

ORAL KONTRASEPSİYONDA YENİLİKLER

WHAT'S NEW IN ORAL CONTRACEPTION

E. Zeynep Tuzcular Vural¹

Özet

Bu yazıda en güvenilir kontraseptif yöntemlerden biri olan oral kontraseptifler yeni literatür bilgileri ışığında incelenmiş, yarar ve risklerine değinilmiştir.

Anahtar sözcükler: Oral kontraseptifler, progestinler, oral kontraseptiflerin yararları ve riskleri

Summary

In this paper we reviewed the benefits and risks of oral contraceptives and summarized the update literature.

Key words: Oral contraceptives, progestins, benefits and risks of oral contraceptives

Oral kontraseptifler son 35 yıl içinde aile planlaması programlarının önemli bir ögesi haline geldiler. Günümüzde dünyanın birçok ülkesinde 60 milyondan fazla kadın oral kontraseptif (O.K.) kullanmaktadır. Birçok ülkede O.K.'ler son 20 yıl içinde geri dönüşebilen doğum kontrol yöntemlerinin en popüler haline gelmişlerdir. Gelişmiş ülkelerde doğurgan yaştaki gebe kadınların %14'ü O.K. kullanmaktadır.¹ Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran %6 civarındadır. 1956'da Porto Rico'da ilk insan deneylerinin yapılması ve 1960'da ABD'de O.K. kullanımının onaylanmasından beri yapılan birçok prospektif ve retrospektif çalışma sayesinde O.K.'ler içerik ve doz açısından geliştirilmiş ve günümüzde kontrasepsiyon dışında bir dizi yararlı etkilerinin yan etki ve komplikasyonlarından daha fazla olması nedeniyle, güvenle kullanılan kontraseptiflerden olmuşlardır.² Günümüzde kullanılan O.K.'lerin yan etki ve risklerinin azaltılması amacıyla içerdikleri östrojen ve progestin miktarları azaltılmış, yeni progestinler geliştirilmiştir.³ Ayrıca kullananlar daha özenle seçilmektedir. O.K.'leri *kombine O.K.'ler* ve yalnız progestin içeren *minipill*'ler olarak iki grupta incelemek gerekir.

Kombine Oral Kontraseptifler

Hepsinde östrojen ve progesteron hormonları bulunur. Bugünkü O.K.'lerde 20 yıl öncesine göre 3-5 kez daha az östrojen, 5-10 kez daha az progestin bulunmaktadır.

Östrojen Komponenti

Estradiol, overler tarafından salgılanan en potent doğal östrojendir. Ancak oral olarak kullanıldığında inaktif ve olduğu için O.K.'lerde kullanılması mümkün değildir. 1938'de 17 pozisyonuna bir etinil grubu ilavesi ile oral alımı mümkün olmuştur. Günümüzde O.K.'lerde en sık kullanılan östrojen etinil estradiol'dür (EE). Diğer daha az sıklıkta kullanılan östrojen ise EE'nin 3 metil eter'i olan mestranol'dür. Mestranol kullanılmadan önce EE'e çevrildiği için daha zayıf etkilidir. Hem EE hem de mestranol'ün kandaki aktif formu ankonjuge EE'dür. Tromboz östrojene bağlı major komplikasyondur. Bu nedenle O.K. seçiminde östrojen dozu çok önem kazanmaktadır.²

¹⁾ Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aile Hekimliği Uzmanı

Progesterin Komponenti

Günümüzde kullanılan progesterinler 19-nortestosteron (C-19 progesterinleri), 17 α hidroksiprogesteron (C-21) türevleri veya doğal progesteron türevleridir. 19-nortestosteron türevleri estranlar ve biyolojik olarak daha efektif olan gonanlar olarak ikiye ayrılırlar. Estranlarda (noretindron, noretinodrel, noretindron, asetat, etinodiol diasetat, lynestrenol, norgestrel, levonorgestrel) minimal anabolik ve androjenik potens mevcutken yeni jenerasyon progesterinler olarak tanıtılan gonanlara dahil olan norgestimat, gestoden ve desogestrel'in androjenik etkileri minimal olduğu için kardiyovasküler yan etkilerinin daha az olduğu düşünülmektedir. 17 α hidroksiprogesteron türevleri O.K.'lerde zayıf potensli olduğu için daha az kullanılmaktadır. Bunların en sık kullanılanı medroksiprogesteron asetat'dır (MPA).

