

## بررسی تأثیر مواجهه با قرص پیشگیری از بارداری با دوز کم بر سطوح هموسیستین و اکسید نیتریک در زنان سالم

علی دهقانی<sup>۱</sup>، زهرا مؤمنی<sup>۲\*</sup>، حسین فلاحزاده<sup>۳</sup>، مریم دافعی<sup>۴</sup>، سیدحسین حکمتی مقدم<sup>۵</sup>  
مهديه مجیبیان<sup>۶</sup>، حسین نوق<sup>۷</sup>

### چکیده

مقدمه: پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی یکی از اولویت‌های بهداشت عمومی است، از آنجایی که مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری در افزایش احتمال خطر بیماری‌های قلبی عروقی همچنان موجب نگرانی است و با توجه به مطالعات اندک در این خصوص هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر مواجهه با قرص ترکیبی پیشگیری از بارداری با دوز کم بر سطوح هموسیستین و اکسید نیتریک است.

روش بررسی: این مطالعه به صورت هم‌گروهی مرکب (گذشته‌نگر + آینده‌نگر) و با مشارکت ۱۰۰ خانم ۲۰-۳۵ سال با سیکل قاعدگی نرمال مراجعه کننده به مراکز بهداشتی یزد در سال ۱۳۹۴ انجام شد، خصوصیات دموگرافیک به صورت رودررو از طریق مصاحبه توسط محقق پرسیده شد و شاخص‌های آنتروپومتریک اندازه‌گیری و سطوح هموسیستین و اکسید نیتریک با آزمایش بر نمونه‌های خونی تعیین شد. سپس داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ و آزمون آماری t-test، کای اسکور و ANOVA تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: میانگین و انحراف معیار سطوح هموسیستین ( $3/848 \pm 2/357 \mu\text{mol/L}$ ) در گروه مواجهه در مقایسه با گروه غیرمواجهه ( $3/284 \pm 1/616 \mu\text{mol/L}$ ) و ( $p = 0/41$ ) و نیتریک اکسید در گروه مواجهه ( $181/360 \pm 90/44 \mu\text{M}$ ) در مقایسه با گروه غیرمواجهه ( $162/654 \pm 90/913 \mu\text{M}$ ) و ( $p = 0/29$ ) تفاوت آماری معنی‌داری نشان ندادند.

نتیجه‌گیری: مصرف قرص ترکیبی پیشگیری از بارداری با دوز کم در زنان سالم تغییری در سطوح هموسیستین و نیتریک اکسید، به عنوان عوامل خطر قابل اصلاح برای بیماران قلبی عروقی، ایجاد نکرد.

واژه‌های کلیدی: قرص خوراکی پیشگیری از بارداری، هموسیستین، نیتریک اکسید، مطالعه کوهورت

- ۱- استادیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد
- ۲- کارشناسی ارشد، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد
- ۳- استاد، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد
- ۴- استادیار گروه مامایی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد
- ۵- دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد
- ۶- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد
- ۷- دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۳۵-۳۷۲۵۸۷۷۰، دورنگار: ۰۳۵-۳۷۲۵۸۴۱۱، پست الکترونیکی: zmomeni547@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۹/۱۸

## مقدمه

قرص‌های ترکیبی پیشگیری از بارداری خوراکی (OCP, oral contraceptive pills) یکی از پر طرفدارترین روش‌های ضد بارداری (۱) و از مؤثرترین روش‌های تنظیم خانواده هستند (۲) که به دلیل سهولت استفاده و کارایی بالا ترجیح داده می‌شود (۳) و در جهان و ایران شایع‌ترین روش پیشگیری مورد استفاده هستند (۴). قرص‌های پیشگیری از بارداری اولیه حاوی دوزهای بالایی از اتینل استرادیول بودند و در مورد آن‌ها نگرانی‌های زیادی وجود داشت (۳) اما در طی سال‌ها بعد از پیدایش آن‌ها دوز استروژن و ترکیب پروژسترون را تغییر داده‌اند (۵). هم‌اکنون قرص ترکیبی پیشگیری از بارداری با دوز کم (LD, Low Dose) حاوی  $0.03 \text{ mg}$  Ethinyestradiol است (۶). می‌دانیم علیرغم تغییر فرمول قرص‌ها امروزه هنوز تمام عوارض جانبی آن کاملاً از بین نرفته است (۱). از زمان معرفی قرص‌های ضد بارداری استفاده از این قرص‌ها باعث افزایش خطر عوارض وریدی و شریانی می‌شده است (۷)، به طوری که طبق مطالعات اخیر مصرف OCP با خطر ابتلا به سکتة مغزی ایسکمیک و همچنین اختلال در مسیرهای ضد انعقاد خون همراه است و واکنش‌های قلبی عروقی و میکروآلبومینوری را افزایش می‌دهد بنابراین اثر OCPs در خطر بیماری‌های قلبی عروقی همچنان موجب نگرانی است (۸) اما در این که آیا قرص‌های ضد بارداری با دوز کم استروژن (Low Dose) می‌توانند عامل خطر باشد تردیدهایی وجود دارد (۹).

ریسک فاکتورهای ترومبوآمبولی وریدی به خوبی ثابت شده است اما ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی هنوز مورد بحث است، مطالعات اپیدمیولوژی افزایش خطر ابتلا به بیماری را در ارتباط با مصرف OCP در زنان با فشارخون بالا، سیگاری و یا میگردن نشان داده‌اند و در حال حاضر این موارد جز منع مصرف OCP بخصوص بعد از سن ۳۵ سالگی است با این حال این قرص‌ها هنوز هم به طور گسترده‌ای به زنان دیگر که سیگار نمی‌کشند، فشار خون بالا و میگردن ندارند تجویز می‌شود با این وجود باعث افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌شوند (۳).

بیماری‌های قلبی عروقی یک مسئله بهداشت عمومی با ابتلا و میرایی و بار اقتصادی قابل‌ملاحظه‌ای است بنابراین شناخت ریسک فاکتورهای آن یک اولویت بهداشتی است. چندین مطالعه اپیدمیولوژیکی نشان داده‌اند که سن بالا (۱۰)، چاقی، فشارخون بالا، دیابت (۱۱، ۱۰)، مصرف سیگار و کلسترول بالا (۱۱) عوامل خطری برای بیماری‌های قلبی می‌باشند و در دهه گذشته هیپرهموسیستئینمیا (غلظت بالای هموسیستئین پلاسما (۱۲) یکی از اصلی‌ترین ریسک فاکتورهای بیماری قلبی عروقی شناخته شده است (۱۳). افزایش  $5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  در غلظت هموسیستئین تام پلاسما موجب افزایش ۸۰-۶۰ درصد خطر بیماری عروق کرونر و ۵۰ درصد بیماری عروق مغزی می‌شود و با افزایش ۶ برابر خطر بیماری عروق محیطی مرتبط است (۱۴). هیپرهموسیستئینما چند فاکتوری است (۱۶)؛ عوامل مؤثر بر غلظت هموسیستئین تام پلاسما پیچیده است و شامل خصوصیات دموگرافیک (سن، جنس) (۱۵)، ژنتیک (یعنی جهش در سطح آنزیم‌های درگیر در متابولیسم HCY) (۱۶) و عوامل تغذیه‌ای (۱۸، ۱۹، ۳۰) و فاکتورهای اکتسابی شامل وضعیت سلامت و شیوه زندگی مانند ورزش، عادت به سیگار کشیدن و مصرف قهوه است (۱۰).

HCY (homocystein) یک اسید آمینه حاوی سولفور است که طی تشکیل اسید آمینه سیستئین از اسید آمینه ضروری متیونین به صورت یک محلول میانی به وجود می‌آید (۱۷، ۱۶). در مطالعه‌ای گزارش شده که HCY به واسطه اتواکسیدان مانع عملکرد طبیعی (Nitric oxide) NO و باعث عدم کارایی اندوتلیوم می‌شود (۱۸). NO در اندوتلیوم عروق از ال-آرژنین سنتز می‌شود (۱۹). چندین مطالعه نشان داده‌اند که HCY فراهم زیستی NO را کاهش می‌دهد (۱۶، ۱۵) که این کاهش ممکن است در نتیجه واکنش‌های غیرطبیعی بین دیواره رگ و پلاکت‌ها باشد که در نتیجه باعث شروع و پیشرفت آترواسکلروز می‌شود و همچنین شواهدی از اختلال در عملکرد آندوتلیال و نقش خاص اتساع‌کنندگی NO در بیماران مبتلا به کلسترول یا فشارخون بالا، افراد سیگاری و افراد با سطح بالای

هموسیستئین وجود دارد (۱۶). مطالعات نشان داده‌اند که استروئیدهای جنسی زنانه ممکن است NO و HCY را تحت تأثیر قرار دهد (۱۵,۱۶). اما در اینکه آیا OCP با تغییر در سطح پلاسمایی HCY ارتباط دارد یا نه نامشخص است زیرا نتایج متناقضی در مطالعات گزارش شده است (۱۷). در مطالعه‌ای که فلاح و همکارانش در تهران انجام دادند سطح هموسیستئین و اکسید نیتریک پلازما در گروه مصرف کننده قرص پیشگیری از بارداری در مقایسه با گروه غیر مصرف کننده به ترتیب به طور معنی داری افزایش و کاهش نشان داد (۱۵) و در مطالعه‌ای که Federico Lussana و همکارانش در ایتالیا انجام دادند سطح هموسیستئین پلازما در حالت ناشتا و بعد از مصرف متیونین خوراکی در مصرف کنندگان قرص پیشگیری از بارداری در مقایسه با کسانی که این قرص را مصرف نمی‌کردند تفاوت آماری معنی داری نشان نداد (۱۷).

از آنجایی که بیماری‌های قلبی عروقی یک مسئله بهداشت عمومی و یکی از قابل پیشگیری‌ترین بیماری‌های مزمن است و OCP نیز یکی از روش‌های شایع جهت پیشگیری از بارداری هست که مصرف آن با افزایش احتمال خطر بیماری‌های قلبی عروقی همراه است، همچنین سطح HCY تام پلازما به عنوان یک ریسک فاکتور مهم پیش بینی کننده و قابل اصلاح برای این بیماری است و افزایش آن موجب کاهش سطح NO می‌شود و با توجه به مطالعه اندک در این خصوص و چون در یزد تاکنون چنین مطالعه‌ای انجام نشده است، مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر مواجهه با قرص خوراکی با دوز کم پیشگیری از بارداری بر سطوح HCY و NO به عنوان ریسک فاکتورهای بیماری قلبی عروقی در زنان سالم انجام شده است.

