

ORALNA HORMONSKA KONTRACENCIJA - EFEKAT NA HUMANI GENOM I LIPIDNI STATUS

Dragan Lončar

Mikronukleus test je metoda koja se koristi za otkrivanje hromozomskih aberacija u ćelijama koje su izložene dejstvu hemijskih mutagena. Ćelija koja je pretrpela oštećenje DNK citološki odgovara pojavom ekstranuklearnih telašca u citoplazmi, koja predstavljaju hromozomske fragmente, cele hromozome ili grupe hromozoma. Ove citoplazmatične mase izgledaju kao mala jedra, mikronukleusi, a njihova veličina varira u zavisnosti od veličine fragmenta hromozoma ili broja hromozoma koji se nalazi u citoplazmi.

Cilj rada bio je ispitivanje uticaja monofaznih, kombinovanih, niskodoznih kontraceptivnih tableta koje sadrže etinil estradiol i gestoden na frekvencu mikronukleusa u humanim limfocitima periferne krvi i na biohemijske parametre lipidnog profila.

Ispitano je 30 bolesnica starijih od 18 godina. Sve ispitanice su uključene u ispitivanje iz razloga sprečavanja nastanka neželjene trudnoće. Konsultativnim kliničkim pregledima, biohemijskim, hematološkim i dopunskim ispitivanjima isključeno je postojanje kardiovaskularnih, endokrinoloških, neuroloških i malignih oboljenja.

Nakon završene terapije sa 20 µg etinil- estradiola i 75 µg gestodena, u trajanju od šest uzastopnih menstruacionih ciklusa, u cilju sprečavanja nastanka neželjene trudnoće, nije došlo do statistički značajne promene frekvence mikronukleusa u limfocitima periferne krvi kod bolesnica uključenih u ispitivanje ($p > 0,05$).

Terapija značajno povećava vrednosti holesterola, lipoproteina male gustine (LDL) i triglicerida u krvi ispitanica ($p < 0,05$).

Terapija se može primenjivati uz redovnu kontrolu nadležnog ginekologa u cilju sprečavanja nastanka neželjene trudnoće. *Acta Medica Medianae 2007;46(1):11-16.*

Ključne reči: gestoden, etinil estradiol, mikronukleus, genotoksičnost, lipoproteini

Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra u Kragujevcu

Kontakt: Dragan Lončar
Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra
34000 Kragujevac
Tel.: 064/6168999,
E-mail: dloncar@ptt.yu

Uvod

Voljno i privremeno sprečavanje trudnoće može biti indikovano ili poželjno iz bilo kojih od sledećih razloga: društveno ekonomskih, medicinskih, eugeničkih i ličnih. Osnovni koncept savremene perinatologije – pravo svakog novorođenčeta da se rodi telesno, duševno i emocionalno zdravo - počinje sa planiranjem porodice. Planiranje porodice u našoj zemlji je pravo i dužnost roditelja koji imaju za ostvarivanje želje za potomstvom na raspolaganju različite metode i sredstva za regulaciju fertiliteta. U toku nekoliko poslednjih godina napisan je veliki broj radova koji obrađuju različite aspekte mutagenoze. To je uglavnom usledilo usled povećanog nivoa znanja o ovom problemu i usled tehničkih dostignuća u kulturi tkiva i preparacijumu hromozoma. Usled toga, istražene su mnoge klase egzogenih agenasa, npr. zračenje, virusi i hemikalije sposobne da produkuju hromozomsko oštećenje. Danas je čovek izložen velikom broju agenasa. Među ovim supstancama su aditivi u hrani, lekovi, kozmeti-

ka, zagađivači vode i vazduha, antibiotici, kontraceptivi. Pomenute hemikalije su potencijalno opasnije od zračenja, u smislu genetičkih defekata, a u vezi s tim, važno je da se odredi njihova mutaciona frekvencija u ćelijama. Primena oralnih kontraceptiva u cilju sprečavanja nastajanja neželjene trudnoće potencira problem, pošto se ovi lekovi uzimaju kontinuirano kroz duži vremenski period. Mehanizam delovanja ovih agenasa nije potpuno razjašnjen, od najveće je važnosti da budu istraženi dugotrajni genetički efekti oralno uzimanih kontraceptiva. Iz svega rečenog zaključujemo da bi trebalo kroz pažljivo planirane i kontrolisane studije precizno odrediti obim i vrstu oštećenja koja nastaju u genetskom materijalu nakon primene ovih lekova. U toku istraživanja smo koristili monofazni, niskodozni, kombinovani kontraceptiv za oralnu primenu, u čijem estrogenu komponentu čini etinil estradiol, a progestagenu gestoden.