Yeni progesterinlerin oluşturulmasındaki en önemli sebep, eski progesterinlerin özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz androjenik metabolik etkileridir. Kardiyovasküler yan etkiler östrojenle oluşturulan trombozun doza bağımlı stimülasyonundan ve progesterinlerin androjenik yan etkilerinden ortaya çıkmaktadır. Yeni progesterinler androjenik etkileri minimal olduğu için kolesterol-lipoprotein profiline daha az olumsuz etki yapmaktadır. Hatta HDL'yi arttırdıkları gösterildiği için olumlu etki yaptıkları düşünülmektedir. Yeni progesterinlerde azaltılmış androjeniteyi artmış seks hormon binding globulin (SHBG) ve azalmış serbest testosteron düzeyleri ile göstermek mümkündür. Bu saptama akne ve hirsutizm tedavisinde de klinik önem taşıyabilir. Yeni progesterinlerin hafif protrombotik etkileri, artmış fibrinopeptid düzeyleri ile karakterizedir ve bu artış antitrombin III ve protein C ile dengelenmektedir. Böylece herhangi bir koagülasyon eğilimi önlenmektedir. Koagülasyon yollarının aktivitesini ölçen protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı incelendiğinde yeni progesterinlerle bu ölçümlerde önemli bir artış izlenmemektedir. Gestoden'in EE'nin farmakokinetiğini dolaşımda östrojen düzeylerinin artmasına neden olarak etkilediği iddia edilmektedir. Ancak yoğun araştırmalar gestoden'e özgü böyle bir etkiyi ispatlayamamıştır. Amenore ve ara kanamalar konusunda yeni progesterinler diğer düşük dozlu preparatlara benzer etki göstermektedir. 19-nortestosteron türevi olan tüm progesterinlerde glüköz toleransını azaltma ve insülin direncini artırma potansiyeli mevcuttur. Düşük doz formüllerin etkisi minimaldir ve çoğu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Progesterin tesirliliğini ölçmek, progesterinler birden fazla hedef organa (uterus, karaciğer, meme) tesir ettiği için çok güçtür. Önemli olan mümkün olan en küçük dozda yüksek oranda progesteratif ve minimal androjenik aktivitesi olan progesterinlerin tercih edilmesidir. Progesterini seçerken etkinlik, yan etkileri, riskler ve yararlar gibi klinik özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.⁴

Kombine O.K.'ler monofazik ve multifazik preparatlar olarak ikiye ayrılırlar (Tablo 1). Monofazik preparatlar da aynı doz östrojen ve progesterin 3 hafta verildikten sonra 1 hafta ara verilir. Bazı preparatlarda kullanım kolaylığı sağlamak için hap alınmayan 7 günlük sürede plasebo verilmektedir. Multifazik preparatlarda ise hap alınma süresi içinde hormon dozajları değişir. Bu formüllerin amacı kontraseptif etkiyi meydana getirirken mümkün olan en az olumsuz metabolik etkiyi oluşturmak ve ara kanama ve amenore gibi yan etkileri minime indirmektir. Ancak multifazik preparatlar ile yapılan çalışmalarda monofaziklere oranla bir üstünlük veya tersi gösterilmemiştir. Öte yandan bu hapları sırasını şaşırmadan kullanmak daha zordur.

Tablo 1 Türkiye'de bulunan kombine O.K.'lerin içerikleri

Düşük dozlu monofazik O.K.'ler	EE	Progesterin
Desolett	30 μ g	0.15 mg desogestrel
Ginera, Minulet	30 μ g	0.075 mg gestoden
Lo femenal	30 μ g	0.3 mg norgestrel
Lo-ovral ve Microgynon 21	30 μ g	0.15 levonorgestrel
Myralon	20 μ g	0.15 mg desogestrel
Norman dozlu monofazik O.K.'ler		
Anovlar	50 μ g	54 mg noretisteron asetat
Eugynon	50 μ g	2.5 mg linstrenol
Lyndiol	50 μ g	0.25 mg levonorgestrel
Ovral	50 μ g	1 mg etinadiol diasetat
Ovulen		
Trifazik O.K.'ler		
Trinordiol ve Triquilar	30 μ g	0.05 mg levonorgestrel
6 kahverengi	40 μ g	0.075 mg levonorgestrel
5 beyaz	30 μ g	0.125 mg levonorgestrel

