

مقایسه اثر دو رژیم هورمون درمانی در زنان منوپوز بر لیپیدها و فعالیت فاکتورهای انعقادی فیبرینوژن، VII، VIII و IX

صدیقه عسگری*^۱، اکرم پورشمس^۲، سیما ذوالفقاری^۳، معصومه صادقی^۴، غلامعلی نادری^۵، نازیلا عسگری^۶، مریم فاضلی^۷

چکیده

مقدمه: در مسیر خارجی انعقاد یا مسیر وابسته به فاکتور بافتی، کمپلکسی بین فاکتور VII، کلسیم و فاکتور بافتی که یک لیپوپروتئین در غشاء سلولی است و پس از آسیب سلولی در معرض تماس قرار می‌گیرد، تشکیل می‌شود. فاکتور VII برای فعالیت بیولوژیک خود نیاز به کلسیم و ویتامین K دارد. افزایش سطح سرمی و فعالیت فاکتورهای انعقادی VII، VIII و IX، باعث پیدایش بیماری‌های عروق کرونر می‌شود. استروژن بعد از یائسگی با اصلاح چربی‌های خون، خطر ابتلا به بیماری‌های عروق کرونر را کاهش می‌دهد. اما اثر استروژن بر سایر عوامل زمینه‌ساز استعداد به بیماری عروق کرونر از جمله سیستم انعقادی به خوبی شناخته نشده است. هدف این مطالعه بررسی اثر رژیم‌های هورمون درمانی خوراکی بر فیبرینوژن و فاکتورهای انعقادی می‌باشد.

روشها: ۶۰ زن منوپوز هسیتوکتومی شده بطور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. در یک گروه استروژن کونژوگه ۰/۶۲۵mg/d و در گروه دیگر استروژن کونژوگه ۰/۶۲۵mg/d و ۲/۵mg/d مدروکسی پروژسترون دریافت نمودند. قبل و سه ماه پس از هورمون درمانی، سطح سرمی فیبرینوژن، فعالیت فاکتورهای انعقادی VII، VIII و IX و سطح سرمی چربی‌های خون اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در گروهی که استروژن دریافت نمودند، میانگین فعالیت فاکتور VII، سه ماه پس از هورمون درمانی، افزایش معنی‌داری نسبت به قبل از هورمون درمانی پیدا نمود ($p < 0/05$). میانگین فعالیت فاکتورهای انعقادی VIII و IX و میانگین سطح سرمی فیبرینوژن قبل و سه ماه پس از هورمون درمانی، با استروژن \pm مدروکسی پروژسترون تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0/05$). در هر دو گروه بعد از مصرف هورمون، سطح سرمی کلسترول و LDL - C کاهش و HDL - C افزایش معنی‌داری دارد ($p > 0/000$)، اما میزان تری‌گلیسرید در گروه استروژن بدون پروژسترون افزایش پیدا کرد.

۱- Ph.D فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق

۲- فوق تخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- کلینیکال پاتولوژیست، سازمان انتقال خون تهران

۴- متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق

۵- Ph.D بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق

۶- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، کارشناس مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی

۷- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

* **نشانی:** اصفهان، میدان جمهوری اسلامی، خیابان خرم، مرکز درمانی تحقیقاتی صدیقه طاهره^(س)، صندوق پستی: ۸۱۴۶۵-۱۱۴۸

تلفن: ۳۳۵۹۶۹۶ و ۳۳۵۹۷۹۷-۰۳۱۱؛ نمابر: ۳۳۷۳۴۳۵-۰۳۱۱؛ پست الکترونیک: crc@mui.ac.ir

نتیجه گیری: افزایش معنی دار فعالیت فاکتور VII با افزایش معنی دار تری گلیسرید سرم در دریافت کنندگان استروژن در این مطالعه قابل توجه است. این مطالعه نشان می دهد که هورمون درمانی با روش به کار برده شده تغییر معنی داری در میانگین فیبرینوژن سرم و فعالیت فاکتور VIII و IX ایجاد نمی کند. این یافته ممکن است، به طور واقعی یا ناشی از محدود بودن تعداد نمونه ها با توجه به وسیع بودن محدوده طبیعی فعالیت فاکتورهای انعقادی و فیبرینوژن سرم باشد که با انجام مطالعات طولانی تر و با تعداد نمونه بیشتر قابل بررسی می باشد.