Estrogenska komponenta

Etinil estradiol je sintetizovan 1938. godine, bio je prvi sintetski, steroidni oralno aktivni estrogen. Međutim, prvi sintetski estrogen koji je počeo da se upotrebljava u kontracepcijske svrhe bio je mestranol (3-metil estar etinil estradiola), koji se u organizmu metaboliše u etinil estradiol da bi postao biološki aktivan.

Gestoden

U poređenju sa ostalim progestagenima treće generacije, gestoden ima hemijsku strukturu i dejstvo koji veoma nalikuju prirodnom progesteronu. On ima veće progestativno dejstvo nego dezogestrel ili norgestimat i inhibira ovulaciju pri manjim dozama. Pored toga, gestoden ima jako izraženo antiestrogensko dejstvo, koje može da bude od koristi, jer je suprotno neželjenim metaboličkim dejstvima koja se povezuju sa estrogenima. Gestoden je 100% biorasploživ i za razliku od dezogestrela i norgestimata ne mora biti metabolisan u aktivni oblik. Ova osobina farmakološkog profila gestodena omogućava njegovo lakše određivanje u krvi te stoga smanjuje rizik od eventualnog subdoziranja ili predoziranja.

Mikronukleus test (po fenech-morley-u)

Mikronukleus test je metoda koja se koristi za otkrivanje hromozomskih aberacija u ćelijama koje su izložene dejstvu hemijskih mutagena. Ćelija koja je pretrpela oštećenje DNK citološki odgovara pojavom ekstranuklearnih telašaca u citoplazmi, koja predstavljaju hromozomske fragmente, cele hromozome ili grupe hromozoma. Ove citoplazmatične mase izgledaju kao mala jedra, mikronukleusi, a njihova veličina varira u zavisnosti od veličine fragmenta hromozoma ili broja hromozoma koji se nalazi u citoplazmi (1). Test se koristi kao brza proba za klastogene agense, tj. agense koji izazivaju pojavu prekida na hromozomima i hemijske agense sposobne da izazovu poremećaje na nivou ćelijske deobe (2,3). Fenech i Morley (1985) uvode modifikaciju testa predlažući CB metod (citokinezis blok metod). CB-MN test uključuje u analizu samo one ćelije koji su se podelile samo jednom. Glavni zadatak je bio blokirati ćelije u ovom stadijumu. Ovo je postignuto dodavanjem Citohalazina B (Cyt-B) kultivisanim ćelijama pre prve mitoze, čime se blokira citokineza tako što se zaustavlja kretanje aktinskih filamenata kortikalnog regiona plazma membrane, dok deoba jedra teče neometano (4). Tako nastaju binuklearne ćelije.

Cilj rada

Cilj rada bio je ispitivanje uticaja monofaznih, kombinovanih, niskodoznih kontraceptivnih tableta koje sadrže etinil estradiol i gestoden na frekvencu mikronukleusa u humanim limfocitima periferne krvi i na biohemijske parametre lipidnog profila.

Materijal i metode

Prospektivnom studijom na odabranom uzorku ispitanica, ispitivani su efekti primene oralnih, kombinovanih, niskodoznih kontraceptiva na frekvencu mikronukleusa u limfocitima periferne krvi i na biohemijske parametre lipidnog statusa. Ispitano je 30 bolesnica starijih od 18 godina. Najstarija bolesnica je imala 30 godina a najmlađa 20 godina. Nijedna od ispitanica nije u

intervalu od 12 meseci pre početka studije koristila hormonsku kontracepciju. Sve bolesnice su uključene u ispitivanje iz razloga sprečavanja nastanka neželjene trudnoće. Konsultativnim kliničkim pregledima, biohemijskim, hematološkim i dopunskim ispitivanjima isključeno je postojanje kardiovaskularnih, endokrinoloških, neuroloških i malignih oboljenja. Sve bolesnice su podvrgnute kolpocitološkom pregledu.