10 sarı

Etki Mekanizması

Kombine O.K.'ler hipofizer ve hipotalamik merkezlere etki ederek gonadotropin sekresyonunu inhibe eder ve böylece ovulasyonu durdururlar. Progesterin komponenti primer olarak LH'ı suprese ederek ovulasyonu önlerken, östrojen komponenti FSH'ı suprese ederek dominant folikülün seçilmesini ve ortaya çıkmasını önler. Böylece östrojenik komponent kontraseptif etkinliğe önemli katkıda bulunur. Ancak folikül büyümesi ve gelişmesi yeterince inhibe edilmese bile progesterin komponenti ovulasyon için gerekli LH yükselmesini önler.

O.K.'lerdeki östrojenin iki ayrı faydası daha mevcuttur. Endometriumun stabil olmasını sağlar ve böylece düzensiz dökülme ve ara kanaması insidansı azalır. Ayrıca progesterinin etkisini artırır, böylece O.K.'deki progesterin dozu azaltılabilir. Östrojenin hücre içi progesterasyonel reseptörlerin yoğunluğunu artırarak bu etkiyi yaptığı düşünülmektedir.

Progesterin komponentinin etkisi östrojenin dozu arttırmadıkça daha baskın geleceği için endometrium, servikal mukus ve belki de tubal fonksiyon progesteron etkisini gösterirler. Kombine O.K. kullanımında progesterinler ovum implantasyonuna engel olacak yorgun ve atrofik glandlardan oluşan ve desidualizasyon gösteren endometrium meydana getirirler. Servikal mukus kalınlaşır ve sperm taşınmasına engel olur. Yine progesteron etkisi ile fallop tüplerinde sekresyon ve peristaltizm değişmesi ek kontraseptif etki sağlar.

Etkinlik

Bu denli farklı kontraseptif etkilere karşılık bir veya iki hapın unutulmasının gebelik ile sonuçlanmasını anlamak güçtür. Genellikle gebelikler hap alınmayan 7 günlük sürenin uzaması ve ovulasyonun suprese olmaması nedeniyle olur. Bu nedenle 7 günlük plasebonun ilave edildiği 28 günlük kontinü kullanılan O.K.'ler daha güvenlidir.

Yeni progesterinleri içeren formüller ve multifazik preparatların kontraseptif etkinliği eski yüksek doz O.K.'lere benzemektedir. Dikkatli kullanımda yıllık başarısızlık oranı %0.1 iken ilk kullanım yılında bu oran %3'e kadar çıkabilir. Östrojen içermeyen minipill'lerde ise etkinlik önemli derecede azalır.

Kombine O.K.'lerin Metabolik Etkileri

Kardiyovasküler Hastalık

1970'lerde İngiltere'de yapılan 2 büyük kohort çalışması ile yüksek dozlu O.K.'lerin (50 mg EE ↑) kullanımında venöz tromboz, miyokard enfarktüsü ve felç oranında artma olduğu saptandı. Bunun sonucunda daha düşük dozlu O.K.'lere yönelindi. 1980'lerin başlarında 35 yaş üzeri sigara içen kadınlarda mortalite riskinin arttığı gözlemlendi. 35 yaş üzeri sigara içmeyen ve koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörü olmayan kadınlarda ise yararlılığın risklerinden fazla olduğu saptandı.

Pıhtılaşma Sistemi

Kan pıhtılaşma sistemi hakkında yapılan çalışmalar monofazik ve multifazik düşük doz O.K.'lerin pıhtılaşma sistemine önemli olumsuz etkisi olmadığını göstermektedir. Trombin oluşumundaki hafif artış, artan fibrinolitik aktivite ile dengelenmektedir. Bugün trombolitik atak geçiren kadınların altta yatan bir pıhtılaşma sorunu veya bir damar duvar lezyonu olduğu düşünülmektedir. Böyle bir komplikasyon görüldüğünde antitrombin III, protein C ve S, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen ve plazminojen düzeyleri bakılarak altta yatan patoloji araştırılmalıdır.

