



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK DOZLU ORAL KONTRASEPTİF
STEROİDLERİN, ATEROSKLEROZ,
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK ve DAMAR
ENDOTEL HASAR BELİRTEÇLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEKERİYA GÜNER

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ALİ RIZA ODABAŞI

AYDIN, 2008

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK DOZLU ORAL KONTRASEPTİF
STEROİDLERİN, ATEROSKLEROZ,
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK ve DAMAR
ENDOTEL HASAR BELİRTEÇLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEKERİYA GÜNER

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ALİ RIZA ODABAŞI

AYDIN, 2008

Bu araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından desteklenmiştir

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum derin hoşgörüsünü benden hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Ergün Onur'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında ve yazılmasında büyük emeği geçen, sayın hocam Doç. Dr. A. R. Odabaşı başta olmak üzere sayın hocam Doç. Dr. H. Yüksel, Yrd. Doç. Dr. S. Kafkas, Yrd. Doç. Dr. S.D.Sezer'e bilgi ve deneyimleriyle eğitimime büyük katkı sağladıkları, sabır ve yardımlarını esirgemedikleri için çok teşekkür ederim.

Eğitim ve öğrenimim süresince beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, tüm klinik personeline şükranlarımı sunarım.

Her zaman yanımda olan, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim eşime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i, ii
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	5
Tarihçe	5
Farmakoloji.....	6
Etki Mekanizması	8
Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar	8
Yan Etkiler	10
İlaç Etkileşimleri.....	10
Risk Potansiyeli	10
A) OKS ve malign hastalık riski	10
B) OKS ve kardiyovasküler hastalık riski.....	12
OKS ve lipoprotein metabolizması	12
OKS ve karbonhidrat metabolizması	13
OKS ve venöz tromboemboli.....	13
OKS ve inme.....	16
OKS ve miyokard infarktüsü.....	16
OKS ve hipertansiyon.....	17
OKS'lerin Bazı Parametreler Üzerine Etkileri	18
Homosistein.....	18
Plazminojen aktivatör inhibitör-1	19
İnterlökin-6.....	20
GEREÇ ve YÖNTEM	212
Çalışma Populasyonu	212
Kan Örneklerinin Toplanması	222
İstatistiksel Analiz	222
BULGULAR.....	244
TARTIŞMA	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. 2

SONUÇ ve ÖNERİLER	41
ÖZET	42
İNGİLİZCE ÖZET	44
KAYNAKLAR.....	456

TABLO DİZİNİ

Tablo I	: Araştırma grupları
Tablo II	: Yaşa göre dağılım
Tablo III	: Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre dağılım
Tablo IV	: tHys düzeylerine göre dağılım
Tablo V	: IL-6 düzeylerine göre dağılım
Tablo VI	: PAI-1 düzeylerine göre dağılım
Tablo VII	: Total kolesterol düzeylerine göre dağılım
Tablo VIII	: HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düzeylerine göre dağılım
Tablo IX	: LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerine göre dağılım
Tablo X	: VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerine göre dağılım
Tablo XI	: Trigliserid düzeylerine göre dağılım
Tablo XII	: Özet tablo

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.	Oral kontraseptif steroidlerde kullanılan etinil östradiol ve başlıca progestinler
Şekil 2.	tHys düzeylerine göre dağılım
Şekil 3.	IL-6 düzeylerine göre dağılım
Şekil 4.	PAI-1 düzeylerine göre dağılım

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- CRP** : C-reaktif protein
- DSG** : Desogestrel
- EÖ** : Etilin östradiol
- ELISA**: Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Enzim bağılı immunsorbent testi)
- FDA** : Food and Drug Administration [(Amerika) Gıda ve İlaç Dairesi]
- FPIA** : Fluorescence Polarization Immunoassay (Floresan Polarizasyon İmmun Test)
- HDL** : High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
- HPV** : Human Papilloma Virüs
- HRT** : Hormon Replasman Tedavisi
- IL-6** : Interleukin-6 (İnterlökin-6)
- LDL** : Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
- LNG** : Levonorgestrel
- Max** : Maksimum
- Mİ** : Miyokard İnfarktüsü
- Min** : Minimum
- OKS** : Oral Kontraseptif Steroid
- PAI-1** : Plasminogen Activator Inhibitor-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1)
- SD** : Standart Deviasyon
- Hys** : Homocystein (Homosistein)
- t-PA** : Tissue Plasminogen Activator (Doku Plasminojen Aktivatör)
- VKİ** : Vücut Kitle İndeksi
- VLDL** : Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)
- VTE** : Venöz Tromboemboli
- WHO** : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde hâlâ en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri, son 50 yılda yapılan birçok araştırma ile tanımlanmıştır ancak zaman içinde listeye yeni faktörler de eklenmektedir. Bu risk faktörlerinin belirlenmesi sayesinde, önlem alınması ve kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet ve genetik özellikler gibi kontrol edilemeyenlerin yanı sıra, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içme, aşırı kilo, glukoz intoleransı, diyabet ve stres gibi kontrol edilebilir veya önlenilebilir olanlar da bulunmaktadır (1).

Risk faktörleri ile doğrudan veya dolaylı ilişkide olduğu düşünülen çok sayıda hematolojik ve biyokimyasal parametre, hormon ve ilaç üzerine yapılmış araştırma bulunmaktadır.

Oral kontraseptif steroid (OKS) kullanımı, doğum kontrol yöntemleri arasında hem kullanım kolaylığı hem de geri dönüşebilir olması nedeniyle en sık tercih edilen yöntemdir. Günümüzde dünya üzerinde 100 milyondan fazla kişinin OKS kullandığı tahmin edilmektedir (2, 3).

OKS kullanımının yaygınlığı, bu ilaçların yeniden gözden geçirilmesine olanak sağlamıştır. Kısa ve uzun süreli kullanımlarına ilişkin güvenilirlikleri, halk sağlığı yönünden büyük önem taşımaktadır. Malign hastalıklar ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, bu grup hastalıkların taşıdığı yüksek morbidite ve mortalite riskleri nedeniyle, özellikle büyük bir ilgi ve araştırma konusu olmaktadır. OKS kullanımının başladığı yıllarda yapılan araştırmalarda, en önemli komplikasyonlarının kardiyovasküler sisteme ilişkin olduğu düşünülmüştür (4, 5). Ancak daha sonraki araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu alandaki araştırmaları gözden geçirir ve kıyaslarken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Öncelikle yaş, kolesterol düzeyi, hareketsizlik ve sigara içme gibi risk faktörlerini dikkate almayan ve ileri epidemiyolojik yaklaşım ve yöntemleri kullanmayan araştırma sonuçları yanıltıcı olabilir. Gerçekten de, önceki araştırmalarda yüksek doz östrojen içeren ilaçların etkileri incelenmekte iken, günümüzdeki araştırmalarda düşük doz östrojen içeren

kombinasyonların etkileri, az risk taşıyan olgulardan oluşmuş çalışma gruplarında araştırılmaktadır (4).

Oysa ki, OKS kullanımına ilişkin deneyimlerimiz, günümüzde OKS kullanımına başlarken risk faktörlerinin dikkatlice gözden geçirilmesini zorunlu kılmaktadır.

OKS ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkinin, bu ilaçların serum lipoproteinleri, karbonhidrat metabolizması, koagülasyon faktörleri ve kan basıncı üzerindeki etkileri sonucu olabileceği düşünülmektedir (4, 6).

Kombine OKS'ler biri sentetik bir östrojen [çoğu zaman etinil östradiol (EÖ), bazen mestranol], diğeri progestajenik aktiviteye sahip bir steroid [noretisteron asetat, levonorgestrel (LNG), norgestrel, etinoidol diasetat] olmak üzere iki bileşen içerir. İlk geliştirilen OKS'lerde yüksek doz (50 µg'dan fazla) östrojen bulunmakta iken günümüzde kullanılan preparatlarda östrojen dozu 20 µg'a kadar azaltılmıştır (4).

Östrojenin vasküler endotelial nitrik oksit üretimini artırarak, periferik ve koroner endotel-bağımlı vazodilatasyonu düzelttiğinin gösterilmesi, özellikle postmenopozal östrojen tedavisinin kalp koruyucu etkiye sahip olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir. Bir yandan da, özellikle hiperkolesterolemik kadınlarda, oral östrojen tedavilerinin lipoprotein düzeylerini azaltmak yolu ile yararlı etkileri olduğu da bilinmektedir. Kombine düşük doz OKS kullanımının, özellikle sigara içme veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan kadınlarda daha belirgin olmak üzere, miyokard infarktüsü (Mİ) riskini artırdığını gösteren araştırmalar da vardır. Mİ insidansı, 3. jenerasyon OKS'lere kıyasla, özellikle 2. jenerasyon OKS'lerde daha fazladır. Venöz tromboemboli (VTE) riskinin OKS kullanan kadınlarda arttığını gösteren prospektif ve retrospektif birçok araştırma vardır (5). OKS'ler kan basıncında orta derecede bir artışa neden olur. Eşlik eden risk faktörleri (sigara içme, yaş ve hipertansiyon gibi) VTE riskini artırdığından, bu olgularda OKS kullanımı kararı daha özenle verilmelidir. İlk araştırmalarda, OKS'lerin Mİ ve inme riskini artırdığına ilişkin veriler, sonraki araştırmalarda desteklenmemiştir. Ancak yine de sigara içen 35 yaş üstü kadınlarda bu risklerin arttığı ve OKS kullanımından kaçınılması gerektiği bildirilmektedir (3 - 5).

Çok sayıda araştırmada, dişi cinsiyet steroidlerinin nitrik oksit ve homosisteini (Hys) etkileyebileceği gösterilmiştir. Ancak öte yandan, OKS'lerin içerdiği 17-etinilöstradiol, insan endotel hücrelerinde endotelial nitrik oksit sentetaz

transkripsiyonunu artırmaktadır. Bu etkilerin östrojenin kardiyoprotektif özelliğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (5).

Östrojenin yararlı ve zararlı etkilerini anlayabilmek için epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalardan gelecek yeni verilere gerek vardır.

Homosistein, metioninin bir ara metabolitidir ve insan vücudunda hücre ve doku gelişimi için gerekli bir aminoasittir. Homosisteinin kardiyovasküler hastalıkların etiyopatogenezinde rol oynadığı, kanda düzeyinin artmasının koroner kalp hastalığı için bağımsız risk faktörlerinden olduğuna ilişkin bulgular vardır. Homosisteinin buradaki olumsuz rolü, halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bu olumsuz etkisini, büyük bir olasılıkla oksidatif stres ile indüklenmiş endotelial disfonksiyondaki rolü ile, aterotrombozu indükleyerek gerçekleştirmektedir. Ayrıca Hys düzeyinde artış, nöral tüp defekti dahil bazı konjenital defektler, spontan düşük, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, intrauterin fetus ölümü, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve VTE'ye yol açtığı düşünülmektedir. Östrojen kullanımının Hys düzeyini azalttığına dair araştırmalar vardır (7-9).

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), endotelden salınan ve fibrinolizi inhibe eden bir faktördür. PAI-1 kan düzeyinin artması da koroner kalp hastalığı için bağımsız risk faktörleri arasındadır. Yüksek PAI-1 düzeyi; venöz tromboz, koroner arter hastalığı ve özellikle Mİ gibi çok sayıda trombotik kaynaklı hastalıklarda gözlenmektedir ve bunun da mekanizması tam anlaşılamamıştır. OKS kullanımının PAI-1 düzeyini azaltıcı etkisi olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (10, 11).

İnterlökin-6 (IL-6), bir inflamasyon belirtecidir. Son yıllarda, aterogenez ve aterom plağının dağılması sürecinde, inflamasyonun rolü ve bunun bir yansıması olarak, dolaşımdaki inflamasyon belirteç düzeylerinin ölçülmesinin önemi üzerinde durulmakta ve IL-6, bu açıdan önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. OKS kullanımının inflamasyon üzerine olan etkilerini inceleyen araştırmalarda, IL-6 düzeyleri de artırılmıştır (12, 13).

Bu araştırmada, düşük doz OKS kullanımının serum total homosistein, PAI-1 ve IL-6 üzerindeki etkileri ile bu maddeler aracılığıyla kardiyovasküler sistemdeki neden-sonuç ilişkilerinin ortaya konması ve test edilmesi amaçlanmıştır.

Bu araştırmadan elde edilecek sonuçlar sayesinde, dünyada çok yaygın bir kullanım alanı bulan düşük doz OKS'lerin kardiyovasküler hastalıklarda bir risk

faktörü olarak rolü ortaya konulacak ve çıkarımlar bu grup hastalıkların önlenmesine katkıda bulunacaktır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Steroidlerin ovulasyonu inhibe ettiği, 1920'li yıllarda *Ludwig Haberlandt* ve *Otfried Otto Fellner*'in hayvan araştırmalarında bildirilmiştir. Ancak bu yıllarda birkaç miligram seks steroidi elde etmek için çok miktarda idrar ya da organ kullanmak gerekiyordu. Bu da steroidlerin elde edilmesinde önemli bir kaynak sorunu yaratıyordu. Bu sorun, *Russell E. Marker*'ın araştırmalarıyla çözüldü. 1930'lu yıllarda, 1 mg progesteron üretimi için 2500 gebe domuz overi kullanılmaktaydı. Bol miktarda ve ucuz progesteron üretimi konusunda yoğun araştırmalar yapan *Marker*, sonuçta 1944 yılında bir çeşit patatesten 30 kg progesteron üretmeyi başardı (14).

Sonraki yıllarda *Carl Djerassi* ve birlikte çalıştığı kimyacılar, 1951 yılında norethindron üretmeyi başardılar. Benzer bir bileşik olan norethinodrel, patenti alınan ilk oral aktif progestasyonel ajan oldu. OKS'lerin keşfini sağlayan ilk çalışmalar, *Min-Chueh Chang*'a aittir. *Chang*, tavşanlara oral verilen norethindron ve norethinodrelin, ovulasyonu %100 inhibe ettiğini gösterdi. *Gregory Pincus* ve *Chang*, araştırmalarına bir jinekolog olan *John Rock*'un da destek vermesiyle, 1954 yılında ilk sentetik progesteronu 50 hastada uyguladılar. Her ayın 20 günü, 10-40 mg sentetik progestin alan hastaların tümünde, tedavi süresince ovulasyonun inhibe olduğu gösterildi. İlacı bıraktıktan sonra 7 kişinin gebe kalması, infertilite tedavisiyle uğraşan *Rock*'ı mutlu etti. *Pincus* ve *Chang*, araştırma sonuçlarını 1955 yılında Tokyo'da yapılan uluslararası bir toplantıda sundu. Daha sonra *Pincus*, *Rock*'ın desteğini de alarak OKS'lere Amerika Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almak için girişimlere başladı (14).

