ضایعات داخل اپی تلیومی سنگفرشی سرویکس و مصرف طولانی مدت قرص های ترکیبی جلوگیری از حاملگی

دکتر افسانه امیرآبی[۱]، دکتر فرزانه برومند[۲]، دکتر فریبا عباسی[۳]، دکتر زهرا یکتا[۴]، دکتر حاجیه قره باغی[۵]

تاریخ دریافت 84/4/29 - تاریخ پذیرش 85/7/12

چکیده

پیش زمینه و هدف: قرص های خوراکی پیشگیری از بارداری (OCP) روش موثری در کنترل جمعیت می باشند. طبق برخی بررسی های انجام گرفته مصرف OCP به مدت بیش از ۱ سال خطر دیسپلازی و کارسینوم در جای سرویکس را افزایش می دهد.

همچنین خطر سرطان مهاجم سرویکس بعد از ۵ سال مصرف مداوم ممکن است افزایش یافته و بعد از ۱۰ سال مصرف به ۲ برابر برسد. با وجود این نتایج حاصله در این زمینه قطعی نیست. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی ضایعات داخل اپی تلیومی سنگفرشی سرویکس در مصرف کنندگان بیش از ۵ سال OCP و مقایسه آن با غیر مصرف کنندگان می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه مقطعی روی ۵۰۰ زن ۵۰-۳۰ ساله انجام شده است. با مراجعه به پایگاه های تحقیقات جمعیتی شهرستان ارومیه ۲۵۰ نفر از افراد تحت پوشش با مصرف بیش از ۵ سال OCP به عنوان گروه مواجهه و ۲۵۰ نفر غیر مصرف کننده یا با مصرف کمتر از ۱ سال OCP، به عنوان گروه شاهد (غیرمواجهه) انتخاب شدند. بعد از تکمیل پرسشنامه، نمونه سیتولوژی سرویکس از تمام افراد فوق اخذ شد و بر اساس سیستم بتسدا (Be-thesda) گزارش شد. نتایج با استفاده از آزمون های آماری کای اسکوئر و لوجستیک رگرسیون مورد آنالیز قرار گرفت.

نتایج: در گروه مواجهه ۲/۸ درصد ASCUS و ۰/۸ درصد LSIL گزارش شد. در گروه شاهد ۲/۸ % ASCUS گزارش شد که با توجه به P> ۰/۰۵ ارتباط معنی دار به دست نیامد. در بین متغیرهای مورد مطالعه، ارتباط آماری معنی دار بین افزایش سیتولوژی غیر طبیعی سرویکس، با افزایش سن و مصرف فعلی در گروه مواجهه مشاهده شد.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به عدم حصول رابطه آماری معنی دار بین مصرف طولانی مدت OCP با ضایعات داخل اپی تلیومی سنگفرشی سرویکس، مصرف این دارو به عنوان روش موثری برای پیشگیری از بارداری بدون ایجاد واهمه از عواض نئوپلاستیک سرویکس توصیه می شود. با این حال مطالعات گسترده مورد شاهدی جهت ارزیابی دقیق تر مصرف طولانی مدت OCP با ضایعات داخل اپی تلیومی سنگفرشی سرویکس به ویژه در مصرف کنندگان اخیر توصیه می شود.

گل واژگان: قرص های خوراکی جلوگیری از حاملگی، ضایعات داخل اپی تلیومی سنگفرشی سرویکس، سیستم بتسدا، مصرف طولانی مدت

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم شماره اول، ص۳۶۰-۳۵۶، بهار ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: ارومیه – گروه بیماری های زنان و مامائی، بیمارستان شهید مطهری- دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دکتر افسانه امیرآبی تلفن ۰۹۱۴۱۴۱۶۸۴۶

E- mail: amirabi@ umsu.ac.ir

[۱] استادیار گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

[۲] استادیار گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[۳] استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[۴] دانشیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[۵] متخصص زنان و زایمان

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

مقدمه

سرطان مهاجم سرویکس در کشورهای پیشرفته به علت استفاده وسیع از روش های غربالگری چندان شایع نیست. در آن دسته از کشورهای جهان سوم که فاقد برنامه های غربالگری هستند، کارسینوم سرویکس یکی از دلایل مهم مرگ و میر محسوب می شود (۱).