Lipoprotein Metabolizması

Lipoprotein metabolizmasına bakıldığında östrojenler HDL'yi ve özellikle HDL-2'yi yükselterek ve LDL'yi düşürerek lipid profiline olumlu etkiler yaparlar. Özellikle androjenik etkili olan progesterinler ise karşıt etki yaparlar ve böylece HDL'yi düşürürler. Aynı zamanda sentetik östrojenler trigliserid düzeyini ve dolayısıyla LDL Apolipoprotein A1 ve 2 düzeyini artırırlar. Bazı çalışmalar total HDL'de düşme görülmesi bile HDL-2'yi azaltırken HDL-3'ü yükselttikleri için KAH'da risk oluşturduklarını göstermiştir. Yeni progesterinlerin bu konuda daha az androjen potans taşımaları nedeniyle daha olumlu etki yaptıkları gösterilmiştir.⁵

Hipertansiyon

Yüksek dozlu O.K. kullananların %5'inde hipertansiyon görülmekte idi. Düşük dozlu O.K.'lerde bile hafif kan basıncı yükselmeleri görülebilmektedir ancak bunun klinik önemi yoktur ve reversibildir.⁶ Nadiren O.K. bırakmayı gerektirecek hipertansiyon görülebilir, bu nedenle takip sırasında mutlaka kan basıncı ölçülmelidir. Daha önce gebelik toksemisi ya da renal hastalık geçiren kadınlarda hipertansiyon gelişme riski diğer kadınlardan daha yüksek değildir. 35 yaşın altında sigara içmeyen, ilaçla kontrol edilen hipertansiyonu olan kadınlar kontrollü olarak düşük dozlu O.K. kullanabilir.

Karbonhidrat Metabolizması

Yüksek dozlu O.K.'lerde glükoz tolerans testinin bozulması izlenmekte idi. Genel olarak O.K. kullanımı ile insülin etkisine periferik dirençte bir artış görülür. Çoğu kadın buna insülini artırarak cevap verir ve böylece glükoz tolerans testinde değişiklik görülmez. Karbonhidrat metabolizmasındaki etkilerin çoğu progesterin komponentine bağlı görülür. İnsülin düzeyinin artması diabetes mellitus (DM)'a yol açmamakla birlikte arter duvarında potansiyel olarak aterosklerotik etki yaptığı için KAH riskini artırır. Levonorgestrel içeren O.K.'lerin karbonhidrat ve lipid metabolizmasına daha çok olumsuz etki yaptığı gösterilmiştir.

Overt DM'u olan kadınlarda düşük dozlu O.K. kullanmak mümkündür ancak insuline bağlı DM'u olan kadınlarda tromboz riski artacağından başka kontraseptif yöntem kullanmaları tavsiye edilmelidir. 35 yaşın altında sigara kullanmayan sağlıklı diabetik kadınlarda ise düşük dozlu O.K.'ler kontrollü olarak verilebilir.

Safra Kesesi Hastalıkları

Erken yayınlarda safra kesesi taşlarında artış gösterilmiş olsa bile günümüzde bunun var olan asemptomatik safra kesesi hastalığında hızlanma şeklinde olduğu düşünülmektedir. Östrojen etkisi sonucunda kolesterol saturasyonunda artışa bağlı olarak safranin içeriği değişmektedir. Taş insidansı ilk 2 yılda artar ve 4 yılda kontrol grubu ile aynı düzeye düşer.

Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer hastalıklarına bağlı kontrendikasyon ancak akut ve kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında vardır. Siroz ve geçirilmiş hepatit alevlenmemektedir. Karaciğer fonksiyonları normale dönünce karaciğer fonksiyon testlerini izleyerek O.K. kullanmak mümkündür.

Bulantı, Göğüslerde Gerginlik ve Kilo Artışı

Bulantı, göğüslerde gerginlik ve kilo artışı gibi yan etkiler düşük dozlu preparatlarda daha azdır ve genellikle sadece ilk birkaç ayda şikayete neden olurlar. Kilo artışından hem östrojen hem progesteron komponenti sorumludur. Östrojen yağ dokusunu artırırken progesteron androjenik etkileri nedeniyle iştah artışı meydana getirir. Her iki hormon da sıvı tutulmasına yol açabilir. Düşük dozlu preparatlarda kayda değer bir kilo alımı olmaz. Peptik ülser veya inflamatuvar barsak hastalıklarında artış görülmemiştir. Malabsorpsiyonu olan hastalarda emilim bozukluğu nedeniyle kontraseptif etkinlik azalır. Kloasma bir zamanlar yüksek dozlu preparatlarda görülmekte idi ancak şimdi çok nadirdir.

