

Oral Kontraseptif Kullanımının Trombosit Fonksiyonları Üzerine Etkileri: Ön Çalışma

EFFECTS OF ORAL CONTRACEPTIVES ON PLATELET FUNCTIONS

Gülseli YILDIRIM*, Aylin YAMAN", Feride SÖYLEMEZ***

* Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Öğrt.Üyesi,

** Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Araş Gör.,

*** Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Öğr. Üyesi, ANKARA

ÖZET

Amaç; Düşük doz oral kontraseptif kullanımının trombosit fonksiyonun üzerine etkilerini araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD,

Materyal ve Metod: 26 40 yaşlar arasında oral kontraseptif kullanan sağlıklı 7 kadında ve 25-32 yaşlar arasındaki 9 kadından oluşan kontrol grubunda, trombosit sayısı, trombosit agregasyon ve A TP sekresyonu fonksiyonları ölçüldü, istatistiksel değerlendirme, Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Bulgular: Oral kontraseptif kullanan grupta, kontrol grubu arasında trombosit sayıları açısından farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerde maksimum agregasyon şiddeti (MAŞ) ve maksimum agregasyon hızı (MAH), kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$). Oysa kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerdeki A TP sekresyonu kontrole göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Düşük doz (30 ug ethinyestradiol içeren pre parafaların dahi, 1 yılı aşkın sürelerde kullanımı, trombositlerin sekresyon fonksiyonunu artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oral kontraseptifler, Trombosit agregasyonu, Trombosit sekresyonu

SUMMARY

Objective: To examine the effects of tow dose oral contraceptives on platelet functions.

Institution: University of Ankara, School of Medicine, Department of Physiology.

Material and Methods: Platelet counts, platelet aggregations and A TP releases of 7 healthy oral contraceptive using women whose ages varied between 26 and 40; and 9 women, ages varying between 25 and 32 as a control group, were evaluated. Statistical analysis was performed via Mann-Whitney U test.

Findings: There was no significant difference in the platelet counts of oral contraceptive users and control group ($p>0.05$).

intensities of maximum aggregation and rates of maximum aggregation of platelets induced by collagen and ADP were found significantly decreased when compared with the control group ($p<0.05$); whereas in the same platelets ATP releases were found significantly increased as compared with the control group ($p<0.05$).

Results: Even the usages of low dose oral contraceptives (containing 30 ug ethinyestradiol) more than 1 year, could increase the release functions of platelets.

Key Words: Oral contraceptives, Platelet aggregation.

Platelet release

1960'lt yıllarda oral kontraseptiflerin kullanılmaya başlanmasının hemen ardından tromboembolik olaylarda artışa neden olduğunu belirten epidemiyolojik çalışmalar da yayınlanmaya başlamıştır (1-3). Oral kon-

Geliş Tarihi: 04.04.1995

Yazışma Adresi: Dr.Gülsefi YILDIRIM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ABD,
06100 Sıhhiye, ANKARA

'Bu çalışma, 25-29 Ekim 1994 tarihinde İzmir'de, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 20. Ulusal Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

traseptiflerin hemostatik sistem üzerine etkileri yoğun olarak çalışılmıştır (4). Literatürde genelde arıötrombin lil'de azalma, platelet agregabilitesinde ve fibrinajende artma olduğunu, dolayısıyla hiperkoagülabilite eğilimi yarattığını belirten yayınlar bulunmaktadır (5). Yine yüksek doz oral kontraseptif kullanımı ite fibrin-subendotelium etkileşiminin arttığı, endotelde fibrin birikmesi olduğunu belirten yayınlara rastlanmaktadır (6). Buna karşın düşük dozlarda bu etkilerin azaldığı veya olmadığı belirtilmiştir (3,7). Aynı şekilde oral kontraseptif kullanım süresi 3 aydan az olduğunda trombosit fonksiyonlarının etkilenmediği, süre uzadıkça (özellikle 1 yılı aşkın kullanımlarda) değişikliklerin belirgin hale geldiği yayınlanmıştır (3 6.3).