Sve analize vršili smo u Ginekološko-akuserskoj klinici u Kragujevcu i biohemijskoj laboratoriji Kliničkog centra Kragujevca.

Rezultati

Tabela 1. Prikaz frekvence mikronukleusa pre terapije

Redni broj	Frekvencija MN	Broj bn- c	Broj MN/1000bn-c#
1	9	1000	9
2	6	1000	6
3	6	1000	6
4	3	1000	3
5	7	1000	7
6	12	1000	12
7	6	1000	6
8	4	1000	4
9	4	1000	4
10	8	455	17
11	3	1000	3
12	11	1000	11
13	6	1000	6
14	1	1000	1
15	12	1000	12
16	4	576	7
17	11	1000	11
18	3	235	12
19	6	1000	6
20	3	1000	3
21	15	1000	15
22	3	1000	3
23	6	1000	6
24	7	1000	7
25	5	1000	5
26	16	1000	16
27	4	1000	4
28	8	1000	8
29	6	1000	6
30	6	1000	6

bn-c binuklearna ćelja

Na Tabeli 1 prikazani su rezultati frekvence mikronukleusa u limfoblastima pre terapije. Određivanje frekvence mikronukleusa vršeno je analizom 1000 binuklearnih ćelija po bolesnici, osim kod onih pod rednim brojem 10, 16 i 18. U ovom uzorku, prosečan broj binuklearnih ćelija sa mikronukleusima (MN) je 7,40 sa opsegom variranja od 1 do 16. Kod 8 bolesnica (26,66%) smo uočili 6 binuklearnih ćelija koje u sebi sadrže MN. Prosečan broj analiziranih binuklearnih ćelija po bolesnici iznosi 942,20.

Tabela 2. Prikaz frekvence mikronukleusa posle terapije

Red. broj	Frekvencija mikronukleusa	Broj bn-c [#]	Broj MN/1000 bn-c [#]
1	8	1000	8
2	7	1000	7
3	5	1000	5
4	6	1000	6
5	9	1000	9
6	13	1000	13
7	5	1000	5
8	5	1000	5
9	6	1000	6
10	14	1000	14
11	5	1000	5
12	4	1000	4
13	6	1000	6
14	2	1000	2
15	10	1000	10
16	6	1000	6
17	7	1000	7
18	7	1000	7
19	9	1000	9
20	5	1000	5
21	6	436	13
22	4	1000	4
23	5	1000	5
24	8	1000	8
25	6	1000	6
26	16	1000	16
27	5	1000	5
28	10	1000	10
29	7	1000	7
30	8	1000	8

bn-c binuklearna ćelija

Tabela 2 prikazuje rezultate ispitivanja frekvence mikronukleusa u binuklearnim limfoblastima indukovanih citohalazinom B posle završene terapije. Određivanje frekvence mikronukleusa vršeno je analizom 1000 binuklearnih ćelija po bolesnici osim kod osobe pod rednim brojem 21. Prosečan broj analiziranih binuklearnih ćelija po bolesnici iznosi 981,20. Prosečan broj mikronukleusa je 7,37 sa opsegom variranja od 2 do 16. Kod 7 (23,33%) bolesnica prosečan broj MN iznosio je 5.

Tabela 3. Statistički prikaz razlike srednjih vrednosti frekvence mikronukleusa pre i nakon terapije

	Mn1	Mn2
X srednje	7,40	7,36
SD	4,11	3,23
N		30
Razlika		0,03
SD razlike		2,37
t		0,08
Stepen slobode		29
p		0,94

Mn –Mikronukleus

Mn 1- srednja vrednost učestalosti mikronukleusa pre terapije;

Mn 2-srednja vrednost mikronukleusa posle terapije (T-test za male zavisne uzorke)

Na osnovu dobijenih rezultata T-testa (Tabela 3) zaključujemo da nema statistički značajne razlike srednjih vrednosti frekvence mikronukleusa pre i nakon završene terapije ($t=0,08$ $p>0,05$).