Sonunda Enovid (150 µg mestranol + 9,85 mg norethinodrel), 1957 yılında abortus ve menstrüasyon bozukluklarının tedavisinde, 1960 yılında da kontraseptif olarak kullanılmak üzere onaylandı (14, 15).

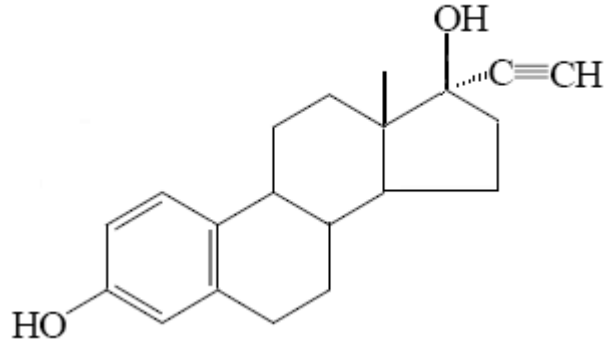
Farmakoloji

OKS'lerde kullanılan 2 östrojen formu mevcuttur: Etil östradiol (EÖ) ve onun 3-metil eteri olan mestranol. Bunlar doğal östradiolden farklıdır ve farmakolojik ilaç olarak değerlendirilmelidir. Mestranolün etkinliği konusunda hayvan ve insan araştırmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde OKS'lerin çoğu EÖ içermektedir (4, 14, 16).

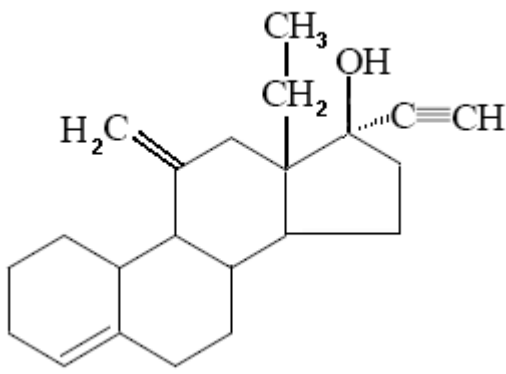
OKS'lerde kullanılan progestin komponenti içinde şunlar yer almaktadır: Norethindron, norethinodrel, norethindron asetat, etinodiol diasetat, linestrenol, norgestrel, norgestimat, desogestrel ve gestoden. Levonorgestrel (LNG), norgestrelin aktif izomeridir (14).

İçeriklerine göre OKS'ler için aşağıdaki tanımlamalar kullanılmaktadır (4, 14):

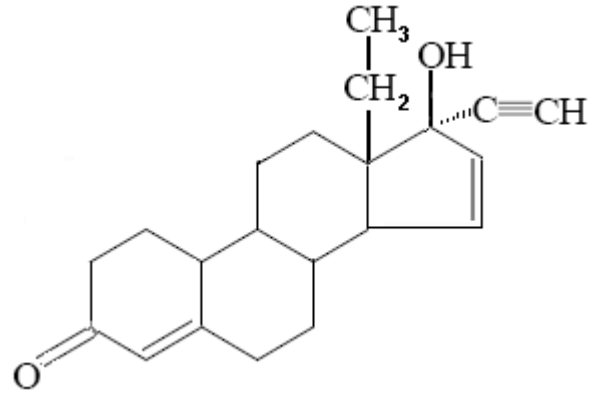
- Düşük doz: 50 µg'dan az EÖ içeren ürünler.
- Birinci kuşak: 50 µg'dan fazla EÖ içeren ürünler.
- İkinci kuşak: LNG, norgestimat ve noretindron ailesine ait diğer üyelerden birini ve 20, 30 veya 35 µg EÖ içeren ürünler.
- Üçüncü kuşak: Desogestrel veya gestoden ile 20, 25 veya 30 µg EÖ içeren ürünler.
- Monofazik: Bunlarda östrojen ve progestin miktarı sabittir. OKS'lerin çoğu monofaziktir. Günde bir hap alınarak 21 günlük kullanımdan sonra 7 gün ara verilir.
- Bifazik: Bunlarda östrojen dozu sabittir; progestin dozu ise ilk 10 günlük haplarda düşük, son 11 günlük haplarda yüksektir.
- Trifazik: Menstrüel döngüye benzer şekilde, değişen oranlarda östrojen ve progestin içermektedir.
- Mini hap: Yalnızca progestin içerir. Kesintisiz olarak 28 gün kullanılır.



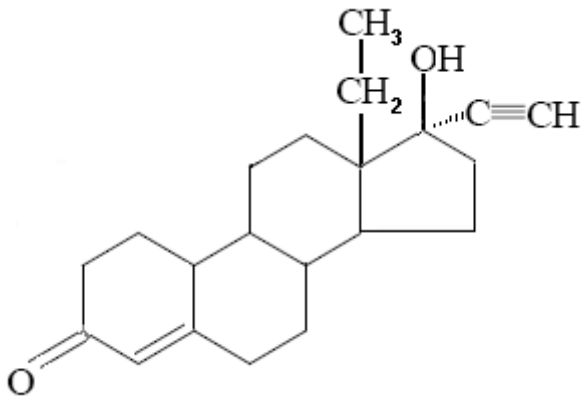
Etinil Östradiol



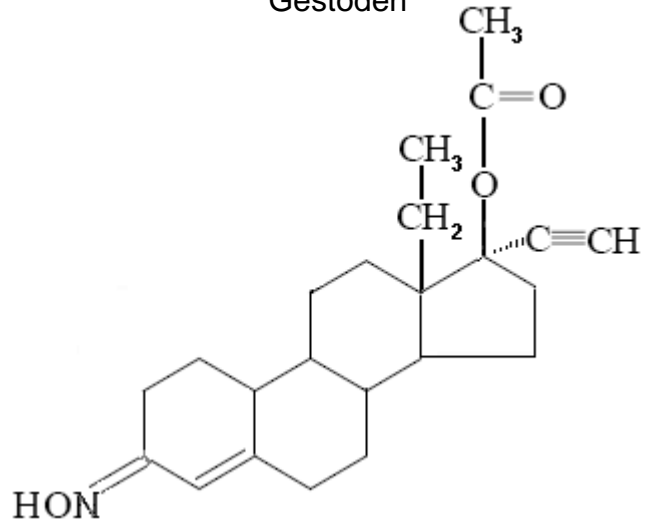
Desogestrel



Gestoden



Levonorgestrel



Norgestimat

Şekil 1. Oral kontraseptiflerde kullanılan etinil östradiol ve başlıca progesterinler

Etki Mekanizması

Östrojen ve progesterin komponentlerini içeren kombine OKS'ler, hipofiz ve hipotalamik merkezler üzerinden etki ile gonadotropin salgılanmasını baskılayarak ovulasyonu önler. Progesterasyonel ajan, Luteinizan Hormon salgılanmasını baskılayarak ovulasyonu engellerken, östrojenik ajan da Follikül Stimülant Hormon salgılanmasını baskılayarak dominant follikül oluşumunu engeller. Östrojen ayrıca endometriumun stabilitesini sağlar ve progesterasyonel ajanların etkisini artırır. Bu etki sayesinde, OKS içindeki progesterin dozunu azaltmak mümkün olmuştur. OKS içinde bulunan progesterin, ovum implantasyonuna olanak vermeyecek bir endometrium oluşmasına yol açar. Servikal mukus ve fallop tüpleri üzerine etkileri de kontrasepsiyona katkıda bulunur. Servikal mukus kalınlaşır ve sperm transportunu zorlaştırır. Fallop tüplerinin sekresyonunu ve peristaltizmini azaltır (4-14).

Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Hormonal kontrasepsiyon, farklı yollarla uygulanabilir: Transdermal flaster, vajinal halka, uzun etkili enjeksiyon veya implant, intrauterin progesteron salan sistem ve oral yol (2, 15). Bu uygulama yolları içinde oral kullanım, en fazla tercih edilen doğum kontrol yöntemidir.

OKS'ler doğum kontrol yöntemi olarak uygulanmasının dışında, aşağıdaki durumlarda da kullanılmaktadır:

Disfonksiyonel uterin kanama, dismenore, ovulasyon ağrısı (mittelschmerz), endometriozis, akne ve hirsutizm, hipotalamik amenore, menstrüel porfiri, fonksiyonel over kistleri ve premenstrüel sendrom.

Doğum kontrol yöntemi olarak OKS önerilecekse, kişi, risk faktörleri açısından özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerinin yanı sıra klinik muayene bulguları ve yardımcı laboratuvar incelemeleriyle değerlendirilmelidir. Günümüzde düşük doz OKS'ler tercih edilmektedir. Farklı progesterinlerin potansi, dozların uygun bir biçimde düzenlenmesi ile sağlanmaktadır. Kullanımdaki düşük doz OKS'lerin içindeki farklı progesterasyonel komponentlerin biyolojik etkileri, hemen hemen aynıdır.

OKS kullanımı için kesin kontrendikasyonlar aşağıda sıralanmıştır (4, 14):

- Tromboflebit, tromboembolik bozukluklar (venöz tromboz açısından kalıtsal bir yatkınlığa işaret edecek, ebeveyn veya çocuklarda tromboembolik hastalık öyküsü),
- Serebrovasküler hastalık ve koroner arter hastalığı öyküsü veya bu sorunlara predispozisyon yaratacak durumlar,
- Belirgin derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Bilinen veya şüphelenilen meme kanseri,
- Tanı konulmamış anormal uterin kanama,
- Bilinen veya şüphelenilen gebelik,
- Otuz beş yaş üzerinde, günde 15 taneden fazla sigara içmek,
- Şiddetli hiperkolesterolemi veya hipertrigliseridemi,
- Şiddetli hipertansiyon.

Göreceli kontrendikasyonlar aşağıda sıralanmıştır (hastanın bilgilendirilmiş onayını gerektiren durumlar) (14):

- Migren,
- Uterin myom,
- Gestasyonel diabet, diabetes mellitus,
- Elektif cerrahi,
- Konvülsif bozukluklar,
- Gebelikte tıkanma sarılığı,
- Orak hücreli anemi,
- Safra kesesi hastalığı,
- Mitral kapak prolapsusu,
- Sistemik eritematozus,
- Hiperlipidemi,
- Sigara içme,
- Hepatik hastalık,
- Hipertansiyon.

Yan Etkiler

En sık görülen yan etkiler arasında; ara kanamalar, amenore, memelerde hassasiyet, bulantı, kilo artışı, migren tipi baş ağrıları, yorgunluk hissi ve sıvı retansiyonu sayılabilir (4, 14).

İlaç Etkileşimleri

OKS'lerin diazepam, klordiazepoksit, trisiklik antidepressanlar ve teofilinin etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir. Klirens hızına etkileri nedeniyle, OKS kullananların bazı analjeziklere (asetaminofen, salisilik asit ve morfin gibi) daha yüksek dozda gereksinimi olabilir. Karaciğer metabolizmasını etkileyen ilaç kullananların, OKS dışında bir yöntem kullanmasında yarar vardır. Bu ilaçlardan bazıları; karbamazepin, felbamat, nevirapin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pirimidon, rifabutin, rifampin, topiramet, St. John's wort, vigabatrin, etosüksimid, griseofulvin, ketokonazol, itrakonazol ve troglitazondur. OKS kullanıcılarında kafein, etanol ve teofilin klirensi azalmaktadır (14, 17).

Risk Potansiyeli

OKS kullanımının yaygınlığı ve genellikle uzun süreli kullanılıyor olmaları, bu ilaçların güvenilirlikleri konusunda kapsamlı araştırmaları zorunlu kılmıştır. Özellikle malign hastalıklar ve kardiyovasküler sistem açısından OKS kullanımının risk potansiyeli uzun yıllardır büyük bir ilgi ve araştırma konusu olmuştur.

A) OKS ve malign hastalık riski

1970'li yıllarda, postmenopozal kadınlarda endometrium kanserlerinde epidemiyolojik veriler incelendiğinde, sorumlu faktörün östrojen replasman tedavisi olduğu ortaya konmuştur. Bu ilk gözlemler, OKS kullanımı ile kanser riski arasındaki ilişkiyi FDA ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) başta olmak üzere ulusal ve uluslararası birçok kuruluşun sürekli izlemesine neden olmuştur (4).

Hayvan deneyleri, östrojen ve progesterinlerin kanserojenik etkilerinin hormonal ortama ve verilen doza kritik ölçüde bağımlı olduğunu göstermektedir. İnsanlarda

epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçların kısa bir zeti aşağıda sunulmuştur:

Endometrium kanserinin, progesterin ile karşılanmamış aşırı östrojen maruziyetinden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Siklik progesterin almaksızın östrojen tedavisi gören postmenopozal kadınlarda ve pubertede over disgenezi için karşılıksız östrojen kullanılan genç kızlarda endometrium kanser riskinin artması, riskin ekzojen strojenlerle arttığının kanıtlarıdır. Ancak OKS'lerle ilgili geniş epidemiyolojik araştırmalar, bu ilaçların endometriyal kanser riskini azalttığını göstermiştir (4, 15, 16).

Ayrıca uterusun benign tümörleri olan leiomyomlar (fibroidler) konusunda da çelişkili veriler mevcuttur. Myomların, OKS stimulasyonu ile büyüdüğü düşünüldüğünden, myom varlığı kontrendikasyonlar arasında yer alabilmektedir. Bunun yanı sıra, OKS kullanımının fibroidlere karşı koruyucu olduğu, kullanım süresi arttı riskin azaldığı da bildirilmektedir (4).

