

HORMONAL KONTRASEPSİYON

Doç.Dr.Gül BAKTIR*

Hormonal kontrasepsiyon, halen doğum kontrolü amacıyla kullanılmakta olan metodlar arasında -sterilizasyondan sonra- en etkili olanıdır. (Tablo 1)

Çeyrek yüzyılı aşkın bir süredir yaygın bir şekilde uygulanmasına rağmen, çeşitli majör ve minör yan etkilere yol açması nedeniyle bazı durumlarda kullanımı kısıtlanabilmektedir. Hem bu nedenle, hem de intrauterin aletlerin kontrasepsiyonda giderek ağırlık kazanmaları gözönüne alınırsa, oral kontraseptiflerin uygulama şekilleri ile yarar-zarar dengelerinin yeniden gözden geçirilmesi kuşkusuz faydalı olacaktır.

En çok kullanılan ve en etkili hormonal kontraseptifler, bir östrojen ve bir projestin içeren kombine preparatlardır. Kontrasepsiyonda tam güvenlik ve iyi bir siklus kontrolü sağlayan bu uygulama şeklinde, menstruasyonun başlamasından 5 gün sonra, yani siklusun 5. gününde ilaç alınımına başlanarak 21 gün devam edilir. 7 günlük bir aradan sonra yine 21 gün süreyle her gün tek doz alınarak uygulama sürdürülür. 28 hap içeren kombinasyon preparatları da mevcuttur, ancak bunlarda son 7 hap ya plasebodur, ya da demir tuzu içerir.

Kombinasyon preparatlarında genellikle östrojen olarak etinilöstradiol ve ya mestranol, progestin olarak da norgestrel, levonorgestrel, noretisteron

*İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

(noretindron) etinodiol veya linestrenol gibi hormonlar bulunmaktadır. Kombine preparatların bileşimine giren ve oldukça yeni bir sentetik projestin olan dezogestrel'in diğer sentetik projestinden daha düşük androjenik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Östrojen dozu, istenmeyen etkilerin ortaya çıkma sıklığı bakımından önemlidir ve genellikle 20-50 mikrogr. arasında değişir, ancak 20 mikrogr.'ın altındaki dozlar, önemli ölçüde etki kaybına yol açmaktadır.

Karaciğer enzimlerini stimüle eden ilaçları (örneğin antiepileptikler, rifampisin, barbitüratlar v.b.) kullananlara 35 mikrogr. veya daha yüksek dozda östrojen içeren oral kontraseptiflerin verilmesi tavsiye edilmektedir.

Çok fazla kombine preparatlar, nisbeten yeni geliştirilmiş bir uygulama şeklidir ve iki veya üç farklı doz düzeyinde hormon içerirler. Örneğin iki fazlı preparatlarda östrojen dozu sabit, ancak projestin dozu ilk 10 hafta düşük son 11 hafta ise daha yüksektir. Üç fazlı preparatlarda ya östrojen dozu sabittir projestin dozu giderek artar, ya da östrojen dozu da değişir. Siklusun birinci gününden başlayarak alınmaları önerilen bu preparatlarda drajeler numaralandırılmış ve değişik renklerde.

Türkiye'de mevcut kombine preparatlar:

Anovlar (Schering) : Etinil östradiol 50 mikrogr.+ Noretisteron asetat 4.00 mg

Desolett (Organon): Etinil östradiol 30 mikrogr.+ Desogestrel 0.15 mg.

Eugynon (Schering): Etinil östradiol 50 mikrogr.+ Norgestrel 0.50 mg

Lo-Ovral (Wyeth): Etinil östradiol 30 mikrogr. + Levonorgestrel 0.15 mg

Lyndiol (Organon): Etinil östradiol 50 mikrogr.+ Linestrenol 2.50 mg

Microgynon (Schering): Etinil östradiol 30 mikrogr.+ Levonorgestrel 0.15 mg.

Ovral (Wyeth): Etinil östradiol 50 mikrogr.+ Levonorgestrel 0.25 mg.

Ovulen (Ali Raif) : Etinil östradiol 50 mikrogr.+ Etinadiol diasetat 1.00 mg

Türkiye'de mevcut çok fazlı kombine preparatlar:

Triquilar (Schering) ve Trinordiol (Wyeth)

1- 6 draje: Etinil östradiol 30 mikrogr.+ Levonorgestrel 50 mikrogr.

2- 5 draje: Etinil östradiol 40 mikrogr.+ Levonorgestrel 75 mikrogr.

3- 10 draje: Etinil östradiol 30 mikrogr.+ Levonorgestrel 125 mikrogr.

Sequential (ardışık) uygulama'da etkinlik %98-99'dur. Yalnızca östrojen içeren tabletlerin 14-16 gün süreyle her gün tek doz halinde verilmesini takiben 5-6 gün süreyle bir östrojen-projestin kombinasyonu uygulanır. Östrojene bağlı olarak endometriümda tümör oluşması insidansını artırdığı yönündeki çalışmalardan sonra, ABD başta olmak üzere birçok ülkede kullanımları yasaklanmıştır, ülkemizde de kullanılmamaktadır.

Yalnız projestin içeren preparatlar : (Minihap ve parenteral uygulama):

Kombinasyon preparatlarından daha az etkili (%97-98) olmakla birlikte östrojenin kontrendike olduğu durumlarda kullanılırlar. Oral yolla her gün tek doz halinde veya 12-16 haftada bir i.m. enjeksiyon yoluyla uygulanabilirler. Oral preparatlar siklusun 1. gününden başlayarak her gün aynı saatte, ara vermeden alınmalıdırlar. Günlük ilaç alım zamanında 3 saatten fazla bir gecikme olursa, kontraseptif etkinlikte önemli bir düşüş görülebilir. Oral yolla kullanılan preparatlar projestin olarak genellikle etinodiol diasetat (500 mikrogr.), noretisteron (noretindron) (350 mikrogr.), norgestrel (75 mikrogr.) veya linestrenol (500 mikrogr.), i.m. olarak uygulananlar ise medroksiprojesteron (150 mg) veya noretindron içerirler.

