

KONTRASEPSİYONDA GÜNCEL GELİŞMELER

Cem Yaşar SANHAL, Murat ULUKUŞ, İsmail Mete İTİL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Kontrasepsiyon (doğum kontrolü) ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyonun normal oluşum basamaklarını bozarak gebeliği önleyen hadisedir. Sürecin değişik noktalarını hedef alan birbirinden farklı doğum kontrol yolları vardır. Dünya nüfusunun hızla artması yeni kontrasepsiyon metodlarının gelişimini zorunlu kılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl 200 milyon yeni gebelik oluşmaktadır. Bunların 50 milyondan fazlası istenmeyen gebelik grubuna girmektedir.

Bu istenmeyen gebelik ve düşük komplikasyonlarından kaçınmak için, kontraseptif seçenekler iyice bilinmeli ve kavranmalıdır. Özellikle son dönemde yeni hormonal kontrasepsiyon seçenekleri ve rejimleri geliştirilmiş, erkek kontrasepsiyonu ve immunokontrasepsiyonda çalışmalar ve deneyler yapılmıştır. Bu derlemede kontrasepsiyonda mevcut güncel gelişmeler ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: erkek, güncel, immunokontrasepsiyon, kontrasepsiyon

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 2 Sayfa: 85- 93

SUMMARY

CURRENT DEVELOPMENTS IN CONTRACEPTION

Contraception (birth control) prevents pregnancy by interfering with the normal process of ovulation, fertilization and implantation. There are different kinds of birth control that act at different points in the process.

The rapid increase in the world population makes it mandatory to develop new contraceptive methods. According to WHO data, every year 200 billion new pregnancies occur and more than 50 billion of them are classified as unintended.

To avoid complications of these unintended pregnancies and abortions, the contraception and kinds of contraceptive methods should be well known and understood. Recently, new hormonal contraceptive choices and regimen were administered and studies about male contraception and immunocontraception were performed. In this review, we discussed about the new development and progress on contraception.

Key words: contraception, current, immunocontraception, male

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9 Issue: 2 Pages: 85- 93

Yazışma adresi: Asistan Cem Yaşar Sanhal, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bornova, İzmir
Tel.: (0232) 390 17 00

e-posta: cemsanhal@yahoo.com

Alındığı tarih: 11.12.2010, revizyon sonrası alınma: 20.03.2011, kabul tarihi: 22.04.2011, online yayın tarihi: 10.05.2011

Aile Planlamasının Tanımı, Amacı ve Yaygınlığı

Aile planlaması kısa ve basit olarak evli çiftlerin istedikleri zamanda istedikleri kadar çocuk sahibi olmaları, gebelik planlamadıkları durumlarda da bu gebeliklerin önlenmesi şeklinde tanımlanabilir. Aile planlaması programları sayesinde tüm dünyada her yıl 187 milyon istenmeyen gebelik, 60 milyon planlanmamış doğum ve 105 milyon abortus önlenmekte, 2.7 milyon infant ölümü ve 215.000 gebelikle ilişkili ölüm engellenmektedir⁽¹⁾.

Toplumlar arası kontrasepsiyon kullanım oranı istenilen çocuk sayısı, eğitim, farkındalık ve hizmet alımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Birleşmiş Milletler Ekonomik ve Sosyal İlişkiler Nüfus Birimi'nce yapılan araştırmaya göre dünya çapında kontrasepsiyon kullanım prevalansı % 63'tür⁽¹⁾.

2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ile işbirliği içinde yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na göre; Türkiye'de hem modern hem de geleneksel aile planlaması yöntemleri hakkında bilgi sahibi olunması çok yaygındır. Araştırmada görüşülen kadınların neredeyse tümü en az bir yöntem hakkında bilgi sahibidirler. Hap ve RİA % 98 ile en yaygın olarak bilinen yöntemler iken, kadın kondomu (% 14) ve acil korunma haptı (% 16) en az bilinen modern yöntemlerdir. Araştırma tarihinde, Türkiye'de evli kadınların % 43'ü modern, % 29'u da geleneksel yöntem olmak üzere toplamda % 71'i gebeliği önleyici bir yöntem kullanmaktadır. Evli kadınlar arasında en yaygın olarak kullanılan yöntem % 26 ile geri çekme yöntemidir. Her beş evli kadından biri RİA'yı kullanırken, bunu % 11 ile kondom izlemektedir. Gebeliği önleyici yöntem kullanımının yerleşim yerine, bölgeye, eğitim düzeyine ve yaşayan çocuk sayısına göre farklılaştığı görülmektedir. Kentlerde yaşayan evli kadınlar arasında gebeliği önleyici herhangi bir yöntem kullanımı, kırsal alanlarda yaşayan kadınlardan daha yaygındır (sırasıyla % 74 ve % 65). Yöntem kullanımının en düşük olduğu bölge Doğu (% 58), en yüksek olduğu bölgeler ise Batı ve Orta bölgeleridir (% 74). Gebeliği önleyici yöntem kullanım düzeyi, ilköğretim ilk kademe (5 yıllık eğitim) mezunu kadınlar arasından başlayarak belirgin bir artış göstermekte ve daha üst düzey eğitim gruplarında da yüksek düzeyini korumaktadır. Kullanım düzeyi, 1-4 çocuğu olan kadınlar arasında % 78'e çıkmakta, beş veya daha fazla çocuğu olan kadınlar arasında ise %62'ye düşmektedir⁽²⁾.