189

Sunulan çalışma, son yıllarda yaygın olarak kullanılan 30 pgr ethinylestradiol+0.3 mgr norgestrel içeren preparatların hemostaz mekanizması üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

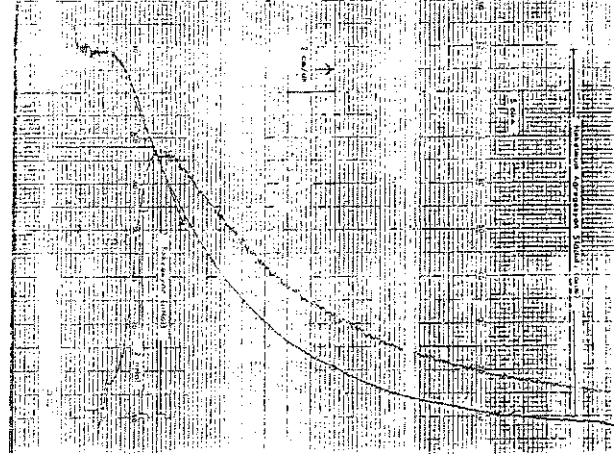
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran ve yaklaşık 20 aydır düşük doz oral kontraseptif (30 jgr ethinylestradiol+0.3 mgr norgestrel) kullanan, 26-40 yaşları (Ort.31.8) arasındaki 7 kadını ite, kontrasepsiyon amacıyla hormona! preparat kullanmayan 25-32 yaşları (Ort. 28.0) arasındaki 9 kadında periferik trombosit sayıları ile trombosit fonksiyonları değerlendirildi.

Her iki gruptaki bireylerin de obesite, hipertansiyon veya semptomatik, hematolojik hır problemi yok idi ve sigara kullanmayan bu bireylerin ölçümden önce en az 15 gün süre ile trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen herhangi bir ajanla karşılaşmamış olmalarına özen gösterildi. Menstrüel siklusları düzenli (28+3 gün) olan her iki grupta da ölçümler, siklusun üçüncü haftasında, yaklaşık 8 saatlik açlık penodunu takiben sabah 9-11 saatleri arasında antecubital venden alınan kan örneklerinde yapıldı.

Medonic Celi Analyzer No.10 ile trombosit sayıları ve Chrono Log Model 560 Agregometre ile de impedans yöntemiyle trombositlerin agregasyon, ve bioluminesan yöntemi ile de ATP sekresyonu fonksiyonları incelendi. 2 jg/ml final konsantrasyonda kollajen (Chrono-Par Reagent 385); 10 uM final konsantrasyonda ADP (Chrono-Par Reagent 384) kullanılarak indüklenen trombositlerin, maksimum agrsgasyon şiddetleri (MAŞ: ohm) ve maksimum agregasyon hızları (MAH: ohm/dk) değerlendirildi. Trombositlerin ATP sekresyonu fonksiyonlarını İrdelemek amacıyla her kan örneğine luciferin-luciferase (Chrono Lume Reagent 395) eklenerek bilinen konsantrasyonda standart ATP solüsyonu (Chrono-Lume Reagent 387) ite açığa çıkan ışık şiddeti saptandı. Daha sonra bu eğri, agreganlar (kollajen, ADP) eklendikten sonra yazdırılan sekresyon eğrileri ile karşılaştırıldı (Şekil 1).

Sonuçlar Mann-Whitney U Testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tüm ölçümler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi.



Şekil 1. Chrono-Log Model 560 Agregometre ile çizdirilen trombosit agregasyon ve ATP sekresyonu eğrileri.

Figure 1. Platelet aggregation and ATP release curves, drawn by Chrono-Log Model 560 Aggregometer.

BULGULAR

Kontrol grubunda trombosit sayıları, ortalama 289.666±24156 iken, oral kontraseptif kullanan grupta 266.000±20341 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerde, maksimum agregasyon şiddeti ve maksimum agregasyon hızı, oral kontraseptif kullanan grupta, kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu. Bu düşüş, istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05) (Tablo 1, Şekil 2, Şekil 3).

Kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerde ATP sekresyonu ise oral kontraseptif kullanan grupta, kontrol grubuna göre artmış olarak saptandı. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 2, Şekil 4).