Lipidni status prikazan je na Tabelama 4,5,6,7,8 i 9.

Tabela 4. Prikaz distribucije parametara lipidnog statusa pre terapije

Br.	Hol	Ldl	Hdl	Trg
1	5,3	2,7	2,2	1,00
2	4,7	3,1	2,8	0,90
3	5,7	3,0	2,4	0,80
4	5,7	3,7	2,9	0,90
5	4,5	2,6	3,0	0,90
6	4,2	1,9	2,6	1,30
7	5,3	2,5	3,0	1,70
8	4,9	2,9	2,7	1,80
9	4,9	3,0	3,4	1,40
10	3,6	2,6	3,1	0,90
11	4,3	3,2	3,7	1,60
12	5,7	0,9	4,0	1,85
13	4,7	2,3	1,9	1,00
14	4,9	1,7	1,9	1,40
15	4,6	0,9	3,2	1,40
16	4,8	2,3	3,2	0,60
17	4,0	1,9	2,9	1,70
18	4,3	2,0	2,8	1,30
19	4,3	2,3	3,5	1,20
20	4,1	2,2	2,7	1,10
21	4,9	2,4	3,6	1,10
22	6,6	1,3	4,6	1,60
23	4,2	2,8	1,1	1,30
24	4,3	2,3	3,8	1,50
25	5,7	2,3	3,6	1,00
26	4,2	2,9	3,5	1,70
27	4,2	3,2	4,6	1,60
28	4,3	2,4	3,7	1,70
29	4,0	3,8	3,3	0,80
30	4,8	2,5	3,3	1,10

Hol-holesterol;

Ldl- lipoproteini male gustine;

Hdl-lipoproteini velike gustine;

Trg- trigliceridi

Tabela 5. Prikaz distribucije parametara lipidnog statusa posle završene terapije

Br	Hol	Ldl	Hdl	Trg
1	5,0	2,9	2,5	1,60
2	5,3	3,3	2,5	1,10
3	6,0	3,2	2,7	1,20
4	5,5	3,7	2,5	1,20
5	4,9	2,8	3,3	1,10
6	4,1	3,0	3,6	1,20
7	5,6	2,9	3,4	1,80
8	5,6	3,0	2,9	1,70
9	5,1	3,4	3,6	1,60
10	5,0	3,6	3,9	1,30
11	4,6	3,6	3,7	1,20
12	5,3	1,1	3,8	1,50
13	4,9	2,7	2,2	1,30
14	5,0	2,1	2,7	1,80
15	4,3	2,4	2,9	1,60
16	4,0	3,4	2,7	1,30
17	4,3	2,2	3,0	1,90
18	5,0	2,4	3,0	1,60
19	4,9	2,9	3,4	1,40
20	4,3	2,6	3,9	1,60
21	20	2,4	3,5	1,20
22	6,4	2,0	3,0	3,10
23	5,0	2,1	3,1	2,20
24	5,3	2,7	3,3	1,30
25	4,6	2,7	3,7	1,40
26	5,5	2,9	3,4	1,70
27	4,1	2,3	2,8	1,80
28	4,6	3,0	4,0	1,50
29	5,1	3,4	2,2	1,80
30	5,5	3,0	3,9	1,90

Hol-holesterol
Ldl-lipoproteini male gustine
Hdl- lipoproteini velike gustine
Trg- trigliceridi

Tabela 6. Statistički prikaz razlike srednjih vrednosti koncentracije holesterola pre i posle terapije. T-test za male zavisne uzorke

	Hol I	Hol II
X srednje	4,72	4,97
SD	0,66	0,58
N		30
Razlika		-0,24
SD razlike		0,59
t		-2,26
Stepen slobode		29
p		0,03