واژگان کلیدی: فاکتورهای انعقادی خون، هورمون درمانی، فاکتور VII، فاکتور VIII، فاکتور IX فیبرینوژن سرم

مقدمه

مطالعات اپیدمیولوژی ابتدایی نشان داده که روش درمان هورمون جایگزینی (HRT) در زنان منوپوز استروژن (ERT) یا استروژن/مدروکسی پروژسترون (E+P/RT) خطر بیماری های عروق کرونری (CHD) را در کاهش می دهد [۱]. هورمون استروژن در زنان یائسه اثر محافظتی در برابر پیدایش بیماری های عروق کرونر دارد [۲]. استروژن با کاهش کلسترول LDL و افزایش کلسترول HDL [۳]، کاهش انقباض عروق کرونر [۴]، کاهش هیپرپلازی اندوتلیال عروق کرونر [۵]، تأثیر بر فاکتورهای انعقادی [۶] خطر پیدایش بیماری های عروق کرونر را کاهش می دهد. افزایش فاکتورهای انعقادی یکی از دلایل مهم پیدایش سکنه های قلبی می باشد و به خاطر اهمیتی که تشکیل لخته خونی برای ایجاد سندرم های حاد ایسکمیک قلب دارد، مطالعات بر روی عوامل تسریع کننده یا بازدارنده در ایجاد ترومبوس عروقی از اهمیت فزاینده ای برخوردار شده است [۷].

در یک مطالعه نشان داده شده است که مصرف جلدی استرادیول با دوز ۵۰ میکروگرم روزانه همراه با ۱۰ میلی گرم مدروکسی پروژسترون خوراکی به مدت ۱۰ روز در هر ماه، پس از یک دوره شش ماهه منجر به کاهش سطح سرمی فاکتورهای VII و VIII انعقادی می شود [۱۲].

مهمترین دلیل استفاده از ترکیبات پروژسترونی در هورمون درمانی زنان منوپوز، پیشگیری از پیدایش سرطان آندومتر رحم می باشد، اما استفاده توأم این دو هورمون اثرات و عوارض متعددی نیز دارد [۱۳].

با توجه به اهمیت فاکتورهای انعقادی و تأثیر آنها در روند ترومبوز، در این مطالعه تأثیر هورمون درمانی با استروژن کونژوگه خوراکی با یا بدون مدروکسی پروژسترون بر فعالیت فاکتورهای انعقادی فیبرینوژن، VII، VIII و IX بررسی شده است.

روشها

این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ زن منوپوز هیستریکتومی شده که در محدوده سنی ۶۰-۴۵ سال قرار داشتند، انجام گرفت. زنان مورد مطالعه، از مراجعه کنندگان به درمانگاه هورمون درمانی مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان بودند. تعیین سن منوپوز براساس: الف- زمان انجام *Bilateral oophorectomy* و هیستریکتومی ب- سن در زمان پیدایش گرگرفتگی در کسانی که فقط هیستریکتومی شده بودند در هر ۶ ماه یکبار پی گیری ج- در کسانی که از علامت گرگرفتگی شاکی نبودند داشتن سطح *Follicular Stimulation Hormone (FSH)* بیشتر از ۳۰ واحد در لیتر.

فاکتور شماره VII، یک فاکتور وابسته به ویتامین K است و در کبد ساخته می شود به عنوان پیش آنزیم عمل می کند. فاکتور VIII به عنوان کوفاکتور و چسبیدن پلاکت ها به هم و فعال شدن آبشار انعقادی کمک می کند.

افزایش سطح سرمی و فعالیت فاکتورهای انعقادی VIII، VII و IX در ارتباط با پیدایش بیماری های عروق کرونر می باشد [۸ و ۹]. بعد از منوپوز سطح سرمی و فعالیت فاکتور VII مستقل از بالا رفتن سن افزایش می یابد [۱۰]. افزایش سن در بالا رفتن سطح سرمی فاکتورهای VII، VIII و IX مداخله می کند [۶]. همچنین فاکتور VII با سن، تغییرات هورمونی، بارداری، منوپوز، HRT افزایش می یابد [۱۱].

