

ORAL KONTRASEPSİYON KILAVUZU

Editör

Prof. Dr. İsmail Mete İtil

Yazarlar

Prof. Dr. Cansun Demir

Prof. Dr. Bülent Tıraş

Prof. Dr. Oya Gökmen

Doç. Dr. Berna Dilbaz

Yrd. Doç. Dr. Özgür Yeniçel



ORAL KONTRASEPSİYON KILAVUZU

Editör

Prof. Dr. İsmail Mete İtil

Yazarlar

Prof. Dr. Cansun Demir

Prof. Dr. Bülent Tıraş

Prof. Dr. Oya Gökmen

Doç. Dr. Berna Dilbaz

Yrd. Doç. Dr. Özgür Yeniçel



Yayınlayan

cortex iletişim hizmetleri a.ş.

tanburi ali efendi sokağı no: 15 34337 etiler, istanbul

Tel: (0212) 707 58 00

Faks: (0212) 324 55 56

Tasarım

cortex iletişim hizmetleri a.ş.

Basım Yılı

2012

ISBN

978-605-5720-12-4

ORAL KONTRASEPSİYON KILAVUZU

Editör

Prof. Dr. İsmail Mete İtil, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Türk
Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Başkanı

Yazarlar

Prof. Dr. Cansun Demir, Acıbadem Adana Hastanesi,
Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Genel Sekreteri

Prof. Dr. Bülent Tıraş, Acıbadem Sağlık Grubu Tüp Bebek
Hizmetleri Koordinatörü ve Acıbadem Maslak Tüp Bebek
Merkezi Sorumlusu, Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
Yönetim Kurulu Üyesi

Prof. Dr. Oya Gökmen, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı ve Sağlık
Uygulama Hastanesi Başhekimliği, Türk Jinekoloji ve
Obstetrik Derneği Yönetim Kurulu Üyesi

Doç. Dr. Berna Dilbaz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Özgür Yeniel, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Öğretim Üyesi

Kılavuzun yazarları ve yayıncı, tedavi seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde benimsenmiş olan standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, medikal tedavi uygulamalarına ait doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonlar kontrol edilmelidir. Tüm tedaviler, riskleri ve beklenen yararları dikkate alınarak, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılmasıdır; yer alan bilgiler öneri niteliğindedir ve bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotoğrafik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

İçindekiler

Önsöz	7
Giriş	9
Kontrasepsiyon	11
Tarihçe.....	11
Kontraseptif yöntemler.....	11
Oral kontraseptifler	13
Kombine oral kontraseptifler	13
Kombine oral kontraseptifler etki mekanizması.....	17
Kombine oral kontraseptifler bırakıldıktan sonra fertilité.....	17
Kombine oral kontraseptiflerin kontrasepsiyon dışındaki yararları.....	18
Kombine oral kontraseptiflerin kontrendikasyonları.....	18
Eşzamanlı bir hastalığı bulunan kadınlarda KOK kullanımı	20
Kombine oral kontraseptiflerin 40 yaşından sonra kullanımı.....	21
Kombine oral kontraseptiflerin adolesanlarda kullanımı	21
Kombine oral kontraseptiflerin yan etkileri ve riskleri.....	22
Kombine oral kontraseptiflerin ilaç etkileşimleri.....	24
Kombine oral kontraseptif kullanımı.....	25
Kombine oral kontraseptiflerin günlük hormon uygulamasına ara verilmeksizin uzun süreyle veya sürekli kullanımı.....	27
Kombine oral kontraseptiflerle ilişkili yan etkiler ve sorunlarda danışmanlık.....	28
Türkiye'de bulunan kombine oral kontraseptifler.....	29
Kombine oral kontraseptif kullanım önerileri	30

Sadece sentetik progesteron içeren oral kontraseptifler – Minihaplar	38
Minihapların etki mekanizması.....	38
Minihapların endikasyonları.....	38
Minihaplar bırakıldıktan sonra fertilité.....	39
Minihapların kontrasepsiyon dışındaki yararları.....	39
Minihaplar kontrendikasyonları.....	39
Eşzamanlı bir hastalığı bulunan kadınlarda minihap kullanımı.....	40
Minihapların 40 yaşından sonra kullanımı.....	40
Minihapların adolesanlarda kullanımı.....	40
Minihapların yan etkileri ve riskleri.....	40
Minihap ilaç etkileşimleri.....	42
Minihap kullanımı.....	42
Minihaplarla ilişkili yan etkiler ve sorunlarda danışmanlık.....	43
Türkiye'de bulunan minihaplar.....	43
Minihap kullanım önerileri	43
Acil oral kontraseptif haplar	50
Acil kontrasepsiyon etki mekanizması.....	51
Acil kontraseptiflerin endikasyonları.....	51
Acil kontrasepsiyonun yan etkileri.....	51
Acil kontrasepsiyonun gebelik üzerindeki etkileri.....	52
Acil kontrasepsiyonla ilgili diğer konular.....	52
Acil kontraseptiflerin ilaç etkileşimleri.....	53
Acil kontrasepsiyondan sonra düzenli kontrasepsiyona başlama.....	53
Türkiye'de bulunan acil kontraseptifler.....	54
Acil kontrasepsiyon kullanım önerileri	54
Kaynaklar	57



Önsöz

Aile planlaması, doğum kontrol yöntemlerinin yeterince uygulanmadığı ülkemiz için oldukça önemli bir konu oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, her yıl dünyada 78.000 kadının güvenli koşullarda gerçekleştirilmeyen istemli düşük nedeniyle yaşamını kaybettiğini bildirmektedir. Ülkemizdeki gebeliklerin %30'unun plansız olarak veya istemeden gerçekleşmesi ve yüksek bir oranının kürtajla sonuçlanması konunun önemini yansıtmaktadır.

Ülkemizde oral kontrasepsiyon konusunun önemini vurgulamak ve hekimlerimizin, oral kontrasepsiyon konusunda kanıta dayalı bir kaynaktan yararlanmalarını sağlamak amacıyla Oral Kontrasepsiyon Kılavuzu'nu hazırladık.

Oral Kontrasepsiyon Kılavuzu'nun ülkemiz jinekoloji pratiğine yarar sağlamasını umut ediyoruz.

Prof. Dr. İsmail Mete İtil



Giriş

Ülkemiz verileri incelendiğinde, çiftlerin gebelikten korunma isteği bulunmasına rağmen; başarısızlık olasılığı daha yüksek olan geleneksel yöntemlerin sık kullanıldığı, bu nedenle de modern yöntemlerle doğum kontrolü ile ilgili bilgi düzeyinin yükseltilmesi ve bu yöntemlere erişimin artırılması gerektiği görülüyor. Türkiye’de her beş yılda bir yapılan Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre 1978’de %50.3 olan gebeliği önleyici yöntem kullanma oranı 2008’de %73’e çıkmıştır.¹ TNSA-2008’e göre modern yöntem kullanımı %46 iken geri çekme (coitus interruptus), takvim yöntemi gibi yöntemleri kapsayan geleneksel gebeliği önleyici yöntem kullanımı %27’dir. Yöntemlerin dağılımına bakıldığında, 15-49 yaşları arasındaki evli kadınlarda geri çekme yöntemi kullanımı %26.9 iken, rahimiçi araç kullanımı %16.9, hap kullanımı ise ancak %5.3’tür.¹

Ülkemizde özellikle düşük sosyoekonomik düzeyler olmak üzere istenmeyen gebelik oranları oldukça yüksektir ve bu nedenle kürtaj uygulamasına sıklıkla başvurulmaktadır.^{2,3} TNSA-2008’e göre her 100 gebelikten 10’u isteyerek düşükle yani kürtajla sonuçlanmaktadır. Düşükler incelendiğinde araştırmadan önceki beş yıllık dönemde gerçekleşen isteyerek düşüklelerin yaklaşık üçte birinde kadınların bu gebelik öncesindeki son bir ayda gebeliği önleyici herhangi bir yöntem kullanmadığı, gebeliğin hemen öncesinde yöntem kullanmış olanlar arasında ise geleneksel yöntem kullanımı modern yöntem kullanımından daha yaygın olduğu görülmektedir. İsteyerek düşüklelerin %39’u geri çekme yöntemi, %5’i ise takvim yönteminin kullanımı sonrasında gerçekleşen gebeliklerin sonlandırılması ile gerçekleşmiştir.¹

Ülkemizde 2007 yılında, 26 ilde 2020 kadınla yapılan araştırmaya göre, 2003’te %74 olan doğum kontrol yöntemi kullanma oranı 2007 yılında %62’ye düşmüş durumda. 18-45 yaş grubundaki her iki kadından sadece birisi modern bir doğum kontrol yöntemi uygularken, kadınların %38’i hiçbir yöntem kullanmadığı saptanmış. Ülkemizde rahim içi araçlar %19 ile en yüksek oranda tercih edilen korunma yöntemi olarak bulunmuş. Rahim içi araçları %16 ile kondom, %12 ile geri çekilme yöntemi, %9 ile doğum kontrol hapları izlemiş. Kadınların %18’i ise doğurganlık döneminde en az bir kez kürtaj yaptırmışlar.⁴ 2455 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada ise

bu oranın %28.7 olduğu ve istenmeyen gebelik nedeniyle kürtaj yaptıran kadınların %60'ının herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmadıkları saptanmıştır.⁵ Ülkemizde 2011 yılında, 20 ilde 1400 kadınla yapılan araştırmaya göre 15-49 yaş grubundaki kadınlardan %60'ı hayatlarında en az 1 defa doğum kontrol yöntemi kullanmışken, %43'ü halihazırda bir doğum kontrol yöntemi kullanıyor. Kadınların %40'ı ise hayatları boyunca hiçbir doğum kontrol yöntemi kullanmamış ve halen kullanılmıyormuş. Herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanan kadınlar arasında en fazla tercih edilen yöntem %24 ile erkek prezervatifleri, bu yöntemi bakır spiraller (%21), geri çekilme (%14) ve doğum kontrol hapları (%10) takip ediyor. Kadınların %16'sı ise doğurganlık döneminde en az bir kez kürtaj yapıyor. Kürtaj yaptıran kadınların %65'i kürtaj sonrasında doktorlarının kendilerine doğum kontrolüyle ilgili herhangi bir öneride bulunmadıklarını belirtiyorlar.⁶

Kadınlarımızın doğum kontrolü uygulama kararını etkileyen pek çok faktör olduğu biliniyor.⁷ Ülkemizde sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan bölgelerde kontrasepsiyon oranlarının gelişmiş bölgelerden daha düşük olduğu saptanmıştır.³ Doğum kontrolü uygulama kararı ve yöntem seçiminde temel belirleyiciler sosyoekonomik durum, eğitim, çalışıp çalışmama ve fertilitate öyküsü olarak ön plana çıkmaktadır. Uygulanan ilk kontrasepsiyon yönteminin sonraki tercihler açısından belirleyici özellik taşıdığı saptanmıştır.⁸ Perimenopozal dönemdeki kadınlarla yapılan bir çalışmada da doğum kontrol yönteminin yaş gruplarına göre değişmediği sonucuna varılmıştır.⁹

Ülkemizde coğrafi bölgelere göre de farklılıklar izlenmektedir, özellikle Güneydoğu Anadolu'da istenen çocuk sayısının 3 olmasına karşın, gebelik ve çocuk sayısı istenenin 2 katı düzeydedir. İstenmeyen son gebelik oranı ülkemiz genelinde %18.8 olmasına karşın, bu bölgede %43.1 olarak saptanmıştır.¹⁰ Aynı bölgede yapılan diğer bir çalışmada kadınların %48.2'sinin hiçbir zaman doğum kontrolü uygulamamış olduğu da görülmüştür.¹¹ Doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda oluşan gebeliklerin isteyerek düşükle (kürtajla) sonuçlanması "karşılanmamış aile planlaması gereksinimi" olduğunu göstermektedir. Karşılanmamış aile planlaması gereksinimi yöntemlerle ilgili doğru bilgiye erişim, yöntemlerle

ilgili danışmanlık hizmetleri, yöntem sunumunda eksiklik veya güçlük, yöntem devamlılığının sağlanamaması gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir.

Kontrasepsiyon yapılıp yapılmamasının yanı sıra uygulanan kontrasepsiyon yöntemi de farklılıklar sergiliyor. 2008 yılında 8576 kadınla gerçekleştirilen bir çalışmada, şehirli ve eğitim düzeyi yüksek kadınlarda geleneksel bir kontrasepsiyon yöntemi olan coitus interruptus uygulanma oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.⁸ Kontrasepsiyon uygulayan kadınlarla yapılan bir çalışmada en yüksek gebelik oranının beklediği gibi coitus interruptus (geri çekme) yönteminde olduğu görülmüştür.¹² Coitus interruptus uygulayan 422 kadınla yapılan başka bir çalışmada ise bu yöntemi tercih etmelerinin temel nedeninin eşlerinin tercihi olduğu belirtilmiştir. Yöntemi bırakmanın en sık rastlanan nedeninin gebelik olmasına karşın kadınlar bu yöntemi etkili ve güvenli olarak değerlendirmişler.⁷ İstanbul'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise eğitim düzeyi yükseldikçe oral kontraseptif ve kondom kullanımında artış olduğu belirlenmiştir.¹³ Oral kontraseptif kullanımı ile ilgili önyargıların değerlendirildiği 418 kadının dahil edildiği bir çalışmada hastaların yarıya yakını oral kontraseptif kullanımının kilo artışına, akneye, kılınmaya neden olduğu, %10 civarının infertiliteye, yaklaşık aynı oranda hastanın kansere veya libido azalmasına yol açtığını düşündüğü saptanmıştır.¹⁴ Diğer bir çalışmada benzer önyargıların tüm modern kontrasepsiyon yöntemleri için geçerli olduğu belirlenmiştir. Kontraseptif yöntemlerin yararları konusundaki bilgiler son derece sınırlıyken, yan etkileri konusunda da yoğun abartılar olduğu saptanmıştır.¹⁵

Ülkemizde yapılan bir çalışma kadınların bu konudaki bilgi kaynaklarının arkadaşları, hemşireler ve radyo/televizyon olduğu göstermiştir.¹² Ülkemiz verileri kadınlarımıza istedikleri sayıda çocuk sahibi olabilmeleri, istemedikleri gebeliklere maruz kalmamaları ve buna bağlı morbidite ve mortalite oranlarını düşürebilmemiz için kontrasepsiyon konusundaki bilincin genel olarak yükseltilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu konunun üzerinde daha yoğun şekilde durulması gerektiği açıktır. Kadınların gebeliği önleyici yöntem kullanmaları ile ilgili doğru bilgi ve hizmete kavuşması, danışmanlık ve hizmet sunumunun tüm sağlık hizmetlerine entegrasyonu ile gerçekleşir. Kadın hayatının tüm dönemlerinin; yani ergenlik, doğum öncesi ve doğum sonrası, düşük sonrası, perimenopozal dönemin özelliklerine uygun yöntem sunumu gerçekleştirilmelidir.