Fibrinojen miktarı artışına bağlı sedimantasyon yüksekliği, globulinlerde artış sonucu total demir bağlama kapasitesi (TDBK) yükselmesi ve protrombin zamanında azalma izlenebilir. Vitamin metabolizmasında ufak değişiklikler görülebilir. Bunlar arasında A vitamininde artış, B vitaminlerinde, askorbik asit ve folik asitte azalma görülebilmektedir.

Depresyon

Depresyon nadir görülür. Bu piridoksinle önlenemeyen triptofan sentezinde östrojene bağlı bozulma ile açıklanabilir. Triptofanın beyinde son ürünü serotonindir. Düşmüş serotonin düzeyleri depresyon, uyuklama ve ruhsal değişimine yol açabilir.

O.K.'ler ve Kanser

Endometrium kanseri: O.K. kullanımı endometrial kanserden korur. En az 12 ay kullanım endometrium kanseri riskinde %50 azalmaya neden olur, 3 yıldan fazla kullanım ile en yüksek koruyucu etki sağlanır. O.K. bırakıldıktan sonra 15 yıl veya daha uzun süre koruma etkisi devam eder. Nullipar ve düşük pariteli yani yüksek riskli kadınlarda koruma daha fazladır. Koruma 3 major histolojik subtip karşı etkilidir: adenokarsinoma, adenokantoma ve adenoskuamöz kanser.

Over kanseri: Kadın genital sistem kanserleri arasında en fatal olan over kanserine karşı koruma O.K.'lerin en önemli yararlarından biridir. Bu tip kanser geç saptandığı ve prognozu kötü olduğu için bu koruma çok önemlidir.

O.K. kullananlarda epitelyal over kanser gelişme riski kullanmayanlara göre %40 daha azdır. Kullanma süresi ile koruma etkisi yükselmektedir (açık etki oluşumu için 5-10 yıl gerekmektedir) ve O.K. kullanımı bırakıldıktan sonra en az 10-15 yıl sürmektedir. Koruma 3-6 ay kullanan kadınlarda başlamakta, 10 yıldan uzun süre kullananlarda %80'e çıkmaktadır.

Serviks kanseri: Bir yıldan fazla O.K. kullanımında displazi ve karsinoma in situ riski artmaktadır. Ancak kadının cinsel partner sayısı, ilk koitus yaşı, HPV enfeksiyonu, bariyer yöntemi kullanmama ve sigara gibi faktörler de serviks kanseri oluşumunda rol oynadığı için bu değişkenler de hesaba katıldığında kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu risk varsa bile minimaldir ve 5 yıldan fazla O.K. kullanan yüksek riskli kadınlarda 6 ayda bir PAP smear yaparak servikal değişiklikleri gözlemek mümkündür.⁷

Karaciğer tümörleri: Hepatosellüler adenomlar her iki steroid komponentine bağlı olarak görülebilir. Bunlar malign olmamakla birlikte kanamaya veya ağrıya yol açabilirler. Hepatosellüler karsinoma riskinde artış olduğu söylenebilecekse bunu destekleyen bulgu çok azdır.

Meme kanseri: Yüksek doz O.K. kullanımında özellikle 2 yıldan sonra artan benign meme hastalıklarına karşı koruyucu etki mevcuttur. 2 yıldan sonra fibrokistik meme hastalığı insidansında %40 azalma görülür. Bazı çalışmalarda meme kanseri insidansında artış olduğu iddia edilse bile, en geniş sayılı araştırmada uzun süreli O.K. kullanımının 45 yaş sonrası meme kanseri gelişimi insidansında artış yapmadığı gösterilmiştir. 45 yaş altı çok uzun süre O.K. kullanan kadınlarda relatif risk 1.5'un bile altındadır. Daha önce O.K. kullanımının postmenapozal meme kanserine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Malign melanoma: Malign melanoma riskinde artış olduğu iddia edilse de asıl risk faktörünün güneş olduğu ve O.K. kullanımı ile malign melanoma gelişme riskinde artış olmadığı gösterilmiştir.

