

Oral Kontraseptif Kullanımı-Tromboembolizm Riski

Günümüzde etkin doğum kontrol yöntemlerinden biri olan, gebe kalmayı önleme amacıyla ağzdan alınmak suretiyle kullanılan ilaçlara oral kontraseptifleri adı verilir.

Oral kontraseptifler, doğum kontrolü ve diğer adıyla aile planlaması için en yaygın kullanılan ve en etkin olan ilaçları oluşturmaktadır. Bu veya benzerin ilaçları vermek suretiyle, gebe kalmayı önlemek amacıyla yapılmış uygulama; kullanılan ilaçın niteliği ve veriliş zamanına göre çeşitli şekillerde yapılmaktadır. Bunlar kombinasyon tipi uygulama (multifizik uygulama; östrojen/progesteron oranı değişmekte) minik haplı uygulaması, ardışık uygulama vb. şekillerdedir. Oral kontraseptifler dışında da birçok kontrasepsiyon yöntemleri (spiral, rahim içi araçlar, vajinal spermisidler, prezervatif ve diafram, ritm yöntemi gibi) bulunmaktadır. Ancak oral kontraseptifler, bu yönteme göre daha güvenilir ve ucuz oldukları için ve kolay uygulanabilirlikleri açısından tercih edilmektedir.

Majör kullanım sebebi, gebeligi önlemek olan kontraseptifler, yaygın olarak kullanımmasına rağmen her ilaç kullanımında olduğu gibi bunların da çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Buna neden olarak da içerdikleri östrojen ve progesteron hormonları gösterilmektedir. Eh önemli ve üzerinde durulması gereken yan etkisi ise venöz tromboembolizmdir. Bu ilaçlar yaygın kullanımının olması böylece çok fazla insan etkilemelerinden dolayı önem arzeden kimyasallardır. Oral kontraseptif kullanan pek çok kadın, özellikle venöz tromboembolizm olmakla birlikte ölümcül özellik gösteren (akciğer embolisi, hipertansiyon, angina pectoris gibi) risk altına sokmaktadır. Oral kontraseptif olarak

Doç.Dr.Benç Karahalil

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

de etkilerini göstermektedirler. Kombinasyon tipi uygulamada, 2 hormonal ilaçın (östrojen dozu önemli) suprafizyolojik dozda ve uzun süre kullanılması nedeniyle, çeşitli türde pek çok yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bulanti, erken menstrüel kanamalar, amenore, memelerde dolgunluk ve duyarlılık, laktasyonun inhibisyonu, şişmanlık, psikik etkiler ve libido etki, hipertansiyon ve hematolojik etkiler gibi bireyden bireye değişebilen pek çok etkilerdir.

Oral kontraseptiflere tromboembolizm oluşma riski konusundaki endişeler 35 yıl öncesine dayanmaktadır. Bu konuda yapılmış pek çok epidemiyolojik çalışma yer almaktadır. Damarların yapısında endotel tabakası vardır ve bu tabaka yeterli derecede prostasiklin sağlayabilmektedir. Trombositler herhangi bir yaralanma veya damarın parçalanması gibi travmatik durumlarda aktif hale gelirler. Normalinde ise inaktiviftirler.

Sağlıklı damarın sağlığı, prostasiklin trombositleri yüzeyindeki reseptörler ile etkileşip hücre sAMP (sıklık adenozihmonofosfat) düzeyini yüksek tutarak trombositlerin agregasyonu ve adezyonunu (toplantı yapışma) engellemiştir. Ancak trauma durumunda prostasiklin daha az salgılanır, hücre içi sAMP düzeyi düşer ve trombositler orayı kapatmak için yapışırlar. Bir seride değişim ile trombositlerin agregasyonu artar. Lipitler 2 trombosit birbirine yapıştırır, kandaki kolestrolun (lipid/triglycerid) yükseklüğü büyük bir risk oluşturur! Niketim oral kontraseptif içerisinde bulunan östrojen, kandaki triglycerid düzeyini yükseltir! Ayrıca, trombositler koagülasyon faktörleri ile açığı kapatmak için fibrin sentezine neden olurlar. Tüm bu faktörler ve onların meydana getir-

diği olaylar o bölgede kısmi tikanmaya neden olur.

Yüksek dozda östrojen veya östrojeni yüksek oral kontraseptif kombinasyonu alanlarda, pihtlaşma faktörlerinin kandaki düzeyi artar, trombositlerin agregasyon niteliği artar ve kan pihtlaşması hızlanır. 1960'larda ABD'de yapılan retrospektif nitelikte 2 incelemede oral kontraseptif kullananlarda tromboembolizm insidansının, spontan olarak meydana gelenden fazla olmadığı bulunmuştur. Diğer yandan İngiltere'de İlaç Güvenliği Komitesi'nin ve Tıbbi Araştırma Konseyi'nin yayınladığı raporlardan birinde, uzun süre oral kontaseptif kullananlarda tromboembolizmden ölüm riskinin, kullanmayanlara oranla 6 kez daha fazla olduğu belirtilmiştir. Başka bir raporda da oral kontraseptif kullanmanın tromboflebit insidansını 10 kez artttığı bildirilmiştir. Oral kontraseptifler, özellikle bacaklılardaki derin ven trombozu insidansını artırırlar, ancak mutlak insidans 80/100.000 dolayındadır. Yapılan incelemeler, tromboembolizm riskinin preparat içindeki östrojen miktarına bağlı olarak şekilde arttığını kesinlikle ortaya koymustur. Bu nedenle Türkiye'de kombinasyon tipi preparatlardan östrojen miktarı 50 ug'dan yukarı olanlarına ruhsat verilmemektedir. Halen kullanılan düşük östrojenli kombinasyonları kullananlarda, tromboembolizm riski tamamiyle ortadan kalkmış değildir, minimuma indirilmiştir. Kombinasyon tipi ilaç kullananlarda ortaya çıkan damar bozuklarından sadece östrojen ve onun yolaçtığı trombolik olaylar ve emboliler değil, sentetik progesteron bileşiginin de arterde neden olduğu aterosklerotik değişikliklerde rol oynaması muhtemeldir.