Kontrasepsiyon

Tarihçe

Doğum kontrolünün insanlık tarihi kadar eski olduğu düşünülmektedir. Belgelenmiş kontrasepsiyon tarihi ise MÖ 3000 yılında Antik Mısır'da kondom kullanılmasıyla başlar. MÖ 1800'lü yıllarda ise yine Antik Mısır'da timsah dışkısı, bal, sodyum karbonat içerikli vajinal tıkaçların kullanıldığını biliyoruz. MÖ 600'lü yıllarda ise Libya'da silphion (ferula silphium) bitkisinin yenmesinin doğum kontrolü sağladığı keşfedilir, bitki o kadar değerlidir ki, yoğun toplamalar sonucunda soyu tümüyle tükenir. MS 1600'lü yıllarda Avrupa'da balık ve hayvan barsaklarından üretilen kondomların cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıkları engellemek amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. 1730'larda ise Kasanova kondomu kuzu bağırsağından üretilen kondomları hamileliği engellemek amacıyla kullanır. 1844'te Charles Goodyear ilk plastik kondomu üretir. Bundan sonraki yıllarda rahim içi araçlar, vajinal duşlar, süngerler ve diyafram üretilmeye başlanır. 1960 yılında ABD'de ilk oral kontraseptif kullanıma sunulur, 1980'lerde düşük doz, bifazik ve trifazik oral kontraseptifler kullanımdadır. 1998'de postkoital kontraseptif kullanımı onaylanır. 2000'ler uzun süre etkili hormon enjeksiyonları, progesteron içerikli RİA, vajinal halka, patch uygulamaları ve sürekli kullanılan oral kontraseptiflerin geliştirilmesine sahne olur.^{16,17}

Kontraseptif yöntemler

Dünyada günümüzde kullanılan modern kontraseptif yöntemler arasında spermisid uygulamaları, diyafram ve kondom gibi bariyer yöntemler, rahim içi araçlar, oral kontraseptifler, yamalar (patch), implantlar, enjektabel yöntemler, rahim içi araçlar ve sterilizasyon yer almaktadır.¹⁸ Genel olarak ülkemizde kullanılmakta olan yöntemlerin etkinlikleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 1: Kontraseptif yöntemlerin etkinlikleri¹⁸

Kontraseptif yöntem	Kullanımın ilk yılında istenmeyen gebelik gelişen kadınların oranı (%)		Birinci yılda yöntemi kullanmaya devam etme oranı (%)
	Tipik kullanım	İdeal kullanım	
Uygulanmıyor	85	85	
Spermisid	29	18	42
Coitus interruptus	27	4	43
Periyodik cinsel perhiz	25	1-9*	51
Diyafraam	16	6	57
Kondom	15	2	53
Kombine oral kontraseptif ve minihap	8	0.3	68
Kombine enjeksiyonlar	3	0.3	56
Rahim içi araç	0.6-0.8	0.1	78-81
İmplant	0.05	0.05	84
Kadın sterilizasyonu	0.5	0.5	100
Erkek sterilizasyonu	0.15	0.1	100

*Periyodik cinsel perhiz yöntemine göre farklı oranlarda

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler düşük istenmeyen gebelik oranları ve %68'e varan uzun süreli kullanımlarıyla etkili yöntemler arasında yer almaktadır.^{18,19} Oral kontraseptifler genel olarak kombine oral kontraseptifler ve sadece progesteron içeren oral kontraseptifler (POP, minihap) olmak üzere ikiye ayrılır.¹⁹

Kombine oral kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler (KOK) hem östrojen hem de progesteron içeren oral kontraseptiflere verilen isimdir ve ilk kez 1960'lı yıllarda üretilmiştir. Farklı bileşenlere ve kullanım şekillerine sahip çok sayıda KOK bulunmaktadır. KOK'lerin farklı içeriklere sahip olması avantaj ve yan etkilerinde farklılıklara yol açmakta ve her bir kadın için uygun KOK'nin seçilmesi gerekmektedir. KOK'lerin bir kısmı; 7 gün ara verilerek, 21 gün süreyle kullanılmaktadır; ara dönemde hormon içermeyen plasebo veya demir preparatı içeren tabletlerin yer aldığı ara verilmeksizin kullanılan ürünler de bulunmaktadır. Aktif hormon içeren hapların alınmadığı bu dönemde çekilme kanaması gerçekleşir ve bu şekilde siklik kanamalar sağlanır. Bunlara örnek olarak 24 tablet hormon, 4 tablet plasebo içeren ve ara verilmeksizin kullanılan ürünler verilebilir. Ayrıca KOK'lerin uzun süreyle-sürekli kullanımları da söz konusudur. Uzamış siklus oral kontraseptifler ülkemizde mevcut değildir, 84 gün kombine düşük doz kontraseptif kullanımını izleyen 7 günde plasebo veya sadece etinil östradiol içeren tabletler verilerek yılda sadece 4 kez çekilme kanaması olmasını hedefleyen kombine preparatlar bazı ülkelerde kullanılmaktadır.²⁰

Oral kontraseptifler östrojen olarak genellikle etinil östradiol veya östradiol valerat içerirler. Zaman içinde oral kontraseptiflerde kullanılan östrojen dozları düşürülmüş ve buna bağlı olarak östrojenik yan etkiler azalmıştır. KOK'ler farklı etkinlik ve etki spektrumlarına sahip farklı sentetik progesteronları, değişik dozlarda içerirler. Sentetik progesteronlar östrojenik, anti-östrojenik ve anti-androjenik etkiler oluşturabilirler.¹⁹

Sentetik progesteronlar kimyasal yapılarına göre estran (noretindron, etinodiol diasetat), gonan (levonorgestrel, desogestrel, norgestimat), pregnan (medroksiprogesteron asetat) olarak sınıflandırılabilirler. Drospirenon diğerleri gibi 19-nortestosteron kökenli olmadığı, 17a-spirolakton türevi olduğu için farklı bir sentetik progesterone olarak değerlendirilir. Sentetik progesteronlar gelişim sıralarına göre birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak olarak da sınıflandırılırlar. Yeni progesteronların androjenik aktiviteleri daha düşüktür ve etinil östradiolle birlikte kullanımda östrojen dominant bir etki saptanır.^{19,21,22} Genel olarak birinci kuşak sentetik progesteronların yan etki oluşturma potansiyelleri ve uygulamayı bırakma oranları daha yüksektir.^{23,24}

Tablo 2: Sentetik progesteronların sınıflandırılması^{22,25}

Yapıya göre	Gelişim-kullanım sıralamasına göre			
	Birinci kuşak	İkinci kuşak	Üçüncü kuşak	Dördüncü kuşak
Estranlar	Etinodiol diasetat Noretindron Noretindron asetat			Dienogest Drospirenon Nestoron Nomegestrol asetat
Gonanlar	Norgestrel	Levonorgestrel	Desogestrel Gestoden Norgestimat	
Pregnanlar	Medroksiprogesteron asetat			Trimegeston

Tablo 3: Progesteron ve sentetik progesteronların etki spektrumu²⁶

	Progestojenik aktivite	Androjenik aktivite	Anti-androjenik aktivite	Anti-aldosteron aktivite	Glukokortikoid aktivite
Doğal progesteron	+	-	(+)	+	-
Siproteron asetat	+	-	+	+	(+)
Levonorgestrel	+	(+)	-	-	-
Desogestrel	+	(+)	-	-	-
Gestoden	+	(+)	-	(+)	-
Norgestimat	+	(+)	-	-	-
Dienogest	+	-	+	-	-
Drospirenon	+	-	+	+	-

+: Aktif, (+): Klinik açıdan anlamlı olmayan düzeyde aktif, -: Aktivitesi yok

KOK'ler monofazik, bifazik, trifazik ve kuadrofazik olarak sınıflandırılırlar. Monofazik KOK'lerde her bir tablette sabit miktarda östrojen ve sentetik progesteron bulunur. Multifazik olan preparatların amacı doğal siklusu taklit etmek ve yan etkileri azaltmaktır. Bifaziklerde sabit miktarda östrojen, siklusun 2. fazında artan miktarda sentetik progesteron bulunur. Trifazik KOK'ler ise sabit veya değişken dozda östrojen içerirken, sentetik progesteron dozu 3 eşit fazda giderek artar.^{19,27} Ülkemizde sadece monofazik preparatlar bulunmaktadır.

Monofazik ve bifazik KOK'lerin karşılaştırıldığı Cochrane analizinde tek bir çalışma değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Bifazik KOK (noretindron 500 mcg/etinil östradiol 35 mcg - 10 gün, noretindron 1000 mcg/etinil östradiol 35 mcg - 11 gün) kullanımı 533 siklus, monofazik KOK kullanımı (noretindron asetat 1500 mcg/etinil östradiol 30 mcg) 481 siklus olan çalışmada, ara kanamayla amenore oranları benzer bulunmuştur. Ara kanama nedeniyle çalışmayı bırakma oranları da benzer olmuştur. Ancak analizin tek bir çalışmayla sınırlı kalması sonuca varılmasını engellemiştir.²⁸

Monofazik ve trifazik KOK'lerin karşılaştırıldığı Cochrane analizine 23 çalışma alınmış, bunlardan 19'unun kontraseptif etkinliği değerlendirdiği görülmüştür. Trifazik ve monofazik preparatlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Dahil edilen çalışmaların yaklaşık yarısında trifazik KOK'lerle kanama paternleri, lekelenmeler ve ara kanamaların daha az olduğu bulunmuştur, ancak meta-analiz bulguları sonuç verecek düzeyde değildir. Tıbbi nedenler, siklus düzensizlikleri, ara kanamalar ve istenmeyen etkiler nedeniyle KOK'yi bırakan kadınların oranları arasında da fark saptanamamıştır.²⁹

Bifazik ve trifazik KOK'lerin karşılaştırıldığı Cochrane analizinde iki çalışma değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Çalışmalardan birinde tümü levonorgestrel ve etinil östradiol içeren 2 bifazik KOK ile 1 trifazik KOK karşılaştırılmış ve önemli bir fark saptanmamıştır. Diğer çalışmada noretindron içeren bifazik KOK ile levonorgestrel ile noretindron içeren iki trifazik KOK karşılaştırılmıştır. Bifazik KOK ile siklus kontrolü levonorgestrel içeren trifazik KOK'den zayıf bulunmuştur. Ara kanama olan siklus odds oranı bifazik KOK ile levonogestrel içeren trifazik KOK'ye oranla 1.70 (%95

güven aralığı 1.29 - 2.24) olarak bulunmuştur. Ara kanama olmayan siklus odds oranı ise 6.48 (%95 GA 3.13 - 13.39) olmuştur. Bifazik KOK ile aynı sentetik progesteronu içeren trifazik KOK ile siklus kontrolleri benzer bulunmuştur. Sınırlı sayıda çalışma nedeniyle sonuca varmak mümkün olmasa da siklus kontrolünde KOK'nin bifazik veya trifazik olmasından çok, sentetik progesteron içeriğinin rol oynadığı düşünülebilir.³⁰

Kombine oral kontraseptiflerin etki mekanizması

KOK'ler primer olarak gonadotropin salınımını baskırlar; böylece folikül olgunlaşması, preovulatuvar luteinizan hormon artışı ve ovülasyon engellenir. Ek olarak sentetik servikal mukusu, tubuler fonksiyonu ve endometriyum da etkilerler.²⁷ Servikal mukusun vizközleşmesiyle sperm transportunu bloke eder, fallop kanallarının sekresyon ve peristaltizmini etkileyerek ovum ve sperm transportunu güçleştirir ve endometriyal atrofi ile implantasyonu engellerler.³¹

Kombine oral kontraseptiflerin endikasyonları

Sağlıklı olan ve kontrasepsiyon isteyen tüm kadınlar (nullipar veya multipar), menarştan menopoza dek her yaşta kombine oral kontraseptifleri kullanabilirler. Bu yöntemle KOK'lerin kontrasepsiyon dışı yararlarıyla ek avantaj sağlanabilir. Cinsel ilişkiyle bulaşan hastalık riski taşıyan kadınların ek olarak kondom kullanmaları önerilir.^{19,32}

Kombine oral kontraseptifler bırakıldıktan sonra fertilitite

Kombine oral kontraseptifler bırakıldıktan sonra doğurganlık olumsuz olarak etkilenmez. Bırakıldıktan sonraki gebelik oranları 6 ay içinde %83, 1 yıl içinde %94 olarak saptanmıştır. Bu oranlar bariyer metoduna benzerdir.¹⁹

Kombine oral kontraseptiflerin kontrasepsiyon dışındaki yararları^{19,27,33,34}

- Siklus regülasyonu
- Menstrüel kan kaybında, polimenore ve menorajide azalma
- Dismenorede azalma
- Premenstrüel sendromda azalma
- Perimenopozal semptomlarda azalma
- Menstrüel migrenin engellenmesi
- Kemik mineral yoğunluğunda artış
- Over tümör ve kistlerinin insidansında azalma
- Over ve endometriyum kanseri riskinde azalma
- Akne ve hirsutizmde azalma (anti-androjenik özellikli preparatlarda)
- Endometriyozise bağlı pelvik ağrıda azalma
- Miyoma uteri gelişme riskinde ve miyoma uteriye bağlı kanamada azalma
- Benign meme hastalığı riskinde azalma olasılığı
- Kolorektal kanser riskinde azalma olasılığı

Kombine oral kontraseptiflerin kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar^{33,35,36}

- Postpartum dönem: Emzirenlerde 6 hafta, emzirmeyenlerde 3 hafta
- 35 yaş üzerinde günde en az 15 adet sigara içilmesi
- Hipertansiyon (≥ 160 mmHg sistolik veya ≥ 100 mmHg diyastolik)
- Venöz tromboembolizm (VTE) / pulmoner emboli (PE) öyküsü