Intramüsküler yolla kullanılan projestinler kısa süreli (örneğin 3 aylık) kontrasepsiyon sağlarlar, yani her üç ayda bir uygulama tekrarlanmak zorundadır. oral veya i.m. yolla uygulanan, yalnız projestin içeren bu preparatlar kadınlar tarafından fazla tercih edilmemektedir, çünkü istenmeyen gebelik oranı kombine preparatlarda olduğundan daha yüksektir ve menstrüel siklus ile kanama süresinde düzensizlikler meydana gelmektedir.

Oral uygulama şeklinin avantajı, laktasyon suprese edilmediği için bebeğini emziren kadınlarda kullanılabilmesidir. İ.M. uygulama şeklinin buna ilave olarak her gün hap alınmasına gerek göstermemesi gibi bir avantajı vardır.

Türkiye'de mevcut oral progestin (minihap) preparatı:

Femulen (Ali Raif): Etinodiol diasetat (500 mikrogr.)

Projestinlerin deri altında implante edilmek üzere hazırlanmış preparatları 1-3-5 yıllık korunma sağlamaktadır.

Norplant implantları: Etki süresi 5 yıl olan ve herbiri 36 mg levonorgestrel içeren kibrit çöpü büyüklüğündeki 6 kapsülün lokal anestezi ile üst kol veya kalçaya (cilt altına) implantasyonu ile yapılan bu uygulama şeklinde kapsüller "Non-Biodegradabl" olduklarından 5 yılın sonunda değiştirilmelidir.

Norplant-2-İmplantları: Her biri 70 mg levonorgestrel içeren iki

kapsülden oluşur ve 3 yıllık bir korunma sağlar. Yukarıdaki gibi uygulanır.

Capronor İmplantları: Levonorgestrel (16 veya 26 mg) içeren "biodegradabl" kapsüller 3 yıllık bir korunma sağlarlar ve etki süreleri bitince çıkartılmalarına gerek kalmaz.

Noretindron Pelletleri: 12 ay süreyle etkili olan bu preparat her biri 35 mg noretindron içeren 4 biodegradabl pelletten oluşmaktadır.

Hormonal kontrasepsiyon amacıyla geliştirilmiş olan Enjektabl Noretindron Mikroküreleri'nin 3 ayda bir uygulaması önerilmektedir. 100 mg noretindron içeren preparat, günde 0.48 mg hormonun serbestlenmesini sağlamaktadır.

Etki süresi ortalama olarak 3 ay (1-6 ay) olan vajinal halkaların levonorgestrel veya progesteron içeren tipleri mevcuttur.

Postkoital kontrasepsiyon için ise, aşağıdaki alternatifler sayılabilir:

Genellikle ilk 24 saat içinde ilk dozun uygulanmasına takiben,

- Dietilstilbestrol, 5 gün süreyle, 2x25 mg/gün
- Etinil östradiol, 5 gün süreyle, 5 mg/gün
- Etinil östradiol 100 mikrogr.+ Levonorgestrel 0.50 mg (Örn. 2 adet oval tablet). İlk 72 saat içinde alınan bu ilk doz, 12 saat sonra tekrar edilir.

Postkoital kontrasepsiyon amacıyla kullanılan diğer yöntemler şunlardır:

- İlk 5 gün içinde bakırlı intrauterin araç,
- Projesteron antagonisti Mifepriston (RU 486): Gebeliğin ilk 5 haftasında menstrasyonu başlatmak amacıyla, midluteal dönemde p.o. 10 mg/kg dozda kullanılır. 72 saat içinde menstrasyon görülür.
- Endometrial kavitenin boşaltılması.

Hormonal Kontraseptiflerin Etki Mekanizması:

Menstrüel siklusun foliküler döneminde overde olgunlaşan Graaf folikülünden östradiol salgısı giderek artarak belirli bir kritik düzeyin üstüne çıkar. Siklusun ortalarında, ovülasyondan önceki birkaç gün içinde östradiol düzeyindeki artışa paralel olarak pozitif feed-back mekanizma devreye girerek hipotalamustan gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını artırır. Fakat farmakolojik (suprafizyolojik) dozlarda uygulanan östrojenler negatif feed-back yaparak GnRH salgılanmasını azaltırlar. Pozitif feed-back

mekanizma, GnRH salgılanmasını artırarak FSH ve LH'da ani bir yükselmeye yol açmak suretiyle ovülasyona neden olur. Negatif feed-back mekanizması ise (veya hormonal kontraseptiflerin kullanımı) ovülasyonu inhibe eder.

Hormonal kontraseptifler; aşağıdaki etkileri gösterirler:

-Ovülasyonun inhibisyonu:

Bu etkiden sorumlu hormon, östrojendir. Projestinler östrojenin inhibe edici etkisini artırır. Ovülasyonun inhibisyonu, hipotalamus ve hipofiz üzerindeki inhibitör etkiye bağlıdır.

* Östrojen ve projestin (Örn. Kombine oral kontraseptifler) hipotalamustan GnRh salgılanmasını azaltırlar.

* Özellikle 50 mikro-gr. veya daha yüksek dozda östrojen içeren hapları kullananlarda daha belirgin olmak üzere ön hipofiz üzerine direkt etkiyle FSH ve LH salgılanmasının önlendiği saptanmıştır.

