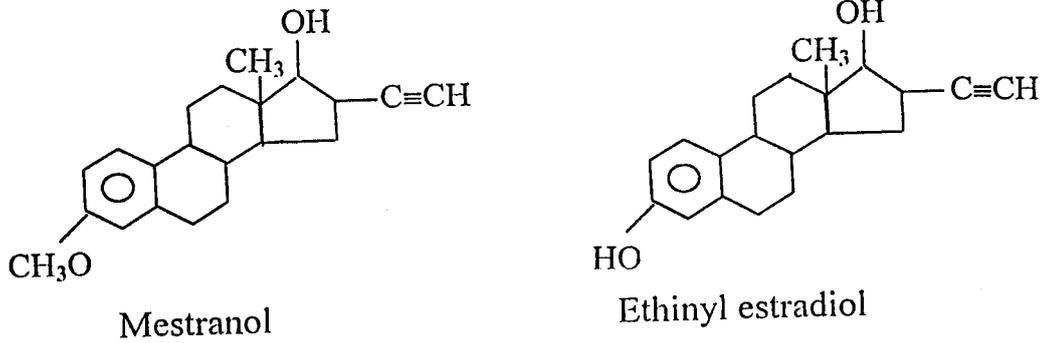
تعمل الاستروجينات على منع الحمل من خلال كبح تدفق FSH و LH بواسطة التأثير على تحت المهاد Hypothalamus والغدة النخامية Pituitary gland وينتج من ذلك آلية تغذية استرجاعية سالبة Negative feed back mechanism تمنع عملية إنتخاب الجريب السائد Dominant follicle selection ومن ثم تثبيط الإباضة، زيادة على احداث تغير في افرازات غدد عنق الرحم Cervical gland تؤدي الى تغير في محيط التجويف الرحمي Uterus environment (Herfindal *et al.*, ٢٠٠٠).

وأشارت العديد من الدراسات إلى إنّ الاستروجين المستعمل في أقراص منع الحمل مسؤولاً عن معظم التأثيرات الجانبية الخطيرة الناتجة من استعمالها ومنها سرطان بطانة الرحم (Paterson, ١٩٨٢)، وزيادة تصنيع عوامل التخثر Coagulation factors

(Alkjaerig, ١٩٧٤)، وقد أوضحت دراسة قام بها Grieninger وجماعته (١٩٨٣) على أجنة الدواجن بأن الاستروجين المصنع مسؤولاً عن زيادة إنتاج الفايبيرينوجين الى الضعف تقريباً وذلك بتحفيز تصنيعه في الكبد مما يؤدي الى ارتفاع معنوي في خطر الاصابة بأمراض تخثر الدم في حالة استعمال أقراص منع الحمل المركبة، ولذلك تنصح النساء المدخنات بعدم استعمال أقراص منع الحمل وذلك لحدوث تداخل بين التدخين وعمل OC إذ إن التدخين يؤدي أيضاً الى ارتفاع تركيز الفايبيرينوجين في الدم وبذلك تزداد خطورة استعمال OC معه (Speroff and Decherney, ١٩٩٣).

وأشار AIKjaerig وجماعته (١٩٧٤) و Paterson (١٩٨٢) الى أن نسبة الاصابة بأمراض التخثر Thrombosis والجلطة الرئوية Pulmonary embolism عند استعمال أقراص منع الحمل المركبة ترتفع ٤-١١ مرة عن الحالات الطبيعية، ويعتمد ذلك على كمية الجرعة لذا ينبغي استعمال جرعة بروجستين مكافئة لجرع الاستروجين عند تحضير أقراص منع الحمل لتقليل التأثيرات الخطيرة للاستروجين لاسيما السرطنة منها وحماية انسجة العضو الهدف، ويكون الاستروجين مسؤولاً عن زيادة HDL-cholesterol واختزال LDL cholestrol و VLDL ومع حدوث موازنة بين الجرع يمكن تقليل امراض القلب التاجية Coronary heart diseases (Kuih et al., ١٩٩٥) علاوة على ذلك العديد من التأثيرات الجانبية الأخرى مثل ألم الرأس Headach والتقيؤ Vomiting والوهن او الكآبة Depression والانتفاخ البطني Bloating وارتفاع ضغط الدم Hypertension (Gard, ٢٠٠١; Frederiksen, ٢٠٠٠).

وتستعمل الاستروجينات المصنعة لأغراض علاجية أخرى غير منع الحمل منها علاج النزف الرحمي Uterine bleeding الناتج عن نقص الاستروجين الطبيعي (Ebadi, ١٩٩٦). وإيضاً في علاج أمراض ما بعد سن اليأس مثل التعرق الليلي Night sweat والأرق Insomnia وضعف الذاكرة وفقدان الطاقة، وتم بإضافة جرع مكافئة من الجستودين أو النورثيسترون Northisterone الحصول على نتائج ايجابية في تحسن تلك الاعراض لولا اقترانها ببعض التأثيرات الجانبية في تراكيز الكالسيوم والكوليسترول والكليسيريدات الثلاثية والفوسفاتيز القاعدي وتركيز هرموني LH وFSH (Paterson, ١٩٨٢).



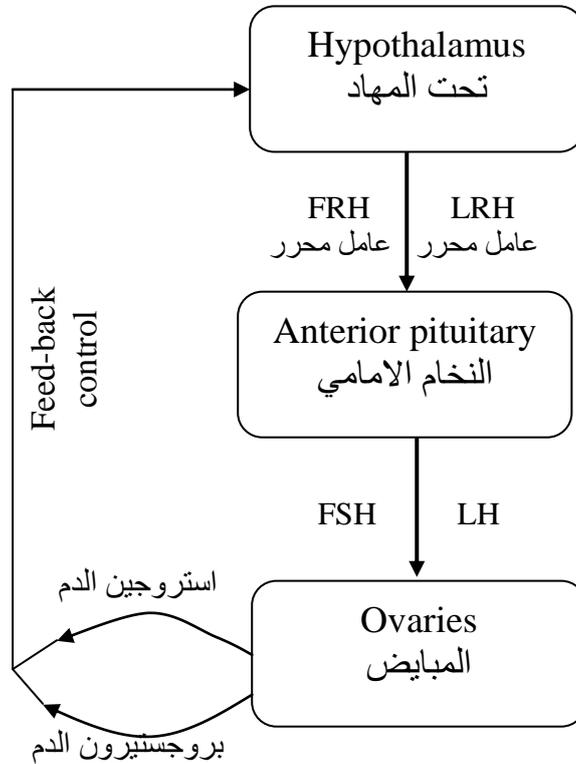
شكل (٣): التركيب الكيميائي للاثيناييل استرديول والمسـترانول  
(Meyers *et al.*, ١٩٧٦)

### ٤.٣.١: السيطرة الهرمونية على افراز الاستروجينات

يتم إفراز الاستروجينات تحت تأثير هرموني LH و FSH المفرزين من الفص الامامي للغدة النخامية إذ يهيء هرمون محفز الجريب FSH الجريبات المبيضية لتأثير الهرمون اللوتيني الذي يحتاجه الجريب لأغراض النمو للوصول الى الحجم الكامل وافراز الاستروجين، في حين يعمل الهرمون اللوتيني LH على تحفيز صنع الستيرويدات بوساطة خلايا المبيض ويسبب جريان الدم في المبيض وكذلك زيادة وزنه زيادة على احداث الإباضة Ovulation لذا يسمى احياناً هرمون الإباضة وقد اظهرت التجارب أن LH وFSH اساسيان في تصنيع الاستروجين الذي يرتفع مستواه في الدم عند نمو جريبات المبيض في الوقت الذي ينخفض فيه مستوى FSH على حين يبقى مستوى LH مرتفعاً بعض الشيء حتى حصول الإباضة.

ويتم افراز الهرمونات مغذية المناسل (GnH) Gonadotropin hormones من الغدة النخامية تحت سيطرة الهرمونات المحررة لمغذيات المناسل وهي Follicle releasing hormone (FRH) و Lutenizing releasing hormone (LRH) بواسطة آلية التغذية الاسترجاعية السالبة Negative feed back mechanism (شكل ٤) ولذلك وصفت العلاقة بين الغدة النخامية والغدد التناسلية بأنها عملية منفعة متبادلة، فوجود مستويات واطنة من الهرمونات الانثوية (استروجين، بروجستيرون) يحفز الغدة النخامية على إفراز الهرمونات المحررة لمغذيات المناسل LRH وFRH بصورة أكثر وبالعكس فإن وجود مستويات عالية من الهرمونات تثبط الغدة النخامية وافرازها للهرمونات المحررة لمغذيات المناسل ويؤدي ذلك الى هبوط نشاط المبيض.

والسيطرة الاسترجاعية تتم إما مباشرة بين مستوى الاستروجين والخلايا الفارزة للهرمونات المحررة الموجودة في المبيض وتدعى حينها بالعروة القصيرة Short loop وإما ان تكون السيطرة من خلال هرمونات تحت المهاد المحررة والمثبطة لتحرير هرمونات الجزء القاصي للغدة النخامية ويشار إليها بالعروة الطويلة Long loop (Lamb et al, ١٩٨٤; عشير والعلوجي، ١٩٨٩; ١٩٩٦, Guyton).



شكل (٤): السيطرة الهرمونية على افراز الاستروجينات والبروجستينات.  
(Griffin and Ojeda, ٢٠٠٠)

### ٥.٣.١: مراحل الدورة الحيضية

المعدل الطبيعي لحدوث الدورة الحيضية Menstrual cycle كل ٢٨ يوم وتصل احياناً الى ٣٥ يوم او قد تقل الى ٢٣ يوم، وتتم هذه العملية باشتراك تحت المهاد والنخامية والزَّجَم والمبايض، إذ يجري في المبيض ثلاثة اطوار هي:

(١) الطور الجريبي Follicular phase

(٢) الأباضة Ovulation

(٣) الطور اللوتيني Luteal phase .

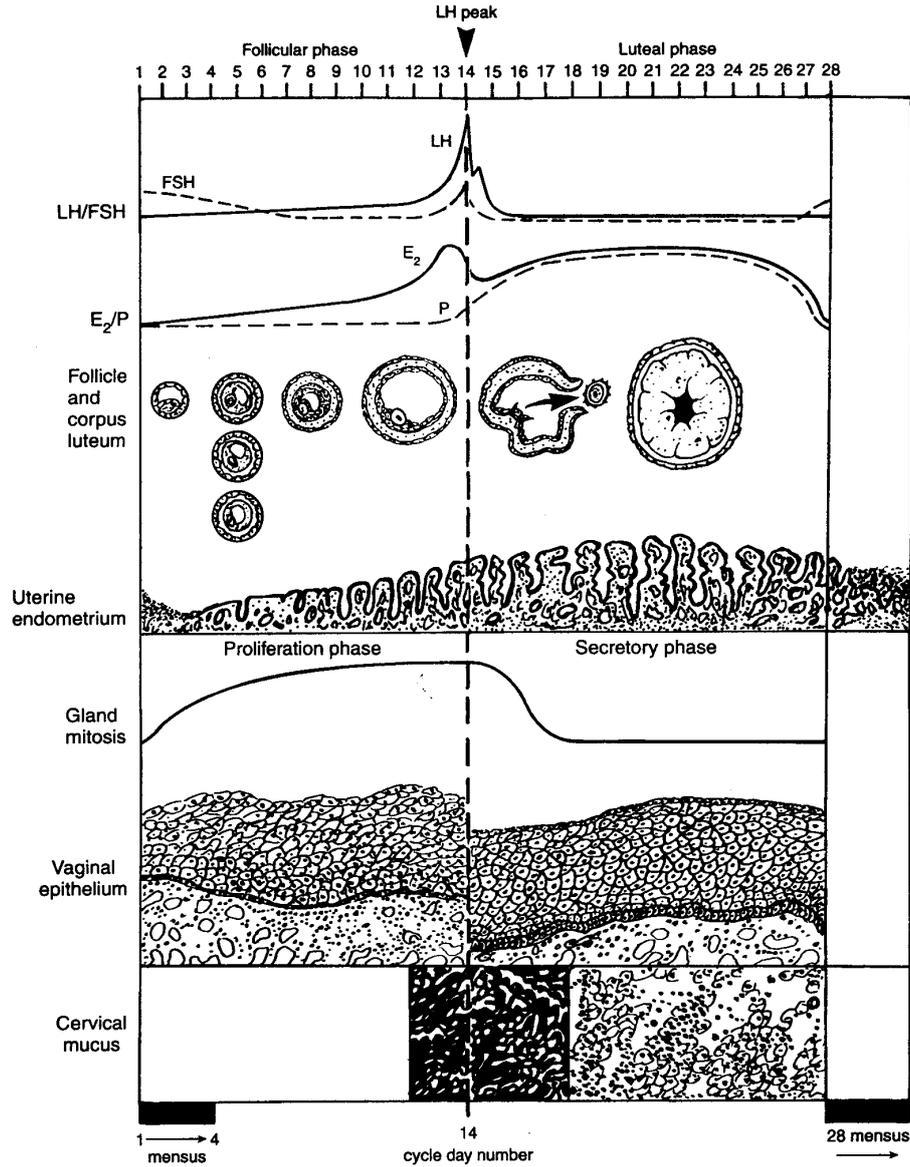
يتضمن الطور الجريبي أربعة عشر يوماً من الدورة وفيه تبدأ الجريبات المبيضية في النمو الذي يحدث في البداية بصورة طبيعية ثم يتطور الى استجابة لهرمون FSH، ويبدأ تركيز الاستراديول بالارتفاع في اليوم السابع الذي بدوره يثبط تحرر هرمون FSH قبل بداية Midcycle فيعطي بذلك مؤشراً لبدء آلية التغذية الاسترجاعية السالبة، وفي نهاية هذا الطور يحدث تحطم Rupture للبويضة ويبدء الطور الثاني (طور الأباضة) إذ يبدء الاستروجين بالارتفاع ابتداءً من اليوم ١٤ أو ١٥ ويصل اعلى مستوياته ويبدء هرمون LH بالتدفق ويغذي الجريب المبيضي وتحدث عملية الأباضة وتبدء الخلايا الحبيبية Granulosa cells في الجريب المبيض بأفراز البروجستيرون.

بعد ذلك يبدء الطور اللوتيني إذ يمتلى الجريب المتحطم بالدم وتأخذ الخلايا الحبيبية بالانقسام ويتم استبدال الدم بالخلايا الجديدة ويتكون الجسم الاصفر Corpus luteum وتقوم خلايا الجسم الاصفر بانتاج هرموني الاستروجين والبروجستيرون وفي حالة عدم حدوث الحمل يتحطم الجسم الاصفر ويتوقف انتاج الهرمونات وتأخذ تراكيز الاستروجين والبروجستين بالتوقف مسببة بذلك انسلاخ لبطانة الرحم Endometrial shedding او (Menstruation).

ويجري في الرحم ثلاثة اطوار ايضاً هي:-

الطور الحياضي Menstrual phase، الطور الانقسامي Proliferative phase والطور الافرازي Secretory phase .