Sigara içimi de oral kontraseptiflerin tromboembolizm riskini artırmaktadır. İlaç kullanmanın miyocard enfarktüs riskini tek başına

arttırmadığı fakat fazla sigara içen kadınlarda 20.8 kez artttığı gösterilmiştir. Ayrıca sigara içimi dışında, diyabet, şişmanlık, hipertansiyon ve hipercolesterolemİ gibi diğer risk faktörleri de oral kontraseptiflerin tromboembolizm riskini artırmaktadır. Kardiyovasküler sistem ile ilgili önceden varolan rahatsızlığı olan, 35 yaş üzerinde ve sigara içen kadınların kombine tip oral kontraseptif kullanımını yüksek risk oluşturmaktadır.

Leblanc ve arkadaşları 1985'den 1998'e kadar oral kontraseptif kullanımı ile kardiyovasküler hastalık ve tromboembolizm ilişkisini gösteren tüm makaleler için Medline taraması yapmışlardır. Elde ettikleri tüm verilerden venöz tromboembolizm riskinin 3. Kuşak oral kontraseptif kullananlarda, 2. Kuşak oral kontraseptif kullananlardan 1.5 ile 2.7 kez fazla olduğunu, hiç oral kontraseptif kullanmayanlar ile karşılaştırıldıklarında ise 4.8 ile 9.4 kez daha fazla riske sahip olduklarını göstermişlerdir. 1995 sonu 1996 başında yayınlanmış başka bir çalışmada yeni prostegonları (gestadon yada desogestrel) içeren oral kontraseptifler ile tromboembolizm riski arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. İngiltere'de venöz tromboembolizm riski 4.1 vak/10 000 kadın iken, Almanya'da da benzer sonuçlar bulunmuştur. (4.2/10 000) 1999 yılında hasta kayıtlarından elde edilen Alman MediPlus veri tabanı kullanılarak 2. ve 3.kuşak oral kontraseptifler arasındaki venöz tromboembolizm riski araştırılmıştır. Oral kontraseptif kullanan ve antikoagülant ile tedavi gören tromboemolizmli hastalar, oral kontraseptif kullanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. İngiltere'de Farmer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada oral kontraseptifler ve tromboembolizm için birbirinden bağımsız 3 çalışma ve kohort/vaka-kontrol çalışmaları (MediPlus ve General Practice Re-

search Database; GPRD veri tabanlarını kullanarak yaptıkları birlikte değerlendirmiştir. İdiyopatik venöz tromboembolizm için insidans oranlarını 4.6 ve 3.8/10 000 olarak bulmuşlardır. İnsidans sıklığı yaş ve oral kontraseptifin içeriği hormon türüne göre artmaktadır ve oral kontraseptif alanlarda mortalite oranının 10/1 milyon olduğu tahmin edilmiştir.

Sonuç olarak oral kontraseptif kullanımı tromboembolizm riskini artırmaktadır. Bu konuda şimdije kadar yapılan çalışmalarla ilave çalışmalar halen devam etmektedir. Sadece tromboembolizm-oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki değil, oral kontraseptif çeşitleri (1. 2. ve 3. Kuşak gibi) arasında da bu risk açısından fark olup olmadığı araştırılmaktadır. Çalışmalar bu yöne kaydırılarak, tromboembolizm riskini en azı indirgeyecek oral kontraseptifler ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır.

Kavaklar

1. Lidegaard, O.: Smoking and use of oral contraceptives: Impart on thrombotic diseases, Am Gynecol, 357-363, 1999.
2. Leblanc, E.S. and Laws, A.: Benefits and risks of third-generation oral contraceptive, Gen Intern Med, 625-632, 1999.
3. Farmer, R.D. and Lawrence, R.A.: Oral contraceptives and venous thromboembolic disease: the findings from database studies in the United Kingdom and Germany, Am Obstet Gynecol, 78-86, 1998.
4. Farmer, R.D. et al.: The risks of venous thromboembolic disease among German women using oral contraceptives: a database study, Contraception, 67-70, 1998.
5. Farmer, R.D. et al.: Oral contraceptives and venous thromboembolic disease. Analyses of the UK General Practice Research Database and the UK mediplus database, Hum Reprod Update, 688-706, 1999.
6. Kayaalp, O.: Tıbbi farmakoloji, Oral kontraseptifler ve diğer gebelik önleme yöntemleri, 3. cilt, 2794-2816, 1993.
7. Helmerhorst, F.M. et al.: Oral contraceptives and thrombotic disease-risk of venous thromboembolism, Thrombosis and Haemostasis, 78, 327-333, 1997.
8. Sondheimer, S. Update on the metabolic effects of steroid contraceptives, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 20, 911-921, 1998.