برخی عوامل مرتبط با افزایش خطر نئوپلازی سرویکس عبارتند از:

تعداد شرکای جنسی، سن کم در اولین نزدیکی جنسی (سن کمتر از ۱۶ سال)، فقر اجتماعی – اقتصادی، سیگاری بودن، سن کم در اولین حاملگی، ضعف سیستم ایمنی، پاریتی بالا و عفونت HPV[1]. اخیراً گزارش شده است که مصرف قرص های خوراکی ترکیبی پیشگیری از بارداری OCP[2] به مدت طولانی نیز ریسک نئوپلازی سرویکس را افزایش می دهد (۳ و۲). مطالعات نشان می دهند که با مصرف OCP به مدت بیش از ۱ سال خطر دیسپلازی و کارسینوم در جای سرویکس (اینساتیو) افزایش می یابند. خطر سرطان مهاجم سرویکس ۵ سال بعد از مصرف ممکن است افزایش یافته و بعد از ۱۰ سال مصرف به دو برابر برسد (۴). همچنین IUD[3] نیز با ایجاد تغییرات رژنراتیو ترمیمی به عنوان یک عامل بروز تغییرات داخل اپی تلیومی گزارش شده است (۵). روش های سدی در مقابل نئوپلازی سرویکس اثر محافظتی دارند (۶). در یک مطالعه در لوس آنجلس خطر نسبی دنوکارسینوم سرویکس بعد از ۱۲ سال مصرف OCP از ۲/۱به ۴/۴ افزایش یافت (۴). خوشبختانه داروهای OCP تغییرات غیر طبیعی سرویکس را پنهان نمی کند (۷). هنوز مشخص نشده که آیا ارتباط بین خطر ضایعات پیش تهاجمی سرویکس و مصرف OCP بیش از ۵ سال نشانه نوعی رابطه سببی است یا خیر. به عنوان مثال مصرف کنندگان OCP از مزایای روش های سدی یا اسپرم کش در جلوگیری از آلودگی با HPV محافظت نمی شوند و از نظر سرطان سرویکس به دفعات بیشتری مورد غربالگری قرار می گیرند (۸). در ضمن شاید مصرف کنندگان OCP در سنین کمتری روابط جنسی را آغاز می کنند که این مسئله احتمال ابتلا به HPV را افزایش می دهد و این ویروس مهم ترین عامل خطر برای ابتلای سرویکس است (۱). با توجه به اینکه OCP در کنترل رشد جمعیت بسیار موثر بوده و در ضمن فواید دیگری از جمله پیشگیری از سرطان رحم، سرطان تخمدان، کاهش آنمی فقرآهن، افزایش تراکم استخوانی و ... دارد (۴). لذا این مطالعه به منظور بررسی فراوانی ضایعات داخل اپی تلیومی سنگفرشی سرویکس به تفکیک آن در مصرف کنندگان بیش از ۵ سال OCP و مقایسه آن با گروه شاهد انجام گرفت.

مواد و روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی – توصیفی در طی شش ماهه دوم سال ۱۳۸۳ در شهرستان ارومیه انجام گرفت. با مراجعه به پایگاه های تحقیقات جمعیتی شهرستان ارومیه (مجموعاً ۸ پایگاه) از افراد تحت پوشش، ۲۵۰ خانم ۵۰-۳۰ ساله با سابقه مصرف بیش از ۵ سال OCP انتخاب شده (گروه مواجهه) و به مرکز تحقیقات دعوت گردیدند. به ازاء هر نفر از گروه مواجهه فوق یک نفر از خانم های تحت پوشش که از روش های With drawal یا توبکتومی استفاده می کردند و فاقد سابقه مصرف OCP بیش از یکسال بودند انتخاب و دعوت گردیدند (گروه شاهد). افراد هر دو گروه به طور متوالی از روی لیست حروف الفبایی تا رسیدن به حد نصاب، انتخاب شده بودند.

افرادی که دارای مشخصات زیر بودند وارد مطالعه نشدند:

استفاده ازIUD، سابقه بیماری دیسپلاستیک شناخته شده سرویکس، سابقه رادیوتراپی یا شیمی درمانی، بیماری ایمونوساپرسیو آشکار و سابقه درمان کرایوتراپی یاکوتریزاسیون سرویکس در طی ۵ سال اخیر.