بداية الطور الحيضي تكون في اليوم الاول من الدورة الحيضية مع انسلاخ بطانة الرَّحِم القديمة وبداية النزف المهبلِي Vaginal bleeding ويمتد هذا الطور لمدة ٣-٦ ايام ثم يبدأ الطور الانقسامي ويمثل نمو بطانة الرحم ويمتد لغاية اليوم ١٤ ويكون الاستروجين المنتج من الجريب المبيضي هو المسؤول عن إعادة نمو البطانة الرحمية ونمو الغدد الرحمية Uterine glands، واخيراً الطور الافرازي الذي يتزامن مع الطور اللوتيني في المبيض ويبدأ تحت تأثير البروجستيرون ويحدث خلاله زيادة سمك بطانة الرحم ورجوعها الى وضعها الطبيعي وتبدأ الغدد الرحمية ممارسة وظيفتها الافرازية وتهيأة بطانة الرَّحِم لعملية الانغراس في حالة حصول الأخصاب. (Herfindal and Gourley, ٢٠٠٠).



شكل (٥): يبين التغيرات النسيجية والهرمونية خلال الدورة الحيفية  
(Herfindal and Gourley, ٢٠٠٠).

### ٦.٣.١: تأثير أقراص منع الحمل المركبة واطنة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز كالسيوم المصل الكلي

أشار Gowenlode و Bell (١٩٨٠) الى أن تركيز كالسيوم المصل الكلي ينخفض عند استعمال العلاجات الحاوية على سترويدات لما تملكه تلك المواد من تأثير مضاد لفيتامين D، زيادة على تأثيرها في بروتين الالبومين الذي يعد أحد البروتينات الاساسية في نقل الكالسيوم، إلا أن تركيزه لا يتأثر في حالات فقر الدم الناجمة عن نقص الحديد Iron-deficiency anaemia .

ويعد الكالسيوم من الأيونات الضرورية في داخل وخارج خلايا الجسم والمحافظة على القيمة الطبيعية لتركيزه ضرورة بالغة الأهمية للحفاظ على الوظائف الطبيعية لتلك الخلايا التي قد يؤدي أي اضطراب في تركيز الكالسيوم الى اضطراب عملها المتمثل في تخثر الدم Blood coagulation وافراز الهرمونات Hormonal secretion وتنظيم الانزيمات Enzymatic regulation والمحفزات العضلية العصبية Neuromuscular excitability علاوة على ذلك الدور المهم والفعال له في التكامل التركيبي للجهاز الهيكلي Structural Integrity of skeleton system (Luxton and Pallister, ١٩٩٩; Ojeda, ٢٠٠٠). يوجد ٤٥% من كالسيوم البلازما مرتبطاً مع البروتينات ولاسيما بروتين الالبومين و ١٠% بشكل معقد مع الستريت والفوسفيت واللاكتيت والبيكاربونات و ٤٥% يدور بصورة حرة ويمثل الشكل الفعال فسلجياً (Mayne, ١٩٩٤).

يتم تنظيم الكالسيوم في الجسم من قبل هرمون جنس الدرقي Parathyroid hormone (PTH) وهو سلسلة من متعدد الببتيد ويفرز من الغدة جنس الدرقي Parathyroid gland ويعمل هذا الهرمون على زيادة تركيز الكالسيوم الحر المتأين، وهرمون الكالستريول Calcitriol المشتق من فيتامين D بعد إجراء عملية Hydroxylation له وعمليات كيميائية أخرى في الكبد ويعمل على زيادة امتصاص الكالسيوم من الامعاء ويؤازر عمل PTH، وهرمون الكالستونين Calcitonin المنتج من خلايا C البينية Interstitial cells في الدرقي ويعمل على خفض الكالسيوم المتحرر من العظم ويعاكس بعمله عمل PTH في البلازما (Marshall, ١٩٩٢; Whit et al. ١٩٨٤; Gowenlode and Bell, ١٩٨٠).

وقد أشار Mayne (١٩٩٤) الى أن أي انخفاض في تركيز بروتينات البلازما لاسيما بروتين الالبومين يكون مصحوباً بانخفاض تركيز الكالسيوم الكلي في البلازما لكنه لا يؤثر في تركيز الكالسيوم الحر (الفعال) مما يخفف من وطأة الخطر.

وأوضح Stock وجماعته (١٩٨٥) من خلال دراسة قام بها على نساء بعد سن اليأس تستعمل علاجات إستروجينية أن انخفاض تركيز الكالسيوم الكلي يعزى الى زيادة حجم البلازما Plasma volume expansion او تخفيف الدم Haemodilution الناتج من احتباس السوائل Fluid retention. وقد أكد ذلك (Burtis and Ashwood, ١٩٩٩; Luxton and Pallister, ١٩٩٩) كما أشار Bishop وجماعته (٢٠٠٠) الى إن انخفاض تركيز الكالسيوم الكلي الى  $٧.٥ \mu\text{g/dL}$  تعدّ حالة نقص الكالسيوم Hypocalcemia ويصاحب تلك الحالة أعراض جانبية خطيرة منها الكآبة Depression وإعتمام عدسة العين (الساد) Cataracts و التشنج العضلي Muscle cramps وعدم انتظام ضربات القلب وتهيج عضلي عصبي Neuromuscular irritabilty علاوة على ذلك اعراض نفسية أخرى. (Luxton and Pallister, ١٩٩٩) وقد يؤدي النقص الحاد في الكالسيوم الناتج من نقص البروتينات الناقلة للكالسيوم إلى اختزال كتلة العظم وحالة خلخلة العظام Osteoporosis (Mayne, ١٩٩٤).

### ٧.٣.١: تأثير اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الحديد في المصل

تحدث الاصابة بمرض فقر دم نقص الحديد Iron deficiency anaemia في النساء كاستجابة لنقص الهيموغلوبين في الجسم الى ما دون ١٢ ملغم/ديسيلتر، إذ ترتبط كمية الهيموغلوبين ارتباطاً سلبياً مع مدة الطمث وكمية الدم الحيضي المفقود فيها (Dangour et al. ٢٠٠١).

وينجم من فقر دم نقص الحديد تغيرات سلوكية وخلوية تشمل الخلايا الظهارية في الجسم لاسيما سطح الفم واللسان والمعدة التي تكون ملتهبة نتيجة نقص الحديد فيها، ويرافق ذلك ايضاً صعوبة البلع Dysphagia وخمول عضلي وعدم قابلية الجسم على الحفاظ على درجة حرارته زيادة على حدوث خلل لعمليات تأييض هرمون الدرقية. وتشمل التغيرات السلوكية نشوء رغبة لتناول الطعام غير المطبوخ ومواد اخرى مثل الورق والطباشير وتعرف هذه الحالة الوحم Pica (Pallister, ١٩٩٩).

ويتم إمتصاص الحديد في الامعاء الدقيقة ويرتبط مع البروتين الناقل له وهو Apotransferrin وبذلك يعاني تحولاً ليكون بروتين الترانسفيرين الذي ينتقل الى الدم، ويتم توزيع جزء منه الى خلايا الأنسجة ذات الحاجة ويخزن الباقي في الأعضاء الخازنة للحديد التي تشمل الكبد والطحال وخلايا الجهاز الشبكي البطني لنخاع العظم، وفي سايتوبلازم خلايا الأنسجة الخازنة يرتبط الحديد مع بروتين آخر هو Apoferritin محولاً اياه الى الفرتين الذي يمثل هيئة خزن الحديد في الجسم، وعند عدم وجود تكافؤ بين مخازن الحديد في الجسم وحاجة الخلايا إليه كما يحصل أعقاب النزف الدموي غير الطبيعي والنزف الحيضي الشديد، تكون كمية الحديد الممتصة من الامعاء الدقيقة غير كافية لتصنيع الهيموغلوبين وتبقى خلايا الدم الحمراء حاوية على نسبة منخفضة عمّا هو طبيعي من الهيموغلوبين يؤدي الى نشوء حالة فقر دم ناتج عن نقص الحديد وتعدّ هذه الحالة من اكثر حالات فقر الدم شيوعاً (Ebadi, ١٩٩٦; Marshall, ١٩٩٢; Brownie and Kernohan, ١٩٩٩; Guyton, ١٩٩٦).

وأشار Stubblefield (١٩٩٤) وEbadi (١٩٩٦) وMacGregor وLignieres (٢٠٠٠) الى أنّ أقراص منع الحمل المركبة من إحدى وسائل علاج فقر دم نقص الحديد الناتج من النزف الحيضي من خلال عملها في اختزال مدة الطمث وكمية الدم الحيضي المفقود. ويقدر عدد أيام الدورة الحيضية مع استعمال OC ٣-٤ ايام وكمية الدم المفقود ٢٥ ml قياساً مع الحالات الطبيعية (في حالة حصول الاباضة) ٣٥ ml

(Goldman and Benett, ٢٠٠٠). وأشار Dangour وجماعته (٢٠٠١) الى ان استعمال لولب منع الحمل داخل الرحم الحاوي على ليفونوركستريل بتركيز ٢٠ مايكروغرام له تأثير مشابه لتأثير أقراص منع الحمل المركبة في الدورة الحيعضية. اما  $\text{CuT}_{38.0\text{A}}$ IUD فله تأثير سلبي كبير Impressive effects في كمية الدم الحيعضي المفقود وقد يؤدي الى حدوث حالات نزف حيعضي Menorrhagia في أغلب الحالات (Stubblefield, ١٩٩٤).

وأوضح Milman (١٩٩٦) إن لأختيار نوع مانع الحمل تأثير معنوي في تركيز الحديد المفقود عند الطمث، فالموانع الهرمونية الفموية ولوالب منع الحمل داخل الرحم الهرمونية تعمل على إختزال الحديد المفقود من خلال عملها في التثبيط القوي لبطانة الرّحم وجعلها غير حساسة الى هرمون الاستراديول الذي يفرزه المبيض، ومن ثم إختزال كمية الدم الحيعضي المفقود على العكس من لوالب منع الحمل داخل الرحم الحاوية على النحاس  $\text{CuT}_{38.0\text{A}}$ IUD التي غالباً ما تؤدي الى حدوث نزف طمئي قد يؤدي الى حدوث حالات فقر الدم.

### ٨.٣.١: تأثير اقراص منع الحمل المركبة ولوالب منع الحمل داخل الرحم في السعة الكلية لارتباط الحديد وتشبع الترانسفيرين

لايعطي قياس تركيز حديد المصل صورة واضحة عن مخازن الحديد في الجسم ولذلك يتم اللجوء الى تقدير بروتين الترانسفيرين وفي حالة عدم امكانية اجراء ذلك يتم احتساب نسبة تشبع الترانسفيرين من خلال حساب السعة الكلية لأرتباط الحديد باضافة حديد لا عضوي الى المصل لازالة الحديد غير المرتبط مع الترانسفيرين (Mayne, ١٩٩٤; Marshall, ١٩٩٢).

واشار Whitby وجماعته (١٩٨٨) و Mayne (١٩٩٤) و Carr و Blackwell (١٩٩٨) الى أنّ السعة الكلية لارتباط الحديد وكمية بروتين الترانسفيرين ونسبة التشبع ترتفع في حالة العلاج بالادوية الحاوية على استروجينات وبروجستينات وتصل الى تراكيز مشابهة لما يحصل في مرضى Hepatitis، في حين تقل نسبة التشبع وترتفع السعة الكلية لأرتباط الحديد في حالات فقر دم نقص الحديد وإنخفاض تركيز الحديد المزمن.

## جدول (١): القيم الطبيعية لمعايير الدم الكيميو حيوية في النساء.

القيم الطبيعية	المعايير
٩-١١ mg/dl	كالمسيوم المصل الكلي
٥٩-١٤٥ µg/dl	حديد المصل
٢٤٩-٤١٢ µg/dl	سعة ارتباط الحديد الكلية
٢٠٪ - ٥٠٪	نسبة تشبع الترانسفيرين
٣٠-٩٠ pg/ml	الاستراديول - الطور الجريبي
٦٠-١٥٠ pg/ml	الاستراديول-الطور اللوتيني
٣.٦-١٣.٤ ng/ml	البرولاكتين

\* تم اعتماد النسب الطبيعية الموجودة في عُدّ والقياس Kits المستعملة.

### ٩.٣.١: تأثير لوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز هرموني البرولاكتين والاستراديول

أشار Hart و Norman (٢٠٠٠) الى ان استعمال لوالب منع الحمل داخل الرحم يعتمد في الاساس على التأثير الموقعي وليس على التأثيرات الجهازية واستعمالها لا يؤثر على الغدد الصم ولا على مستويات الهرمونات وأكد ذلك Xiao وجماعته (١٩٩٥) باجراءه فحوصات هرمونية شملت الاستراديول  $E_2$  و LH و FSH و Prolactin و Progesterone في نساء تستعمل IUDs من نوع LNG ولم تشير النتائج الى وجود تأثير لتلك اللوالب على تلك الهرمونات على الرغم من أنها من النوع الهرموني، وقد أكد تلك النتائج الباحث Shalev وجماعته (١٩٨٧) أيضاً.

### ١٠.٣.١: تأثير أقراص منع الحمل المركبة واطنة الجرعة في تركيز الاستراديول

يعد هرمون الاستراديول  $E_2$  من الهرمونات الستيرويدية المهمة لحدوث عملية الإباضة والمحافظة على استمرار الدورة الحياتية ويتكون  $E_2$  من ١٨ ذرة كاربون مع حلقة فينولية ويبلغ وزنه الجزيئي ٢٧٢.٤ ويعد من أكثر الاستروجينات الطبيعية فعالية. ويتم إفراز الاستراديول من المبيض والمشيمة وغدة الكظر (Gore- Tsang *et al.*, ١٩٩٠, Hall, ١٩٨٨; Langton and Armstrong, ١٩٨٨; الدم مرتبطاً مع SHBG ونسبة قليلة منه ترتبط مع بروتينات المصل مثل الألبومين وكميات قليلة جداً تور بشكل حر (Sriteri *et al.*, ١٩٨٢; Martin *et al.*, ١٩٨١).

تكمن الفعالية البيولوجية للاستراديول في تكوين معقدات الاستراديول - مستلمات الاستراديول Estradiol-Estradiol receptors التي تحفز استجابة ملايين لمستوى هرمون الاستراديول في أنوية خلايا الأنسجة الهدف، وتتضمن تلك الأنسجة جريبات المبيض، الرحم، الثدي، المهبل، الحالب، تحت المهاد والغدة النخامية وتأثيرات أخرى على الكبد والجلد (Mc Nasty *et al.*, ١٩٧٦; Baird, ١٩٧٦) ويعد الاستراديول الهرمون الأساس في طور انقسام الخلايا Proliferative phase ونمو بطانة الرحم، إذ إن ارتفاع تركيز الاستراديول عن طريق التغذية الاسترجاعية الموجبة يحفز النخامية على إفراز LH و FSH الضروريين لنمو ونضوج جريبات المبيض ومن ثم حدوث عملية الإباضة (Lamb *et al.*, ١٩٨٤)، وبعد عملية الإباضة ينخفض تركيز الاستراديول سريعاً لحين نضوج خلايا الجسم الاصفر Luteal cells حيث يتم إنتاجه من خلاياه (Simpson and McDonalel, ١٩٨١).

