

# Kombine Oral Kontraseptif (OK)'lerin Vitamin Metabolizmaları Üzerine Etkileri

Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ\*  
Suat KIYAN\*\*

## ÖZET

*Östro-progestatif tipteki oral kontraseptif (OK) 'lerin hergün yeni bir kontrendikasyonu açıklanmaktadır. Dolayısıyla kullanım alanları giderek azalmaya başlamıştır.*

*Östro-progestatiflerin vitaminlerle olan etkileşimleri, bu yan etkilerden birçoğunu açıklayabilecek niteliktedir.*

*Konunun önemi dikkate alınarak, bu etkileşimi açıklayan literatür verileri derlenip sunulmak istenmiştir.*

## SUMMARY

### The Effects of Combined Type Oral Contraceptives on Metabolism of Vitamins

*Everyday a new contraindication is defined for combined type oral contraceptives. Thus, the usage of them decreases.*

*Their effect on metabolism of vitamins might explain most of the side effects.*

*Realizing the importance of the subject the literature on this inter-reaction is reviewed and presented.*

\* Uzm. Dr., Uludağ Üniv. Tıp Fak. Kadın-Doğum Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\* Prof. Dr., Uludağ Üniv. Tıp Fak. Kadın-Doğum Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Günümüzde yaygın olarak kullanılan oral kontraseptif (OK)'lerin çok sayıda doku ve organlar üzerine değişik metabolik etkileri olduğu bilinmektedir. Bunlar özellikle vitaminlerin serum ve dokulardaki seviyeleri ve belki de onların aktiviteleri üzerine etki etmektedirler<sup>1-6</sup>.

OK'lerle etkileşimleri açısından bazı vitaminler ile ilgili bilgilerimiz bugün hala açıklığa kavuşturulmuş değildir. Bu derleme yeterince incelenebilmiş olan vitaminlerin östro-progestatif tipteki OK'ler ile etkileşimlerini kapsamaktadır.

### **A VİTAMİNİ (Retinol):**

OK kullanan kadınların serumlarında A vitamininin ortalama konsantrasyonu artmaktadır (kontrol gruplarına göre % 30-80). Serumda A vitamininin artması retinol bağlayan proteinlerin artmasıyla ilgilidir. Burada muhtemelen kullanılan OK'in östrojen fraksiyonuna ait olan hormonal bir etki söz konusudur. A vitamini seviyesi yüksekliği, OK'i bıraktıktan sonra bile 2-3 ay daha devam etmektedir. Bu olay ise bazı araştırmacılara göre, OK'i bıraktıktan hemen sonra gebe kalan kadınlarda teratojenik bir risk oluşturmaktadır. Böyle düşüncelerinin sebebi, fare embriyonlarının A vitamini seviyesindeki çok az artışlara bile aşırı hassasiyet gösterdiklerinin in vitro olarak kanıtlanmış olmasıdır. İnsan türünde bu mekanizmanın fetal malformasyonlara sebep olduğu gösterilmiş değildir. Bununla beraber proteine bağlı olan vitaminin teratojenik bir etkiye sahip olması teorik olarak mümkündür. Bu noktadan hareket edilerek yapılacak olan detaylı hayvan deneyleri vasıtasıyla, OK'ler ile A vitamini arasındaki etkileşim kolaylıkla verifiye edilebilir niteliktedir<sup>1,7-9</sup>.

### **B1 VİTAMİNİ (Tiamin):**

OK kullanan kadınlarda tiamin eksikliği olduğu saptanmıştır. Ancak bu eksikliğin klinik önemi henüz tamamen açıklığa kavuşturulmuş değildir<sup>2</sup>.

### **B2 VİTAMİNİ (Riboflavin):**

OK kullananlarda plazmatik ve eritrositer riboflavin seviyelerinin ve eritrositlerin glutation-redüktaz aktivitelerinin, kontrol grubuna göre daha düşük olduklarını bazı çalışmalar göstermiştir. Bu olay OK kullanan kadınlarda riboflavin harcanmasının varlığını düşündürmekle birlikte, günümüzde, bu biyolojik veriye istinat edilen ve steroidlere bağlı olan bir vitamin karansının klinik tablosu gösterilememiştir<sup>1,2</sup>.

Bilhassa tropikal bölgelerde ve akdeniz bölgesinde çok rastlanan ve genetik orijinli bir metabolik defist olan glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G-6-PD) yetmezliği, OK kullanımı söz konusu olduğunda özel bir dikkat gerektirir. Bu hastalıkta eritrositlerin glutation-redüktaz aktivitesi dikkate değer ölçüde artmıştır. Bu aktivite artışının amacının, G-6-PD eksikliği gösteren eritrositlerin metabolik bozukluğunu kısmen kompanse etmeye yönelik olduğu düşünülmektedir. Bu anomaliyi gösteren kadınlarda OK'ler potansiyel bir risk oluşturabilir ve hastalığın klinik ağırlığını arttırabilir<sup>1,2</sup>.