Kombine preparatların ovülasyonu inhibe edici etkisi bazı testlerle kanıtlanabilir:

1- Pregnadiol atılımı: Normalde siklusun ortasında ovülasyon olup corpus luteum oluşmaya başladığında idrarla atılan günlük pregnadiol miktarı artar. Pregnadiol, progesteronun ana metaboliti olup, progesteron salgılanmasının bir göstergesidir. Kombine preparat kullananlarda ovülasyon inhibe edildiği için corpus luteum oluşmaz ve progesteron salgılanması artmaz. Bu nedenle de günlük pregnadiol atılımında herhangi bir artış görülmez.

2- Vücut sıcaklığı: Normalde ovülasyondan sonra 0.5 oC'lik bir artış gösteren vücut sıcaklığı, ovülasyonun inhibisyonu durumunda değişmez.

3- Eğrelti testi: Ovülasyon sırasında östrojenin etkisiyle bol ve sıvı kıvamında servikal mukus salgılanır. Bu salgı NaCl bakımından zengindir ve yayma preparatı kurutulup mikroskopta incelendiğinde NaCl kristalleri görülür. Oral kontraseptif kullananlarda ovülasyon inhibe edildiği ve bol miktarda salgı oluşmadığı için, eğrelti yaprağı şeklindeki bu kristaller görülmez.

- Servikal Mukus Salgısına Etki:

Siklusun ilk yarısında (foliküler dönemde) projestin içeren kombine preparatların veya sadece projestin içeren preparatların kullanılması, östrojenin servikal mukus salgısını artırıcı etkisini inhibe eder ve az miktarda, koyu

kıvamlı bir mukus salgılanır. Bu kıvamlı mukus, spermatozoitlerin geçişine ve hareketine engel olur. Spermatozoit geçişine elverişli olan mukus örneğine ilave edilen projestin de spermatozoitlerin motilitesini durdurabilir. Projestinlerin bu etkisine spermiosostatik etki denilir. Mini hap şeklinde, sadece projestin uygulanmasıyla sağlanan kontrasepsiyon bu etkiye bağlıdır. Kombine preparatlardaki projestin de aynı etkiyi gösterir.

- Endometrium Üzerine Etki:

Ovülasyondan sonra implantasyonun gerçekleşebilmesi için endometrium yüzeyinin ve fonksiyonlarının uygun olması diğer bir deyişle endometriumdaki salgı bezlerinin gelişmiş, stromanın kalınlaşmış ve damarların çoğalmış olması gerekir. Kısaca, blastositin implantasyonu ve beslenmesi için ortamın elverişli olması şarttır. Kombinasyon tipi preparatları kullananlarda projestin, östrojenin endometrium üzerindeki proliferasyon yapıcı etkisini az veya çok inhibe eder, endometriumda önemsiz derecede proliferasyon oluşur, salgı bezleri yeteri kadar gelişemez, stroma kalınlaşamaz, damarlar çoğalamaz. Buna ilave olarak, bu hafif proliferasyondan sonra luteal dönem oluşmaz. Tek başına uzun süre östrojen kullanılması endometrium kanseri insidansını artırdığı halde kombine preparatlar insidansı azaltır.

Uzun süreli projestin kullanımı endometriumda atrofiye neden olur. Bu nednle projestinli rahim içi araçlar daha az menstrüel kanama ve dismenoreye yol açarlar. Kombine preparatlarda olduğu gibi, postkoital kontrasepsiyon amacıyla kullanılan preparatlar da endometriumu implantasyon için elverişsiz hale getirir. Siklus ortasında korunmasız cinsel ilişkiden 1-3 gün sonra uygulanan, sadece östrojen içeren veya östrojen-projestin kombinasyonu preparatlar endometriumun normal gelişmesini bozarlar.

- Fallop Tüpleri Üzerine Etki:

Projestinler fallop tüplerinin motilitesini azaltırlar. Spermatozoitlerin ovuma ulaştırılmasında, ovumun döllenesinde ve döllenen ovumun uterusu inmesinde fallop tüplerinin motilitesi önemlidir. Kombine haplarla kontrasepsiyonda motilite bozulmasının oynadığı rol tartışmalıdır. Mini haplarda da bu etkinin kontrasepsiyona yardımcı olması muhtemeldir.

-Luteoliz:

Gebeliğin oluşması için corpus luteumun devamı şarttır. Kombine haplar, ya da sadece projestin uygulaması, nadiren ovülasyon olmuşsa bile, C.luteum fonksiyonlarını bozar. Sadece östrojen uygulanması (örn.postkoital kontraseptif olarak) luteolize yol açar.

Özetlenecek olursa, östrojen ve projestin aşağıdaki etkilere yol açarlar.

Östrojen Komponentine Ait Etkiler:

- 1- FSH ve LH süpresyonu- Ovülasyonun inhibisyonu
- 2- İmplantasyonun inhibisyonu-Endometrium üzerine etki
- 3- Ovum transportunun hızlanması
- 4- Luteoliz

Projestin Komponentine Ait Etkiler:

- 1- Spermiyostatik etki
- 2- Spermlerin ovumu penetrasyonunun önlenmesi
- 3- Ovum transportunun yavaşlaması
- 4- İmplantasyonun inhibisyonu
- 5- Siklusun ortasında FHS ve LH artışının değişmesiyle ovülasyonun inhibisyonu.

Hormonal kontraseptiflerin jenital organlar üzerine olan diğer etkileri şunlardır:

- Overlerde inaktivasyon sonucu overler küçülür ve folikül gelişmesi en düşük düzeyde kalır.
- Bazal östrojen salgısı azalır, siklik yükselmeler görülmez, siklusun 2. yarısında projestin salgısı artmaz.
- Kombinasyon tipindeki preparatlar over kanserine karşı koruyucu etki gösterir.
- Primer dismenoreyi düzeltirler.
- Uterustan kan kaybını azalttıkları için demir eksikliğine bağlı anemiyi düzeltirler.
- Kombine preparatlar vejina epitel hücrelerinin keratinizasyonunu inhi-
be ederler. Bunun sonucunda mukoza atrofik ve kuru kalır. Bu durum, post-
menopozal dönemdekine benzer şekilde, vajinit oluşma riskini artırabilir.
- Östrojen ve projestin göğüslerde büyüme yapar. Selim meme kanseri
insidansını azaltırlar. Buna karşın uzun süreli uygulama, servikte hiperplazi
ve polip oluşma riskini artırabilir.