Hol-holesterol

Tabela 7. Statistički prikaz razlike srednjih vrednosti lipoproteina male gustine pre i posle terapije. T-test za male zavisne uzorke

	LDL I	LDL II
X srednje	2,45	2,79
SD	0,69	0,57
N		30
razlika		-0,34
SD razlike		0,88
t		-3,77
stepen slobode		29
p		0,0007

LDL - lipoproteini male gustine

Tabela 8. Statistički prikaz razlike srednjih vrednosti koncentracije lipoproteina velike gustine pre i posle terapije. T-test za male zavisne uzorke

	LDL I	LDL II
X srednje	3,10	3,10
SD	0,75	0,75
N		30
razlika		-0,70
SD razlike		0,75
t		-2,26
stepen slobode		29
p		0,61

HDL - lipoproteini velike gustine

Tabela 9. Statistički prikaz razlike srednjih vrednosti koncentracije triglicerida pre i posle terapije. T-test za male zavisne uzorke

	Trg I	Trg II
X srednje	1,27	1,56
SD	0,35	0,40
N		30
razlika		-0,29
SD razlike		0,40
t		-3,98
stepen slobode		29
p		0,0004

Trg- trigliceridi

Diskusija

Oralne hormonske kontraceptive koristi mlada populacija polno aktivnih žena. Prema epidemiološkim podacima, njihova upotreba je naročito popularna kod žena koje nisu rađale. Tokom poslednje tri decenije vršena su mnogobrojna ispitivanja o uticaju hormonskih kontraceptivnih tableta na metabolizam, kardiovaskularni sistem, kao i na psihološko ponašanje korisnica. Niskodozna kontraceptivna sredstva smanjila su rizik od komplikacija tokom upotrebe prvobitnih visokodoznih kontraceptivnih tableta. Mali broj radova je objavljen o tome na koji način oralni hormonski kontraceptivi deluju na humani genom. Obe komponente, estrogena i progestagena, deluju tako što se posle vezivanja za citosolni ili

nuklearni receptor vezuju za DNK ciljne ćelije (5,6). Literaturni podaci ukazuju na potrebu novih istraživanja o uticaju kombinovanih oralnih kontraceptiva na kvalitet hromozomskog materijala embriona i fetusa nastalih u periodu nakon primene ovih lekova. Mikronukleus test je metoda koja se koristi za otkrivanje hromozomskih aberacija u ćelijama koje su izložene dejstvu hemijskih mutagena (7). Ćelija koja je pretrpela oštećenje DNK, posle samo jedne deobe citološki odgovara pojavom ekstranuklearnih telašaca u citoplazmi, koja predstavljaju ćelijske fragmente, cele hromosome ili grupe hromozoma. Ove citoplazmatične mase izgledaju kao mala jedra, mikronukleusi, a njihova veličina varira u zavisnosti od veličine fragmenata hromozoma ili broja hromozoma koji se nalaze u citoplazmi. Metoda podrazumeva zaustavljanje deobe ćelije (blokada citokineze) dok se nesmetano odvija deoba jedra. Ovaj efekat se postiže kultivisanjem ćelija u medijumu kome se dodaje Citohalazin B. Tako nastaju binuklearne ćelije. Broj mikronukleusa se određuje na 1000 binuklearnih ćelija. Smatra se da je normalna vrednost manja od 12 mikronukleusa na 1000 binuklearnih ćelija. Hemijske činiocice koji izazovu mutageni odgovor do tog broja mikronukleusa na 1000 binuklearnih ćelija ne smatraju značajnim u procesu mutageneze (8). Primenom CB mikronukleus testa i kultivisanjem limfocita periferne krvi 30 žena, urađeno je ukupno 60 analiza. Prosečna srednja vrednost MN testa pre terapije sa 20 µg etinil estradiola i 75 µg gestodena u toku šest uzastopnih ciklusa iznosila je 7,40±4,11, sa izraženom individualnom varijabilnošću u frekvenci mikronukleusa (od MN 1 do MN 16/1000) u ispitivanom uzorku. Prisutna varijabilnost u frekvenci mikronukleusa može se objasniti različitim uslovima života i rada, razlikama u vrsti ishrane, ranijim terapijskim procedurama, navikama itd. Od faktora koji mogu da utiču na MN varijabilnost, pomenuti autori su mišljenja da jedino pušenje može da utiče na stopu varijabiliteta MN, izazivajući povećanje od 25%, dok starosna dob i pol nisu imali uticaja. Zapaženo je da upotreba alkohola i vegeterijanski način ishrane mogu povećati frekvencu mikronukleusa koja je indukovana pušenjem. U našem uzorku navika pušenja nije predstavljala mutageni agens jer iz objašnjivih razloga takve ispitanice nismo uvrstili u studiju. Od ukupno 30 ispitanica na početku ispitivanja, 6 (20%) njih je imalo 12 i više MN na 1000 binuklearnih ćelija. Ta vrednost se smatra gornjom granicom fiziološke vrednosti. Nakon završenog terapijskog tretmana nije došlo do povećanja frekvence MN/1000 binuklearnih ćelija kod ispitanica. U literaturi se mogu naći radovi koji ukazuju da je kod različitih osoba tretiranih istom dozom mutagena, nivo hromozomskog oštećenja različit, usled različite individualne osetljivosti. Pokazano je da upravo