### **B6 VİTAMİNİ (Piridoksin):**

OK'lerin B6 vitamini ve triptofan fonksiyonu üzerine olan etkisi birçok de-



neysel çalışmaya konu olmuştur <sup>1, 10-12</sup>. Östrojenler, glikokortikoidler ve gebelik, bir karaciğer enzimi olan triptofan -2-3-dioksigenaz enziminin seviyesini sınırlayarak triptofan metabolizmasını etkilemekte ve karaciğerde glikokortikoid aktivitesini arttırmaktadır. Bu olay triptofanın bazı metabolitlerinin idrarda artmasına sebep olur.

Triptofanın metabolik ekskresyon ürünlerine dönüşümünde etkili olan birçok enzimatik reaksiyonda, piridoksal fosfat (PLP) ko-enzim olarak iş görmektedir. PLP, B6 vitamininin bir ko-enzim şeklidir ve insan kanında B6 vitamininin önemli bir bileşkesini teşkil etmektedir. Triptofan metabolizmasının bozulması bu ko-enzime olan ihtiyacı artırır. B6 vitamini ihtiyacının artmasının bir başka nedeni de, konjuge östrojenlerin PLP'in apo-enzim üzerine bağlanması olayında kompetisyona girmelelidir <sup>1, 10-13</sup>.

OK kullanan kadınlarda triptofan metabolitlerinin idrarda atılım şekli, beslenmelerinde B6 vitamini karansı görülen kişilerinkiyle aynıdır <sup>1, 2</sup>. Diğer taraftan OK kullanan kadınların yaklaşık % 80'inde triptofan metabolizmasının anormal olduğu gösterilmiştir. Bu olay da B6 vitamininin rölatif yetmezliğini kanıtlar <sup>1, 3, 10</sup>. Bu kadınlardan yaklaşık % 20'si ise kesin B6 vitamini karansı göstermektedirler. Diğer bir görüşe göre de OK'ler kesin olarak anti-B6 tesir göstermektedirler <sup>14</sup>. Çünkü OK kullanan kadınların idrarlarında B6 vitamininin en önemli yıkım ürünü olan 4-piridoksilik asit atılımı düşük olarak bulunmuştur.

B6 vitamininin fonksiyonunu bozan maddenin östrojenler olduğu ve iki etapta etki ettikleri ileri sürülmektedir:

- a) Triptofan-oksidaz'ın tesirini artırarak,
- b) Piridoksin-5-fosfat'ın ko-enzim olarak görev yaptığı kinürenin ve kinürenin-transaminaz üzerine inhisisyon yaparak <sup>14</sup>.

Triptofan metabolizmasındaki bu anormallikler günde 20-30 mg B6 vitamini verilmesiyle ortadan kaldırılabilir. Bu miktardaki B6 vitamini yaklaşık olarak normal gıdalarla alınan B6 vitamininin 10-15 katıdır <sup>1, 13, 14</sup>.

OK'ler ile ortaya çıkan B6 vitamini karansının klinikteki yegane semptomları cilt bozuklukları ve nöro-psikiyatrik anomalilerdir <sup>1</sup>.

Burada bir soru tartışılabilir: OK'lerin farmakolojik etkileri gerçekten nöro-psikiyatrik semptomları ortaya çıkarabilir mi? OK kullanan kadınların çoğunda bu tip semptomlar oldukça banal ve kısa süreli olmaktadır. Buna karşılık bu kadınların çok azında direkt olarak gonadal steroidlerin kullanılmasına bağlı gibi görülen ağır depresyonlar saptanabilmiştir. OK'lerle provake edilen B6 vitamini yetmezliğinin sonucu olarak primer serebral aminlerin metabolizmasında ortaya çıkan bir bozukluğun bu fenomenlere yol açtığı teorik olarak düşünülebilir. Biyokimyasal değişikliklerin moral ve duygusal olarak insanları ne denli etkileyebildiği de tartışılmaz <sup>1, 10, 15, 16</sup>.

OK'lere sistematik olarak eklenen B6 vitamininin muhtemel bir yetmezlik tablosunu erkenden telafi edebileceği düşünülerek, bu karışım bir öneri şeklinde sunulabilir. Bu pahalı çözümü gündeme getirmeden önce bildirilen biyokimyasal değişikliklerin "gerçekten" bir B6 vitamini yetmezliğine bağlı olduğunu ortaya koymak şarttır. Diğer bir deyimle bu değişikliklerin, bünyenin, östrojen alınmasına karşı geçici bir metabolik adaptasyon fenomeni olmadığı kesinlikle kanıtlanmalıdır.