تؤثر أقراص منع الحمل المركبة في مستوى الاستراديول الطبيعي في الجسم بتأثيرها في النخامية وكبح افراز LH و FSH ومن ثم منع الإباضة وتثبيط افراز الستيرويدات من المبيض (Fauci *et al.*, ١٩٩٨; Carr and Blackwell, ١٩٩٨) وأشار Kuhl وجماعته (١٩٩٥) الى أنّ تركيز الاستراديول في الجسم يبدأ بالانخفاض بعد تقريباً ١٠ ايام من استعمال COC. ويشابه انخفاض تركيز الاستراديول عند استعمال COC انخفاضه عند المراحل المبكرة من حدوث الحمل، ويؤدي هذا الانخفاض الى حدوث اضطرابات في هرمون البروجستيرون وهرمون توليد الحليب Lactogenic hormone وهرمون النمو Growth hormone، علاوة على اضطرابات في حساسية الانسولين Insulin sensitivity التي تشمل خلايا الأنسجة العضلية وخلايا النسيج الضام كذلك اضطرابات في تنظيم المحتوى البروتيني لمادة مستلمات الانسولين Insulin receptor substance يعقبه اضطراب في أيض الكاربوهيدرات وتأثيرات جانبية عديدة (Gonzalez *etal.*, ٢٠٠١).

### ١١.٣.١ : تأثير أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع في تركيز البرولاكتين في المصل

يفرز هرمون البرولاكتين في كلا الجنسين ويتم افرازه من الفص الامامي للغدة النخامية Anterior pituitary gland ويتألف البرولاكتين من سلسلة ببتيدية متعددة ويبلغ وزنه الجزيئي ٢٣.٥٠٠ دالتون ويتكون من ١٩٨ حامض اميني (Lehninger, ١٩٨٤) ويشابه هرمون البرولاكتين في تركيبه الكيميائي هرمون النمو وهرمون توليد الحليب المشيمي Placental lactogen، ويتم افراز كميات ضئيلة من هرمون البرولاكتين من الخلايا الحشوية stromal cells لبطانة الرّحم في الطور الافرازي Secretory phase ويعد ذلك مؤشراً لبدء عملية سقوط غشاء الرّحم Decidulisation ولا زالت الوظيفة الرئيسية لتلك النسبة من البرولاكتين غير معروفة (Bischof and Islami, ٢٠٠٢). وتتم السيطرة على افراز البرولاكتين عن طريق السيطرة الصمية العصبية Neuroendocrine control التي تتمثل في العوامل المحررة للبرولاكتين Prolactin releasing factors وعوامل تثبيط البرولاكتين Prolactin inhibitors (Bischof and Islami, ٢٠٠٢; Bishop *et al.*, ٢٠٠٠) ويعد فحص تركيز البرولاكتين في الجسم عاملاً مهماً في تشخيص اضطرابات النخامية وتحت المهاد (Shome and Parlow, ١٩٧٧).

أشار Fauci وجماعته (١٩٩٨) الى أنّ تركيز البرولاكتين يرتفع عند تعاطي أقراص منع الحمل المركبة التي تؤدي الى حدوث Pituitary prolactinomas إلا أنّ ذلك يتوقف على فعالية وقوة الجرعة الهرمونية المستعملة في تحضير الأقراص. في حين أوضح Berek وجماعته (١٩٩٦) أنّ حدوث حالة Prolactinomas في بعض النساء التي تتعاطى COC تعود الى وجود اضطرابات في الغدة النخامية قبل استعمال أقراص منع الحمل، ويصاحب تلك الاضطرابات الغدية اضطراب الدورة الحياتية وتتأزم هذه الحالة مع استعمال أقراص منع الحمل.

وقد أشارت العديد من الدراسات الى أنّ استعمال COC يسبب حالة ثرّ الحليب Galactorrhea في ١٠% من الحالات وحالة توقف الطمث Amenorrhea التي قد تتجاوز ٦ اشهر نتيجة ارتفاع تركيز البرولاكتين في المصل (Carr and Blackwell, ١٩٩٨; Berek *et al.*, ١٩٩٦).

## ١.٢ : جمع العينات

اجريت الدراسة في مستشفى ابن سيف الجنابي للولادة والاطفال ومستشفى المسيب العام في محافظة بابل - قضاء المسيب. وتضمنت الدراسة اجراء مقايسة بين تأثير استعمال أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة (COC) Low dose combined oral contraceptive ولولاب منع الحمل داخل الرحم Intra uterine contraceptive devices (IUCDs) من النوع Copper T<sub>٣٨٠A</sub> في بعض معايير الدم الكيموحيوية.

جمعت عينات الدم من مراجعات مركز تنظيم الاسرة Family planning clinic في مستشفى ابن سيف الجنابي ومراجعات بعض العيادات الخاصة. كانت أقراص منع الحمل المركبة من نوع Microgynon ED الماني المنشأ وتستهلك بواقع شريط / شهر، يحتوي الشريط الواحد على ٢١ قرصاً وكل قرص مكون من جرعة واطئة من الاثنييل - استراديول (Ethinyl-Estradiol (EE) مقدارها (٠.٠٣) ملغم تكافئها جرعة أعلى من الليفونوركستريل Levonorgestrel مقدارها (٠.١٥) ملغم، ويحتوي الشريط على (٧) أقراص من الحديد على هيئة Ferrous fumarate وتركيز الحديد لكل قرص (٧٥) ملغم.

تم إختيار (١١٠) امرأة بالعمر الانجابي ولا تعاني من امراض مزمنة ووزعت العينات على ثلاث مجاميع على النحو الآتي:-

- ١- المجموعة الاولى: تضمنت (٤٠) امرأة من النساء اللواتي يتناولن COC واطئة الجرعة، تراوحت اعمارهن ما بين (٢٢-٤٥) سنة وأوزانهن ما بين ٥٠-٩٠ كغم.
- ٢- المجموعة الثانية: تضمنت (٤٠) امرأة من اللواتي يستعملن IUCDs من نوع Copper T<sub>٣٨٠A</sub>، تراوحت اعمارهن ما بين (٢٧-٤٥) سنة وأوزانهن ما بين (٤٥-٨٥) كغم.
- ٣- مجموعة السيطرة: تضمنت (٣٠) امرأة غير حوامل ولا يستعملن موانع حمل، تراوحت اعمارهن ما بين (٢١-٣٣) سنة وأوزانهن ما بين (٥٠-٨٥) كغم.

## ٢.٢ : جمع عينات الدم

سحبت كمية من الدم الوريدي Venopecture بدون استعمال رباط لغرض اجراء فحص الكالسيوم وتراوحت هذه الكمية بين (٥-٨) ملي لتر وتم السحب باستعمال محاقن نبيذية Disposable hypodermic syringes وذلك بعد تعقيم موقع السحب بوساطة الكحول الاثيلي بتركيز %٧٠ ثم وضع الدم المسحوب في انابيب اختبار معقمة وجافة غير حاوية على مادة مانعة للتخثر سعة ١٠ ملي لتر، ترك الدم بدرجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة ثم فصل مصل الدم باستعمال جهاز الطرد المركزي بسرعة ٢٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة (١٥) دقيقة وبعد فصل المصل عن الدم تم سحب المصل ووضعها في انابيب اختبار Plain test tubes إذ يستعمل جزء منه مباشرة ويحفظ الباقي بدرجة حرارة ٢٠°C لغرض اجراء الفحوصات الهرمونية.

### ٣.٢: الاجهزة المستعملة

١. ماصة اوتوماتيكية Automatic micropipette.
٢. جهاز الطرد المركزي Centrifuge من نوع (NF<sub>٨١٥</sub>) تركي المنشأ.
٣. جهاز المطياف الضوئي Sepectromic من Cecil فرنسي المنشأ.
٤. ميزان حساس من نوع Sartorius الماني المنشأ.

### ٤.٢: قياس تركيز الكالسيوم الكلي في المصل

تم تقدير تركيز الكالسيوم الكلي في المصل باستعمال عدة قياس الكالسيوم (Calcium Kit) من انتاج شركة Linear Chemicals وبحسب ما ذكره (Stern J. et al., ١٩٥٧) تحوي عدة القياس على الكواشف الكيميائية الاتية:

- ١- الكاشف الاول R<sub>1</sub> وهو Ethanolamine بتركيز ٥٠٠ mmol/L.
- ٢- الكاشف الثاني R<sub>2</sub> وهو O-Cresolphtalein بتركيز ٠.٦٢ mmol/L و ٨-Hidroxyquinoline بتركيز ٦٩ mmol/L.
- ٣- المحلول القياسي Standard Solution وهو Calcium Solution بتركيز ١٠ µg/dl.

#### - مبادئ التفاعل Principles of reaction

يتفاعل كالسيوم العينة مع O-cresolphtaline عند وسط قاعدي مكوناً معقد يتناسب لونه مع كمية الكالسيوم الموجودة في العينة.

#### - طريقة العمل

أخذت ثلاثة انابيب بلاستيكية وصنفت على انبوبة التصفير وانبوبة الاختبار وانبوبة المحلول القياسي. وضع في كل من الانابيب السابقة ١ مل من الكاشف الاول R<sub>1</sub> ثم اضيف اليه ١ مل من الكاشف الثاني R<sub>2</sub> بعد ذلك أُضيف ٠.٢ مل من المحلول القياسي الى انبوبة المحلول القياسي و ٠.٢ مل من مصل العينة المراد قياس تركيز الكالسيوم الكلي فيها الى انبوبة الاختبار.

مزجت تلك الانابيب جيداً وتركت بدرجة حرارة الغرفة لمدة خمس دقائق، ثم قيست الكثافة الضوئية لكل من محلول الاختبار والمحلل القياسي بعد معايرة الجهاز بمحلل التصفير وعلى طول موجي مقداره ٥٧٠ نانوميتر ثم حسب تركيز الكالسيوم الكلي في المصل بتطبيق المعادلة الآتية:

$$\frac{OD \text{ sample} - OD \text{ blank}}{OD \text{ Standard} - OD \text{ Blank}} \times \text{Conc. Standard} = \mu\text{g/dl}$$

### ٥.٢: قياس تركيز حديد المصل

تم تقدير تركيز حديد المصل باستعمال عدة قياس حديد المصل (Serum Iron Kit) من انتاج شركة Biomaghreb وبحسب ما ذكره Stookey, ١٩٧٠، تحوي عدة القياس على الكواشف الكيميائية Chemical-Reagents الآتية:

- ١- الكاشف الاول R١ ويتكون من Guanidine و HCl و Actete buffer pH٥ بتركيز ٤.٥ ملي مولر/ لتر.
- ٢- الكاشف الثاني R٢ وهو Ascorbic acid.
- ٣- الكاشف الثالث R٣ وهو Ferrozine بتركيز ٤٠ ملي مولر/ لتر.
- ٤- الكاشف الرابع R٤ وهو المحلول القياسي Iron Standard بتركيز ١٠٠ مايكروغرام/ ديسيلتر.

### - مبادئ التفاعل Principles of reaction

الحديد الموجود في عينة المصل التي يجب ان تكون خالية من التحلل الدموي Hemolysis ينفصل من معقد حديد-ترانسفيرين بوساطة محلول الكواندين استيت Guanidine acetate المضاف ثم يختزل بوساطة حامض الاسكوربيك Ascorbic acid ويتفاعل مع الـ Ferrozine ليعطي معقد وردي اللون.

### - طريقة العمل

تم تحضير الكواشف الآتية:

- ١- الكاشف A يحضر من اضافة ٢٥٠ ملغم من الكاشف الثاني R٢ مع ٥٠ مل من الكاشف الاول R١.
  - ٢- الكاشف B: يحضر من اضافة حجم واحد من الكاشف الثالث R٣ مع ٢٥ حجماً من الكاشف A.
- تم أخذ أربعة انابيب بلاستيكية وصنفت الى انبوبة تصفير الكاشف وانبوبة المحلول القياسي وانبوبة العينة وانبوبة الاختبار.
- وضع في كل من انبوبة تصفير الكاشف وانبوبة المحلول القياسي وانبوبة الاختبار ١ مل من الكاشف B ثم اضيف ٠.٢ مل من الماء المقطر الى انبوبة تصفير الكاشف و ٠.٢ مل من المحلول القياسي R٤ الى انبوبة المحلول القياسي و ٠.٢ مل من مصل العينة المراد حساب تركيز الحديد فيها الى انبوبة الاختبار، أما انبوبة تصفير العينة فوضع فيها ١ مل من الكاشف A و ٠.٢ مل من مصل العينة المراد حساب تركيز الحديد فيها.
- مزجت تلك الانابيب جيداً وتركت لمدة ١٠ دقائق بدرجة حرارة الغرفة بعدها قيست الكثافة الضوئية للمحاليل السابقة بعد معايرته الجهاز بوساطة محلول تصفير الكاشف وعلى طول موجي ٥٦٢ نانوميتر وتم حساب تركيز الحديد في المصل بتطبيق المعادلة الآتية:

$$\frac{\text{OD sample} - \text{OD sample blank}}{\text{OD standard}} \times \text{Con. Standard} = \mu\text{g/dl}$$

## ٦.٢ : قياس السعة الكلية لارتباط الحديد

تم قياس سعة ارتباط بروتين الترانسفيرين الكلية بالحديد باستعمال عدة قياس السعة الكلية لارتباط الحديد TIBC-Kit من انتاج شركة Biomaghreb.

تتألف عدة القياس من الكواشف الكيميائية (Chemical Reagents) الاتية:

١- الكاشف الاول R١ : وهو محلول الحديد المشبع Saturating iron solution وتركيز الحديد فيه ٥ ملغم/لتر.

٢- الكاشف الثاني R٢ وهو الممتز Adsorbant ويتكون من Basic magnesium carbonate.

### - مبادئ التفاعل Principles of reaction

ينتشع ترانسفيرين المصل بالحديد غير المرتبط المضاف ثم يترسب باضافة كاربونات المغنسيوم وبعد عملية الطرد المركزي يتم تعيين تركيز الحديد في الرائق باستعمال عدة قياس حديد المصل.

### - طريقة العمل

وضع ١ مل من الكاشف الاول R١ في انبوبة اختبار بلاستيكية معقمة وجافة (Plain Tube) واضيف اليها ٠.٥ مل من مصل العينة المراد قياس السعة الكلية لارتباط الحديد فيها مزج الخليط جيداً وترك بدرجة حرارة الغرفة لمدة ٥ دقائق.

تم وزن ١٠٠ ملغم من الكاشف الثاني R٢ واضيف الى الخليط السابق ومزج جيداً وترك بدرجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة مع الرج المستمر بين الحين والآخر.

نبد الخليط بجهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة لمدة ١٠ دقائق ثم سحب ٠.٢ مل من الرائق واجريت عليه طريقة قياس تركيز المصل باستعمال عدة قياس حديد المصل (Iron – Kit) من انتاج شركة Biomaghreb كما مرّ سابقاً.