Bu çalışma 2008 yılında aynı kurumlar tarafından tekrarlanmıştır. Buna göre herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanma oranı % 73'tür. (Modern yöntem kullananların oranı % 46, hap % 5.3, rahim içi araç % 16.9, kondom % 14.3) Doğum kontrol yöntemi kullanmayanların oranı ise % 26.9'dur⁽³⁾.

Kontraseptif Yöntemler

Günümüzde istenmeyen gebeliklerin % 48'i herhangi bir kontraseptif kullanımı sırasında gerçekleşmektedir⁽⁴⁾. Bu durum çiftlerin kullanımına en uygun kontraseptif seçeneği seçmenin ve kullanmanın önemini arz etmektedir. Tablo I'de kontraseptif yöntemler toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo I: Kontraseptif yöntemler.

Hormonal Kontraseptifler	- Kombine oral kontraseptifler - Mini haplar - Postkoital haplar - Depo enjeksiyonlar - Hormon içeren RİA'lar - Vajinal halkalar
Rahim İçi Araçlar	
Bariyer Yöntemler	- Kondom - Diyafram - Spermisitler
Cerrahi Sterilizasyon	- Tüp Ligasyonu - Vazektomi
Doğal Aile Planlaması	
Emzirme ile Gebeliğin Önlenmesi	

Hormonal Kontraseptifler

Kombine Hormonal Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler, transdermal kombine yamalar, aylık enjektabl preparatlar ve kombine vajinal halkalar bu grubu oluşturmaktadırlar. Bu ilaçlar ihtiva ettikleri östrojen ve progesteronla ovulasyonu inhibe ederler. Östrojen FSH'ı suprese eder, endometriumu uyararak kanama paternini düzenler ve hedef organlarda progesteron reseptör sayı ve etkinliğini artırır. Progesteron ise LH supresyonu, servikal mukusta koyulaşma, tubal motilite ve silia aktivitesinde azalma, endometrial reseptivitede azalma yapar⁽⁵⁾. Kombine oral kontraseptifler, yamalar ve kombine vajinal halkalar siklik veya aralıksız olarak kullanılabilirler. Fertilitate geri dönüş süreleri enjektabl olanlarda yaklaşık 5 ay, diğerlerinde ise ilacın bırakılmasıyla birlikte⁽⁵⁾.

Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)

Geleneksel olarak adetlinin ilk 5 günü içerisinde kullanıma başlanan, 21 gün boyunca günde tek tablet alınan ve sonrasında 7 gün ara verilen KOK'ların son dönemde değişik kullanım rejimleri ortaya çıkmıştır. Tablo II'de son dönem preparatlar gösterilmiştir⁽⁶⁾.

24/4 olarak adlandırılan rejimde hormonsuz gün sayısı 7'den 4'e indirilmiştir. Klasik rejimle karşılaştırıldığında etki ve güvenlik profilinde ovulasyon baskılanmasını arttırdığı, siklus kontrolünde ise çekilme kanaması olan gün sayısını azalttığı saptanmıştır^(7,8). Klasik 21/7 rejimiyle yeni formülasyonları karşılaştıran bir meta-analizde; tabletlerin içeriğinin ve rejim sürelerinin farklı olmasının kıyaslama yapmayı zorlaştırdığı belirtilmekle birlikte kontraseptif etkinlik ve güvenilirlik profilleri, komplians oranları, memnuniyet oranları, kanama problemlerine bağlı devam etmeme oranları benzer bulunmuştur⁽⁹⁾.