($p=0/000$) اما استروژن درمانی به تنهایی و یا با پروژسترون تغییری در فعالیت فاکتورهای انعقادی VIII، IX و سطح سرمی فیبرینوژن ایجاد ننموده است ($p>0/05$) (جدول ۱) و نیز میزان تری گلیسرید در گروه الف بیشترین افزایش را پیدا کرد ولی میزان آن در گروه ب تغییر معنی داری پیدا نکرده است ($p=0/230$).

در هر دو گروه الف و ب کاهش معنی داری در سطح سرمی کلسترول و LDL-کلسترول و افزایش معنی داری در سطح سرمی HDL-کلسترول ایجاد شده است ($p=0/000$) (جدول ۲).

بحث

در مطالعات متعددی اثر هورمون درمانی (استروژن درمانی یا بدون پروژسترون) بر چربیهای خون مورد بررسی قرار گرفته است [۱۰ و ۱۴]. این مطالعات نشان می دهد، هورمون درمانی خوراکی (استروژن با یا بدون پروژسترون) باعث کاهش معنی دار کلسترول و LDL-کلسترول می شود و HDL-کلسترول و تری گلیسرید را افزایش می دهد [۱۴]. در بررسی ما نیز هورمون درمانی در گروه الف و ب، کاهش معنی داری در سطح سرمی کلسترول و LDL-کلسترول ایجاد نمود ($p=0/000$). همچنین هورمون درمانی در گروه الف و ب افزایش معنی داری در سطح سرمی HDL-کلسترول ایجاد نمود ($p=0/000$). در این بررسی سطح تری گلیسرید فقط در هورمون درمانی گروه الف، افزایش معنی داری ($p=0/000$) پیدا نمود، اما در گروه ب، تفاوت معنی داری در سطح سرمی تری گلیسرید مشاهده نشد ($p=0/230$).

معیارهای خروج از مطالعه: داشتن سابقه دیابت یا دو بار قندخون ناشتای مساوی یا بیشتر از ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر، بیماری شناخته شده عروق کرونر (سکته قلبی - آنژین قلبی پایدار و ناپایدار - آنژیوگرافی مثبت عروق کرونر)، سابقه ترومبولیت حاد، التهاب حاد کیسه صفرا، مصرف وارفارین، سرطان پستان و خونریزی واژینال.

زنان منوپوز دارای معیار ورود به مطالعه به طور تصادفی در دو گروه الف و ب قرار گرفتند. گروه الف (۳۰ نفر) سه ماه Conjugated estrogen یک قرص ۰/۶۲۵mg شبها موقع خواب دریافت نمودند. ۳۰ زن منوپوزی که در گروه ب قرار گرفتند، Conjugated estrogen یک قرص ۰/۶۲۵ mg همراه با ۲/۵mg قرص مدروکسی پروژسترون به مدت ۳ ماه هر شب موقع خواب دریافت نمودند. قبل و سه ماه پس از هورمون درمانی، در حالت ۱۲ ساعت ناشتا آزمایش خون برای اندازه گیری تری گلیسرید، کلسترول LDL، کلسترول HDL و کلسترول تام به عمل آمد. فعالیت فاکتورهای انعقادی VII، VIII، IX با استفاده از کیت Diagnostica Stago و میزان فیبرینوژن با استفاده از فیرومتر Cascade - 4 در آزمایشگاه بانک خون استان اصفهان اندازه گیری شد. اطلاعات مربوط به افراد شامل سن، قد، وزن و جواب آزمایشها قبل و بعد از هورمون درمانی با کد فیشهای مربوطه ثبت کامپیوتری شد و با استفاده از آزمون آماری t.test اهداف پژوهش مورد بررسی قرار گرفته شد.