- İskemik kalp hastalığı
- Serebrovasküler olay öyküsü
- Komplike valvüler kalp hastalığı (pulmoner hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, subakut bakteriyel endokardit öyküsü)
- Auralı migren (yaşa bakılmaksızın)
- Aktif meme kanseri
- Retinopati/nefropati/nöropatiyle seyreden diyabet
- >20 yıldır devam eden diyabet
- Ağır siroz
- Karaciğer tümörü (adenom veya hepatom)
- Uzun süren hareketsizliğe neden olacak büyük cerrahi işlemler
- Trombojenik mutasyonlar (Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu, Protein S, C ve antitrombin yetersizliği)
- Viral hepatit
- Arteriyel kalp hastalığı için çoklu risklerin bir arada olması (diyabet, obezite, hipertansiyon, sigara içimi, ileri yaş gibi)
- Antifosfolipid antikör pozitifliği

Rölatif kontrendikasyonlar^{33,35}

- 35 yaş üzerinde günde 15'ten az sigara içilmesi
- Hipertansiyon öyküsü olan kan basıncı ölçümlerinin yapılamadığı kişiler
- Kontrol altında hipertansiyon
- Hipertansiyon (sistolik 140-159 mmHg, diyastolik 90-99 mmHg)
- 35 yaş üzerinde aurasız migren

- Semptomatik safra kesesi hastalığı
- Hafif siroz
- KOK ile ilişkili kolestaz öyküsü
- KOK metabolizmasıyla etkileşebilecek ilaç (antikonvülzanlar, bazı antibiyotikler) kullanımı – KOK'lerin etkinliklerinin antibiyotik kullanımından etkilenebileceği ileri sürülmüştür. Rifampisin gibi enzim indükleyiciler KOK'lerin etkilerini azaltabilirler, bu durumda ek kontraseptif yöntemlerin uygulanması önerilir. KOK'ler de serum lamotrijin düzeylerini düşürerek nöbet riskini artırabilirler, KOK'larla eş zamanlı kullanımda fenitoin, barbitüratlar, primidon gibi bazı antikonvülsanların etkinliği azalabilir.^{27,37}
- Birinci derece akrabada 45 yaşından önce gelişen VTE öyküsü bulunması³⁶

Eşzamanlı bir hastalığı bulunan kadınlarda KOK kullanımı

- Benign meme hastalıkları ve ailede meme kanseri öyküsü olması KOK kullanımı kontrendike olarak değerlendirilmemektedir.
- Hafif lupusu olan ve antifosfolipid antikolları pozitif olmayan kadınlar KOK kullanabilir.
- Kırk yaş üzerinde kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Sağlıklı ve sigara içmeyen kadınlar risk-yarar oranı değerlendirilmek koşuluyla menopoza kadar KOK alabilirler.
- Hipertansif kadınlar, ancak kan basıncı kontrol altında ve 35 yaşından genç olmak, başka bir sağlık sorunu bulunmamak (endorgan hasarı) ve sigara içmemek koşullarıyla KOK kullanabilirler.
- Diyabetik kadınlar, ancak 35 yaşından genç olmak ve hipertansiyon, nefropati, retinopati ve başka bir vasküler hastalıkları bulunmamak, tanı konulalı >20 yıl olmamak koşuluyla KOK kullanabilirler.

- Depresif hastaların semptomları KOK kullanımıyla ağırlaşma sergilememiştir.
- Kontrol altında dislipidemisi olan çoğu kadın 35 mcg ve altı dozlarda östrojen içeren KOK'leri kullanabilir. (LDL \geq 160 mg/dl, trigliserid \geq 250 mg/dl ise ve koroner arter hastalığı risk faktörleri bulunuyorsa alternatif yöntemler uygulanmalıdır.)
- KOK kullanımı sırasında migren gelişirse KOK bırakılmalıdır.
- 35 yaşından büyük obez kadınlarda VTE riski artışı nedeniyle KOK'ler dikkatle kullanılmalıdır.³⁷
- VTE riski yüksek bir operasyon geçirecek olan kadınlarda KOK'nin cerrahiden en az 4 hafta önce kesilmesi ve alternatif bir yöntemle geçilmesi önerilir.³⁶

Kombine oral kontraseptiflerin 40 yaşından sonra kullanımı

Sağlıklı ve engel olacak bir risk faktörü bulunmayan 40 yaş üstü kadınlar KOK kullanabilirler. KOK'ler perimenopozal semptomların varlığında ek yarar sağlayabilir. Bu yaş grubunda mümkün olan en düşük etinil östrojen dozlu KOK'lerin kullanılması tercih edilir. KOK kullanmaya başlamadan önce tam bir değerlendirme yapılmalı ve obezitesi olan, sigara içen, hipertansiyonu veya diyabeti bulunan kadınlara KOK önerilmemelidir.^{27,38-40}

Kombine oral kontraseptiflerin adolesanlarda kullanımı

Adolesanlarda KOK'ler dünyada sıkça tercih edilen yöntemlerdendir ve tedavi uyumunu artırmak için 28 günlük (plasebo tabletleri de içeren), ara vermeksizin kullanılabilen preparatların tercih edilmesi önerilmektedir. Adolesanlarda karşılaşılan en büyük sorun tedavi uyumsuzluğuna bağlı yüksek gebelik oranlarıdır, bu oranın %15 kadar yüksek olabildiği bildirilmiştir.⁴¹⁻⁴³ Bir çalışmada adolesanların ayda ortalama 3 kez ilaç almayı unuttuğu saptanmıştır.⁴⁴ Bu nedenle eğitim ve danışmanlık çok önem

taşımaktadır. Oral kontraseptif kullanımı özenle anlatılmalı ve sık takip önerilmelidir. Oral kontraseptifler özellikle düzenli adet görmek isteyen ve düzenli kullanımı ihmal etmeme konusunda motive olan gençlere önerilmelidir.^{41,45} Adolesanlarda kemik mineral dansitesini korumak için EE komponentinin 30 mcg altında olmaması önerilmektedir.⁴⁶

Kombine oral kontraseptiflerin yan etkileri ve riskleri

KOK kullanımında özellikle ilk 3 ayda adet kanama değişiklikleri, bulantı, kilo artışı, duygudurum değişiklikleri, memelerde hassasiyet ve baş ağrısı gibi hafif yan etkiler oluşabilir. Yapılan çalışmalarda bu yan etkilerden kilo artışı ve duygudurum değişiklikleri, plasebodan farklı bulunmamıştır. Hastalar yan etkiler konusunda bilgilendirilerek KOK kullanımının bırakılması engellenebilir.^{19,47,49}

KOK kullanımıyla ilişkilendirilen sağlık riskleri ise genel olarak kardiyovasküler sistem ve onkoloji alanlarında gruplandırılabilir.^{19,27}

Önemli kardiyovasküler riskler arasında venöz tromboembolizm, miyokard infarktüsü ve inme sayılabilir. KOK'ler vasküler hastalık riskini kardiyak fonksiyonu, kan basıncını, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını ve kan pıhtılaşmasını etkileyerek, ayrıca damar duvarı üzerindeki doğrudan etkileriyle artırabilirler. KOK'lerle ilişkilendirilen kardiyovasküler sorunlardan venöz tromboembolizm riski, KOK'lerdeki östrojen dozunun zaman içerisinde düşürülmesiyle azalmıştır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda 10.000'de 4-5 olan VTE insidansı KOK kullanımıyla 2 kat kadar artmaktadır. Gebelik VTE riskini 5 kat kadar artırırken, postpartum dönemdeki artış yaklaşık 100 kat kadardır.^{19,27} KOK kullanan kadınlarda VTE riski kullanıma başladıktan sonraki ilk aylarda artmakta, 4. ayda en yüksek düzeye ulaşmakta ve kullanım sürdürüldükçe azalma sergilemektedir; KOK'nin kesilmesiyle bazal düzeyine inmektedir.³⁶ Kontrollü bir çalışmada desogestrel veya gestoden içeren KOK'leri kullanmakta olan kadınlarda etinil östradiol dozunun 20 mcg'a düşürülmesinin VTE riskinde %18 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir.⁴⁸ Danimarka'da yapılan bir

çalışmada 8.010.290 kadın yılı gözlemde, 2847 VTE olgusu saptanmıştır.⁵⁰ KOK kullanan kadınlarda VTE riskinde artışıyla ilgili diğer etmenler arasında yaş, obezite, vaskülit, sigara içilmesi, ailede veya özgeçmişte VTE öyküsü ve trombofili sayılabilir. Tromboemboli riski yüksek olan bir operasyon planlanıyorsa KOK'nin preoperatif 4-6. haftada kesilmesi önerilir.^{19,27}

KOK kullanan genç kadınlarda miyokard infarktüsü riski çok düşüktür. Yaş, hipertansiyon, sigara tüketimi, diyabet, hiperlipidemi ve obezite gibi ek risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Genç kadınlarda iskemik inme riski de çok düşüktür, ancak fokal migreni olanlarda KOK kullanımı ile 2 kat kadar artış gösterdiği saptanmıştır.^{19,27}

Hepatoselüler adenom riskinin uzun süreyle ve yüksek doz etinil östradiol kullanan hastalarda arttığı düşünülmektedir. Klinik pratikte KOK kullanan bir hastada hepatoselüler adenom görülmesi durumunda KOK uygulamasının sonlandırılması önerilir. KOK'lerle (invazif servikal kanser dışındaki) kanserler arasındaki ilişkinin araştırıldığı 2 büyük çalışmada kanser riskinde artış görülmemiştir. Yapılan çalışmalarda KOK'lerin meme kanseri üzerinde etkisi olmadığı veya marjinal bir etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Yirmi beş yaşında KOK kullanmaya başlanan 10.000 kadında 10 yıl içinde 44 yerine 49 meme kanseri görülebilmektedir. Risk artışı KOK bırakıldıktan sonraki 10 yıl içinde ortadan kalkmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. Yakın tarihli iki çalışmada da oral kontraseptiflerle meme kanseri riski artışı arasında bir ilişki ortaya konamamıştır.⁵¹⁻⁵³ HPV enfeksiyonu olan ve KOK kullanan kadınlarda serviks kanseri riskinin artabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. KOK kullanan kadınlarda over kanseri insidansında %30 ile %50 oranında azalma görülmekte ve bu koruyucu etki KOK kesildikten sonra yıllarca devam etmektedir. Endometriyum kanseri insidansı da yaklaşık %50 oranında azalma sergilemektedir ve KOK kesildikten sonra en az 15 yıl sürmektedir. KOK'ler kolorektal kanser riskinde %20-30 oranında azalma sağlamaktadır. Sonuç olarak KOK kullanımının genel kanser riskinde artışa neden olmadığı söylenebilir.^{19,27,34}

Kombine oral kontraseptiflerin ilaç etkileşimleri

Etinil östradiol, barsak duvarında sülfatlanır, karaciğerde sitokrom P450 sistemiyle hidrosillenir, glukuronidlerle konjuge olur ve enterohepatik dolaşıma katılır.⁵⁴ KOK'lerle oluşan ilaç etkileşimlerinin %5'ten azının gebelikle sonuçlandığı ileri sürülmüştür.⁵⁵ KOK'ler fenitoin konsantrasyonunu etkileyebileceği için konsantrasyon takibi önemlidir. Antibiyotiklerle KOK etkileşimi tartışmalı bir konudur; rifampisin ve griseofulvin dışında önemli bir etkileşim gösterilmemiş ve az sayıda kişide etkileşim olabileceği düşünülmüştür. Genel olarak rifampisin ve griseofulvin dışındaki antibiyotiklerde KOK'lerin birlikte kullanımında ek bir öneride bulunulması gerekli görülmemektedir.^{19,56} KOK'lerle birlikte kullanılan bazı ilaçlar kontraseptif başarısızlığa neden olabilir, bazı ilaçlarda etkide ve östrojenik yan etkilerde artışa yol açabilir. KOK'ler de bazı ilaçların klirensini azaltarak etkilerini artırabilirler.⁵⁷⁻⁵⁹

Tablo 4: KOK'lerin ilaç etkileşimleri^{19,59}

Kontraseptif başarısızlığa neden olabilecek ilaçlar	Oral kontraseptif etkisini artıracak ilaçlar	KOK'lerin klirensini azalttığı ilaçlar
Karbamazepin	Asetaminofen	Amitriptilin
Rifampisin	Eritromisin	İmipramin
Fenobarbital	Flukonazol	Fenitoin
Fenitoin	Fluvoksamin	Siklosporin
Topiramet	Nefazadon	Diazepam
Primidon	C vitamini	Selegilin
Griseofulvin		Teofilin
Rifampisin		

Kısa süreyle enzim indükleyici bir ilaç kullanan ve KOK'ye devam etmek isteyen kadınlara ek kontrasepsiyon yapması ve ek kontraseptif yöntemle enzim indükleyici ilacı bıraktıktan sonra 28 gün devam etmesi önerilir. Bu hastalarda KOK dozunun 50 mcg etinil östradiole çıkartılması ve KOK'ye 7

yerine 4 gün ara verilmesi önerilmektedir, ancak ülkemizde 50 mcg etinil östradiol içerikli preparat bulunmamaktadır. Enzim indükleyici özelliği olmayan antibiyotikleri kullanan kadınlar için ek bir öneride bulunmaya gerek görülmemektedir.⁵⁹

KOK kullanımıyla etkinliği azalabilecek olan lamotrijin gibi ilaçları kullanmakta olan kadınların risk-yarar oranları dikkatle değerlendirilmeli ve kontraseptif yöntemle bu değerlendirme ışığında karar verilmelidir.⁵⁹

Kombine oral kontraseptif kullanımı

KOK önermeden önce hastada bulunabilecek kontrendikasyonlar sorgulanmalı, sigara öyküsü ve ilaç kullanımı soruşturulmalıdır. Fizik muayenede kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Bu başvurunun servikal smear alınması için bir fırsat olduğu unutulmamalıdır. Hastaya KOK'un doğru kullanımının yanı sıra, olası yan etkiler ve ne zaman başvurması gerektiği anlatılmalı ve doz atlarsa ne yapması gerektiği açıklanmalıdır.^{19,27} Kapsamlı bir danışmanlık, kontraseptif yöntem başarısını ve yöntem devamlılığını arttıracaktır. Danışmanlık sadece sağlık hizmetini sunan kişinin bilgi vermesi şeklinde değil, kadının yöntemle ilgili sorularını yanıtlayacak, bu konudaki yanlış inanış veya korkuları giderecek şekilde interaktif olarak yapılmalıdır.