Kombine Enjektabl Hormonal Kontraseptifler

Özellikle alternatif diğer yöntemleri kullanamayan sosyo-kültürel seviyesi düşük hasta popülasyonunda seçilebilecek ilaçlar olan bu grup, aylık intramuskuler enjeksiyonlarla kullanılır. Bu preparatların % 14.6 amenore oranı, kilo artışı yapma ve infertilite geri dönüş süresinin yaklaşık 5 ay oluşu gibi dezavantajları varken, depo medroksiprogesteron asetatı göre kırılma kanama sıklığının seyrekliği gibi de avantajları vardır⁽⁵⁾. 5 mg estradiol valerat ve 50 mg noretisteron enantat içeren (Mesigyna) ülkemizde bulunan formlara bir örnektir.

Kombine Vajinal Halka

Kombine vajinal halka adetli dönemde vajinaya yerleştirilir. 3 hafta süresince vajinada kalır ve sonrasında

çıkarılır. 1 hafta aradan sonra adetle birlikte tekrar yerleştirilir. Günde 15 mcg etinilestradiol ve 120 mcg etonogestrel salgılar. Siklus kontrolünde etkin iyi tolere edilebilen bir yöntemdir⁽¹⁰⁾. Kombine vajinal halka ile 30 mcg etinilestradiol içeren KOK'ları karşılaştıran bir analizde vajinal halka grubunda daha düşük sistemik östrojen maruziyetiyle daha iyi siklus kontrolü ve daha iyi uzun dönem kullanıma devam etme oranları saptanmıştır⁽¹¹⁾. Kontraseptif etki, hasta uyumu, meme hassasiyeti, baş ağrısı ve bulantı-kusma oranları gibi parametreler benzer olarak bulunurken, lokal ve halkayla ilişkili rahatsızlıklar nedeniyle yöntemi bırakma oranlarının ise sırasıyla % 12 ve % 9.9 olduğu görülmüştür⁽¹¹⁾.

Kontraseptif yöntemin başarısızlık oranı Pearl indeksi denilen parametreyle belirtilir. Bu da 100 kadın yılındaki (100x12=1200 adet siklus) gebelik oranını ifade eder. Kombine hormonal kontraseptiflere toplu olarak baktığımızda KOK, transdermal yama ve vajinal halkaların etkinliklerinin benzer olduğunu görmekteyiz⁽¹²⁾. Ortalama oran mükemmel kullanımda 0.3/100 kadın yılı, tipik kullanımda ise 8/100 kadın yılıdır⁽¹²⁾. Yan etki ve komplikasyon (kırılma kanamaları, baş ağrısı, bulantı-kusma, sıvı retansiyonu, kilo artışı) gelişimi açısından transdermal yamalar KOK ve vajinal halkalara göre daha kötü profil çizmektedir. Ayrıca bu ilaçlar benzer olarak derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini 2 kat, myokard enfarktüsü, inme, hipertansiyon, diabetiklerde glukometabolik düzensizlik, güncel kullanıcılarda ise serviks, hepatoselüler, ve meme kanseri riskini değişik oranlarda olsa da arttırmaktadırlar^(12,13). Meme kanseri açısından incelendiğinde ise özellikle oral kontraseptifler için kullanım süresinden çok, ilacın ne zaman bırakıldığı

Tablo II: Yeni OK formülasyonları.

Ticari İsim	Doz	Özellik
Loestrin 24 Fe	Norethindron asetat 1 mg Etinilestradiol 20 mcg	24 aktif hap Aylık çekilme kanaması (+) Daha hafif kanama
Yaz	Drospirenone 3 mg Etinilestradiol 20 mcg	24 aktif hap Aylık çekilme kanaması (+) Daha hafif kanama
Seasonale	Levonorgestrel 150 mcg Etinilestradiol 30 mcg	84 aktif hap Yılda 4 adet çekilme kanaması
Seasonique	Levonorgestrel 150 mcg Etinilestradiol 30 mcg Etinilestradiol 10 mcg/ gün son 7 gün	91 aktif hap Hormonsuz ara dönem yok Yılda 4 adet çekilme kanaması
Lybrel	Levonorgestrel/Etinilestradiol 90mcg/20mcg	365 aktif hap Amenore şansı yüksek

daha belirleyici gibi gözükmektedir⁽¹⁴⁾. Halen kullanıcı olanlarda relatif risk 1.24 iken, 1-4 yıl önce kullananlarda 1.16, 5-9 yıl önce kullananlarda 1.07'dir. Süre 10 yılın üzerine çıktığında risk artışı yoktur⁽¹⁴⁾. Tablo III'de kombine hormonal kontraseptiflerin kesin ve relatif kontrendikasyonları belirtilmiştir⁽⁵⁾.