Diğer yandan B6 vitamini eklenmesi yanlış bir uygulama olabilir. Gerçekten de, bu vitamene bağımlı olan ve amino-asitlerin metabolizmasını etkileyen birçok enzim, sadece bu ko-enzimin ilavesiyle —teorik de olsa— amino-asitlerde aşırı bir harcama-ya yol açabilir. Bu olay, özellikle düşük proteinli diet ile beslenen toplumlarda önceden tahmin edilemeyecek yan etkiler ortaya çıkarabilecektir <sup>1, 11, 12, 17, 18</sup>.

### B 12 VİTAMİNİ (Kobalamin):

Bazı yayımlar OK kullanan kadınlarda serumdaki B 12 vitamini seviyesinin düştüğünü bildirmektedir <sup>19, 20</sup>. Fakat aynı kadınlarda eritrositlerdeki B 12 vitamini konsantrasyonları normal olarak bulunmuştur. Buna karşılık bu vitaminin absorpsiyonunda hiç bir bozukluk saptanamamıştır. Bu durumun, B 12 vitamininin doku dağılımında bir bozukluğa işaret etmesi muhtemeldir <sup>1, 2, 19, 29</sup>.

### FOLİK ASİT (Ekstresek faktör):

Pek kesin sonuçlar ileri sürememelerine rağmen bazı araştırmacılar, serumda ve eritrositlerde ortalama folat konsantrasyonlarındaki azalmalara dikkati çekmişlerdir <sup>1, 2, 14, 21, 22</sup>. Bir araştırmacı, OK kullanan bazı kadınlarda, idrarla anormal derecede formimino-glutamik asit atılımı olduğunu bildirmiştir. Fakat bu bulgu henüz başkaları tarafından desteklenmemiştir. OK kullanımına atfedilen birkaç klinik megaloblastik anemi olguları bildirilmiş olmasına rağmen, bu hastaların OK'lere başlamadan önce anemik olup olmadıkları bilinmemektedir <sup>21</sup>. Muhtemelen bu kadınlarda daha önceden teşhis edilememiş bir mal-absorbsiyon sendromuna bağlı olan ve klinik olarak ortaya çıkartılamamış bir folik asit karansı olsa gerektir. OK'ler mevcut olan bu bozukluğu belirginleştirmiş olabilirler <sup>1, 2, 22</sup>.

Gelecekte yapılacak araştırmalar için açıklanması gereken birçok soru kalmıştır: Özellikle yetersiz beslenen kadınlarda, tekrarlayan gebeliklere, kronik hemolize, mal-absorbsiyona, demir yetmezliğine, ankilostoma ve parazit enfestasyonlarına bağlı folik asit ihtiyacını arttıran durumlarda OK'lerle folat metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmak çok önemlidir. Bu arada tropikal sprue, idiopatik steatore, çöliak hastalık ve Crohn hastalığını da unutmamak gerekir. Diğer taraftan folik asit ihtiyacını arttıran ilaçlardan olan anti-epileptikleri kullanan kadınlarda OK'ler bazı güçlüklerle karşımıza çıkarabilmektedir <sup>1, 2, 21-24</sup>.

### C VİTAMİNİ (Askorbik asit):

OK kullanan kadınlarda plazmadaki, lökositlerdeki ve trombositlerdeki ortalama C vitamini seviyelerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu birçok kimyasal çalışmalarla gösterilmiştir <sup>1, 2, 25</sup>. Bu seviye azalması yaklaşık % 30-40 civarındadır. Bu azalmanın sebebi kadar, klinikte herhangi bir önemi olup olmadığı da bilinmemektedir <sup>1</sup>. Fakat bazı araştırmacılar ise kanıtlanmış bir piridoksin eksikliğinin vanısıra, bu kadınlarda görülen mizaç bozuklukları ve depresif durumlar aynı zamanda pre-skorbutik fazdaki semptomlara da çok benzemektedir <sup>2, 15, 17, 25</sup>.

OK kullanan kadınlara günde 500 mg C vitamini verilmesi, kan ve dokulardaki



açığı kapatabilir ki, bu miktar günlük normal gıdalarla alınan C vitamini miktarının yaklaşık 10 katıdır.