Hormonal kontraseptif olarak kullanılan kombinasyon tipindeki prepa-

ratların, uzun süreli kullanımları sırasında ortaya çıkabilen ve bazıları tartışmalı olan istenmeyen yan etkileri yanında bir çok olumlu etkileri de vardır:

- Kombine preparatlar, siklusla ilgili ağrı, kanama miktarı, adet uzunluğu, fonksiyonel over kisti insidansı gibi sorunları azaltırlar.

- Demir eksikliğine bağlı anemiyi azaltırlar.

- Premenstrüel gerginlik, depresyon ve anksiyete gibi psişik bozuklukları azaltırlar.

- Akut pelvik enflamatuvar hastamlığa karşı korunma sağlarlar.

Bu etki, muhtemelen kaybedilen total kan miktarındaki ve servikal mukus salgısındaki azalmaya bağlıdır. İlaç etkisiyle menstrüel kanamanın azalması, kanın pelvik enfeksiyonun gelişmesinde bir "kültür vasatı" gibi rol oynamasını, servikal mukusun azalması da patojen etkenlerin vajinaldan uterus boşluğuna geçmesini engelleyebilir. Enfeksiyonun önlenmesinde etkili olan diğer faktörler, servikal kanal dilatasyonunun ve uterus kontraksiyonlarının azaltılarak uterus kavitesindeki enfeksiyonun fallop tüplerine geçişinin zorlaştırılmasıdır. Ancak oral kontraseptifler bu hastalığın bütün türlerine karşı koruyucu etkinlik göstermezler. (Örneğin Klamidia trakomatis kaynaklı serviks enfeksiyonları).

- Over ve Endometrium tümörlerine karşı koruyucu etkinlik sağlarlar.

En az 1 yıllık kullanımdan sonra ortaya çıkan koruyucu etki, hapların bırakılmasından sonra uzun süre (yaklaşık 15 yıl) devam eder. Risk %50 oranında azalmaktadır.

- Tekrarlayıcı over kistlerinin görülme sıklığı, oral kontraseptif kullananlarda %90 oranında azalmaktadır. Bu etki, ovülasyonun inhibisyonuna bağlıdır.

- Ektopik gebelik, ovülasyonun inhibisyonu sonucu önlenir.

- Kanserojen olmayan meme kistleri ve fibroadenomları kombine preparatları kullanan kadınlarda daha az görülmektedir. Ancak "duktal atipi" denilen ve premalign olduğu bildirilen iyi huylu meme lezyonlarına karşı koruyucu etkileri yoktur.

Diğer avantajları: Oral kontraseptifler akneyi düzeltirler. Kilo artışına ve göğüslerde dolgunluğa yol açmaları ise bazı kadınlar tarafından avantaj kabul edilen olumlu etkilerdir. Gebelik korkusunun azalması sonucu cinsel ilişkiden alınan zevkin artması ve fazla hap alınarak menstruasyonun ertelenmesi, bu preparatları kullanan kadınların bildirdikleri olumlu etkiler-

dendir.

- 21 haplık 4 kutudaki 84 hapın aralıksız verilmesiyle hijyenik problemleri olan (örn.geri zekalı) kadınlarda menstruasyonun 3 ayda bir olması sağlanabilir.

- Östrojen yetersizliğine bağlı semptomlar oral kontraseptiflerle giderilebilirse de 40 yaşın üzerindeki kadınlarda ciddi komplikasyon görülme insidansı daha fazladır.

- Oral kontraseptifler fertilitede herhangi bir bozukluğa neden olmazlar. Ancak hapın bırakılmasından sonra gebe kalma süresi, diğer metodlara göre biraz daha uzundur.

Kombine preparatların olumsuz yan etkileri:

Bir östrojen ve bir projestin içeren kombine preparatlarla yapılan uygulamada iki hormonun suprafizyolojik (farmakolojik) dozlarda uzun süreyle kullanımının bir çok yan etkiye yol açması doğaldır. Sadece projestinle yapılan kontrasepsiyonda ortaya çıkan yan etkiler, projestin-benzeri etkiler yanında, sentetik projestinlerin androjenik (antiöstrojenik) etkileri ile de ilgilidir:

Ciddi sorun oluşturulabilecek yan etkiler kardiovasküler sistemle ilgili olanlardır. Bununla birlikte oral kontraseptiflerin yol açtığı morbidite ve mortalite, doğal gebelik ve doğum sırasında görülenden daha yüksek değildir.

1- Siklusla ilgili istenmeyen etkiler: Hap alınmayan 7 gün içinde görülen kanama miktarı doğal sıklusa oranla daha azdır. Östrojen dozunun düşüklüğü ve projestin dozunun yüksekliğine bağlı olarak siklusun başında veya ortasında âra kanaması görülebilir.

Bu duruma medroksiprojestron ve projestin içeren kombinasyonlarda daha sık rastlanır. Östrojen dozunun yüksek ve/veya projestin dozunun düşük olması ise siklusun ortasına doğru ortaya çıkan, geç ara kanamasına yol açabilir. Bu durumda menstrüel kanamanın fazlalığından şikayet edilebilir. Bu belirtiler, hormon komponentlerinin dozlarının ayarlanmasıyla, yani uygun dozlarda östrojen ve projestin içeren bir preparatın seçilmesiyle giderilebilir.