Over kanseri riskinin OKS kullanımı ile azaldığı gözlenmiştir. En az 3 yıl OKS kullananlarda, koruyucu etkinin belirgin hale geldiği; en az 5 yıl kullananlarda, yaş ve doğurganlıktan bağımsız, over kanser riskinin azaldığı belirlenmiştir. OKS kullanan kadınlarda, over kanseri riski, kullanmayanlara göre %40 azalmaktadır (4, 15, 16).

Serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen 2. genital kanser olup, serviks kanseri ile OKS kullanımı arasındaki ilişkiyi araştıran sonuçların yorumlanması zor görünmektedir. Son bulgular, uzun süre OKS kullananlarda servikal neoplazi riskinin arttığı yönünde olmakla beraber, daha uzun süreli ve kontrollü geniş araştırmalar gerek vardır. Bu araştırmalarda, çok eşlilik ve Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonunun etkisi de dikkate alınmalıdır (4, 15).

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. OKS kullanımının, meme kanseri riskini artırdığına ilişkin yeterli kanıt bulunamamış ve yapılan araştırmalar henüz kesin bir neden-sonuç ilişkisi ortaya koyamamıştır. Mevcut bilgilerle genel kanı, OKS kullanımının meme kanseri riskini artırmadığı yönündedir (4, 15, 16).

Diğer kanser türlerine ilişkin araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olsa da OKS kullanımı ile hipofiz tümörü, hepatik karsinom, malign melanom, kolorektal kanser ve safra kesesi kanseri arasında da bir ilişki gösterilememiştir (4).

B) OKS ve kardiyovasküler hastalık riski

OKS'lerin kullanıma girdiği ilk yıllarda yapılan araştırmalarda, en önemli komplikasyonların kardiyovasküler sistemle ilgili olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkinin nedenleri şöyle özetlenebilir (4):

- I) Yeni epidemiyolojik araştırmalar, ileri analitik yaklaşım ve yöntem kullanmaktadır. Sigara içme, hipertansiyon, şişmanlık, diyabet, hiperkolesterolemi, 50 yaş üzerinde olma, ailesel kardiyovasküler hastalık öyküsü ve hareketsizlik gibi bağımsız risk faktörlerini dikkate almayan çalışmaların sonuçları yanıltıcıdır
- II) Günümüzde OKS uygulaması öncesi diğer tıbbi sorunlar, dikkatle incelenerek, riskli gruplara OKS önerilmemektedir.
- III) İlk OKS formülasyonlarına kıyasla, günümüzde kullanılanlarda östrojen dozu 2-4 kat, progesterin dozu ise 10 kat daha düşüktür.

OKS ve lipoprotein metabolizması

OKS içindeki östrojen ve progesterin potansi, lipoprotein düzeyleri üzerine olan tüm etkileri aracılığıyla, potansiyel olarak kardiyovasküler riski etkileyebilir. Ancak düşük doz OKS'ler ile yapılan araştırmalarda, OKS'lerin lipid düzeylerine önemli bir olumsuz etkisinin olmadığı saptanmıştır. Östrojen genellikle lipid profilini düzeltici etki göstermektedir. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) düzeyini azaltır, Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) düzeyini artırır. Ayrıca arter duvarı üzerine doğrudan etki ile koruyucu özellik gösterirler. Progesterinler ise LDL'yi artırır, HDL'yi azaltır. Bu etki, norgestrel gibi androjenik etkisi fazla olan progesterinlerde daha baskındır (4, 14).

Açlık trigliserid düzeyleri, MI ve diğer koroner hastalıkların prediksyonu için kullanılır ve bazı OKS kullanıcılarında trigliserid düzeylerinin artması, aterosklerotik kabul edilir. Yüksek trigliserid düzeyi, ancak HDL düzeyi düşükse arteriyel hastalık riskini artırır. HDL düzeyleri desogestrel veya gestoden içeren OKS kullanımı ile artmaktadır (6).

OKS'lerin total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeylerini hafifçe artırdığı, ancak bu artışın anlamlı olmadığı ve klinik olarak bir sorun yaratmadığı

bildirilmektedir (18, 19). Sonuç olarak, düşük doz OKS'ler, HDL / LDL oranını artırır. Bu özellikleri, klinik olarak yararlı olup, kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (20, 21).

OKS ve karbonhidrat metabolizması

OKS kullanımının, progestin komponentine bağlı olarak glukoz intoleransı ve insulin direncine yol açtığı saptanmıştır. Ancak bu etkiler doza bağlıdır ve düşük doz OKS'lerde bu etkinin klinik olarak önemli olmadığı gözlenmiştir. OKS kullanımının diabetes mellitus insidansında artışa yol açmadığı kesin olarak ifade edilebilir. OKS ile ilişkili hiperglisemi, kötüleşme eğiliminde olmayıp tamamen geri dönüşümlüdür. Öyküsünde diabet için risk faktörleri olan kadınlar bile etkilenmemektedir. Bununla birlikte, Tip I diabetes mellituslu hastaların alternatif bir yöntem kullanmaları da önerilmektedir (4, 14, 6, 22).

Düşük doz OKS kullanan insüline bağımlı diabetes mellituslu kadınlarla yapılan 1 yıllık araştırmada, lipoproteinlerde veya kardiyovasküler hastalık riski için önemli olan hemostatik biyokimyasal belirteçlerde herhangi bir kötüleşme kaydedilmemiştir. Diabetes mellituslu kadınlarda, OKS'lerin kardiyovasküler mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır (14).

OKS ve venöz tromboemboli

OKS'lerin çeşitli hemostatik parametreler üzerine farklı etkileri söz konusudur. Bu etkileri inceleyebilmek için kısaca koagülasyon ve fibrinoliz süreçlerini gözden geçirmek gerekir:

Pıhtılaşma mekanizmasında oluşan trombin, fibrinojeni bir fibrin pıhtısına dönüştürür. Trombin oluşumu için de Faktör Xa, Faktör V, kalsiyum ve fosfolipidlerin varlığı gerekir. Faktör VII, IX, X ve protrombin, vitamin K'ya bağımlıdır. Trombin ve Faktör IXa, Xa ve XIa'nın geri dönüşümsüz inhibitörü olan Antitrombin III ise vücudun doğal antikoagülanlarından biridir. Diğer iki antikoagülan olan Protein C ve Protein S de Vitamin K'ya bağımlıdır. Bu iki protein, pıhtılaşmayı, Faktör V ve VII düzeyinde inhibe eder. Bir pıhtı oluştuğunda da endotel hücreleri tarafından üretilen doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınır. Hem t-PA hem de plazminojen, fibrin pıhtısına

bağlanır. t-PA, plazminojeni fibrini degrade ederek, pıhtıyı eriten plazmine dönüştürür (14, 23, 24).

Tromboz, venöz ve arteriyel olabilir. VTE, derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi; arteriyel tromboz ise akut Mİ ve inmeyi kapsar (14).

Trombofili, kalıtsal veya kazanılmış olarak intravasküler koagülasyona eğilim bulunmasıdır. Hiperkoagülabilite olarak ta bilinen bu duruma, kadınların gebelik, lohusalık, Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve hormonal kontrasepsiyon dönemlerinde de rastlanılmaktadır.

OKS kullanımı ve trombofili, her biri tek başına, VTE için bir risk faktörüdür ve bir arada olduklarında risk artar. Ayrıca sigara, obezite, kırıklar, cerrahi ve immobilizasyon da, trombus oluşumunu artıran çevresel faktörlerdir (25). Kalıtsal trombofilik durumlar arasında, Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin eksikliği, Faktör VIIIc yüksekliği ve hiperhomosisteinemi sayılabilir. Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu, genel popülasyonda diğer mutasyonlardan daha sık görülmektedir (26).

Venöz tromboz riski, Faktör V Leiden mutasyonu açısından heterozigot olanlarda 8 kat, homozigot olanlarda 80 kat artmıştır. OKS kullananlarda bu risk daha da artar (14, 27).

Protrombini kodlayan gende mutasyonu olanlarda da, benzer şekilde OKS kullanımı venöz tromboz riskini artırır. Protrombin gen mutasyonu olan ve OKS kullanan kadınlarda, mutasyonu olmayan ve OKS kullanmayanlara göre VTE riski, 15 kat artmıştır (14, 28).

Protein C, protein S ve antitrombin eksikliği olanlarda da OKS kullanımı, VTE riskini belirgin olarak artırmaktadır (29).

İngiltere’de 1995 yılında, tüm hekim ve eczacılar, desogestrel ve gestoden içeren OKS’lerin, diğer progestinleri içeren ilaçlara göre, 2 kat artmış VTE riski taşıdığı gerekçesiyle uyarıldı. Tartışmalar 1997 yılında sonuçlanmaya başladı. Prospektif ve retrospektif çeşitli araştırmalarda, idiopatik derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil tromboembolik hastalık riskinin, OKS kullananlarda 4-11 kat arttığı gözlenmiştir. Ancak 35 µg’dan az östrojen içeren yeni formülasyonlarda tromboemboli riski azalmıştır. Bununla birlikte, 3. kuşak OKS’lerle yapılan araştırmalarda riskin yükseldiği görülmüştür (4, 14, 25, 26).

VTE riski ile OKS kullanım süresi arasındaki ilişkiye ait farklı sonuçlar bildiren araştırmalar mevcut olmakla birlikte, OKS kullanımının ilk bir yılı içinde, riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. OKS içindeki EÖ dozunun yüksek olması da VTE riskini artıran bir faktördür. Gestoden veya desogestrel içeren OKS'ler, LNG veya norethisteron içerenlere kıyasla, iki kat fazla VTE riskine yol açmaktadır. İlacı ilk kez kullananlarda risk daha yüksektir (30, 31).

WHO'nun 17 ülkede 21 merkezde yürüttüğü bir araştırmada (*The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*), farklı düşük doz OKS formülleri VTE açısından karşılaştırılmıştır. Bu araştırma kapsamında, 9 ülkeden 769 olgunun sonuçlarına göre; LNG kullananlarda kullanmayanlara kıyasla, Odds oranı 3,5 kat artmaktadır. Desogestrel içeren formülleri kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla, 9,1 kat artmış risk gözlenmiştir ve gestoden içeren OKS kullananlarda Odds oranı 9,1 bulunmuştur. Böylece desogestrel ve gestoden ile artmış bulunan risk, Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre düzeltilindiğinde, LNG'nin 2,6 katı olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, sonuç olarak bu risklerin, önceki yüksek dozlu OKS'lerle yapılmış araştırmalardan daha düşük olduğu saptanmıştır (32).

İngiltere ve Almanya'da, 471 VTE olgusunun incelendiği çalışmada (*The Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women*), 3. kuşak OKS'ler 2. kuşak ile karşılaştırıldığında, 3. kuşak ilaçlarda VTE riski 1,5 kat fazla bulunmuştur (33).

Danimarka'da *Lidegaard* ve ark., 586 hasta ve 1200 kontrol ile yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında (*Danish Study*), 20-50 µg östrojen dozlarından bağımsız olarak halen OKS kullanan kadınlarda 2 kat artmış VTE riski saptamışlardır. Yeni progestinleri içeren preparatların eski progestin içerenlere göre daha kısa süredir kullanılıyor olması dikkate alındığında ve kullanım süresi ile ilgili düzeltme yapıldığında, farklı tip progestinler arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (34).

OKS ve inme

OKS kullanımı ile trombotik inme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Hemorajik inme riskinde de bir artış olduğu ancak bunun hipertansif etkiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. OKS kullanımının hipertansif bir etki yapabildiği ancak düşük doz OKS'lerde bu etkinin minimum düzeyde olduğu bildirilmektedir. Genel düşünce olarak, OKS kullanımına başlandığında kan basıncının düzenli kontrol edilmesi, yüksek riskli kadınlarda özellikle dikkatli olunması ve ağır hipertansiyonu olanlarda OKS kullanılmaması önerilmektedir. Ayrıca düşük doz OKS kullanan, sağlıklı ve sigara içmeyen kadınlarda, trombotik inme insidansı artmamaktadır (4, 14). OKS ve inme arasındaki ilişkiyi araştıran araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre, günümüzde kullanılan düşük doz OKS'ler, inme riskini 50.000 kadın-yıl'da 1 olaydan daha fazla artırmıyor görünmektedir. Bu oran, gebeliğe bağlı nedenlerle oluşan inme riskinden çok daha azdır (27). Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada, iskemik inme için risk faktörleri; sigara içme, hipertansiyon, diyabet, kilo artışı ve düşük sosyoekonomik düzey; hemorajik inme için ise, bu risklere ek olarak, artmış VKİ ve fazla alkol tüketimi olarak saptanmıştır. OKS'nin bu risklere ek bir katkıda bulunmadığı bildirilmektedir (14). WHO'nun çok merkezli çalışma sonuçlarına göre, iskemik inme riskinin, yüksek doz OKS kullananlarda, sigara içenlerde veya hipertansiyonu olanlarda yoğunlaşmakla birlikte, son derece düşük olduğu bildirilmiştir. Hemorajik inme riski ise yaşlı kadınlarda hafifçe artmış olarak saptanmıştır ve bunda hipertansiyonun rolü olabileceği düşünülmüştür (14).

OKS ve miyokard infarktüsü

İlk araştırmalar, OKS kullanımının Mİ riskini artırdığını göstermiş ancak daha sonraki çalışmalarda 35 yaş altı sigara içmeyen kadınlarda bir risk artışı olmadığı bildirilmiştir (35, 36). Ancak günde 15 adet ve daha fazla sigara içenlerde bu artışın 21 katı bulunduğu belirlenmiştir. Bu nedenle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlara, OKS verilmemelidir (4, 37). OKS kullananlarda, diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığı da Mİ riski üzerinde etkilidir. Sigara dışında hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve protrombin gen mutasyonu da ek risklerdir (38). LNG ve

norgestimat içeren 2. kuşak OKS'ler, desogestrel ve gestoden içeren 3. kuşak OKS'lere oranla daha fazla Mİ riski ile ilişkili görünmektedir (39, 40).

