



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# Oral kontraseptif kullanan kadınlarda inflamatuvar belirteçlerin ve adezyon moleküllerinin değişimi

Alteration of inflammatory markers and adhesion molecules in women using oral contraceptives

Mehmet Özsürmeli<sup>1</sup>, Ercan Baştu<sup>2</sup>, Cihan Comba<sup>3</sup>, Mete Sucu<sup>1</sup>, Erol Arslan<sup>1</sup>,  
Selahattin Mısırlıoğlu<sup>1</sup>, Faruk Çelik<sup>4</sup>, Şakir Ümit Zeybek<sup>4</sup>, Ahmet Büyükören<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Acıbadem Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2019;44(2):561-565*

### Abstract

**Purpose:** The aim of the study is examine the effect of oral contraceptives on the serum levels of adhesion molecules and identify if the synthetic oestrogens provide protection against atherosclerosis.

**Materials and Methods:** The interleukin 6 (IL-6), Tumor necrosis factor alfa (TNF Alfa), Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule (ICAM-1), E selectin, P selectin, C selectin, C Reactive Protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESH) of patients between 18-45, without additional illness, using oral contraceptives for contraception at least for three years were compared to healthy volunteers, aged between 18-45, having regular menstruation and without any additional diseases.

**Results:** There has been no meaningful difference between the VCAM-1, ICAM-1, E selectin, P selectin, TNF alfa, IL 6, ESH levels of the two groups. Serum CRP levels are meaningfully higher in the group using oral contraceptives.

**Conclusion:** Oral contraceptives change the serum levels of adhesion molecules. The change in the serum CRP levels might be due to the liver first pass effect.

**Keywords:** Oral contraceptives, intercellular adhesion molecule-1, mediators of inflammation

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, oral kontraseptiflerin adezyon moleküllerinin serum seviyelerine olan etkisini araştırarak, sentetik östrojenlerin aterosklerozla karşı koruyucu etkisi olup olmadığı saptamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ek hastalığı bulunmayan, kontrasepsiyon amaçlı en az 3 aydır oral kontraseptif kullanan, 18-45 yaş aralığında olan hastaların serum interlökin 6 (İL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), damarsal hücre yapışma molekülü 1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1), E selektin, P selektin, c reaktif protein (CRP) seviyeleri ve eritrosit sedimentasyon hızları (ESH); ek hastalığı bulunmayan, düzenli adet gören, 18-45 yaş aralığında olan sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grubun VCAM-1, ICAM-1, E selektin, P selektin, TNF alfa, İL 6, ESH seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Oral kontraseptif kullanan grupta serum CRP seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

**Sonuç:** Oral kontraseptiflerin adezyon moleküllerinin serum seviyelerini değiştirdiği gösterilmiştir. Serum CRPseviyelerinin değişimleri ise karaciğer ilk geçiş etkisine bağlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Oral kontraseptifler, hücrelerarası yapışma molekülü-1, inflamasyon mediatörleri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Özsürmeli, Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Perinatoloji Bilim dalı, Adana, Turkey E-mail: ozsurmeli@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 10.07.2018 Kabul tarihi/Accepted: 21.11.2018 Çevrimiçi yayın/Published online: 22.03.2019

## GİRİŞ

Epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklarda cinsiyete ait varyasyonlar bulunduğunu göstermiştir<sup>1</sup>. Kadınlar, kardiyovasküler hastalıklara erkeklerden yaklaşık 10 yaş daha geç yakalanmaktadır<sup>2</sup>. Diyabetik olmayan kadınlarda aynı yaş grubu erkeklere göre kardiyovasküler hastalık riski daha düşüktür<sup>3</sup>. Bu etkiler endojen ve doğal östrojenlerde gösterilmiştir. Tüm bu gözlemler östrojenin ateroskleroz ve komplikasyonlarından kadınları koruduğu hipotezinin geliştirilmesine yol açmıştır. Buna benzer birçok gözlemsel ve klinik çalışma doğal östrojenlerin ateroskleroz ve koroner arter hastalıklarına karşı koruyucu olup olmadığı üzerine yoğunlaşırken, sentetik östrojenlerin daha genç kullanıcı grubunda böyle bir etkisinin olup olmadığı çok fazla çalışılmamıştır.