2- Göğüslerde duyarlık ve dolgunluk: Östrojene bağlı bir yan etkidir ve özellikle yüksek dozda östrojen içeren preparatları kullananlarda daha sık görülür.

3- Laktasyon Üzerine Etkisi:

Laktasyon süresince genellikle kontraseptif metod olarak oral kontraseptifler kullanılmaktadır. Bu nedenle sütteki hormon düzeyleri ve oral kontraseptiflerin laktasyon üzerine olan etkileri dikkatle incelenmiştir.

Projestin ve östrojenler sütle itrah edilirler ve plazmadaki steroid konsantrasyonu ile sütteki steroid konsantrasyonu arasında belli bir bağıntı vardır. Plazma/süt konsantrasyonu oranı maddeye göre değişir. Bunun nedeni proteinlere bağlanma oranlarındaki farklılıklardır. Sütteki yağ miktarı, projestinler için önem taşır. 600 ml süte geçen steroid miktarı, alınan dozun %0.1 veya daha azıdır. Yeni doğmuşlarda ilaçların plazma proteinlerine bağlanma oranları düşüktür ve çeşitli maddelerin metabolizma hızları da bu nedenle artmıştır. Karaciğerin ilaçları konjüge etme kapasitesi daha azdır ve glomerüler filtrasyon hızı ile tübüler sekresyon kapasitesi henüz gelişmemiştir. Ancak çeşitli araştırmalarda, laktasyon sırasında oral kontraseptif kullanımının bebeklerde istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olmadığı bildirilmiştir. Buna karşın laktasyon sırasında annesi oral kontraseptif kullanmış olan bebeklerde ender olarak jinekomasti olgularına rastlanmıştır.

Doğumdan hemen sonra oral kontraseptif uygulanmasına başlanan kadınlarda laktasyon inhibe edilir. Ancak laktasyon başladıktan sonra uygulama yapılırsa böyle bir durum görülmeyebilir. Oral kontraseptiflerdeki her iki komponentin de laktasyonu inhibe edici özelliği vardır. Linestrenol içeren preparatlarla sadece projestin içeren hapları kullanma önerilmektedir.

4- Sinir Sistemi Üzerine Etkileri ve Psikik Yan Etkileri:

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda en sık görülen şikayetler migren ve baş ağrısıdır. Daha önce bu semptomlardan şikayetçi olanlarda da belirtileri artırıp sıklaştırdığı bildirilmiştir. Bu yan etkiler %0.2-60 arasında görülmektedir.

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda depresyon, libido kaybı gibi şikayetlerin yaşa bağlı olarak arttığı, ev kadınlarında çalışanlardan daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir. Hormonal kontraseptif kullananların %25 - 60 'ında reversibl EEG değişmelerine rastlanmış, bazı epileptiklerde hastalığı ağırlaştırdığı görülmüştür. Ayrıca antiepileptik ilaçlarla oral kontraseptifler arasında etkileşim meydana geldiğinden bu ilaçlar epileptik kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Baş ağrısı ve geçici iskemiyle birlikte görme ile ilgili şikayetler ortaya çıkabilir. Nadiren optik sinirin enflamasyonuna bağlı olarak diplopi, gözlerde ağrı ve şişkinlik görülebilir. Retinal damarlarda tromboz riski arta-

bilir, kornea ödemi ve kontakt lens kullananlarda rahatsızlıklar görülebilir. Bu istenmeyen etkilerin, düşük doz östrojen içeren preparatların kullanılmasıyla önlenebileceği bildirilmektedir. Oral kontraseptiflerin glokom insidansını artırdıkları yönünde herhangi bir kanıt yoktur.

5- Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi:

Projestinin neden olduğu iştah artmasına bağlı olarak ,vücut ağırlığında bir artış görülür. Tuz ve su tutulması da etkileyici bir faktör olabilir. İştah artması, dolayısıyla şişmanlama, oral kontraseptif kullanımının kesilmesine neden olan yan etkilerin başında gelmektedir.

6- Tiroid Üzerine Etkisi:

Oral kontraseptifler plazma proteinine bağlı iyodür ve tiroksini artırıp, resin T3 uptake'ini azaltırlar. Radyoaktif iyodürün tiroid tarafından tutulması genellikle normaldir, fakat total radyoaktif iyodür tutulması azalabilir. Prospektif bir çalışmada, oral kontraseptiflerin tiroid hastalığından koruyucu bir rol oynadığı ve bu etkinin otoimmün süreçlerin önlenmesi veya yavaşlatılmasıyla ilgili olduğu sonucuna varılmıştır.

7- Hematolojik Etkiler:

Oral kontraseptifler, serum proteinlerinin bağlayıcı kapasitelerini değiştirerek tiroksin, kortizol, serum demiri gibi çeşitli maddelerin düzeylerini ve serum demirini bağlama kapasitesini artırırılar. Oral kontraseptif kullanmayanlarla karşılaştırıldığında hemoglobinin, hematokrit ve eritrosit sayısının azaldığı görülür.

8- Deri ile İlgili Yan Etkiler:

Oral kontraseptif kullanımı, deride çeşitli tipte reaksiyonlara yol açabilir. İnsidans %5'tir. Chloasma (=melasma= deride kahverengi lekeler), akne, sebore, hirsutizm, pruritus, herpes gestationis, vulva ve vajinada Candida enfeksiyonları, lupus erythematoses, porphiria cutanea tarda ve ürtiker gibi allerjik reaksiyonlar görülmüştür.

Östrojenler, projestojenler veya bunların kombinasyonlarının kullanımı ile eryhema nodosum arasında bir bağıntı olduğu sanılmaktadır. İki hormonun da bu duruma doğrudan doğruya sebep olmadığı, ancak diğer antijenler tarafından oluşturulması için ortam hazırladığı bildirilmektedir.