وحسبت السعة الكلية لارتباط الحديد بتطبيق المعادلة الاتية:

$$\frac{\text{OD sample} - \text{OD sample blank}}{\text{OD standard}} \times \text{Con. standard} \times 3 = \mu\text{g/dl}$$

## ٧.٢ : قياس نسبة تشبع الترانسفيرين

تم تقدير نسبة تشبع بروتين الترانسفيرين بالحديد بحسب مذكره Walmasley وWhit (١٩٨٨) وذلك بتطبيق المعادلة الاتية:

$$\text{TS}\% = \frac{\text{Serum iron concentration}}{\text{Total iron binding capacity}} \times 100$$

## ٨.٢: التقدير الكمي للاسترايول

استعملت طريقة الاختبار المناعي الانزيمي (EIA) Enzyme immno assay لتحديد كمية الاسترايول في النساء اللواتي يستعملن COC لفترات زمنية مختلفة وذلك باستعمال عدة قياس الفحص الانزيمي المناعي للاسترايول -Estradiol (E<sub>2</sub>)enzyme-immuno assay test kit من انتاج شركة Biocheck المنشأ وحسب ما ذكره، تتألف عدة القياس من الكواشف الكيميائية Chemical reagents الآتية:

- ١- Goat anti-rabbit IgG-coated microtiter wells
- ٢- Estradiol reference standards بتركيزات ٠, ١٠, ٣٠, ١٠٠, ٣٠٠٠, ١٠٠٠٠ Pg/ml جاهزة للاستعمال.
- ٣- Rabbit anti-estradiol reagent ٧ ml
- ٤- Estradiol – HRP conjugate reagent, ١٢ ml
- ٥- Estradiol control ١, ٠.٥ ml
- ٦- Estradiol control ٢, ٠.٥ ml
- ٧- TMB reagent , ١١ ml
- ٨- Stop solution (١N Hcl) , ١١ ml

### - مبادئ التفاعل Principles of reaction

الفحص الحيوي للاسترايول E<sub>2</sub> باستعمال طريقة الفحص المناعي الانزيمي EIA يعتمد على قاعدة التنافس على الارتباط بين استرايول العينة المراد تحديد كمية E<sub>2</sub> فيها والكاشف E<sub>2</sub>-HRP المقترن الموجود بكمية ثابتة في ضد الاسترايول المأخوذ من الارنب ويكون ذلك من خلال حضان الكاشف Goat anti-rabbit IgG-coated في أنابيب خاصة مع اضافة إليه ٢٥ مايكروليتر من المحاليل القياسية للاسترايول E<sub>2</sub> standards والعينة الضابطة Controls وعينات الدم Patient samples و١٠٠ مايكروليتر من الكاشف Estradiol-HRP conjugate و٥٠ مايكروليتر من الكاشف Rabbit anti-estradiol، ويكون الحضان عند درجة حرارة ١٨-٢٥ م، إذ تتنافس كمية ثابتة من الاسترايول الداخلي E<sub>2</sub> HRP-labeled مع الاسترايول الداخلي Endogenous E<sub>2</sub> في العينة القياسية Standard و العينة المأخوذة Sample على عدد ثابت من مواقع الارتباط الخاصة بـ ضد الاسترايول E<sub>2</sub>. لذلك يقل ارتباط أنزيم البروكسيداز E<sub>2</sub> Peroxidase المقترن مناعياً تدريجياً بالكواشف السابقة في حين يزداد تركيز الاسترايول E<sub>2</sub> في العينة.

بعد ذلك يزال انزيم الاسترايول-بيروكسيداز المقترن E<sub>2</sub> Peroxidase conjugate غير المرتبط وتغسل الانابيب ثم يضاف كاشف TMB اليها ويحضان بدرجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة مما ينتج عنه لون ازرق يتم ايقافه باضافة HCl، بعد ذلك تقاس الامتصاصية على طول موجي ٤٥٠ نانوميتر باستعمال Plate microtiter

وتتناسب كثافة اللون المتكون طردياً مع كمية الانزيم الموجود وعكسياً مع كمية الاستراديول E<sub>2</sub> غير المعلم الموجود في العينة.

### - طريقة العمل

أخذت ثلاثة انابيب وصنفت على انبوبة المحلول القياسي ، انبوبة الاختبار ، انبوبة السيطرة ثم وضع ٢٥ مايكروليتر من المحلول القياسي في انبوبة المحلول القياسي و ٢٥ مايكرو ليتر من العينة المراد تعيين تركيز الاستراديول E<sub>2</sub> فيها في انبوبة الاختبار و ٢٥ مايكروليتر من محلول السيطرة في انبوبة السيطرة ، ثم اضيف الى كل من الانابيب السابقة ١٠٠ مايكروليتر من الكاشف Estradiol- HRP المقترن، بعدها اضيف الى كل انبوبة ٥٠ مايكروليتر من الكاشف (E<sub>2</sub>) Rabbit anti-estradiol وخلطت كلياً بصورة جيدة لمدة نصف ساعة، بعد ذلك حضنت الانابيب عند درجة حرارة ١٨-٢٥ م لمدة ساعة ونصف ثم غسلت الانابيب بالماء المقطر خمس مراتٍ وأضيف إليها ١٠٠ مايكروليتر من الكاشف TMR ومزجت بصورة مستمر لمدة ١٠ ثواني، بعدها حضنت الانابيب بدرجة حرارة ١٨-٢٥ م لمدة ٢٠ دقيقة، وتم ايقاف التفاعل باضافة ١٠٠ مايكروليتر من محلول التوقيف Stop solution الى كل انبوب من الانابيب ثم خلط المزيج بشكل معتدل لمدة نصف دقيقة وخلال تلك المدة تم تحول اللون الأزرق الى الاصفر، بعدها تم قراءة الامتصاصية على الطول الموجي ٤٥٠ نانوميتر وتكون القراءة ثابتة لمدة ١٥ دقيقة. تحسب كمية E<sub>2</sub> من خلال رسم منحنى قياسي بين تركيز الاستراديول والامتصاصية.

### ٩.٢: التقدير الكمي للبرولاكتين في مصل الانسان

استعملت طريقة الاختبار المناعي الانزيمي EIA لتقدير كمية البرولاكتين في مصل النساء اللواتي يستعملن COC وذلك باستعمال عدة قياس الفحص الانزيمي المناعي للبرولاكتين في مصل الانسان Enzyme –Immuno assay for the Quantitative determination of prolactin in human serum من انتاج شركة Omega المنشأ، اذ تحتوي عدة القياس على الآتي:

- ١- Instruction leaflet and EIA data recording sheet.
- ٢- microtitration Plate ١٢ × ٨ Wells coated with specific antibody.
- ٣- Standard set تحوي برولاكتين بشري Human prolactin ٢٠٠, ١٠٠, ٥٠, ١٥, ٥, ٠ ng/ml على شكل باوذر.
- ٤- Anti – prolactin conjugate بكمية ١١ مل.
- ٥- Substrate solution وهي ١١ مل من مادة TMP.
- ٦- Stop solution بكمية ١١ مل.

### - مبادئ التفاعل Principles of reaction

تؤخذ الأجسام المضادة النقية الخاصة بـ البرولاكتين - Specific anti- Prolactin antibodies الجاهزة للاستعمال وتوضع في Microtitration wells بعد ذلك يضاف إليها Monoclonal anti-prolactin المعلم بانزيم Horse radish Peroxidase المقترن والجاهز للاستعمال ايضاً، إذ إن البرولاكتين البشري الموجود في العينة سوف يرتبط مع الضد الموجود في الاناييب ومع الانزيم المقترن منتجاً جزيئات برولاكتين تحتل موقعاً وسطياً بين الطور الصلب والاجسام المضادة المرتبطة بالانزيم. يتم حضن المزيج السابق ثم تزال المواد غير المرتبطة بغسل الاناييب، وبإضافة مادة TMB سوف يظهر لون في الاناييب Wells الحاوية على الانزيم فقط محددة بذلك وجود البرولاكتين.

يوقف التفاعل بإضافة حامض الهيدروكلوريك وهو Stop solution ومن ثم تقاس الامتصاصية على طول موجي ٤٥٠ نانوميتر وتتناسب كثافة اللون المتكون طردياً مع تركيز البرولاكتين الموجود في عينة الاختبار.

### - طريقة العمل

تم تحضير الكواشف القياسية بأضافة ١ ml من الماء المقطر الى كل عبوة من العبوات القياسية Standard set وتركها لمدة ٢٠ دقيقة. ثم وضع ٥٠ مايكروليتر من المحاليل القياسية المحضرة والعينات المراد تقدير البرولاكتين فيها كلاً على حدة في أناييب اختبار خاصة معلمة وأضيف الى كل من تلك الاناييب ١٠٠ مايكروليتر من الكاشف Enzyme conjugate reagent ومزجت لمدة ١٠ ثواني بصورة جيدة ثم حضنت لمدة ٤٥ دقيقة بدرجة حرارة ٢٠-٢٥ °م وعند نهاية مدة الحضانة تم إزالة المحتويات قلب الأناييب على ورق نشاف ثم غسلها خمس مرات بالماء المقطر وقلبها مرة أخرى على الورق النشاف لازالة قطرات الماء المتبقي بعد ذلك أضيف ١٠٠ مايكروليتر من محلول TMB الى كل الأناييب ومزجت جيداً لمدة ٥ ثواني ومن ثم حضنت في الظلام لمدة ٢٠ دقيقة بدرجة حرارة ٢٠ - ٢٥ °م وبعدها تم إيقاف التفاعل بإضافة ١٠٠ مايكروليتر من المحلول الموقف Stop solution الى كل الاناييب مع الخلط بسرعة معتدلة لمدة ٣٠ ثانية للتأكد من أن اللون الأزرق تحول تماماً الى اللون الأصفر وفي النهاية تم قراءة الكثافة الضوئية خلال مدة اقصاها ١٠ دقائق على طول موجي ٤٥٠ نانوميتر. حسب النتائج بعمل منحنى قياسي ما بين قيم الامتصاصية على وتراكيز البرولاكتين.

### ١٠.٢ : التحليل الاحصائي Statistical analysis

تم تحليل النتائج احصائياً باستعمال اختبار T (T-test) لغرض ايجاد الفروق المعنوية بين المجاميع المستعملة لموانع الحمل ومجموعة السيطرة. وتم ايضاً استعمال اختبار F لتحليل التباين Analysis of variance وايجاد الفروق المعنوية بين المجاميع المستعملة لموانع الحمل (Lewis, ١٩٩٨).

### ١.٣ : تأثير استعمال اقراص منع الحمل ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الكالسيوم الكلي في المصل

بينت النتائج وجود فروق معنوية ( $P < 0.001$ ) في معدل تركيز الكالسيوم الكلي في المصل بين مجموعة الأقراص ومجموعة السيطرة. فقد لوحظ انخفاض معنوي في معدل تركيز الكالسيوم الكلي لمجموعة الأقراص ( $0.482 \pm 9.09 \text{ mg/dl}$ ) قياساً بمجموعة السيطرة ( $0.406 \pm 9.7 \text{ mg/dl}$ ). في حين لم تظهر الدراسة وجود فروق في معدل تركيز الكالسيوم الكلي بين مجموعة لوالب منع الحمل داخل الرحم ومجموعة السيطرة. (شكل ٥).

### ٢.٣ : تأثير استعمال اقراص منع الحمل ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الحديد في المصل

أشارت الدراسة الى وجود فروق معنوية ( $P < 0.01$ ) في معدل تركيز الحديد في المصل بين مجموعة الاقراص ومجموعة السيطرة. فقد لوحظ ارتفاع معنوي في معدل تركيز الحديد لمجموعة الاقراص ( $80.41 \pm 137 \mu\text{g/dl}$ ) قياساً بمجموعة السيطرة ( $38.19 \pm 90.2 \mu\text{g/dl}$ ).

في حين اظهرت الدراسة انخفاضاً معنوياً ( $P < 0.001$ ) بين لوالب منع الحمل داخل الرحم من نوع  $\text{CuT}_{38.8}$  ( $18.86 \pm 54.9 \mu\text{g/dl}$ ) قياساً بمجموعة السيطرة ( $38.19 \pm 90.2 \mu\text{g/dl}$ ). (شكل ٦).

### ٣.٣ : تأثير استعمال اقراص منع الحمل ولوالب منع الحمل داخل الرحم في السعة الكلية لارتباط الحديد في المصل

أظهرت النتائج المستحصلة وجود فروق معنوية ( $P < 0.005$ ) في معدل السعة الكلية لارتباط الحديد في الجسم بين مجموعة الاقراص ومجموعة السيطرة. إذ لوحظ ارتفاع معنوي في معدل السعة الكلية لارتباط الحديد بالنسبة لمجموعة الاقراص ( $108.24 \pm 508.8 \mu\text{g/dl}$ ) قياساً بمجموعة السيطرة ( $71.38 \pm 360.9 \mu\text{g/dl}$ ). كما أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ( $P < 0.001$ ) في معدل السعة الكلية لارتباط الحديد بين مجموعة لوالب منع الحمل داخل الرحم من نوع  $\text{CuT}_{38.8}\text{IUD}$  ( $102 \pm 460.4 \mu\text{g/dl}$ ) قياساً بمجموعة السيطرة ( $31.38 \pm 360.9 \mu\text{g/dl}$ ). (شكل ٧).

### ٤.٣ : تأثير استعمال اقراص منع الحمل والأجهزة الرحمية في نسبة تشبع الترانسفرين

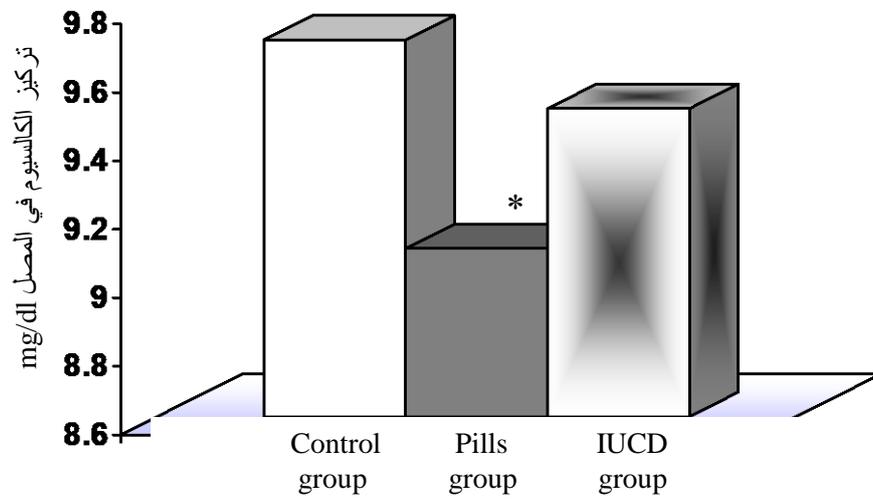
اظهرت النتائج المستحصلة وجود فروق معنوية ( $P < 0.005$ ) في معدل تشبع الترانسفرين بين مجموعة لوالب منع الحمل داخل الرحم من نوع  $\text{CuT}_{38.8}$  IUD

(٥.٢١±١٢.٦%) ومجموعة السيطرة. في حين لوحظ ارتفاع معنوي ( $P < ٠.٠١$ ) بين مجموعة الاقراص (١٥.٥±٣٢.٥٧%) ومجموعة السيطرة (٦.٥±٢٤.٦%). (شكل ٨).