KOK tercihi hasta özellikleri dikkate alınarak, farklı ürünlerin ek avantajlarından da yararlanabilecek şekilde gerçekleştirilmelidir. İlk kez KOK kullanacak olan kadınlarda düşük doz (20 mcg) etinil östradiol içeren bir preparatın kullanılması tercih edilir.¹⁹

Doğum sonrası dönemde emziren kadınlarda 6 ay süreyle KOK kullanımı önerilmez, emzirmeyenlerde 3 hafta geçmesi gereklidir. Birinci ve 2. trimesterde düşük yapan veya isteğe bağlı gebeliği sonlandırılan hastalarda ise KOK'ye hemen, veya ilk 7 gün içerisinde başlanabilir.³⁶ Amenoreik kadınlarda gebe olmadığından emin olunduktan sonra KOK'a hemen başlanabilir, yalnız ilk 7 gün ek bir kontraseptif yöntem (kondom vb) kullanılmalıdır.

KOK kullanımına menstrüel siklusün ilk 5 günü içerisinde, tercihen 1. günü başlanır; bu durumda ilk aydan itibaren kontrasepsiyon sağlanmaktadır. Ayrıca özellikle gençlerde tedavi uyumunu artırmak için kullanıma muayene sırasında başlanması da önerilmektedir. Muayenede gebelik olasılığını elendikten sonra ilk hap alınır, ancak ilk hafta boyunca ikinci bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanması önerilmektedir. Bu yöntemlerle ara kanama ve diğer yan etkilerde artış saptanmamıştır.^{19,60-62}

KOK kullanımına ara verilmesi gerektiği konusunda yaygın bir yanlış inanç bulunmaktadır. Bu konuda bilgilendirme yapılması gereklidir. Ara vermenin gebelikle sonuçlanma olasılığı aktarılmalı ve tıbbi olarak ara verme gereği olmadığı belirtilmelidir.^{19,63}

21 gün süreli KOK kullanan kadınlara 7 günden uzun ara vermemeleri mutlaka belirtilmelidir.^{19,64}

28 tablet içeren haplarda ise kutu bittiğinde ara vermeden ertesi gün yeni kutuya başlamak gerektiği açıklanmalıdır.

Hastalara KOK kullanımını unuttuklarında, uygulanmakta olan kontraseptifin özelliğine göre ne yapmaları gerektiği mutlaka anlatılmalıdır.^{27,64}

KOK kullanımı sırasında hastanın ilacı aldıktan sonraki 2 saat içerisinde kusması veya ilacın absorpsiyonunu engelleyecek şekilde diyare olması, KOK'ların etkinliğini azaltarak, istenmeyen bir gebeliğe yol açabilir. Bu durumlarda hastaya ek bir korunma yöntemi kullanması (kondom gibi) önerilmelidir.

Tüm danışmanlıklarda kadınlara acil kontrasepsiyon la ilgili bilgilendirilme yapılmalı, hapi unutma veya KOK'un absorpsiyonunu engelleyecek bir durum geliştiğinde öncelikle ek bir yöntemle korunmaları gerektiği, eğer bu dönemde korunmasız cinsel ilişkide bulunmuşlarsa acil kontrasepsiyon kullanabilecekleri açıklanmalıdır.

Kombine oral kontraseptiflerin günlük hormon uygulamasına ara verilmeksizin uzun süreyle veya sürekli kullanımı (Kontinü kullanım)

KOK'lerin sürekli kullanımı 1970'lerden beri araştırılmakta olan bir konudur.⁶⁵ Uzun süreyle veya sürekli KOK kullanımının mantığı; kadınların eski çağlarda sık gebelik ve emzirme dönemlerinin uzunluğu sonucunda daha kısa olan yaşamları boyunca 50 adet görürken, günümüzde yaşayan kadınların yaklaşık menstrüasyon sayısının olması ve her ay adet görmenin biyolojik bir gereksinim olmadığı düşünülmesidir.⁶⁶

KOK'lerin uzun süreyle veya sürekli kullanımıyla sağlanan avantajlar arasında pelvik ağrı ve baş ağrısı insidanslarında azalma, premenstrüel şişkinlik ve meme hassasiyetinde azalma, daha seyrek kanama sayılabilir.^{19,67,68} Ayrıca menstrüasyonun engellenmesi kadınlar açısından cazip olabilmektedir.⁶⁸ Ek olarak uzun süreyle veya sürekli kullanım polikistik over ve endometriozis semptomlarında azalma sağlayabilir.^{69,70} Yapılan bir çalışmada kadınların yaklaşık yarısı daha seyrek adet görmeyi tercih edeceklerini belirtmiştir.⁷¹ Diğer bir çalışmada bu oran %59 olarak bulunmuştur.⁷²

Uzun süreyle veya sürekli kullanım çalışmalarında monofazik veya multifazik KOK'ler araştırılmıştır. Çalışmalarda genellikle 21 günün katları uygulanmış (42, 63, 84, 126 gün) ve ardından ardından 7 gün ara verilmiştir. Az sayıda çalışmada ara verilmeksizin 168, 336 gün uygulama yapılmıştır.⁶⁸ 2005 tarihli Cochrane analizinde aylık ve uzun süreyle KOK kullanımı 6 randomize kontrollü çalışmanın verileri derlenerek karşılaştırılmıştır. Uygulamayı bırakma ve memnuniyet oranları her iki grupta benzer bulunurken, 6 çalışmanın 5'inde sürekli uygulamayla baş ağrısı, genital iritasyon, yorgunluk, şişkinlik ve dismenore gibi menstrüel semptomlarda azalma saptanmıştır.⁶⁶ Genel olarak günlük hormon uygulamasına ara verilmeksizin uzun süreyle veya sürekli KOK kullanımının en belirgin yan etkisinin ara kanama ve lekelenmeler olduğu belirtilmiştir.⁶⁸ Uzun süreyle veya sürekli kullanımın dezavantajı uzun süreli güvenilirlik verilerinin düşüklüğüdür.^{19,66}

Kombine oral kontraseptiflerle ilişkili yan etkiler ve sorunlarda danışmanlık

Ara kanama-lekelenmeler: Klinik çalışmalarda KOK ile bildirilen kanama düzensizlik oranları farklılık sergilemektedir, genellikle kanamalar zamanla azalma sergiler.⁷³⁻⁷⁶ Hastalara KOK'yi değiştirmek yerine bu yan etkinin çok büyük oranda geçici olduğunu anlatmak doğru olur. Kanamalar 3 aydan uzun sürerse ya da KOK kullanımı sırasında ileri dönemlerde başlarsa diğer kanama nedenleri araştırılmalıdır. KOK ile ilişkili olabilecek neden düzensiz kullanım ve antikonvülsan ve rifampin gibi eşzamanlı ilaç kullanımınıdır.^{19,77} Uzun süredir KOK kullanan kadınlarda ortaya çıkan ara kanamaların %29'a kadar çıkan bir oranında *Chlamydia* enfeksiyonu saptanmıştır, bu nedenle *Chlamydia* testi yapılması doğru olur.⁷⁷ Ara kanama durumunda diğer nedenler elendikten sonra hastaya KOK kullanımı tekrar açıklanmalı ve düzenli kullanım vurgulanmalıdır. Ara kanamalar sigara içilmesiyle de ilgili olabileceği için içiliyorsa sigaranın bırakılması önerilmelidir. Yeni başlayan veya inatçı kanamada kısa süreli oral östrojen uygulanabilir (7 gün süreyle 1.25 mg konjuge östrojen veya 2 mg 17beta östradiol). İyileşme görülmezse farklı sentetik progesteron içeriğine sahip bir KOK'ye geçilebilir.¹⁹

Amenore: KOK kullanan kadınların %2-3'ünde amenore oluşur.⁷⁸ KOK kullanan kadınlarda ortaya çıkan amenore tehlikeli bir durum değildir, ancak gebelik olasılığının elenmesi gerekir. Amenore hastayı rahatsız ediyorsa 10 gün süreyle ek östrojen kullanılabilir (0.625-1.25 mg konjuge östrojen veya 1-2 mg 17beta estradiol) veya farklı bir preparata geçilebilir.¹⁹

Gebelik: KOK kullanmakta olan bir kadın hamile kalırsa KOK kullanımının hemen bırakılması gerekir. Kadına gebelik başlangıcında KOK kullanmış olmanın doğum defekti riskinde artışa neden olmadığı anlatılmalıdır.^{19,79}

Memelerde hassasiyet (mastalji): Memelerde hassasiyet genellikle KOK kullanmaya başladıktan sonraki birkaç ay içinde hafifleyerek kaybolur. Kafein alımının azaltılması ve düşük doz östrojen içerikli KOK kullanılması yarar sağlar.⁸⁰

Bulantı: Bulantı da KOK'lerin kullanımı süresince genellikle azalan bir yan etkidir. KOK'nin yemeklerde veya yatarken alınması bulantıyı azaltır. Düşük doz östrojen içerikli KOK kullanılması yarar sağlar.^{74,80}

Kloazma: KOK kullanımı sırasında kloazma oluşabilir. Bu durumda başka bir KOK'ye geçilmesi yarar sağlamaz. Cilt renklenmesinin artmasını engellemek için, güneşten koruyucu önlem alınması gereklidir.⁸⁰

Tablo 5: Türkiye'de bulunan kombine oral kontraseptifler

Ürün adı	İçeriği, dozu ve formu	Piyasaya verilmiş tarihi
Microgynon	Levonorgestrel 0.15 mg, Etinil östradiol 0.03 mg / 21 draje	Nisan 1979
Desolett	Desogestrel 0.15 mg, Etinil östradiol 0.03 mg / 21 tablet	Ağustos 1985
Diane 35*	Siproteron asetat 2 mg, Etinil östradiol 0.035 mg / 21 draje	Eylül 1989
Ginera	Gestoden 0.075 mg, Etinil östradiol 0.03 mg / 21 draje	Eylül 1993
Myralon	Desogestrel 0.15 mg, Etinil östradiol 0.02 mg / 21 tablet	Mayıs 1995
Miranova	Levonorgestrel 0.1 mg, Etinil östradiol 0.02 mg / 21 draje	Ocak 2001
Yasmin	Drospirenon 3 mg, Etinil östradiol 0.03 mg / 21 tablet	Şubat 2003
Gynelle	Siproteron asetat 2 mg, Etinil östradiol 0.035 mg / 21 draje	Şubat 2007
Belara	Klormadinon asetat 2 mg, Etinil östradiol 0.03 mg / 21 film tablet	Ocak 2008
Yazz	Drospirenon 3 mg, Etinil östradiol betadeks 0.02 mg / 28 tablet (24 tablet + 4 plasebo)	Nisan 2009
Elleacnelle*	Siproteron asetat 2 mg, Etinil östradiol 0.035 mg / 21 draje	Eylül 2010
Jerbera	Levonorgestrel 0.15 mg, Etinil östradiol 0.03 mg / 21 draje	Kasım 2010

*Ülkemizde oral kontraseptif olarak ruhsatlı değildir.

Kombine oral kontraseptif kullanım önerileri - Hastaya önerirken

- KOK başlanmadan önce hastadaki olası kontrendikasyonlar, sigara öyküsü ve ilaç kullanımını soruşturulmalıdır.
- Fizik muayenede kan basıncı ölçümü ve mümkünse pelvik muayene yapılmalıdır.
- KOK tercihi hasta özellikleri dikkate alınarak, farklı ürünlerin ek avantajlarından da yararlanabilecek şekilde gerçekleştirilmelidir. İlk kez KOK kullanacak olan kadınlarda düşük doz etinil östradiol içeren bir preparatın kullanılması tercih edilir.
- Hastaya KOK kullanımını anlatılmalı, doz atlandığında ne yapılması gerektiği aşağıda yer alan şekilde belirtilmelidir.
- KOK kullanımına menstrüel siklusün ilk 5 günü içerisinde başladığında ilk aydan itibaren kontrasepsiyon sağlandığı belirtilmelidir.
- Hastaya olası yan etkiler ve ortaya çıktıklarında ne yapılacağı yukarıda belirtilen şekilde açıklanmalıdır. Özellikle ilk aylarda ara kanama ve lekelenme şikayetinin geçici olduğu belirtilmelidir. Adet kanamasında azalma görülmesinin beklendiği açıklanmalıdır.
- KOK kullanımında dinlenme aralıkları verilmesine gerek olmadığı belirtilmelidir.

Yedi gün ara verilen (21+7) KOK alınması unutulduğunda

Bir hap unutulursa 24 saat içinde hemen bir tablet alınarak uygulamaya önerilen şekilde devam edilir.

Birden fazla hap unutulursa:

- **İlk hafta:** Unutulan son hap hemen alınarak uygulamaya önerilen şekilde devam edilir (aynı günde 2 KOK alınabilir), sonraki 7 gün süreyle ek kontraseptif yöntem uygulanır, son 5 gün içinde korunmasız cinsel

ilişki söz konusu ise acil kontrasepsiyon yapılır.

• İkinci veya üçüncü hafta:

- 3'ten az hap unutulduysa: Unutulan son hap hemen alınarak uygulamaya önerilen şekilde devam edilir (aynı günde 2 KOK alınabilir), sonraki pakete başlarken ara verilmez.
- En az 3 hap unutulduysa: Unutulan son hap hemen alınarak uygulamaya önerilen şekilde devam edilir (aynı günde 2 KOK alınabilir) sonraki pakete başlarken ara verilmez, 7 gün süreyle ek kontraseptif yöntem uygulanır ve son 5 gün içinde korunmasız cinsel ilişki söz konusu ise acil kontrasepsiyon yapılır.

Ara verilmeden uygulanan (24+4) KOK alınması unutulduğunda

Plasebo tabletlerinin alınması unutulduğunda, unutulmuş tabletin atılması yeterlidir.

Hormon içeren tabletlerin alınması 12 saatten kısa süreyle unutulursa, tablet hemen alınmalı ve sonraki tabletler her zamanki gibi alınmaya devam edilmelidir. 12 saatten fazla gecikme olmuşsa kontraseptif etkinlik azalmış olabilir. Bu durumda tablet alınması unutulmuş haftaya göre hareket edilmelidir:

İlk hafta: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırladığı anda içmelidir. Kalan tabletler normal şekilde kullanılmaya devam edilir ve ilk 7 gün kondom gibi ek bir bariyer yöntemi uygulanır. Bu 7 günden önce cinsel birleşme olmuşsa gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ne kadar çok tablet unutulursa gebelik riski o kadar yüksektir.

