

" ترومبوز وریدی و ترومبوآمبولیسم "

مصرف قرصهای ضد بارداری با افزایش خطر ترومبوز در هر دو سیستم وریدی و شریانی همراه است.^{۳ و ۴} ترومبوز وریدی و ترومبوآمبولیسم اولین و مهمترین عارضه جانبی گزارش شده با مصرف قرصهای ضد بارداری بود.^۵ خطر نسبی (Relative Risk) این عارضه در مصرف کنندگان قرصهای ضد بارداری در بررسیهای مختلف و متفاوت از ۱:۲ تا ۱۱:۱ متغیر میباشد.^{۵ و ۶} در اکثر بررسیها مشخص شده است که مصرف قرص مقدم بر ترومبوآمبولیسم بوده و این ارتباط بسیار متقاعد کننده میباشد.^۷

استروژنها سبب کاهش فعالیت آنتی ترومبین III، افزایش خفیف پروترومبین و فاکتورهای VII، IX، X، افزایش تعداد پلاکتها و چسبندگی پلاکتها میشوند، با وجود بر این سیستم انعقادی پیچیده بوده و قرصهای ضد بارداری خوراکی هم سبب افزایش فیبرینولیزوهم انعقاد می شوند.^۷ قرصهای جدید (LD) حاوی استروژن کمتر از ۵۰ میکروگرم، اثرات قابل اندازه گیری کمتری روی سیستم انعقادی دارند.^۸ در یک بررسی روی عناصر انعقادی زنانی که از قرصهای ضد بارداری استفاده میکردند نتیجه گرفته شد که زنان غیر سیگاری سالم در سنین ۳۵ تا ۴۵ سالگی میتوانند از این قرصها استفاده کنند اما مصرف آنها در سیگاریها ممنوع است.^۹ در یک بررسی دیگر مشاهده شد که فعالیت فیبرینولیتیک دیواره وریدی با مصرف طولی مدت قرصهای ضد بارداری همچنین با کشیدن سیگار کاهش می یابد.^{۱۰} در دو بررسی روی زنانی که از قرصهای ضد بارداری خوراکی

عوارض قلبی عروقی قرصهای ضد بارداری خوراکی

دکتر محمد رضا افراز

در حدود ۵۰ تا ۶۰ میلیون زن در سراسر جهان از قرصهای ضد بارداری خوراکی استفاده میکنند.^{۱۰} اغلب این زنان سالم هستند اما برای پیشگیری از حاملگی روزی یک قرص میخورند.^{۱۱} از آغاز مصرف قرصهای ضد بارداری در سال ۱۹۶۰ عوارض قلبی عروقی آنها ظاهر شد؛ اگر چه بعضی از این اثرات مضر، شیوع ناچیزی دارند ولی چون تعداد قابل ملاحظه ای از زنان از این قرصها مصرف میکنند برای سلامتی جامعه اهمیت بسزائی دارد.^{۱۲} بررسیهای متعدّد نشان میدهد که شیوع افزایش فشار خون شریانی، انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی و بیماری ترومبوآمبولی در مصرف کنندگان قرصهای ضد بارداری بیشتر است.^{۱۳} این عوارض در صورت حضور سایر عوامل خطر فراوانتر میباشد.^{۱۴} هر چند نتایج بررسیهای جدید نشان میدهد که وقوع عوارض منکور با مصرف قرصهای ضد بارداری جدید (Low Dose = LD) اندک و ناچیز است ولی هنوز ابهاماتی در مورد قرصهای ضد بارداری وجود دارد.^{۱۵}

* استادیار قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی گیلان - بیمارستان دکتر حشمت رشت

مصرف میکردند مشاهده شد که در مبتلایان به ترومبوز و ترومبوآمبولی گروه خونی A شایعتر بود که آن را ناشی از لخته شدن سریعتر با آنتیژن گروه خونی A میدانند ۷۰ و ۱۱

احتمال يك مكانيسم ايمونولوژيك نيز برای بروز حوادث ترومبوتيك در زنانی که از قرصهای ضد بارداری استفاده میکنند وجود دارد ۰ در يك بررسی، آنتیبادی های Antiethinyloestradiol در ۹۰ درصد زنهایی که طی مصرف قرصهای ضد بارداری دچار سکتة قلبی، ترومبوز وریدی و ایسکمی عروق مغزی شده بودند مشاهده شد، در حالی که در ۳۰ درصد مصرفکنندههای بدون عوارض قلبی عروقی این آنتیبادی وجود داشت، و در زنانی که قرص مصرف نمیکردند اصلاً "مشاهده نشد ۱۲۰"