یافته ها

مطالعه بر روی این دو گروه نشان داد که فعالیت فاکتور انعقادی VII در گروه الف افزایش پیدا کرده است

جدول ۱- مقایسه فیبرینوژن و فعالیت فاکتورهای انعقادی قبل و بعد از هورمون درمانی در گروه الف و ب.

| | فیبرینوژن (mg/dl) | | فاکتور VII (%) | | فاکتور VIII (%) | | فاکتور IX (%) | |
|----------|-------------------|--------------|----------------|--------------|-----------------|--------------|---------------|-------------|
| | قبل | بعد | قبل | بعد | قبل | بعد | قبل | بعد |
| گروه الف | ۲۴۳/۰۲±۵۰/۷۷ | ۲۴۱/۱۷±۴۸/۹۷ | ۱۲۰/۹۹±۳۰/۴۱ | ۱۳۶/۲±۴۲/۰۹ | ۱۲۹/۵۲±۴۰/۷۱ | ۱۲۷/۸۳±۳۹/۴۲ | ۹۴/۸۱±۱۷/۳ | ۹۵/۶۲±۱۶/۸۶ |
| گروه ب | ۲۳۹/۴±۴۸/۸ | ۲۳۶/۵۹±۴۷/۵۳ | ۱۱۹/۸۷±۳۲/۵۶ | ۱۲۱/۶۳±۲۹/۹۸ | ۱۲۶/۳۴±۴۱/۳ | ۱۲۴/۶۸±۳۹/۷۵ | ۹۶/۷۳±۲۱/۲ | ۹۸/۲۳±۲۲/۳۲ |

جدول ۲- مقایسه میزان چربیهای سرم قبل و بعد از هورمون درمانی در گروه الف و ب.

| گروه | تری گلیسرید (mg/dl) | | کلسترول کل (mg/dl) | | LDL (mg/dl) | | HDL (mg/dl) | |
|----------|---------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| | قبل | بعد | قبل | بعد | قبل | بعد | قبل | بعد |
| گروه الف | ۲۴۱/۵±۷۲/۶۳ | ۲۷۹/۴۶±۶۹/۲۶ | ۲۲۵/۱۷±۴۰/۴۵ | ۲۱۳/۲۱±۳۹/۴۸ | ۱۴۳/۱۷±۳۵/۴۲ | ۱۳۲/۴۵±۳۲/۵۱ | ۴۸/۰۶±۵/۶۷ | ۵۶/۲۳±۴/۳۴ |
| گروه ب | ۲۵۶/۶۷±۸۶/۰۲ | ۲۵۷/۲۸±۸۴/۲۷ | ۲۲۸/۲۳±۳۸/۶۹ | ۲۲۱/۴۶±۴۱/۵۷ | ۱۴۵/۱۴±۳۲/۴۷ | ۱۳۶/۳۹±۴۱/۵۶ | ۴۹/۰۲±۹/۲۱ | ۵۳/۱۸±۱۰/۴۸ |

با پروژسترون ۱۴ روز در هر ماه + micronised estradiol ۲mg/d به مدت ۳ ماه قرار گرفتند [۱۳]. پس از سه ماه تغییر معنی داری در فاکتور فعال VII در هیچ یک از گروه‌ها دیده نشد [۱۳]. دوزهای مختلف استروژن کونژوگه (۱/۲۵mg/d)، (۰/۶mg/d) یا (۰/۳mg/d) به مدت ۶ ماه در گروه‌های همگن ۱۲ نفری زنان منوپوز استفاده شد. دوز (۰/۳mg/d) فعالیت فاکتور VII را پس از ۶ ماه افزایش نداد، اما دوزهای (۰/۶mg/d) و بالاتر فعالیت فاکتور VII را افزایش داد [۹]. در مطالعه دیگری که از ترکیبات طولانی اثر استروژن بر روی ۴۵ زن یائسه انجام شده بعد از ۷۰ روز میزان فعالیت فاکتور VII افزایش یافت اما درمان با پروژسترون بر فعالیت این فاکتور تأثیری نداشت [۱۶]. بنابراین بر اساس نتایج این مطالعه از آنجایی که مصرف هورمون در زنان یائسه باعث افزایش فعالیت فاکتورهای انعقادی می‌شود، مصرف آن می‌تواند بالقوه خطرات ترومبوز عروقی مانند سکنه‌های قلبی و مغزی را به دنبال داشته باشد. بنابراین مطالعات در سطح گسترده‌تر و با ترکیبات جدید استروژن و پروژسترون بایستی انجام شود تا نتایج طولانی‌تر درمان و یا اثر بر سیستم‌های فیبرینولیتیک که می‌تواند ترومبوز را خنثی نماید، بررسی نماییم.