İkinci hafta: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırladığı anda içmelidir. Kalan tabletler normal şekilde kullanılmaya devam edilir. Eğer ilk unutulmuş tablete kadar 7 gün boyunca tabletler hatasız alınmışsa ek yöntem gerektirmez. Aksi takdirde ya da 1'den fazla tablet unutulmuşsa 7 gün boyunca ek bir koruyucu yöntem uygulanmalıdır.

Üçüncü hafta: Unutulan tabletten önceki 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alınmışsa, aşağıdaki iki seçenektan biri uygulanır:

1. Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan etken madde tabletleri bitene kadar normal zamanda kullanmaya devam edilebilir. Plasebo tabletleri atılmalı ve bir sonraki kutuya hemen geçilmelidir. Kullanıcıda ikinci kutunun etken madde içeren tabletleri bitene kadar çekilme kanaması beklenmez. Ancak tablet alındığı günlerde lekelenme veya ara kanamagörülebilir.
2. Kullanıcı kullanmakta olduğu kutuyu bırakarak 4 günlük (hapı unuttuğu günler dahil) aradan sonra yeni kutuya başlar. Tablet almayı unutan kullanıcıda plasebo tablet döneminde beklenen çekilme kanaması görülmezse gebelik olasılığı düşünülmelidir.

Üçüncü haftada unutulan tabletten önceki 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alınmadıysa aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan etken madde içeren tabletler bitene dek normal zamanda kullanmaya devam edebilir. Plasebo tabletleri atılarak bir sonraki kutuya hemen geçilmeli ve ayrıca 7 gün boyunca ek koruyucu yöntem kullanılmalıdır.

KOK başlayan kadınların ilk kontrollerinin 3 ay sonra yapılması yöntem devamlılığını arttıracaktır. Daha sonrayıllık kontroller yapılması yeterlidir.

KOK kullanımı öneri tablosundaki önerilerin açıklaması

- Uygun: Kontraseptif kullanımı konusunda bir kısıtlama yok, tüm koşullarda kullanılabilir
- Genellikle kullanılabilir: Kontraseptif yöntemin yararları risklerinden fazla, bireysel değerlendirme ışığında sonra kullanılabilir.
- Önerilmez: Kontraseptif yöntemin riskleri yararlarından fazla, sadece daha uygun bir yöntem yoksa veya uygulanamıyorsa verilebilir.
- Kullanılmamalı: Kontraseptif yöntemin kabul edilemeyecek riskleri bulunuyor, kullanılmamalı.

Tablo 6: KOK kullanım önerileri^{33,35,36,81}

Özellikler	KOK	Açıklama
Yaş Menarş - <40 ≥40	Uygun Genellikle kullanılabilir	
Parite Nullipar Multipar	Uygun Uygun	
Emzirme Postpartum<6 hft Postpartum≥6 hft - <6 ay Postpartum≥6 ay	Kullanılmamalı Önerilmez Genellikle kullanılabilir	Emzirme sırasında KOK kullanan bebeklerin ağırlıkları olumsuz etkilenme de bebeklerin anne sütüyle eksojen östrojene maruz kalmalarının uzun süreli etkileri konusunda bir çalışma yapılmamıştır.
Postpartum (emzirmiyor) <u><21 gün</u> VTE risk faktörü yok VTE risk faktörü var <u>≥21 gün – 42 gün</u> VTE risk faktörü yok VTE risk faktörü var <u>≥42 gün</u>	Önerilmez Kullanılmamalı Genellikle kullanılabilir Önerilmez Uygun	Postpartum ilk 6 haftada diğer VTE riskleri bulunan kadınlarda VTE riski ek olarak artış gösterir. Her bir kadının risk durumu bireysel olarak değerlendirilmelidir.
Abortus (1. ve 2. trimestr)	Uygun	
Ektopik gebelik öyküsü	Uygun	
Pelvik cerrahi öyküsü	Uygun	
Sigara <u>Yaş<35</u> <u>Yaş≥35</u> <15 sigara/gün ≥15 sigara/gün	Genellikle kullanılabilir Önerilmez Kullanılmamalı	Sigara içenlerde miyokard infarktüsü riski yükselir, günlük sigara sayısı arttıkça risk artış gösterir.
Obezite (BKl≥30 kg/m²)	Genellikle kullanılabilir	Obez kadınlarda VTE riski yüksektir, risk değerlendirmesi yapılması gerekir.
Çok sayıda kardiyovasküler risk faktörü var (ör. yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon)	Önerilmez/ Kullanılmamalı	Çok sayıda KV risk faktörü olan kadınlarda oral kontrasepsiyon kullanımı KV riski artırır.

Tablo 6: KOK kullanım önerileri (Devam)^{33,35,36,81}

Kardiyovasküler hastalıklar		
Hipertansiyon SKB≥160, DKB≥100 mmHg SKB=140-159, DKB=90-99 mmHg Damar hastalığı var Kontrol altında yaş≥35 Kontrol altında yaş<35	Kullanılmamalı Önerilmez Kullanılmamalı Önerilmez Genellikle kullanılabilir	Hipertansif kadınlarda oral kontrasepsiyon kullanımı KV riski artırır.
Gebelik hipertansiyon öyküsü (kan basıncı normal)	Genellikle kullanılabilir	Gebelikte hipertansiyon öyküsü bulunan kadınlarda KOK kullanımı, MI ve VTE riski artırır, ancak mutlak risk düşüktür.
Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) öyküsü veya varlığı 1. derece akrabalarda VTE	Kullanılmamalı Genellikle kullanılabilir	
VTE riski yüksek majör cerrahi girişim	Kullanılmamalı	
Minör cerrahi girişimler	Uygun	
Trombojenik mutasyon	Kullanılmamalı	
Varis	Uygun	
Yüzeysel tromboflebit	Genellikle kullanılabilir	
İskemik kalp hastalığı	Kullanılmamalı	
İnme, SVA	Kullanılmamalı	
Hiperlipidemi	Genellikle kullanılabilir/ Önerilmez	Hastanın durumuna göre değerlendirilir.
Kalp kapak hastalığı Komplikasyonsuz Komplikasyonlu	Genellikle kullanılabilir Kullanılmamalı	Pulmoner hipertansiyon, atriyal fibrilasyon riski, subakut bakteriyel endokardit öyküsü varsa kontrendikedir.
Endokrin hastalıklar		
Gestasyonel diyabet Komplikasyonsuz diyabet Komplike diyabet	Uygun Genellikle kullanılabilir Önerilmez/ Kullanılmamalı	KOK'ler diyabette glukoz kontrolü üzerinde olumsuz etkiye neden olmamaktadır.
Guatr, Hipotiroidi, Hipertiroidi	Uygun	

Tablo 6: KOK kullanım önerileri (Devam)^{33,35,36,81}

Diğer hastalıklar		
Sistemik lupus eritematosus Antifosfolipid antikor (+) Antifosfolipid antikor (-)	Kullanılmamalı Genellikle kullanılabilir	SLE hastalarında VTE ve KV hastalık riski yüksektir, kontrasepsiyon açısından bireysel olarak değerlendirilmeleri gereklidir.
Migren Fokal nörolojik belirti (+) Fokal nörolojik belirti (-)	Kullanılmamalı Genellikle kullanılabilir	Migren hastalarında inme riski artışı nedeniyle oral kontrasepsiyon bireysel olarak değerlendirilmelidir.
Epilepsi	Uygun	İlaç etkileşimlerine dikkat edilmeli.
Depresyon	Uygun	KOK'ler depresif semptomlarda artışa neden olmamıştır.
Enfeksiyon hastalıkları	Uygun*	*Rifampisin kullanımı KOK'lerin etkinliğini azaltacağı için ek kontraseptif yöntem gereklidir.
Safra kesesi hastalığı Asemptomatik Semptomatik	Genellikle kullanılabilir Önerilmez	
Kolestaz Gebelikle ilişkili KOK ile ilişkili	Genellikle kullanılabilir Önerilmez	
Viral hepatit Akut Kronik, taşıyıcı	Önerilmez/ Kullanılmamalı Uygun	Kronik hepatitli kadınlarda KOK kullanımı, siroz ve hepatoselüler karsinom riskini artırmamaktadır. Taşıyıcılarda ise karaciğer yetersizliğini tetiklememektedir.
Siroz Hafif-kompanse Ağır-dekompanse	Uygun Kullanılmamalı	
Karaciğer tümörleri Fokal nodüler hiperplazi Hepatoselüler adenom Hepatoma	Genellikle kullanılabilir Kullanılmamalı Kullanılmamalı	
Orak hücreli anemi	Genellikle kullanılabilir	

Tablo 6: KOK kullanım önerileri (Devam)^{33,35,36,81}

Jinekolojik hastalıklar		
Adet düzensizlikleri, menometroraji, dismenore	Uygun	
Endometriozis	Uygun	
Selim over tümörleri	Uygun	
Gestasyonel trofoblastik hastalık	Uygun	
Servikal intraepitelial neoplazi	Genellikle kullanılabilir	Persistan HPV enfeksiyonu bulunan kadınlarda uzun süreli KOK kullanımı karsinoma in situ ve invazif karsinom riskinde artışa neden olabilir.
Miyoma uteri	Uygun	
Pelvik inflamatuvar hastalık	Uygun	
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Uygun	
Meme hastalıkları		
Selim meme hastalıkları	Uygun	
Ailede meme kanseri öyküsü	Uygun	Güncel kanıtlar ailesinde meme kanseri olan kadınlarda KOK kullanımının kanser olasılığını artırdığını göstermemektedir.
Aktif meme kanseri veya öyküsü	Kullanılmamalı	
Emzirme		
Postpartum<6 hft	Kullanılmamalı	Emzirme sırasında KOK kullanan bebeklerin ağırlıkları olumsuz etkilenmese de bebeklerin anne sütüyle eksojen östrojene maruz kalmalarının uzun süreli etkileri konusunda bir çalışma yapılmamıştır.
Postpartum≥6 hft - <6 ay	Önerilmez	
Postpartum≥6 ay	Genellikle kullanılabilir	

Tablo 7: İlaç etkileşimleri açısından öneriler

Kullanılan ilaçlar	KOK	Açıklama
Antiretroviral tedavi Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri Ritonavir destekli proteaz inhibitörleri	Uygun Genellikle kullanılabilir Önerilmez	Antiretroviral ilaçlar hormonal kontraseptiflerdeki steroid hormonların biyoyararlılığını değiştirebilir.
Bazı antikonvülsanlar (fenitoin, karbamazepin, barbitüratlar, primidon, topiramet, okskarbazepin, lamotrijin)	Önerilmez	Bazı antikonvülsanlar KOK'lerin etkisini azaltır, KOK kullanılacaksa en düşük etinil östradiol dozu 30 mcg olmalıdır. Lamotrijinin etkinliği KOK kullanımıyla azalmaktadır.
Rifampisin, rifabutin	Önerilmez	KOK'ler diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılabilir.

Sadece sentetik progesteron içeren oral kontraseptifler (POP) – Minihaplar

Minihaplar (Progesteron-only pills=POP) sadece sentetik progesteron içeren ve sürekli kullanım gerektiren oral kontraseptiflerdir.⁸² Dünyada ilk kez 1973'te kullanıma sunulmuşlardır.⁸³ KOK'lerin aksine östrojen içermezler ve içerdikleri sentetik progesteron miktarı KOK'lerden düşüktür. Farklı sentetik progesteronları içeren preparatlar bulunmaktadır.⁸² Minihapların dünya çapında kullanım oranları farklı olmakla birlikte genelde KOK'lerden düşük oranda kullanılmaktadırlar.⁸³ Minihaplar östrojen kullanamayan kadınlar için uygun bir seçenektir.^{22,84} Yüksek derecede etkilidir, kusursuz kullanımda 0.3 olan başarısızlık oranı tipik kullanımda %8-9 olarak bulunmuştur. Etkinlikleri KOK'lere benzer düzeydedir, ancak günün aynı saatinde düzenli kullanım çok önemlidir, saat gecikmelerinde etkinlikleri azalır.^{18,85} Östrojen içeren oral kontraseptiflere kıyasla kanama düzensizliği özellikle ilk aylarda daha sık görülür, bu konuda danışmanlık verilmesi önemlidir.⁸⁴

Minihapların etki mekanizması

Minihapların etki mekanizması dozlarıyla bağlantılıdır: Düşük dozlu minihaplar ovülasyonu siklusların yaklaşık %50'sinde inhibe ederler, temel etki mekanizmaları servikal mukusun kalınlaşmasıyla sperm canlılığının ve geçişinin engellenmesidir. İçerdiği progesteronun özelliğine bağlı olarak bazı minihaplar ise ovülasyonu siklusların %97-99'unda inhibe ederler. Tüm minihapların servikal mukus üzerindeki etkileri ise aynıdır. Anovulatuvar sikluslarda endometriyum ince ve atrofiktir.^{86,87} Minihapların tuba motilitesini de etkiledikleri ileri sürülmüştür.⁸³

Minihapların endikasyonları

Minihaplar sağlıklı ve korunmak isteyen kadınlarda endikedir. Emziren anneler (6. haftadan sonra), hipertansiyonu olanlar, KOK'lerle östrojenik yan etkilerden yakınanlar (migren, bulantı, memelerde hassasiyet), bazı durumlarda 35 yaş üzerinde olan sigara içen kadınlar minihap kullanmak için uygundur.^{19,82}

Minihaplar bırakıldıktan sonra fertilitite

Gözlemsel çalışmalarda minihap bırakıldıktan sonra fertilitenin hemen başladığı saptanmıştır.⁸⁷⁻⁸⁹ Randomize kontrollü bir çalışmada desogestrel içeren minihapı bıraktıktan 17.2 gün sonra ovülasyon oluştuğu, ilk ovülasyona kadar geçen minimum sürenin 7 gün olduğu saptanmıştır.⁹⁰

Minihapların kontrasepsiyon dışındaki yararları¹⁹

Minihaplar menstrüel kanamada azalma sağlar, kullananların %10'unda amenore gelişir. Menstrüel kramplar ve premenstrüel semptomlarda azalma olabilir.