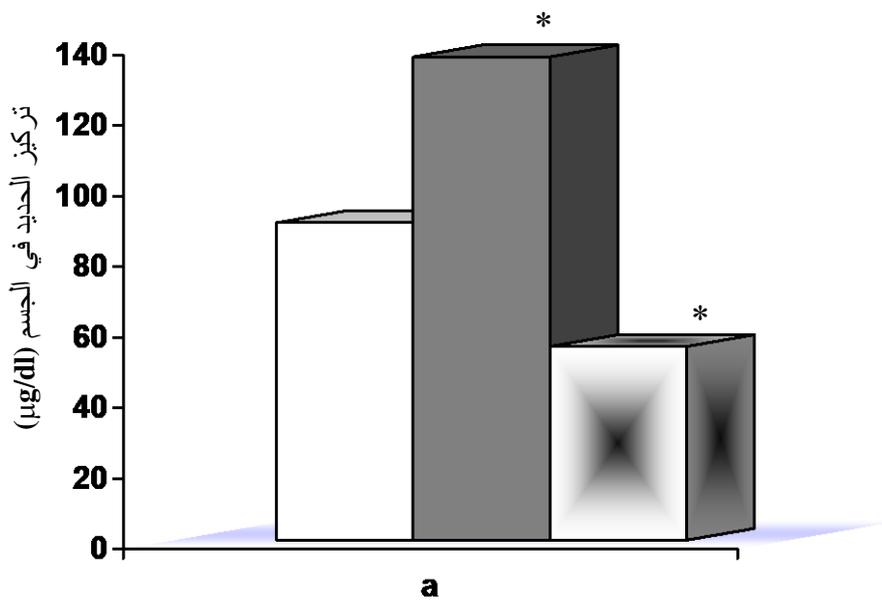
جدول (٢): نتائج تحليل التباين لتأثير أقراص منع الحمل واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في المجاميع المستعملة.

التباين بين مجموعة الاقراص ومجموعة اللوالب	المعايير الكيموحيوية
N.S.	تركيز الكالسيوم mg/dl
$P < ٠.٠١$	تركيز الحديد $\mu\text{g/dl}$
N.S.	TIBC $\mu\text{g/dl}$
$P < ٠.٠١$	TS%

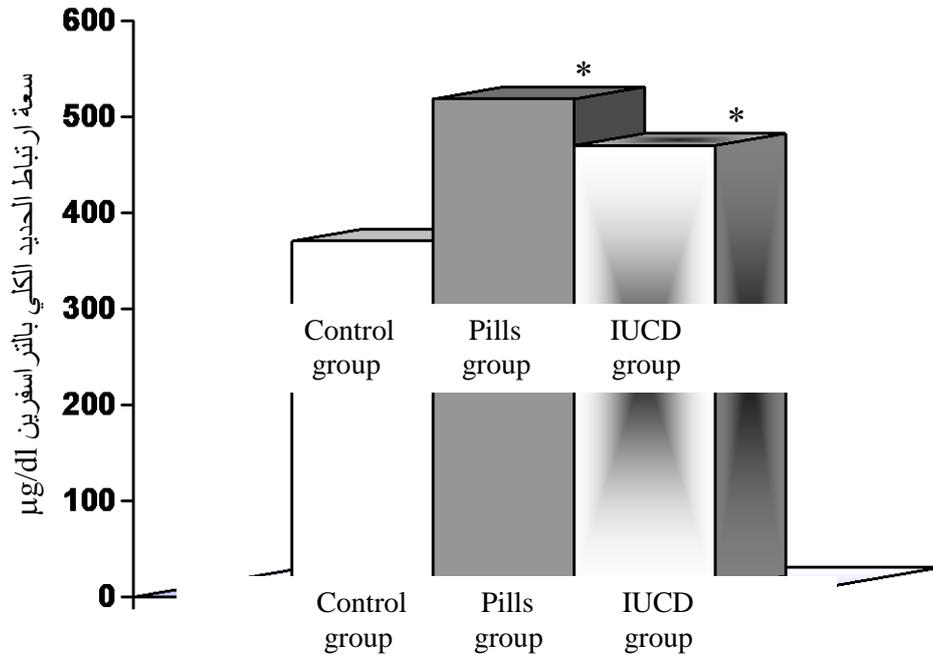
شكل (٥): يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة ولوالب منع



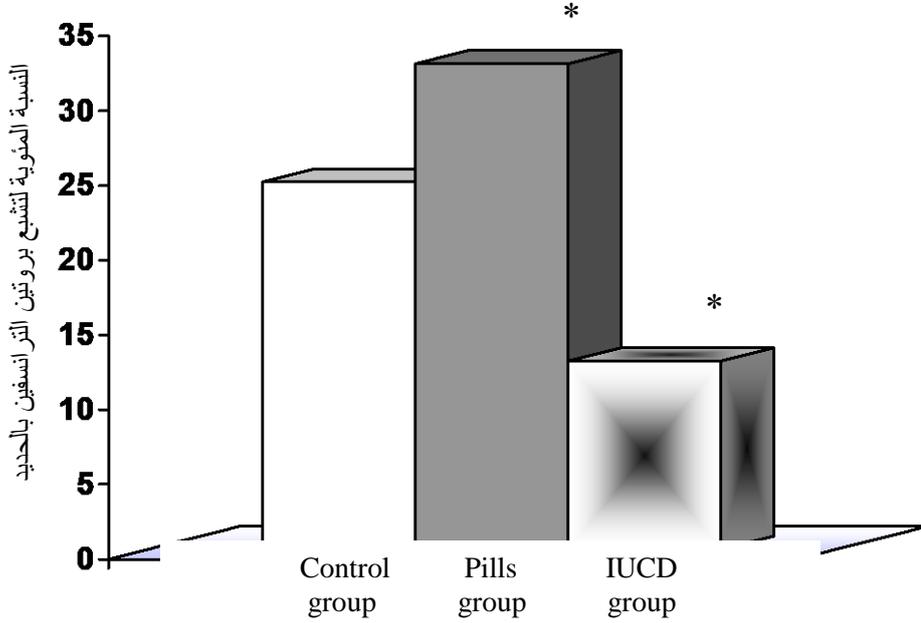
الحمل داخل الرحم في تركيز الكالسيوم في المصل (mg/dl).  
\* فرق معنوي عن المجاميع الأخرى.



شكل (٦) : يبين تأثير استعمال أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في تركيز الحديد في الجسم ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ).



شكل (٧) : يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع ولوالب منع الحمل داخل الرحم في السعة الكلية لارتباط الحديد بالترانسفيرين ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) في الجسم.



شكل (٨): يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة ولوالب منع الحمل داخل الرحم في النسبة المئوية لتشبع بروتين الترانسفيرين بالحديد في الجسم.

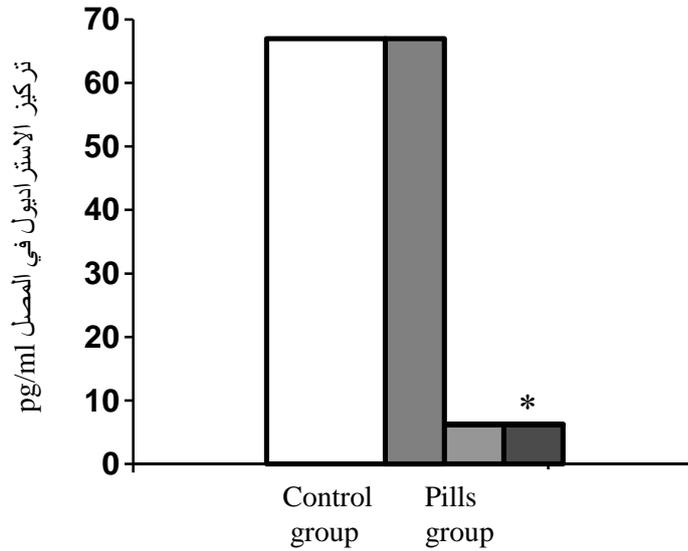
### ٥.٣: تأثير استعمال اقراص منع الحمل في هرمون الاستراديول

أشارت النتائج المستحصلة الى وجود فروق معنوية كبيرة في تركيز هرمون الاستراديول في كلاً من الطورين: الطور التجريبي ( $P < 0.001$ ) والطور اللوتيني ( $P < 0.005$ ) قياساً بمجموعة السيطرة. فقد لوحظ إنخفاض معنوي في معدل تركيز هرمون الاستراديول في الطور الجريبي لمجموعة الأقراص

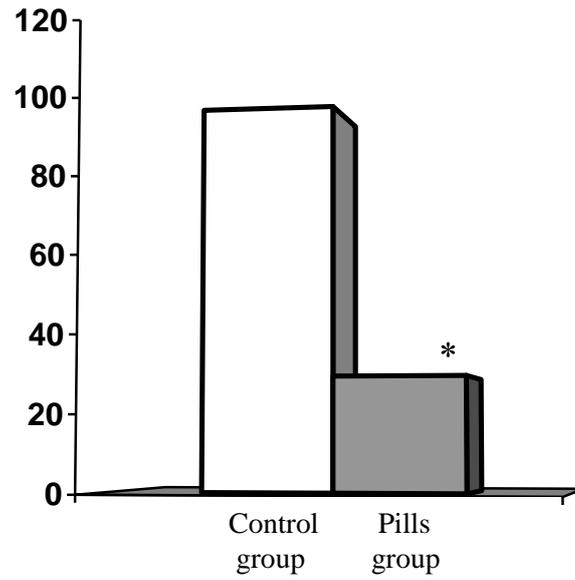
(٤.٣±٦٢ pg/ml) قياساً بمعدل تركيزه في مجموعة السيطرة (١.٥±١٠٠.٣ pg/ml). ولوحظ أيضاً إنخفاض معنوي في معدل تركيز هرمون الاستراديول في الطور اللوتيني بمجموعة الاقراص (٢.٨±٣٠ pg/ml) قياساً بمعدل تركيزه في مجموعة السيطرة (٤.٢±٦٧ pg/ml).

### ٦.٣: تأثير استعمال اقراص منع الحمل في هرمون البرولاكتين

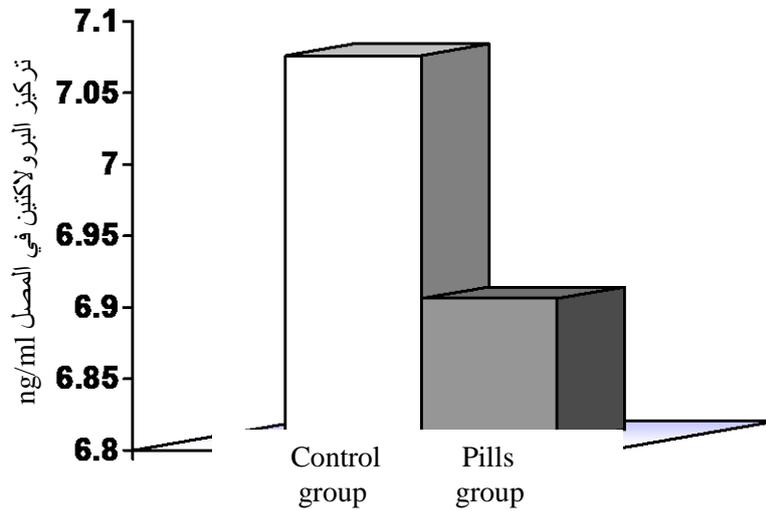
اظهرت نتائج الدراسة عدم وجود فروق معنوية في معدل تركيز هرمون البرولاكتين بين مجموعة الاقراص (١.٣±٧ ng/ml) ومجموعة السيطرة (٣.٠٤±٦.٩ ng/ml).



شكل (٩): يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة في تركيز هرمون الاستراديول في الطور الجريبي (pg/ml).



شكل (١٠) : يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة في تركيز هرمون الاستراديول في الطور اللوتيني (pg/ml).



شكل (١١) : يبين تأثير استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة في تركيز هرمون البرولاكتين في النساء (ng/ml).

#### ١.٤ : تأثير استعمال أقراص منع الحمل المركبة والأجهزة الرحمية في تركيز كالسيوم المصل الكلي

أظهرت الدراسة الحالية حصول إنخفاض معنوي في معدل تركيز كالسيوم المصل الكلي في مجموعة الاقراص قياساً بمجموعة السيطرة. وأنفقت هذه النتيجة مع ما ذكره (Carr and Blackwell, ١٩٩٨) الذي أشار إلى أن استعمال COC يؤدي الى إنخفاض معنوي في تركيز كالسيوم المصل الكلي ولاحظ Stock وجماعته (١٩٨٤) أن إعطاء جرعة من الاثنيل استراديول تبلغ ٥٠ ملغم/يوم لمدة اسبوعين أحدث انخفاضاً معنوياً في تركيز كالسيوم المصل الكلي لمجموعة نساء بعمر يفوق ٤٣ سنة، وأشار إلى أنه قد يعود ذلك الى انخفاض الألبومين الذي يزيد حجم البلازما Plasma volume expansion الناتج عن إحتباس الماء والسوائل الأخرى في الجسم.

وذكر Hart و Norman (٢٠٠٠) أن احتباس الماء والسوائل ينتج من تأثير الاستروجينات المصنعة في الكبد وزيادة انتاجه لمادة الرنين الذي يقوم بتحليل مادة توجد في الدم وتنشأ أساساً في الكبد هي مادة الانجيوتنزين، إذ تتكون نتيجة هذا التحليل مادة الانجيوتنزين I والتي تتحول بفعل انزيم خاص يفرز من الرنتين الى مادة الانجيوتنزين II التي تحفز افراز هرمون الالدوستيرون من قشرة الكظر والذي يعمل على زيادة امتصاص الماء من قبل النيببات الملئوية القاصية في نفرونات الكلية.

وقد لوحظ الانخفاض المعنوي في تركيز البومين المصل عند استعمال أقراص منع الحمل المركبة في العديد من الدراسات والبحوث العلمية منها الجمالي (١٩٩٩) والشمري (٢٠٠١)، لذا فإن ذلك الانخفاض قد يؤدي إلى انخفاض تركيز كالسيوم المصل الكلي. ولم تظهر الدراسة الحالية وجود فروقات معنوية في تركيز كالسيوم المصل الكلي بين مجموعة الأجهزة الرحمية ومجموعة السيطرة. مما يؤكد عدم حدوث تأثيرات جهازية أو أيضا عند استعمال الأجهزة الرحمية واقتصار عملها على التأثير الموقعي.

#### ٢.٤ : تأثير استعمال أقراص منع الحمل والأجهزة الرحمية في تركيز حديد المصل

أظهرت الدراسة الحالية حصول ارتفاع معنوي في معدل تركيز حديد المصل في مجموعة الأقراص قياساً بمجموعتي الأجهزة الرحمية والسيطرة. وتتفق هذه النتيجة مع ما ذكره Behrman et al., ٢٠٠٠; Carr and Blackwell, ١٩٩٨; Berek et al., ١٩٩٦; Katzung, ١٩٨٩) الذين أشاروا الى أن استعمال أقراص منع الحمل يؤدي الى ارتفاع تركيز حديد المصل ولذلك يمكن أن يستعمل في علاج بعض حالات فقر الدم الناتجة من غزارة الطمث Menorrhagia. وأشار Marshall (١٩٩٢) و Dangour وجماعته (٢٠٠١) إلى أن تركيز حديد الجسم يرتبط بعلاقة وثيقة مع غزارة الطمث. إذ يختزل الدم الحيضي المفقود الى ٢٥ مل فقط مع استعمال أقراص الحمل المثبطة للأباضة

، في حين تبلغ كميته في حالات الأباضة الاعتيادية ٣٥ مل (Goldman and Bennett, ٢٠٠٠; Ebadi, ١٩٩٦).