Tablo III: Kombine hormonal kontraseptiflerin kontrendikasyonları.

Kesin Kontrendikasyonlar	Relatif Kontrendikasyonlar
- Gebelik	- > 35 yaş, sigara içenler
- Tanı konmamış genital kanama	- Hipertansiyon (TA>140/90mmHg)
- Meme kanseri	- Diabetes mellitus
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü	- Hiperprolaktinemi
- Aktif karaciğer hastalığı	- Safra kesesi hastalığı
- Trombofili	- Aurasız migren
- İlacın indüklediği hipertansiyon	- Otoklerozis
- Auralı migren	- Orak hücre hastalığı
- Sistemik lupus eritamatozus	
- Hemolitik üremik sendrom	
- Trombotik trombositopenik purpura	

Yalnızca Progesteron İçeren Kontraseptifler

Bu gruptaki ilaçlar dozla ilişkili ovulasyon inhibisyonu yaparlar. Diğer etkileri arasında endometriumun nidasyon için uygunsuz hale getirilmesi, servikal mukusun kalınlaşması, tubal motilite ve silial aktivitenin azaltılması vardır⁽¹⁵⁾. Esas olarak estrogen içeren kombine preparatların kesin veya relatif kontrendike olduğu durumlar da estrogenle ilişkili metabolik ve klinik yan etkilerden kaçınmak amacıyla, laktasyonel dönemde, menarş veya menapozda tercih edilmektedirler⁽¹⁶⁾. Uzun zamanlı kullanımda sağladıkları kolaylık başlıca özellikleridir. Bu ilaçların venöz tromboemboli, myokard enfarktüsü ve inme riskini arttırmazlar⁽¹⁷⁾.

Yalnızca Projestin İçeren Enjektabl Preparatlar

Intramusküler olarak uygulanan 150 mgr depo medroksiprogesteronasetatın (Depo Provera) 3 ay için ovulasyonu inhibe ederek yüksek kontraseptif etkinlik sağlar. Sürekli kullanımda 1. yıl sonunda % 60, 2.yıl sonunda ise % 70 oranla amenore sağlarken, olumsuz etkileri arasında fertilité geri dönüş süresinin 10 ay oluşu ve kemik mineral dansitesi üzerindeki azaltıcı etkileri sayılabilir⁽¹⁸⁾. Elektif abortuslar sonrası 7. günde, anne emzirmiyorsa postpartum 3. haftada, emziriyor ise postpartum 6. haftada uygulanabilir⁽¹⁸⁾. Son dönemde 104 mgr depo medroksiprogesteronasetat içeren ve subkütan uygulanan, etkinliği yine 3 ay olan ve 16.000

siklusda gebelik görülmeyen yeni bir form geliştirilmiştir. Bu preparatın sağladığı kolaylık hastanın kendi kendisine subkütan olarak uygulayabilmesidir⁽¹⁹⁾.

Yalnızca Projestin İçeren Haplar

Hergün aynı saatte düzenli olarak alınmaları gerekir. Laktasyonda kullanılabilmesi avantajları, menstrüel düzensizlikler yaratmaları dezavantajlarıdır. Bu ilaçların kullanımlarının kontrendikasyonları meme karsinomu, bilinen ya da şüpheli gebelik hali ve açıklanmamış vajinal kanamadır⁽²⁰⁾. Tablo IV'te bu gruptaki preparatlar belirtilmiştir.

Tablo IV: Yalnızca projestin içeren haplar.

Ticari İsim	Doz
Cerazette	Desogestrel 75 mcg
Microval	Levonorgestrel 30 mcg
Ovral	Norgestrel 500 mcg
Micronor	Norethisterone 350 mcg

Yalnızca Projestin İçeren İmplantlar

Bu grubun kullanım amacı uzun etkili , kullanıcı hatasız, östrojenin yan etkilerinden uzak kontrasepsiyondur. Tablo V'de preparatlar belirtilmiştir. Etken maddelerin serum konsantrasyonları kullanıcının ağırlığına ve uygulama sonrası geçen süreye bağlıdır. Norplant-6 ve Jadelle'nin pearl indeksleri ilk yıl için 0-0.3, 5 yıllık kümülatif gebelik oranları ise 1'dir^(21,22). Implanon'un kontraseptif etkinliği diğerlerinden farklı olarak 3 yıldır. Implanon için 3 yıllık pearl indeksi 0'dır⁽²³⁾.

