



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

ORAL KONTRASEPTİF KULLANAN
KADINLARDA BAKIR VE OKSİDATİF STRES
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Hacer Serin Gürel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

ORAL KONTRASEPTİF KULLANAN
KADINLARDA BAKIR VE OKSİDATİF STRES
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Hacer Serin Gürel

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Akın Dayan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman tecrübeleriyle yol gösteren, desteğini esirgemeyen Klinik Eğitim Sorumlumuz Doç. Dr. Memet Taşkın EĞİCİ'ye, bu araştırmanın her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Akın DAYAN'a,

Çalışmanın her aşamasında çok büyük emeği olan desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen tanımdan büyük mutluluk duyduğum çok değerli hocam Doç. Dr. Eray Metin GÜLER'e,

Klinik bilgi ve deneyimleri ile bizlere her zaman yol gösteren, samimiyeti ve hoşgörülerini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli Doç. Dr. Emine Zeynep TUZCULAR VURAL, Başasistan Uzm. Dr. Işık GÖNENÇ hocalarıma ve bizlere her konuda destek olan Uzm. Dr. Özge DOĞAN'a,

Bu çalışmayı yapmama büyük destek sağlayan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinatörlüğüne,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım aileme,

Son olarak tanıdığım ilk günden beri sevgisiyle her zaman yanımda olan ve bu süreçte de desteğiyle beni hiç yalnız bırakmayan sevgili eşim Muhsin GÜREL'e

Sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hacer SERİN GÜREL

İSTANBUL/2024

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanım Doç. Dr. Akın DAYAN kontrolünde tarafımdan retildeğini ve eğitimlerde aldığım Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Hacer Serin Gürel

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KONTRASEPSİYON VE KULLANILAN YÖNTEMLER	2
2.1.1. Oral Kontraseptifler (OKS)	3
2.1.2. Diğer Kontraseptif Yöntemler	6
2.2. OKSİDATİF STRES, SERBEST RADİKALLER VE BAKIR	7
2.2.1. Oksidatif Stres	7
2.2.2. Anti-oksidan Sistem	8
2.2.3. Total Oksidan Seviye (TOS).....	8
2.2.4. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	9
2.2.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	9
2.2.6. Tiyol/Disülfid Dengesi	9
2.2.7. İskemi Modifiye Albümin (İMA)	10
2.2.8. Bakır ve Oksidatif Streste Bakırın Rolü	10
2.3. OKS'LERİN OKSİDATİF STRES VE BAKIR İLE İLİŞKİSİ	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı	12

3.2.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	12
3.3.	Verilerin Toplanması.....	12
3.4.	Dahil Edilme Kriterleri:.....	13
3.5.	Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri:	13
3.6.	Kan Örneklerinin Toplanması	13
3.7.	Oksidatif Stres Düzeylerinin Analizi.....	13
3.7.1.	Total Antioksidan Seviyesi	13
3.7.2.	Total Oksidan Seviyesi	14
3.7.3.	Tiyol-Disülfid Homeostazı.....	14
3.7.4.	IMA ve Bakır Düzeyleri	14
3.8.	İstatiksel Analizler.....	15
4.	BULGULAR.....	16
5.	TARTIŞMA.....	29
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	35
7.	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	37
8.	KAYNAKÇA	38
9.	EKLER	42

KISALTMALAR

AU	: Arbitrary Unit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
D-ROMS	: Diacron Reactive Oxygen Metabolits
FORD	: Free Oxygen Radical Defence
FORT	: Free Oxygen Radical Test
HsCRP	: High Sensitive C Reaktif Protein
İMA	: İskemi Modifiye Albümin
GLM	: Genelleştirilmiş Lineer Model
LDL	: Low Density Lipoprotein
Mİ	: Myokard İnfarktüs
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
OKS	: Oral Kontraseptifler
PE	: Pulmoner Emboli
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları
TOS	: Total Oksidan Seviye
VTE	: Venöz Tromboemboli

TABLO LİSTESİ

Tablo1. Geleneksel ve Modern Kontraseptif Yöntemler.....	2
Tablo2. Serbest Radikal Kaynakları.....	7
Tablo3. OKS Kullanım Durumuna Göre Bireylerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	17
Tablo4. OKS Kullanan Bireylerde Kullanım Süresi ve Kullanılan Preparat Dağılımı.....	18
Tablo5. OKS Kullanım Durumuna göre Laboratuvar Parametreleri Karşılaştırılması.....	19
Tablo6. Değişkenler Arasındaki Kısmi (Partial) Korelasyon Katsayıları.....	21
Tablo7. Tek Değişkenli Genelleştirilmiş Lineer Model Sonuçları (Tüm Bireyler).....	22
Tablo8. Çok Değişkenli Genelleştirilmiş Lineer Model Sonuçları (Tüm Bireyler).....	24-25
Tablo9. Tablo 9. Çok Değişkenli Genelleştirilmiş Lineer Model Sonuçları (Tüm Bireyler-OKS kullanımı dahil).....	27-28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.15-49 yaş grubundaki halen evli kadınların yöntem kullanım yüzdesi.....	2
Şekil 2. Oksidanların indirgenmesi.....	8
Şekil 3. Fenton ve Haber-weiss reaksiyonları.....	11



ÖZET

Amaç: Oral Kontraseptif kullanan ve kullanmayan kadınlarda oksidatif stres belirteçleri ve bakır seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya 01.06.2024-01.08.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Hastanesi Jinekoloji Polikliniklerine herhangi bir sebeple başvuran 18-45 yaş arası dahil edilme kriterlerine uygun 72 vaka 82 kontrol olmak üzere 154 hasta dahil edildi. Hastalardan onam alındıktan sonra kişisel bilgi formu dolduruldu ve rutin alınan venöz kanlardan örnek alınıp santrifüjlendikten sonra -80 derecede toplandı. Hasta toplama tamamlandıktan sonra ticari kitlerle total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), total tiyol, natif tiyol, iskemi modifiye albümin (İMA) ve bakır çalışıldı. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 154 bireyin yaş ortalaması $31,51\pm6,57$ yıl, VKİ ortalaması $22,61\pm2,92$ kg/m²'dir. OKS kullanım durumuna göre bireylerin yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2,051$, $p=0,040$). OKS kullanım durumuna göre bireylerin gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=4,859$, $p<0,001$). OKS kullanım durumuna göre küretaj açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=29,231$, $p<0,001$). OKS kullanım durumuna göre bireylerin Total Antioksidan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=9,451$, $p<0.001$). Ayrıca OKS kullanım durumuna göre bireylerin Total Tiyol, Natif Tiyol, Natif Tiyol/Total Tiyol, değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). OKS kullanmayan bireylerin Total Tiyol, Natif Tiyol, Natif Tiyol/Total Tiyol ortalaması OKS kullananlara göre daha yüksektir. OKS kullanım durumuna göre bireylerin Total Oksidan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=10,042$, $p<0.001$). Ayrıca OKS kullanım durumuna göre

bireylerin Oksidatif Stres İndeksi, Disülfit, Disülfit/Total Tiyol, IMA, Bakır değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). OKS kullanan bireylerin Oksidatif Stres İndeksi, Disülfit, Disülfit/Total Tiyol, IMA, Bakır ortalaması OKS kullanmayanlara göre daha yüksektir. Tüm olgularda Bakır değeri ile Total Antioksidan ve Total Tiyol arasında orta düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,590;p<0,001$, $r=-0,450;p<0,001$). Bakır değeri ile Total Oksidan arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,698;p<0,001$). Bakır değeri ile Oksidatif Stres İndeksi ve IMA arasında orta düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,498;p<0,001$, $r=0,429;p<0,001$). Bakır değeri ile Natif Tiyol arasında yüksek düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,639;p<0,001$). Bakır değeri ile Disülfit arasında çok zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,188;p=0,020$). Bakır değeri ile Natif Tiyol/Total Tiyol arasında zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,329;p<0,001$). Bakır değeri ile Disülfit/Total Tiyol ve Disülfit/ Natif Tiyol arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,357;p<0,001$, $r=0,271;p=0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada OKS kullanımının kadınlarda oksidatif stres düzeylerini ve bakırı arttırdığı, antioksidan düzeyleri ise azalttığı görüldü. Ayrıca OKS kullanımından bağımsız olarak bakır artışı tüm bireylerde oksidatif stresi arttırmaktaydı. Bu oksidatif stresin artışının klinik önemi henüz net aydınlatılamamış olup OKS'lerle ilgili daha geniş popülasyonlarda yapılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Oral Kontraseptifler, Bakır, Oksidatif Stres

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate oxidative stress markers and copper levels in women using oral contraceptives (OCs) compared to non-users.

Material and Method: A case-control design was utilized, including 154 women aged 18–45 years who met the inclusion criteria. Of these, 72 were OC users, and 82 were non-users. Participants were recruited from the Gynecology Outpatient Clinics at Haydarpaşa Numune Hospital, University of Health Sciences, between June 1, 2024, and August 1, 2024. After obtaining informed consent, personal information was collected, and venous blood samples were drawn during routine procedures. Samples were centrifuged and stored at -80°C for subsequent analysis. Oxidative stress markers, including total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), total thiol, native thiol, ischemia-modified albumin (IMA), and copper levels, were measured using commercial kits. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 21.0 and Microsoft Excel 2007. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean age of the 154 participants in the study was 31.51 ± 6.57 years, and the mean BMI was $22.61 \pm 2.92 \text{ kg/m}^2$. A statistically significant difference in age was identified based on oral contraceptive (OC) use ($z=2.051$, $p=0.040$). A statistically significant difference was also found in the number of pregnancies between users and non-users of OCs ($z=4.859$, $p<0.001$). Additionally, OC usage showed a statistically significant difference concerning curettage status ($\chi^2=29.231$, $p<0.001$). There was a statistically significant difference in Total Antioxidant levels between users and non-users of OCs ($z=9.451$, $p<0.001$). Furthermore, statistically significant differences were detected in Total Thiol, Native Thiol, and Native Thiol/Total Thiol values based on OC use ($p<0.05$). The Total Thiol, Native Thiol, and Native Thiol/Total Thiol averages were higher in non-users compared to OC users. A statistically significant difference in Total Oxidant levels was identified between users and non-users of OCs ($z=10.042$, $p<0.001$). Statistically significant differences were also found in Oxidative Stress Index, Disulfide, Disulfide/Total Thiol, Ischemia-

Modified Albumin (IMA), and Copper levels based on OC use ($p < 0.05$). The averages of Oxidative Stress Index, Disulfide, Disulfide/Total Thiol, IMA, and Copper were higher in OC users than non-users. In all cases, a moderate negative correlation was found between Copper levels and both Total Antioxidant and Total Thiol levels, which was statistically significant ($r = -0.590$, $p < 0.001$; $r = -0.450$, $p < 0.001$). A strong positive correlation was found between Copper levels and Total Oxidant levels ($r = 0.698$, $p < 0.001$). A moderate positive correlation was identified between Copper levels and both the Oxidative Stress Index and IMA ($r = 0.498$, $p < 0.001$; $r = 0.429$, $p < 0.001$). A strong negative correlation was detected between Copper levels and Native Thiol ($r = -0.639$, $p < 0.001$). A very weak positive correlation was observed between Copper levels and Disulfide ($r = 0.188$, $p = 0.020$). A weak negative correlation was identified between Copper levels and Native Thiol/Total Thiol ($r = -0.329$, $p < 0.001$). Additionally, weak positive correlations were found between Copper levels and both Disulfide/Total Thiol and Disulfide/Native Thiol ($r = 0.357$, $p < 0.001$; $r = 0.271$, $p = 0.001$).

Conclusion: The findings of this study suggest that oral contraceptive use is associated with increased oxidative stress and copper levels while reducing antioxidant capacity in women. Furthermore, copper was identified as an independent contributor to increased oxidative stress in all individuals, regardless of OC use. The clinical implications of these findings remain uncertain, necessitating further research on larger populations to elucidate the potential health effects of OCs.