O.K.'ler ve İnfeksiyon

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar PİD etyolojisinde rol oynadıkları için önem kazanmaktadır. PİD morbiditenin yanı sıra tubal hasar nedeniyle infertilite ve ektopik gebeliğe yol açabilmesi nedeniyle çok önemlidir. Bir epizod PİD geçirenlerde tubal infertilite oranı %12 iken bu oran 2. epizodda %23 ve 3. epizodda %54'e kadar çıkmaktadır. O.K. kullanımı birçok mekanizma ile PİD'den korumaktadır. Servikal mukusun kalınlaşması patojen bakterilerin ve bakteri ile çevrelenmiş spermilerin uterus ve tu-

balara girişini engeller. Azalmış menstrüel kan akımı, menstrüel kan iyi bir kültür vasatı olduğu için bir avantaj teşkil eder. Pelvik enfeksiyon gelişenlerde laparoskopik incelemede salpenjitin daha selim seyrettiği görülmüştür. Bu koruma özellikle gonokokal PİD içindir. Chlamydia trachomatis servisitinde ise artış görülmektedir. Bir çalışma O.K. kullananların Chlamydia'ya bağlı semptomatik PİD geçirme riskinin azaldığını ve böylece enfeksiyonun sadece alt traktusda görüldüğünü göstermiştir.

Viral cinsel yolla bulaşan hastalıklarda ise (HIV, HPV, HSV, HBV) artış veya koruyuculuk gösterilememiştir. Ayrıca O.K. kullanımının bakteriyel vajinosis oranını arttırmadığı, trikomonas'a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ancak Candida enfeksiyonları ile ilgili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur.

O.K. Kullanımı İçin Kontrendikasyonlar

Kesin kontrendikasyonlar

1. Tromboflebit, tromboembolik hastalıklar, serebral vasküler hastalık, koroner daralma, bu durumlarla ilgili anamnez veya bu durumlara predispozan faktörlerin mevcudiyeti

2. Bozulmuş karaciğer fonksiyonları
3. Bilinen veya şüpheli meme kanseri
4. Etiyolojisi belli olmayan vaginal kanama
5. Bilinen veya şüpheli gebelik
6. 35 yaş üzeri sigara kullanan kadınlar

Relatif kontrendikasyonlar

1. Migren türü vasküler baş ağrıları - Retrospektif çalışmalarda migren ile felç gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir.

2. Hipertansiyon

3. Myoma uteri - düşük dozlu O.K.'lerde kontrendikasyon yoktur. 10 yıl yüksek dozlu O.K. kullanan kadınlarda myoma uteri insidansı % 31 azalmaktadır.

4. Gestasyonel diyabet - daha önce gestasyonel diyabeti olan kadınlar yılda 1 kez AKŞ baktırarak O.K. kullanabilir.

5. DM - 35 yaş altı sağlıklı kadınlarda gebelik O.K. kullanımından daha risklidir.

6. Elektif cerrahi - elektif cerrahiden 1 ay önce postoperatif tromboz riskini azaltmak için O.K.'ler kesilmelidir.

7. Epilepsi - O.K.'ler epilepsiyi arttırmaz ancak anti-epileptik ilaçlar O.K.'lerin etkinliğini azaltır.

8. Gebelikte tıkanma sarılığı - anamnezinde gebelikte tıkanma sarılığı olanların çok azında miktar gelişebilir.

9. Orak hücreli anemi - teorik olarak tromboz riski olsa bile düşük doz O.K.'ler kullanılabilir.

10. Safra kesesi hastalığı

Takip

İlk 3 ay takipten sonra yılda bir kez pelvik muayene, meme palpasyonu, kan basıncı ölçümü, karaciğer palpasyonu, PAP smear ve anamnez gereklidir. Risk faktörleri olan hastalar ise 6 ayda bir izlenmelidir. Kadınların çoğunda O.K.'leri bırakmanın nedeni yan etkilerden duyulan korkudur. Bu nedenle yararlarının da anlatıldığı danışmanlık hizmetleri çok önemlidir. 35 yaş üstü, KVH, DM veya hipertansiyon öyküsü olan obez kadınlarda glukoz, lipid ve lipoprotein düzeyleri ölçülmelidir.

Hastalara 50 µg'den az östrojen içeren, düşük progesterin dozlu O.K.'ler önerilmelidir. Yüksek dozda levonorgestrel içeren haplardan kaçınılmalıdır. İlk siklusun 1. günü başlamak, genellikle etkili kontrasepsiyon sağlar. 1 hap unutulduğunda unutilen hap hemen o günün hapi normal zamanında alınır. 2 hap unutulduğunda ilk iki hafta içinde üst üste iki gün ikişer hap alınır ve ek yöntem kullanılır, 3. haftada ise yeni bir pakete başlanır ve 1 hafta ek bir yöntem kullanılır. 3. hap unutulduğunda da paket atılıp yeni bir pakete başlanır.