### روش بررسی

طرح مطالعه و شرکت کنندگان: این پژوهش یک مطالعه هم‌گروهی مرکب (گذشته نگر+آینده نگر) بود که با مشارکت ۱۰۰ خانم متأهل انجام پذیرفت. در این مطالعه تأثیر مواجهه با قرص پیشگیری از بارداری با دوز کم بر سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک بررسی شد. جامعه مشخص شده برای انجام این مطالعه زنان متأهل سالم سنین ۲۰-۳۵ سال ساکن شهر یزد

که در سال ۱۳۹۴ به مراکز بهداشتی درمانی و کلینیک تنظیم خانواده مراجعه کرده و دارای سیکل قاعدگی نرمال بودند. افراد گروه مواجهه شامل ۵۰ خانم بود که به این مراکز مراجعه و قرص ترکیبی پیشگیری از بارداری با دوز کم (LD) (ساخت شرکت داروسازی ابوریحان) را حداقل به مدت سه و حداکثر به مدت سی و شش سیکل قاعدگی مصرف کردند، این افراد در هر سیکل قاعدگی بعد مصرف ۲۱ قرص ۷ روز قرص مصرف نمی‌کردند و بعد بسته بعدی قرص LD را شروع می‌کردند و افراد گروه غیر مواجهه شامل ۵۰ خانم دیگر بود که به هر دلیلی به این مراکز مراجعه و از روش‌های هورمونی پیشگیری از بارداری استفاده نکرده بودند. از تمامی افراد شرکت کننده در پژوهش رضایت آگاهانه گرفته شد سپس اطلاعات مربوط به آن‌ها شامل سن، شغل، سطح تحصیلات، سطح درآمد ماهیانه خانوار، سابقه بارداری، نوع زایمان، سابقه مصرف سیگار، سابقه مصرف الکل، داروهای مورد استفاده (از جمله قرص پیشگیری از بارداری)، سیکل قاعدگی و مدت زمان استفاده از قرص LD و نوع فعالیت بدنی آن‌ها به صورت مصاحبه رودررو توسط محقق پرسیده شد و به همه افراد علاقه‌مند به شرکت در مطالعه توصیه شد در طول مطالعه در صورت بروز بیماری یا مصرف هرگونه دارو محقق را آگاه سازند.

در مطالعه ما افراد گروه‌های مواجهه و غیر مواجهه فقط از لحاظ سن همسان شدند. نحوه همسان‌سازی به صورت Frequency matching بود به طوری که افراد گروه مواجهه نیافته از نظر سن به صورت  $\pm 2$  سال با گروه مواجهه یافته همسان شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان متأهل سنین ۲۰-۳۵ سال که برای دریافت وسیله پیشگیری از بارداری به مراکز بهداشتی مراجعه می‌کردند و معیارهای خروج از مطالعه شامل زنان داری سابقه سقط مکرر (دو سقط یا بیشتر (۲۰)) و مبتلایان به بیماری تیروئید، افراد با سابقه خانوادگی بیماری قلبی در سن زیر ۴۰ سال و سابقه فردی بیماری قلبی، دیابت، کبدی، کلیوی، کسانی که با حشره‌کش‌ها کار می‌کردند، افراد دارای سابقه مصرف سیگار، زنانی که همسرانشان سیگاری بودند، مصرف کنندگان الکل، کسانی که

اندازه‌گیری و شاخص توده بدن (BMI) با فرمول وزن (بر حسب کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (بر حسب متر) تعیین شد (۹) و دور کمر در حد فاصل میانه لبه دنده‌ای و ستیغ ایلیاک از روی یک لباس نازک (۲۳) و دور باسن نیز در برجسته‌ترین قسمت آن با یک متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون هیچ گونه فشار به سطح بدن و با دقت ۱ میلی متر اندازه‌گیری شد (۲۴) و WHR از تقسیم نسبت دور کمر به دور باسن تعیین شد (۲۵). جهت اندازه‌گیری فشارخون، افراد پس از ۱۵ دقیقه استراحت در حالی که بازوی راست آن‌ها بدون پوشش بر روی صندلی قرار داده شده بود (۹) یک مرتبه با استفاده از دستگاه فشارسنج OMRON اندازه‌گیری شد. برای جلوگیری از خطای بین فردی تمام اندازه‌گیری‌ها توسط یک فرد گرفته شد.

جهت انجام این مطالعه در وضعیت ناشتا بودن از افراد ۶ میلی‌لیتر نمونه خون سیاهرگی از سطح داخلی آرنج هر دو گروه مواجهه یافته و غیرمواجهه گرفته شد. این نمونه‌ها به دلیل به حداقل رساندن تغییرات احتمالی روزانه بین ساعت ۹:۰۰ تا ۱۱:۰۰ گرفته و در لوله سیتراسته ریخته شد و این لوله‌های حاوی نمونه خون تا اتمام خون‌گیری و جهت رساندن به آزمایشگاه در یخ نگهداری شد و در نهایت تمام نمونه خون‌ها به منظور سنجش فاکتورهای مورد مطالعه به آزمایشگاه مرکزی یزد فرستاده شد. سپس سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک اندازه‌گیری شد. میزان هموسیستئین به روش آنزیماتیک، فتومتری با کیت هموسیستئین: ساخت شرکت Diazyme (زیر مجموعه کمپانی Roche) آمریکا با دستگاه اتوآنالایزر BT3000 (Biotechnica, Italy) با ضریب تغییرات (coefficient of variation) کلی = کمتر از ۵٪ تعیین شد و میزان نیتریک اکسید به روش فتومتری با استفاده از واکنش گریس با استفاده از میکروپلیت ریدر با دقت:  $CV < 5\%$  (با بکارگیری کیت ساخت شرکت سیب بیو ایران) با دستگاه الیزا ریدر (Awareness Stat Fax 3200 Technologies, USA) تعیین شد.

آنالیز داده‌ها: اطلاعات توسط نرم افزار SPSS ویرایش ۲۱ در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  تجزیه و تحلیل و آزمون‌های آماری t-test، کای اسکور و ANOVA برای آنالیز داده‌ها بکار گرفته

سابقه کم خونی داشتند و مکمل‌های ویتامینی اسید فولیک و ویتامین B12 را طی یک سال گذشته مصرف و یا خون دریافت کرده بودند، زنانی که در یک سال گذشته سابقه بارداری داشتند.