Key Words: Oral Contraceptives, Copper, Oxidative Stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1960'larda kullanılmaya başlanan oral kontraseptifler (OKS), basit, güvenli ve etkili olmaları sebebiyle uzun süredir tercih edilen bir doğum kontrol yöntemi olmuştur (1). Her beş yılda bir gerçekleştirilen Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre, ülkemizde doğum kontrol yöntemi olarak oral kontraseptif kullanımı yaklaşık %5 oranındadır (2).

Oral kontraseptiflerin kullanımı sonucu vücutta birçok metabolik ve biyokimyasal değişiklikler olabilmektedir. Bu değişikliklerden biri de bakır metabolizması üzerine yaptığı etkisidir. Yapılan çalışmalarda oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı sonrası kandaki bakır düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (3). Bunun yanında oral kontraseptif ajanların kullanımına bağlı korneal pigment birikimi gözlenen vakalar da bildirilmiştir (4).

Bakır, vücuttaki meydana gelen birçok enzimatik süreç için gerekli olan ve kofaktör olarak kullanılan önemli bir aktif mineraldir. İnsan vücudunda bakır hem pro-oksidan hem de anti-oksidan etkilere sebep olduğu gözlemlenmiştir (5). Ancak yüksek konsantrasyonlarda bakır pro-oksidandır. Bakırın homeostazının bozulması sebebiyle vücutta artması veya toksisitesi sonucu karaciğer bozukluğu, nörodejeneratif değişiklikler ve diğer hastalık durumlarına neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda bakır yüksekliğinin neden olduğu hücrel toksisitenin, oksidatif hasarı başlatma ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (6).

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik, oksidatif strese neden olmaktadır. Vücutta reaktif oksijen türlerinin fazla olması oksidatif değişiklikler yoluyla hücrel hasar meydana getirip kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kas ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok komplikasyonlara yol açabilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda oral kontraseptif ajanların da oksidatif stresi arttırdığı gözlenmiştir (8).

Bu çalışmamızda da OKS kullanan kadınlarda serum bakır, total oksidan seviye, total antioksidan seviye, total tiyol, natif tiyol, disülfid, iskemi modifiye albümin seviyelerinin belirlenmesi ve bunlar arasında korelasyon olup olmadığı, ayrıca OKS kullanan kadınlarla kullanmayanlar arasında vücuttaki bakır ve oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONTRASEPSİYON VE KULLANILAN YÖNTEMLER

Dünya genelinde insanların güvenli ve etkinliği yüksek doğum kontrol yöntemleri araması sonucu kontrasepsiyon yöntemleri giderek büyük önem kazanmaktadır. Birleşmiş Milletlerin 2022 yılında yayınlamış olduğu raporda 2021 yılında dünya geneli 1,9 milyon üreme çağındaki kadınların 874 milyonu modern, 92 milyonu ise geleneksel kontraseptif yöntem kullanmıştır. Bunun yanında hamileliği önlemek isteyen ancak herhangi bir doğum kontrol yönetimi kullanmayan 164 milyon kadın olduğu belirtilmiştir (9). 2018 yılında Türkiye’de yapılmış bir araştırmaya göre ise evli olan kadınların % 70 i modern veya geleneksel doğum kontrol yöntemi kullanmıştır (2).



Şekil 1: 15-49 yaş grubundaki halen evli kadınların yöntem kullanım yüzdesi (2).

Tablo 1: Geleneksel ve Modern Kontraseptif Yöntemler (10, 11)

Geleneksel Kontraseptif Yöntemler	Modern Kontraseptif Yöntemler
Geri Çekme Yöntemi	Oral kontraseptifler
Takvim Yöntemi	Prezervatifler
Kaçınma Yöntemi	Rahim içi araçlar
Servikal Mukus Yöntemi	Acil doğum kontrol hapları
Laktasyonel Amenore Yöntemi	Vajinal halkalar
	Deri altı implantlar
	Sterilizasyon Yöntemi

2.1.1. Oral Kontraseptifler (OKS)

OKS'ler hem dünyada hem ülkemizde yaygın bir şekilde kullanılan modern kontraseptif yöntemlerinden biridir. Dünya tarihinde üretilmiş ilk oral kontraseptif olan mestranol ve noretinodrel içerikli preparat 1960 yılında geliştirilmiştir ve doğum kontrol yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır (12, 13). İlk preparatların kullanımından kısa süre sonra seks steroidlerinin yüksek dozda kullanımı ile istenmeyen, yaşamı tehdit eden yan etkilerin ortaya çıkması östrojen içeriği azaltılmış progestin içeriği artırılmış alternatif hapların üretilmesini hızlandırmıştır. Bunun yanında östrojenin ovulasyon üzerindeki etkisini inceleyen araştırmacılar yalnızca östrojen içerikli preparatların da geliştirilmesini sağlamıştır (13). Yalnızca östrojen içeren OKS'lere ek olarak sadece progestin içerikli ajanlar da modern doğum kontrol yöntemi olarak kullanılmaktadır. Progestinlerin yan etkilerini azaltmak için; östrojenik, androjenik veya glukokortikoid reseptörleri ile etkileşme olmadan kontraseptif etki gösteren yeni progestinler son yıllarda geliştirilmiş ve dünya genelinde kullanıma sunulmuştur (14).

OKS'lerin gebeliği önleme konusundaki etkisinde birincil mekanizma, hipofiz gonadotropin salgısını baskılaması ile ovulasyonu engellenmesi şeklinde görülmektedir. Diğer ikincil mekanizma ise spermin endometrium ve fallop tüpü içerisinde taşınmasını engellemek ve döllenme öncesinde ve sonrasında sperm penetrasyonunun sağlanmasını zorlaştıran servikal mukusta meydana getirdiği değişikliklerdir (15).

Hem östrojen hem progestin içeren kombine OKS'lerin sınıflandırılması monofazik, bifazik ve trifazik olmak üzere 3 grupta incelenmektedir. Monofazik tabletlerin her biri aynı miktarda östrojen ve progestin içerirken bifazik tabletlerde ise östrojen miktarı eşit orandayken progestin miktarı siklusun ikinci yarısında artış göstermektedir. Trifazik tabletlerde ise östrojen miktarı sabit veya değişken olurken, progestin miktarı 3 eşit fazda artmaktadır (16). Son zamanlarda bu sınıflamanın yanında OKS'ler östrojen ve progestinlerin piyasaya sürülme zamanına ve miktarına göre birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü jenerasyon olmak üzere 4 grupta incelenmektedir (17).

OKS'ler içerisinde birçok farklı çeşit östrojen bulunmaktadır. OKS'lerde en sık olarak kullanılan etinil östrodiolün yanında östrodiol, östrodiol valerat ve östetrol gibi

farklı çeşitte östrojen içerikleri bulunmaktadır (18). Günümüzde sık kullanılan progestin içeriklerinden bazıları ise levonorgestrel, noretisteron asetat, noretinodrel, norgestim, desogestrel, gestoden ve nomegestrol asetat olarak görülmektedir (19).

Oral kontraseptifler, doğru kullanım ile istemsiz gebeliği önleme konusunda önemli bir başarı oranlarına sahiptir. Yapılan çalışmalarda, kadınların OKS'leri tamamıyla eksiksiz kullanım sonucu, istenmeyen gebelik oranları %0-0,3 arasında görülmektedir. Bu oran yalnızca progestin içeren OKS'lerde %1'e yükselmektedir (20). Bunun yanında OKS'lerin kullanımının bırakılması sonucu kısa süre sonra üreme fonksiyonu eski haline geri dönmesi kadınlar için büyük avantaj sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda OKS kullanımının kesilmesi sonrası 12. ayda gebe kalma oranları %72-94 arasında belirlenmiştir. Kadınlardaki üreme fonksiyonlarının geri dönüş oranları, diğer yaygın şekilde kullanılan hem geleneksel hem modern kontrasepsiyon yöntemlerine benzer olduğu gösterilmiştir (21).

OKS'lerin en sık bırakılma nedeni kişide meydana getirdiği yan etkilerdir. Avrupalı 6676 kadın arasında yapılmış bir çalışmada bu sonuç net bir şekilde ortaya çıkarılmıştır. 1716 kadının dahil edildiği bir başka çalışmada ise OKS kullanan kadınların 6 aylık izlemi sonucunda katılımcıların %45,5'i; ilaçlarının bitmesi, ilacı temin edememe, ilacı uygun şekilde kullanamama gibi lojistik nedenlerden dolayı ilaçlarını bırakmış olup; %33,8'i ise baş ağrısındaki artış, daha karamsar hissetme, kilo alımı, cinsel tatmin sorunları ve görmede azalma gibi yan etkilerden dolayı bırakmışlardır (22).

OKS'lerin kullanımı kardiyovasküler hastalık başta olmak üzere birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Kan basıncında artışa neden olmasının yanında östrojenin protrombotik etkileri nedeniyle venöz tromboemboli (VTE) riskini arttırabileceği tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışma OKS kullanımının miyokardiyal infarktüs (MI) riskini arttırmadığını göstermiştir. Ancak sigara içen OKS kullanan kadınlarda MI riskinin arttığı net bir şekilde kanıtlanmıştır (23). Trombotik etkisi nedeniyle OKS'ler serebrovasküler hastalıklar ile de ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ülseratif kolit, Crohn hastalığı, safra taşı gibi gastrointestinal hastalıkların riskinde artışa neden olmaktadır. OKS kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre depresyon daha sık meydana gelmekle beraber psikotik hastalıklar ve zihinsel bozukluklar konusunda bir fark görülmemiştir. Migren hastalığı konusunda OKS'lerin etkisi net

olarak belirtilmemiştir. Baş ağrısı ataklarını arttırabildiği gibi bazı kişilerde de azaltığı ya da değişmediği belirtilmektedir (24). Ancak özellikle auralı migren tanısı olan ve OKS kullanan kadınlarda iskemik inme riskinin arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır (25).

OKS'lerin bir diğer yan etkileri de kadınlarda laboratuvar parametrelerinde meydana getirdiği önemli olumsuz değişikliklerdir. Kombine OKS'lerin lipit ve karbonhidrat metabolizması üzerine olumsuz bir etkisi olduğu iddia edilmektedir. Bu etkinin OKS'lerin içeriğine, içerdiği östrojen veya progestojenlerin miktarına göre değiştiği gösterilmiştir. Androjenik etkisi daha yüksek olan levonergesterel içeren OKS'ler, androjenik etkisi daha düşük olan drospirenon gibi progestin içeriğine sahip olan OKS'lere göre, lipit profili üzerinde daha olumsuz bir etkiye sahiptir (26).

OKS'lerin yaygın kullanımı vücutta birçok vitamin ve mineral seviyelerine etki ettiği gösterilmiştir. Vücut için çok büyük önemi olan bu mineral ve vitaminlerin bazıları; c vitamini, e vitamini b1, b2, b6, b9, b12 vitamini, çinko, selenyum magnezyum gibi minerallerdir. Bunlara ek olarak tirozin aminoasiti ve koenzim Q10 seviyelerini de düşürdüğü gösterilmiştir (26).

Bu yan etkilerin yanında OKS'lerin birçok faydası da bulunmaktadır. Ektopik gebelik riskini düşürmesi, pelvik inflamatuvar hastalık riskini, istenmeyen gebeliği azaltması gibi olumlu etkileri bulunmaktadır. Buna ek olarak over ve endometrium kanserine karşı koruyucu etkisi kanıtlanmıştır. Dismenore, miyom, endometriozis, menoraji, benign meme hastalıkları, osteoporoz ve akne için de olumlu etkileri bulunmaktadır (27).

OKS'lerin meydana getirdiği yan etkiler nedeniyle bazı hastalığa sahip kadınlarda OKS kullanımı kontraendike olarak belirlenmiştir. Bu durumlar şu şekilde sıralanabilir;

- Doğum sonrası emziren kişilerde ilk 6 hafta, emzirmeyen kişilerde ilk 3 haftalık dönem,
- VTE öyküsü, pulmoner tromboemboli (PTE) öyküsü,
- Serebrovasküler hastalık öyküsü,
- Trombojenik mutasyon varlığı (Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu Protein S, C ve antitrombin yetersizliği),
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon varlığı,

- Koroner arter hastalığı varlığı,
- 35 yaş üzerindeki kişilerin günde 15 adetten fazla sigara içmesi,
- Aktif meme kanseri,
- Nefropati, retinopati veya nöropatiyle seyreden diyabet,
- 20 yıldan daha uzun süredir olan diyabet
- Auralı migren öyküsü,
- Viral hepatit,
- Antifosfolipid antikor pozitifliği,
- Karaciğer tümörü (adenom veya hepatom).