individualna osetljivost, usled razlika u metaboličkoj aktivaciji mutagena i efikasnosti DNK repera, izaziva razlike u MN odgovoru u *in vivo* uslovima.

Ovo je protumačeno kao rezultat indukcije hromozomskog repera mehanizma, tako da su autori označili ovaj fenomen kao adaptivni odgovor. Adaptivni odgovor je fenomen kada ćelije koje su bile izložene niskim dozama agenasa koji oštećuju DNK (kondicionirajući tretman) razvijaju povećanu otpornost na kasnije izlaganje višoj dozi (izazivajući tretman). Cilj našeg daljeg istraživanja bio je da utvrdimo uticaj ordinirane terapije na parametre lipidnog statusa (9). Analizom lipidnog i lipoproteinskog statusa bolesnika u toku istraživanja utvrdili smo da je do statistički značajnog povećanja srednje vrednosti došlo kod koncentracija holesterola, lipoproteina male gustine (LDL) i frakcije triglicerida. Lipoproteini velike gustine (HDL) nisu pokazali statistički značajno povećanje nakon ispitivanja (10,11). Po završetku terapije, srednja vrednost holesterola iznosi 4,97±0,58 g/L, što je u odnosu na vrednost pre terapije statistički značajno na nivou $p < 0,05$. Lipoproteini male gustine (LDL) sa srednjom vrednošću nakon terapije od 2,79±0,57, kao i trigliceridi sa vrednošću 1,56±0,40 takođe su pokazali porast u odnosu na vrednost pre terapije na nivou $p < 0,05$. Ovaj efekat OHKC je očekivan s obzirom da su i ranije saopštavani rezultati koji idu u prilog rezultatima naše studije. Promene u lipidnom statusu kod uzimanja OHKC zasnivaju se na efektu estrogene komponente koja povećava nivo LDL i triglicerida, dok nivo HDL-a smanjuje (12). OHKC koji sadrže niske doze estrogena imaju neuporedivo povoljniji uticaj na lipidni status (13). Hipertrigliceridemija, kao pojava za sebe, signifikantan je pokazatelj visokog rizika za trombozu krvnih sudova. Zaključak mnogih, već objavljenih studija je da ako LDL prati porast triglicerida preventivno deluje kao antitrombotički faktor (14).

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata prospektivne, *in vivo* studije možemo zaključiti sledeće:

1. Nakon završene terapije sa 20 µg etinil-estradiola i 75 µg gestodena u trajanju od šest uzastopnih menstrualnih ciklusa u cilju sprečavanja nastanka neželjene trudnoće, nije došlo do statistički značajne promene frekvence mikronukleusa u limfocitima periferne krvi kod bolesnica uključenih u ispitivanje; ($p > 0,05$).
2. Terapija značajno povećava vrednosti holesterola, lipoproteina male gustine (LDL) i triglicerida u krvi ispitanica; ($p < 0,05$).
3. Terapija se može primenjivati uz redovnu kontrolu nadležnog ginekologa u cilju sprečavanja nastanka neželjene trudnoće.