Son yıllarda östrojenlerin kardiyoprotektif etkileriyle ilgili çok kafa karıştırıcı bulgular ortaya konmuştur. Premenopozal ateroskleroz progresyonunun postmenopozal ateroskleroz gelişiminde (dolayısıyla koroner arter hastalıkları gelişiminde) çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ateroskleroz gelişiminde östrojen eksikliği ana modülatör gibi gözükmektedir<sup>4</sup>. Östrojen replasmanının ateroskleroz patogenezine olan etkisinin iyi anlaşılması, koruyucu tıp yaklaşımı açısından da çok önemlidir. Bu nedenlerle çalışmamızda, oral kontraseptiflerin içinde bulunan sentetik östrojen analoglarının ateroskleroz patogenezinde önemli rol alan belirteçlerin seviyesine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı genel jinekoloji polikliniğine Mayıs 2012- Mayıs 2014 tarihleri arasında başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan, en az üç aydır kontrasepsiyon amaçlı içeriğinde etinil östrojen ve drospiridon bulunan oral kontraseptif kullanan 41 kadın ile kontrol grubu olarak 40 sağlıklı kadının kan örnekleri, siklusun erken folikuler fazında (adetin 3-5 günleri), gerekli bilgilendirme ve aydınlatılmış rıza belgeleri imzalatıldıktan sonra sabah aç karnına toplandı. İstanbul Üniversitesi Etik Kurul'undan onay alındı (2012/1052-1138). Her iki grubun serum enflamatuvar belirteçleri ve adezyon molekül seviyeleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil olma kriterlerini

karşılamaayan (tıbbi amaçlı oral kontraseptif kullanan, sigara içen, vücut kitle indeksi 25'den büyük olan) 80 hasta dışlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: çalışmaya katılım gönüllü aydınlatılmış onam belgesini imzalanmış olması, en az üç aydır oral kontraseptif hap (etinil östradiol+drospiridon) alıyor olması (kontrasepsiyon amaçlı), 18-45 yaş aralığında olunması, düzenli menstrual sıklusa sahip olunması, ek medikal problemi olmaması (hipertansiyon, endokrin hastalıklar, diyabet, romatolojik hastalıklar), vücut kitle indeksi (BMI)'nin 25'den küçük olması, antihipertansif, kolesterol düşürücü, antiagregan veya antikoagulan ilaçlardan birini kullanmıyor olunması, ve sigara ve alkol kullanımının olmamasıdır.

## Biyokimyasal analiz

Örnekler vacutainer ile 10 cc'lik bir adet kuru tüpe alındı. Her örneğe hasta adını simgeleyecek bir numara verildi. Daha sonra toplanan kanlar, İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve araştırma Enstitüsü'ne (DETAM) gönderildi. 3000 devirde 10 dakika santifirüj işleminden geçirilerek serumlar elde edildi. Serumlar, tüm örnekler elde edilinceye kadar -80°C'de saklandı. Örnek toplama işlemi bittikten sonra tüm serumlar aynı anda DETAM'da Human VCAM-1 (damarsal hücre yapışma molekülü) Elisa (enzim bağlantılı immünassay) Kit, Human ICAM-1 (hücrelerarası yapışma molekülü) Elisa Kit, Human TNF-alfa (tümör nekrosis faktör) Elisa Kit, Human E selektin Elisa Kit, Human P selektin Elisa Kit ve Human IL-6 (interlökin) Elisa Kit kullanılarak değerlendirildi.

## İstatistiksel analiz

Veriler Statistical Package For Social Sciences (SPSS V21.0) programı ile değerlendirildi. Kontrol gruplarında karşılaştırılan parametrelerin dağılımlarının normalliği Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren yaş, ICAM-1 ve VCAM-1'in karşılaştırmaları parametrik testlerden student t testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen IL-6, TNF alfa, E selektin, P selektin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ve CRP (C reaktif protein) değerlerinin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, median (min-maks) olarak verildi. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların OKS kullanım süreleri ve yaşları Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubuyla kontrol grubu arasında inflamatuvar belirteçler olan IL-6, TNF alfa ve ESH seviyeleri ve adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, P-selektin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. CRP seviyeleri OKS kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 2).