لازم به ذکر است که جهت شناسایی عوامل مؤثر بر سطح هموسیستئین و اکسید نیتریک پس از مطالعه‌ی مقالات و کتب مختلف مربوط به این فاکتورهای مورد آزمایش و مشاوره با اساتید متخصص در این زمینه تعدادی از عوامل مهم مؤثر بر سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک شناسایی و لیست شد که پس از ویرایش نهایی به صورت چک لیست تهیه و روایی این چک لیست توسط متخصصان این رشته تأیید شد و بر اساس این چک لیست افراد مناسب جهت انجام این مطالعه انتخاب شدند و در صورت نداشتن معیارهای ورود به مطالعه از مطالعه خارج شدند.

از آنجایی که بیشترین غلظت متیونین در پروتئین حیوانی یافت می‌شود و در انسان در نتیجه رژیم غذایی با پروتئین حیوانی به طور گذرا سطح HCY افزایش می‌یابد که در ۸ ساعت به حداکثر خود می‌رسد و ممکن است تا ۲۴ ساعت باقی بماند (۱۸)، بنابراین به همه افراد وارد شده در مطالعه توصیه شد که در ۲۴ ساعت قبل از خون‌گیری از پروتئین حیوانی و رژیم غذایی که اثرات شناخته شده بر سطح NO و HCY دارند مانند: پنیر، گوشت قرمز، سالاد، اسفناج، مواد غذایی کنسرو شده و چای (۱۵) مصرف نکنند.

افراد شرکت‌کننده در مطالعه به مدت سه ماه پیگیری شدند. سپس وزن، فشارخون، BMI، نسبت دور کمر به باسن (WHR) اندازه‌گیری و محاسبه شد و در نهایت نمونه خون سیاهرگی از افراد هر دو گروه گرفته و برای سنجش سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک به آزمایشگاه مرکزی یزد فرستاده شد که شرایط انجام هر کدام را در ادامه توضیح خواهیم داد.

اندازه‌گیری‌ها: اندازه‌گیری قد نمونه‌های پژوهش با استفاده از متر نواری در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش با دقت ۱ سانتی‌متر انجام گرفت (۲۱) و وزن آن‌ها نیز بدون کفش و با یک لباس سبک و نازک (۲۲) با ترازوی OMRON

مقایسه میانگین و انحراف معیار خصوصیات آنتروپومتریک و فشارخون در گروه مواجهه یافته و غیرمواجهه در جدول ۱ نشان داده شده است. طبق این جدول میانگین BMI، WHR، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در گروه مواجهه یافته در مقایسه با گروه غیرمواجهه تفاوت معنی داری نشان نداد.

شد. در نهایت نتایج افرادی که قرص مصرف می کردند با کسانی که روش پیشگیری از بارداری غیر هورمونی داشتند مقایسه شد.

### نتایج

در این مطالعه دو گروه از نظر سن همسان بودند؛ گروه مواجهه یافته دارای سن  $30/12 \pm 4/09$  سال و گروه غیرمواجهه دارای سن  $30/06 \pm 4/06$  سال بودند.

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار خصوصیات آنتروپومتریک و فشارخون در گروه مواجهه و غیرمواجهه با قرص LD

P-value	LD زنان غیر مصرف کننده قرص (n=50)	LD زنان مصرف کننده قرص (n=50)	خصوصیات آنتروپومتریک و فشارخون
۰/۴۵۲	$25/356 \pm 4/852$	$26/023 \pm 3/935$	BMI
۰/۷۱۲	$0/852 \pm 0/073$	$0/847 \pm 0/063$	WHR
۰/۲۷۶	$105/22 \pm 10/804$	$107/50 \pm 9/978$	فشارخون سیستولیک (mmHg)
۰/۱۴۸	$71/04 \pm 7/079$	$73/140 \pm 7/331$	فشارخون دیاستولیک (mmHg)

جدول ۲ مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک در زنان مواجهه یافته و عدم مواجهه با قرص LD را نشان می دهد. طبق این جدول، میانگین و انحراف معیار هموسیستئین و اکسید نیتریک به ترتیب در گروه مواجهه یافته با قرص خوراکی پیشگیری از بارداری LD ( $3/848 \pm 2/357 \mu\text{mol/L}$ ) و ( $181/360 \pm 9/44 \mu\text{M}$ ) و در گروه غیر مواجهه با این قرص پیشگیری از بارداری نیز به ترتیب ( $3/284 \pm 1/616 \mu\text{mol/L}$ ) و ( $162/654 \pm 9/913 \mu\text{M}$ ) به دست آمد. همان طور که در این جدول مشاهده می شود میانگین مقادیر هموسیستئین ( $P\text{-value}=0/41$ ) و اکسید نیتریک ( $P\text{-value}=0/29$ ) تفاوت آماری معنی داری در گروه مواجهه در مقایسه با گروه غیرمواجهه نشان نداد.