TARTIŞMA

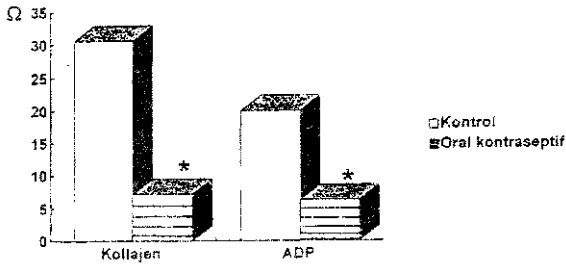
Kontrasepsiyon amacıyla yaklaşık 20 aydır 30 ugr ethinylestradiol+0.3 mgr norgestrel kullanan sağlıklı kadınlarda periferik trombosit sayısının kontrol grubuna oranla bir miktar düştüğü ancak fizyolojik limitlerin altına inmediği ve bu azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Literatürde de oral kontra-

Tablo 1. Kontrol grubu ve oral kontraseptif kullananlarda, kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerde agregasyon yanıtları

Table 1. Aggregation responses of platelets Induced by collagen and ADP, in the control group and oral contraceptive users

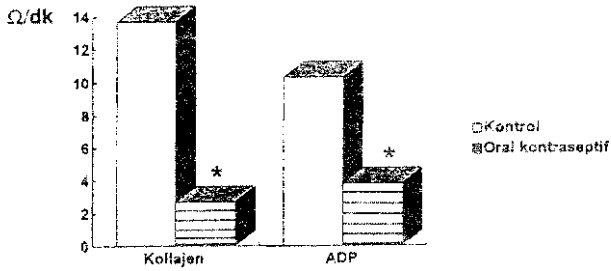
	Kollajen (2 jg/mL)		ADP (10 pM)	
	MAV (ohm)	MAH (ohm/dk)	MAŞ (ohm)	MAH (ohm/dk)
Kontrol grubu	306±2.2	13.7±1.5	20.5±1.6	10.3±0.9
Oral kontraseptif kullananlar	7.2±3.3	2.7±1.4	6.3±3.0	3.8±1.9

MAŞ: Maksimum agregasyon şiddeti, MAH. Maksimum agregasyon hızı, Değerler ortalama; SE olarak verilmiştir.



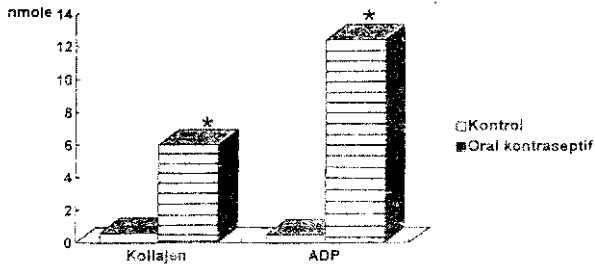
Şekil 2. Kontrol grubu ve oral kontraseptif kullanan grupta kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerin maksimum agregasyon şiddetleri (Ω) *(p<0.05).

Figure 2. Intensity of maximum aggregation of platelets induced by collagen and ADP in the control group and oral contraceptive users (Ω) *(p<0.05).



Şekil 3. Kontrol grubu ve oral kontraseptif kullanan grupta kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerin maksimum agregasyon hızları (Ω/dk) *(p<0.05).

Figure 3. Rates of maximum aggregation of platelets induced by collagen and ADP in the control group and oral contraceptive users (Ω/dk) *(p<0.05).



Şekil 4. Kontrol grubu ve oral kontraseptif kullanan grupta kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerin ATP sekresyonu (nmole) *(p<0.05).

Figure 4. ATP releases of platelets induced by collagen and ADP in the control group and oral contraceptive users (nmole) *(p<0.05).

septiflerin periferik trombosit sayısında belirgin bir değişiklik yaratmadığı görüşü hakimdir (1,4,8,9).

Oral kontraseptif kullananlarda ADP ve kollajen ile indüklenen trombositlerin maksimum agregasyon hızları ve maksimum agregasyon şiddetleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Literatürde özellikle yüksek östrojen dozlarında hiperagregabilite gözlenirken (10). Daily ve arkadaşları 1990 yılında yayınladıkları çalışmalarında bizim bulgularımıza benzer şekilde 30 µg ethinylestradiol+75 µg ve daha yüksek doz gestodene kullanan

bireylerde platelet agregasyonunun düştüğünü belirtmişlerdir (9). Postmenapozal östrojen tedavisinin ve östrojen+progesteron uygulamasının yine trombositlerde agregasyon yanıtını azalttığı bildirilmiştir (1). Bunun yanında asemptomatik bireylerde dahi oral kontraseptiflerle trombositlerin koagulan aktivitelerinin arttığı (2), koagülasyon faktörlerinden VII ve X'un aktivitelerinin arttığı ancak aynı zamanda, antitrombin III aktivitesinde azalma, plazminojen düzeyi ve fibrinolitik aktivitede artış olduğu da bilinmektedir (3,5,9). Fibrinolitik aktivitedeki artış, prokoagulan değişiklikleri kompanse eder (5).