**Tablo 1. Olguların yaş ve OKS kullanım süreleri**

	OKS kullananlar	OKS kullanmayanlar	P
Yaş (ort. $\pm$ st.s)	28.39 $\pm$ 6.73	29.65 $\pm$ 7.09	0.801
Oks kullanım süresi (ay) (ort. $\pm$ st.s)	6.31 $\pm$ 4.41		
VKI	22.82 $\pm$ 3.49	22.77 $\pm$ 1.89	0.390

OKS: Oral kontraseptif ort $\pm$ st.s: Ortalama ve standart sapma VKI: Vücut kitle indeksi

**Tablo 2. OKS kullanan ve kullanmayan gruplarda adezyon molekülleri ve inflamasyon belirteçleri**

	OKS Kullananlar(n=41)	OKS kullanmayanlar(n=40)	P
İnterlökin 6 (pg/mL)	1.30(0.09-12.79)	0.73(0.16-8.64)	0.052
TNF alfa (pg/mL)	3.60(0.55-71.14)	3.60(1.71-20.88)	0.48
E selektin (ng/mL)	53.26 (17.69-189.30)	71.70 (12.89-136.58)	0.085
P selektin (ng/mL)	275.40(82.45-795.86)	254.96(58.70-781.40)	0.390
ICAM-1 (ng/mL)	355.04 $\pm$ 115.67	345.92 $\pm$ 115.74	0.72
VCAM-1 (ng/mL)	618.85 $\pm$ 279.71	584.92 $\pm$ 254.08	0.57
CRP (mg/L)	5.07(1-20)	1.90(0-12)	<0.001
ESH (mm/saat)	13(1-92)	17.50(4-32)	0.48

Med(min-maks) n=sayı CRP: C reaktif protein; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; ICAM-1: hücrelerarası yapışma molekülü; OKS: oral kontraseptif; TNF; tümör nekrozis faktör; VCAM-1; damarsal hücre yapışma molekülü

## TARTIŞMA

İnflamasyon ateroskleroz patogeneğinde erken safhalarda rol almaktadır<sup>5,6</sup>. Aterosklerozla ilişkili tanımlanmış birçok inflamatuvar belirteç mevcuttur. Bunlar arasında en önemli ve üzerinde en çok çalışılan inflamatuvar belirteçler: IL-6, TNF alfa ve CRP’dir. Aterosklerozun patogeneğinde rol oynayan etkenlerden bir diğer grubu ise adezyon molekülleridir. Adezyon molekülleri selektin ailesinden ve immünglobulin süper ailesinden moleküllerdir. TNF alfa adezyon moleküllerinin ekspresyonunda etkili önemli bir maddedir<sup>7</sup>.

Menopoz öncesi koroner kalp hastalıklarının kadınlarda daha az görülmesiyle, menopoz sonrası ise cinsiyete ait değişikliklerin ortadan kalkmasıyla, östrojenlerin bu belirteçlerin seviyelerini etkileyerek ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür<sup>2</sup>. Hormon replasman tedavisi preparatlarının östrojen komponenti 17 beta östradioldür. OKS’lerin östrojeni ise sentetik östrojenlerdir. Ayrıca hormon replasman tedavisi genel olarak daha ileri yaş kadın grubuna verilirken,

oral kontraseptifler ise genel olarak daha genç kadınlara verilmektedir. Birçok çalışma, hormon replasman tedavisiyle (doğal östrojen) adezyon moleküllerinin serum seviyelerinin düştüğünü göstermiştir<sup>8-10</sup>. Sentetik östrojenlerin adezyon moleküllerine etkisi daha az çalışılmıştır.

Östrojenlerin premenopozal dönemde hangi mekanizmalarla ateroskleroz patogeneğini etkilediği çok anlaşılammıştır<sup>4</sup>. Östrojenler adezyon moleküllerinin seviyelerini değiştirebildiği gibi, plazma lipid seviyelerini de değiştirmektedir. Ayrıca yüksek doz östrojen kullanımında görülen sistolik kan basıncında artış düşük doz östrojenlerle gösterilememiştir<sup>11</sup>. Tüm bunlar birçok faktörden etkilenen ateroskleroz patogeneğinin östrojenlerle birçok yerde etkilendiğini göstermektedir.