عوامل مستعدکننده: علاوه بر سیگار و قرصهای حاوی استروژن زیاد، چاقی، افزایش فشار خون شریانی، سابقه بیماری ترومبوآمبوليك و سابقه فامیلی ترومبوز و صدمات طبی یا جراحی از عوامل مستعدکننده ترومبوز وریدی در زنهایی است که از قرصهای ضد بارداری استفاده میکنند ۰ توصیه میشود که در صورت وقوع صدمه و یا جراحی، مصرف قرص به طور موقت قطع شود ۰ باید توجه داشت که خطر ترومبوز وریدی ناشی از قرصهای ضد بارداری طی یکماه بعد از قطع آن بر طرف میشود ۱۳۰

اثرات شریانی قرصهای ضد بارداری خوراکی: ترومبوز وریدی و ترومبوآمبوليسم جزء عوارضی هستند که به احتمال قوی با مصرف قرصهای ضد بارداری ارتباط دارند اما مرگومیر ناشی از این عوارض اندک است ۰ در حالیکه بیماریهای ایسکمی قلب

و سکتة مغزی ارتباط روشن و واضح کمتری با مصرف قرصهای ضد بارداری دارند، اما از علل مهم مرگ و میر منسوب به استفاده از آنها را تشکیل میدهند ۰ بعضی از بررسیها به کلی منکر وجود ارتباط بین مصرف قرصهای ضد بارداری خوراکی و میزان مرگ قلبی عروقی در زنان ۱۵ تا ۴۴ سال هستند و دلیل آنها کاهش بیشتر بیماری قلبی عروقی در زنان نسبت به مردان طی سالهایی که مصرف این قرصها مرسوم و رایج شده است میباشد ۱۴۰ اما باید در نظر داشت که عوامل دیگری به جز قرصهای ضد بارداری در این کاهش نقش داشتهاند ۱۵۰

انفارکتوس میوکارد

انفارکتوس میوکارد در زنان قبل از دوره یائسگی نادر است اما بروز آن در صورت مصرف قرصهای ضد بارداری خوراکی ممکن است به ۳ تا ۴ برابر برسد ۱۶۰ با وجود بر این در بعضی موارد خاص مثل مصرف همزمان سیگار، بخصوص در گروه سنی بالا، حتی از این هم بیشتر است ۱۷۰ با وجود بر این خطر نسبی این عارضه در مصرفکنندگان قرص در بررسیهای مختلف متفاوت و از ۱:۱ تا ۱۵:۱ متغیر میباشد ۵۰ و ۱۸

بررسیهای جدیدتر چنین همراهی و ارتباطی را نشان نمیدهند ۱۹۰ بخصوص اگر قرصها، حاوی استروژن به مقدار کمتر از ۵۰ میکروگرم باشد، خطر انفارکتوس میوکارد وجود نخواهد داشت ۲۰۰ فقط در زنانی که سن بالاتر از ۳۵ داشته و سیگاری باشند خطر انفارکتوس میوکارد افزایش مییابد ۲۱۰

اکثر بررسیهایی که نشان دهند بروز انفارکتوس میوکارد در مصرفکنندگان قرصهای ضد بارداری هستند نشان میدهند که مبتلایان به این عارضه علاوه بر مصرف قرص دارای عوامل خطر مهمی برای ابتلای به انفارکتوس میوکارد

سکته مغزی

ارتباط بین قرصهای ضد بارداری خوراکی و سکته مغزی متقاعد کننده میباشد، اما به قطعیت ارتباط قرص با وقوع ترومبوز وریدی و ترومبوآمبولیسم نمیباشد. هر چند به علت کم بودن تعداد موارد بررسی نمیتوان دقیقاً "به خطر نسبی این عارضه تاکید کرد، اما این نسبت از ۱:۱ تا ۱:۲۶ متغیر است. ۵ و ۲۹