Oral kontraseptif kullanımı sırasında ve kesilmesinden sonra alopesi görülmüştür. Bu belirtiler dışında çok ender olarak condyloma acuminata'da artma, güneşe maruz kalan bölgelerde pigmentasyonun artması ve ışığa karşı duyarlık gibi istenmeyen etkiler de bildirilmiştir.

9- Karaciğer Üzerine Etkisi:

Oral kontraseptifler, bromsulfoftalein (BSP) retansiyonu ve serum transaminazlarının geçici olarak yükselmesiyle kendini belli eden hafif bir hepatoselüler harabiyete yol açabilirler. Yüksek dozda östrojen içeren preparatlar sarılığa neden olabilir. Ancak sadece projestin içeren preparatları kullananlarda da aynı etkiye rastlanmıştır. Bunun nedeni, projestinlerin invivo olarak östrojenlere dönüşmeleri olabilir.

Genellikle intrahepatik kolestaza bağlı olan sarılık, ilaç kullanımının ilk ayı içinde başlar, ancak ilacın kesilmesiyle kalıcı bir harabiyet bırakmaksızın kaybolur. Reaksiyonun oluşmasında genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Oral kontraseptiflerin safra taşları oluşumunu östrojen dozuna bağlı olarak artırdığı bildirilmiştir. Safra taşı oluşumunun, safra asitleri veya fosfolipidlerin sekresyonunun azalmasına, ve/veya kolesterol sekresyonunun artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

10- Pıhtılaşma Üzerine Etkisi ve Tromboembolizm:

Oral kontraseptif kullanımının pıhtılaşmayı hızlandırdığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Pıhtılaşmada belli bir dereceye kadar görülen artış, ilaç kesildikten birkaç ay sonra eski haline döner. Bu yan etkinin östrojen dozuna ve zamana bağlı olduğu sanılmaktaysa da 30 ve 50 mikro-gr. östrojen içeren preparatlar arasında bir fark saptanamamıştır. Bütün östrojenlerin fibrinolitik sistem üzerindeki etkileri de aynı değildir, örneğin 17 Beta-östradiol'un fibrinolitik sisteme etkisi etinil östradiol kadar kuvvetli değildir. Pıhtılaşmanın hızlanması tromboembolizm riskini artırır.

Oral kontraseptif kullananlarda tromboembolizm riski ilk defa 1967'de British Medical Research Council tarafından bildirilmiştir. Daha sonra İngiltere ve A.B.D.'nde yapılan çalışmalarda, oral kontraseptif kullanan kadınlarda derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral tromboz ve myokard enfarktüsü riski, kullanmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Kan grubu "0" olan kadınlarda tromboembolizm daha az görülmekte, ancak artan östrojen dozuyla (>75mikro-gr.) insidans artmaktadır. Tromboembolizmden östrojenin sorumlu olduğu gösteren bir çalışmaya göre kardiovasküler hastalıkların tedavisinde veya prostat kanserinde erkeklere verilen östrojen tek başına tromboembolizme neden olmaktadır.

Kombine oral kontraseptif kullananlarda ortaya çıkan damar bozukluklarında sadece östrojenler ve onların yol açtığı tromboembolik olaylar değil, fakat projestinler ve arterlerde neden oldukları aterosklerotik değişiklikler de rol oynar. Bu değişiklikler, sentetik projestinlerin plazmadaki antiaterojenik lipoprotein fraksiyonu olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini düşürmelerine bağlıdır. Bu nedenle kombine preparatlarda sadece östrojenin

değil, projestinin de minimum dozda olması üzerinde son zamanlarda önemle durulmaktadır. Multifazik hapların geliştirilmesinin ana nedenlerinden biri, projestinden duyulan kaygıdır. Buna karşın sadece projestinin yapılan kontrasepsiyonda trombo embolizm riskinin artmadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Yine de, ameliyat sonrası ven trombozu riskini azaltmak için cerrahi girişimlerden 3-4 hafta önce oral kontraseptiflerin kesilmesi önerilmektedir.

11- Lipid ve Karbohidrat Metabolizması:

Çeşitli araştırmalar, oral kontraseptif kullanımından sonra trigliserid ve kolesterol düzeylerinde yükselme olduğunu göstermektedir. Bu artış her üç lipid fraksiyonunda da görülmektedir (çok düşük dansiteli (VLDL), düşük dansiteli (LDL) ve yüksek dansiteli (HDL) lipoproteinler). Oral kontraseptiflerin düşük dozlarda kullanılmalarıyla birlikte bu yan etkiyle ilgili raporlar da azalmıştır. Düşük dozda östrojen içeren üç kombine preparatın kullanıldığı bir çalışmada ise HDL-fraksiyonunun düştüğü görülmüştür. HDL-fraksiyonunun arterioskleroza karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülürse, bu durum, istenmeyen bir etki olarak karışımıza çıkar. HDL - fraksiyonunda görülen bu düşmenin nedeni, preparattaki androjen etkili yüksek dozdaki projestinin östrojeni antagone etmesidir.

Projestinler HDL düzeyini düşürürken LDL'i artırırlar, dolayısıyla ateroskleroz oluşmasında önemli olan HDL/LDL oranı düşer. Ancak levonorjestrel içeren trifazik preparatlar dahil, düşük dozda östrojen ve projestimli haplarda lipoprotein düzeylerine herhangi bir etki görülmemiştir. Norjestrel içerenlerde ise HDL'de düşme görülmektedir.