Östrojenin metabolik etkilerden bağımsız olarak damar duvarında aterosklerotik plaklar oluşturduğu bilinmektedir (11). Oral kontraseptif kullanan kadınlarda anormal trombogenezisin nedeni, vasküler endotelden kaynaklanan stimuluslarla fibrin formasyonunda artış ve trombosit adezyonunda azalma olmasına rağmen, platelet trombus çapında artış meydana gelmesidir (5). Ayrıca oral kontraseptif kullanımında "Endotel-Kaynaklı Gevşetici Faktör" (EDRF) yapımı ve salınımının arttığı, endotelin salınımının azaldığı ve vazodilatör etki ortaya çıktığı yayınlanmıştır (11).

Kombine oral kontraseptif preparatları kullanımı ile prostasiklin sentezinin arttığı bildirilmiştir (12). Bunun da trombosit agregasyonunu inhibe ettiği düşünülebilir. Ancak tek başına ethinylestradiol verilmesi vasküler prostasiklin salınımını azaltarak trombosit agregasyonunu artırırken, tek başına progesteron kullanımı prostasiklin salınımını etkilemez ve trombosit agregasyonu değişmez (12). Bar ve arkadaşlarının 1990 yılında yayınladıkları bir çalışmada trombositler östrojen ile veya östrojen+progesteron ile inkübe edildiklerinde agregasyonda azalma olduğunu, tersine tek başına progesteronun trombosit aktivitesini artırdığını bildirmişlerdir (1).

Östrojenin lipoprotein düzeyleri üzerine farmakolojik etkisi trombosit aktivitesini belirleyici bir parametre olabilir (1). Östrojen, trigliserid ve HDL kolesterolü artırırken, progesterinler, azaltırlar. Düşük doz ethinylestradiol, lipoprotein profilinde minimal değişiklik yaratırken, 50 µg ve daha fazla östrojen içeren tabletler LDL ve

Tablo 2. Kontrol grubu ve oral kontraseptif kullananlarda, kollajen ve ADP ile indüklenen trombositlerde ATP sekresyonu yanıtları

Table 2. ATP release responses of platelets induced by collagen and ADP, in the control group and oral contraceptive users

	Kollajen ile ATP Sekresyonu (nmole)	ADP ile ATP Sekresyonu (nmole)
Kontrol grubu	0.6±0.1	0.5±0.2
Oral kontraseptif kullananlar	6.1±3.1	12.4±4.3

Değerler ortalama+SE olarak verilmiştir.

VLDL düzeyini artırır; tabletteki progesteron tipine ve miktarına bağlı olarak HDL kolesterol artabilir veya azalabilir. Yüksek doz progesteron ve norgestrel HDL'yi azaltmaktadır (13). Plazma ve trombosit serbest yağ asitleri arasında da bir korelasyon vardır ve serbest yağ asitlerinin en önemli fonksiyonlarından biri, prostaglandin (n-3 serisi) sentezinde prekürsör olmalarıdır. Oral kontraseptifler trombosit lipid metabolizması üzerine direkt etkilidirler, ancak 1 yılı aşan sürelerle kullanımda adaptasyon; trombositlerde hiperfonksiyon ile kompensasyon söz konusudur (13).

Çalışmamızda oral kontraseptif kullanan grupta ADP ve kollajen ile uyarılan trombositlerin ATP sekresyonlarının, kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Trombosit agregasyon ve sekresyonunun birbirini izleyen süreçler olmasını beklerken birbirinden bağımsız süreçler olarak karşımıza çıkması, trombositlerin aktivasyonunda agregasyon ve sekresyon fonksiyonlarının farklı reseptörler aracılığı ile ve bağımsız mekanizmalarla olabileceğini düşündürmektedir. Benzer yaklaşımlar literatürde de mevcuttur (14). Ayrıca kuvvetli agonistlerin varlığında agregasyon olmadan da sekresyon olabileceği bildirilmektedir (15).