OKS'lerin yan etki ve kontraendikasyonları göz önüne alındığında kontrasepsiyon yöntemi olarak OKS kullanmak isteyen kadınların hastalık öyküsü, sigara veya ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Bu endikasyonla ilk defa OKS kullanacaklarda etinil östradiol içeriği düşük olan ilaçların başlanması önerilmektedir. Hastaya ilacı ne zaman başlanacağı, nasıl doğru kullanacağı, ilacı unuttuğu zaman ne yapması gerektiği ve olası yan etkileri konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Olası yan etkiler meydana gelmesi durumunda preparat değişikliği göz önünde bulundurulmalıdır (28, 29).

2.1.2 Diğer Kontraseptif Yöntemler

OKS'lerin yanında doğum kontrol yöntemi olarak birçok farklı metot kullanılmaktadır. Bariyer yöntemleri, rahim içi araçlar, deri altı implantlar, sterilizasyon yöntemleri, vajinal halkalar gibi modern kontraseptiflerin yanı sıra sıkça kullanılan geri çekme, servikal mukus yöntemi, takvim ve laktasyonel amenore yöntemi gibi geleneksel yöntemler de kullanılmaktadır (10, 11). Avrupa' da yapılmış bir çalışmada, OKS kullanımından sonra en sık tercih edilen doğum kontrol yöntemi geleneksel yöntemlerden bariyer yöntemi olmuştur. OKS ve RİA gibi yöntemler doktorların tavsiye ve reçetesi ile kadınların tercih ettiği doğum kontrol metodu olurken geri çekme ve kondom gibi yöntemler kadınların partnerleri ile birlikte karar verdiği bir yöntem olmuştur (30).

2.2. OKSİDATİF STRES, SERBEST RADİKALLER VE BAKIR

2.2.1. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri (ROS), vücutta hücrel metabolizmanın doğal bir sonucu olarak moleküler oksijenden üretilen ve buna ek olarak sigara dumanı, hava kirlleticiler gibi çevresel faktörlerin de sonucu olarak da üretilen reaktif moleküllerdir (31). Serbest radikaller ise yörüngelerinde eşlenmemiş elektronu olan ve oldukça reaktif olan moleküllerdir. En önemli serbest radikaller hidrojen peroksit, hidroksil, singlet oksijen, peroksinitrit, süperoksit anyon radikalleridir. Serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklardan oluşmaktadır. Bu radikallerin organizma için hem faydalı hem de zararlı etkileri olabilir. Düşük/orta seviyelerde patojenleri öldürerek bağışıklık sisteminde ve hücre sinyal iletimi sisteminde fizyolojik rol oynarlar (32).

Tablo 2: Serbest Radikal Kaynakları (33)

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
Mitokondri	X-ışınları
Ksantin Oksidaz	Ozon
Peroksizom	Sigara Dumanı
Fagositoz	Hava Kirliliği
İnflamasyon	Kimyasallar

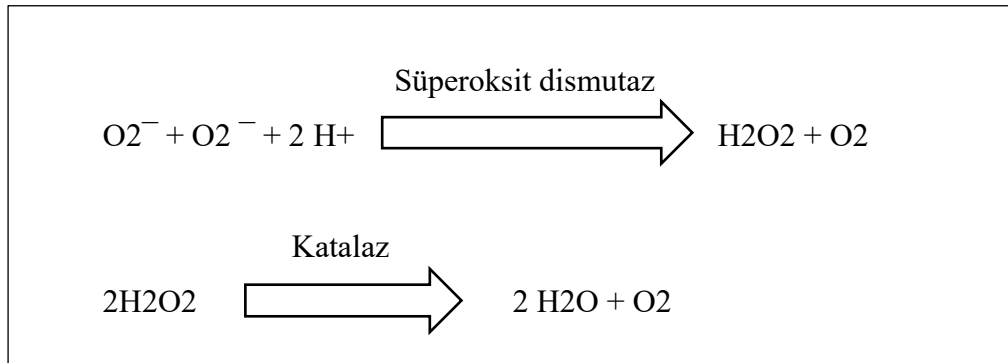
Sağlıklı bir insanda bu radikaller antioksidanlar tarafından denge halinde tutulmaktadır. Hücrel antioksidan sistem bu dengeyi korumak için vücuttaki reaktif oksijen miktarını etkili bir şekilde kontrol eder. Reaktif oksijen türlerinin aşırı miktarda artışı, antioksidan sistem ile dengelenemez ve sonucunda oksidanlar lehine dengenin bozulmasına oksidatif stres denir. Oksidatif stresin oluşumu hücrel moleküllere zarar verir ve hücre ölümleri gerçekleşebilir. Bu durum diyabet, hipertansiyon, kanser, ateroskleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, nörolojik hastalıklar, iskemi gibi birçok hastalığın patofizyolojisi için temel oluşturur (31, 34). Ayrıca oksidatif stres kadınlarda östrojen ve progesteron seviyeleri ile önemli bir ilişki içerisindedir. Progesteronun protein katabolizmasını arttırması nedeniyle oksidatif stresi arttırdığı

belirlenmiş olup östrojenin oksidatif stresi azalttığı ve bununla ilişkili hastalıklara karşı koruyucu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (35).

2.2.2. Anti-oksidan Sistem

Antioksidanlar oksidanları etkisiz hale getirir ve serbest radikallere karşı koyabilir. Endojen hücrel antioksidan sistem enzimatik ve enzimatik olmayan tür şeklinde iki gruptan oluşur. Glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz enzimatik grubu oluştururken, a vitamini c vitamini, selenyum, çinko glutasyon enzimatik olmayan türleri oluşturur. Enzimatik antioksidanlar, önemli bir oksidatif saldırı karşısında serbest oksijen türlerini parçalaması nedeniyle etkili koruyucu özelliklere sahiplerdir. Süperoksit dismutaz, süperoksidi oksijen ve hidrojen peroksit'e ayrıştırır. Katalaz ise oksijen ve su ile sonuçlanan hidrojen peroksidin nötralize edilmesini sağlar. Bunun yanında enzimatik olmayan antioksidanlardan c vitamini süperoksit anyonunu, hidroksili ve hidrojen peroksiti temizlemede etkilidir. Antioksidan özelliğe sahip en önemli mineraller ise çinko ve selenyumdur. Bunların yanında bilirubin, melatonin, ürik asit ve flavonoidler de önemli antioksidanlardandır (36).

Şekil 2: Oksidanların indirgenmesi



2.2.3. Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidan molekülleri vücutta endojen olarak üretilmesinin yanında dış ortamdan da kaynaklanabilir. Ksantin oksidaz, monoamin ve glikolat oksidazlar dahil birçok oksidaz enzimi, elektron taşıma zinciri endojen reaktif oksijen türlerini oluştururken ultraviyole ışık ve sigara önemli eksojen oksidan üretim kaynaklarıdır.

Oksidan türlerinin serum konsantrasyonlarının tek tek ölçüldüğü yöntemler yüksek maliyet, zaman alıcı ve karmaşık olması nedeniyle çok fazla tercih edilmez. Bunun yerine oksidan moleküllerinin additif etkileri nedeniyle daha pratik bir yöntem olan toplam oksidan seviye ölçümü yapılır ve buna total oksidan seviye (TOS) adı verilir. Bunun yanında toplam oksidan kapasite veya toplam oksidan aktivite olarak da isimlendirilmektedir (37).

2.2.4. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Antioksidan moleküller oksidan moleküllerin zararlı etkilerini inhibe eder. Birçok farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmaması ve plazmadaki antioksidan moleküllerin birbiri ile sinerjik etkilerinden dolayı tüm moleküller birlikte ölçülür ve buna total antioksidan seviye denir (38).

2.2.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total oksidan seviyenin total antioksidan seviyeye bölünmesi ile elde edilir. Oksidatif stresin şiddetini gösterir (39).

2.2.6. Tiyo/Disülfid Dengesi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, karbon atomuna bağlı hidrojen ve kükürt atomundan oluşan sülfidril grubu içeren organik bileşiklerdir (40). Plazmadaki tiyollerin ana bileşenlerini albümin, protein tiyolleri, glutatyon ve sistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller oluşturur (41). Tiyoller oksidanlar ile oksidasyon reaksiyonuna girerek serbest disülfid bağlarını oluşturabilir. Hidrojen atomunun serbest disülfid bağına bağlanmasıyla tekrar redükte edilerek natif tiyo/Disülfid Dengesi oluşur. Böylelikle tiyo/Disülfid Dengesi sağlanmış olur (42, 43). Tiyolo/Disülfid Dengesinin ölçümlerinde total tiyo/Disülfid Dengesi, natif tiyo/Disülfid Dengesi, dinamik disülfid ölçümü kullanılır. Disülfid oksidan aktiviteyi, natif tiyo/Disülfid Dengesi aktiviteyi gösterir (41). Dolayısıyla tiyo/Disülfid Dengesi seviyesi azaldığında disülfid seviyelerinde artma beklenir (44). Tiyolo/Disülfid Dengesi ile temsil edilirken oksitlenmiş tiyo/Disülfid Dengesi ile temsil edilir. Total tiyo/Disülfid Dengesi, natif tiyo/Disülfid Dengesi ile disülfid toplamından elde edilir (45). Tiyolo/Disülfid homeostaz durumu, detoksifikasyon, antioksidan koruma, apoptoz, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Tiyolo/Disülfid Dengesinde

bozulmanın diyabet, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık, kanser, Parkinson ve Alzheimer hastalığı dahil birçok hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (46). Bu yüzden bu dengenin belirlenmesi anormal biyokimyasal süreç için değerli katkılar sunabilmektedir (41).

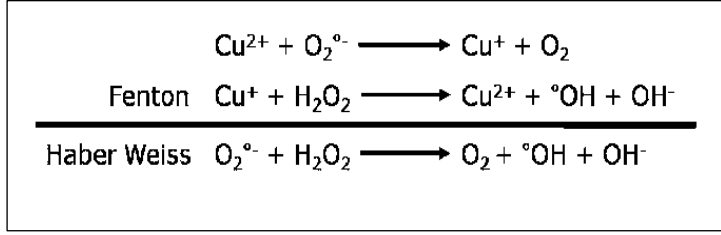
2.2.7. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

Albümin, insan vücudunda en fazla bulunan çoğunlukla kan dolaşımında yer alan proteinlerden biridir. Albümin reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres ile birlikte olan iskemik ataklar altında biyokimyasal modifikasyona uğrayarak İMA'yı oluşturur. İMA oksidatif stres ile ilgili birçok hastalık için erken belirteç olarak kullanılabilir. Akut koroner sendrom, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkları, Alzheimer, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkları, preeklamsi, ektopik gebelik, hiperemesis gravidarum gibi kadın ve doğum hastalıkları ve meme, kolon kanserleri gibi birçok durum ile İMA'nın ilişkili olduğu belirlenmiştir (47).

2.2.8. Bakır ve Oksidatif Streste Bakırın Rolü

Bakır vücutta birçok biyolojik sistem için gerekli olan önemli eser elementlerden biridir. Bakır iyonları redoks reaksiyonlarına girerek reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sağlama özelliğine sahiptir. Bakır fazlalığı Haber-weiss ve Fenton reaksiyonları ile ROS'ların oluşumuna neden olur (48). (Bkz. Şekil 3) Hidrojen peroksitin muhtemel en güçlü oksidanlardan biri olan hidroksil radikallerine dönüşmesinde rol oynar. Aşırı bakır, lipid ve oksijen peroksi radikalleri oluşturarak membran lipidlerinde peroksidasyona neden olur. Vücudun antioksidan sistemlerini yenerek lipid peroksidasyonunun yanında DNA hasarı, protein modifikasyonu ve başka birçok etkileri ile kardiyovasküler hastalık, kanser, ateroskleroz, kronik inflamasyon ve nörolojik hastalıklar gibi dejeneratif hastalıkların oluşmasına neden olabilir (49).