Premenopozal hormon replasman tedavisinde görülen bu etkinin oral kontraseptiflerde de görülüp görülmeyeceğinin cevabını araştıran çalışmaların sayısı daha az olmakla birlikte, hızla artmaktadır. Souter ve ark 37 oral kontraseptif kullanan ve 31 düzenli adet döngüsüne sahip kadınların serum IL-6

ve sVCAM-1 seviyelerini karşılaştırmış, oral kontraseptif kullanan kadınların IL-6 ve sVCAM-1 seviyelerinde anlamlı azalma saptamışlardır<sup>7</sup>. Yine aynı çalışmada düzenli adet gören kadınların IL-6 ve sVCAM seviyeleri kendi aralarında erken foliküler faz, geç foliküler faz ve midluteal fazda karşılaştırılmış, aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı yazarların bir başka çalışmasında, IVF sikluslarında östradiol seviyeleri arttıkça, TNF alfa seviyelerinin düştüğü saptanmıştır<sup>12</sup>. Bizim çalışmamızda ise en az 3 ay oral kontraseptif kullananlarda adezyon moleküllerinin serum seviyelerinin değiştiği yönünde bir bulgu saptanmadı.

Çalışmamızda ortalama oral kontraseptif kullanım süresi 6 aydır. 6 aylık kullanım süresi ve oral kontraseptiflerin içerdiği progesteron komponenti adezyon molekülleri seviyelerini etkilemiş olabilir. Bu konuda literatürde kafa karıştırıcı sonuçlar mevcuttur. Stocco ve ark yapmış olduğu çalışmada; 20 adet normal sağlıklı kadınlardan oluşan kontrol grubu, 20 adet dienogest + 30 mcg etinil östradiol alan kadınlarda oluşan grup ve 14 adet levonorgestrel+30 mcg etinil östradiol alan grupla karşılaştırılmış, ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri hormon alan gruplarda anlamlı şekilde düşmüş, E selektin seviyeleri etkilenmemiştir<sup>13</sup>. Bu araştırmacılara göre progesteronun tipi, adezyon moleküllerinin seviyelerinde önemlidir. Birçok farklı çalışmada farklı progesteron tiplerinin, adezyon moleküllerinin seviyelerini farklı etkiledikleri gösterilmiştir<sup>14,15</sup>. Ayrıca farklı progesteron tipleri kardiyovasküler riskte de farklı etkilere sahiptir<sup>16</sup>. Drosperinon içeren oral kontraseptiflerin arteriyel tromboembolik olaylara ve antihipertansif ilaç ihtiyacına diğer progesteron komponentlerine göre daha az yol açtığı gösterilmiştir<sup>17</sup>.

Bizim görüşümüze göre oral kontraseptiflerin içerdiği progesterin komponenti, hem genetik hem de genetik olmayan mekanizmalarla östrojenlerin adezyon molekülleri olan etkilerini inhibe etmiştir.

IL-6 CRP sentezinin güçlü bir uyarandır<sup>7,18</sup>. Oral yoldan alınan östrojenler barsak mukozasından emilir. Karaciğere ulaşır ve burada metabolize olur. Östrojenlerin oral yolla alınımında karaciğerdeki östrojen seviyesi fizyolojik dozların üzerine çıkar. Buna ilk geçiş etkisi denir. Bu endojen üretilen ya da parenteral yolla kullanılan östrojenlerde görülen bir etki değildir. Oral kontraseptif kullanımında, serum IL-6 seviyesinin değişmediği ya da düştüğü halde serum CRP seviyelerinin artması karaciğer ilk geçiş etkisine bağlanmıştır<sup>19</sup>. Transdermal kullanımda CRP

seviyelerinin değişmemesi bu görüşü destekler niteliktedir<sup>20</sup>. Bizim çalışmamızda da inflamatuvar belirteçlerin değişmediği halde serum CRP seviyelerinin artışı hepatik yapımının artmasına bağlı olarak düşünülebilir.