Minihapların kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar¹⁹

- Gebelik
- Meme kanseri

Rölatif kontrendikasyonlar¹⁹

- Aktif viral hepatit
- Karaciğer tümörleri
- Ciddi siroz
- Akut derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE)
- Antifosfolipid antikor pozitifliği

Eşzamanlı bir hastalığı bulunan kadınlarda minihap kullanımı

Minihaplar koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve serebrovasküler hastalığı olan kadınlarda kullanılabilir.³⁷ Sadece progesteron içeren minihapların kullanımı sırasında serebrovasküler olay veya inme gelişirse kullanımı kontrendikedir.³³

Minihapların 40 yaşından sonra kullanımı

Sağlıklı kadınlar menopoza dek istedikleri sürece sürece minihap kullanabilir.³²

Minihapların adolesanlarda kullanımı

Adolesanlarda karşılaşılan en büyük sorun tedavi uyumsuzluğuna bağlı yüksek gebelik oranlarıdır. Bu nedenle eğitim ve danışmanlık çok önem taşımaktadır. Minihap kullanımı özenle anlatılmalı ve sık takip önerilmelidir.^{41,45}

Minihapların yan etkileri ve riskleri

Ektopik gebelik: Minihaplar ektopik gebelik riskinde artışa neden olmaz. Minihaplarla oluşan gebeliklerin %10'a kadar çıkan bir oranı ektopiktir. Bu insidans herhangi bir yöntem kullanmayan, rahim içi araç kullanan ve uzun etkili hormonal yöntemleri uygulayanlarla aynıdır. Ovülasyonu inhibe eden ürünlerle ektopik gebelik daha seyrek görülmektedir.⁸³

Düzensiz kanama: Minihapları en sık bırakma nedeni düzensiz kanamadır.⁹¹ Adet düzensizliği, lekelenme, ara kanamalar, amenore sık görülür; az sayıda kadında ise menoraji olabilir.⁸² Minihap kullanan kadınların yaklaşık yarısında kanama süresi uzayabilir ve %70'e varan oranda lekelenme görülebilir.^{87,90} Kanama düzensizliğinin nedeni over fonksiyonlarının tümüyle baskılanmamasıdır. Folikül büyüme ve atrezi dönemleri düzensiz ve öngörülemez kanama ve lekelenmelere yol açar.⁸³ Kanama paterni kullanılan sentetik progesterona, verilme

dozuna ve dolaşımdaki endojen östrojen konsantrasyonlarına bağlıdır.⁹² Ovülasyon ve sonraki endojen progesteron konsantrasyonları da kanama paternelerini etkileyebilir.⁸⁷ Kadınların her birinde nasıl bir etki oluşacağını öngörmek olası değildir.⁸³ Kadınların yaklaşık %12'sinde ilk ayda lekelenme oluşur, bu oran 18. ayda %3'e kadar düşer. Uzun süreyle minihap kullanan kadınların %40'ı düzenli şekilde adet görmeye devam eder.^{19,91} Genel olarak kadınların %20'sinin amenoreik olduğu, %40'ının düzenli adet gördüğü, %40'ında ise kanama düzensizlikleri görülmektedir.⁸⁷ Kadınların %10-25'i minihapı kanama paterni nedeniyle bırakır; bu nedenle danışmanlıkta kanama bozukluklarının özellikle de yöntem başlandığında olabileceği ama bunların kullanım süresi ilerledikçe azalacağını anlatılmalıdır.⁸⁷

Folikül persistansı: Yetersiz ovülasyon inhibisyonu siklusların %20'sinde persistan over foliküllerinin (over kistlerinin) gelişmesine neden olur, bu kistler genellikle kendiliğinden kaybolurlar.⁸³

Hormonal yan etkiler: Baş ağrısı, şişkinlik, akne ve memelerde hassasiyet gibi yan etkiler daha seyrek görülür.¹⁹

Kilo artışı bildirilmekle birlikte minihap kullanımı ile kilo artışı arasında nedensel bir ilişki kanıtlanamamıştır. Aynı şekilde duygudurum ile minihaplar arasında da nedensel bir ilişki gösterilememiştir.⁸⁷

Minihaplar kontraseptif dozlarda kullanıldıklarında önemli bir sağlık riski taşımazlar; VTE, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artış saptanmamıştır, ayrıca meme kanseri riskinde artışa neden olmazlar.^{19,83,93-95}

Minihapların ilaç etkileşimleri

Minihaplardaki sentetik progesteronlar sitokrom P450 sistemiyle metabolize olur ve bu sistemi indükleyen ilaçlar minihap metabolizmasını hızlandırarak kontraseptif etkinliğini azaltabilirler.¹⁹ Minihap kullanan ve kısa süreyle enzim indükleyici bir tedaviye başlayacak olan kadınların ek bir kontraseptif yöntem uygulamaları gereklidir. Enzim indükleyici ilaç bırakıldıktan sonra 28 gün süreyle ek kontrasepsiyona devam edilmesi gerekir.^{59,82}

Minihap kullanımı

Minihapa adetın ilk 5 günü içerisinde günü başlanır. Minihap hergün kullanılmalı, ara verilmemelidir. Gebelik olasılığının elenmesi kaydıyla menstrüel siklusun herhangi bir gününde başlanması da olasıdır. Eğer minihapa adetın ilk 5 günü içerisinde başlanılmazsa ilk 7 gün ek bir kontraseptif yöntem kullanılması gereklidir.¹⁹ Birinci ve ikinci trimester düşük ve kürtajlarından sonraki ilk 7 gün içerisinde başlanırsa ek bir korunma yöntemi kullanmasına gerek yoktur.

Minihap günün aynı saatinde alınmalıdır (3 saat içerisinde). Minihapların alımı arasındaki saat 24'ü aştığında servikal mukusun sperm geçirgenliği artış gösterir.^{19,96}

Minihap alındıktan sonraki 2 saat içinde kusulursa mümkün olan en kısa sürede yeni bir minihap alınması önerilir. Minihap alana dek 3 saatten fazla süre geçecekse, kusma sürüyorsa ya da şiddetli ishal varsa minihap alınması unutulmuş gibi düşünülerek ek kontraseptif yöntem uygulamak gerekir.⁸⁷

Minihapların postpartum 72 saat içerisinde alınmasının laktogenezi tetikleyen serum progesteron düşüşünü etkileyebileceği ileri sürülmüşse de bu iddia kanıtlanamamıştır.^{19,97}

Minihap alınması 3 saatten kısa bir süreyle unutulduğunda, fark edilir edilmez hemen alınması gereklidir. Daha sonra uygulamaya önerilen şekilde devam edilir (gerekirse günde 2 minihap alınmış olur). Minihap alınması 3 saatten uzun bir süreyle gecikmişse sonraki 48 saat boyunca ek bir kontraseptif yöntem uygulanmalıdır. İki veya daha fazla minihap alınması unutulduysa 2 gün süreyle günde 2 minihap alınmalı ve 48 saat süreyle ek bir kontraseptif yöntem uygulanmalıdır. Gerek varsa acil kontrasepsiyon yapılmalıdır.^{19,87}

Minihaplarla ilişkili yan etkiler ve sorunlarda danışmanlık

Minihaplarla sık rastlanan bir yakınma olan adet düzensizliğinde gebelik, enfeksiyon ve genital patolojilerin elenmesi gerekir. Herhangi biri saptanmadığında 10 güne kadar nonsteroidal antiinflatuar bir ilaç önerilebilir; düşük doz bir KOK'ye geçilebilir veya kısa süreyle östrojen eklenebilir. Ek östrojen uygulaması 28 gün süreyle 0.625 mg östrojen veya 1-2 mg mikronize östradiol-17 beta ile gerçekleştirilir ya da 25 gün süreyle 50-100 mcg östradiol-17beta patch uygulaması yapılır.¹⁹

Tablo 8: Türkiye'de bulunan minihaplar

Ürün adı	İçeriği, dozu ve formu	Piyasaya verilmiş tarihi
Cerazette	Desogestrel 75 mcg / 28 film tablet	Aralık 2011

Minihap kullanım önerileri - Hastaya önerirken

Minihap başlanmadan önce olası kontrendikasyonlar, sigara öyküsü ve ilaç kullanımı soruşturulmalı ve mümkünse servikal smear alınmalı ve pelvik muayene yapılmalıdır.

Minihap kullanımına menstrüel siklusun adetın ilk günü başlanması önerilir, adetın farklı bir gününde başladığında 48 saat süreyle ek kontraseptif yöntemler uygulanmalıdır.

Hastaya minihap kullanımı, olası yan etkiler ve ortaya çıktıklarında ne yapılacağı yukarıda belirtilen şekilde açıklanmalıdır.

Minihap kullanımının sürekli olması gerektiği ve günde 3 saati aşan gecikmelerde etkinlik kaybı yaşandığı mutlaka belirtilmelidir. Doz atlandığında ne yapılması gerektiği aşağıdaki şekilde anlatılmalıdır.

Minihap verilen kadına 3 ay sonra kontrole gelmesi söylenmelidir. Beklenmeyen bir durumda acile başvurması konusunda uyarılmalıdır.

Minihap alınması unutulduğunda

Minihap alınması 3 saatten kısa süreyle unutulmuşsa hemen alınması ve daha sonra uygulamaya önerilen şekilde devam edilmesi gerekir (gerekirse günde 2 minihap alınır).

Minihap alınması 3 saatten uzun bir süreyle gecikmişse sonraki 48 saat boyunca ek bir kontraseptif yöntem uygulanmalıdır.

İki veya daha fazla minihap alınması unutulduysa 2 gün süreyle günde 2 minihap alınmalı ve 48 saat süreyle ek bir kontraseptif yöntem uygulanmalıdır. Gerek varsa acil kontrasepsiyon yapılmalıdır.

Minihap kullanımı öneri tablosundaki önerilerin açıklaması

Uygun: Kontraseptif kullanımı konusunda bir kısıtlama yok, tüm koşullarda kullanılabilir

Genellikle kullanılabilir: Kontraseptif yöntemin yararları risklerinden fazla, bireysel değerlendirme ışığında sonra kullanılabilir.

Önerilmez: Kontraseptif yöntemin riskleri yararlarından fazla, sadece daha uygun bir yöntem yoksa veya uygulanamıyorsa verilebilir.

Kullanılmamalı: Kontraseptif yöntemin kabul edilemeyecek riskleri bulunuyor, kullanılmamalı.

Tablo 9: Minihap kullanımı önerileri^{33,35,81,87}

Özellikler	KOK	Açıklama
Yaş Menarş - <45 ≥45	Uygun Uygun	
Parite Nullipar Multipar	Uygun Uygun	
Emzirme Postpartum<6 hft Postpartum≥6 hft - <6 ay Postpartum≥6 ay	Önerilmez Uygun Uygun	Bilimsel kanıtlar minihapların emzirme ve çocuk gelişimi üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.
Postpartum (emzirmiyor) <21 gün ≥21 gün	Uygun Uygun	
Abortus (1. ve 2. trimestr)	Uygun	
Ektopik gebelik öyküsü	Kullanılabilir	Minihaplarla ektopik gebelik mutlak riski korunmayanlar kadar olmasa da sadece progesteron uygulanan diğer yöntemlerden yüksektir. 75 mcg desogestrel içeren minihap siklusların çoğunda ovülasyonu baskıladığı için ektopik gebelik riski azalır.
Pelvik cerrahi öyküsü	Uygun	
Sigara Yaş<35 Yaş≥35 <15 sigara/gün ≥15 sigara/gün	Uygun Uygun Uygun Uygun	
Obezite BkI≥30 kg/m²	Uygun	
Çok sayıda kardiyovasküler risk faktörü var (ör. yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon)	Genellikle kullanılabilir	Çok sayıda KV risk faktörü olan kadınlarda bazı minihaplar tromboz riskini artırabilir.

Tablo 9: Minihap kullanımı önerileri (Devam)^{33,35,81,87}

Kardiyovasküler hastalıklar		
Hipertansiyon SKB≥160, DKB≥100 mmHg SKB=140-159, DKB=90-99 mmHg Damar hastalığı var Kontrol altında	Genellikle kullanılabilir Uygun Genellikle kullanılabilir Uygun	
Gebelik hipertansiyon öyküsü (kan basıncı normal)	Uygun	
Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) Öyküsü Akut DVT/PE Antikoagülan tedavi altında DVT/PE 1. derece akrabalarda VTE	Genellikle kullanılabilir Önerilmez Genellikle kullanılabilir Uygun	Minihapların antikoagülan kullanan DVT/PE hastaları üzerindeki etkilerine ait direkt kanıt bulunmamaktadır.
VTE riski yüksek majör cerrahi girişim	Genellikle kullanılabilir	
Minör cerrahi girişimler	Uygun	
Trombojenik mutasyon	Genellikle kullanılabilir	
Varis	Uygun	
Yüzeysel tromboflebit	Uygun	
İskemik kalp hastalığı	Genellikle kullanılabilir/ Önerilmez	
İnme, SVA	Genellikle kullanılabilir/ Önerilmez	
Hiperlipidemi	Genellikle kullanılabilir	
Kalp kapak hastalığı Komplikasyonsuz Komplikasyonlu	Uygun Uygun	Pulmoner hipertansiyon, atriyal fibrilasyon riski, subakut bakteriyel endokardit öyküsü varsa kontrendikedir.