Literatürde yayınlanan araştırmaların sonucu olarak şu kaniya varılmıştır:

- a) OK'ler, mutlak bir endikasyon olmadan, gelişi güzel kullanılmamalıdır.
- b) Gerek kontrasepsiyon amacıyla olsun, gerekse jinekolojik bozuklukları düzeltmek amacıyla olsun, OK'lerin kullanılmasının kaçınılmaz olduğu durumlarda, bu ilaçların kontrendikasyonlarının teker teker gözden geçirilmesi şarttır. Örneğin, kalp-damar hastalıkları, karaciğer hastalıkları, gastro-intestinal sistem hastalıkları, hipertansiyon, anemi, diabet, beslenme bozuklukları, anti-epileptik kullanımı, vb. gibi.
- c) OK'lerin vitamin metabolizmaları üzerine olan etkilerini düşünerek, uygun diyetin verilmesi ve gerekli vitaminlerin tedaviye mutlak eklenmesi unutulmamalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Un GROUPE SCIENTIFIQUE de l'OMS.: Effets des contraceptives oraux associées oestrogènes/progestatifs sur le métabolisme des vitamines. In. Progrès Dans Les Méthodes de Régulation de la Fécondité. Série de Rapports Techniques, No: 575, Ed. Organisation mondiale de la santé, Genève, 1975, p. 12-18.
2. OVESEN, L.: Drugs and vitamin deficiency, *Drugs*, 18: 278-298, 1979.
3. TCHOBROUTSKY, G., BUCHSENSCHUTZ, D.: Incidences métaboliques de la contraception orale. *Cont Fertil Sex*, 5: 119-122, 1977.
4. Mc EWAN, J.: The risks of oral contraception. *Br J Hosp Med*, 21 (2): 144, 146, 148-150, 1979.
5. HEIM, J.: Effets métaboliques de la contraception oestroprogestative, *J Gyn Obst Biol Repr*, 8 (8): 745-729, 1979.
6. HEILMANN, E.: Oralen Kontrazeptiva und Vitamin, *Dtsch Med Wochenschr*, 104 (4): 144-146, 1979.
7. BOHNER, J.: Vitamin und oralen Kontrazeptiva, *Dtsch Med Wochenschr*, 104 (13): 480, 1979.
8. CZEIZEL, A.: Are contraceptive pills teratogenic? *Acta Morphol Acad Sci Hung*, 28 (1-2): 177-188, 1980.
9. BAMJI, M.S.: Effects of oral contraceptive steroids on vitamin A status of women and female rats. *World Nutr Diet*, 31: 135-140, 1978.
10. MOLLER, S.E.: Effects of oral contraceptives on tryptophan and tyrosine availability: Evidence for a possible contribution to mental depression. *Neuropsychobiology*, 7 (4): 192-200, 1981.
11. BOSSE, T.R., DONALD, E.A.: The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. I. Assesment by pyridoxal level and transferase activity in erythrocytes. *Am J Clin Nutr*, 32 (5): 1015-1023, 1979.
12. DONALD, E.A., BOSSE, T.R.: The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. II. Assesment by tryptophan metabolites, vitamin B6, and pyridoxic acid levels in urine, *Am J Clin Nutr*, 32 (5): 1024-1032, 1979.

13. GRAHAM, F.M.: Problem patients and the "pill". *Drugs*, 21 (2): 152-156, 1981.
14. DEBRY, G., SALKELS, R.M., BERMOND, P.: Contraceptives oraux et carence en pyridoxine. *Councours Medical*, 102: 25, 1980.
15. WENDERLEIN, J.M.: Hormonale Kontrazeptiva depressions-fördernd? *Med Klin*, 76 (10): 288-290, 1981.
16. LANCET, M.: The contraceptive pill-still controversial. *Public Health Rev*, 8 (4): 331-363, 1979.
17. DAMASIO, H.: The neurological complications of the pill. *Med Times*, 109 (6): 84-86, 93, 110, 1981.
18. BAMJI, M.S.: Implication of oral contraceptive use on vitamin nutritional status. *Indian J Med Res*, 68 Suppl: 80-87, 1978.
19. COSTANZI, J.J.: Serum vitamin B 12 and B 12-binding protein levels associated with oral contraceptives. *Tex Rep Biol Med*, 36: 69-77, 1978.
20. SHOJANIA, A.M.: The effect of oral contraceptives on vitamin B 12 metabolism. *Am J Obstet Gynecol*, 135 (1): 129-134, 1979.
21. BARONE, C.: Megaloblastic anemia due to folic acid deficiency after oral contraceptives. *Haematologica (Pavia)*, 64 (2): 190-195, 1979.
22. LAKSMAIAH, N.: Effect of oral contraceptives on folate economy a study in female rat. *Horm Metab Res*, 11 (1): 64-67, 1979.
23. BACK, D.J.: The interaction of phenobarbital and other anti-convulsants with oral contraceptive steroid therapy, *Contraception*, 22 (5): 495-503, 1980.
24. ROGERS, A.: Drug interaction with oral contraceptive steroids. *Br Med J*, 12; 281 (6233): 93-94, 1980.
25. BACK, D.J.: Interaction of ethinyloestradiol with ascorbic acid in man. *Br Med J*, 9, 282 (6275): 1516, 1981.

Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı  
BURSA