Sonuç olarak, son yıllarda "düşük doz" olarak önerilen 30 mgr ethinylestradiol içeren oral kontraseptiflerin 1 yılı aşan sürelerde kullanımının trombositlerin sekresyon fonksiyonlarını belirgin şekilde artırdığı bulunmuştur. Hernekadar literatürde bu konudaki bulgular çelişkili ise de tromboembolik olaylardan esas olarak sorumlu tutulan, hormonal preparatın östrojen komponentidir ve etki, doza bağımlıdır (1,3,6,7). Bu nedenle de oral kontraseptiflerdeki östrojen dozunun daha da azaltılması gerektiği öne sürülebilir. Nitekim Melis ve arkadaşları da 20 pgr ethinylestradiol içeren oral kontraseptiflerin trombotik riski hemen hemen ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir (7). Olgu sayısının kısıtlılığı nedeni ile, sunulan bu ön çalışmanın diğer hematolojik parametrelerle desteklenmesi ve hücresel mekanizmaların aydınlanabilmesi için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Bar J, Tepper R, Fuchs J, Pardo Y, Goldberger S, Ovadia J. The effect of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 81:261-4.
- Huch KM, Elam MB, Chesney CM. Oral contraceptive steroid induced platelet coagulant hyperactivity: Dissociation of in vivo and in vitro effects. *Thrombosis Research* 1987; 48:41-50.
- Notelovitz M, Kitchens CS, Coone L, McKenzie L, Carter R. Low-dose oral contraceptive usage and coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:71-5.
- Kunz F, Pechlaner C, Tabarelli M, Solder E, Zwierzina WD. Influence of oral contraceptives on coagulation tests in native blood and plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:417-20.
- Inauen W, Baumgartner HR, Haerberli A, Straub PW. Excessive deposition of fibrin, platelets and platelet thrombi on vascular subendothelium during contraceptive drug treatment. *Thrombosis and Haemostasis* 1987; 57(3):306-9.
- Inauen W, Stacker G, Haerberli A, Straub PW. Effects of low and high dose oral contraceptives on blood coagulation and thrombogenesis induced by vascular subendothelium exposed to flowing human blood. *Contraception* 1991; 43(5):435-46.
- Melis GB, Fruzzetti F, Nicoletti I, Ricci C, Lammers P, Atsma WJ, Fioretti P. A comparative study on the effects of a monophasic pill containing desogestrel plus 20 pgr ethinylestradiol, a triphasic combination containing levonorgestrel and a monophasic combination containing gestodene on coagulatory factors. *Contraception* 1991; 43(1):23-31.
- Prasad RNV, Koh S, Ratnam SS. Effect of three types of combined o.c. pills on blood coagulation, fibrinolysis and platelet function. *Contraception* 1989; 39(4):369-83.
- Daly L, Bonnar J. Comparative studies of 30 pgr ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel on blood coagulation, fibrinolysis, and platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:430-7.
- Rosenblum WI, El-Sabban F, Nelson GH. One day of estradiol treatment enhances platelet aggregation at the site of microvascular injury without altering aggregation ex vivo. *Life Sciences* 1987; 42:123-8.
- Lobo RA, Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertility and Sterility* 1994; 61(4):592-5.
- Yliorkala O, Makila UM. Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:318-29.
- Aznar J, Santos MT, Valles J, Sausor VM. Effect of oral contraceptives on plasma and platelet lipid composition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:33-40.
- Rao AK, Kowalska MA. ADP-induced platelet shape change and mobilization of cytoplasmic ionized calcium are mediated by distinct binding sites on platelets: 5'-p-Fluorosulfonylbenzoyladenine is a weak platelet agonist. *Blood* 1987; 70(3):751-6.
- Packham MA, Rathbone RLK, Mustard JF. Thromboxane A2 Causes Feedback Amplification involving extensive thromboxane A2 formation on close contact of human platelets in media with a low concentration of ionized calcium. *Blood* 1987; 70(3):647-51.