با اخذ شرح حال و مصاحبه حضوری از افراد مورد مطالعه پرسشنامه ها تکمیل گردید. سپس نمونه سیتولوژی سرویکس توسط دو نفر کارشناس دوره دیده با روش یکسان و با استفاده از سیتوبراش و اسپاچولای پلاستیکی شرکت Medscand سوئد:(Cytobrush plus GT (Genetle Touch Tip به صورت یک سوکور اخذ گردید. کلیه نمونه ها در یک مرکز و توسط پاتولوژیست واحد مطالعه گردید.

حساسیت روش به کار رفته برای تشخیص ضایعات پیش ساز سرطان سرویکس ۶۰-۵۰% می باشد (۶، ۱). در این مطالعه از سیستم بتسدا برای گزارش نتایج سیتولوژی سرویکس استفاده گردید. نتایج غیر طبیعی سیتولوژی سرویکس در دو گروه مواجهه و شاهد مقایسه شد و با استفاده از آزمون های آماری کای اسکوئر Chi- square و لوجستیک رگرسیون Logistic regression معنی دار بودن یا نبودن تفاوت بین دو گروه مشخص گردید.

نتایج

میانگین سنی در گروه های مواجهه و غیر مواجهه به ترتیب **۵/۴ ± ۳۶/۵۸** سال و **۶ ± ۳۶/۶۹** سال بود. درصد فراوانی ضایعات داخل اپی تلیالی سنگفرشی سرویکس در گروه

[1] HPV : Human Papilloma virus
[2] OCP : Oral Contraceptive Pill
[3] IUD : Intrauterine device

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

مصرف کننده OCP، ۹ نفر (۳/۶%) و در گروه غیر مواجهه، ۷ نفر (۲/۸%) بود که با استفاده از آزمون کای اسکوئر تفاوت معنی دار مشاهده نگردید. odds Ratio =۱/۴ و P> ۰/۰۵ (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی نتایج سیتولوژی بر حسب گروه ها

نتایج سیتولوژی / گروههای مطالعه	نرمال		ASCUS		LSIL	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
مواجهه	۲۴۱	۹۶/۴	۷	۲/۸	۲	۰/۸
غیر مواجهه	۲۴۳	۹۷/۲	۷	۲/۸		
مجموع	۴۸۴	۹۶/۸	۱۴	۲/۸	۲	۰/۴

P> 0/05

برای بررسی تاثیر سن در نتایج سیتولوژی افراد هر گروه به دو رده سنی ۴۰ سال یا بالاتر و زیر ۴۰ سال تقسیم شدند. در افراد بالای ۴۰ سال گروه مصرف کننده OCP ۵۷ مورد (۹۱/۹%) سیتولوژی طبیعی و ۵ مورد (۸/۱ %) سیتولوژی غیر طبیعی گزارش شد. طبق آزمون کای اسکوئر تفاوت معنی دار بین سن بالای ۴۰ سال و درصد فراوانی سیتولوژی غیر طبیعی مشاهده گردید (P< ۰/۰۵)، (جدول شماره ۲). در بررسی گروه شاهد از نظر اثر افزایش سن روی سیتولوژی غیرطبیعی سرویکس ارتباط آماری معنی دار به دست نیامد. از نظر تاثیر پاریتی، مصرف سیگار، دفعات ازدواج، ازدواج در سن کمتر از ۱۷ سال و مصرف متناوب یا متوالی OCP بر روی سیتولوژی غیر طبیعی سرویکس در هیچ یک از دو گروه تفاوت آماری معنی دار به دست نیامد (P> ۰/۰۵).

جدول شماره ۲: فراوانی مطلق و نسبی نتایج سیتولوژی بر حسب گروه سنی Exposure

گروههای سنی / نتایج سیتولوژی	کمتر از ۴۰ سال		بیش از ۴۰ سال	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
طبیعی	۱۸۴	۷۶/۳	۵۷	۲۳/۷
غیر طبیعی	۴	۴۴/۴	۵	۵۵/۶
مجموع	۱۸۸	۷۵/۲	۶۲	۲۴/۸