Doğal östrojenlerin adezyon moleküllerine etkisi iyi tanımlanmışken sentetik östrojenlerde böyle bir etki saptanmamıştır. Endometriyumda östrojen reseptörlerinin progestajenel ajanlar tarafından tüketilmesi, uterusu olan kadınlarda östrojen tedavilerine progesteron eklenmesinin temel nedenidir. Progesterinler daha önce var olan östrojen reseptörlerinin yıkımını da artırırlar. Bu progestajenel etki damar endotelinde de östrojenlerin etkisini antagonize etmiş olabilir. Bu konuda hangi progestajen ajanların endometriyumu korurken, endotele olan olumlu etkiyi antagonize etmeyeceğini belirlemek için ileri araştırmalara gerek vardır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: EA; Veri toplama: MÖ; Veri analizi ve yorumlama: MÖ, FÇ; Yazı taslağı: MÖ; İçeriğin eleştirel incelenmesi: EA, SM; Son onay ve sorumluluk: MÖ, FB, CC, MS, EA, SM, FÇ, ŞÜZ, AB; Teknik ve malzeme desteği: EB, FÇ; Süpervizyon: CC, EB; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tarafından Desteklenmiştir.

**Author Contributions:** Concept/Design : EA; Data acquisition: MÖ; Data analysis and interpretation: MÖ, FÇ; Drafting manuscript: MÖ; Critical revision of manuscript: EA, SM; Final approval and accountability: MÖ, FB, CC, MS, EA, SM, FÇ, ŞÜZ, AB; Technical or material support: EB, FÇ; Supervision: CC, EB; Securing funding (if available): n/a.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Coordination Unit.

## KAYNAKLAR

1. Nofer JR. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems. *J Mol Endocrinol.* 2012;48:13-29.
2. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program- Adult treatment Panel 3, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes care.* 2007;30:8-13.
3. Kaseta Jr, Skafar DF, Ram JL, Jacober SJ, Sowers JR. Cardiovascular disease in the diabetic woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1835-38.
4. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical

- atherosclerosis progression. *Menopause*. 2007;14:373-84.
5. Libby P. The molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:2844-50.
  6. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol*. 2003;91:3-6.
  7. Souter I, Janzen C, Martinez Maza O, Breen EC, Stanczyk F, Chaudhuri G et al. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in women receiving oral contraceptives compared with normally menstruating women: Implications in atherosclerosis. *Fertil Steril*. 2005;83:1480-8.
  8. Nathan L, Pervin S, Singh R, Rosenfeld M, Chaudhuri G. Estradiol inhibits leukocyte adhesion and transendothelial migration in rabbits in vivo: possible mechanisms for gender differences in atherosclerosis. *Circulation Research*. 1999;85:377-85.
  9. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999;100:717-22.
  10. Jilka B, Hildebrandt J, Kiprotis S, Wagner OF, Kitzweger E, Mullner C et al. Effects of estradiol on circulating P-selectin. *J Clin Endo Metab*. 1996;81:2350-5.
  11. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Exp Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:779-87.
  12. Souter I, Huang A, Martinez-Maza O, Breen EC, Decherney AH, Chaudhuri G et al. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-6 in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2009;91:2012-9.
  13. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, Tolo MR. Drospirenone and levonorgestrel in combination with either 30 or 20 mcg ethinylestradiol reduce soluble adhesion molecules in Brazilian women; cross-sectional study. *Contraception*. 2012;86:506-10.
  14. Tatsumi H, Kitawaki J, Tanaka K, Hosoda T, Honjo H. Lack of stimulatory effect of dienogest on the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by endothelial cell as compared with other synthetic progestins. *Maturitas*. 2002;42:287-94.
  15. Otsuki M, Saito H, Xu X, Sumitani S, Kouhara H, Kishimoto T et al. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesion molecule-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:243-8.
  16. Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22:191-9.
  17. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;93:378-85.
  18. Raman K, Chong M, Akhtar-Danesh GG, D'Mello M, Hasso R, Ross S et al. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2013;29:67-74.
  19. van Rooijen M, Hansson LO, Frostegård J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost*. 2006;4:77-82.
  20. Shifren JL, Rifai N, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A comparison of the short-term effects of oral conjugated equine estrogens versus transdermal estradiol on c-reactive protein, other serum markers of inflammation, and other hepatic proteins in naturally menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1702-10.