Klinik Problemler

Ara kanamalar - İlk üç ayda en sık görülür (1. ayda % 10-30, 3. ayda %1-10). 3. siklusda kadınların çoğunda kendiliğinden kaybolur. Hastaya bunun endometriyumun olağan kalınlığından O.K.'lere bağlı ince durumuna geçince, doku bozulması oluşması nedeniyle görüldüğünü anlatmak gerekir. O.K. kullanmaya başladıktan aylar sonra başlayan ara kanamalar ise progesterinin oluşturduğu desidualizasyon sonucudur. Bu endometrium fragil, atrofik ve bozulmaya meyillidir. Eğer ara kanama siklus sonunda oluyorsa hasta hapi bırakır ve 7 günlük aradan sonra yeni pakete başlar. Uzun süreli kanamalarda eksojen östrojenlerle siklusun herhangi bir döneminde tedavi uygulanabilir. 1.25 mg konjuge östrojen veya 2 mg estradiol 7 gün süre ile verilir ve hasta O.K.'e devam eder. Genellikle tek ay tedavi yeterli olur. Olmadığı takdirde 1 kür daha denenebilir. Hastaya 2-3 O.K. tavsiye etmek progesterin dozu artacağı için olumsuz etki yapar. Ara kanaması olduğu için yüksek dozlu preparata yönelmek doğru değildir. Bazen değişik progesterinli O.K ile değiştirmek etkili olabilir.

Amenore - Bazı kadınlarda östrojen miktarı yeterli endometrial gelişme için yetmez ve progesterin etkisiyle atrofik endometrium gelişir. Bu geçicidir ve bir zararı yoktur. Ancak hasta gebelik korkusu nedeniyle huzursuz olur. İki yıl amenore gelişme oranı %1 iken birkaç yıl kullanımdan sonra %5'e kadar çıkar.

Kilo alımı - Problem olursa diyet ve egzersiz ile kolayca kontrol altına alınır.

Akne - Düşük dozlu preparatlar akneyi azaltır. Akneli hastalar östrojeni baskın olan bir bileşim kullanmalıdır.

Over kistleri - Daha yüksek dozlu O.K.'lerde fonksiyonel over kistleri daha az görülür.

İlaç etkileşimleri - İlaçlar birbirlerini emilme, dağılma, atılma biçimleri ve etki mekanizmalarının değişmesi nedeniyle etkilerler.

Rifampisin, fenitoin, barbituratlar, griseofulvin O.K.'lerin etkisini azaltabilir. Bazı vakalarda trisiklik antidepressanlar, ampisilin, penisilin ve tetrasiklin ile etkileşim olduğu bildirilmiştir. Ayrıca O.K. kullanımı ile teofilinin etkisi artar, kortikosteroidlerin toksisitesi artabilir, antikoagülanların etkileri azalabilir, benzodiazepinlerin sakinleştirici etkisi azalabilir ya da artabilir, oral antidiyabetiklerin hipoglisemik etkisi azalabilir ve insülin miktarının artırılması gerekebilir.

Migren - Bazı kadınlarda menstrüel siklusun ortadan kalkması ile migren baş ağrıları azalmaktadır. Uzun süren, baş dönmesi ve kusma ile birlikte olan, görme bulanıklığı ve kaybı olan ve ilaçla geçmeyen ciddi vasküler baş ağrılarında O.K.'ler bırakılmalıdır.

Mitral valv prolapsusu - Sigara içmeyen ve sadece ekokardiografik tanısı olan kadınlarda kullanılabilir. Regurjitasyon varsa kullanılmamalıdır.

Oral alamayan hastalarda (kemoterapi alanlar gibi) - İnvaginal yerleştirilen O.K.'ler etkilidir.