P> 0/05

در بین ۲۵۰ نفر گروه مصرف کننده OCP، ۵۷ نفر (۲۲/۸%) مصرف کننده قبلی OCP و ۱۹۳ نفر (۷۷/۲%) مصرف کننده فعلی بودند که تمام ۹ مورد سیتولوژی غیر طبیعی مربوط به گروه مصرف فعلیOCP بود و بین مصرف فعلی OCP و سیتولوژی غیر طبیعی ارتباط معنی دار مشاهده گردید (P<۰/۰۵). در این بررسی، بین متغیر استفاده طولانی مدت OCP و ضایعات سیتولوژیک سرویکس با استفاده از آزمون Logistic regression ارتباط معنی دار وجود ندارد. با این حال، ارتباط متغیر گروه سنی بالای ۴۰ سال با ضایعات داخل اپی تلیالی سرویکس معنی دار بود که ضریب بتا در معادله خط ۰/۱۳ بود و آنتی لگاریتم ضریب بتا برابر ۱/۱۳۹ بود که برابر با odd's Ratio متغیر مربوطه می باشد. به عبارتی احتمال

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

وجود ضایعه سرویکس با افزایش سن افزایش خواهد یافت. علاوه بر متغیر گروه سنی ارتباط متغیر مصرف فعلی با سیتولوژی غیر طبیعی نیز معنی دار بود (P<۰/۰۵).

بحث

در این مطالعه ۲۵۰ خانم مصرف کننده طولانی مدت OCP و ۲۵۰ نفر دیگر که روش پیشگیری آنها توبکتومی یا With drawal بود در رده سنی ۵۰-۳۰ سال مورد بررسی سیتولوژی سرویکس قرار گرفتند بین دو گروه از نظر متغیرهای مداخله گر اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت. شیوع سیتولوژی غیر طبیعی سرویکس در جمعیت با ریسک پائین ۶-۵ درصد گزارش شده است (۶). در مطالعه مشابه ASCUS در قبل از منوپوز در ۹% مصرف کنندگان طولانی مدت OCP و ۴% غیر مصرف کنندگان گزارش شده است (۹). در مطالعه حاضر درصد فراوانی سیتولوژی غیر طبیعی ۳/۶ % در گروه مواجهه و ۲/۸ % در گروه غیر مواجهه گزارش شد که تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر سیتولوژی غیر طبیعی وجود ندارد. این نتیجه مشابه بررسی انجام گرفته توسط Miller در آمریکا است که رابطه سببی بین مصرف طولانی مدت OCP و تغییر سیتولوژی سرویکس، پیدا نکرده است (۱۰)، ولی در مطالعه گسترده ای که در آفریقای جنوبی انجام گرفته خطر سرطان سرویکس در مصرف طولانی مدت OCP (بیش از ۵ سال) بیش از ۲ برابر افزایش یافته بود (۱۱). البته این افزایش ریسک، فقط در کسانی که عفونت HPV در سرویکس داشتند صدق می نماید. در مطالعه Green در دانشگاه آکسفورد (انگلستان)، ریسک سرطان سرویکس قویاً با تعداد شرکای جنسی ارتباط داشته است این ریسک با افزایش زمان مصرف OCP افزایش یافته که بیشتر در موارد مصرف فعلی بوده است (۱۲). همچنین SCC[1] سرویکس با پاریتی بالا ارتباط داشته و با مصرف سیگار دو برابر شده است (۱۲). در مطالعه حاضر نیز تمام موارد سیتولوژی غیر طبیعی، در گروه مواجهه مصرف کننده فعلی OCP بودند در این مطالعه ارتباط آماری معنی دار بین پاریتی بالا و مصرف سیگار با سیتولوژی غیر طبیعی به دست نیامد. ولی در مطالعه ای در بارسلون اسپانیا، مولتی پاریتی و مصرف سیگار در موارد مصرف طولانی مدت OCP تغییرات سرویکس را افزایش داده اند (۱۳). به نظر می رسد دوره زمانی مصرف سیگار و میزان مصرف آن در مطالعه حاضر بسیار پایین بوده است و شاید عدم ارتباط آماری معنی دار، مربوط به این مسأله باشد. در مطالعه ای در فرانسه (۱۴) نیز ریسک نسبی سرطان سرویکس با افزایش زمان استفاده از OCP افزایش یافته است و از ۱/۱ در مصرف کمتر از ۵ سال به ۲/۲ در مصرف ۱۰ سال و بیشتر افزایش یافته است. در مطالعه حاضر با بررسی ۵۰۰ نفر فوق، هیچ موردی از سرطان سرویکس مشاهده نگردید.

مطلب قابل بحث در این مطالعه میزان پایین تغییرات سیتولوژی سرویکس در جامعه مورد مطالعه ما می باشد که علت احتمالی آن می تواند مربوط به نبودن مولتی پارتنری و روابط جنسی ناهنجار و درصد بسیار پایین مصرف سیگار باشد.