خطر سکته مغزی به مقدار قابل ملاحظه‌ای وابسته به وجود سایر عوامل خطر میباشد. افزایش فشار خون شریانی یک عامل تعیین کننده اصلی برای سکته مغزی میباشد. در یک بررسی نشان داده شد که وجود افزایش فشار خون شریانی به اضافه مصرف قرصهای ضد بارداری خوراکی به شدت سبب افزایش سکته مغزی ترومبوتیک شده، در حالیکه سیگار کشیدن همراه با مصرف قرص سبب افزایش خطر سکته مغزی همورائیک میگردد. ۳۰

بجز افزایش فشار خون شریانی و استعمال سیگار، سردرد میگرنی، افزایش کلسترول خون، احتمالاً "پرولاپس دریچه میترال نیز از عوامل مستعد کننده سکته مغزی در زنهایی میباشد که از قرصهای ضد بارداری استفاده میکنند. ۳۱ طی بررسیهای مختلف ارتباطاتی بین پرولاپس دریچه میترال، میگرن و سکته مغزی نشان داده شده است. ۳۲ و ۳۳ بدین ترتیب توصیه میشود که در زنان مبتلا به پرولاپس دریچه میترال، که در اکوکاردیوگرافی، لت های دریچه میترال ضخیم و بزرگ میباشد و یا پرولاپس دریچه میترال با سردرد های عروقی همراه است از قرصهای ضد بارداری خوراکی استفاده نکنند.

در بررسیهای جدید تر نشان داده شده است که در صورت مصرف قرصهای Low Dose = LD وقوع سکته مغزی و قلبی بعید میباشد. ۳۴ و ۳۵ بدین ترتیب زنانی که

مثل سیگار کشیدن، افزایش چربیهای خون، افزایش فشار خون، دیابت قندی، چاقی و یا سوابق فامیلی بیماری کرونری قلب بوده اند ۲۲ و ۲۳ بالاخره در یک بررسی جامع دیگر نشان دادند که مصرف قرص به تنهایی و بدون وجود عوامل خطر اصلی، خطر چندانی نداشته، اما در صورت وجود عوامل مهمی چون سیگار کشیدن و یا افزایش فشار خون شریانی، قرصهای ضد بارداری خوراکی سبب افزایش قابل ملاحظه خطر بروز انفارکتوس میوکارد میگردند. ۲۴

مکانیسم انفارکتوس میوکارد در زنانی که از قرصهای ضد بارداری استفاده میکنند دقیقاً روشن نیست اما بررسیهای کالبد شکافی در آنها نشان داده است که انفارکتوس میوکارد اغلب ترومبوتیک بوده و آترواسکلروتیک نیست. ۲۵

اغلب یافته های آنژیوگرافیک در آنها ضایعات عروقی اندک و یا شریانهای کرونری سالم را نشان میدهند. ۱۳ و ۲۶

نشان داده اند که تغییرات مختصر چربیهای خون که بخصوص با قرصهای حاوی پروژستین زیاد مشاهده میشود از نظر آماری بارز بوده اما از نظر کلینیکی بیارزش نیست و استروژنهای موجود در قرصهای ضد بارداری از طریق مهار ورود لیپوپروتئینهای با تراکم پائین (LDL) به داخل دیواره های شریانی، اثر محافظتی روی شریانهای کرونری نسبت به وقوع تصلب شرائین دارند. ۲۰ و ۲۷ بدین ترتیب علاوه بر عوامل خطر اصلی چون افزایش فشار خون شریانی، سیگار، افزایش کلسترول و لیپوپروتئین های با تراکم پایین (LDL)، کاهش لیپوپروتئینهای با تراکم زیاد (HDL) بخصوص HDL 2، عدم تحمل به گلوکز، چاقی و بالاخره سابقه فامیلی بیماری کرونری قلب، تشدید ترومبوز، ایجاد کمپلکس های ایمنی ۱۲ و اسپاسم عروق کرونری را نیز از عوامل ایجاد انفارکتوس میوکارد در زنانی که از قرصهای ضد بارداری خوراکی استفاده میکنند می دانند. ۲۸

در هنگام مصرف قرصهای ضد بارداری خوراکی دچار سکتۀ مغزی میشوند باید به طور کامل از نظر سایر عوامل مستعد کننده و بیماریزا بررسی شوند . مکانیسم واقعی سکتۀ مغزی در مصرف کنندگان قرص مشخص نیست احتمالا " هیپرپلازی دیواره داخلی شریان، افزایش انعقاد و صدمات عروقی ناشی از آنتی بادیهای استروئید های موجود در قرص ممکن است در بیماری زائی این عارضه نقش داشته باشند .