Miyokard infarktüsü riski konusunda yapılan son araştırmaların bir meta analizi yapılmış ve 3. kuşak OKS'lerin Mİ riskini artırmadığı bulunmuştur. Ancak yine de yararlı etkiyi desteklemek için olgu sayıları yetersizdir. WHO'nun çok merkezli araştırma sonuçlarına göre, Mİ riskinde artış ile ilgili faktörler; sigara, gebelikte hipertansiyon varlığı dahil hipertansiyon öyküsü, diyabet, romatizmal kalp hastalığı, anormal kan lipid düzeyleri, ailede inme veya Mİ öyküsü olarak saptanmıştır. OKS kullanım süresinin ve geçmişte OKS kullanımının riski etkilemediği bulunmuştur. Araştırmanın sonucu, "OKS kullanan kadınlarda Mİ, ancak sigara içenlerde artmaktadır" şeklinde olmuştur (14).

Diğer yandan, endotel hücrelerinden salınan endotelin-1'in, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz gelişimi arasında bir bağlantı sağladığı ve potent vazokonstriktör olduğu; nitrik oksidin de vazodilatör etki, trombosit agregasyonunu önleyici ve düz kas hücrelerinin gelişimini önleyici etkileri ile kardiyoprotektif etki gösterdiği bildirilmektedir. Bazı araştırmalarda, OKS'nin nitrik oksit ve endotelin-1 dengesi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (41). Ancak öte yandan, OKS'lerin içerdiği EÖ, insan endotel hücrelerinde endotelial nitrik oksit sentetaz transkripsiyonunu artırmaktadır. Bu etkilerin östrojenin kardiyoprotektif özelliğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (5, 42 - 44).

OKS ve hipertansiyon

OKS'lere bağlı hipertansiyon, yüksek doz östrojen içeren OKS kullananların %5'inde görülmüştür. Düşük doz OKS ve mini hap kullanımı ile de kan basıncında değişiklikler bildirilmiş ancak klinik olarak anlamlı bir hipertansiyon insidans artışı gözlenmemiştir. Kan basıncı üzerine etki edebilecek mekanizmanın, renin angiotensin sistemiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kan basıncı değerleri kontrol altında olan, en az üç ayda bir olmak üzere takip edilen, 35 yaş altı ve sigara içmeyen sağlıklı kadınlarda, düşük doz OKS kullanılabilir. Önceden böbrek hastalığı olan, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık açısından kuvvetli bir aile öyküsü olan kadınlar da yakından izlenmelidir (14).

OKS'lerin Bazı Parametreler Üzerine Etkileri

OKS'lerin çeşitli biyokimyasal parametreler, inflamasyon belirteçleri ve hemostatik parametreler üzerine etkisini araştıran birçok araştırma bulunmaktadır. Çok sayıda parametrenin incelendiği bu araştırmalardan zaman zaman birbiri ile çelişen sonuçlar da elde edilmiştir. Aşağıda tez kapsamında yer alan üç parametreye değinilmiştir: Homosistein, Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) ve İnterlökin-6 (IL-6).

Homosistein

İnsan vücudunda, hücre ve doku gelişimi için gerekli bir aminoasit olan homosistein, metioninin bir ara metabolitidir. Metionin, başlıca hayvan kaynaklı olarak besinlerle alınan bir proteindir. Metabolik genetik defektler, homosistein metabolizmasında bozukluk yaratarak hiperhomosisteinemiye yol açabilir. En sık görülen herediter defekt, sistationin- β -sentetaz eksikliğidir. Bu duruma homosistinüri denir ve otozomal resesif geçiş gösterir. İkinci olarak metilentetrahidrofolat redüktaz defekti, hiperhomosisteinemiye yol açar. Ayrıca homosistein metabolizmasında rolü olan bazı vitaminlerin (Vitamin B12, Vitamin B6 ve folik asit) diyetle az alınması da, plazma homosistein düzeylerinde artışa yol açabilir (7 - 9).

Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörlerinden olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Yüksek homosistein düzeyi, kadınlarda aterotromboz, trombogenez, inme ve Mİ ile bağlantılıdır. Homosisteinin buradaki olumsuz rolü tam olarak anlaşılammakla birlikte, bu olumsuz etkisini, büyük bir olasılıkla oksidatif stres ile indüklenmiş endotelial disfonksiyondaki rolü ile, aterotrombozu indükleyerek gerçekleştirmektedir. Homosistein düzeyi artmış olan yaşlı kişilerde, yaş olarak eşleştirilmiş normal homosistein düzeyine sahip kişilere kıyasla, endotelium-bağımlı vazodilatasyon bozulmuş görünmektedir. Ayrıca homosistein düzeyinde artış ile nöral tüp defekti dahil bazı konjenital defektler, spontan düşük, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, intrauterin fetus ölümü,

periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve VTE arasında bir ilişki söz konusudur (7 - 9, 12).

Östrojen kullanımının homosistein düzeyini etkilediğine ilişkin araştırmalar vardır. Yapılan ilk araştırmalardan birinde, OKS kullananlarda homosistein düzeyinde menstrüel siklusun 2. fazında artma, 1. fazında ise azalma bildirilmiştir. Bir başka araştırmada ise, plasebo kullananlarla OKS kullananlar kıyaslandığında, OKS kullanıcılarında homosistein düzeyinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. OKS kullanımının homosistein düzeylerine etki etmediğini bildiren araştırmalar da vardır (7 - 9).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PAI-1 sentezinin hepatosit, adiposit ve endotel hücrelerinde gerçekleştiği bilinmektedir. t-PA da başlıca endotel hücrelerinde sentezlenir ve salınır. t-PA ve PAI-1 sistemindeki değişikliklerin klinik önemi, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkili bulunmalarından ileri gelmektedir. Ayrıca nadir görülen kalıtsal t-PA ve PAI-1 eksiklikleri, artmış kanama ve tromboz riskleri ile ilişkilidir (11).

PAI-1'in kan düzeyinin artması, koroner kalp hastalığı için bağımsız risk faktörleri arasında yer alır. Yüksek PAI-1 düzeyi, venöz tromboz, koroner arter hastalığı ve özellikle MI gibi çok sayıda trombotik kaynaklı hastalıklarda gözlenmektedir ve bunun da mekanizması halen belirsizdir. Artmış tromboz riski rapor edilen OKS kullanan genç kadınlarda, düşük t-PA ve PAI-1 antijen konsantrasyonları ile birlikte, yüksek veya normal konsantrasyonlarda aktif t-PA bulunma eğilimi vardır. OKS kullanımı ile PAI-1 etkileşimini araştıran araştırmalarda, kontraseptif ilaçların PAI-1 düzeyini veya aktivitesini azaltıcı etkisi olduğu bildirilmektedir. Östrojen düzeyleri ile t-PA antijen konsantrasyonları arasında da ters bir ilişki vardır. Benzer yaşta kadınlar, erkeklerden daha düşük t-PA düzeyleri gösterilmesi bu bulguyu desteklemektedir. Ayrıca premenopozal kadınlarda da t-PA düzeyleri, postmenopozal kadınlardan düşüktür. Benzer şekilde, HRT alan kadınlarda ve östrojen tedavisi gören erkeklerde de t-PA konsantrasyonlarında azalma saptanmıştır (10, 11, 45 - 48). OKS kullanımı ile PAI-1 düzeyinde artış olduğunu bildiren araştırmalar da vardır (49).

İnterlökin-6

İnterlökin- 6 bir inflamasyon belirtecidir. Son yıllarda, aterogenez ve aterom plağının dağılması sürecinde inflamasyonun rolü ve bunun bir yansıması olarak, dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin ölçülmesinin önemi üzerinde durulmaktadır. İnflamasyon belirteçlerinden olan C-Reaktif Protein (CRP), kadınlarda kardiyovasküler hastalıkların prediksyonunda kullanılmaktadır. Hepatik akut faz yanıtının potent bir indükleyicisi olan IL-6 da, CRP regülasyonunda ve dolayısıyla koroner kalp hastalıklarının etiolojisinde anahtar bir rol oynamaktadır. IL-6 yalnızca CRP düzeylerini artırmakla kalmaz aynı zamanda, fibrinojen, kan viskozitesi, trombosit sayısı ve aktivitesi üzerine de artırıcı etki gösterir. Dolaşan IL-6, hipotalamik-pituiter-adrenal sistemi uyarır ve yükselmiş IL-6 düzeyi, insülin direnci, hipertansiyon, santral obezite gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkilidir. Erkeklerde artmış IL-6 düzeyi, yüksek trigliserid ve fibrinojen, semptomatik koroner arter hastalık sıklığı ve anormal elektrokardiyogram sıklığı artışı ve sağlıklı görünen kişilerde Mİ riskinde artış ile ilişkilidir. Bir olgu-kontrol araştırmasında, sağlıklı görünen 28.000 postmenopozal kadın arasında, 366 kadında IL-6 ile artmış kardiyovasküler olay riski arasında ilişki bulundu. Bir başka araştırmada, geç postmenopozal dönemdeki 620 kadında, artmış IL-6 ile tüm-nedenlerden ölüm riski arasında bir ilişki olduğu bildirildi. IL-6 düzeyi, koroner kalp hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmaktadır ve koroner kalp hastaları arasında da IL-6 düzeyi yüksek olanlar, daha fazla mortalite riski taşımaktadır. Yüksek IL-6 düzeyi, her ikisi de kardiyovasküler risk faktörü olan diyabet ve sigara içimi ile ilişkilidir (12).

OKS kullanımının, CRP, fibrinojen, seruloplazmin gibi akut faz reaktanları üzerinde artırıcı etkisi olduğu bildirilmektedir (13). OKS kullanımının inflamasyona etkilerini inceleyen araştırmalarda, IL-6 düzeyi de araştırılmıştır. OKS kullanımı sırasında serum CRP düzeylerindeki artış, doğrudan hepatosit sentezi üzerine olan etkisi nedeniyle oluyor gibi görünmekte; IL-6 aracılı bir inflamasyonun etkisini gibi görünmemektedir. OKS kullanımının IL-6 düzeyine bir etkisi olmadığı düşünülmekle birlikte, konuya ilişkin daha fazla veriye gerek vardır (12, 50).

GEREÇ ve YÖNTEM

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda retrospektif ve kontrollü bir çalışma yapılmıştır.

Çalışma Populasyonu

Aile Planlaması Polikliniğine, Haziran 2008 - Ekim 2008 tarihleri arasında başvurmuş ve kontrasepsiyon yöntemi olarak iki farklı düşük doz oral kontraseptif steroid (OKS) kullanmakta olan 28 kişi araştırmaya dahil edildi. OKS dışında başka bir doğum kontrol yöntemi kullanan 24 kişi de kontrol grubu olarak alındı.

OKS kullananlar iki grup oluşturdu:

LNG / EÖ grubu: 100 µg levonorgestrel+20 µg etinil östradiol içeren OKS kullananlar

DSG / EÖ grubu: 150 mg desogestrel + 20 µg etinil östradiol içeren OKS kullananlar

Araştırmaya alınan kişilerin kanama-pıhtılaşma profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan tetkikleri ve lipid profilleri için alınan kan örneklerinden ayrıştırılan serum ve plazma örnekleri, kardiyovasküler risk göstergesi olarak kabul edilen Total Homosistein (tHys), Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) ve İnterlökin-6 (IL-6) tayini için uygun koşullarda saklandı.

Araştırmaya dahil edilenler, endometriyum, over veya meme kanseri hikayesi, sistemik hastalık (aktif veya kronik karaciğer patolojisi, nörolojik hastalık, ailesel hiperlipidemi, renal hastalık, hipo veya hipertiroidi, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi endokrinolojik hastalıklar) ve vasküler olay öyküsü [koroner veya serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, venöz tromboemboli (VTE) öyküsü] olmayan, sigara içmeyen kişilerdi.

Araştırmaya dahil edilen kişilerden bilgilendirilmiş olur formu alınmasından sonra, rutin kontrolleri sırasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili [total kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL), Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL), kolesterol, trigliserid], açlık kan şekeri, kanama paneli için alınıp saklanan kan örneklerinden kardiyovasküler risk göstergesi olarak kabul edilen tHys, IL-6 ve PAI-1 düzeyleri ölçüldü.

Aynı zamanda hastaların boy, kilo ölçümleri yapılarak not edildi ve Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) hesaplandı.

Kan Örneklerinin Toplanması

Rutin kontroller sırasındaki kan örnekleri, bir gecelik açlıktan sonra saat 9.00-11.30 arasında, Vacutainer/21 G kanül ile antekubital venden sitratlı tüp, EDTA'lı tüp ve jelli düz tüplere, en az 5 ml olacak şekilde alındı. Bu kan örnekleri bekletilmeden, 4000 devirde 7 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ve serumları ayrıldı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, kolesterol ve kanama paneli çalışıldıktan sonra, arta kalan plazma ve serum örnekleri diğer testlerin çalışılacağı zamana kadar -80°C'de saklandı.

Homosistein düzeyleri, serumda Abbott (USA) firmasına ait *Axsym* cihazında, Floresans Polarizasyon İmmuno-Assay (FPIA) yöntemi ile; interlökin-6 düzeyleri, serumda Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) [(Enzim bağlı immunsorbent testi (*BioSource, CA, USA*))] kullanılarak ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 düzeyleri, plazmada yine ELISA kiti (*American Diagnostica, Connecticut, USA*) kullanılarak çalışıldı.

Bu 2 parametre için normal değerler aşağıdaki gibidir:

PAI-1: 2-43 ng/mL, Homosistein: 4.6-12.46 mmol/L.