Literatura

1. Fenech M, Morley AA. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: Effect of *in vivo* ageing and low-dose X-irradiation. *Mutation Research*, 1986; 161: 193-8.
2. Fenech M, Morley AA. Kinetochore detection in micronuclei: An alternative method for measuring chromosome loss. *Mutagenesis* 1989; 98-104.
3. Savage JRK. Annotation: Classification and relationship of induced chromosomal structural changes *J Med Gebet* 1976; 13: 103-22.
4. Heddle JA. Micronuclei *in vivo*. In: "Mutation and the environment, B." (eds. Mendelsohn, M. L. and Albertini, R.J.). New York, Wiley-Liss 1990; pp 185-94.
5. Fenech M. Optimisation of micronucleus assay for biological dosimetry in: B. L. Gledhill, F Mauro (Eds.), *New Horizons in Biological Dosimetry*. New York. Wiley-Liss 1991; 373-86.
6. Grujicic D. Effect of gestagen on the frequency of micronuclei in human lymphocyte of peripheral blood *in vivo*. Master thesis. University of Belgrade; 1999.
7. Heddle JA. A rapid *in vivo* test for chromosomal damage. *Mutation Research* 1973; 18: 187-90.
8. Müller WU, Streffer C. Micronucleus assays. In: *Advances in Mutagenesis Research*, (ed. Obe, G.) Berlin; Springer-Verlag: 1990. 1-134.
9. Felberbaum R: Diedrich K. Orale Kontrazeptiva - Vorteile und Risiken. *Gynäkologe* 1997; 30:305-13.
10. Kemmeren JM. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323 (7305): 131-4.
11. Gram I. Oral contraceptive use and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia. *Am j Obstet Gynecol* 1992; 167: 40-4.
12. ACOG practice bulletin. Emergency oral contraception. Number 25. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 78: 191-8.
13. Nagrani. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the management of menorrhagia? *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109 (3): 345-7.
14. Smallwood S.. Efficacy and safety of a transdermal contraceptives system. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (5PT1): 799-805.

ORAL HORMONAL CONTRACEPTION - THE INFLUENCE ON HUMAN GENOME AND LIPID STATUS

Dragan Loncar

Micronucleus test is the method which is used in discovering the chromosome aberrations in the cells which are exposed to the effects of chemical mutagens. The cell which suffered the DNA damage cytologically fits to extranuclear bodies in cytoplasm, which represent the chromosomal fragments, the whole chromosomes or the groups of chromosomes. These cytoplasmic masses look like small cores, micronucleuses, and their size varies depending on the size of chromosome fragments or the number of chromosomes which are in the cytoplasm.

The aim of the paper was to examine the influence of monophased, combined, low-dosed contraceptive pills which contain ethinyl- estradiol and gestoden on the micronucleus frequency in human lymphocytes of peripheral blood and their influence on the lipid status of the users.

We examined 30 patients older than 18 years. All the patients took part in the research in order to prevent unwanted pregnancy. The existence of cardiovascular, endocrinological, neurological and malignant diseases was excluded by using clinical examinations, biochemical, hematological and additional researches.

After the therapy of 20 µg of ethinyl- estradiol and 75 µg of gestoden in the period of six consecutive menstrual cycles in order to prevent unwanted pregnancy, there was not statistically significant change of micronucleus frequency in lymphocytes of peripheral blood in the cases of patients which took part in the research; ($p > 0,05$).

The therapy significantly increases the value of cholesterol, low- density lipoproteins (LDL) and triglycerides in the blood of the patients ($p < 0,05$).

The therapy can be applied along with the regular control of the gynecologist in order to prevent unwanted pregnancy. *Acta Medica Medianae* 2007;46(1):11-16.

Key words: *gestodene, ethinyl estradiol, micronuclei, genotoxicity, lipoproteins*