افزایش فشار خون شریانی

قرصهای ضد بارداری خوراکی می توانند سبب افزایش فشار خون شریانی گردند . در زنانیکه قرص مصرف میکنند ، میانگین فشار خون آنها افزایش مختصری نشان میدهد ، اما یک گروه کوچکی از آنها یک افزایش قابل ملاحظه ای پیدا میکنند . با قرصهای قدیمیتر که حاوی مقادیر بالاتری از استروژن و پروژستین نسبت به قرصهای امروزی بودند ۵ درصد از مصرف کنندگان افزایش فشار خون بالاتر از $\frac{140}{90}$ میلی متر جیوه را نشان می دادند . ۱۴۰ بعضی از بررسیها نشان میدهند که قرصهای Low Dose = LD اثر بارز روی فشار خون شریانی ندارند ۳۶ و ۳۷ اما بررسیهای دیگر خلاف آن را نشان داده اند . ۳۸ احتمالا " قرصهای جدیدتری فازیک (Triphasic) اثر کمتری روی فشار خون دارند ۳۹ در اکثر موارد افزایش فشار خون شریانی ، خفیف تا متوسط است و بعد از قطع قرص قابل برگشت می باشد ، ولی موارد اندکی از افزایش فشار خون شریانی بد خیم نیز گزارش شده است . ۳۹ این عارضه بیشتر در زنانی که سن بالائی دارند و یا سابقه شخصی یا فامیلی افزایش فشار خون شریانی دارند متحمل است . ۱۳۰ طول مدت مصرف و استروژن موجود در قرص نیز میتواند

نقش مهمی در ایجاد افزایش فشار خون داشته باشند . به نظر میرسد که استروژن عامل اصلی بالا بردن فشار خون باشد و بررسیهای مختلف نتوانستند تاثیر پروژستین را در این مورد نشان دهند ۳۸ و ۴۰ با وجود براین ممکن است پروژستین یک اثر همگرا با استروژن در افزایش فشار خون شریانی داشته باشند . ۳۹ اثرات قرصهای ضد بارداری خوراکی روی سیستم رنین - آنژیوتنسن و متابولیسم سدیم بررسی شده و مکانیسمهای احتمالی افزایش فشار خون شریانی هستند . ۳۹ و ۴۱

نتیجه :

بعد از جنگ جهانی دوم پیشرفت روشهای پیشگیری و درمانی سبب کاهش مرگ و میر و افزایش طول عمر شده است . این مساله سبب افزایش جمعیت کره زمین گردیده و می تواند در صورت افزایش موالید موجب وقایع تاسف بار قحطی و فقر به خصوص در جوامع عقب نگذاشته شده گردد به همین دلیل روشهای پیشگیری از بارداری اهمیت زیادی بخصوص در کشورهای جهان سوم پیدا میکنند . یکی از موثرترین و ساده ترین روشهای پیشگیری استفاده از قرصهای ضد بارداری خوراکی است . ۴۲ قرصهای قدیمیتر که حاوی مقادیر نسبتا " زیاد استروژن و پروژستین بودند با عوارض نسبتا " قابل ملاحظه قلبی عروقی همراه بودند ولی قرصهای جدید که حاوی پروژستین های بدون خاصیت قابل ملاحظه اندروژنیک و استروژن کمتر از ۵۰ میکروگرم میباشد و در طرح ژنریک تحت عنوان قرصهای LD در بازار داروئی ایران وجود دارد با اثرات قابل ملاحظه قلبی عروقی همراه نیستند و به جز موارد زیر که نباید از قرص استفاده نمود و یا در مواردی ، با احتیاط قابل مصرف هستند ، هیچگونه منعی در مصرف آنها به وسیله یک زن جوان طبیعی وجود ندارد . ۱۴۰ و ۲۷

موارد منع و قابل احتیاط عبارتند از: مصرف سیگار، افزایش کلسترول خون، دیابت قندی، افزایش فشار خون شریانی، چاقی، واریس شدید وریدی، اختلالات خونی، میگرن، پرولاپس دریچه میترال، سن بالا، سوابق مسمومیت حاملگی، افزایش فشار خون شریانی در بستگان درجه یک، بیماری کرونری قلب در بستگان درجه یک، سکتاه مغزی و قلبی، ترومبوفلیبیت و آمبولی ریه.