Şekil 3: Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları



2.3. OKS'LERİN OKSİDATİF STRES VE BAKIR İLE İLİŞKİSİ

Oral kontraseptiflerin son zamanlarda bilinen yan etkilerinin yanında vücutta metabolik ve antioksidan durumunda da değişikliğe sebep olduğu belirtilmektedir.

Az sayıda hasta grubunda yapılmış bazı çalışmalarda OKS kullanımının antioksidan seviyeleri üzerine etkisi araştırılmış ve OKS kullananlarda E vitamini koenzim Q10 gibi antioksidanların ve total antioksidan seviyeleri düşük bulunmuştur (50, 51).

Hormonal kontraseptiflerin oksidatif stres durumu üzerine etkisini araştıran bir başka çalışmada oksidatif stresi gösteren parametreler OKS kullanan grupta yüksek bulunmuştur (52).

Yapılan çalışmalarda OKS kullanımı ile serum bakır seviyesinde anlamlı derecede artış meydana geldiği ve bunun kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölüm oranları ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. OKS'ler ile plazma bakır seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiş ve sonucunda her çeşit OKS kullanımının serumdaki bakır miktarını arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca OKS kullanan kadınlarda endometrial bakır seviyelerinde de artış meydana geldiği gösterilmiştir (53, 54).

Biz de çalışmamızda OKS'lerin literatürde daha önce incelenmemiş oksidatif stres parametreleri ve bakır üzerine etkisini inceledik. Ayrıca oksidatif stres ile bakır arasındaki ilişkiyi araştırdık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul'u 22.12.2023 tarihli 21/18 sayılı kararla “Oral Kontraseptif Kullanan Kadınlarda Bakır ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Araştırılması” başlığı ile onaylanmıştır. Ayrıca bu tez, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından, 2024/044 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

3.1.Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Çalışma vaka-kontrol çalışmasıdır. 01.06.2024-01.08.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Hastanesi Jinekoloji Polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran 18-45 yaş arası kadınlar çalışmaya dahil edildi.

3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya jinekoloji polikliniğine başvuran 18-45 yaş arası, dahil edilme kriterlerine uygun bireyler basit tesadüfi örneklem yöntemiyle dahil edildi.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Hastanesi Jinekoloji Polikliniğine 18-45 yaş arası 2 aylık başvuran hasta sayısı 2000 olarak hesaplanmış olup bu sayı evren olarak değerlendirilerek örneklem hesabı yapılmıştır. Örneklem büyüklüğü, Örneklem Sayısı = $[(DEFF * Np(1-p)) / ((d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p)))]$ formülüyle hesaplanmıştır. DEFF(desen etkisi) =1, N=2000, p(prevelans)= %5 (toplumda OKS kullanım oranı), d(hata payı)=%5 ve %95 güven aralığında elde edilen minimum örneklem sayısı 71 olarak hesaplanmış olup 72 vaka 82 kontrol olmak üzere 154 hasta dahil edilmiştir.

3.3.Verilerin Toplanması

Çalışma için SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Polikliniğine başvuran çalışma kriterlerini karşılayan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Gönüllü ve dahil edilme kriterlerine uygun oral kontraseptif kullanan ve kullanmayan kadınlardan sözlü ve yazılı onam alınıp tarafımızdan literatür incelemesi sonucunda hazırlanan çeşitli bilgi ve faktörleri sorgulayan sosyodemografik bilgi formu dolduruldu.

3.4.Dahil Edilme Kriterleri:

- Çalışma için gönüllü olmak,
- 18-45 yaş aralığında olmak,
- Beden-kitle indeksi 30'un altında olmak,
- Sigara ve alkol kullanmıyor olmak,
- En az 3 aydır OKS kullanıyor olmak.

3.5.Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri:

- Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalığa sahip olmak,
- Oksidatif stres düzeylerini etkileyebilecek romatolojik hastalığa sahip olmak,
- Bakır depo hastalığına sahip olmak,
- Polikistik over sendromu tanısına sahip olmak,
- Bakır içeren besin takviyesi kullanıyor olmak.

3.6.Kan Örneklerinin Toplanması

Hastalardan alınan kan örnekleri jelli steril biyokimya tüplerine aktarıldı, ardından 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi (Beckman Coulter Allegra® X-30, IN, ABD). Santrifüjden sonra elde edilen serum örnekleri alikotlanarak çalışma sürecine kadar -80°C'de saklandı.

3.7.Oksidatif Stres Düzeylerinin Analizi

3.7.1. Total Antioksidan Seviyesi

Serumların total antioksidan seviyesi (TAS), Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği kolorimetrik yöntem ile analiz edilmiştir (38). Yöntemde, 100 µL reaktif (R)1 ile 10 µL örnek karıştırılarak, 660 nm dalga boyunda bir plaka okuyucu (BioTek, Synergy™ HTX Çok Modlu Okuyucu) kullanılarak ilk absorbans (A1) ölçümü yapıldı. Daha sonra 10 µL R2 eklendi ve 10 dakika inkübasyonun ardından aynı dalga boyunda ikinci absorbans (A2) ölçümü alındı. Standart olarak mM askorbik asit kullanıldı ve serum sonuçları mmol Askorbik Asit Eşdeğeri/L olarak ifade edildi. Referans aralığı 1,0-1,8 mmol Askorbik asit eşdeğeri/L'dir.

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi

Örneklerin total oksidan seviyesi (TOS), Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği, numunelerdeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyonlara oksitlemesi ve bu iyonların asidik ortamda ksilenol turuncusu ile renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanan yöntem ile fotometrik olarak ölçüldü (37). Öncelikle 225 µL R1 35 µL örnekle karıştırılarak 560 nm dalga boyunda bir plaka okuyucu (BioTek, Synergy™ HTX Çok Modlu Okuyucu) ile ilk absorbans (A1) ölçüldü. Sonrasında, 11 µL R2 eklendi ve örnekler 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra A2 ölçümü alındı. Standart olarak H₂O₂ kullanıldı ve serum sonuçları µmol H₂O₂ Eşdeğeri/L olarak ifade edildi. Referans aralığı 0,2-10 µmol H₂O₂ Eşdeğeri/L'dir.

Örneklerin oksidatif stres indeksleri TOS'un, TAS'a oranı şeklinde matematiksel denklemler ile hesaplandı. Serum için oksidatif stres indeksi Arbitrary Unit (AU) olarak ifade edildi. Referans aralığı 5-15 AU'dur.

3.7.3. Tiyol-Disülfid Homeostazi

Serum örneklerinde tiyol-disülfid dengesini değerlendirmek amacıyla Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği kolorimetrik ölçüm yöntemi kullanılmıştır (41). Total tiyol ölçümünde, 10 µL R1 ile 10 µL serum örneği karıştırıldı. Sonrasında, R2 ve R3 eklendi ve 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik (BioTek, Synergy™ HTX Çok Modlu Okuyucu) olarak ölçüldü. Bir disülfid bağının indirgenmesi sonucu iki tiyol grubu açığa çıktığından, dinamik disülfid miktarı total tiyol ile natif tiyol farkının yarısı olarak µM cinsinden hesaplandı. Referans aralıkları; total tiyol 400-600 µmol/L, natif tiyol 250-450 µmol/L, disülfid 15-80 µmol/L'dir.

3.7.4. İMA ve Bakır Düzeyleri

Serumdaki iskemi modifiye albumin (İMA) ve bakır seviyeleri ticari olarak satın alınan kitler (Rel Assay) ile üreticinin talimatlarına göre uygulanarak farklı fotometrik yöntemlerle ölçüldü. Örneklerdeki İMA ve bakır miktarı, önceden belirlenmiş bir İMA ve bakır standart eğrisi ile kıyaslayarak hesaplandı. Referans aralığı İMA <0,4-0,5 ABSU, bakır 70-140 µg/dl'dir.

3.8. İstatiksel Analizler

Demografik bilgilerde bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

OKS kullanım durumuna göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

OKS kullanım durumuna Disülfid ve Disülfid/Total Tiyoil değerlerinin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T testi, Total Antioksidan, Total Oksidan, Oksidatif Stres İndeksi, Total Tiyoil, Natif Tiyoil, Natif Tiyoil/Total Tiyoil, Disülfid/ Natif Tiyoil, IMA değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanıldı.

Bakır değeri ile Total Antioksidan, Total Oksidan, Oksidatif Stres İndeksi, Total Tiyoil, Natif Tiyoil, Disülfid, Natif Tiyoil/Total Tiyoil, Disülfid/Total Tiyoil, Disülfid/ Natif Tiyoil, IMA değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde yaş değişkeni sabit tutularak kısmi korelasyon katsayıları verildi.

Bakır değeri ile parametreler arasında doğrusal regresyon analizi incelenmek istenmiş fakat değişkenlerin normal dağılım göstermediği ve varsayımlar sağlanmadığı için yapılamamıştır. Bu nedenle bağımlı değişkenin sürekli olduğu fakat normal dağılım göstermediği durumlarda, bu tür verilerin analizine imkân sağlayan Genelleştirilmiş Lineer Modeller (GLM) yöntemi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 154 bireyin yaş ortalaması $31,51 \pm 6,57$ yıl, VKİ ortalaması $22,61 \pm 2,92 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Bireylerin gebelik medyan sayısının 1,0 (min:0,0- max:5,0)'dir. Bireylerin %9,1'inde (n=14) abortus, %14,3'ünde (n=22) küretaj olduğu belirlenmiştir. Bireylerin %44,2'si (n=68) bekar, %48,7'si (n=75) evli, %7,1'i (n=11) dul/boşanmıştır. Bireylerin %5,2'si (n=8) ilköğretim mezunu, %18,2'si (n=28) lise mezunu, %76,6'sı (n=118) üniversite mezunudur. Bireylerin %31,8'inin (n=49) geliri asgari ücret altında, %11,0'nin (n=17) asgari ücret, %57,2'sinin (n=88) asgari ücret üstünde olduğu tespit edilmiştir. Menstrüel Faz dağılımlarına baktığımızda bireylerin %46,8'inde (n=72) foliküler faz, %53,2'sinde (n=82) luteal fazdır.

OKS kullanmayan bireylerin yaş ortalaması $30,55 \pm 6,50$ yıl, OKS kullanan bireylerin yaş ortalaması $32,60 \pm 6,52$ yıl olduğu belirlenmiştir. OKS kullanım durumuna göre bireylerin yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2,051$, $p=0,040$). OKS kullanmayan bireylerin gebelik sayısı medyan değeri 0,0 (min:0, max:5), OKS kullanan bireylerin gebelik sayısı medyan değeri 1,0 (min:0, max:4)'dir. OKS kullanım durumuna göre bireylerin gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=4,859$, $p<0,001$). OKS kullanmayan bireylerin hiçbirinde küretaj yok, OKS kullanan bireylerin %30,6'sında (n=22) küretaj olduğu belirlenmiştir. OKS kullanım durumuna göre küretaj açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=29,231$, $p<0,001$). Ayrıca OKS kullanım durumuna göre medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=32,547$, $p<0,001$). OKS kullanmayan bireylerin %63,4'ü (n=52) bekar, %36,6'sı (n=30) evli iken, OKS kullanan bireylerin %22,2'si (n=16) bekar, %62,5'i (n=45) evli, %15,3'ü (n=11) dul/boşanmıştır. OKS kullanan bireylerin %58,5'inin (n=48) menstrüel fazı foliküler, %41,5'inin (n=34) luteal, OKS kullanan bireylerin %33,3'ünün (n=24) menstrüel fazı foliküler, %66,7'sinin (n=48) luteal olduğu belirlenmiştir. OKS kullanım durumuna göre menstrüel faz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,782$, $p=0,002$) (Tablo 3).