با این حال، قابل ذکر است که در مطالعه حاضر مصرف طولانی مدت فعلی OCP در سنین بالاتر از ۴۰ سال منجر به افزایش معنی دار سیتولوژی غیر طبیعی می گردد که لزوم بازنگری و بررسی دقیق تر با مطالعات مورد – شاهدی[2]، را برای اطمینان خاطر از سلامت تجویز مصرف دراز مدت OCP در زنان بالای ۴۰ سال الزامی می کند.

در این مطالعه محدودیت بررسی، از نظر تشخیص دقیق HPV بود که در اکثر مطالعات HPV بررسی شده بود و ارتباط آن با تغییرات غیر طبیعی سرویکس مشخص شده است ولی در مطالعه ما HPV به دلیل محدودیت امکانات آزمایشگاهی بررسی نشده است از طرف دیگر کویلوسیتوز که نشانه احتمالی از وجود HPV است در هیچ یک از نمونه ها گزارش نشده است که می تواند روشنگر پایین بودن HPV و در نتیجه پایین بودن سیتولوژی غیر طبیعی در جامعه ما باشد (۱۵ و ۱) در ضمن جمعیت مورد مطالعه در این بررسی با توجه به احتمال شیوع ۶-۵ درصد سیتولوژی غیر طبیعی ۵۰۰ نفر بوده است که احتمال می رود با توجه به فراوانی ۳/۶%-۲/۸ % اگر بررسی در جامعه وسیع تر یا به صورت مورد - شاهدی انجام شود، نتایج از درجه اطمینان بالاتری برخوردار شود. لازم به ذکر است که جهت رعایت ملاحظات اخلاقی تمام موارد سیتولوژی غیر طبیعی جهت انجام کولپوسکوپی و بیوپسی سرویکس به درمانگاه زنان ارجاع شدند.

نتیجه گیری

از آنجا که OCP روش موثری در پیشگیری از بارداری بوده و فواید دیگری نیز دارد، مطالعه حاضر با توجه به تمام یافته های فوق و با توجه به اثرات سودمند و مثبت OCP معتقد به مصرف دراز مدت آن در خانم ها بدون واهمه از افزایش خطر ضایعات دیس پلاستیک سرویکس می باشد، با این حال، در مورد افراد بالای ۴۰ سال و در کلیه افراد، که ریسک خطر بالاتری دارند لازم است که محدودیت و کنترل بیشتری اعمال گردد.

[1] IUD: Intrauterine device

[2] Case – Control

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

References

01. Berek JS. Novak's Gynecology.13th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. P. 257, 471-480.
02. Your health group ltd. Cervical dysplasia. 2003 [cited 2004 June 5]. Available from URL: http://www.yourhealth.com.
03. Kahlenborn C. Oral controceprives and cervical cancer. Life issues 2000 [cited 2004 Aug. 4] Available from URL: http://www.Lifeissues.net/Writers/kah/kah_17chapt13oral contra.html.
04. Speroff, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 895-896, 918.
05. Shingleton HM, Fowler JR WC, Jordan JA, Lawrence WD. Gynecologic oncology, current diagnosis and treatment. London: Saunders; 1996. P.14.
06. Rock JA, Jones HW. Telinde's operative gynecology. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. P. 1351-1359.
07. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy principles and practice. Philadelphia: Saunders; 2002. P. 16-17.
08. Gary Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 22nd Ed. New York: Mc Graw Hill; 2005:732.
09. Morrison C, Prokorym P, Piquero C, Wakley PE Jr, Nuovo GJ. Oral contraceptive pills are associated with artifacts in thin-prep pap smears that mimic lowgrade squamous intraepithelial lesions. Cancer 2003; 99 (2): 75-82.
10. Miller K, Blumenthal P, Blanchard K. Oral contraceptives and cervical cancer: Critique of a recent review. Contracept 2004; 69 (5): 347-351.
11. Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2004, 16(1): 27-9.
12. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetlands, Beral V, Chilvers C, Crossley B, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National case–control study of cervical cancer. Br Cancer 2003; 89 (11): 2078-86.
13. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus Carcinogenesis- role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; (31): 20-8.
14. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. Lancet 2003; 361(9364): 1159-67.
15. Koss LG, Gompel C. Introduction to gynecologic cytopathology with histologic and clinical correlations. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. P. 97.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]