إنَّ لتأثير COC في البطانة الرحمية وجعلها أقل سمكاً دوراً مهماً في انخفاض معدل مدة جريان الدورة الحوضية (Dayal and Barnhart, ٢٠٠١; Procter *et al.*, ٢٠٠١). في حين أشار Dawn (١٩٩٥) إلى أنَّ اختزال مدة النزف الطمثي وكميته مع استعمال COC إلى ما يقارب ٢٠ مل يعود إلى البروجسترون الذي له تأثير مضاد للأستروجين Antioestrogenic وبذلك يمكن المحافظة على تركيز جيد لأيون الحديد في الجسم.

ولوحظ أنَّ تركيز الفرتين (البروتين الخازن للحديد) يرتفع كثيراً مع استعمال أقراص منع الحمل (Palomo *et al.*, ١٩٩٣; Newhouse *et al.*, ١٩٩٣). وبما أنَّ هذا البروتين يجهز الحديد ليشارك في عملية تصنيع الهيموكلوبين (Tam and Lao, ١٩٩٩) لذا فإنَّ تركيز الحديد في المصل يزداد أيضاً.

إنَّ إعطاء ما مقداره (٥٢٥) ملغم من الحديد على هيئة حديدوز الفيوماريت (Ferrous fumarate) مع كل شريط من أشرطة أقراص منع الحمل قد يؤدي إلى زيادة تركيز أيون الحديد في دم النساء المتناولات لهذه الأقراص.

وقد دلت الدراسة الحالية على حصول إنخفاض معنوي في معدل تركيز أيون الحديد في مجموعة لوالب منع الحمل داخل الرحم من نوع CuT<sub>٣٨</sub>.IUCDs قياساً مع مجموعتي السيطرة والأقراص، واتفقت هذه النتيجة مع ما توصل إليه (Dangour, *et al.*, ٢٠٠١; Hassan *et al.*, ١٩٩٩; Milsom *et al.*, ١٩٩٥). وقد يعود سبب هذا الانخفاض إلى النزف الطمثي Menorrhagia الحاصل عند استعمال لوالب منع الحمل داخل الرحم IUDCs والنتائج إمّا من إتهاب البطانة الرحمية وإمّا إنطمار اللولب فيها (Wang, *et al.*, ١٩٩٥; Stubblefield, ١٩٩٤) مؤدياً إلى زيادة مدة جريان الدورة الحوضية وحجم الدم الحوضي المفقود (Hacker and Moore, ١٩٩٢) ومن ثم إنخفاض تركيز أيون الحديد في الدم.

وأشار Rivera وجماعته (١٩٩٩b) و Mishell (٢٠٠٠) إلى أنَّ ١٥% من حالات الأزالة المبكرة للـ CuT<sub>٣٨</sub>.AIUCDs خلال السنة الأولى تنتج عن النزف الطمثي الشديد وحالات النزف غير المنتظم Abnormal bleeding المتسببة عنه.

ذكر Milman (١٩٩٦) إنَّ إختيار نوع مانع الحمل له تأثير معنوي في معدل تركيز الحديد المفقود أثناء النزف الطمثي، فموانع الحمل الهرمونية الفموية تؤدي إلى اختزال الحديد المفقود، في حين لوالب منع الحمل داخل الرحم تزيد من الحديد المفقود وبالتالي إنخفاض تركيز الفرتين في المصل.

وأشار Tindall (١٩٩٣) يحدث أثناء استعمال لوالب منع الحمل داخل الرحم بُقع بين الحيضين Intermenstrual spotting ونزف غير منتظم وضئيل Scanty and irregular bleeding spotting ينتج من إنطمار الجهاز في البطانة الرحمية خصوصاً في الأشهر الأولى.

### ٣.٤: تأثير استعمال أقراص منع الحمل المركبة والأجهزة الرحمية في ارتباط الحديد الكلية

أظهرت الدراسة الحالية حصول ارتفاع معنوي في معدل السعة الكلية لارتباط الحديد في كل من مجموعة الاقراص ومجموعة لوالب منع الحمل داخل الرحم قياساً مع مجموعة السيطرة. فيما يخص مجموعة الاقراص اتفقت النتيجة مع ما توصل اليه (Behrman *et al*, ٢٠٠٠; Katzung, ١٩٨٩).

إذ أشار (Mayne, ١٩٩٤; Whitby *et al*, ١٩٨٨) إلى أن ارتفاع TIBC عند استعمال اقراص منع الحمل الى ما يقارب  $20 \mu\text{mol/L}$  تنتج من تأثير الاستروجين في زيادة تصنيع البروتينات في الكبد ومنها بروتين الترانسفيرين ومن ثم زيادة عمليات نقل المكونات المعتمدة في نقلها على البروتينات.

أما في مجموعة الأجهزة الرحمية فإنّ الزيادة المعنوية في سعة ارتباط الحديد الكلية ناتجة عن انخفاض تركيز الحديد في المصل نتيجة حدوث حالات النزف الطمثي والنزف غير المنتظم واتفقت النتيجة مع مذكره (Pallister, ١٩٩٩; *et al*, ٢٠٠٠; Bishop) الذين اشاروا الى أنّ فقر دم نقص الحديد يرافقه زيادة في تصنيع الترانسفيرين و ارتفاع السعة الكلية للارتباط بالحديد وذلك لسد حاجة الجسم وتزويد اعضاءه بتركيز الحديد المناسب لاداء وظائفها.

### ٤.٤: تأثير استعمال أقراص منع الحمل المركبة والأجهزة الرحمية في نسبة شبع الترانسفيرين

اظهرت نتائج الدراسة الحالية إلى حصول ارتفاع معنوي في نسبة تشبع الترانسفيرين في مجموعة الاقراص قياساً مع مجموعة السيطرة. واتفقت هذه النتيجة مع ما توصل اليه (Behrman *et al*, ٢٠٠٠; Carr and Blackwell, ١٩٩٨).

واشار Witby وجماعته (١٩٨٨) إلى أن استعمال اقراص منع الحمل المركبة يؤدي الى زيادة تركيز البروتينات الحاملة Carrier proteins ومنها الترانسفيرين في المصل، ويتم ذلك عن طريق تأثير الاستروجين في حث الكبد على زيادة تصنيع تلك البروتينات، ومن ثم زيادة نسب تشبع العناصر المنقولة بتلك البروتينات، وعليه فإنّ زيادة تصنيع الترانسفيرين تؤدي الى زيادة نسب تشبعه بالحديد. ودلت الدراسة الحالية أيضاً على حصول انخفاض معنوي في معدل نسب تشبع الترانسفيرين في مجموعة لوالب منع الحمل داخل الرحم قياساً مع مجموعة الاقراص ومجموعة السيطرة، واتفقت النتيجة مع ما ذكره (Behrman *et al*, ٢٠٠٠; Mayne, ١٩٩٤) الذين اشاروا الى انخفاض نسب تشبع الترانسفيرين في حالة فقر دم نقص الحديد. وأكد Hassan وجماعته (١٩٩٩) إلى أنّ استعمال لوالب منع الحمل داخل الرحم قد يسبب انخفاضاً معنوياً في نسب تشبع الترانسفيرين خلال مدة سنة من الاستعمال.

وقد أوضح Palomo وجماعته (١٩٩٣) أنّ زيادة تركيز الفرتين ونسب تشبع الترانسفيرين عند استعمال أقراص منع الحمل المركبة ينتج من زيادة تركيز أيون الحديد في المصل على العكس تماماً مما يحدث عند استعمال لوالب منع الحمل داخل الرحم التي يصاحب استعمالها انخفاض مخازن الحديد ومن ثم حدوث استنفاد الحديد Iron depletion و عليه تقل نسب تشبع الترانسفيرين.

#### ٥.٤ : تأثير استعمال أقراص منع الحمل في هرمون الاستراديول

بينت الدراسة الحالية وجود فروق عالية المعنوية في معدل تركيز هرمون الاستراديول في الطورين اللوتيني والجريبي لمجموعة الأقراص قياساً بمجموعة السيطرة. واتفقت هذه النتيجة مع ما توصل اليه (Carr and Blackwell, ١٩٩٨; Behrman *et al.* ٢٠٠٠).

وأشار Guyton (١٩٨٧) إلى أنّ استعمال أقراص منع الحمل المركبة في اليوم الخامس من الدورة الحوضية، إي قبل تدفق الاستروجين ، يؤدي إلى حدوث كبت مفاجيء لتدفق الاستروجين من جريبات المبيض Overian follicles الذي يعطي مؤشراً مهماً لبدء تأثير التغذية الاسترجاعية السالبة Negative feed back effect، وينجم عن تلك العملية تثبيط لعملية الإباضة. وأضح ذلك من تركيز الاستراديول القليل جداً في الطور الجريبي، والطور اللوتيني والذي يفرز من المواقع الأخرى لأفراز الاستروجينات (أي ليس من الجريبات الناضجة في المبيض).

وأكد ذلك Fauci وجماعته (١٩٩٨) و Tan وجماعته (١٩٩٨) إذ أوضحوا أنّ تثبيط الإباضة يتم بواسطة كبت تدفق هرموني FSH و LH عن طريق ميكانيكية التغذية الاسترجاعية السالبة ومن ثم كبت تحرر الستيرويدات من جريبات المبيض الناضجة.

#### ٦.٤ : تأثير استعمال أقراص منع الحمل الفموية في هرمون البرولاكتين

أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى إنعدام فروق معنوية في معدل تركيز هرمون البرولاكتين في مصل النساء المستعملة لأقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة والمتكونة من الاثنيل استراديول بجرعة مقدارها (٥٠) مايكروغرام تكافئها جرعة من الليفونوركستريل مقدارها (٢٥٠) مايكروغرام قياساً بمجموعة السيطرة. واتفقت هذه النتيجة مع ما توصل اليه (Goldman and Bennett, ٢٠٠٠).

ولم تتفق النتيجة مع ما ذكره Fauci وجماعته (١٩٩٨) الذين أشاروا الى أنّ مستوى هرمون البرولاكتين قد يرتفع عند استعمال أقراص منع الحمل المركبة إلا أنّ ذلك لا يحدث مع جميع أنواع اقراص منع الحمل ويعتمد حدوثه على فعالية Activity وقوة Potency النوع المستعمل.

وأشار Carr and Blackwell (١٩٩٨) إلى أنّ استعمال أقراص منع الحمل المركبة يحفز نمو أو نشوء حالة Prolactinomes في ١٠% من المستعملات عن طريق تأثير الاستروجين المصنع على النخامية ولا زالت البحوث جارية في هذا الجانب إلا أنّ

Stubblefield (١٩٩٤) أوضح أنّ استعمال COC قد يكون مصحوباً بارتفاع مستوى البرولاكتين ولكن ذلك لا يعود الى تأثير COC ذاتها وإنما الى احتمال وجود تورم قليل قبل استعمال COC ويتأزم الوضع مع استعمال COC.

في حين لاحظ Kuiu وجماعته (١٩٩٥) زيادة متقطعة في مستوى البرولاكتين Sporadic hyperprolactinoma عند استعمال أقراص منع الحمل المركبة الحاوية على جستودين واثنيل استراديول وليس لتلك الزيادة تأثير معنوي على مستوى البرولاكتين في الجسم.

وكذلك أوضح Katzung (١٩٨٩) أنّ حالة توقف الطمث Amenorrhea التي قد تحدث في ٢% من النساء المستعملة لأقراص منع الحمل قد تنتج من ارتفاع تركيز البرولاكتين في البلازما، إلا أنّ ذلك يتوقف على فعالية تلك الأقراص (أي مقدار جرعة الاستروجين والبروجستيرون المستعملة في تصنيعها وقوة فعاليتها وقد يفسر هذا عدم حدوث ارتفاع في تركيز البرولاكتين لدى النساء المستعملة لأقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرعة خلال مدة الاستعمال المدروسة التي تتراوح من سنة الى ثمان سنوات (أي قد تكون الجرعة الواطئة المستعملة غير كافية لاستحثاث اضطراب نخامي يعقبه ارتفاع في تركيز البرولاكتين أو إن مدة الاستعمال المدروسة غير كافية لذلك).

## الاستنتاجات والتوصيات

### Conclusion and Recommendations

#### ١.٥ : الاستنتاجات Conclusion

يمكن أن نستنتج من الدراسة الحالية ما يأتي:

- ١- كفاءة أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع في تثبيط الإباضة من خلال افراز الاستراديول في كلاً من الطورين اللوتيني والجريبي.
- ٢- أوضحت الدراسة عدم تأثير تركيز هرمون البرولاكتين نتيجة استعمال أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع مما يدل على عدم تأثير النخامية بتلك الأقراص خلال مدة الاستعمال المدروسة التي تتراوح بين ١-٨ سنوات.
- ٣- أن استعمال أقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع أحدث انخفاضاً معنوياً في معدل تركيز الكالسيوم الكلي في المصل.
- ٤- أشارت الدراسات إلى أن استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع سبب زيادة معنوية في معدل تركيز الحديد في الجسم، في حين أحدثت الأجهزة الرحمية من نوع Copper T<sub>٣٨٠A</sub> IUD انخفاضاً معنوياً فيه.
- ٥- أن استعمال اقراص منع الحمل المركبة واطئة الجرع والاجهزة الرحمية سبب زيادة معنوية في معدل السعة الكلية لارتباط الترانسفيرين بالحديد.
- ٦- أن استعمال الاجهزة الرحمية سبب انخفاضاً معنوياً في نسبة تشبع بروتين الترانسفيرين بالحديد على العكس مما حدث في مجموعة الأقراص.

## التوصيات Recommendations

- على ضوء نتائج الدراسة الحالية هنالك بعض التوصيات التي يمكن اقتراحها لتعزيز ما توصلت اليه هذه الدراسة:
١. الحد من إنتشار مرض فقر دم ونقص الحديد الناتج عن استعمال الاجهزة الرحمية باعطاء عقاقير الحديد لتعويض النقص الناتج عن النزف الطمئي الغزير.
  ٢. ترويج استعمال أقراص منع الحمل ثلاثية الاطوار Triphasic pills لقللة التأثيرات الجانبية المرافقة لها حسب الدراسات الحديثة التي اجريت عليها.
  ٣. اجراء دراسة تشمل فحوصات مختبرية لفيتامين D وهرمون جنب الدرقية PTH والفسفاتيز القاعدي والالبومين مع فحص الكالسيوم لمعرفة التأثير الفعلي لأقراص منع الحمل المركبة على مستوى الكالسيوم ، وهل إنَّ الانخفاض ناتج من انخفاض الالبومين أم من التأثير على أيضه.
  ٤. دراسة التغيرات الحاصلة في تراكيز الاندروجينات وهرمونات الدرقية نتيجة استعمال اقراص منع الحمل المركبة.
  ٥. تنبيه النساء اللواتي يستعملن أقراص منع الحمل على ضرورة الانتظام في الاستعمال وذلك للحد من حدوث حالات الحمل الناجمة من عدم الدقة في الاستعمال.

## المصادر References

### أولاً: المصادر العربية Arabic References

- ١- الجمالي ، سحر محمود جواد (١٩٩٩).تأثير الدورة الحيضية وفترة استعمال أقراص منع الحمل على بعض صفات الدم الفسلجية والكيموحيوية .رسالة ماجستير.جامعة الكوفة.
- ٢- الشمري، سناء عبادي حبيب (٢٠٠١).تأثير استعمال اقراص منع الحمل واطئة الجرع على بعض صفات الدم الفسلجية والكيمو حيوية.رسالة ماجستير.جامعة الكوفة.
- ٣- عشير، عبد الرحيم وصباح ناصر، العلوجي (١٩٨٩).علم الغدد الصم والتكاثر.وزارة التعليم العالي والبحث العلمي.جامعة بغداد.