Vakaların IL-6 değerleri de kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerin hesaplanmasında "SPSS 12.0 for Windows" programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler [ortalama, ortanca standart sapma, minimum (min) ve maksimum (max) değerler] verildi. Sayısal verilerin, hasta grupları yönünden 2'li karşılaştırılmasında, normal dağılım varsayımını sağlayanlar için *Independent-sample t-test*, sağlamayanlar için *Mann-Whitney U* testi; hasta grupları ve kontrol grubu yönünden 3'lü karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımını sağlayan veriler için *One-Way ANOVA*, sağlamayanlar için ise *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı. Verilerin birbirleriyle olan korelasyonları *Pearson* (parametrik) ve *Spearman* (parametrik olmayan) korelasyon testleri kullanılarak incelendi.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi, p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya 28 OKS kullanan kadın, 24 kontrol grubu olmak üzere toplam 52 kişi alındı. OKS grubunda 14 kişi LNG / EÖ (100 µg levonorgestrel + 20 µg etinil östradiol) grubunu, 14 kişi DSG / EÖ (150 mg desogestrel + 20 µg etinil östradiol) grubunu oluşturmaktadır. Kontrol grubu ise hormon dışı kontraseptif yöntem kullanan kişilerden oluştu. Araştırma grupları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Çalışma grupları

	n	%
DSG/EÖ Grubu	14	26,9
LNG/EÖ Grubu	14	26,9
Kontrol Grubu	24	46,2
Toplam	52	100

Grupların yaş ortalamaları, DSG / EÖ kullananlarda 27,5 (SD±6,5) yıl, LNG / EÖ kullananlarda 27,6 (SD±4,8) yıl ve hormon dışı kontraseptif yöntem kullananlarda 27,1 (SD±3,5) yıl olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,933). Yaşa göre dağılım Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Yaşa göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	27,5	28	6,5	17	38	0,933
LNG/EÖ Grubu	14	27,6	28	4,8	19	38	
Kontrol Grubu	24	27,1	27	3,5	21	32	
Toplam	52	27,3	28	4,7	17	38	

*One-Way ANOVA, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum

Araştırma gruplarının VKİ ortalamaları arasında da istatistiksel olarak fark saptanmadı. VKİ ortalaması DSG / EÖ grubunda 21,4 (SD±3,4); LNG / EÖ grubunda 22,8 (SD±4,0); kontrol grubunda ise 21,7 (SD±2,9) bulunmuştur (p=0,657). VKİ sonuçları Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III: Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	21,4	20,2	3,4	17,5	28,1	0,657
LNG/EÖ Grubu	14	22,8	21,8	4,0	17,6	28,9	
Kontrol Grubu	24	21,7	20,6	2,9	18,3	29,3	
Toplam	52	21,9	20,7	3,4	17,5	29,3	

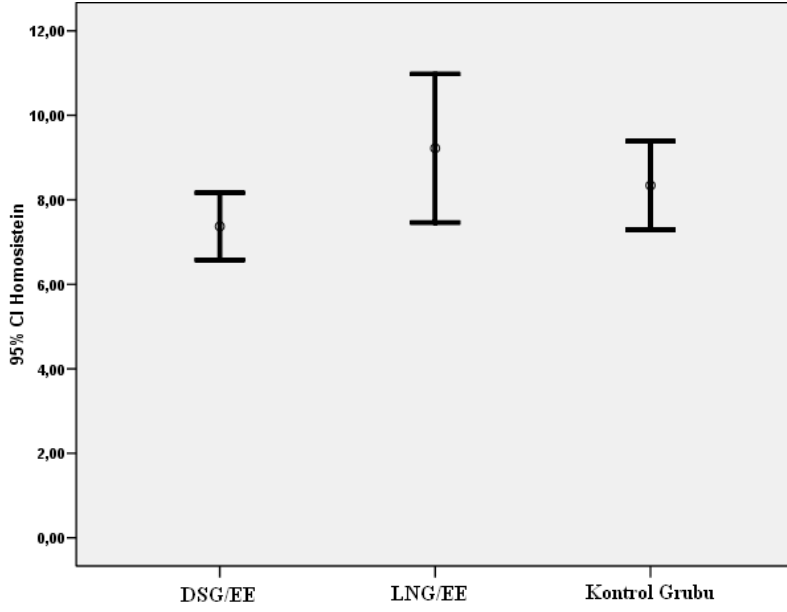
*Kruskal-Wallis Testi, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum

Homosistein düzeylerinin ortalaması DSG / EÖ grubunda 7,4 (SD±1,4), LNG / EÖ gurubunda 9,2 (SD±3,0) ve kontrol grubunda 8,3 (SD±2,5) olarak bulundu. OKS kullanan iki grup ile kontrol grubu, homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, arada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,246). Sonuçlar Tablo IV'te ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo IV: Homosistein düzeylerine göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖGrubu	14	7,4	6,8	1,4	5,1	9,6	0,246
LNG/EÖ Grubu	14	9,2	8,4	3,0	5,4	15,2	
Kontrol Grubu	24	8,3	7,7	2,5	4,9	13,7	
Toplam	52	8,3	7,8	2,5	4,9	15,2	

*Kruskal-Wallis Testi, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum



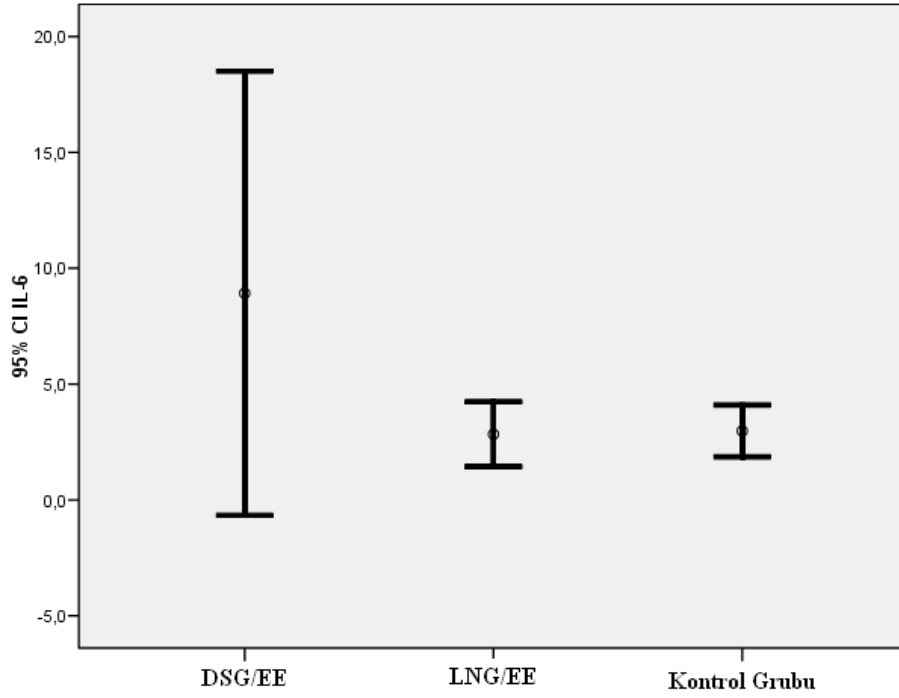
Şekil 2. Homosistein düzeylerine göre dağılım

Gruplar IL-6 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, arada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,592$). Ortalama IL-6 düzeyleri DSG / EÖ grubunda 8,9 ($SD\pm 16,6$), LNG / EÖ grubunda 2,8 ($SD\pm 2,4$) ve kontrol grubunda 3,0 ($SD\pm 2,6$) olarak saptandı. Sonuçlar Tablo V'te ve Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo V: IL-6 düzeylerine göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	8,9	4,2	16,6	0	61,9	0,592
LNG/EÖ Grubu	14	2,8	3,2	2,4	0	7,3	
Kontrol Grubu	24	3,0	3,5	2,6	0	8,8	
Toplam	52	4,5	3,5	9,1	0	61,9	

*Kruskal-Wallis Testi, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum



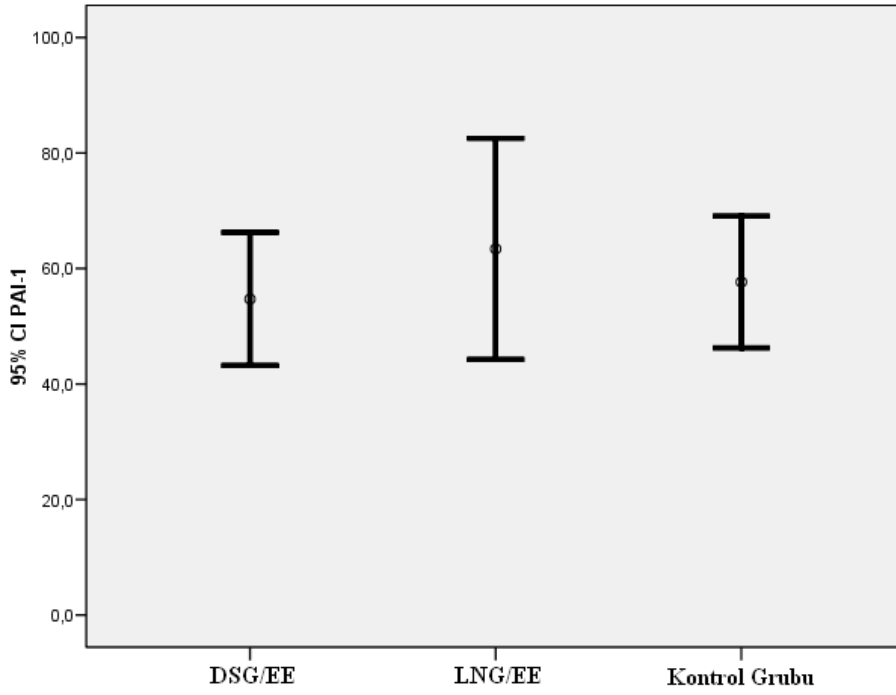
Şekil 3. IL-6 düzeylerine göre dağılım

PAI-1 düzeyleri ortalamaları DSG / EÖ grubunda 54,7 (SD±20,0), LNG / EÖ grubunda 63,4 (SD±33,2) ve kontrol grubunda 57,7 (SD±27,0) olarak saptandı. PAI-1 düzeyleri açısından üç grup karşılaştırıldığında, arada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,690). Sonuçlar Tablo VI'da ve Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo VI: PAI-1 düzeylerine göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	54,7	54,4	20,0	18,9	92,6	0,690
LNG/EÖ Grubu	14	63,4	63,7	33,2	17,0	114,8	
Kontrol Grubu	24	57,7	58,2	27,0	11,0	117,5	
Toplam	52	58,4	56,7	26,9	11,0	117,5	

*One-Way ANOVA, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum



Şekil 4. PAI-1 düzeylerine göre dağılım

OKS kullanan grupta ve kontrol grubunda lipid profilini değerlendirmek açısından, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve trigliserid düzeyleri ölçüldü.

Total kolesterol düzeyi ortalamaları DSG / EÖ grubunda 181,2 (SD±41,3), LNG / EÖ grubunda 186,5 (SD±36,5) ve kontrol grubunda 168,4 (SD±30,0) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,273). Sonuçlar Tablo VII’de gösterilmiştir

Tablo VII: Total kolesterol düzeylerine göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	181,2	184,5	41,3	90	249	0,273
LNG/EÖ Grubu	14	186,5	176	36,5	132	258	
Kontrol Grubu	24	168,4	165	30,0	128	236	
Toplam	52	176,7	169	35,3	90	258	

*One-Way ANOVA, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum

HDL düzeyi ortalamaları DSG / EÖ grubunda 56,5 (SD±19,0), LNG / EÖ grubunda 56,2 (SD±13,4) ve kontrol grubunda 47,5 (SD±10,0) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,080). Sonuçlar Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Tablo VIII: HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düzeylerine göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	56,5	55,5	19,0	27	95	0,080
LNG/EÖ Grubu	14	56,2	56,5	13,4	36	85	
Kontrol Grubu	24	47,5	44	10,0	33	68	
Toplam	52	52,3	51	14,3	27	95	

*One-Way ANOVA, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum

LDL düzeyi ortalamaları DSG / EÖ grubunda 105,5 (SD±31,3), LNG / EÖ grubunda 111,9 (SD±32,4) ve kontrol grubunda 101,3 (SD±23,0) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,537). Sonuçlar Tablo IX'da gösterilmiştir.

Tablo IX: LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerine göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	105,5	107,5	31,3	21,2	142	0,537
LNG/EÖ Grubu	14	111,9	110,5	32,4	66	163	
Kontrol Grubu	24	101,3	96,5	23,0	69	166	
Toplam	52	105,3	103	27,9	21,2	166	

*One-Way ANOVA, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum

VLDL düzeyi ortalamaları DSG / EÖ grubunda 18,8 (SD±7,8), LNG / EÖ grubunda 24,2 (SD±22,0) ve kontrol grubunda 19,6 (SD±7,3) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,961). Sonuçlar Tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X: VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerine göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	18,8	17,9	7,8	8	36,4	0,961
LNG/EÖ Grubu	14	24,2	17,5	22,0	12	96	
Kontrol Grubu	24	19,6	18	7,3	9	37	
Toplam	52	20,6	17,7	12,9	8	96	

*Kruskal-Wallis Testi, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum

Trigliserid düzeyi ortalamaları DSG / EÖ grubunda 103,4 (SD±44,1), LNG / EÖ grubunda 85,1 (SD±47,9) ve kontrol grubunda 97,8 (SD±36,5) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,383). Sonuçlar Tablo XI'de gösterilmiştir.

Tablo XI: Trigliserid düzeylerine göre dağılım

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	*p
DSG/EÖ Grubu	14	103,4	100	44,1	40	182	0,383
LNG/EÖ Grubu	14	85,1	65,5	47,9	10	181	
Kontrol Grubu	24	97,8	88,5	36,5	43	187	
Toplam	52	95,9	87,5	41,6	10	187	

*Kruskal-Wallis Testi, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum

OKS kullanan gruplarda ve kontrol grubunda hasta özelliklerini ve ölçülen parametreleri birlikte gösteren özet bir tablo aşağıda sunulmuştur.