خلاصه

از ابتدای شروع مصرف قرصهای ضد بارداری خوراکی در سال ۱۹۶۰ خطرات قلبی آنها ظاهر گردید. اغلب محققین متفق القول هستند که افزایشی در میزان بروز افزایش فشار خون شریانی انفارکتوس میوکارد عروق مغز و بیماری ترومبولیک در مصرف کنندگان قرصهای ضد بارداری خوراکی وجود دارد. استفاده از این قرصها نه تنها سبب افزایش بروز این بیماریها میگردد بلکه در صورت وجود سایر عوامل خطر احتمال وقوع بعضی از عوارض قلبی عروقی به شدت افزایش می یابد.

خطر نسبی بروز ترومبوفلیبیت یا آمبولی ریه در مصرف کنندگان قرص ۲ تا ۱۱ برابر کسانی است که قرص نمی خورند. هر چند میزان بروز این عارضه قابل ملاحظه است اما مرگ و میر ناشی از آن نادر است. به نظر می رسد که این عارضه ناشی از افزایش انعقاد و ایجاد آنتیبادیهای ضد استروئیدهای موجود در قرص باشد.

انفارکتوس میوکارد یک حادثه نادر در زنانی است که قرص ضد بارداری می خورند و معمولا "در زنان بالاتر از ۳۵ سال که سیگاری هستند مشاهده می شود. این عارضه در زنان مبتلا به افزایش فشار خون شریانی، دیابت قندی و سابقه مسمومیت حاملگی شایعتر است. علت انفارکتوس میوکارد در مصرف کنندگان قرص پدید ترومبوتیک بوده، آترواسکروتیک نیست.

خطر سکتاه مغزی در مصرف کنندگان قرص به شدت تحت تاثیر حضور سایر عوامل خطر می باشد. عواملی چون افزایش فشار خون شریانی، سیگار، میگرن، افزایش کلسترول و احتمالا "پرولاپس دریچه میترال سبب افزایش بروز این عارضه میگردند.

اکثر مصرف کنندگان قرص یک افزایش ملایم، و حدود ۵ درصد آنها افزایش بارزی در فشار خون دارند، که ۲ تا ۳ برابر زنانی است که قرص نمیخورند. در اکثر موارد افزایش فشار خون خفیف تا متوسط بوده که بعد از قطع قرص به حالت عادی بر میگردد. موارد اندکی از فشار خون بدخیم گزارش شده است. مکانیسم احتمالی افزایش فشار خون، اثرات قرصهای ضد بارداری روی سیستم رنین-آنژیوتانسین و متابولیسم سدیم می باشد.

علی رغم افزایش بروز بیماریهای عروقی به وسیله قرص، یک زن جوان سالم که از قرصهای ضد بارداری خوراکی استفاده میکند در معرض خطر بسیار ناچیزی برای ابتلای به ترومبواسمبولیسم، سکتاه مغزی، انفارکتوس میوکارد و افزایش فشار خون شریانی می باشد. برای به حداقل رساندن عوارض قلبی عروقی قرصهای ضد بارداری خوراکی توصیه میشود که در موارد زیر از روشهای پیشگیری دیگری استفاده شود.

۱- سابقه اختلالات ترومبواسمبولیک (فلیبیت، آمبولی ریه، سکتاه مغزی و انفارکتوس میوکارد)

۲- کسانی که عوامل خطر مشخصی برای اختلالات ترومبواسمبولیک دارند، شامل وریدهای واریسی شدید، مصرف دخانیات زیاد، اختلالات خونی، افزایش فشار خون شریانی و احتمالا "دیابت قندی.

۳- زنانی که ۳۵ سال سن و یا بیشتر داشته و نمی خواهند سیگار کشیدن را ترک کنند.

SUMMARY

Cardiovascular complication of oral contraceptives

Mohammad Reza Afraz M.D. cardiologist

Assistant professor, Gilan university of medical sciences, Rasht.

Soon after the introduction of oral contraceptive agents in 1960, the potential risks of cardiovascular disease became apparent. Most investigators agree that there is an increased incidence of hypertension, myocardial infarction, cerebrovascular accidents, and thromboembolic disease in users of oral contraceptives. The use of oral contraceptive agents not only increases these risks but also in the presence of other risk factors multiplies the chances of certain cardiovascular complications.