Maymunlarda yapılan bir çalışmada, yüksek dozda norjestrel+ etinil östrodiol içeren hapların HDL düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda aterojenik diyetle beslenen bu hayvanlardaki ateroskleroz derecesi, kontrollerden daha düşük bulunmuştur. Sadece levonorjestrel verilen grupta da HDL düşmüş, fakat ateroskleroz derecesi, kombine preparat verilenlerden daha yüksek bulunmuştur. Bu da östrojenin aterosklerozla karşı koruyucu bir etkisinin bulunduğuna işaret etmektedir.

Özetlemek gerekirse östrojenler HDL düzeyini artırır, LDL'yi düşürür (olumlu etki), projestinler ise HDL 'yi düşürür, LDL'yi artırır (olumsuz etki).

Karbohidrat metabolizmasıyla ilgili olarak diabetojenik bir etki ileri sürülmüşse de, diğer çalışmalar bunu destekler nitelikte değildir. Yine de diabetes mellitus'lu hastaların sadece projestinin içeren preparatları, ya da başka kontraseptif metodları kullanmaları önerilmektedir.

Östrojen komponentinin anti-insülin etkisi nedeniyle oral kontraseptifler

glukoza karşı toleransı azaltabilirler, ancak normal şahıslarda açlık kan şekeri üzerine etkileri yoktur. Projestine bağlı olarak oral kontraseptif kullananların %4-16'sında glukoza tolerans azalmaktadır. Bazı çalışmalar ise düşük dozda projestin içeren hapları kullananlarda glukoz yüklemesini takiben glukoz, insülin ve glukagon düzeylerinde değişme olmadığını vurgulamaktadır. Norjestrel içeren multifazik preparatların glukoza toleransı azalttığı, fakat noretindron'un böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Dolayısıyla özellikle diabeti olan (veya ailesinde diabetli kişiler olan) kadınların noretindron içeren preparatları kullanmaları, ayrıca periodik olarak glukoz tolerans testleri yaptırılmaları önerilmektedir.

12- Hipertansiyon:

oral kontraseptif kullanan kadınların yaklaşık %5'inde kan basıncında genellikle bir yükselme görülür, ancak bu durum her zaman "hipertansiyon" olarak nitelendirilmez. Kan basıncındaki bu yükselme ilacın kullanımı sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve kullanıldığı sürece devam eder. Hipertansiyona neden olabilecek çeşitli hipotezler ortaya atılmış ve oral kontraseptiflerin renin-anjiyotensin sistemi üzerine etkili oldukları gösterilmiştir. Renin sistemindeki değişikliklere yol açan en önemli faktör östrojen komponentidir. Günümüzde kullanılan, düşük dozda östrojen içeren kontraseptiflerde bile bu istenmeyen etki görülmektedir. Royal College of General Practitioners tarafından yapılan bir çalışmada, 50 mikro-gr. etinil östradiol ve 1,3 veya 4 mg noretisteron asetat içeren kombine preparatlarla hipertansiyon görülme sıklığının, artan projestin dozuyla azaldığı bildirilmiştir. Hipertansiyon, ilacın kesilmesinden üç ay sonraya kadar devam etmekte, ancak kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek fonksiyon bozuklukları gibi uzun sürede ortaya çıkan etkilere yol açıp açmadığı bilinmemektedir.

Bugüne kadar elde edilen tecrübelerle dayanarak, oral kontraseptif kullanımına başlamadan önce ve başladıktan birkaç ay sonra kan basıncının ölçülmesi, bundan sonra her yıl en az bir defa kontrol edilmesi önerilmektedir.

13- Neoplastik Etkiler (Kanserojen etki):

a- Meme Kanseri:

Uzun yıllar oral kontraseptif kullanan 45 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskinin kullanmayanlardan daha yüksek olduğunu bildiren sadece bir çalışma vardır. 1979-1988 yılları arasında yapılan diğer araştırmalarda, 25-39 yaşlarındaki oral kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin artmadığı bulunmuştur. Değişik risk gruplarına dahil kadınlarda bile meme kanseri riskinde bir artış saptanamamıştır.

b- Servikal Kanseri:

Oral kontraseptif kullananlarda serviks displazisi, epidermoid karsinom ve adenokarsinom insidansında artış görülmektedir.(Hapları 8 yıldan uzun süre kullananlarda artış servikal kanser riski kontrol grubunun 2.5 mislidir.) Ancak kadının yaşı, ilk cinsel ilişki, cinsel ilişkide bulunulan kişi sayısı, sitolojik muayene (hap kullananlarda daha sık), spermisid veya diafragma kullanma gibi çeşitli ilaç-dışı faktörler de sonuçları etkileyebilmektedir.

Bu faktörlerle ilgili istatistiki düzeltmelerin yapıldığı üç yeni çalışma, 5 yıldan fazla oral kontraseptif kullananlarda da riskin arttığını göstermektedir. Sigara kullanma gibi risk faktörlerinin elimine edildiği diğer bir çalışmada ise servikal kanser ile hap kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte oral kontraseptif kullanımı 4 yılı geçenlerde düzenli olarak (örn.yılda bir defa) sitolojik muayene yapılmalıdır.

c- Endometrium Kanseri:

Bu konuda yayınlanan 11 çalışmanın 9'u oral kontraseptiflerin endometrium kanserine karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmektedir. A.B.D.'nde yaşayan kadınlarda en yaygın kanser türü olan endometrium kanseri riski, hapları 1 yıl süreyle kullananlarda yarı yarıya azalmaktadır. Koruyucu etki hapların bırakılmasından 15 yıl sonrasına kadar devam etmektedir. En yüksek koruyucu etki, hiç çocuk doğurmamış kadınlarda görülmektedir.

d- Over Kanseri:

Over kanserinin en yaygın şekli olan epitelyal over kanseri riskini oral kontraseptifler azalmaktadır. Kullanım süresiyle doğru orantılı bir şekilde risk azalır, relatif risk 0.6'dır. 6 aylık kullanma süresi bile olasılığı azaltır. Koruyucu etki, haplar kesildikten sonra 15 yıl devam eder, az çocuk doğurmuş kadınlarda daha yüksektir.

e- Karaciğer edenomu ve kanseri:

Nadiren de olsa, uzun süreyle oral kontraseptif kullanımı, hepatoselüler adenoma yol açabilmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada hap kullananlarda karaciğer kanseri riskinde artış görülmüştür, ancak bu çalışmadaki hasta sayısı azdır ve sonuçları etkileyebilecek çeşitli faktörler elimine edilememiştir. A.B.D.'nde ise son 25 yıl içinde oral kontraseptif kullanmış olan milyonlarca kadın arasında, karaciğer kanserinden ölenlerin oranında bir değişme olmamıştır.

DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

Kısaca belirtilen istenmeyen etkiler, incelenen popülasyon ve ilaç tipine göre farklılıklar göstermekte, bazı çalışmalar ise bugün kullanılmakta olan östrojen dozlarından yüksek dozlara dayanmaktadır.

Genel olarak bakıldığında migren ve baş ağrısı, vücut ağırlığındaki artış, bulantı ve kusma, memelerde dolgunluk hissi, libido kaybı en sık görülen istenmeyen etkiler arasında sayılabilir. Buna karşın ciddi komplikasyonlara ender olarak rastlanmaktadır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları (astım bronşiyal, ekzema, deri döküntüleri, ışığa karşı duyarlılık, vazomotor rinit v.b.) olarak bildirilen olgu sayısı azdır, ayrıca bu reaksiyonların oluşmasına hormonal maddelerin mi, yakso tabletlerdeki katkı maddelerinin mi neden olduğu henüz kesinlikle bilinmemektedir. Oral kontraseptif kullanımı sonucu ortaya çıktığı iddia edilen tümör yapıcı etkilerin çoğu henüz tartışmalıdır, ancak servikal kanser riskine dikkat edilmelidir.

Bazı çalışmalar, kardiyovasküler hastalık insidansının preparattaki projestin dozuyla doğru orantılı olarak arttığını gösteriyorsa da, bu çalışmalarda randomizasyon yapılmamış olduğu ve yüksek doz projestin içeren hapları kullananların daha yaşlı kadınlar olduğu görülmektedir. Diğer taraftan myokard infarktüsü dahil, kardiyovasküler hastalık görülme sıklığının artmasından sorumlu olan esas faktörün ateroskleroz değil, tromboz olduğu bildirilmiştir. Bugüne kadar oral kontraseptif kullanımının ateroskleroz oluşumunu hızlandırdığını kanıtlayan herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. 1970'lerin sonuna doğru bildirilen myokard infarktüsü riski, yüksek dozda östrojen içeren preparatlarla ilgilidir. 1970-1980 arasında yapılan bu çalışmalara dayanılarak, 35 yaşın üzerindeki kadınların oral kontraseptif kullanmamaları önerilmekteydi. Yeni araştırmalara göre, 50 mikro-gr.'dan düşük dozda östrojen içeren hapların 45 yaşına kadar kullanılmasının, sigara içmeyenlerde ve başka bir risk grubuna dahil olmayanlarda ciddi kardiyovasküler hastalığa yol açmadığı açıktır. Ancak sigara içen 35 yaşını geçmiş kadınların ve kardiyovasküler sistemi etkileyen herhangi bir hastalığı olanların oral kontraseptif kullanmaları sakıncalıdır.

Tromboembolik bozukluklarla ilgili rahatsızlıklar geçirmiş olanlarda, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, meme kanseri veya östrojene bağlı neoplazma mevcudiyetinde veya şüphesinde, teşhis konulamamış genital kanaması olanlarda oral kontraseptifler kesinlikle kontrendike olduğundan, bu şahıslarda diğer kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.

Kontrasepsiyonun çeşitli alternatif yolları vardır, ancak bu yollardan hiçbiri oral kontraseptif kullanımı kadar etkili değildir. Yine de her kadının ayrı ayrı değerlendirilerek oral kontraseptiflere ne derece gerek duyduğu belirlenmelidir. Mevcut bir hastalığa bağlı olarak hamileliğin kesinlikle isten-

mediği, kontrendike olduğu durumlarda, oral kontraseptiflerin kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek istenmeyen etkiler önemini kaybetmemektedir.

Hormonal kontrasepsiyon ile ilgili bir yarar-zarar değerlendirilmesi yapıldığında, kontraseptif etkinliğin istenmeyen yan etkileri fazlasıyla dengelediği ve böylece oral kontraseptiflerin yaygın olarak kullanımını haklı çıkardığı söylenebilir. Aynı nedenle oral kontraseptifler, etkili bir aile planlaması organizasyonunda vazgeçilmez yöntem olarak kalmaya devam edecektir.

TABLO 1

Değişik Kontraseptif Metotlarda Başarısızlık Oranı:

Metod	Başarısızlık Oranı (100 kadın-yıl *başına)
Sterilizasyon:	
Erkek	0.02
Kadın	0.13
Hormonal kontraseptifler	
<50 mg östrojen	0.27
50 mg östrojen	0.16
>50 mg östrojen	0.32
Yalnız projestin	1.2
Intrauterin (Rahim İçi) araçlar	1,3-1,5
Diafram	1,9
Kondom (Prezervatif)	3.6
Koitus (interruptus (geri çekme))	6.7
Spermisid	11.9
Ritm	15,5

* Kadın-yıl birimi, kontraseptif metodu kullanan kadınların tümünde bu metodu kullandıkları sürelerin yıl olarak toplamı üzerinden yapılan bir değerlendirme. Örn. 100 kadın-yıl, metodu birer yıl süreyle kullanan 1000 kadını veya beşer yıl süreyle kullanan 200 kadını ifade eder.