### ثانياً : المصادر الاجنبية

- Alkjaerig,N.;Fletcher,A.P. and Burstein,A.(١٩٧٨).Association between oral contraceptive use and thromboembolism:A new approach to its investigation based on plasma fibrinogen chromatography. Am.J.Obstet.Gynecol.,October ٣(٥),p: ١٩٩-٢١١.
- Andersson,K.;Odlind,V.and Rybo,G.(١٩٩٤) levonorgestrol releasing and copper- releasing (NOVaT) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial.Contracept.,٤٩(١): ٥٦-٧٢ (Abst.).

- Anjalika; Gupta, I; Gupta, SK. and Ganguly-NK.(١٩٩٩). Reactive oxygen intermediates and reactive nitrogen intermediates in copper intrauterine device users. *Contracept.*, ٥٩(١): ٦٧-٧٠.
- Anonymous.(١٩٩٦).Levonorgestrel intra-uterine system for menorrhagia. *Drug – Ther- Bull.Nov*;٣٩(١١): ٨٥-٧.
- Anonymous.(٢٠٠١).Levonorgestrel intra-uterine systems for menorrhagia. *Drug-Ther-Bull.*,Nov;٣٩(١١): ٨٥-٧.
- Antonell,D.and Kustrup,Jr.(١٩٩٩).Large bowel obstruction due to intrauterine device:associated pelvic inflammatory disease.*Am – Surg.Dec*;٦٥(١٢): ١١٦٥-٦.
- Baird,D.T.(١٩٧٦).The Endocrine function of the human ovary.Eds. by James, V.H.T.,Serio,M.and Givsti,G.Academic Press,New York. P: ١٢٥-١٣٣.
- Barnes,RB.(١٩٩٧).Diagnosis and therapy of hyperandrogenism *Baillieres. Clin.Obstet.Gynaecol.Jun*;١١(٢): ٣٦٩-٩٦.
- Behrman,R.E.;Kliegman,R.M.and Jenson,H.B.(٢٠٠٠).Nelson text book of pediatrics. ١٦<sup>th</sup> ,ed.,W.B.Saunders company.P٥٧٧-٥٧٩.
- Bendetti,T.J.;Berkowitz,R.L.;Bernstein,I.;Bowes,W.A.and Branch, D. W. (١٩٩٩). *Obstetrics* ٣<sup>rd</sup>,ed.Churchill Livingstone.٣٠٠-٣٠١.
- Berek,J.S.;Adashi,E.and Hillard,P.A.(١٩٩٦).Novak's gynecology. ١٢<sup>th</sup>, ed. Williams and Wilkins company.
- Bischof,P.and Islami,D.(٢٠٠٢).Sexual hormones .٨<sup>th</sup> postgraduate course for training in reproductive medicine and reproductive biology. Department of obstetrics and gynecology Geneva University Hospital. P: ١-٤.
- Bishop,M.L.;Duben-Engelkirk,J.L.and Fody E.P.(٢٠٠٠).Clinical chemistry, ٤<sup>th</sup> ed.Lippincott Williams and Wilkins P:

- Browni,A.C.and Kernohan,J.C.(١٩٩٩).Biochemistry. Charchill Livingstone..P:٢٤٦.
- Burkman,R.T.(١٩٩٦).Intrauterinedevicesand pelvic inflammatory disease: evolving perspective on the data. Obstetrical and gynecological survey. Vol.٥١,No.١٢.P:٥٣٥-٥٤١.
- Burkman, R. T.; Collins, J. A.; Shulman, L. P. and Williams, J.K. (٢٠٠١). Current perspectives on oral contraceptive use. Am. J. Obstet. gynecol, ١٨٥: ٤-١٢.
- Burnhill,M.S.(١٩٩٦).Utilization of intrauterine contraceptive devies by patients of the planned parenthood federation of America. Obstetrical and gynecological survey.٥١(١٢),P: ٥٢-٥٣.
- Burtis,C.and Ashwood,E.(١٩٩٩).Tietz text book of clinical chemistry. ٤<sup>th</sup> ,ed.,W.B.Saundres company London.P:٢٧٢.
- Campbell,S.B.and Medsci,A.M.(٢٠٠٠).Gynaecology by ten teachers. ١٧<sup>th</sup>, ed.,Arnold London,and Oxford university press Inc.,New York. P: ٦٥-٧٣.
- Campbell,SJ.;Mackie,IJ.;Robinson,GE.and Maching; SJ.(١٩٩٣).Contact factor mediated fibrinolysis is increased by the combined oral contraceptive pill.Br.J.Obstel.Gynaecol.Jan;١٠٠(١): ٧٩-٨٤.
- Cardoso, F.; Polonia, J. Santos, A.; Silva-Carvalho, J. and Ferreira-de-Almeida, J.(١٩٩٧).Low dose oral contraceptives and ٢٤-hour abulatory blood pressure Int.J.Gynaecol.Obstet.Dec;٥٩ (٣): ٢٣٧-٤٣.
- Carr,B.R.and Blackwell,R.E.(١٩٩٨).Text book of reproductive medicine. ٢<sup>nd</sup>,ed.Appleton and Lange.P:٧٠٧-٧١٩.
- Collins,D.C.(١٩٩٤).Sex hormone receptor bonding ,progestin selectivity, and the new oral contraceptive.Am.J.Obstet Gynecol.,١٧٠: ١٥٠٨-١٥١٣.
- Cooper,C.;Hannaford,P.;Croft,P.and Kay,CR.(١٩٩٣).Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study .Bone. ١٤(١):٤١-٥.

- Dangour, A.D.; Hill, H.L. and Ismail, S.J. (٢٠٠١). Haemoglobin status of adult non-pregnant kazakh woman living in kзыl-orda region, kazakhstan. *Eur. J. Clin. Nutr.* ٥٥(١٢): ١٠٦٨-٧٥.
- Darney, P.D.; Klaisle, C.M. and Tanner, S.T. (١٩٩٠). Sustained release contraceptives. In: Rya, K.J.; Barbiero, R.B. eds. *Current problems in obstetrics, gynecology and fertility*. Chicago, Mosby Year Book .P: ٨٧-١٢٥.
- Datey, S.; Gaur, LN.; Saxena, BN. (١٩٩٥). Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (implants, injectables, IUDs, oral pills) an Indian experience. *Contraception.* ٥١(٣): ١٥٥-٦٥.
- Davis, A.; Godwin, A.; Lippman, J.; Olson, W. and Kafnssen, M. (٢٠٠٠). Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology.* Vol. ٩٦, No. ٦, ٩١٣-٩٢٠.
- Dawn, C.S. (١٩٩٥). *Text Book of gynaecology and contraception*. ٢<sup>th</sup>, ed. Dawn books. P: ٥٦٢-٥٨٣.
- Dayal, M. and Barnhart, K.T. (٢٠٠١). Non-contraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Semin. Reprod. Med.* ١٩(٤): ٢٩٥-٣٠٣.
- Derevianko, I.M.; Derevianko, T.I. and Ryzhkov, V.V. (١٩٩٧). The urological complications of contraception using intrauterine coils. *Urol. Nefrol. Mosk. Sep.-Oct.* (٥): ٢٧-٣٠.
- Dworkin, P.H. (٢٠٠٠). *Pediatrics*. ٤<sup>th</sup>, ed., Lippincott William and Wilkins. P: ١٢٧-١٢٩.
- Ebadi, M. (١٩٩٦). *Pharmacology*. ٣<sup>rd</sup>, ed., Little, Brown and Company Boston New York Toronto London. P: ١٨٣-١٨٤, ٢٣٣-٢٣٤.

- Escobar-Morreale, H.F.; Lasuncion, M.A. and Sancho, J. (٢٠٠٠). Treatment of hirsutism with ethinyl, estinyl, estradiol and desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil. Steril. Oct*; ٧٤(٤): ٨١٦-٩.
- Evans, A.T. and Niswander, K.R. (٢٠٠٠). *Manual of obstetrics*. ٦<sup>th</sup>, ed. Lippincott Williams and Wilkins. P: ٤-٧.
- Fait, T.; Novakova, A. and Zinvy, J. (٢٠٠١). Osteoporosis and hormonal contraception. *Ceska. Gynecol. Sep*; ٦٦(٥): ٣٠٩-١٣.
- Fauci, A.S.; Braunwald, E.; Isselbacher, K.J.; Wilson, J.D.; Martin, J.B.; Kasper, D.L.; Hauser, S.L. and Longo, D.L. (١٩٩٨). *Harrison's principles of internal medicine*. ١٤<sup>th</sup>, ed. Mc Graw-Hill company. P: ١٣٨٤.
- Fendrich, Z.; Jandova, E. and Finsterlova, M. (٢٠٠٠). Effective and safe pharmacotherapy of acne vulgaris and treatment of sun-damaged skin. *Ceska-Slov-Farm. Mar*; ٤٩(٢): ٦٢-٧.
- Folsetti, L. and Pasinetti, E. (١٩٩٥). Effects of long-term administration of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women with polycystic ovarian syndrome. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Jan*; ٧٤(١): ٥٦-٦٠.
- Fraser, I.S. (٢٠٠٠). Forty years of combined oral contraception: the evolution of a revolution. *Med-J-Aust. Nov. ٢٠*; ١٧٣(١٠): ٥٤١-٤.
- Frederiksen, M.C. (٢٠٠٠). *Obstetrics and gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins. ١١٧-١٢٣.
- Gard, P. (٢٠٠١). *Human Pharmacology* ١<sup>st</sup>, ed. Taylor and Francis, London and New York, P: ١٢٧-١٣٠.
- Goldman, L.; Bennett; J. C. (٢٠٠٠). *Cecil text book of medicine*. ٢١<sup>st</sup>, ed. W. B. Saunders company – ١٣٤١-١٣٤٤.

- Gonzalez,C.;Alonso,A.;Grueso,N.A.;Diaz,F.;Esteban,M.M.;Ferrandez,S. and Patterson,A.(٢٠٠١).Effect of treatment with different doses of  $17\text{-}\beta$ -estradiol on insulin receptor substrate. Journal of the Pancreas; ٢(٤): ١٤٠-١٤٩.
- Gore-Langton,R.E.and Armstrong,D.T.(١٩٨٨).Follicular steroidogenesis and its control.In: The Physiology of Reproduction,Edited by Knobil,E., and Neill,J.*et al.*,Raven press.New York.P: ٩٧٥-٩٩٨.
- Gowenlode,A.H.and Bell,M.(١٩٨٠).Practical clinical biochemistry. ٥<sup>th</sup>, ed., William Heinemann medical book.P:٨٥٠-٨٧٥.
- Grieninge,r,G.;Plant,P.W.;Liang,T.J.;Kalb,R.G.;Amrani,D.;Mosesson,M. W.; Hertzberg, K.M. and Pindyck, J.(١٩٨٣).Regulation of fibrinogen synthesis. Annals New York Academy of Sciences. ٤٦٩-٤٨٩.
- Guyton,A.C.(١٩٨٧).Human physiology and mechanisms of disease. ٤<sup>th</sup>, ed. W.B.Saunders company.P:٦٣٨.
- Guyton,A.C.(١٩٩٦).Text book of medical physiology.٦<sup>th</sup> ,ed.,Saunders company., London,UK.P: ٤٢٥-٤٣١.
- Hacker, N.F. and Moore, J. G. (١٩٩٢). Essentials of obstetrics and gynecology ٢<sup>nd</sup>, ed. Saunders company., Philadelphia.
- Hall,P.F.(١٩٨٨).Testicular steroid synthesis: Organization and regulation In : The Physiology of Reproduction,Edited by Knobil E.,and Neill J.*et al.*,Raven Press,New York,P:٩٧٥-٩٩٨.
- Hammond,G.L.,Rabe,T.and Wagner,D.(٢٠٠١).Preclinical profiles of progestins used in formulation of oral contraceptives of hormone replacement therapy.Am.J.Obstet.Gynecol ,١٨٥: ٥٢٤-٤١.
- Hart,D.M.and Norman,J.(٢٠٠٠).Gynaecology Illustrated.Churchill Livingstone. ٣٧٤-٣٨٢.

- Hassan,E.O.;El-Husseini,M.and El-Nahal,N.(١٩٩٩).The effect of ١-year use of the CuT<sub>٣٨.٨</sub> and oral contraceptive pills on hemoglobin and ferritin levels.Contraception. Aug;٦٠(٢): ١٠١-٥.
- Herfindal,E.T.and Gourley,D.R.(٢٠٠٠).Text Book of therapeutics drug and disease management.٧<sup>th</sup>,ed.Lippincott Williams and Wilkins. P:٢٠١٩-٢٠٣٣.
- Hiltunen-Back, E.; Haikala, O.; Kautiainen, H.; Pavonen,J.andReunala,T.(٢٠٠١). Anation wide sentinel clinic survey of chlamydia trachomatis infection in Finland.Sex.Ttansm.Dis..May;٢٨ (٥): ٢٥٢-٨.
- Hubacher,D.and Grimes,D.A.(٢٠٠٢). Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices:a systematic review.Obstet.Gynecol.Surv. Feb; ٥٧(٢): ١٢٠-٨.
- Jaffer,K.and Newton,J.R.(٢٠٠٠).Contraception prior to counselling for termination of pregnancy. Eur.J. Contracept.Reprod. Health.Care. Sep;٥(٣):١٩٢-٧.
- Katzung,B.G.(١٩٨٩).Basic and clinical pharmacology.٤<sup>th</sup>,ed.Middle East Edition.P: ٥٠١-٥٠٦.
- Kaunitz,A.M.(١٩٩٣).Combined oral contraception with desogestral and ethinyl estradiol:tolerability profile.Am.J.Obstet. Gynecol., Mar; ١٦٨(٣ pt٢):١٠٢٨-٣٣.
- Kubba,A.and Guillrboud,J.(١٩٩٣).Combined oral contraceptives: acceptability and effective use.Br-Med-Bull.Jan;٤٩(١): ١٤٠-٥٧.
- Kuih,H.;Hoffmann,C.J. and Wiegratz,I.(١٩٩٥).Gestodene containing contraceptive. Clinical obstetrics and gynecology. vol.٣٨, No.٤, ٨٢٩-٨٤٠.