Tablo 3. OKS Kullanım Durumuna Göre Bireylerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Tüm Olgular (n=154)	OKS Kullanmıyor(n=8 2)	OKS Kullanıyor (n=72)	t; χ^2	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
Yaş (yıl)	31,51±6,57 31,0 (19-45)	30,55±6,50 29,0 (19-44)	32,60±6,52 33,0 (19-45)	z=2,051	0,040
VKİ (kg/m ²)	22,61±2,92 22,2 (18,1- 29,6)	22,26±3,03 21,6 (18,1-29,6)	23,01±2,77 22,8 (18,1-29,3)	z=1,831	0,067
*Gebelik Sayısı	1,0 (0-5)	0,0 (0-5)	1,0 (0-4)	z=4,859	<0,001
Abortus, n (%)					
Yok	140 (90,9)	77 (93,9)	63 (87,5)	$\chi^2=1,902$	0,168
Var	14 (9,1)	5 (6,1)	9 (12,5)		
Küretaj, n (%)					
Yok	132 (85,7)	82 (100,0)	50 (69,4)	$\chi^2=29,231$	<0,001
Var	22 (14,3)	0 (0,0)	22 (30,6)		
Medeni Durum, n (%)					
Bekar	68 (44,2)	52 (63,4)	16 (22,2)	$\chi^2=32,547$	<0,001
Evli	75 (48,7)	30 (36,6)	45 (62,5)		
Dul/boşanmış	11 (7,1)	0 (0,0)	11 (15,3)		
Eğitim Durumu, n (%)					
İlköğretim	8 (5,2)	5 (6,1)	3 (4,2)	$\chi^2=0,398$	0,819
Lise	28 (18,2)	14 (17,1)	14 (19,4)		
Üniversite	118 (76,6)	63 (76,8)	55 (76,4)		
Gelir Durumu, n (%)					
Asgari ücret altı	49 (31,8)	27 (32,9)	22 (30,6)	$\chi^2=0,102$	0,950
Asgari ücret	17 (11,0)	9 (11,0)	8 (11,1)		
Asgari ücret üstü	88 (57,2)	46 (56,1)	42 (58,3)		
Menstrüel Faz, n (%)					
Foliküler faz	72 (46,8)	48 (58,5)	24 (33,3)	$\chi^2=9,782$	0,002
Luteal faz	82 (53,2)	34 (41,5)	48 (66,7)		

z:Mann Whitney U Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *sadece medyan (min-max) değerleri verilmiştir.

OKS kullanan bireylerin ortalama kullanım süresi 31,26±52,71 ay'dır. Kullanılan preparat dağılımları içerikleri ile birlikte tabloda gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. OKS Kullanan Bireylerde Kullanım Süresi ve Kullanılan Preparat Dağılımı

		OKS Kullanıyor (n=72)
OKS Kullanım Süresi	Ort±SS	31,26±52,71
	Medyan (Min-Max)	9,5 (3-276)
Kullanılan Preparat, n (%)		
1. 3mg estradiol valerat (2 adet)		
2mg estradiol valerat + 2mg dienogest (5 adet)		3 (4,2)
2mg estradiol valerat + 3mg dienogest (17 adet)		
1mg estradiol valerat (2 adet)		
2. 0,03mg etinilestradiol + 0,15 desogestrel		3 (4,2)
3. 0,035mg etinilestradiol + 2mg siproteron		3 (4,2)
4. 0,03mg etinilestradiol + 2mg dienogest		1 (1,4)
5. 0,03mg etinilestradiol + 3mg drospirenon		3 (4,2)
6. 0,03mg etinilestradiol + 0,075mg gestoden		1 (1,4)
7. 0,03mg etinilestradiol + 0,15mg levonorgestrel		4 (5,6)
8. 0,02mg etinilestradiol + 0,1mg levonorgestrel		4 (5,6)
9. 0,03mg etinilestradiol + 3mg drospirenon		25 (34,6)
10. 0,02mg etinilestradiol+ 3mg drospirenon		25 (34,6)

OKS kullanmayan bireylerin Total Antioksidan ortalaması $1,17 \pm 0,18$ mmol Askorbik Asit Ekvivalent/ L, OKS kullanan bireylerin Total Antioksidan ortalamasının ise $0,79 \pm 0,19$ mmol Askorbik Asit Ekvivalent/ L olduğu belirlendi. OKS kullanım durumuna göre bireylerin Total Antioksidan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=9,451$, $p<0.001$). Ayrıca OKS kullanım durumuna göre bireylerin Total Tiyol, Natif Tiyol, Natif Tiyol/Total Tiyol, değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). OKS kullanmayan bireylerin Total Tiyol, Natif Tiyol, Natif Tiyol/Total Tiyol ortalaması OKS kullananlara göre daha yüksektir.

OKS kullanmayan bireylerin Total Oksidan ortalaması $9,04 \pm 2,12$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekvivalent / L, OKS kullanan bireylerin Total Oksidan ortalaması $15,75 \pm 2,73$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekvivalent / L'dir. OKS kullanım durumuna göre bireylerin Total Oksidan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=10,042$, $p<0.001$). Ayrıca OKS kullanım durumuna göre bireylerin Oksidatif Stres İndeksi, Disülfid, Disülfid/Total Tiyol, IMA, Bakır değerleri açısından istatistiksel olarak

anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). OKS kullanan bireylerin Oksidatif Stres İndeksi, Disülfid, Disülfid/Total Tiylol, IMA, Bakır ortalaması OKS kullanmayanlara göre daha yüksektir (Tablo 5).

Tablo 5. OKS Kullanım Durumuna göre Laboratuvar Parametreleri Karşılaştırılması

	OKS Kullanmıyor (n=82)	OKS Kullanan (n=72)	Test istatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	z ; t	p
Total Antioksidan (mmol Askorbik Asit Ekvivalent/ L)	1,17±0,18	0,79±0,19	z =9,451	<0,001
	1,16 (0,82-1,53)	0,82 (0,21-1,14)		
Total Oksidan (μ mol H ₂ O ₂ Ekivalent / L)	9,04±2,12	15,75±2,73	z=10,042	<0,001
	8,45 (6,30-16,18)	14,73 (11,97-24,81)		
Oksidatif Stres İndeksi (AU)	7,87±2,07	22,61±14,27	z=10,654	<0,001
	7,53 (4,54-14,07)	18,49 (12,09-119,89)		
Total Tiylol (μM)	570,65±72,70	448,77±93,56	z=7,621	<0,001
	589,37 (378,18- 704,12)	465,79 (172,27- 632,17)		
Natif Tiylol (μM)	391,39±49,35	221,34±67,39	z=10,538	<0,001
	393,13 (293,67 494,39)	227,85 (54,06-322,15)		
Disülfid (μM)	90,22±40,32	117,18±52,77	t=3,526	0,001
	2,96 (1,48-190,05)	110,38 (2,65-227,64)		
Natif Tiylol/Total Tiylol (%)	69,68±12,46	53,17±26,69	z=6,598	<0,001
	68,00 (45,32- 112,18)	49,82 (10,61-184,79)		
Disülfid/Total Tiylol (%)	15,31±5,85	25,19±9,49	t=7,883	<0,001
	15,99 (0,29-27,34)	25,30 (1,08-44,69)		
Disülfid/ Natif Tiylol (%)	24,06±12,41	70,77±73,39	z=6,811	<0,001
	23,53 (0,30-60,31)	50,37 (1,06-421,09)		
IMA (ABSU)	0,54±0,13	0,85±0,28	z=7,377	<0,001
	0,56 (0,19-0,76)	0,76 (0,33-1,47)		
Bakır (μg/dL)	84,52±10,14	117,09±14,20	z=9,889	<0,001
	83,40 (45,47-114,12)	116,95 (74,83-162,37)		

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem T Testi

Yaş değişkeni sabit tutularak elde edilen kısmi korelasyon katsayıları;

Tüm olgularda Bakır değeri ile Total Antioksidan ve Total Tiylol arasında orta düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,590;p<0,001$, $r=-0,450;p<0,001$). Bakır değeri ile Total Oksidan arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,698;p<0,001$). Bakır değeri ile Oksidatif Stres İndeksi ve IMA arasında orta düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,498;p<0,001$, $r=0,429;p<0,001$). Bakır değeri ile Natif Tiylol arasında yüksek düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,639;p<0,001$). Bakır değeri ile Disülfid arasında çok zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,188;p=0,020$). Bakır değeri ile Natif Tiylol/Total Tiylol arasında zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,329;p<0,001$). Bakır değeri ile Disülfid/Total Tiylol ve Disülfid/ Natif Tiylol arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,357;p<0,001$, $r=0,271;p=0,001$).

OKS kullanmayan bireylerin bakır değeri Total Antioksidan, Total Oksidan, Oksidatif Stres İndeksi, Total Tiylol, Natif Tiylol, Disülfid, Natif Tiylol/Total Tiylol, Disülfid/Total Tiylol, Disülfid/ Natif Tiylol, IMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

OKS kullanan bireylerin bakır değeri Total Oksidan değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,254;p=0,033$). Bakır değeri ile Total Oksidan, Oksidatif Stres İndeksi, Total Tiylol, Natif Tiylol, Disülfid, Natif Tiylol/Total Tiylol, Disülfid/Total Tiylol, Disülfid/ Natif Tiylol, IMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Değişkenler Arasındaki Kısmi (Partial) Korelasyon Katsayıları

		Tüm Olgular	OKS Kullanmıyor	OKS Kullanıyor
		Bakır	Bakır	Bakır
YAŞ	Total Antioksidan (mmol Askorbik Asit Ekvivalent/ L)	r	-0,590	-0,213
		p	<0,001	0,057
	Total Oksidan (μmol H2O2 Ekvivalent / L)	r	0,698	-0,028
		p	<0,001	0,807
	Oksidatif Stres İndeksi (AU)	r	0,498	0,118
		p	<0,001	0,293
	Total Tiyo (μM)	r	-0,450	-0,087
		p	<0,001	0,439
	Natif Tiyo (μM)	r	-0,639	0,094
		p	<0,001	0,406
	Disülfid (μM)	r	0,188	-0,137
		p	0,020	0,222
	Natif Tiyo/Total Tiyo (%)	r	-0,329	0,123
		p	<0,001	0,273
	Disülfid/Total Tiyo (%)	r	0,357	-0,133
		p	<0,001	0,235
	Disülfid/ Natif Tiyo (%)	r	0,271	-0,159
		p	0,001	0,156
	IMA (ABSU)	r	0,429	-0,144
		p	<0,001	0,200

r:kısmi (partial) korelasyon katsayısı

Genelleştirilmiş lineer model (GLM) sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir. Parametrelerin katsayıları, standart hata değerleri ve p değerleri gösterilmektedir.

Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Total Antioksidan değerinde -0,008 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Total Oksidan değerinde 0,142 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Oksidatif Stres İndeksi değerinde 0,301 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Total Tiyo değerinde -2,240 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Natif Tiyo değerinde -3,282 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Disülfid

değerinde 0,490 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Natif Tiyol/Total Tiyol değerinde -0,376 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Disülfid/Total Tiyol değerinde 0,168 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim Disülfid/ Natif Tiyol değerinde 0,792 birimlik değişim oluşturmaktadır. Bakır değerindeki 1 birimlik değişim IMA değerinde 0,006 birimlik değişim oluşturmaktadır.

Tablo 7. Tek Değişkenli Genelleştirilmiş Lineer Model Sonuçları (Tüm Bireyler)

	β	Std.Hata	p
Total Antioksidan			
Sabit	1,789	0,086	<0,001
Bakır	-0,008	0,001	<0,001
Total Oksidan			
Sabit	-1,947	1,196	0,104
Bakır	0,142	0,012	<0,001
Oksidatif Stres İndeksi			
Sabit	-15,224	4,302	<0,001
Bakır	0,301	0,042	<0,001
Total Tiyol			
Sabit	737,103	37,184	<0,001
Bakır	-2,240	0,365	<0,001
Natif Tiyol			
Sabit	639,258	31,711	<0,001
Bakır	-3,282	0,311	<0,001
Disülfid			
Sabit	53,907	19,063	0,005
Bakır	0,490	0,187	0,009
Natif Tiyol/Total Tiyol			
Sabit	99,457	8,289	<0,001
Bakır	-0,376	0,081	<0,001
Disülfid/Total Tiyol			
Sabit	3,156	3,439	0,359
Bakır	0,168	0,034	<0,001
Disülfid/ Natif Tiyol			
Sabit	-33,085	21,595	0,126
Bakır	0,792	0,212	<0,001
IMA			
Sabit	0,109	0,096	0,260
Bakır	0,006	0,001	<0,001

Genelleştirilmiş lineer model (GLM) sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir. Parametrelerin katsayıları, standart hata değerleri ve p değerleri gösterilmektedir.