جدول ۲: مقایسه سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک در زنان مواجهه یافته با قرص LD با زنان عدم مواجهه

P-value	اکسید نیتریک ( $\mu\text{M}$ )	هموسیستئین ( $\mu\text{mol/L}$ )	تعداد	مدت زمان مصرف قرص LD
۰/۴۱	$162/654 \pm 9/913$	$3/284 \pm 1/616$	۵۰	بدون سابقه مصرف
۰/۲۹	$181/360 \pm 9/44$	$3/848 \pm 2/357$	۵۰	۳-۳۶ (ماه)

عامل دیگری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت رابطه سطح درآمد ماهیانه خانوار بر سطوح پلاسمایی هموسیستئین و اکسید نیتریک بود که در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳: مقایسه سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک پلازما با توجه به سطح درآمد ماهیانه خانوار

P-value	انحراف معیار	میانگین	تعداد	سطح درآمد ماهیانه خانوار (ریال)	شاخص های خونی
	۱/۸۵	۲/۷۷	۹	<۵۰۰۰۰۰	
۰/۲۶	۲/۲۳	۳/۷۸	۶۸	۵۰۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰۰	هموسیستئین
	۱/۲۵	۳/۲۳	۲۳	>۱۰۰۰۰۰۰	
	۹۲/۱۱	۱۸۵/۸۶	۹	<۵۰۰۰۰۰	
۰/۴۹	۸۹/۴۳	۱۶۴/۵۴	۶۸	۵۰۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰۰	نیتریک اکسید
	۹۵/۰۶	۱۸۸/۶۴	۲۳	>۱۰۰۰۰۰۰	

طبق این جدول و با استفاده از آزمون ANOVA اختلاف

معنی داری بین میانگین سطوح خونی هموسیستئین و اکسید نیتریک بین گروه‌های مختلف از نظر سطح درآمد ماهیانه خانوار مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ).

#### بحث

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک به عنوان عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در گروه مواجهه یافته با قرص پیشگیری از بارداری LD در مقایسه با گروه غیرمواجهه با این قرص تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد و همچنین خصوصیات آنتروپومتریک نیز در مصرف‌کنندگان قرص تغییر با اهمیتی نسبت به آن‌ها که قرص مصرف نمی‌کردند نشان نداد.

در مطالعه‌ای که رفرر در تبریز انجام داد مانند نتایج مطالعه حاضر اختلاف آماری معنی‌داری از نظر میانگین BMI و تعداد بارداری بین دو گروه OCS و غیر OCS مشاهده نشد (۲۶). در مطالعه‌ای که توسط عینی در تهران انجام شد مانند یافته مطالعه حاضر میانگین فشار سیستولیک و دیاستولیک تفاوت معنی‌داری در دو گروه نشان نداد (۲۷) که این می‌تواند به دلیل تفاوت در حجم نمونه این دو مطالعه باشد. در مطالعه‌ای که Wang C در زنان چینی انجام داد افزایش خطر پرفشاری خون با مصرف قرص LD دیده شده است (۲۸) که این می‌تواند به علت چاقی عمومی و مرکزی توأم با مصرف OCS باشد که به طور قابل توجهی خطر ابتلا به فشارخون بالا در این زنان را افزایش داده است. اگر چه افزایش وزن، غالباً یک اثر جانبی استفاده از OCS گزارش شده است، با این حال شواهد تجربی بسیار کمی وجود دارد که نشان می‌دهد چنین افزایش وزنی حقیقتاً ظاهر می‌شود (۲۹). بر اساس دیگر یافته‌های این پژوهش، قرص LD در میانگین سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک در زنانی که از آن به عنوان روشی برای پیشگیری از بارداری استفاده می‌کردند در مقایسه با زنانی که از روش‌های پیشگیری از بارداری غیرهورمونی استفاده می‌کردند تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد.

مشخص شده است که سطح هموسیستئین پلاسما در سن پیش از یائسگی و زنان باردار کمتر از مردان و زنان پس از یائسگی است (۳۰). علاوه بر این، سطح این هورمون در طول فاز لوتئال چرخه قاعدگی، که در آن سطح هورمون‌های استروئیدی بالاست، افزایش و در فاز فولیکولار، هنگامی که سطح هورمون‌های استروئیدی کم است کاهش می‌یابد (۳۱). این مطالعات نشان می‌دهند که هورمون‌های استروئیدی عوامل غیر ژنتیکی مؤثر بر متابولیسم هموسیستئین و منجر به این فرضیه هستند که مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری می‌تواند با اختلالات ناشی از متابولیسم هموسیستئین در ارتباط باشد، با این حال نتایج متناقضی در مورد اثرات استفاده از قرص خوراکی پیشگیری از بارداری بر روی سطح هموسیستئین گزارش شده است (۱۷،۳۲).

در مطالعه‌ای که فلاح و همکارانش در تهران انجام دادند بر خلاف یافته مطالعه حاضر نشان داد که سطح هموسیستئین پلاسما بعد از مصرف قرص پیشگیری از بارداری در مقایسه با گروه غیرمواجهه با این قرص به طور معنی‌داری افزایش و باعث شد که غلظت NO در مصرف‌کنندگان OCP و به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد (۱۵)، دلیل تفاوت در نتایج این دو مطالعه که از نظر نوع مطالعه و حجم نمونه مورد بررسی مشابه بودند می‌تواند به علت اختلاف در معیار ورود و خروج این دو مطالعه باشد زیرا در مطالعه ما علاوه بر این که افراد وارد در مطالعه خودشان سیگاری نبودند بلکه شوهران آن‌ها نیز سیگاری نبودند و همچنین این افراد علاوه بر اینکه خود سابقه بیماری قلبی عروقی نداشتند بلکه سابقه این بیماری را در افراد خانواده شان در سن زیر ۴۰ سال را نیز نداشتند.

در مطالعه‌ای که Federico Lussana و همکارانش در ایتالیا انجام دادند همسو با نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح هموسیستئین پلاسما در حالت ناشتا و بعد از مصرف متیونین خوراکی در مصرف‌کنندگان قرص پیشگیری از بارداری در مقایسه با کسانی که این قرص را مصرف نمی‌کردند تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد (۱۷).