O.K.'lerin Kontrasepsiyon Dışı Yararları

Özetlemek gerekirse;

Daha az gebelik tahliyesi

Daha az endometrium ve over kanseri

Daha az benign meme hastalıkları

Daha az ektopik gebelik

Daha düzenli menstruasyon, daha az kanama, daha az dismenore, daha az anemi

Daha az PİD

Daha az romatoid artrit

Artmış kemik yoğunluğu

Daha az endometriosis (büyük olasılıkla)

Ateroskleroza karşı koruma (büyük olasılıkla)

Daha az fibroid (büyük olasılıkla)

Daha az over kistleri (büyük olasılıkla)

O.K.'lerin Tedavide Kullanımı

Kesin etkili

Disfonksiyonel uterus kanamaları

Dismenore

Mittelsmertz

Endometriosis profilaksisi

Akne + hirsutizm

Hipotalamik amenore için hormon replasmanı

Menstrüel porfirinin önlenmesi

Büyük olasılıkla etkili

Fonksiyonel over kistleri

Premenstruel sendrom

Kanama kontrolü (anovulasyon vs).

Sadece Progesterin İçeren Haplar (Minipill)

Kontinü olarak alınır. Türkiye'de bulunan tek preparat 0.5 mg etinodiol diasetat içeren Femulen'dir. Kanama düzensizlikleri sık görülür. Kadınların %40'ında ovulasyon devam eder. Doz dolayısıyla minipill'ler hergün unutulmadan aynı saatte alınmalıdır. İlk kullanım yılı için gebe kalma oranı %1.1-9.6 arasındadır. Ara kanama da sık görülür. Sadece progesterin içeren O.K. kullanan kadınlarda fonksiyonel over foliküler kistleri daha sık görülür. Levonorgestrel'li minipill'de akne oluşumu görülebilir (SHBG ↓ ve serbest testosteron ↑ ise) Emziren ve 40 yaş üzeri kadınlarda tercih edilebilir. Östrojen kontrendikasyonu olanlarda da kullanılabilir. Minipill'ler androjenik etki nedeniyle lipido kaybı olan kadınlarda da önerilebilir.

İleri Yaşlarda O.K. Kullanımı

Sigara kullanmayan sağlıklı kadınlarda menopoza kadar düşük doz O.K. kullanılabilir. Ancak ne zaman menopoza girildiği saptanmalı ve O.K. kesilmelidir. Çünkü O.K.'lerde östrojen dozu postmenopozal tedavidekinin en az 4 mislidir. 20 µg EE ve 150 µg desogestrel içeren bir preparatın 30 yaş üstü kadınlarda güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Böylece tromboz riskine karşı korunmak mümkündür. Minipill'ler de ileri yaşta kadınlarda güvenle kullanılabilir. 50 yaşından itibaren FSH düzeyi ölçülerek (7 günlük aranın sonucunda) yükselmesi izlenmeli, 30 İU/L üzerinde ise hormon replasman tedavisine (HRT) geçilmelidir.

Erkeklerde O.K.

Pamuk bitkisinin bir pigmenti olan gossypol Çinli'ler tarafından etkili bir kontraseptif olarak bildirilmiştir. Hem insan hem primatlarda gossypol'ün spermisid etkisi doğrulanmıştır. Ancak güvenle kullanım için farmakolojik ve toksikolojik ilave çalışmalar yapılmaktadır.

Kaynaklar

- 1- **Hatcher et al.** Kontraseptif Yöntemler. Uluslararası basım. Ankara, İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı Yayınları 1990; 268-310.
 - 2- **Speroff L, Glass RH, Kase NG.** Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5. Baskı. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994; 715-63.
 - 3- **Chez RA.** Clinical aspects of three new progestogens: Desogestrel, gestodene and norgestimate. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(5): 1296-300.
 - 4- **Speroff L, De Chemey A.** Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1993; 81(6): 1034-47.
 - 5- **Godsland IF, Crook D, Simpson R et al.** The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Eng J Med* 1990; 323(20): 1375-81.
 - 6- **Runnebaum B, Rabe J.** New progestogens in oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(4): 1059-63.
 - 7- **Potts M.** Benefits and risks of oral contraceptives. Oral Contraception into the 1990's'de. Ed. Halbe HW, Rekers H. New Jersey, Parthenon, 1989; 11-20.
-

Geliş tarihi: 02.02.1996

Kabul tarihi: 18.07.1997

İletişim adresi:

Uz. Dr. E. Zeynep Tuzcular Vural
Emin Bey Sok. Badem Sitesi
A2 Blok Daire 1
Acıbadem 81020 İSTANBUL
Tel: (0216) 326 03 39