سایر مطالعات نشان می‌دهد که استروژن درمانی به تنهایی سطح سرمی تری گلیسرید را به طور معنی داری بیشتر از هورمون درمانی با استروژن و پروژسترون بالا می‌برد [۱۴]. رژیم‌های مختلف هورمون درمانی و طریقه مصرف آن (خوراکی یا جلدی)، اثرات متفاوتی را بر چربی‌های خون ایجاد می‌کند [۳]. انتظار می‌رود که رژیم‌ها و دوزهای مختلف هورمون درمانی اثرات متفاوتی بر فعالیت فاکتورهای انعقادی و فیبرینوژن ایجاد کند. بر همین اساس جستجو برای دست‌یابی به مطالعات مشابه ما از نظر رژیم هورمون درمانی انجام شد، اما مطالعه کامل مشابهی یافت نشد. در یک مطالعه، ۲۸ زن منوپوز هیستروکتومی شده، ۱۶ هفته تحت هورمون درمانی با ۱۷- بتا استرادیول جلدی (۵۰µg/24h) قرار گرفتند. فعالیت فاکتور VIII انعقادی در پایان مطالعه کاهش یافته بود [۱۵]. مصرف جلدی روزانه ۵۰ میکروگرم استرادیول همراه با ۱۰ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون خوراکی ۱۰ روز در هر ماه، پس از یک دوره ۶ ماهه، باعث کاهش سطح سرمی فاکتورهای VII و VIII انعقادی شد [۱۲]. ۱۶ زن منوپوز تحت هورمون درمانی با micronised estradiol 2mg/d و ۲۸ زن منوپوز تحت درمان

مآخذ

1. Barrett Conore E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 26s: 1861-67.
2. Grady D, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *ANN Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
3. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravinkar V, Sacks FM. Effect of postmenopausal estrogen replacement therapy on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196 -1204.
4. Steven E, et al. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89(7): 52-60.

5. Fischer GN, Cherin K, Swain MI. Increased synthesis of aortic collagen and elastin in experimental atherosclerosis: inhibition by contractive steroid. *Atherosclerosis* 1981; 39: 463- 67.
6. Lowe GDO, et al. Epidemiology of coagulation factor, inhibitor and activation. *British Journal of Hematology* 1997; 775-84.
7. Assman G, Cullen P, Heinich J, Schulte H. Haemostatic Variables in the prediction of coronary risk. *ISR J Med Sc.i* 1996(JUN); 32(6): 364-70.
8. Scarbin PY, et al. Population correlates of coagulation factor VII, importance of age, sex and menopausal status as determinants of activated factor VII. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996(Sep); 6(9): 1170-6.
9. Sehleyel W, et al. The effect of six months of treatment with a low-dose of coagulated estrogen in menopausal women. *Clin Endocrinol (oxf)* 1999; 51(5): 643-51.
10. Rijpkema AHM, Vander Sanden AA, Ruijs AHC. Effects of postmenopausal estrogen progesterone replacement therapy on serum lipids and lipoproteins: a review. *Maturitas* 1990; 12: 259-85.
11. Bladbjerg EM, Skouby SO, Andersen LF, Jespersen J. Effects of different progestin regimens in hormone replacement therapy on blood coagulation factor VII and tissue factor pathway inhibitor.
12. The writing group for estradiol clotting factor study. Effect on homeostasis of hormone replacement therapy with transdermal estradiol and oral sequential medroxy progesterone acetate. *Thromb Haemost* 1996(Mar): 75(3): 470-80.
13. Van Baal WM, et al. Impaired pro coagulant anticogulant balance during hormone replacement therapy: A randomized, placebo-controlled 12-week study. *Thromb Haemost* 2000 Jan; 83(1): 29-34.
14. Samsioe G. Lipid profiles in estrogen users. In: Sitruk ware R, Ution W, editions. *The menopause and hormonal replacement therapy*. New York; Marcel Dekker 1991. 181-200.
15. De Mitrio V, et al. Beneficial effects of postmenopausal hormone replacement therapy with transdermal estradiol on sensitivity to activated protein. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000 Mar; 11(2): 175.
16. Bladbjerg EM, Skouby SO, Andersen LF, Jespersen J. Effects of different progestin regimens in hormone replacement therapy on blood coagulation factor VII and tissue factor pathway inhibitor. *Human Reproduction* 2002; 17(12): 3235-41.