در مطالعه‌ای که توسط Steegers-Theunissen انجام شده است نشان داد که مصرف قرص پیشگیری از بارداری موجب افزایش سطح هموسیستئین پلازما در زنان مصرف‌کننده نسبت به گروه کنترل در ابتدای سیکل قاعدگی (سطح هورمون پایین) شده است (۳۳) و در مطالعه‌ای که توسط Beaumont V انجام شده نیز نشان داده است که مصرف قرص پیشگیری از بارداری باعث افزایش سطح هموسیستئین پلازما در زنان با سابقه قبلی بیماری ترمیوآمبولی وریدی شده است (۳۴). نتایج متضاد این دو مطالعه نمی‌تواند با یافته حاصل از مطالعه حاضر قابل قیاس باشد زیرا ما از افراد وارد در مطالعه در زمان قاعدگی نمونه خون نگرفتیم و دیگر این که مطالعه ما بر روی زنان سالم انجام شده است. دلیل افزایش مشاهده شده در سطح هموسیستئین پلازما در زنان مصرف‌کننده قرص پیشگیری از بارداری با سابقه قبلی ترمیوآمبولیسم می‌تواند به علت ارتباط شناخته شده بین هموسیستئین و خطر ترومبوز باشد (۳۵).

همسو با مطالعه حاضر مطالعه‌ای است که Hanna و همکارانش انجام دادند (۱۳). در این مطالعه سه شکل مختلف استفاده از درمان جایگزینی هورمون (HRT) بر سطح هموسیستئین بر روی سه گروه از زنان در مرحله پس از یائسگی زودرس با غلظت اولیه نرمال هموسیستئین، بی‌تأثیر بود. همچنین در مطالعه‌ای که Green TJ و همکارانش در جنوب انتاریو، کانادا انجام دادند (۳۲) مانند یافته مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی هموسیستئین با مصرف قرص پیشگیری از بارداری ارتباط معنی‌داری نداشت.

تأثیر هورمون‌های جنسی در تولید نیتریک اکسید، موضوع مطالعات مختلف بوده است. به عنوان مثال، نشان داده شده است که  $\alpha$ -17-استرادیول موجب افزایش تولید NO اندوتلیال در سلول کشت و کاهش آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS) در سلول‌های عضلات صاف آئورت موش می‌شود (۱۸)، دلیل تضاد نتیجه این دو مطالعه می‌تواند به دو دلیل باشد؛ اول این که مطالعه مذکور بر روی انسان انجام نشده و یافته حاصل از آن نمی‌تواند یا مطالعه‌ای که بر روی انسان انجام شده باشد قابل قیاس باشد و دیگر دلیل تضاد نتیجه این مطالعه با مطالعه

حاضر می‌تواند به این علت باشد که قرص پیشگیری از بارداری مصرف شده در گروه مواجهه یافته نه فقط حاوی استرادیول بلکه ترکیبی از اتینل استرادیول و لوونورژسترول بوده است. نکته قابل توجه این است که برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سطح نیتریک اکسید می‌تواند تابعی از غلظت هموسیستئین باشد. به عنوان مثال در مطالعه فلاح و همکارانش نشان داده شده است (۱۵) که در سطح بالا هموسیستئین ممکن است تولید نیتریک اکسید اندوتلیال را از طریق مکانیسم‌های اکسیداتیو کاهش دهد. و در مطالعه‌ای دیگر Rainer H. Boger و همکارانش (۳۶) به این نتیجه دست یافتند که در میمون‌ها با سطح بالای هموسیستئین، سطح دی‌متیل‌آرژنین نامتقارن ((Asymmetric dimethylarginine (ADMA) که یک مهارکننده درونی (Nitric Oxide synthases) NOS است افزایش یافت. از سوی دیگر نشان داده شده است که درمان با هموسیستئین فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز glutathione peroxidase (GPX) که منجر به حساسیت بالای نیتریک اکسید به اکسیداتیو غیرفعال می‌شود را کاهش می‌دهد (۳۷). تغییرات سطح هموسیستئین و نیتریک اکسید مشاهده شده در مطالعه ما با تعدادی از مطالعات ذکر شده در بالا همخوانی ندارد که دلیل تضاد نتایج مطالعه حاضر با مطالعات قبلی می‌تواند به دلیل حجم نمونه پایین در این مطالعه باشد.

این مطالعه محدودیت‌هایی داشت که از جمله می‌توان به این موارد اشاره کرد؛ اول این که مطالعه به دلیل هزینه‌بر بودن و ریزش افراد در طی مطالعه بر روی جمعیت نسبتاً کوچکی انجام گرفت که ممکن است برخی از رابطه‌ها به دلیل کم بودن حجم نمونه مطالعه تشخیص داده نشده باشد. محدودیت دوم این است که این مطالعه به دلیل کمبود وقت در مدت زمان کوتاهی انجام گرفت و دیگر اینکه فقط یک بار و بدون توجه به فاز فولیکولار و لوتال از سیکل قاعدگی افراد مورد مطالعه از آن‌ها خون‌گیری شد. از محدودیت دیگر مطالعه، سیاست‌های جمعیتی موجود مبنی بر افزایش جمعیت بود که واحد تنظیم خانواده مراکز بهداشتی به همه زنان واجدالشرایط وسیله پیشگیری از بارداری نمی‌داد و ما برای پیدا کردن نمونه لازم

قرار می‌گیرد نمی‌تواند باعث بروز یا پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی در زنان سالم مصرف‌کننده این قرص گردد، لذا با توجه به اهمیت مسئله توصیه می‌شود مسئولین بهداشتی مصرف این قرص را جهت پیشگیری از بارداری به سایر زنان با احتیاط پیشنهاد دهند تا بدین طریق بتوان قدمی کوچک در ارتقای سلامت این مادران برداشت.

### سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد است که در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شده است؛ بدین وسیله از کلیه افرادی که با شرکت در این تحقیق امکان اجرای تحقیق را فراهم نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

مخصوصاً خانم‌های مصرف‌کننده قرص LD برای انجام مطالعه با مشکلات عدیده‌ای مانند عدم دسترسی مواجهه بودیم. محدودیت دیگر این است که مطالعه حاضر به صورت کوهورت مرکب (گذشته‌نگر + آینده‌نگر) انجام شده است و پیشنهاد می‌شود جهت رسیدن به نتایج دقیق‌تر مطالعات مبتنی بر جمعیت بزرگ‌تر و آینده‌نگر و کارآزمایی انجام شود.

### نتیجه‌گیری

نتایج حاکی از آن است که تغییرات سطوح هموسیستئین و اکسید نیتریک پلاسمای زنان مصرف‌کننده قرص پیشگیری از بارداری LD در مقایسه با زنانی که هرگز این قرص را استفاده نکرده بودند از لحاظ آماری رابطه معنی‌داری ندارد بنابراین می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که مصرف قرص LD که با میزان کم هورمون جهت جلوگیری از بارداری مورد استفاده

### References:

- 1- Qureshi Z, Taleghani F, Shafie M. *Evaluation of failure and complications of oral contraceptives to Caravans Hajj pilgrims delayed menarche in Kerman Province in 1379-80*. J Shaeed Sdoughi University of Medical Sciences Yazd 2004; 12(4): 65-70. [Persian]
- 2- Noah jah S, Soori H. *Relationship between combined oral contraceptives use of twinning in the next pregnancy*. Feyz 2005; 9(2): 53-6. [Persian]
- 3- Baillargeon J-P, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. *Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metabolism 2005; 90(7): 3863-70.
- 4- Vaisy A, Lotfinejad S, Zhian F. *Relationship between utrine cervical carcinoma and oral contraceptives*. J Gorgan Uni Med Sci 2012; 14(3): 98-103. [Persian]
- 5- Rosendaal F, Helmerhorst F, Vandenbroucke J. *Female hormones and thrombosis*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2002; 22(2): 201-10.
- 6- Akbarzadehpasha H. *Principles of drug use in women*. 2<sup>nd</sup> edition, editor: Pasha; 2013. [Persian]
- 7- Zakharova MY, Meyer RM, Brandy KR, Datta YH, Joseph MS, Schreiner PJ, et al. *Risk factors for heart attack, stroke, and venous thrombosis associated with hormonal contraceptive use*. Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis 2011; 17(4): 323-31.
- 8- Dreon DM, Slavin JL, Phinney SD. *Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein*. Life Sci 2003; 73(10): 1245-52.



- 9- Akbarzadeh M, SHarifi N. *Comparison of cardiovascular disease in women with OCP use and without OCP use in hospitals of Shiraz university of medical sciences*. Iran J Nurs Res (IJNR) 2013; 8(28): 19-28. [Persian]
- 10- Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, et al. *Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction*. Jama 2003; 289(10): 1251-7.
- 11- Azizi F, Saadat N, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R. *Cardiovascular risk factors in Tehran urban population: Tehran Lipid and Glucose Study (Final Report Phase I)*. J Res Med Sci 2002; 26(1): 43-55.
- 12- Farag N, Barshop B, Mills P. *Effects of estrogen and psychological stress on plasma homocysteine levels*. Fertil Steril 2003; 79(1): 256-60.
- 13- Bukowska H, Stanosz S, Żochowska E, Millo B, Sieja K, Chełstowski K, et al. *Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women?* Metabolism 2005; 54(1): 72-8.
- 14- Ardawi SM, Rouzi AA, Qari MH, Dahlawi FM, Al-Raddadi RM. *Influence of age, sex, folate and vitamin B12 status on plasma homocysteine in Saudis*. Saudi Med J 2002; 23(8): 959-68.
- 15- Fallah S, Nouroozi V, Seifi M, Samadikuchaksaraei A, Aghdashi EM. *Influence of oral contraceptive pills on homocysteine and nitric oxide levels: As risk factors for cardiovascular disease*. J Clin Lab Analysis 2012; 26(2): 120-3.
- 16- Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. *Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism*. Metabolism 2002; 51(9): 1216-21.
- 17- Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. *Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users*. Thrombosis Res 2003; 112(1): 37-41.
- 18- Mirzaei N, Dehpour A. *Investigation of Homocystein Plasma Level in Cholestatic Rat and Its Effect on Nitric Oxide Secretion in Liver*. Scientific J Hamadan University Med Sci 2005; 12(1): 25-34. [Persian]
- 19- Mirershadi F, Faghihi M, Dehpour AR. *Effect of endogenous nitric oxide on cardiac ischemic preconditioning in rat*. Bimonthly J Hormozgan University of Medical Sciences 2010; 14(1): 13-21. [Persian]
- 20- Taheripanah R, Hosseini M, Kazemi M, Zamani E. *The amount of homocysteine in patients with recurrent miscarriage and normal fertile women*. Iran J Obstetrics Gynecology Infertility 2010; 13(2): 1-6. [Persian]
- 21- Farahmand M, Ramazani tehrani F, Norouzzadeh M, Azizi F. *relationship between risk factors of cardiovascular disease in women of reproductive age with oral contraceptive pills consumption*. Medical Science J Islamic Azad Univesity Tehran Medical Branch 2015; 24(4): 242-7. [Persian]
- 22- Akhavan tabib A, Saeedi M, Bahonar A, KHosravi A, Dana siadat Z, Alikhasi H. *Its serum concentration of triglycerides and waist size in women with cardiovascular risk factors of central Iran (Isfahan Healthy Heart Program)*. Jundishapur Scientific Medical J 2009; 7(2): 223-33. [Persian]
- 23- Tohidi M, Assadi M, Dehghani Z, Vahdat K, Emami S, Nabopour I. *High sensitive C-reactive protein and ischemic heart disease, a population- based study*. Iran South Med 2012; 15(4): 253-62. [Persian]
- 24- Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. *Waist-to-hip ratio is a better screening measure for cardiovascular risk factors than other anthropometric indicators in Tehranian adult men*. Int J Obesity 2004; 28(10): 1325-32.