The relative risk of thrombophlebitis or pulmonary embolism in oral contraceptive users is 2 to 11 times that of nonusers, representing a significant morbidity rate but rare death. This effect is thought to result from an increase in coagulability and antisteroid hormone antibodies caused by these agents.

Myocardial infarctions are extremely rare events in women ingesting oral contraceptives and are usually limited to women over the age of 35 years who smoke. Women who are hypertensive, diabetic, or have a history of toxemia have a higher rate of myocardial infarction. The cause of myocardial infarction in oral contraceptive users is thrombotic and not atherosclerotic.

The risk of stroke is also strongly affected by the presence of other factors. Factors which increase the chances of this complication include hypertension, smoking, migraine headaches, hypercholesterolemia, and possibly mitral valve prolapse.

The majority of users will have a mild elevation, and 5 percent will have significant rise in blood pressure, representing an incidence 2 to 3 times that of nonusers. In most cases the hypertension is mild to moderate and reversible after discontinuing. A few instances of malignant hypertension have been reported. The effects of these agents on the renin angiotensin system and sodium metabolism are possible mechanisms of the hypertension.

Despite the increased risk of vascular disease , a normal young woman who uses oral contraceptives is at a very small risk of thromboembolism , stroke , myocardial infarction or arterial hypertension . In general , the cardiovascular effects of the oral contraceptives might possibly be minimized by advising women to consider alternative methods of contraception if (1) they have had previous thromboembolic disorders (phlebitis , pulmonary embolism, stroke , or myocardial infarction) ; (2) they show preminent risk factors for thromboembolic disorders including severe varicose veins , heavy cigarette smoking , blood dyscrasias , hypertension , and possibly diabetes mellitus ; and (3) they are 35 years of age or older and are cigarette smokers who choose not to stop smoking .

REFERENCES

- 1/ Stadel BV : Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts) .N Engl J Med 305 : 612 , 1981 .
- 2/ Stadel BV : Oral contraceptives and cardiovascular disease (second of two parts) . N Engl J Med 305 : 672 , 1981 .
- 3/ Collaborative Group for the study of stroke in Young Women . Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis . N Engl J Med 288 : 871 , 1973 .
- 4/ Royal college of General practitioners' Oral Contraception Study. Mortality among oral contraceptive users . Lancet 2 : 727 , 1977 .
- 5/ Petitti DB , et al : Risk of vascular disease in women : Smoking , oral contraceptives , noncontraceptive estrogens , and other factors . JAMA 242 : 1150 1979 .
- 6/ Boston Collaborative Drug surveillance programme : Oral contraceptives and venous thromboembolic disease , surgically confirmed gallbladder disease , and breast tumours . Lancet 1: 1399 , 1973 .
- 7/ Ambrus JL , et al : Progestational agents and blood coagulation . AM J obstet Gynecol .125: 1057 , 1976 .
- 8/ Notelovitz M , et al : Low dose oral contraceptive usage and coagulation . Am J obstet Gynecol . 141 : 71, 1981 .