Tablo XII: OKS ve Kontrol gruplarında parametreleri gösteren özet tablo

Ort.±SD	DSG/EÖ Grubu	LNG/EÖ Grubu	Kontrol Grubu	Tüm Gruplar	*p	**p
Sayı	14 (%27)	14 (%27)	24 (%46)	52 (%100)		
Yaş	27,5±6,5	27,6±4,8	27,1±3,5	27,3±4,7	0,933	0,948
Boy	163,1±5,2	164,2±6,6	166,1±6,9	164,8±6,4	0,594	0,417
Kilo	56,9±8,7	61,1±9	59,4±8,1	59,2±8,5	0,425	0,219
VKİ	21,4±3,4	22,8±4	21,7±2,9	21,9±3,4	0,657	0,346
Homosistein	7,4±1,4	9,2±3	8,3±2,5	8,3±2,5	0,246	0,089
IL-6	8,9±16,6	2,8±2,4	3±2,6	4,5±9,1	0,592	0,361
PAI-1	54,7±20	63,4±33,2	57,7±27	58,4±26,9	0,690	0,411
T.Kolesterol	181,2±41,3	186,5±36,5	168,4±30	176,7±35,3	0,273	0,723
HDL	56,5±19	56,2±13,4	47,5±10	52,3±14,3	0,080	0,964
LDL	105,5±31,3	111,9±32,4	101,3±23	105,3±27,9	0,537	0,596
VLDL	18,8±7,8	24,2±22	19,6±7,3	20,6±12,9	0,961	0,818
Trigliserid	103,4±44,1	85,1±47,9	97,8±36,5	95,9±41,6	0,383	0,290

*Kontrol ve Hasta Gruplarının 3'lü karşılaştırması

**Hasta Gruplarının 2'li karşılaştırması

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en sık görülen nedenlerinden biri olarak günümüzde de önemini sürdürmektedir. Bu grup hastalıklara ilişkin risk faktörleri, prelinik ve klinik çalışmalarla sürekli araştırılmakta ve önlenilebilir olan faktörler için alınacak tedbirlerle morbidite ve mortalite sıklığı azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu risk faktörleri arasında OKS kullanımı da geniş ölçüde araştırılan bir konudur (51 - 54).

Oral kontraseptif steroidlerin (OKS) iyi bilinen temel yan etkileri arasında bulantı, memelerde hassasiyet, vücut ağırlığında artış, ara kanama, amenore, migren tipi baş ağrılarında artma, yorgunluk hissi ve sıvı retansiyonu sayılabilir (4). Bunun dışında malignite geliştirme ve kardiyovasküler hastalıklara yol açma riski de birçok araştırmaya konu olmuştur (27, 31, 36, 55 - 59). OKS'ler ilk kullanıma girdiklerinde, özellikle hayati önem taşıması yüzünden kardiyovasküler yan etkileri dikkat çekmiş ve bu konuya ilişkin birçok araştırma yapılmıştır (35, 37, 40, 60 - 63). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda ise, OKS'lerin kardiyovasküler etkilerinin sigara içme, yaş, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi başka risk faktörlerinin bulunmadığı durumlarda endişe edilecek düzeyde olmadığı ileri sürülmüştür (64 - 69). Kardiyovasküler hastalıklarda östrojenin etkisine ilişkin birbirinden farklı sonuçlar bildirilmektedir. Birçok araştırma östrojenin kardiyoprotektif etkisi olduğu yönünde kanıtlar ileri sürerken (43, 44), bir yandan da, kalp hastalığı olanlarda OKS kullanımı uygun görülmemektedir (38, 70, 71).

OKS ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, bu ilaçların lipid ve karbonhidrat metabolizması ve koagülasyon faktörleri üzerine olan etkilerini incelemişler; ayrıca kardiyovasküler hastalık etiyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen çeşitli parametrelerle etkileşimlerini araştırmışlardır (72, 73).

OKS'lerin lipid profili üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, farklı östrojen ve progesterin dozları içeren kombinasyonların etkileri kıyaslanmıştır. OKS'lerin trigliserid (TG) ve Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinleri (VLDL) artırıcı etkisi olduğunun ileri sürülmesi, bu maddelerle ateroskleroz arasındaki iyi bilinen ilişki nedeniyle, önemsenen bir etkidir.

Sigara içmeyen, alkol ve ilaç kullanmayan ve en az 1 yıldır düşük doz OKS kullanan 6 olgunun, hiç OKS kullanmayan 5 olguyla kıyaslandığı bir araştırmada, küçük VLDL düzeyi OKS kullananlarda 2.2 kat yüksek bulundu. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. OKS'ler trigliseridden zengin VLDL düzeyini artırmasına rağmen, VLDL katabolizması üzerine etkili görünmemektedir. Bu durum, OKS'lerin indüklediği hipertrigliserideminin, azalmış lipolizin indüklediği hipertrigliseridemiye kıyasla, daha az aterojenik olmasıyla açıklanabilir (74).

OKS kullanan 60 ve kullanmayan 30 olgu ile yapılan bir araştırmada, total kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) ve LDL düzeyleri kıyaslandığında belirgin bir fark bulunmadı. Sadece trigliserid düzeylerinde anlamlı değişme oldu. Düşük doz etinil östradiol (EÖ) ve levonorgestrel (LNG) içeren OKS'lerin lipid metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gözlemlendi (75).

Etinil estradiol dozları eşit, biri desogestrel, diğeri levonorgestrel içeren iki OKS preparatından birini 9 aydır kullanan 66 olgudan oluşmuş bir seride, her iki kombinasyonun da VLDL ve TG düzeylerini artırdığı görüldü (24). Bu araştırmada, HDL düzeyi, desogestrel kombinasyonunda anlamlı olarak artmış bulundu. Ayrıca HDL / total kolestrol oranı, levonorgestrel grubunda desogestrelle göre daha düşüktü. Levonorgestrel içeren OKS, HDL-2'de düşmeye ve HDL-3'de artışa yol açtı. Desogestrel ise her 2 alt tipi de artırdı.

Aynı kombinasyonların 3 ay kullanıldığı 37 olgudan oluşmuş bir başka seride ise, her iki formülasyonun da total kolesterol ve HDL artışına ve LDL düzeyinde de azalmaya yol açtığı saptandı. Benzer şekilde, bu araştırmada da, levonorgestrel içeren OKS'ler, HDL-2'de düşmeye ve HDL-3'de ise artışa yol açtı. Yine desogestrel her 2 alt tipi de artırdı (19). Ancak bu değişim miktarının çok hafif olması yanı sıra, normal sınırlar içinde kaldığı da gözden uzak tutulmamalıdır.

HDL-2'de düşme ve LDL'de artış, ateroskleroz ile ilişkilidir. Levonorgestrel, desogestrelle göre daha androjenik olduğu için bu etkiyi yarattığı düşünülmektedir (19, 24). Bu araştırmalardan da anlaşılacağı üzere, desogestrel içeren OKS'ler, levonorgestrelle göre daha az aterojenik gibi görünmektedir.

Östrojen ve progesteron, LDL oksidasyonu ve sellüler toksisiteye farklı etkiler yapar. Progestinler LDL oksidasyonu ve endotelial hücre toksisitesini artırırken,

östrojenler, antioksidan ve sitoprotektif etki sağlar. Levonorgestrel androjenik etkisinden dolayı desogestrelle göre daha güçlü etkiye sahiptir. Bundan dolayı değişik progestin içerikleri olan OKS'ler, lipoproteinler üzerine değişik etkiler gösterir. Ancak lipoproteinler ve alt fraksiyonlardaki değişim miktarının çok az olması yanı sıra, normal sınırlar içinde kaldığı da dikkate alındığında, bu farklı etkilerin çoğunun klinikte bir anlam ve önemi yoktur (24).

Buna karşın, 1 yıl süreyle EÖ ve LNG kombinasyonunun düşük ve yüksek dozlarının (20 µg EÖ + 100 µg levonorgestrel ile 30 µg EÖ + 150 µg levonorgestrel) kullanıldığı bir araştırmada, HDL-2 düzeyi düşük doz grubunda %24.7, yüksek doz grubunda % 32.1 azaldı. Düşük doz ile LDL %11.5 artarken, yüksek doz ile %4.2 arttı. Buna karşın VLDL'deki artış %16.6'ya %20 ve trigliserid düzeyinde artış %16.2'ye %21 bulundu. Total kolesterol her 2 grupta aynı kaldı. Ancak yine bu değişiklikler, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (22).

Benzer şekilde, EÖ dozunun 30 µg'dan 20 µg'a düşürülmesinin, VLDL ve TG'de daha az bir artışa ve HDL düzeyinde daha az bir düşmeye neden olduğunun gösterilmesi, EÖ'nün kardiyovasküler açıdan bir risk oluşturabileceğini düşündürür (76).

On üç ay süreyle 30 µg EÖ + 3 mg drospirenon kombinasyonunu, referans OKS olarak 30 µg EÖ + 150 µg desogestrel kombinasyonu ile kıyaslandığı bir araştırmada, çalışma grubunda total HDL arttı; HDL-2 değişmedi. LDL düzeyi ise referans desogestrel grubunda artarken, drospirenon çalışma grubunda değişmedi. Her 2 grupta hem total kolesterol hem de trigliserid düzeyi arttı. Ancak yine de tüm bu parameterlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu araştırmada, anti androjenik ve anti mineralokortikoid etkili 17-alfa spironolakton derivativesi drospirenon içeren kombinasyonların, stabil LDL düzeylerine yol açtığı düşünüldü (20).

Ancak aynı kombinasyonların (30 µg EÖ + 3 mg drospirenonun ve 30 µg EÖ + 150 µg desogestrel) 7 ay süreyle kullanılması halinde, anlamlı olmasa da her 2 ajan HDL'yi artırdı ve LDL'yi azalttı (21). Kullanım süresinin 7 aydan 13 aya çıkması, hem drospirenonun hem de desogestrelin LDL üzerindeki olumlu etkisini azalttığı gibi bir durum oluşturmaktadır. Her iki ajanın kullanım süresinin uzatılması, HDL üzerinde bir fark yaratmamış gibi görünmektedir.

Bu iki araştırma sonuçlarına göre araştırmacılar, düşük doz OKS kullanımının HDL / LDL oranını artırarak, kardiyovasküler hastalıklar açısından klinik olarak yararlı bir durum oluşturduğu yorumunu yaptılar (20, 21).

3 yıl süreyle 30 µg EÖ + 75 µg gestoden kombinasyonu bir OKS kullanan 33 adölesanın izlendiği bir araştırmada, total kolesterol, HDL, LDL ve TG düzeylerinde normal sınırlar içinde kalan ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. Bu araştırmada, bu artışın ancak diğer risk faktörleri olduğunda (sigara içme, obesite, alkol kullanma, hipertrigliseridemili aile öyküsü) adölesanın sağlığını tehlikeye düşüreceği yorumu yapıldı (18). Puberteye geçiş yıllarında, total kolesterol düzeyi, HDL ve LDL düzeyleri bir miktar düşer. Adölesan döneme girildiğinde ise bu parametrelerde hafifçe bir yükselme izlenir. Bu yükselmenin OKS'ye mi yoksa fizyolojik endojen östrojene mi bağlı olduğu açık değildir. Ancak bu araştırmada 5 olguda, obes olmamasına ve sigara içmemesine rağmen, kolesterol düzeylerinde persistan bir yükseklik gözlemlendi. TG düzeyinin yükselmesinin, VLDL'nin hepatik sentezinin artmasına ve VLDL'nin lipoprotein lipaz tarafından yapılan lipolizinin azalmasıyla açıklanabilir. Ayrıca bu ilişki, östrojenin karaciğer lipoprotein lipaz enzim düzeylerini etkilemesiyle açıklanabilir. Bu araştırmaya göre, uzun süre OKS kullanımının, bu artışlar nedeniyle aterogenezi başlatıcı olabileceği düşünüldü ancak son karar için daha geniş serilere gerek var gibi görünmektedir. Buna karşın, günümüzde uzun süre OKS kullanımında, kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü taşımayanlarda rutin lipoprotein düzeylerine bakılması önerilmemektedir.

Aynı etken madde kombinasyonu (30 µg EÖ + 75 µg gestoden) bir OKS'nin 24 hafta süreyle kullanıldığı başka bir araştırmada, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir trigliserid ve total kolesterol artışı izlenirken, HDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi. Ancak adölesanlarda olduğunun tersine LDL düzeyinde bir miktar azalma dışında, anlamlı bir değişim izlenmedi (49).

Az sayıda olgudan oluşmuş bir seride (6'şar olgu), 6 ay süreyle kullanılan 30 µg EÖ + 75 µg gestoden kombinasyonu, 30 µg EÖ + 150 µg levonorgestrel kombinasyonu ile kıyaslandı. HDL düzeyleri, her 2 grupta ancak gestoden grubunda daha fazla olmak üzere yüksek bulundu (77).

Biz de araştırmamızda, her ikisi de 20 µg EÖ içeren ancak birinde 100 µg Levonorgestrel, diğerinde 150 µg Desogestrel bulunan iki ayrı düşük doz OKS'nin

lipid profiline olan etkilerini, hormon dışı bir kontraseptif yöntem kullanan kontrol grubuyla kıyasladık. İki grup arasında, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve trigliserid düzeylerinin ortalama değerleri, istatistiksel açıdan farklı bulunmadı.

Kardiyovasküler hastalık etiopatogenezinde rolü olduğu düşünülen, homosistein, PAI-1 ve IL-6'nın, OKS ile etkileşimleri de birçok araştırmada incelenmiştir.

İki ayrı OKS formülasyonunun (20 ve 30 µg EÖ + 75 µg gestoden) t-PA ve PAI-1 üzerine etkilerini inceleyen bir araştırmada, 40 kadın, 2 tedavi öncesi siklus, 6 tedavi siklusu ve 1 tedavi sonrası siklusu sırasında incelendi. Her iki formülasyonun hem pro-koagulan hem de fibrinolitik aktiviteyi stimüle ederek, hemostatik sistem üzerinde dengelenmiş bir etki gösterdiği saptandı. Ancak 20 µg EÖ içeren grubun, 30 µg EÖ içeren gruba göre, daha fazla plazminojen aktivitesine yani fibrinolitik aktiviteye sahip olduğu saptandı (78).

Düşük doz iki farklı OKS'nin hemostatik etkilerinin 67 olguda 2 yıllık kullanım süresinde değerlendirildiği bir araştırmada, geniş dalgalanmalar gözlemlendi. İkinci ve üçüncü kuşak OKS alan iki grubun kıyaslandığı bu araştırmada, t-PA aktivitesi 6. ayda iki grupta da artmış bulundu. Yine iki grupta da 18. ayda, t-PA antijeni azaldı. İkinci kuşak OKS ile PAI-1 düzeyinde belirgin azalma saptandı. Üçüncü kuşak OKS alan grupta ise, PAI-1 aktivitesindeki azalmanın yalnızca 18. ayda, PAI-1 antijenindeki azalmanın da 12. ayda olduğu saptandı (79).