Tablo 9: Minihap kullanımı önerileri (Devam)^{33,35,81,87}

Endokrin hastalıklar		
Gestasyonel diyabet Diyabet	Uygun Genellikle kullanılabilir	Minihaplar diyabette glukoz kontrolü üzerinde olumsuz etkiye neden olmamaktadır.
Guatr, Hipotiroidi, Hipertiroidi	Uygun	
Diğer hastalıklar		
Sistemik lupus eritematosus Antifosfolipid antikor (+) Antifosfolipid antikor (-)	Önerilmez Genellikle kullanılabilir	SLE hastalarında VTE ve KV hastalık riski yüksektir, antifosfolipid antikorlar KV olay riskini artırır, kontrasepsiyon açısından bireysel olarak değerlendirilmeleri gereklidir.
Migren Fokal nörolojik belirti (+) Fokal nörolojik belirti (-) • Yaş<35 • Yaş≥35	Önerilmez Uygun Genellikle kullanılabilir	Migren hastalarında inme riski artışı nedeniyle oral kontrasepsiyon bireysel olarak değerlendirilmelidir. Minihap kullanımı sırasında migren gelişirse yöntem bırakılarak hormonal olmayan bir yönteme geçilmelidir.
Epilepsi	Uygun	İlaç etkileşimlerine dikkat edilmeli.
Depresyon	Uygun	Minihap depresif semptomlarda artışa neden olmamıştır.
Enfeksiyon hastalıkları	Uygun*	*Rifampisin kullanımı bazı minihapların etkinliğini azaltacağı için ek kontraseptif yöntem gereklidir.
Safra kesesi hastalığı	Genellikle kullanılabilir	
Kolestaz Gebelik ilişkili Eski KOK ile ilişkili	Uygun Genellikle kullanılabilir	
Viral hepatit (Akut,kronik, taşıyıcı)	Uygun	
Siroz Hafif-kompanse Ağır-dekompanse	Uygun Önerilmez	

Tablo 9: Minihip kullanımı önerileri (Devam)^{33,35,81,87}

Karaciğer tümörleri		
Fokal nodüler hiperplazi	Genellikle kullanılabilir	
Hepatoselüler adenom	Önerilmez	
Hepatoma	Önerilmez	
Orak hücreli anemi	Uygun	Minihiplar orak hücreli anemi hastalarında hematolojik parametreleri olumsuz etkilememiştir.
Jinekolojik hastalıklar		
Adet düzensizlikleri	Genellikle kullanılabilir	Alta yatabilecek lezyonların elenmesi gereklidir.
Menometroraji (+ veya -)		
Endometriyozis	Uygun	
Selim over tümörleri	Uygun	
Şiddetli dismenore	Uygun	
Gestasyonel trofoblastik hastalık	Uygun	
Servikal intraepitelial neoplazi	Uygun	
Miyoma uteri	Uygun	
Pelvik inflamatuvar hastalık	Uygun	
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Uygun	
Meme hastalıkları		
Selim meme hastalıkları	Uygun	
Ailede meme kanseri öyküsü	Uygun	
Meme kanseri		
<u>Aktif</u>	Kullanılmamalı	
<u>Beş yıldır aktif hastalık olmayan öykü</u>	Önerilmez	
Emzirme		
Postpartum<6 hft	Kullanılmamalı	
Postpartum≥6 hft	Uygun	

Tablo 10: İlaç etkileşimleri açısından öneriler

Kullanılan ilaçlar	KOK	Açıklama
Antiretroviral tedavi		Antiretroviral ilaçlar hormonal kontraseptiflerdeki steroid hormonların biyoyararlılığını değiştirebilir.
<u>Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri</u>	Uygun	
<u>Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri</u>	Genellikle kullanılabilir	
<u>Ritonavir destekli proteaz inhibitörleri</u>	Önerilmez	
Antikonvülsanlar	Önerilmez	Bazı antikonvülsanlar minihipların etkisini azaltır.
<u>Bazı antikonvülsanlar</u> (fenitoin, karbamazepin, barbitüratlar, primidon, topiramet, okskarbazepin)		
<u>Lamotrijin</u>	Uygun	
Rifampisin, rifabutin	Önerilmez	Minihiplar diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılabilir.

Acil oral kontraseptif haplar

Acil oral kontrasepsiyon korunmasız ya da kontrasepsiyonun başarısız olduğu bir cinsel ilişkiden sonra, gebelik başlamadan uygulanan kontrasepsiyon yöntemidir.^{98,102} Kombine oral kontraseptifler veya minihapların yüksek dozla uygulanmasıyla gerçekleştirilebilir. Ayrıca acil kontrasepsiyon için geliştirilmiş preparatlar da bulunmaktadır. Acil kontrasepsiyon konusundaki endişeler kardiyovasküler risk artışı, güvenli ve sürekli kontrasepsiyon yerine acil kontrasepsiyonun yoğun kullanımınıdır.^{98,99-101} Son 30 yıl içerisinde yapılan çalışmalar ışığında acil kontrasepsiyonun istenmeyen gebeliğin engellenmesi için ikinci bir şans tanıyan, etkili ve güvenli bir yöntem olduğu kabul edilmiştir.^{98,102,103}

Acil hormonal kontrasepsiyon 1977 yılında Albert Yuzpe tarafından tarif edilmiştir; Yuzpe rejimi 50 mcg etinil estradiol + 500 mcg levonorgestrel içeren iki hapın korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 72 saat içinde 12 saat ara ile iki kez alınması şeklindedir. KOK'lar bu verilen dozlar ayarlanacak şekilde (örneğin 30 mcg etinil estradiol içeren haptan 4 adet kullanım gibi) acil kontrasepsiyonda kullanılabilir.¹⁰⁴

Genelde kullanılan protokoller; tek doz 1.5 mg levonorgestrel, 12 saat arayla kullanan 0.75 mg'lık 2 doz levonorgestrel, 12 saat arayla kullanan 2 doz 100 mcg etinil östradiol ve 0.5 mg levonorgestrel kombinasyonudur.¹⁰²

Çeşitli çalışmalarda sadece levonorgestrel içeren uygulamayla gebelik riskinin %60-93 arasında, KOK uygulamasıyla ise %56-89 arasında azaldığı gösterilmiştir. Direkt karşılaştırmalarla levonorgestrel içeren uygulama daha etkili bulunmuştur. Genelde daha etkili olduğu ve yan etki profili daha uygun bulunduğu için sadece levonorgestrel içeren uygulama tercih edilmektedir. Acil kontrasepsiyonun cinsel ilişkiden sonra mümkün olan en kısa süre içinde uygulanması gereklidir. Bu yöntemlerin etkinliğinin korunmasız ilişkinin üzerinden geçen zamanın uzaması ile birlikte giderek azaldığı bilinmektedir, çalışmalar acil kontrasepsiyonun ilişkiden sonra 3-5 gün içinde (72-120 saat) etkili olduğunu göstermiştir. Ancak acil kontrasepsiyonun modern kontraseptif yöntemler kadar etkili olmadığı bilinmelidir.^{102, 103, 105}

Acil hormonal kontrasepsiyon etki mekanizması

Acil hormonal kontrasepsiyon her bir hastadaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ovülasyondan önce alındığında ovülasyonu engelleyebilmektedirler, ayrıca ovumun sperm tarafından döllenesini, döllenen yumurtanın uterusu yerleşmesini de engelleyebilirler. Oluşmuş olan gebelik üzerinde bir etki gösterilmemiştir.^{102,103}

Acil kontraseptiflerin endikasyonları

Acil kontrasepsiyon korunmasız veya yetersiz korunmalı cinsel ilişkiden sonra uygulanır. Yetersiz korunma kondomun uygunsuz kullanımı, yırtılması, kayması; KOK veya minihap kullanımının unutulmuş olması; kontraseptif enjeksiyon zamanında gecikme; rahim içi araç dislokasyonu; spermidlerin yanlış kullanımı gibi sorunları içerir. Acil kontrasepsiyon tecavüz gibi kadının korunmasız şekilde cinsel ilişkiye zorlandığı durumlarda da kullanılabilir bir yöntemdir.^{102,106} Acil kontrasepsiyonun sürekli bir doğum kontrol yöntemi olmadığı, yalnızca son çare olarak uygulanması gerektiği hastaya açıklanmalıdır. Acil kontrasepsiyonun düşük yaptırıcı bir etkisi yoktur, oluşmuş gebeliği önlemez; bu amaçla kullanılmamalıdır.

Acil kontrasepsiyon için kullanılan hormonal haplar iki çeşittir:

1. Kombine hormonal preparatlar (KOK'lar bu amaçla kullanılabilir)
2. Sadece progesteron içeren (levonorgestrel) preparatlar

Acil kontrasepsiyonun yan etkileri

Acil kontrasepsiyonla ilgili ciddi bir komplikasyon bildirilmemiştir, ancak sıkıntı verici olabilen yan etkiler gözlemlenmektedir:

Bulantı ve kusma: Sadece levonorgestrel kullanan hastaların yaklaşık %18'inde bulantı, %4'ünde kusma ortaya çıkmaktayken, bu oranlar kombine preparat kullanan hastalarda sırasıyla %43 ile %16 olarak

bulunmuştur.¹⁰² Yalnızca levonorgestrel ile bulantı ve kusma oranı daha düşük bulunmuştur.¹⁰⁷ Bu şikayetler ortaya çıktıklarında, genellikle 3 gün içinde geçmektedir. Kombine preparat kullanılacaksa birlikte bir antiemetik önerilebilir.⁹² Acil kontrasepsiyon uygulandıktan sonraki 2 saat içinde kusma olursa dozun tekrarlanması gerekir. Acil kontraseptiflerin vajinal yolla uygulandığı çalışmalarda bu yolla emilim sağlandığı gösterilmiştir.^{108,109}

Adet gecikmesi: Acil kontrasepsiyon kullanımında adet bir hafta erken veya geç olabilmektedir. Hastaların bu konuda bilgilendirilmeleri gerekir. Ancak gecikme durumunda gebelik olasılığın elenmesi gereklidir.¹⁰²

Kanama düzensizliği: Bazı kadınlarda acil kontrasepsiyondan sonra düzensiz kanama veya lekelenme görülebilir. Bu yan etki çeşitli çalışmalarda %0-17 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Kanama düzensizliği genellikle tedavisiz düzeler, ancak ektopik gebelik olasılığın elenmesi gerekir.¹⁰²

Diğer yan etkiler karın ağrısı, memelerde hassasiyet, baş dönmesi ve yorgunluk hissidir. Bu etkiler de en fazla birkaç gün içinde kaybolur.¹⁰²

Acil kontrasepsiyonun gebelik üzerindeki etkileri

Yüksek doz oral kontraseptiflerle yapılan çalışmalar gebelik erken döneminde kısa süreli kullanımın anne ve fetüse bir zarar vermediğini göstermiştir.¹¹⁰ Bulunan kanıtlar acil kontrasepsiyonun ektopik gebelik riskini yükseltmek yerine genel olarak gebeliği engelleyerek ektopik gebelik riskini düşürdüğü ya da aynı düzeyde olduğu yönündedir.^{106,111}

Acil kontrasepsiyonla ilgili diğer konular

Emziren anneler: Postpartum 6 ay içerisinde olan, adet görmemiş bulunan ve bebeklerini yoğun şekilde emziren kadınların gebe kalma olasılığı düşüktür. Ancak bebeğine ek gıda veren veya adet görmüş olan kadınların gebelik riski bulunur. Tek bir acil kontrasepsiyon uygulamasının süt miktar ve kalitesine olumsuz bir etkisi olmayacağı düşünülmekle birlikte,

süte geçen hormon miktarı bilinemez. Bu nedenle annenin bebeğini acil kontraseptifi almadan önce emzirmesi ve sonraki 6 saat boyunca sütünü sağıp atarak, bebeğine mama vermesi önerilmektedir.¹⁰²

Tekrarlayıcı kullanım: Acil kontrasepsiyon tekrar tekrar kullanılmak için uygun değildir ve sık kullanımın etkileri bilinmemektedir. Bir kadın aynı siklus içerisinde birden fazla kez acil kontrasepsiyon uygulamak zorunda kaldıysa ikinci kullanıma engel olunması önerilmez, ancak mutlaka sürekli bir kontraseptif yöntem önerilmeli ve kontrasepsiyon başarısızlığı olmaması için neler yapılması gerektiği anlatılmalıdır.¹⁰² Aynı siklusda tekrarlayan acil hormonal kontrasepsiyon uygulamalarında koruyucu etkinin düşeceği hastaya açıklanmalıdır.

Acil kontraseptiflerin ilaç etkileşimleri

Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltan tüm ilaçların (rifampisin vb) acil kontraseptifler üzerinde de etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu durumlarda acil kontrasepsiyon dozunu artırmak gerekebilir.¹⁰²

Acil kontrasepsiyondan sonra düzenli kontrasepsiyona başlama

Acil kontrasepsiyon uygulayan kadınlara mutlaka sürekli bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir. Acil kontrasepsiyon yöntemi kullanma gerekçesi kondom sorunları gibi kontraseptif yöntem başarısızlığı ise yöntemin doğru kullanımının açıklanması yeterli olabilir. Cinsel ilişkiyle hastalık bulaşma riski taşıyan hastalara bu konuda da danışmanlık verilmesi gereklidir.¹⁰²

Kondom ve spermid kullanımına hemen başlanabilir.¹⁰²

Oral kontraseptiflere ise iki şekilde başlanabilir:

- Acil kontrasepsiyondan hemen sonra: Daha önce kontraseptif kullanmayan yeni bir paket alarak başlayabilirler; daha önce kullanan ancak hap almayı unuttuğu için acil kontrasepsiyon yapmak zorunda

kalanlar eski paketlerine kaldıkları yerden devam edebilirler. Bu durumda 1 hafta süreyle ek kontraseptif yöntem kullanılması gereklidir.¹⁰²

- Kontraseptif kullanımına adet görüldüğünde başlanabilir. Adet görene kadar bariyer yöntemiyle korunma uygun olacaktır.¹⁰²

Enjektabl kontraseptifler ve implantlar bir sonraki menstrüel siklus başlangıcından sonraki 7 gün içinde uygulanabilir. Bu süre zarfında bariyer yöntemiyle korunma uygun olacaktır.¹⁰²

Rahim içi araçlar ilk normal menstrüasyonda uygulanabilir. Bu süre içerisinde bariyer yöntemiyle korunma önerilir.¹⁰²

Tüp ligasyonunun da hasta adet gördükten sonra uygulanması önerilir.¹⁰²

Tablo 11: Türkiye’de bulunan acil kontraseptifler

Ürün adı	İçeriği, adet ve formu	Piyasaya verilmiş tarihi
Norlevo	Levonorgestrel 750 mcg / 2 tablet	Eylül 2003

Acil kontrasepsiyon kullanım önerileri

Acil kontrasepsiyonun maksimum etkinliği sağlanması için cinsel ilişkiden sonra mümkün olan en kısa sürede alınması gereklidir. İki saat içinde kusulursa tekrar uygulama yapılması gerekir.

Hastaya adetinin 1 hafta önce veya sonra olabileceği anlatılmalı, ancak gecikme durumunda gebelik olasılığının akılda tutulması gerektiği belirtilmelidir. Aynı şekilde pelvik ağrı ve kanama düzensizliği de ektopik gebelik olasılığını düşündürmelidir.

Acil kontrasepsiyon sürekli olarak uygulanabilecek bir yöntem değildir, hastalara düzenli bir kontraseptif yöntem uygulama konusunda danışmanlık verilmesi gereklidir.

Önerilerin açıklaması

- Uygun: Kontraseptif kullanımı konusunda bir kısıtlama yok, tüm koşullarda kullanılabilir
- Genellikle kullanılabilir: Kontraseptif yöntemin yararları risklerinden fazla, bireysel değerlendirme ışığında sonra kullanılabilir.
- Önerilmez: Kontraseptif yöntemin riskleri yararlarından fazla, sadece daha uygun bir yöntem yoksa veya uygulanamıyorsa verilebilir.
- Kullanılmamalı: Kontraseptif yöntemin kabul edilemeyecek riskleri bulunuyor, kullanılmamalı.