- Kunz,J.(٢٠٠١).Die levonorgestrel freisetzende intrauterine spiral-contraception and therapeutic indications. Schweiz. Rundsch. Med. Prax.,Mar; v. ١٥; ٩٠(١١): ٤٤٢-٥٢.
- Lamb,J.F.;Ingram,C.G.;Johnston,I.A.and Pitman,R.M.(١٩٨٤).Essentials of physiology. ٣<sup>nd</sup>,ed.Blackwell scientific publications.P:٣٨٦-٣٩٠.
- La-Valleur,J.and Wysocki,S.(٢٠٠١).Selection of oral contraceptives or hormone replacement therapy: patient communication and counseling issues.Am.J.Obstet.Gynecol.,١٨٥: ٥٥٧-٦٤.
- Lehninger,A.L.(١٩٨٤).Principles of biochemistry. ٣<sup>rd</sup>,ed.Worth publishers. New York. P:٧٢١-٧٩٧.
- Lewis,S.M.(١٩٩٨).Quality assurance in heamatology world health organization.P: ٩٢-٩٨.
- Lobo,S.A.and Staanczyk,F.Z.(١٩٩٤).New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. Am.J.obstet. Gynecol. Vol.١٧٠, No.٥, P:١٤٤٩-١٥٠٧.
- Luukkainen,T.(٢٠٠٠).The levonorgestrel intrauterine : therapeutic aspects.Steroids.Oct-Nov;٦٥(١٠-١١): ٦٩٩-٧٠٢.
- Luukkainen, T.; Pakarinen, P. and Toivonen, J.(٢٠٠١).Progestin-releasing intrauterine systems.Semin-Reprod.Med.,Dec;١٩(٤): ٣٥٥-٦٣.
- Luukkainer,T. and Toivanen,J.(١٩٩٥).Levonorgestrel releasing IUD as amethod of contraception with therapeutic properties. Contraception. ٥٢(٥):٢٦٩-٧٦.
- Luxton,R.and Pallister,J.(١٩٩٩).Clinical biochemistry. ١<sup>st</sup>,ed.,Butter Worth Heinemann.Oxford.P:٩٥-١٠٢.

- MacGregor, E.A. and Lignieres, B. (٢٠٠٠). The place of combined oral contraceptives in contraception. Blackwell science Cephalalgia, ٢٠, ١٥٧-١٦٣.
- Marshall, W.J. (١٩٩٢). Clinical Chemistry . ٢<sup>nd</sup> ,ed., Gower Medical Publishing London. New York. P: ١٩٣-٢٠٠.
- Martin, B.; Rotten, D.; Jolviet, A. and Gautray, J.P. (١٩٨١). Binding of steroids by proteins in follicular fluid of the human ovary. J. Clin. Endocrinol Metab. ٣٥: ٤٤٣-٤٤٧.
- Mayne, P.D. (١٩٩٤). Clinical Chemistry in diagnosis and treatment. ٦<sup>th</sup>, ed., Oxford University press. Inc. New York, P: ١٧٣-٢٨١.
- McNastty, K.P. and Baird, D.T.; Bolton, A., Chambers, P., Grker, C.S. and Mclean, H. (١٩٧٦). Concentration of oestrogens and androgens in human ovarian venous plasma and follicular fluid throughout the menstrual cycle. J. Endocrinol. ٧١: ٧٧-٨٥.
- Meyers, F. H.; Jawetz, E. and Goldfien, A. (١٩٧٦). Review medication pharmacology . ٥<sup>th</sup> ,ed., Canada. P: ٣٩٠-٤٠١.
- Milman, N. (١٩٩٦). Serum ferritin in Danes: Studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. Int. J. Hematol. Feb; ٦٣(٢): ١٠٣-٣٥.
- Milsom, I.; Andersson, K.; Jonasson, K.; Lindstedt, G. and Rybo, G. (١٩٩٥). The influence of the Gyne-T<sup>٣</sup>٨٠J IUD on menstrual blood loss and iron states. Contraception. Sep.; ٥٢(٣): ١٧٥-٩.
- Mishell, D.R. (٢٠٠٠). Cecil Text book of Medicine. ٢١<sup>st</sup>, ed. Edited by Goldman, L.; Bennett, J.C., W.B. Saunders Company P: ١٣٤١-١٣٤٤.
- Morgan, K.W. and Deneris, A. (١٩٩٧). Emergency contraception: preventing unintended pregnancy. Nurse-pract. No.; ٢٢(١١): ٣٤-٦, ٣٩-٤٠, ٤٥-٨.

- Muller, Holzner, E.; Ruth, N.R.; Abfalter, E.; Schrocksnadel, H.; Dapunt, O.; Martin-Sances, L. and Nogales, F.F. (1995). IUD-associated pelvic actinomycosis: a report of five cases. *Int- J. Gynecol – Pathol.* Jan; 14(1): 70-4.
- Mycek, M.J.; Harvey, R.A.; Champe, P.C. and Fisher, B.D. (1999). *Lippincott's illustrated reviews : Pharmacology*. 7<sup>nd</sup>, ed., Lippincott Williams and Wilkins. P: 263-267.
- Newhouse, I.J.; Clement, D.B. and Lai, C. (1993). Effects of iron supplementation and discontinuation on serum copper, zinc, calcium and magnesium levels in women. *Med. sci. Sports. Exerc.*, 25(5): 562-71.
- Nordenberg, T. (1992). *Protecting against unintended pregnancy: A guide to contraceptive choices*. Food and drug administration Publication (FAD). 1991. P: 1-10.
- Norris, L.A. and Bonnar, J. (1997). Haemostatic changes and the oral contraceptive pill. *Baillieres-Clin. Obstet. Gynaecol. Sep*; 11(3): 545-64.
- Ojeda, S.R. (1999). *Text book of endocrine physiology*. 4<sup>th</sup>, ed. Edited by Griffin, J.E. and Ojeda, S.R. Oxford University Press. P: 203-218.
- Ortiz, M.E.; Croxatto, H.B. and Bardin, C.W. (1996). Mechanisms of action of intrauterine devices. *Obstetrical and gynecological survey*. Vol. 51, No. 12, P: 542-551.
- Pakarinen, P.; Toivonen, J. and Luukkainen, T. (1991). Therapeutic use of the LNGIUS, and counseling  
Semin. *Reprod. Med.* Dec; 19(4): 365-72.
- Pallister, C.J. (1999). *Haematology*. 1<sup>st</sup>, ed. Butterworth- Heinemann. P: 14-30.
- Palomo, I.; Grebe, G.; Valladares, G.; Bustos, P. and Ferrade, M. (1990). Hemoglobin, serum iron and transferrin saturation among users

- of intrauterine devices and oral contraceptive agents. *Rev. Med. Chil.* ١١٨ (٥): ٥٠٦-١١.
- Palomo, I.; Grebe, G.; Ferrada, M.; Carrasco, J.M.; Maffioletti, M. and Felix, E. (١٩٩٣). Effect of the prolonged use of intrauterine devices and oral contraceptive on iron nutrition. *Rev. Med. Chil. Jun*; ١٢١ (٦): ٦٣٩-٤٤.
- Paterson, M.E.L. (١٩٨٢). A randomized double-blind cross over trial into the effect of norethisterone on climacteric symptoms and biochemical profiles. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, ٨٩: ٤٦٤-٤٧٢.
- Pierard-Franchimont, C.; Gaspard, U.; Lacante, P.; Rhoa, M.; Slachmuylders, P. and Pierard, G.E. (٢٠٠٠). A quantitative biometrological assessment of acne and hormonal evaluation in young women using a triphasic low-dose oral contraceptive containing gestodene. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. Dec*; ٥ (٤): ٢٧٥-٨٦.
- Pirwany, I. R. and Boddy, K. (١٩٩٧). Colocolic fistula caused by a previously inserted intrauterine device. *Contraception.* ٥٦ (٥): ٣٣٧-٩.
- Procter, M.L.; Roberts, H. and Farquhar, C.M. (٢٠٠١). Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane-Database - Syst - Rev.* (٤): CD ٠٠٢١٢٠.
- Purdie, D.; Green, A.; Bain, C.; Siskind, V.; Ward, B.; Hacker, N.; Quinn, M.; Wright, G.; Russell, P. and Susil, B. (١٩٩٥). Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Survey of women's health study group. Int. J. Gncer.*, Sep. ١٥; ٦٢ (٦): ٦٧٨-٨٤.
- Raudaskoski, T.; Tapanainen, J.; Jones, E.; Luotola, H.; Pekonen, F.; Ronni-Sivula, H.; Timonen, H.; Riphagen, F.; Laatikainen, T. (٢٠٠٢). Intrauterine ١٠ microg and ٢٠ microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy : clinical

endometrial and metabolic response. BJOG., Feb; ١٠٩(٢): ١٣٦-٤٤.

Raudaskoski, TH.; Lahti, EI.; Kauppila, AJ.; Apaja, Sarkkineng MA. and Leatikainen, TJ. (١٩٩٥). Transdermal estrogen with a levonorgestrel releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial responses. Am.J. Obstet. Gynecol. ١٧٢(١٠١): ١١٤-٩.

Rivera, R.; Chen-Mok; M. and McNullen, S. (١٩٩٩). Analysis client characteristics that may affect early discontinuation of the CuT<sub>٣٨,٨</sub> IUD. Contraception. ٦٠(٣): ١٥٥-٦٠.

Rivera, R.; Yacobson, I. and Grimes, D. (١٩٩٩b). The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. Obstet. Gynecol. ١٨١: ١٢٦٣-٩.

Rubin, G. L.; Harrold, A. J.; Mills, J. A.; Falany, C. N. and Coughtrie, M. W. (١٩٩٩). Regulation of sulphotransferase expression in the endometrium during the menstrual cycle by oral contraceptives and during early pregnancy. ٥(١١): ٩٩٥-١٠٠٢.

Scherer, J.C. and Roach, S.S. (١٩٩٦). Introductory clinical pharmacology. ٥<sup>th</sup>, ed. Lippincott-Raven publishers. P: ٣٧١-٣٧٢.

Shalev, E.; Kerpel, S. H.; Engelhard, Y.; Weiner, E.; Eran, A. and Zuckerman, H. (١٩٨٧). Serum ovarian steroids, prolactin and prostaglandin metabolites in woman using the inert intrauterine device. Int.J. Gynaecol obstet. ٢٥: ١٣٩-١٤٤.

Shome, B. and Parlow, A.F. (١٩٧٧). J. Clin. Endocrinol. Metab., ٤٥: ١١١٢-١١١٥.

Shoubnikova, M.; Helberg, D.; Nilsson. and Mardh, P.A. (١٩٩٧). Contraceptive use in women with bacterial vaginosis. Contraception. ٥٥(٦): ٣٥٥-٨.

- Simpson, E.R. and Mc Donald, P.C. (1981). Text book of endocrinology. Ed. by Williams, R.H. Saunders company, Philadelphia. P: 412-422.
- Smith, L.F. and Whitfield, M.J. (1990). Women's knowledge of taking oral contraceptive pills correctly and of emergency contraception effect of providing information leaflets in general practice. Br. J. Gen. Pract. Aug.; 40(397): 409-14.
- Solerte, S. B.; Fioravanti, M.; Spinillo, A.; Ferrari, E. and Guaschino, S. (1992). Influence of triphasic oral contraceptives on blood rheology and hemostatic and metabolic patterns in young women. The Journal of reproductive medicine. Vol. 37, No. 8, P: 725-732.
- Speroff, L. and Decherney, A. (1993). Evaluation of a new generation of oral contraceptive. Obstet. Gynecol., 81: 1034-1047.
- Sriteri, P.K.; Murai, J.T.; Hammond, G.L.; Nisker, J.A.; Raymoure, W.J.; and Kuhn, R.W. (1982). The serum Transport of steroid hormones. Rec. Prog. Horm. Res. 38: 407-510.
- Stern, J. (1907). Clinical Chemistry. 2<sup>nd</sup>, ed. p: 576.
- Stock, J.L.; Coderre, J.A.; Mallette, L.E. (1980). Effects of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. Journal of clinical endocrinology and metabolism, Vol. 51, No. 4, P: 590-600.
- Stookey, L. (1970). Anal Chemistry. 42, P: 779.
- Stubblefield, P.G. (1994). Menstrual impact of contraception. Am. J. obstet. Gynecol. Vol. 170, No. 5, P: 1012-1022.

- Tam, K. and Lao, T. T. (1999). Hemoglobin and red cell indices correlated with serum ferritin concentration in late pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 93: 427-31.
- Tang, G. W. and LO, S. S. (1990). Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception*. Apr.; 51(4): 231-5.
- Tindall, V. R. (1993). *Jeffcoate's principles of gynaecology*. 5<sup>th</sup> ed. Butterworth - Heineman Ltd. P: 599-610.
- Townsend, P. T.; Dyer, G. I.; Young, O. and Collins, W. P. (1981). The absorption and metabolism of oral oestradiol, oestrone and oestriol. *British Journal of obstetrics and gynaecology*. Vol. 88, PP. 846-852.
- Trussell, J.; Leveque, J. A.; Koenig, J. D.; London, R.; Borden, S.; Henneberry, J.; LaGuardia, K. D.; Stewart, F.; Wilson, T. G.; Wysocki, S. and Strauss, M. (1990). The economic value of contraception: A comparison of 10 methods. *Obstetrical and gynecological Survey*. Vol. 51, No. 12. P: 561-571.
- Tsang, B. K.; Armstrong, D. T. and Whitfield, J. F. (1980). Steroid biosyntheses by isolated human ovarian follicular cells in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 1407-1411.
- Vesce, F.; Jorizzo, G.; Bianciotto, A. and Gotti, G. (2000). Use of the copper intrauterine device in the management of secondary amenorrhea. *Ferti. Steril.* Jan; 73(1): 162-5.
- Vessey, M. P.; Machkintosh, I. V.; Mcpherson, K. and Yeates, D. (1989). Mortality among oral contraceptive users: 20 years follow-up of women in a Cohort study. *Obstetrical and gynecological Survey*. *Br. Med. J.* 299: 1487, 1989.

- Walter, J.B.; Talbot, I.C.; Gardner, H.A.; Halloran, P.F.; Zuckerman, M.; Bird, A.G. and Forbes, A. (١٩٩٦). Walter and Israel General Pathology. ٧<sup>th</sup>, ed. Churchill Living stone. P: ٥١٧.
- Wang, I.Y.; Russell, P. and Fraser, I.S. (١٩٩٥). Endometrial morphometry in users of intrauterine contraceptive devices and women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding a comparison with normal endometrium. *Contraception*. ٥١(٤): ٢٤٣-٨.
- Weisberg, E. (١٩٩٥). Prescrioing oral contraceptives. *Drugs*. Feb.; ٤٩(٢): ٢٢٤-٣١.
- Whit, D.A.; Middleton, B. and Baxter, M. (١٩٨٤). Hormones and metabolic Control. ١<sup>st</sup>, ed., Edward Arnold Publishers. P: ٥٨-٦٧.
- Whitby, L.G.; Smith, A.F. and Beckett, G.J. (١٩٨٨). Lecture notes on clinical chemistry. ٤<sup>th</sup>, ed. Blackwell scientific publications. P: ٣٧٣-٣٧٥.
- Wildemeersch, D. and Schacht, E. (٢٠٠١). Treatment of menorrhagia with a novel "framelss" intrauterine levonorgestrel drug delivery system.: a pilot study .*Eur.J.Contracep.Reprod.Health-Care*. Jun; ٦(٢): ٩٣-١٠١.
- Wilson, E.M. (١٩٩٩). The forgotten copper ٧ a cricus tale. *Br-J-Fam-Plann*. Oct; ٢٥(٣): ١٢٢-٣.
- Wolmsley, R. N. and White, G. H. (١٩٨٨). Aguide to diagnostic clinical chemistry. ٧<sup>nd</sup>, ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford.
- Xiao, B.; Zeng, T.; Wa, S. and Sun-Hjxiao, N. (١٩٩٥). Effect of levonorgestrel releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use. ١(٦): ٣٥٩-٦٥.
- Yeguez, JF.; Martinez, SA.; Sands, LR. and Hellinger, MD. (٢٠٠٠). Pelvic actinomycosis presenting as malignant large bowel obstruction: a case report and a review of the literature. *Am. Surg*. Jan; ٦٦(١): ٨٥-٩٠.