3 ay süreyle 30 µg EÖ + 75 µg gestodene kombinasyonu alan 8 kişide, hem t-PA hem de PAI-1 düzeylerinde azalma saptandı (11). Etilin östradiol dozunun 20 µg'a düşürülerek 6 ay kullanılması da, t-PA ve PAI-1 düzeylerinde değişiklik yapmadı (80). Bu farklılığın, dozun azaltılmasına veya kullanım süresinin uzatılmasına bağlanabilmesi için, daha iyi tasarlanmış araştırmalara gerek olduğu kanısındayız.

Sigara içmeyen 707 sağlıklı olguda, 7 ayrı OKS'den (50 µg, 30 µg , 20 µg EÖ ve Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, Norgestimat içeren) birinin 6 ay süreyle kullanıldığı, olgu sayısı güçlü bir araştırmada, tüm kombinasyonlarda PAI-1 düzeyi azalmış bulundu (45).

İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü bilinmektedir. Ancak OKS kullanımının insülin duyarlılığına etkisini inceleyen bir araştırmada, insülin

duyarlılığı, trigliserid düzeyi, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve PAI düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmadı (47).

PAI-1 düzeyinde artış saptanan bir araştırmada, OKS 24 hafta süresince kesintisiz kullanıldı. Ancak daha önceki araştırmalar ile kıyaslandığında, bakılan parametreler ve venöz trombüs açısından siklik kullanımın, kesintisiz kullanımdan farklı olmadığı bulundu (49).

Dört farklı OKS formülasyonunun (30 µg EÖ / 2 mg Dienogest; 20 µg EÖ / 2 mg Dienogest; 20 µg EÖ / 100 µg Levonorgestrel; 10 µg EÖ / 2 mg östradiol valerat / 2 mg Dienogest) 25 kişilik gruplara verildiği bir araştırmada, PAI-1 düzeylerinde azalma görüldü. Dienogest içeren kombinasyonlarda bu azalma EÖ dozuna bağlıydı. Östradiol valerat içeren ve 20 - 30 µg EÖ içeren kombinasyonlar arasındaki fark anlamlıydı (46).

OKS kullanan 64 kadınla, kullanmayan 64 kadının kıyaslandığı bir başka araştırmada ise, PAI-1 düzeyleri ilaç alan grupta daha düşük bulundu. OKS kullanan olgularda, EÖ'nün hem 30 hem de 50 µg'lık dozları, PAI-1'i düşürmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu araştırmada, PAI-1 üzerinde östrojenin doza bağlı bir etkisi gözlenmedi (81).

İki ayrı OKS formülasyonu(20 µg EÖ / 100 µg LNG, 30 µg EÖ / 100 µg LNG) kullanan 48 kişinin 1 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada da, PAI-1 düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Bu azalma 20 µg EÖ grubunda daha fazlaydı (48).

Biz de araştırmamızda, PAI-1 düzeyleri açısından OKS kullanan grupta, hormon dışı kontraseptif yöntem kullananlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulmadık. Bu sonuç diğer araştırma sonuçlarıyla çelişmektedir. Bu çelişkinin, kullanım süresinin kısa olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Homosistein düzey artışının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. OKS kullanımının homosistein düzeylerine etkisi ise, azalma yapması veya değişiklik yapmaması şeklinde görüldü (12, 82).

Östrojenin homosistein düzeyini azaltıcı etkisi vardır. Bu durum, kadın ve erkekte, homosistein düzeyinin farklı olmasının gerekçesini açıklayabilir. Gerçekten erkeklerde östrojen uygulaması sonrası homosistein düzeyinde azalma olduğu gösterildi (7).

Polikistik over sendromu olan 20 olguda, bifazik 40 / 30 µg EÖ + 25 / 125 µg desogestrel (İlk 14 gün 40 µg EÖ / 25 µg desogestrel, son 7 gün 30 µg EÖ / 125 µg desogestrel) veya monofazik 35 µg EÖ + 2 mg siproteron asetat kullanılarak, homosistein düzeyleri 6 ay sonunda değerlendirildi. Bifazik 40 / 30 µg EÖ + 25 / 125 µg desogestrel grubunda homosistein düzeylerinde değişiklik olmadı ancak monofazik 35 µg EÖ + 2 mg siproteron asetat grubunda belirgin azalma saptandı (9).

Polikistik over sendromlu 30 olguda, 35 µg EÖ + 2 mg siproteron asetat kullanımını değerlendiren bir araştırmada, benzer şekilde homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi (83). Her iki araştırmada, polikistik over sendromu olan hastalarda yüksek homosistein düzeylerinin siproteron asetat içeren kombinasyonlarla düştüğü görüldü (9, 83). Homosistein düzeylerinin polikistik over sendromlu hastalarda siproteron asetat içeren kombinasyonlar ile düşmesi, homosistein düzeylerinin zaten polikistik over sendromlu hastalarda yüksek olmasından (hiperandrojenemi ve hiperinsülineminin neden olduğu metabolik sendrom nedeniyle) ve bunun antiandrojen içeren OKS kombinasyonları ile düşmesinden kaynaklanıyor olabilir (83). Ancak bu yorum için daha geniş, prospektif randomize kontrollü ve uzun süreli araştırmalara gerek vardır.

30 µg EÖ + 150 µg desogestrel kullanan 26 olguda, açlık homosistein düzeyi izlenerek kontrol grubuyla kıyaslandığında, homosistein düzeyi, OKS kullananlarda 3. günde kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. 21. gündeki homosistein düzeyi, iki grup arasında anlamlı bir fark göstermedi ancak OKS grubundaki 21.gün homosistein düzeyi, 3.gün düzeyine göre daha düşük bulundu. OKS kullananlarda homosistein düzeyinde siklik bir değişim olduğu ve yüksek homosistein düzeyinin kardiyovasküler hastalık riski oluşturabileceği düşünüldü (84). Bu araştırmada olgulara yaklaşık 4 yıldır OKS kullanılmaktaydı. Homosistein düzeyindeki düşme, uzun kullanım süresine bağlı olabilir.

Buna karşın, OKS kullanan 60 olgu ile son bir yıl içinde OKS kullanmamış 159 olgu kıyaslandığında, açlık durumunda ve methionin yüklemesi sonrası homosistein düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı (82).

Homosistein düzeyinin, üçüncü kuşak OKS kullanmakla da etkilenmediği gözlemlendi (85).

Prospektif bir araştırmada, 2 farklı kombinasyondaki düşük doz OKS (30 µg EÖ + 150 µg levonorgestrel ve 30 EÖ + 75 µg gestoden), trigliserid, nitrik oksit (NO) ve homosistein düzeyini etkilemedi. EÖ + LNG kullanımı, HDL düzeyini yükseltti. Buna karşın, EÖ + gestoden kullanımı, kolesterol / HDL oranını düşürdü. Birçok araştırmacı, OKS kullanımının homosistein düzeyine etki etmediğini saptadılar (55,86). Bu veriler, OKS'lerin kardiyovasküler hastalığa yol açtığı hipotezini desteklememektedir. Biz de araştırmamızda, OKS kullanan grupta kontrol grubu arasında, homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bu nedenle, bizim araştırmamız yanı sıra diğer birçok araştırma, homosistein düzeylerinde bir fark saptamadığı için, kardiyovasküler hastalık riskini açıklamada yetersiz kalır (76).

IL-6 düzey artışı ile kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. OKS kullanımının IL-6 üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, farklı sonuçlar saptandı (12, 13).

OKS kullanımının akut faz reaktanları üzerine etkisini inceleyen bir araştırmada, 30 µg EÖ sabit olmak üzere, iki farklı progestin (75 µg gestoden veya 150 µg desogestrel) içeren iki ayrı OKS'nin etkisi, 39 genç kadında, tedavi öncesi ve tedaviden sonra 3, 6 ve 12. siklusta kıyaslandı. Her iki kombinasyon da akut faz reaktanlarından C-Reaktif Protein düzeyini artırdı. Ancak bu artış, IL-6 ile paralel bulunmadı (13). Ayrıca her iki kombinasyon, diğer akut faz reaktanlarından fibrinojen, serüloplazmin ve von Willebrand faktörünü artırdı.

OKS kullanan 18 olgu ile yapılan bir başka araştırmada, plazma IL-6 düzeyi ile progestin dozu arasında korelasyon bulundu (87). Venöz Tromboemboli (VTE) geçirmiş ve OKS kullanan 16 olgu ile VTE geçirmiş ancak kullanmayan 14 olgu kıyaslanarak, IL-6'nın bir prokoagülan sitokin olarak VTE'de etkili olup olmadığı hipotezi araştırıldı. OKS kullananlar daha genç ve insülin düzeyleri daha düşüktü. OKS kullanmayan grup daha obez ve insülin ve PAI-1 düzeyleri daha yüksek idi. İlaç kullanan grupta IL-6 ve anti-B2 glikoprotein düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu yüksekliğin sadece VKİ ile ilişki olduğu görüldü ve bu yükselmenin anti-B2 glikoproteinindeki yükselmeye bağlı olduğu ileri sürüldü (80). Bu anlamlı değişimlerin VTE'ye yol açtığını söylemek zordur. Çünkü, ilk olarak, bu 2 parametrenin artışının VTE'ye yol açması rastlantısal olabilir. İkincisi, bu sonuç başka

parametrelerdeki değişimlerden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca VTE geçirmiş olan olguların kalıtsal olarak tromboza eğilimleri olabilir. Dahası, olgu sayısı, böyle bir sonuç çıkarmak için yeterli değildir.

İkinci ve üçüncü kuşak OKS'ler kıyaslandığında, CRP düzeyi her 2 grupta da yüksek bulunurken, IL-6 düzeyi değişiklik göstermedi. CRP'deki yükselmenin, IL-6 aracılı inflamasyon, endotelial aktivasyon ve insülin rezistansına bağlı olmaktan çok, CRP'nin doğrudan hepatosit kaynaklı sentezine bağlı olduğu yorumu yapılmalıdır (50).

Biz de araştırmamızda, OKS'nin, IL-6 düzeyi açısından, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını saptadık.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Geniş kullanım alanı nedeniyle, OKS ve kalp ve damar hastalıkları arasındaki olası ilişki, hasta ve kontrol gruplarında çeşitli risk parametrelerinin incelenmesi ile anlaşılmaya çalışılmaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde, bu etkilerden OKS'lerin içindeki östrojen veya progestinden hangisinin sorumlu olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ve halen tartışmalıdır. Konuya ilişkin her araştırma ve elde edilecek yeni veri, tartışmalara açıklık getirmeye katkı sağlayacaktır.

Biz de araştırmamızda, 3 ay süreyle düşük doz iki farklı oral kontraseptif steroid (100 µg levonorgestrel + 20 µg etinil östradiol ve 150 mg desogestrel + 20 µg etinil östradiol) kullanımının, ateroskleroz belirteçleri olan total kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein, Düşük Dansiteli Lipoprotein, Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein ve trigliserid düzeylerini değiştirmedini saptadık.

Benzer şekilde, her iki düşük doz OKS, damar endotel hasar belirteçleri olan Plazminojen Aktivatör İnhibitor-1 ve İnterlökin-6 düzeylerini, 3 aylık kullanım süresince, anlamlı olarak değiştirmemektedir.

Üç ay süreyle, iki farklı formülasyondaki düşük doz OKS kullanımı, kardiyovasküler hastalık belirteci olan homositein düzeyi üzerine anlamlı bir etki göstermemektedir.

Günümüzde, düşük doz OKS'lerin güvenilirlikleri, önceki yüksek doz östrojen içeren formülasyonlara göre daha iyi gibi görünmektedir.

Kardiyovasküler hastalık risklerini birebir gösteren özgül laboratuvar testleri bulunmadığından, OKS kullanımına başlamadan önce klinisyenin fizik muayene ve diğer laboratuvar bulguları yanı sıra, kişinin öz ve soygeçmiş değerlendirmesini de göz önüne almasında büyük yarar vardır.

Bu konuda tüm risk faktörlerini dikkate alan, daha iyi tasarlanmış araştırmalara gereksinim bulunmakla birlikte, günümüzdeki bilgilerimizle, belirgin risk faktörü olmayan sağlıklı kişilerde doğum kontrol yöntemi olarak düşük doz OKS kullanımının, kardiyovasküler hastalıklar açısından ek bir risk getirmediği ve güvenle kullanılabileceği görülmektedir.

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu hastalıklara ilişkin risk faktörlerinin belirlenmesi koruyucu önlemlerin alınması açısından önem taşımaktadır. Bu araştırma ile dünyada çok yaygın bir kullanım alanı bulan düşük doz oral kontraseptiflerin kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Haziran 2008- Ekim 2008 tarihleri arasında retrospektif ve kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Üç ay süreyle, iki ayrı formülasyonda oral kontraseptif steroid (20 µg etinil estradiol + 100 µg levonorgestrel veya 20 µg etinil estradiol + 150 µg desogestrel) kullanan 28 kişi ile kontrol olarak hormonal olmayan doğum kontrol yöntemi kullanan 24 kişi, kalp ve damar hastalıkları risk faktörleri (total kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein, Düşük Dansiteli Lipoprotein, Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein ve trigliserid düzeyleri ile homosistein, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve interlökin-6 düzeyleri) açısından karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler için, hasta grupları yönünden 2'li karşılaştırılmasında, normal dağılım varsayımını sağlayanlar için Independent-sample t-test, sağlamayanlar için Mann-Whitney U testi; hasta grupları ve kontrol grubu yönünden 3'lü karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımını sağlayan veriler için One-Way ANOVA, sağlamayanlar için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Verilerin birbirleriyle olan korelasyonları Pearson (parametrik) ve Spearman (parametrik olmayan) korelasyon testleri kullanılarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

Üç ay süreyle, iki ayrı düşük dozda OKS kullanan olgularla, hormonal olmayan bir yöntem kullananlar arasında, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, homosistein, PAI-1 ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Risk faktörü olmayan sağlıklı kişilerde, kısa süreyle, piyasada bulunan her iki düşük doz OKS'nin, kardiyovasküler hastalık belirteçlerini değiştirmedeği ve bu grup olgularda düşük doz OKS'lerin doğum kontrol yöntemi olarak güvenle kullanılabilceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Düşük doz oral kontraseptif steroid, Total Kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein, Düşük Dansiteli Lipoprotein, Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, Trigliserid, Homosistein, Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1, İnterlökin-6.