Total Antioksidan bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değerindeki 1 birimlik değişim Total Antioksidan değerinde -0,008 birimlik değişim oluşturmaktadır.

Total Oksidan bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değerindeki 1 birimlik değişim Total Oksidan değerinde 0,128 birimlik değişim oluşturmaktadır. Ayrıca küretaj olanlar olmayanlardan 2,862 daha fazla ortalamaya sahiptir.

Oksidatif Stres İndeksi bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değerindeki 1 birimlik değişim Oksidatif Stres İndeksi değerinde 0,264 birimlik değişim oluşturmaktadır. Ayrıca küretaj olanlar olmayanlardan 6,390 daha fazla ortalamaya sahiptir.

Total Tiyo bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değerindeki 1 birimlik değişim Total Tiyo değerinde -2,024 birimlik değişim oluşturmaktadır. Ayrıca küretaj olanlar olmayanlardan -54,906 daha az ortalamaya sahiptir.

Natif Tiyo bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değerindeki 1 birimlik değişim Natif Tiyo değerinde -2,981 birimlik değişim oluşturmaktadır. Ayrıca küretaj olanlar olmayanlardan -78,236 daha az ortalamaya sahiptir.

Disülfid bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değerindeki 1 birimlik değişim Disülfid değerinde 0,435 birimlik değişim oluşturmaktadır.

Natif Tiyo/Total Tiyo bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değerindeki 1 birimlik değişim Natif Tiyo/Total Tiyo değerinde -0,353 birimlik değişim oluşturmaktadır.

Disülfid/Total Tiyo bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değerindeki 1 birimlik

değişim Disülfıt/Total Tiylol değeriinde 0,151 birimlik değışim oluşturmaktadır. Ayrıca küretaj olanlar olmayanlardan 4,892 daha fazla ortalamaya sahiptir.

Disülfıt/ Natif Tiylol bağımlı değışken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değışken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değeriindeki 1 birimlik değışim Disülfıt/ Natif Tiylol değeriinde 0,658 birimlik değışim oluşturmaktadır.

IMA bağımlı değışken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değışken olarak kurulan GLM modeline göre bakır değeriindeki 1 birimlik değışim IMA değeriinde 0,005 birimlik değışim oluşturmaktadır. Ayrıca küretaj olanlar olmayanlardan 0,169 daha fazla ortalamaya sahiptir.

Tablo 8. Çok Değışkenli Genelleştirilmiş Lineer Model Sonuçları (Tüm Bireyler)

	β	Std.Hata	p
Total Antioksidan			
Sabit	2,105	0,189	<0,001
Bakır	-0,008	0,001	<0,001
Yaş	-0,004	0,003	0,251
VKİ	-0,010	0,006	0,114
Gebelik sayısı	0,029	0,019	0,148
Küretaj (var)	-0,058	0,054	0,288
Total Oksidan			
Sabit	0,128	2,518	0,960
Bakır	0,128	0,013	<0,001
Yaş	-0,047	0,043	0,276
VKİ	0,018	0,087	0,831
Gebelik sayısı	-0,060	0,265	0,821
Küretaj (var)	2,862	0,722	<0,001
Oksidatif Stres İndeksi			
Sabit	-18,181	9,287	0,049
Bakır	0,264	0,047	<0,001
Yaş	-0,158	0,158	0,318
VKİ	0,482	0,320	0,132
Gebelik sayısı	-0,181	0,976	0,853
Küretaj (var)	6,390	2,662	0,016
Total Tiylol			
Sabit	674,122	80,932	<0,001
Bakır	-2,024	0,407	<0,001
Yaş	1,236	1,380	0,370
VKİ	0,393	2,789	0,888
Gebelik sayısı	1,331	8,506	0,876
Küretaj (var)	-54,906	23,199	0,018

Tablo 8 Devamı. Çok Değişkenli Genelleştirilmiş Lineer Model Sonuçları (Tüm Bireyler)

	β	Std.Hata	p
Natif Tiyo			
Sabit	574,281	66,718	<0,001
Bakır	-2,981	0,335	<0,001
Yaş	-0,879	1,138	0,440
VKİ	2,959	2,299	0,198
Gebelik sayısı	6,500	7,013	0,354
Küretaj (var)	-78,236	19,125	<0,001
Disüfit			
Sabit	42,599	42,015	0,311
Bakır	0,435	0,211	0,040
Yaş	0,922	0,716	0,198
VKİ	-0,472	1,448	0,744
Gebelik sayısı	-3,546	4,416	0,422
Küretaj (var)	16,055	12,044	0,183
Natif Tiyo/Total Tiyo			
Sabit	95,332	18,221	<0,001
Bakır	-0,353	0,092	<0,001
Yaş	-0,436	0,311	0,161
VKİ	0,679	0,628	0,280
Gebelik sayısı	1,008	1,915	0,599
Küretaj (var)	-6,062	5,223	0,246
Disüfit/Total Tiyo			
Sabit	-0,830	7,514	0,912
Bakır	0,151	,038	<0,001
Yaş	0,138	,128	0,280
VKİ	0,071	,259	0,783
Gebelik sayısı	-0,929	,789	0,240
Küretaj (var)	4,892	2,154	0,023
Disüfit/ Natif Tiyo			
Sabit	-37,826	47,450	0,425
Bakır	0,658	0,239	0,006
Yaş	0,771	0,809	0,341
VKİ	-0,317	1,635	0,846
Gebelik sayısı	-2,483	4,987	0,619
Küretaj (var)	24,935	13,602	0,067
IMA			
Sabit	0,146	0,208	0,485
Bakır	0,005	0,001	<0,001
Yaş	0,004	0,004	0,314
VKİ	-0,004	0,007	0,546
Gebelik sayısı	-0,027	0,022	0,222
Küretaj (var)	0,169	0,059	0,005

Genelleştirilmiş lineer model (GLM) sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir. Parametrelerin katsayıları, standart hata değerleri ve p değerleri gösterilmektedir.

Total Antioksidan bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 0,362 daha az ortalama sahiptir.

Total Oksidan bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 5,434 daha fazla ortalama sahiptir. Ayrıca küretaj olanlar olmayanlardan 1,434 daha fazla ortalama sahiptir.

Oksidatif Stres İndeksi bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 13,027 daha fazla ortalama sahiptir.

Total Tiyol bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 130,501 daha az ortalama sahiptir.

Natif Tiyol bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 166,263 daha az ortalama sahiptir. Ayrıca küretaj olanlar olmayanlardan 34,530 daha az ortalama sahiptir.

Disülfid bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 28,324 daha fazla ortalama sahiptir.

Natif Tiyol/Total Tiyol bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 10,990 daha az ortalama sahiptir.

Disülfid/Total Tiyol bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 11,854 daha fazla ortalama sahiptir.

Disülfid/ Natif Tiyol bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, OKS kullanımı, gebelik sayısı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 55,667 daha fazla ortalama sahiptir.

IMA bağımlı değişken, bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı, OKS kullanımı, küretaj bağımsız değişken olarak kurulan GLM modeline göre OKS kullananlar kullanmayanlardan 0,321 daha fazla ortalamaya sahiptir.

Tablo 9. Çok Değişkenli Genelleştirilmiş Lineer Model Sonuçları (Tüm Bireyler-OKS Kullanımı Dahil)

	β	Std.Hata	p
Total Antioksidan			
Sabit	1,595	0,179	<0,001
Bakır	-0,001	0,001	0,376
Yaş	-0,003	0,003	0,259
VKİ	-0,011	0,006	0,052
Gebelik sayısı	0,019	0,017	0,263
OKS kullanımı (var)	-0,362	0,051	<0,001
Küretaj (var)	0,037	0,049	0,444
Total Oksidan			
Sabit	7,794	2,284	0,001
Bakır	0,026	0,016	0,103
Yaş	-0,055	0,036	0,124
VKİ	0,029	0,072	0,685
Gebelik sayısı	0,081	0,220	0,713
OKS kullanımı (var)	5,434	0,652	<0,001
Küretaj (var)	1,434	0,623	0,021
Oksidatif Stres İndeksi			
Sabit	0,198	9,457	0,983
Bakır	0,020	0,067	0,763
Yaş	-0,177	0,148	0,230
VKİ	0,507	0,298	0,089
Gebelik sayısı	0,157	0,912	0,864
OKS kullanımı (var)	13,027	2,699	<0,001
Küretaj (var)	2,966	2,581	0,250
Total Tiyol			
Sabit	490,010	80,381	<0,001
Bakır	0,418	0,567	0,461
Yaş	1,429	1,255	0,255
VKİ	0,136	2,536	0,957
Gebelik sayısı	-2,052	7,756	0,791
OKS kullanımı (var)	-130,501	22,946	<0,001
Küretaj (var)	-20,601	21,936	0,348

Tablo 9 Devamı. Çok Değişkenli Genelleştirilmiş Lineer Model Sonuçları (Tüm Bireyler - OKS Kullanımı Dahil)

	β	Std.Hata	p
Natif Tiyo			
Sabit	339,714	55,771	<0,001
Bakır	0,130	0,393	0,741
Yaş	-0,633	0,871	0,467
VKİ	2,631	1,759	0,135
Gebelik sayısı	2,189	5,381	0,684
OKS kullanımı (var)	-166,263	15,921	<0,001
Küretaj (var)	-34,530	15,220	0,023
Disüfit			
Sabit	82,560	45,201	0,068
Bakır	-0,095	0,319	0,765
Yaş	0,880	0,706	0,213
VKİ	-0,417	1,426	0,770
Gebelik sayısı	-2,812	4,361	0,519
OKS kullanımı (var)	28,324	12,903	0,028
Küretaj (var)	8,610	12,335	0,485
Natif Tiyo/Total Tiyo			
Sabit	79,827	19,663	<0,001
Bakır	-0,147	0,139	0,288
Yaş	-0,420	0,307	0,172
VKİ	0,657	0,620	0,289
Gebelik sayısı	0,723	1,897	0,703
OKS kullanımı (var)	-10,990	5,613	0,049
Küretaj (var)	-3,173	5,366	0,554
Disüfit/Total Tiyo			
Sabit	15,894	7,497	0,034
Bakır	-0,071	0,053	0,182
Yaş	0,121	0,117	0,302
VKİ	0,095	0,236	0,689
Gebelik sayısı	-0,621	0,723	0,390
OKS kullanımı (var)	11,854	2,140	<0,001
Küretaj (var)	1,776	2,046	0,385
Disüfit/ Natif Tiyo			
Sabit	40,711	49,402	0,410
Bakır	-0,383	0,348	0,271
Yaş	0,689	0,771	0,372
VKİ	-0,207	1,558	0,894
Gebelik sayısı	-1,040	4,767	0,827
OKS kullanımı (var)	55,667	14,103	<0,001
Küretaj (var)	10,302	13,482	0,445
IMA			
Sabit	0,599	0,209	0,004
Bakır	-0,001	0,001	0,615
Yaş	0,003	0,003	0,341
VKİ	-0,004	0,007	0,574
Gebelik sayısı	-0,018	0,020	0,361
OKS kullanımı (var)	0,321	0,059	<0,001
Küretaj (var)	0,084	0,057	0,139

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarla oksidatif stresin artık birçok hastalık patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. OKS kullanan kadınlarda oksidatif stres parametrelerini araştırdığımız çalışmamızda TOS, OSİ, disülfit, İMA gibi oksidan durumu gösteren parametreler yüksek olarak bulunmuştur. TAS, total tiyol, natif tiyol gibi antioksidan durumu gösteren parametreler ise düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca OKS kullanan kadınlarda bakır seviyeleri de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan OKS kullanan 72 bireyin yaş ortalaması $32,60 \pm 6,52$, OKS kullanmayan 82 bireyin yaş ortalaması ise $30,55 \pm 6,50$ yıldır. OKS kullanım durumuna göre bireylerin yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. TNSA-2018 verilerinde aile planlaması yöntemi kullanımının yaş ile birlikte artarken genç kadınlarda aile planlaması yöntemi kullanımı düşük görülmüştür. Çalışmadaki farklılığın sebebinin yaş ile birlikte artan korunma yöntemi kullanımı olduğu söylenebilir (2).