- 9/ Notelovitz M , et al : The effects of low dose oral contraceptives on coagulation and fibrinolysis in two high risk populations : Young female smokers and older premenopausal women . Am J obstet Gynecol 152 : 995 , 1985 .
- 10/ Astedt B , et al : Thrombosis and oral contraceptives : possible predisposition . Br Med J 4: 631, 1973.
- 11/ Jick H , et al : Venous thromboembolic disease and ABO blood type . Lancet 1 : 539 , 1969 .
- 12/ Beaumont V . and Beaumont J . L . : Oral contraception and thrombosis : Implication of anti sex - steroid hormone antibodies . Myocardial Infarction in women . Churchill Livingstone PP 190 - 199 , 1986 .
- 13/ Dalen JE , and Hickler RB : Oral contraceptives and cardiovascular disease . Am Heart J 101 : 626 , 1981 .
- 14/ Stubblefield PG : Update on Oral Contraceptives . obstetrics / Gynecology Report 2: 25, 1990.
- 15/ Feinleib M , et al : Decline in coronary heart disease mortality in the United States. Atherosclerosis Reviews . Vol . 9, Raven press , New York , PP 29 - 52 , 1982 .
- 16/ Slone D , et al : Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives . N Engl J Med . 305 : 420 , 1981 .
- 17/ Salonen JT : Oral contraceptives , smoking and risk of myocardial infarction in young women. Acta Med scand 212 : 141 , 1982 .
- 18/ Jick H,; Oral contraceptives and nonfatal myocardial infarction . JAMA 239 : 1403 , 1978 .
- 19/ Realini JP , and Goldzieher JW,; Oral contraceptives and cardiovascular disease :A critique of the epidemiologic studies . Am J obstet Gynecol 152 : 729 , 1985 .
- 20/ Thorneycroft IH ,; Oral contraceptives and myocardial infarction . Am J obstet Gynecol (suppl) 163 : 1393 , 1990 .
- 21/ Royal College of General practitioners' oral contraceptive study . Further analysis of mortality in oral contraceptive users . Lancet , 1 : 541 , 1981 .
- 22/ Mann JI , and Inman WHW : Oral contraceptives and death from myocardial infarction. Br Med J 2 : 245 , 1975 .
- 23/ Mann JI , et al : Myocardial Infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice . Br Med J 2: 241 , 1975 .
- 24/ Croft P , and Hannaford PC.: Risk factors for acute myocardial infarction in women : Evidence from the Royal college of General Practitioners' oral contraception study . Br Med J

- 298 : 165 , 1989 .
- 25/Engel HJ , et al : Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in young women -role of oral contraceptives . Eur Heart J 4 : 1 , 1983.
- 26/ Morris DC, et al : Myocardial Infarction in young women. Am J Cardiol 38 : 299 , 1976.
- 27/ Adams MR, et al : Oral contraceptives , lipoproteins, and atherosclerosis . Am J obstet Gynecol (suppl) 163 : 1388 , 1990.
- 28/ Jugdutt BI , et al : Myocardial Infarction , oral contraception , cigarette smoking , and coronary artery spasm in young women . Am Heart J 106 : 757 , 1983 .
- 29/ Jick H, et al : Oral contraceptives and nonfatal stroke in healthy young women . Ann Intern Med 89 : 58 , 1978 .
- 30/ Collaborative Group for the study of stroke in young women . Oral contraceptives and stroke in young women . JAMA 231 : 718 , 1975 .
- 31/ Elam MB , et al : Mitral valve prolapse in women with oral contraceptive - related cerebro-vassular insufficiency : associated persistent hypercouguable state . Arch Intern Med 146: 73, 1986.
- 32/ Barnett HJM , et al : Further evidence relating mitral valve prolapse to cerebral ischemic events . N Engl J Med 302 : 139 , 1980 .
- 33/ Litman GI, and Friedman HM, : Migraine and the mitral valve prolapse syndrome. Am Heart J 96 : 610 , 1978 .
- 34/ Vessey MP, et al : Oral contraceptives and stroke; findings in a large prospective study . Br Med J 289 : 530 , 1984.
- 35/Porter JB. et al : Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. obstet Gynecol 69:1,1985.
- 36/Briggs M, : Oestrogen content of oral contraceptives . Lancet 2: 1233 , 1977.
- 37/Gow S, and MacGillivray I, : Metabolic, hormonal and vascular changes after synthetic oestrogen therapy in oophorectomized women. Br Med J 2: 73, 1971.
- 38/Weir RJ, et al : Effects on blood pressure of low dose oestrogen and progestagen only oral contraceptives. J Hypertension 1 (suppl 2) : 100, 1983.
- 39/Weir RJ, and Robertson JIS, : Oral contraception : hormonal influences on blood pressure . Myocardial Infarction in women. Churchill Living stone , PP 54, 1986.
- 40/Hawkins DF, and Benster B, : A comparative study of three low dose progestogens, chlormad-

inone acetate , megestrol acetate and norethisterone, as oral contraceptives. Br J obstet Gynaecol , 84 : 708 , 1977 .

41/Mcareavery D,et al : The renin - angiotensin system and total body sodium and potassium in hypertensive women taking oestrogen - progestagen oral contraceptives. Clin Endocrinol 18: 111, 1983 .

42/Mishell DR,: contraception. N Engl J Med 320 : 777 , 1989 .

شایان و لگتن (1990) در عیال

* ...

...

...

...

(Net-enkephalin) ...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...