- 25- Gaini A, Lamei T. *The relationship between the percentage of fat (% BF), body mass index (BMI) and waist to hip ratio (WHR) women fifteen years in Tehran*. Harakat 2003; 17(17): 95-105. [Persian]
- 26- Rafraf M, Mahdavi R, Rashidi M, Koshavar H, Farzdi L. *Serum vitamin A status of women consuming oral contraceptive pills*. Yafteh 2005; 7(1): 61-70. [Persian]
- 27- Eini E, Mirmiran P, Allah verdian S, Azizi F. *Contraceptives and cardiovascular risk factors in women in Tehran (Tehran Lipid and Glucose Study)*. J Res Med Sci 2000;26 (2): 123-8.
- 28- Wang C, Li Y, Bai J, Qian W, Zhou J, Sun Z, et al. *General and central obesity, combined oral contraceptive use and hypertension in Chinese women*. Am J Hypertens 2011; 24(12): 1324-30.
- 29- Lech MM, L O. *Effects of low-dose OCs on weight in women with central European nutritional habits and lifestyle*. Contraception 2002; 66(3): 159-62.
- 30- Morris MS, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. *Total Homocysteine and Estrogen Status Indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Epidemiol 2000; 152(2): 140-8.
- 31- Tallova J, Tomandl J, Bicikova M, Hill M. *Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle*. European J Clin Investiga 1999; 29(12): 1041-4.
- 32- Green TJ, Houghton LA, Donovan U, Gibson RS, O'Connor DL. *Oral contraceptives did not affect biochemical folate indexes and homocysteine concentrations in adolescent females*. J Academy Nutrit Dietetics 1998; 98(1): 49.
- 33- Steegers-Theunissen R, Boers G, Steegers E, Trijbels F, Thomas C, TK E. *Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study*. Contraception. 1992; 45(2): 129-39.
- 34- Beaumont V, Malinow M, Sexton G, Wilson D, Lemort N, Upson B, et al. *Hyperhomocysteinemia, anti-estrogen antibodies and other risk factors for thrombosis in women on oral contraceptives*. Atherosclerosis 1992; 94(2-3): 147-52.
- 35- Wald DS, Law M, Morris JK. *Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis*. Bmj 2002; 325(7374): 1202.
- 36- Boger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. *Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst (e) inemia or hypercholesterolemia*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2000; 20(6): 1557-64.
- 37- Herrmann M, Taban-Shomal O, Hübner U, Böhm M, Herrmann W. *A review of homocysteine and heart failure*. Euro J Heart Failure 2006; 8(6): 571-6.

## ***Effect of Exposure to Pill Contraceptive Low-dose Levels of Homocysteine and Nitric Oxide in Healthy Women***

***Ali Deghani(Ph.D)<sup>1</sup>, Zahra Momeni(MSc)<sup>\*2</sup>, Hossein Fallahzadeh(Ph.D)<sup>3</sup>, Maryam Dafei(Ph.D)<sup>4</sup>, Seyedhossein Hekmati moghaddam(Ph.D)<sup>5</sup>, Mahdeye Mojibian(MD)<sup>6</sup>, Hossein Nogh(MD)<sup>7</sup>***

<sup>1</sup> Department of Biostatistics & Epidemiology, Health Faculty, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>2</sup> Department of Biostatistics & Epidemiology, Health Faculty, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>3</sup> Department of Biostatistics & Epidemiology, Health Faculty, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>4</sup> Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>5</sup> Department of Laboratory Medicine, School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>6</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>7</sup> Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

**Received:** 9 Dec 2015

**Accepted:** 2 May 2016

### ***Abstract***

**Introduction:** Cardiovascular disease is one of the public health priorities. Consumption of oral contraceptives increase the risk of cardiovascular disease and it still remains a concern. This study aimed to investigate the effect of exposure on pill contraceptive low-dose levels on homocysteine and nitric oxide.

**methods:** In this cohort (retrospective+ prospective) study, 100 women with normal menstrual cycle aged between 20-35 years old referred to health care centers of Yazd, Iran in 2015. This study was conducted through face to face interviews by the researcher who asked for demographic and anthropometric characteristics. Anthropometric indices was measured and the levels of homosysteine and nitric oxide was determined. The data were analyzed using t-test, chi-square test and ANOVA by SPSS 21.

**Results:** The mean and standard deviation of homocysteine levels in the exposed group compared to non-exposed group were (3/848±2/357 μmol/L) and (3/284±1/616 μmol/L) as well as the mean and standard deviation of nitric oxide in the exposed group were (p-value=0/41) and (181/360±90/44μM) and in the non-exposed group were (162/654±90/913 μM) and (p-value=0/29), respectively. According to these results, there was not found any statistical significant difference among these results.

**Conclusion:** Taking low dose oral contraceptives in healthy women did not change any differences in homocysteine and nitric oxide levels as a modifiable risk factors for cardiovascular disease.

**Keywords:** Oral Contraceptive Pills, Homocystein, Nitric Oxide, Cohort Study

#### ***This paper should be cited as:***

deghani A, Momeni Z, Fallahzadeh H, Dafei M, Hekmati moghaddam SH, Mojibian M, Nogh H. ***Effect of Exposure to Pill Contraceptive Low-dose Levels of Homocysteine and Nitric Oxide in Healthy Women***. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2016; 24(3): 352-62.

**\* Corresponding author: Tel: +98 3537241734, E-mail: zmomenti547@gmail.com**