Çalışmadaki 154 katılımcının VKİ ortalaması $22,61 \pm 2,92$ kg/m² olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Chen ve ark.'nın 24 OKS kullanan, 63 OKS kullanmayan kadında oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmalarında VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (8). Gallo ve ark.'nın 2004'te yaptığı 42 çalışmanın dahil edildiği ve kombine kontraseptiflerin kilo üzerine etkilerinin araştırıldığı sistemik bir meta-analizde benzer şekilde kombine kontraseptiflerin kilo üzerine etkisiz olduğu görülmüş ancak birçok çalışmanın kısa süreli olması, kadınların yaş ile birlikte kilo amaya meyilli olması gibi sebeplerden dolayı kanıtların yetersiz olduğu belirtilmiştir (55).

OKS kullanım durumuna göre bireylerin gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. OKS kullanmayan bireylerin hiçbirinde küretaj yok, OKS kullanan bireylerin %30,6'sında (n=22) küretaj olduğu belirlenmiştir. OKS kullanım durumuna göre küretaj açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. TNSA-2018 verilerinde yaşayan çocuk sayısı arttıkça herhangi bir korunma yönteminin kullanımının artmış olduğu belirlenmiş olup bizim çalışmamızda gebelik sayısı ile ilişkili farkın sebebi bununla ilişkilendirilebilir

(2). Bununla birlikte istenmeyen gebelik sonucu meydana gelen küretajlar OKS kullanımını arttırdığı düşünülebilir.

OKS kullanan ve kullanmayan gruplar arasında medeni durum ile anlamlı fark saptanmış olup evli bireyler daha fazla korunma yöntemi kullanma eğiliminde olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda eğitim düzeyi ve gelir düzeyi açısından OKS kullanan grup ile kullanmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Günümüzde kitle iletişim araçlarının ve sosyal medya kullanımının artması ve sağlık sistemine ulaşılabilirliğin kolay olması kadınların bilgi düzeyini arttırarak kendilerine en uygun yöntemi seçmelerine olanak sağlaması olabilir.

Çalışmamızda OKS kullanan bireylerde TAS OKS kullanmayan bireylere göre daha düşük olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Adejumo ve ark.'nın 2016'da 30-45 yaş arası 60 kadında hormonal kontraseptiflerin total antioksidan düzeyleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada hormonal kontraseptif kullanan 45 kadında TAS anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuçlar çalışmamızla benzerdir (50). Palan ve ark.'nın 2010'da 28-45 yaş arası 70 kadında oral, vajinal ve transdermal olmak üzere 3 farklı hormonal korunma yönteminin serum koenzim Q10, vitamin E ve TAS üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada 40 yöntem kullanmayan, 15 OKS kullanan kadın çalışmaya dahil edilmiş. OKS kullanan kadınlarda OKS kullanmayanlara göre çalışmamızla benzer şekilde TAS düşük bulunmuştur. Ayrıca antioksidan özellik gösteren vitamin E ve koenzim Q10 seviyeleri de düşük tespit edilmiştir (51).

Cauci ve ark.'nın 2016'da 18-45 yaş arası OKS kullanan ve kullanmayan kadın atletlerde oksidatif stresin araştırıldığı çalışmada 42 OKS kullanan 102 OKS kullanmayan kadın dahil edilmiş. Serbest oksijen radikal savunma kapasitesi (FORD) testi ile serbest radikallere karşı oluşan antioksidan savunma değerlendirilmiş ve OKS kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre FORD kapasitesi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (56).

Plazmadaki antioksidan aktiviteyi gösteren tiyol proteinleri çalışmamızda OKS kullanan kadınlarda OKS kullanmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bunun sebebi vücutta OKS kullanımı ile artan oksidatif stresi azaltmaya yönelik olduğu düşünülebilir. Ancak Pincemal ve ark.'nın 2007'de Belçika'nın Leige şehrinde

40-48 yaş arası kadınlarda farklı kontraseptif yöntemlerin oksidatif stres durumuna etkisini araştırdıkları çalışmada OKS kullanan ve kullanmayan kadınlarda tiyol proteinleri açısından bizim çalışmamızdan farklı olarak anlamlı fark bulunmamıştır (52). Bunun nedeni çalışılan hasta grubunun yaş ortalamasının bizim çalışmamızdan daha yüksek olması olabilir.

Çalışmamızda OKS kullanan kadınlarda TOS, OSI, disülfid, İMA OKS kullanmayan kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yaptığımız literatür taramasında bilgimiz dahilinde bu parametreler ile benzer hasta grubunda yapılmış çalışma bulunamamıştır. Ancak bu belirteçler uyku apne sendromu, diyabet, çölyak gibi farklı birçok hastalıkta hastaların oksidatif stres düzeylerini ölçmek için kullanılmıştır. Sayar ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı çalışmada çölyak hastalığına sahip 37 çocuk hasta ile 29 sağlıklı çocukların İMA, TAS, sülfidril, TOS ve ileri oksidasyon proteinleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda İMA, TOS ve ileri oksidatif proteinleri gibi oksidan belirteçler çölyak hastalığına sahip grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, TAS ve sülfidril düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (57). Yapılan bir başka çalışmada Cetin ve ark.'ları cerrahi menapozdaki 30 sağlıklı kadına 1 yıllık östrojen içerikli hormonal terapi tedavisi verilmiş, tedavi öncesi ve sonrası İMA seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak İMA düzeyleri hormonal terapi sonrası anlamlı olarak düşük bulunmuştur (58). Bu farklılığın nedeni çalışılan hasta grubunun daha yaşlı olması olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda kadınlar östrojen ve progestin içerikli kombine preparatlar kullanırken bu çalışmada sadece östrojen içerikli preparatlar kullanılmıştır. Östrojenin tek başına kullanıldığında endotelial nitrik oksit sentazın işlevini düzenleyerek nitrik oksit biyoyarlanımını artırıp, reaktif oksijen türlerini üreten NADPH oksidazı inhibe ederek antioksidan etkilere sebep olması yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Östrojenin bu etkisinin yanında progestinler, NADPH oksidazın aktivitesini artırarak reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olmaktadır. Wassmann ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada kombine preparatların oksidatif stresin patogenezinde rol, oynadığı kardiyovasküler olay oranlarında yararlı bir etkisinin olmamasının progesteronun etkilerinden kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (59).

Literatürde farklı oksidatif stres belirteçleri ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Cauci ve ark.'nın 2016'da OKS kullanan ve kullanmayan atletlerde oksidatif stresin

araştırıldığı çalışmalarında oksidatif stres kan hidroperoksitlerinin ölçümü ile yapılan serbest oksijen radikal testi (FORT) ile değerlendirilmiş ve OKS kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (56). Chen ve ark.'nın 2012'de 24 OKS kullanan ve 63 OKS kullanmayan premenopozal kadınlarda d-ROMs (diacron reactive oxygen metabolit) testi ile oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmada OKS kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre oksidatif stres düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8). Cauci ve ark.'nın 2021'de OKS kullanan kadınlarda oksidatif stresin arttığı ve bunun düşük dereceli inflamasyonun bir göstergesi olan hsCRP (yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein) ile pozitif ilişkili olduğunu gösterdikleri çalışmalarında 100 OKS kullanan 190 OKS kullanmayan kadın çalışmaya dahil edilmiş ve oksidatif stres FORT testi ile değerlendirilmiştir. OKS kullananlarda hem oksidatif stres düzeyi hem de hsCRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Hem oksidatif stres hem de hsCRP'nin artışı kalp-damar hastalıkları, kanser ve diğer hastalıkların riskinde artış gibi potansiyel OKS yan etkilerine eşlik edebileceği vurgulanmıştır (7). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer şekilde oksidatif stres belirteçleri OKS kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmada OKS kullanan kadınlar ile OKS kullanmayan kadınlar arasındaki bakır seviyeleri de karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda kullanan grubun kullanmayan gruba göre bakır seviyelerini anlamlı olarak literatürde yer alan çalışmalara benzer şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. Schenker ve ark.'larının 19-30 yaşları arasında 342 sağlıklı kadın arasında yapmış olduğu bir çalışmada serum bakır ve çinko seviyeleri OKS kullanım durumuna göre karşılaştırılmıştır. 251 sağlıklı kadının yer aldığı OKS kullanan grubunun, OKS kullanmayan 91 sağlıklı kadının dahil edildiği kontrol grubuna göre serum bakır seviyeleri anlamlı bir şekilde yüksek, çinko seviyeleri ise anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (60). Akhter ve ark.'nın serum bakır seviyelerinin kombine OKS kullanımına göre ilişkisini incelemiş olduğu bir başka çalışmada 15-45 yaşları arası OKS kullanan 78, OKS kullanmayan 34 kadın yer almıştır. Kombine OKS kullanım durumu en az 3 ay, 4 ay ve 2 yıl şeklinde 3 gruba ayrılmış ve her 3 grubun da serum bakır seviyeleri, OKS kullanmayan kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (61). Garmizo ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada OKS kullanımı ile ilişkili korneal pigment birikimli halka yapısı ve bakır

yüksekliğinin saptandığı iki vakayı incelemişler, çalışmada her iki vakanın OKS kullanımı kesmesi ile serum bakır seviyelerinin normal düzeylere dönmüş olduğu ve OKS kullanımı ile tekrar yükseldiği belirtilmiştir. (4)

Çalışmamızda aynı zamanda bakır seviyeleri ile oksidatif stres arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaş değişkeni sabit tutularak elde edilen kısmi korelasyonda OKS kullanımından bağımsız tüm bireylerde bakır seviyeleri ile TAS, total tiyol, natif tiyol arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bakır ile TOS, OSİ, disülfid, İMA gibi oksidatif stres durumunu gösteren parametreler arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır. Vücutta birçok enzimatik reaksiyon için gerekli olan bakır, redoks reaksiyonları ile reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olur bu sebeple bakırın artışı, birçok hastalığın patogenezinde yer alan oksidatif stresin belirteçlerinde artışa neden olmaktadır (49). De Groote ve ark tarafından 18-35 yaşları arasındaki kadınlarda OKS kullanımının oksidatif stres üzerindeki etkisi incelenmiştir. OKS kullanan kadınlarda çalışmada bakılmış olan oksidatif stres belirteçlerinden oksitlenmiş LDL, lipid peroksidleri, serum bakır seviyeleri bakır/çinko oranları anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bunun yanında bakırdaki artış ile lipid peroksidleri ve oksitlenmiş LDL gibi oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı bir artış olduğu belirtilmiştir. Bakır yüksekliği çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, farklı testler ile incelenmiş olsa da oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (62). Pincemail ve ark.'nın 2007'de 40-48 yaş arası kadınlarda farklı kontraseptif yöntemlerinin oksidatif stres durumu ve eser element seviyelerine baktıkları çalışmada OKS kullanan kadınlarda bakır düzeyi kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlarda bakır ve oksitlenmiş LDL düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (52). Bo ve ark.'nın 2008 yılında 1197 sağlıklı birey arasında yapılmış bir başka çalışmada yetişkinlerde diyet ve serum bakırının inflamasyon, oksidatif stres ve metabolik değişkenlerle ilişkisi incelenmiştir. Oksidatif stres belirteçleri olarak plazma nitrotirozin, yüksek duyarlılık C-reaktif proteini ve TAS ölçülmüş ve sonucunda TAS'ın, serum bakır seviyeleri ile anlamlı derecede ters orantı içerisinde olduğu, yüksek duyarlılık C-reaktif proteini ve nitrotirozin seviyelerinin ise serum bakır seviyeleri ile anlamlı bir şekilde doğru orantılı olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın

sonucunda bizim çalışmamızla benzer şekilde bakır seviyesinin artışı ile TAS düzeyi azalmıştır (5).

Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark olduğundan dolayı tüm bireylerde çok değişkenli genelleştirilmiş lineer model (GLM) ile oksidatif stres parametrelerine bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı ve küretajın etkisine baktığımızda bakırın TAS, total tiyol, natif tiyol ile negatif ilişkili ve anlamlı, TOS, OSİ, disülfid, İMA ile de pozitif ilişkili ve anlamlı olduğu görülmüştür. Yaş, VKİ ve gebelik sayısının ise etkilemediği tespit edilmiştir. Basit regresyondaki bakırın oksidatif stres parametrelerine olan etkisi GLM’de de devam ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca modelde küretaj öyküsü olan kadınlarda TOS, OSİ, İMA arasında pozitif anlamlı, total tiyol ve natif tiyol arasında da negatif anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Regresyon analizinde oksidatif parametrelerle küretajın da ilişkili görülmesi üzerine modele eklenmiştir. Bu farklılığın sebebi çalışmadaki OKS kullanan kadınlarda küretaj öyküsünün daha fazla olması olabilir. Literatürde bilgimiz dahilinde küretaj olan hasta grubunda yapılmış oksidatif stres ile ilgili böyle bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızın bu yönüyle özgün olduğu söylenebilir.

GLM’de bakır, yaş, VKİ, gebelik sayısı ve küretajın yanına OKS kullanımını da dahil ettiğimizde oksidatif parametrelere en fazla etkinin OKS kullanımı olduğu görülmüştür. Kurulan bu modelde bakır ile oksidatif parametreler arasında ilişki görülmemiştir. Oksidatif stres üzerine OKS kullanımının daha büyük bir etken olduğu söylenebilir. Küretaj etkisinin de sadece TOS, natif tiyol ve disülfitte devam ettiği görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birinci basamakta aile planlaması, toplumun üreme sağlığı, üreme çağındaki kadınların sağlığı, istenmeyen gebeliği önleme ve planlı gebelik gibi konular nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle bireylerin kontraseptif yöntemler konusunda bilgilendirilmesi ve yöntemler içindeki endişelerinin giderilmesi gerekmektedir.

OKS'ler kadınlarda modern kontraseptif yöntemler arasında kullanım kolaylığı ve kolayca üremenin geri döndürülebilir olması gibi avantajları sebebiyle sık tercih edilen yöntemlerdendir. Kontrasepsiyonun yanında adet düzensizliği, akne-hirşutizm gibi durumların tedavisinde de OKS'ler yaygın olarak kullanılabilmektedir. Bu avantajlarının yanında OKS'ler, yan etkilerinden dolayı toplumda kullanım endişesi yaratmaktadır.

Bu çalışmamızda 18-45 yaş arası sağlıklı kadınlarda OKS kullanımının bakır ve oksidatif stres belirteçleri üzerine etkisini inceledik. Çalışmamızın sonucunda total oksidan seviye, oksidatif stres indeks, disülfid, İMA gibi oksidatif parametreleri ve bakırı arttırdığı total antioksidan seviye, total tiyol, natif tiyol gibi antioksidan parametreleri ise azalttığı görülmüştür. Oluşturulan modelde OKS'lerin oksidatif stresi arttırdığı, yaş, gebelik sayısı ve VKİ'nin arttırmadığı görülmüştür. Sonuçlar literatürdeki benzer çalışmalar ile korele bulunmuştur. OKS'lerin neden olduğu oksidatif stres artışını daha önce değerlendirilmemiş oksidatif stres parametrelerinde de göstermiş olup bu açıdan çalışmamızın literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Bakırın ise OKS kullanımından bağımsız bütün bireylerde, çalışmada baktığımız tüm oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerini arttırdığı, antioksidan düzeylerini ise azalttığı bulunmuştur. Sonuçlar bakırın oksidatif stres üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda genç yaş grubunda OKS kullanımının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç kadınlarda korunma yöntemlerinin geç başlanmış olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle genç kadınların istenmeyen gebelikler ve doğum kontrolü ile ilgili eğitimlerine daha fazla önem verilmeli ve daha erken başlanmalıdır.

Çalışmamızdaki sonuçlar uzun süreli OKS kullanımının oksidatif stresin artışına neden olduğunu göstermiş olup bu artışın henüz klinik önemi net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Bu yüzden OKS'ler ve ile ilgili daha geniş popülasyonlarda yapılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmanın tek merkezli yapılmış olması, OKS preparat çeşitlerine göre oksidatif parametrelerin değerlendirilememiş olması, hastaların OKS kullanımı öncesinde değerlendirilemediği için parametreler üzerinde takibinin yapılamamış olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındandır.



8. KAYNAKÇA

1. Kao A. History of oral contraception. *AMA J Ethics* 2000;2(6):55-56.
2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (HÜNE). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK. Ankara. 2019.
3. Russ EM, Raymont J. Influence of estrogens on total serum copper and caeruloplasmin. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;92(3):465-6.
4. Garmizo G, Frauens BJ. Corneal copper deposition secondary to oral contraceptives. *Optom Vis Sci*. 2008;85(9):E802-7.
5. Bo S, Durazzo M, Gambino R, Berutti C, Milanesio N, Caropreso A, et al. Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. *J Nutr*. 2008;138(2):305-10.
6. Gaetke L, Chow-Johnson H, Copper CC. Toxicological relevance and mechanisms. *Arch Toxicol*. 2014, 88.
7. Cauci S, Xodo S, Buligan C, Colaninno C, Barbina M, Barbina G, et al. Oxidative stress is increased in combined oral contraceptives users and is positively associated with high-sensitivity C-reactive protein. *Mol*. 2021;26(4):1070.
8. Chen JT, Kotani K. Oral contraceptive therapy increases oxidative stress in pre-menopausal women. *Int J Prev Med*. 2012;3(12):893.
9. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World Family Planning 2022: Meeting the Changing Needs for Family Planning: Contraceptive Use by Age and Method. New York, United Nations; 2022. (if any). Place of Publication: United Nations; 2022.
10. Rabi A, Rufa, A A. The role of traditional contraceptive methods in family planning among women attending primary health care centers in Kano. *Ann Afr Med*. 2018;17(4):189-195.
11. Hubacher D, Trussell J. A definition of modern contraceptive methods. *Contraception*. 2015;92(5):420-1.
12. Genazzani AR, Fidicicchi T, Arduini D, Giannini A, Simoncini T. Hormonal and natural contraceptives: a review on efficacy and risks of different methods for an informed choice. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1).
13. Dhont M. History of oral contraception. 2010;15(sup2). S12-S18.
14. Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010;82(5):410-417.
15. Larimore WL, Stanford JB. Postfertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Arch Fam Med*. 2000;9(2):126.
16. Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D, Brown T, et al. SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(3):219-296.

17. Petitti DB. Combination estrogen–progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003;349(15): 1443-1450.
18. Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart J-M, Archer DF. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception.* 2023.
19. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(1):13-24.
20. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83(5):397-404.
21. Barnhart KT, Schreiber CA. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril.* 2009;91(3): 659-63.
22. Westhoff CL, Heartwell S, Edwards S, Ziemann M, Stuart G, Cwiak C, et al. Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4).
23. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(3):221-31.
24. Drife J. Complications of combined oral contraception. Butterworths London; 1989.
25. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):630-640.
26. Özcan Ö, den Elzen WPJ, Hillebrand JJ, den Heijer M, van Loendersloot LL, Fischer J, et al. The effect of hormonal contraceptive therapy on clinical laboratory parameters: a literature review. *Clin Chem Lab Med.* 2024;62(1):18-40.
27. Jensen JT, Speroff L. Health benefits of oral contraceptives. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000;27(4):705-21.
28. Demir C, Tıraş B, Gökmen O, Dilbaz B, Yeniel Ö. Oral Kontrasepsiyon Kılavuzu. 2012.
29. World Health Organization. Implementation guide for the medical eligibility criteria and selected practice recommendations for contraceptive use guidelines. Geneva. 2018.
30. De Irala J, Osorio A, Carlos S, Lopez-del Burgo C. Choice of birth control methods among European women and the role of partners and providers. *Contraception.* 2011;84(6): 558-564.
31. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5:9-19.
32. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
33. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Rev.* 2010;4(8):118.
34. Demirci-Cekic S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;209.
35. Cagnacci A, Gazzo I, Stigliani S, Paoletti AM, Anserini P, Londero AP, et al. Oxidative Stress: The Role of Estrogen and Progesterone. *J Clin Med.* 2023;12(23).

36. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(2):532-553.
37. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-1111.
38. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37(4):277-285.
39. Olszewska E, Rogalska J, Brzówska MM. The Association of Oxidative Stress in the Uvular Mucosa with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Clinical Study. *J Clin Med*. 2021;10(5).
40. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):653S-669S.
41. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-332.
42. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*. 2013;288(37).
43. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(10):1329-1338.
44. Moran LK, Gutteridge J, Quinlan GJ. Thiols in cellular redox signalling and control. *Curr Med Chem*. 2001;8(7):763-772.
45. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. 2020;50(10):1728-1738.
46. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(6):749-762.
47. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications. *Dis Markers*. 2021;2021(1).
48. Letelier ME, Lepe AM, Faúndez M, Salazar J, Marín R, Aracena P, et al. Possible mechanisms underlying copper-induced damage in biological membranes leading to cellular toxicity. *Chem Biol Interact*. 2005;151(2):71-82.
49. Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Arch Toxicol*. 2014;88:1929-1938.
50. Adejumo EN, Adediji IO, Akinmulero AO. Effect of hormonal contraceptives on the total antioxidants status of women from Isolo, Lagos State, Nigeria. *J Biosci Med*. 2016;4(01):107.
51. Palan PR, Strube F, Letko J, Sadikovic A, Mikhail MS. Effects of Oral, vaginal, and transdermal hormonal contraception on serum levels of coenzyme Q10, vitamin E, and total antioxidant activity. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010(1).
52. Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, Collette G, Haleng J, Cheramy-Bien J, et al. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40–48 years from the ELAN study in the province of Liege, Belgium. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2335-2343.
53. Berg G, Kohlmeier L, Brenner H. Effect of oral contraceptive progestins on serum copper concentration. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(10):711-715.

54. Sing EJ, Baccarini IM, O'Neill HJ, Olwin JH. Effects of oral contraceptives on zinc and copper levels in human plasma and endometrium during the menstrual cycle. *Arch Gynecol.* 1978;226:303-306.
55. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination estrogen–progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2):359-373.
56. Cauci S, Buligan C, Marangone M, Francescato MP. Oxidative stress in female athletes using combined oral contraceptives. *Sports Med Open.* 2016;2:1-9.
57. Sayar E, Özdem S, Uzun G, İşlek A, Yılmaz A, Artan R. Total oxidant status, total antioxidant capacity and ischemia modified albumin levels in children with celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2015;57(5):498-503.
58. Cetin EC, Guven S, Sal H, Guven ESG, Mentese A. Serum ischemia-modified albumin level returns to its premenopausal level with 1-year hormone therapy in healthy menopausal women. *Menopause Rev.* 2021;20(2):76-80.
59. Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res.* 2005;97(10):1046-1054.
60. Schenker JG, Hellerstein S, Jungreis E, Polishuk WZ. Serum copper and zinc levels in patients taking oral contraceptives. *Fertil Steril.* 1971;22(4):229-234.
61. Akhter S, Shamsuzzaman AK, Banarjee M, Seema SA, Deb K. Serum copper in rural women taking combined oral contraceptive. *Mymensingh Med J.* 2006;15(1):25-29.
62. De Groote D, d'Hauterive SP, Pintiaux A, Balteau B, Gerday C, Claesen J, et al. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old. *Contraception.* 2009;80(2):187-193.

9. EKLER

KİŞİSEL BİLGİ FORMU

1-Yaşınız:.....

2-Boy: Kilo :

3-Medeni durumunuz: Evli () Bekar () Dul/boşanmış ()

4-Eğitim Durumunuz: Okuryazar değil () İlkokul () İlköğretim/Ortaokul ()

Lise () Yüksekokul () Üniversite ()

5-Sosyal Güvence: Özel Sigorta () SGK () Yok ()

6-Meslek:

7-Gelir Seviyeniz: Asgari Ücret Altı () Asgari Ücret () Asgari ücretin 2 kat ve üzeri ()

8-Gravide (Toplam gebelik sayısı) :

Parite (Toplam doğum sayısı) :

Abort (düşük ile sonuçlanan gebelik) :

İstemli Küretaj:

9-Son Adet Tarihi:

10. Oral kontraseptif kullanıyor mu?

Evet:..... Hayır:...

11. Kullanıyorsa preparat adı ve süresi?