İletişim adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı AYDIN / TÜRKİYE

Tel: 05324238959

E-mail : zekeryaguner@hotmail.com

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are one of the prominent causes of morbidity and mortality. Determination of risk factors associated with cardiovascular diseases is important in taking preventive measures. In the present study, evaluation of the role of widely used low-dose oral contraceptives as a risk factor for cardiovascular diseases was aimed.

A retrospective, randomized, controlled study was conducted in Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, between June 2008 and October 2008. A total of 28 subjects using two distinct oral contraceptives (20 µg ethinyl estradiol+100 µg levonorgestrel or 150 µg desogestrel) and 24 subjects (control group) using a different birth control method than hormone treatment, were compared in terms of parameters that were considered as risk factors for cardiovascular diseases. Total cholesterol, HDL, LDL and VLDL-cholesterol and triglyceride levels were measured in order to assess lipid profiles of the subjects. In addition, homocystein, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and interleukin-6 (IL-6) levels that were reported as risk factors for cardiovascular diseases were measured. In order to compare these parameters between control group and oral contraceptive groups the following tests were used: Independent-sample t-test, Mann-Whitney U test, One-Way ANOVA test and Kruskal-Wallis test. The correlation between the data groups was analyzed using Pearson (for parametric data) and Spearman (for nonparametric data) tests. Statistically significance level is accepted as p less than 0.05.

No statistically significant difference was found between control and oral contraceptive groups, in terms of total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, triglyceride, homocysteine, PAI-1 and IL-6.

Based on present data, it is concluded that the use of low-dose oral contraceptives by healthy subjects without any initial risk factor does not contribute an additional risk in terms of cardiovascular diseases and can be used safely in birth control in these subjects.

Keywords: Oral contraceptives, cardiovascular risk, homocysteine, PAI-1, IL-6

Correspondence: Adnan Menderes University Hospital

Obstetrics and Gynecology Department

AYDIN / TURKEY

Tel: 05324238959

E-mail address : zekeryaguner@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Friedewald WT. Epidemiology of Cardiovascular Disease. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (Eds). Textbook of Medicine, 19th ed. W.B.Saunders Company, 1992: 151-155.
2. Erkkola R. Recent advances in hormonal contraception. Curr Opin Obstet Gynecol 2007, 19: 547-553.
3. International Federation of Fertility Societies. Consensus conference on combination oral contraceptives and cardiovascular disease. Fertil Steril 1999; 71(6): Suppl.3: 1S-6S.
4. Gürbay A, Giray B, Hıncal F. Kombine oral kontraseptifler: riskleri ve yararları. Combined oral contraceptives: risks and benefits. T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:1-14
5. The ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular diseases: oral contraceptives and hormonal replacement therapy: differential effects on coronary heart disease, deep venous thrombosis and stroke. Human Reproduction 1998; 13 (8): 2325-2333.
6. Crook D, Godsland I. Safety evaluation of modern oral contraceptives. Effects on lipoprotein and carbohydrate metabolism. Contraception 1998; 57: 189-201.
7. De la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynecology. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2003; 107: 125-134.
8. Lowe GDO. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. Maturitas 47 (2004) 259-263.

9. Cagnacci A, Tirelli A, Renzi A, Paoletti AM, Volpe A. Effects of two different oral contraceptives on homocysteine metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2006; 73: 348-351.
10. Douketis JD, Gordon M, Johnston M, Julian JA, Adachi JR, Ginsberg JS. The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of the literature. *Thrombosis Research* 2000; 99: 25-34.
11. Petersen KR, Jørgensen M, Vinberg N, Gram J, Skouby SO, Tønnesen KH, Jespersen J. Decreased synthesis of tissue plasminogen activator antigen in users of oral contraceptives. *Fibrinolysis & Proteolysis* 2000; 14(5): 315-321.
12. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(6):2470–2478.
13. Kluff C, Leuven JA, Helmerhorst FM, Krans HM. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. *Vascul Pharmacol* 2002; 39: 149-154.
14. Özkan SÖ. Oral Kontrasepsiyon. Ahmet Erk, Serdar Günalp. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, 7. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, 2007: 861-942
15. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 2004; 82: 520-526.
16. Kiley J, Hammond C. Combined oral contraceptives: A comprehensive review. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007; 50 (4): 868-877.
17. Turan H. Hormonal Kontrasepsiyon. Ahmet Erk. *Novak Jinekoloji*, 13, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 247-293

18. Guazzelli GAF, Lindsey PC, de Araujo FF, Barbieri M, Petta CA, Aldrighi JM. Evaluation of lipid profile in adolescents during long-term use of combined oral hormonal contraceptives. *Contraception* 2005; 71: 118-121.
19. Foulon T, Payen N, Laporte F, Bijaoui S, Dupont G, Roland F, Gros Lambert P. Effects of two low-dose oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or levonorgestrel on serum lipids and lipoproteins with particular regard to LDL size. *Contraception* 2001; 64: 11-16.
20. Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, Buicu C, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception* 2004; 69: 271-278.
21. Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 µg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *Contraception* 2005; 71 409-416.
22. Skouby SO, Endrikat J, Düsterberg B, Schmidt W, Gerlinger C, Wessel J, Goldstein H, Jespersen J. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 µg ethinyl estradiol combined with 100 µg levonorgestrel. *Contraception* 2005; 71 :111-117.
23. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, Bouma BN, Büller HR, Rosing J. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000; 84: 15-21.
24. Knopp RH, Broyles FE, Cheung M, Moore K, Marcovina S, Chandler WL. Comparison of the lipoprotein, carbohydrate, and hemostatic effects of phasic oral contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. *Contraception* 2001; 63: 1-11.

25. Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 370-376.
26. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-196.
27. Thorogood M. Stroke and Steroid Hormonal Contraception. *Contraception* 1998; 57: 157-167.
28. Comp PC. Should coagulation tests be used to determine which oral contraceptive users have an increased risk of thrombophlebitis? *Contraception* 2006; 73: 4-5.
29. van Vlijmen EFW, Brouwer JLP, Veeger NJGM, Eskes TKAB, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects. Results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 282-289.
30. Martinez F, Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2007; 12(2): 97-106.
31. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323; 1-9.
32. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-1588.
33. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996; 312: 83-88.

34. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception* 1998; 57: 291-301.
35. Carr BR, Ory H. Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. *Contraception* 1997; 55: 267-272.
36. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann R. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318.
37. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Incidence of arterial disease among oral contraceptive users. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1983; 33: 75-82.
38. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003; 68: 11-17.
39. Lidegaard Ø, Milsom I. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Lancet* 1997; 349: 1621.
40. Lewis MA, Heinemann LAJ, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the transnational study on oral contraceptives and the health of young women. *Contraception* 1997; 56: 129-140.
41. Torgrimson BN, Meendering JR, Kaplan PF, Minson CT. Endothelial function across an oral contraceptive cycle in women using levonorgestrel and ethinyl estradiol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H2874–H2880.
42. Merki-Feld GS, Rosselli M, Dubey RK, Jager AW, Keller PJ. Long-term effects of combined oral contraceptives on markers of endothelial function and lipids in healthy premenopausal women. *Contraception* 2002; 65: 231–236.
43. Arnal JF, Douin-Echinard V, Brouchet L, Tremollieres F, Laurell H, Lenfant F, Gadeau AP, Guery JC, Gourdy P. Understanding the oestrogen action in

- experimental and clinical atherosclerosis. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2006; 20: 539-548.
44. Kleinert H, Wallerath T, Euchenhofer C, Ihrig-Biedert I, Li H, Förstermann U. Estrogens increase transcription of the human endothelial NO synthase gene: Analysis of the transcription factors involved. *Hypertension* 1998; 31: 582-588.
45. The Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception* 2003; 67: 173-185.
46. Wiegatz I, Lee JH, Kutschera E, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception* 2004; 70: 97-106.
47. Petersen KR, Christiansen E, Madsbad S, Skouby SO, Andersen LF, Jespersen J. Metabolic and fibrinolytic response to changed insulin sensitivity in users of oral contraceptives. *Contraception* 2000; 60: 337-344.
48. Jespersen J, Endrikat J, Düsterberg B, Schmidt W, Gerlinger C, Wessel J, Sidelmann JJ, Skoubye SO. A 1-year study to compare the hemostatic effects of oral contraceptive containing 20 µg of ethinylestradiol and 100 µg of levonorgestrel with 30 µg of ethinylestradiol and 100 µg of levonorgestrel. *Contraception* 2005; 72: 98-104.
49. Machado RB, Fabrini P, Cruz AM, Maia E, Bastos AC. Clinical and metabolic aspects of the continuous use of a contraceptive association of ethinyl estradiol (30 µg) and gestodene (75 µg) *Contraception* 2004; 70: 365-370.
50. Van Rooijen M, Hansson LO, Frostegard J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 77–82.
51. Bellinger DA, Williams JK, Adams MR, Honoré EK, Bender DE. Oral contraceptives and hormone replacement therapy do not increase the

- incidence of arterial thrombosis in a nonhuman primate model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 92-99.
52. Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S349-S356.
53. Adams MR, Anthony MS, Manning JM, Golden DL, Parks JS. Low-dose contraceptive estrogen-progestin and coronary artery atherosclerosis of monkeys. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 250-255.
54. Wagner JD, Kaplan JR, Burkman RT. Reproductive hormones and cardiovascular disease mechanism of action and clinical implications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 475-493.
55. Green TJ, Houghton LA, Donovan U. Oral contraceptives did not affect biochemical folate index and homocysteine concentrations in adolescent females. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 49-55
56. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-1209.
57. Bonn D. Low-dose oestrogen oral contraceptives do not increase heart-attack risk. *The Lancet* 1998; 352: 965.
58. Franklin M. Reassessment of the metabolic effects of oral contraceptives. *J Nurse Midwifery* 1990; 35: 358-364.
59. Upton GV. Lipids, cardiovascular disease, and oral contraceptives: a practical perspective. *Fertil Steril* 1990; 53: 1-12.
60. Ory HW. Cardiovascular safety of oral contraceptives. What has changed in the last decade? *Contraception* 1998; 58: 9S-13S

61. Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998; 57: 211-230.
62. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP. Oral contraceptive use and myocardial infarction. *Contraception* 1998; 57: 143-155.
63. Mishell DR. Cardiovascular risks: perception versus reality. *Contraception* 1999; 59: 21S-24S.
64. Burkman RT. The estrogen component of OCs: cardiovascular benefits and risks. *Int J Fertil Womens Med* 1997; Suppl 1: 145-157.
65. Westhoff CL. Oral contraceptives and cardiovascular risk-an end to the debate? *Contraception* 2000; 62: 1S-2S.
66. Spitzer WO. Oral contraceptives and cardiovascular outcomes: cause or bias? *Contraception* 2000; 62: 3S-9S.
67. Heinemann LAJ. Emerging evidence on oral contraceptives and arterial disease. *Contraception* 2000; 62: 29S-36S.
68. Rosenberg L, Palmer JR, Rao S, Shapiro S. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001;161;1065-70.
69. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women *Fertil Steril* 2007; 88: 310-316.
70. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006; 92:1520-1525.
71. Sullivan JM, Lobo RA. Considerations for contraception in women with cardiovascular disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 2006-2011.
72. Fotherby K. Metabolic interrelationships, cardiovascular disease, and sex steroids. *Contraception* 1998; 57: 183-187.

73. Petersen KR. Pharmacodynamic effects of oral contraceptive steroids on biochemical markers for arterial thrombosis. Studies in non-diabetic women and in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 2002; 49: 43-60.
74. Walsh BW, Sacks FM. Effects of low dose oral contraceptives on very low density and low density lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 1993; 91: 2126-2132
75. Nessa A, Latif SA, Uddin M. Effects of low dose oral contraceptives on serum total cholesterol, TAG, HDL-C, LDL-C levels in contraceptive users. *Mymensingh Med J* 2005; 14: 26-28
76. Gabriele S, Merki-Feld, Bruno Imthurn, Paul J. Keller. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism* 2002; 9: 1216-1221
77. Gabriele S, Merki-Feld, Marinela Roselli, Raghvendra K. Dubey, Adrian W. Jager. Long term effects of combined oral contraceptives on markers of endothelial function and lipids in healthy premenopausal women. *Contraception* 2002; 65: 231-236
78. Winkler UH, Schindler AE, Endrikat J, Düsterberg B. A comparative study of the effects of the hemostatic system of two monophasic gestodone oral contraceptives containing 20 microgram and 30 micrograms ethinylestradiol. *Contraception* 1996; 53: 75-84
79. Prasad RN, Koh SC, Viegas OA, Ratnam SS. Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5: 60-70
80. Salobir B, Sabovic M. Interleukin-6 and antiphospholipid antibodies in women with contraceptive-related thromboembolic disease. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 564-570

81. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Zitoun D, Bara L, Guize L, Samama MM. Changes in haemostatic variables induced by oral contraceptives containing 50 micrograms or 30 micrograms oestrogen: absence of dose-dependent effect on PAI-1 activity. *Thromb Haemost* 1995; 74: 928-932
82. 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 *Thromb Res* 2003; 112: 37-41
83. Gul OB, Somun Somunkiran A, Yucel O, Demirci F, Ozdemir I. The effect of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment on homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 25-30
84. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Steegers EA, Trijbels FJ, Thomas CM, Eskes TK. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception* 1992; 45: 129-139
85. Cauci S, Di Santolo M, Culhane JF, Stel G, Gonano F, Guaschino S. Effects of third-generation oral contraceptives on high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine in young women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 857-864
86. Steegers-Theunissen RP, Boers CIL, Steegers EA. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism. A preliminary study. *Contraception* 1992; 45: 129-139
87. Salked B, MacAulay JC, Ball RW, Cannon JG. Modulation of body temperature, interleukin-6 and leptin by oral contraceptive use. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9: 319-325