Tablo 12: Acil kontrasepsiyon kullanım önerileri^{33,48}

Özellikler	KOK
Emzirme	Uygun
Ektopik gebelik öyküsü	Uygun
Ağır kardiyovasküler komplikasyon öyküsü (İskemik kalp hastalığı, serebrovasküler atak, diğer tromboembolik durumlar)	Genellikle kullanılabilir
Angina pectoris	Genellikle kullanılabilir
Migren	Genellikle kullanılabilir
Ağır karaciğer hastalığı (sarılık dahil)	Genellikle kullanılabilir
Sık acil kontrasepsiyon kullanımı	Uygun, ancak ayda bir kezden fazla kullanımı önerilmez. Sık sık acil kontrasepsiyon uygulayan kadınlara diğer kontraseptif yöntemler konusunda danışmanlık verilmelidir.

Kaynaklar

1. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
2. Kavlak O, Atan SU, Saruhan A, Sevil U. Preventing and terminating unwanted pregnancies in Turkey. J Nurs Scholarsh 2006;38(1):6-10.
3. Dinç G, Eser E, Cihan UA, Ay S, Pala T, Ergör G, Ozcan C. Fertility preferences, contraceptive behaviors and unmet needs: a gap between urban and suburban parts of a city. Eur J Contracept Reprod Health Care 2007;12(1):86-94.
4. Türkiye Aile Planlaması Derneği, Aile Planlaması Bilinci-Doğum Kontrol Yöntemleri Kullanımı Çalışması. 2011.
5. Maral I, Durukan E, Albayrak S, Oztimur N, Biri A, Bumin MA. Induced abortion frequency in Ankara, Turkey, before and after the legal regulation of induced abortion. Eur J Contracept Reprod Health Care 2007;12(3):279-288.
6. Şahmay S. Türkiye Doğum Kontrolü Yöntemleri Araştırması, 2011 <http://www.medikalakademi.com.tr/>, 4.6.2012.
7. Ciftçioğlu S, Erci B. Coitus interruptus as a contraceptive method: Turkish women's perceptions and experiences. J Adv Nurs 2009;65(8):1686-1694.
8. Cindoglu D, Sirkeci I, Sirkeci RF. Determinants of choosing withdrawal over modern contraceptive methods in Turkey. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2008;13(4):412-421.
9. Sahin NH, Kharbouch SB. Perimenopausal contraception in Turkish women: A cross-sectional study. BMC Nurs 2007;8(6):1.

10. Ozcirpici B, Ozgur S, Sahinoz S, Bozkurt AI, Sahinoz T, Ilcin E, et al. Attitudes towards family planning in the Southeast Anatolian Project (SEAP) region of Turkey. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005;31(2):121-122.
11. Ozgür S, Bozkurt AI, Sahinöz S, Ozçirpici B, Sahinöz T, Saka G, et al. Family planning in the Southeast Anatolian Project Region. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9(2):78-88.
12. Bal MD, Sahin NH. The usage and discontinuation of contraceptive methods. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:151-155.
13. Baksu A, Gunes G, Aki G, Tuysuz F, Goker N. Change in contraceptive choices and the effect of education on use of contraception at the family planning clinic of Şişli Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(2):98-104.
14. Küçük M, Aksu H, Sezer SD. Misconceptions about the side effects of combined oral contraceptive pills. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(4):282-285.
15. Ay P, Hidiroglu S, Topuzoglu A, Ucar MS, Kose OO, Save D. Do perceived health risks outweigh the benefits of modern contraceptives? A qualitative study in a suburban population in Istanbul, Turkey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007;12(2):154-161.
16. Malcolm Potts, Martha Campbell, History of Contraception in Gynecology and Obstetrics, 2002.
17. De Noon D. A History of Birth Control. <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=51170>, 4.4.2012.
18. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research Family and Community Health. Selected Practice Recommendations For Contraceptive Use, 2004.
19. Black A, Francoeur D, Rowe T. Canadian Contraception Consensus. SOGC Clinical Practice Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(3):219-254.
20. Krishnan S, Kiley J, The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 mcg/levonorgestrel 100 mcg + ethinyl estradiol 10 mcg. *Int J Womens Health*. 2010 10;2:235-239.
21. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestins. *Drugs* 1996;51:188-215.
22. Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician*. 2000;62(8):1839-1846.
23. Festin M. Progestogens in combined oral contraceptives for contraception. RHL commentary (last revised: 8 March 2006) <http://apps.who.int/rhl/fertility/contraception/mfcom2/en/index.html>, 5.5.2012.
24. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD004861.
25. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause* 2002;9(1):6-15.
26. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000;62(1):29-38.
27. Wiegatz I, Thaler CJ. Hormonal contraception—What kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(28–29):495-506.
28. Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2002;17(4):870-873.
29. Van Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception (Review). *The Cochrane Library* 2011, Issue 12:1-57.

30. Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF, Lopez LM. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception (Review). *Cochrane Library* 2011, Issue 6:1-13.
31. Rossmannith WG, Steffens D, Schramm G. A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity. *Contraception* 1997;56(1):23-30.
32. T. C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Aile Planlaması Danışmanlığı. Ankara, 2005.
33. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva:WHO; 2009. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/, 5.4.2012.
34. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Human Reproduction Update* 2005;11(5):513-525.
35. World Health Organization. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. 2nd ed. Geneva:WHO;2001.
36. NHS Evidence. Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception. RCOG Green-top Guideline No. 40:1-13.
37. Shulman LP. Oral contraceptives: risks. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2000;27(4):695-704.
38. ESHRE Capri Workshop Group: Female contraception over 40. *Hum Reprod Update* 2009;15:265-277.
39. Kovacs L. Oral contraception over the age of 40. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997:194-198.
40. Taneepanichskul S, Dusitsin N. Contraception in perimenopause. *J Med Assoc Thai* 2003;86 Suppl 2:S140-144.
41. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Contraception and Adolescents. *Pediatrics* 1999;104(5):1161-1166.
42. Trussell J, Hatcher RA, Cates W Jr, Stewart FH, Kost K. Contraceptive failure in the United States: an update. *Stud Fam Plann*. 1990;21:51-54.
43. Jones EF, Forrest JD. Contraceptive failure rates based on the 1988 NSFG. *Fam Plann Perspect*. 1992;24:12-19.
44. Blassone ML. Risk of contraceptive discontinuation among adolescents. *J Adolesc Health Care*. 1989;10:527-533.
45. Ornstein RM, Fisher MM. Hormonal contraception in adolescents: special considerations. *Paediatr Drugs*. 2006;8(1):25-45.
46. Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, Spangler L, Beasley JM, Reed S, Ott SM. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women. *Contraception*. 2010 81(1):35-40.
47. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 mcg and 35 mcg estrogen preparations. *Contraception* 1999;60(6):321-329.
48. van Hylckama V, Helmerhorst F, Vandembroucke J, Doggen C, Rosendaal F. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
49. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(3):577-582.
50. Lidgaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423.
51. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. *Meme Sağlığı Dergisi* 2011;7(2):47-67.

52. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 65-72.
53. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-2032.
54. D'Arcy PF. Drug interactions with oral contraceptives. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:353-362.
55. Oesterheld JR. Gynecology: oral contraceptives. In: Cozza KL, Armstrong SC, editors. *The cytochrome P450 system drug interaction principles for medical practice*. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2001:103-114.
56. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen H, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 2001;98(5 Pt 1):853-860.
57. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit* 2002;24(1):91-103.
58. Schwarz UI, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(1):112-113.
59. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. *Drug Interactions with Hormonal Contraception Clinical Effectiveness Unit*. January 2011 (Updated January 2012):1-35.
60. Lara-Torre E, Schroeder B. Adolescent compliance and side effects with Quick Start initiation of oral contraceptive pills. *Contraception* 2002;66(2):81-85.
61. Westhoff C, Kerns J, Morroni C, Cushman LF, Tiezzi L, Murphy PA. Quick Start: a novel oral contraceptive initiation method. *Contraception* 2002;66(3):141-145.
62. Westhoff C, Morroni C, Kerns J, Murphy PA. Bleeding patterns after immediate vs. conventional oral contraceptive initiation: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003;79(2):322-329.
63. Shulman LP. Oral contraceptives: risks. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2000;27(4):695-704.
64. Guilbert E, Black A, Dunn S, et al. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:1050-1062.
65. Loudon N, Foxwell M, Potts D, Guild A, Short R. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *BMJ* 1977;2(6085):487-490.
66. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, Jensen JT, Schulz KF, Grimes DA. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod*. 2006;21(3):573-578.
67. Sulak P, Kuehl T, Ortiz M, Shull B. Acceptance of altering the Standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormonal withdraw symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1142-1149.
68. SOGC. Canadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception. *JOGC* 2007;29(7, Suppl 2):1-33.
69. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77(1):52-61.
70. Falsetti L, Galbignani E. Long-term treatment with the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *Contraception* 1990;42(6):611-619.



71. Rutter W, Knight C, Vizzard J, Mira M, Abraham S. Women's attitudes to withdrawal bleeding and their knowledge and beliefs about the oral contraceptive pill. *Med J Aust* 1988;149(8):417-419.
72. Andrist LC, Arias RD, Nucatola D, Kaunitz AM, Musselman BL, Reiter S, et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception* 2004;70:359-363.
73. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, et al. ORTHO EVRA/EVRA 004 Study Group. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(18):2347-2354.
74. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 mcg and 35 mcg estrogen preparations. *Contraception* 1999;60(6):321-329.
75. Schilling LH, Bolding OT, Chenault CB, Chong AP, Fleury F, Forrest K, et al. Evaluation of the clinical performance of the triphasic oral contraceptives: a multicenter, randomized, comparative trial. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1264-8.
76. Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, Petracco A, Lemgruber M, de Andrade RP, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3(3):113-120.
77. Krettek JE, Arkin SI, Chaisilwattana P, Monif GR. Chlamydia trachomatis in patients who used oral contraceptives and had intermenstrual spotting. *Obstet Gynecol* 1993;81(5 Pt 1):728-731.
78. Thorneycroft I. Cycle control with oral contraceptives: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 2):280-287.
79. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990;76(3 Pt 2):552-557.
80. Hatcher RA, Guillebaud MA. The pill: combined oral contraceptives. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates Jr. W, Stewart GK, Guest F, editors. *Contraceptive technology*. New York: Ardent Media; 1998:405-466.
81. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, Morbidity and Mortality Weekly Report 2010.
82. Comprehensive Reproductive Health and Family Planning Training Curriculum Module 4. Combined Oral Contraceptives and Progestin-Only Pills. Pathfinder International. July 1999:1-221.
83. The ESHRE Capri Workshop Group. Hormonal contraception without estrogens. *Human Reproduction Update* 2003;9(4):373-386.
84. Ahrendt HJ, Adolf D, Buhling KJ. Advantages and challenges of oestrogen-free hormonal contraception. *Curr Med Res Opin* 2010;26(8):1947-1955.
85. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404.
86. Glasier A. Contraception in DeGroot, Leslie J.; Jameson, J. Larry (eds.). *Endocrinology* (5th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006 pp. 2993-3003. ISBN 0-7216-0376-9.
87. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Progestogen-only Pills. FSRH Guidance, November 2008:1-19.
88. Lawson JP. Experience with norethisterone 0.35 mg daily as an oral contraceptive. *Br J Fam Plann* 1982;8:84-89.
89. Eckstein P, Whitby M, Fotherby K, Butler C, Mukherjee T, Burnett JBC, et al. Clinical and laboratory findings in a trial of norgestrel, a low-dose progestogen-only contraceptive. *BMJ* 1972;3(5820):195-200.
90. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75 microgram desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception* 2005; 71:8-13.



91. Broome M, Fotherby K. Clinical experience with the progestogen-only pill. *Contraception* 1990;42:489-495.
92. Porter C, Rees MC. Bleeding problems and progestogen-only contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28:178-181.
93. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998;57:315-324.
94. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999;354(9190):1610-1611.
95. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:67-73.
96. Guillebaud J. *Contraception: your questions answered*. New York NY: Pitman; 1985.
97. Halderman LD, Nelson AL. Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1250-1258.
98. Norris Turner A, Ellertson C. How safe is emergency contraception? *Drug Saf*. 2002;25(10):695-706.
99. Eren S, Tuğrul S, Yıldırım G. Acil kontrasepsiyon. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2005;6(1):13-16.
100. Dede M, Yenen MC, Göktolga Ü, Mesten Z, Ergün A, Pabuçcu R. Emergency oral contraception. *Gulhane Medical Journal* 2004; 46(1):15-19.
101. Adalı E, Yıldızhan R, Ataman O. Acil kontrasepsiyon. *Van Tıp Dergisi* 2008;15(1):34-39.

102. International Consortium for Emergency Contraception. *Emergency Contraceptive Pills: Medical and Service Delivery Guidelines*. Second Edition 2004.
103. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Emergency contraception. *ACOG Practice Bulletin* 2010 no. 112:10.
104. Trussell J, Ellertson C, Stewart F. The Effectiveness of the Yuzpe Regimen of Emergency Contraception. *Family Planning Perspectives*. 1996;28(2):58-64.
105. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. *Faculty Statement on Advance Supply of Emergency Contraception via Telephone Consultation with the British Pregnancy Advisory Service*. 2011.
106. World Health Organisation. *Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills (LNG ECPs)*. 2010.
107. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428-433.
108. Back DJ, Grimmer SF, Rogers S, Stevenson PJ, Orme ML. Comparative pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylloestradiol following intravenous, oral and vaginal administration. *Contraception* 1987;36:471-479.
109. Alvarez F, Faundes A, Johansson E, Coutinho E. Blood levels of levonorgestrel in women following vaginal placement of contraceptive pills. *Fertil Steril* 1983;40:120-123.
110. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as postcoital emergency contraception*. *Fed Regist* 1997;62:8610-8612.
111. Trussell J, Hedley A, Raymond E. Ectopic pregnancy following use of progestin-only ECPs (letter). *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003;29:249.





Bu kılavuz Bayer'in sağladığı koşulsuz eğitim desteği ile basılmıştır.
Kılavuzda yer alan fikir ve açıklamalar yazarlara aittir; sponsor için bağlayıcı değildir.