Tablo V: Yalnızca projestin içeren implantlar.

Ticari İsim	Özellik
Norplant-6	Levonorgestrel salan 6 çubuk
Jadelle	Levonorgestrel salan 2 çubuk
Implanon	Etenogestrel salan tek çubuk
Uniplant	Nomegestrol asetat salan tek çubuk

Hormonal kontraseptifle korunan hastalarda kullanılacak bazı ilaçlar karaciğer enzimlerini indükleyerek ilaçların etkinliklerini azaltabilir (Tablo VI).

Tablo VI: Hormonal kontraseptiflerle etkileşen ilaçlar.

İlaç	Etkileşen İlaç
Barbituratlar	Rifampisin
Karbamazepin/Okskarbamazepin	Griseofulvin
Fenitoin	Ritonavir/Nevirapin
Primidon	Lamotrigin
Topiramet	Siklosporin
Modafinil	Potasyum tutucu diüretikler

Rahim İçi Araçlar (RİA)

Bakırlı, inert ve hormonlu olmak üzere 3 tip RİA vardır. Etki mekanizmaları üst genital kanala sperm migrasyonunu engelleme ve endometriumda inflamatuvar etki meydana getirerek implantasyon için olumsuz ortam yaratmaktır. Endikasyonları hormonal kontrasepsiyonun kontrendike olduğu durumlar, laktasyon, acil postkoital kontrasepsiyon ve koitustan bağımsız yöntem istenmesidir⁽²⁴⁾. Hasta uyumu gerektirmemesi, uzun süreli ve sterilizasyon yöntemlerine yakın etkinliği, laktasyonel dönemde kullanılabilmesi ve fertilitenin geri dönmesi olumlu yönleridir⁽²⁴⁾. Uygulama için sağlık personeli gerektirmesi, adet düzensizliği yaratabilmesi ve cinsel yolla hastalık bulaşma riskinin yüksek olması da olumsuz yönleridir⁽²⁴⁾. Ektopik gebelik görülme insidansı kontraseptif metod kullanmayanlara göre daha düşüktür ancak RİA kullanılırken gebelik gelişirse ektopik olma ihtimali daha yüksektir ve pelvik inflamatuvar hastalık gelişme oranı normal popülasyondan farklı değildir^(24,25). RIA kullanımı için kontrendikasyon yaratan durumlar; gebelik, uterin anomali, akut PID, postpartum endometrit, postabortal sepsis, nedeni bilinmeyen vajinal kanama, servikal yada uterin malignite şüphesi ve hipersensitivitedir⁽²⁶⁾. RIA takılma zamanı interval uygulamada siklusun ilk 7 günü, postabortal uygulamada ise 1. trimestır düşüklerinden hemen sonradır. Postpartum dönemde plasenta ayrıldıktan sonraki ilk 10 dakikada takılmasının, sonraki 48 saate göre daha düşük ekspulsiyon riski vardır. 48 saat ile 4 hafta arasında ise risk yüksektir. 4. haftadan sonra uygulama ile ilgili bir kısıtlama yoktur⁽²⁷⁾. RİA takılırken profilaktik antibiotikler rutin olarak önerilmemektedir, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların ağrıyı azaltıcı etkileri gösterilememiştir. Ağrıyı azaltmada %2'lik lokal lidokain, servikal rezistansı azaltmada ise misoprostol etkili bulunmuştur^(25,28).

Levonorgestrel içeren RIA

Adetin ilk 7 günü takılır. Günde 20 mcg levonorgestrel salgılar. Servikal mukusu kalınlaştırıp geçirgenliği azaltır. Endometriumda proliferasyonu baskılar, yüzeysel damarlarda frajiliteye sebep olur ve implantasyon engellenir. Ayrıca sperm için zararlı bir ortam hazırlanır, motilite ve kapasitasyon inhibe olur, fertilizasyon önlenir. Çoğu kadında ovulasyon devam ederken overden salgılanan hormon seviyelerinde azalma olur. İlk 3 ay sıklıkla lekelenme tarzı düzensiz

kanamalar olur. Maliyet yüksektir ancak etkinlik yaklaşık 5 yıldır. Pearl indeksi 0.1/100 kadın yıldır⁽²⁹⁾.

2244 kadının dahil edildiği geniş randomize kontrollü bir çalışmada 7 yıl kullanım sonrasında gebelik oranı levonorgestrelli RİA için gebelik oranı % 1.1 iken, bakırlı RİA için % 1.4'tür⁽³⁰⁾. Bu araçların diğer faydaları arasında PID'den koruyucu etki, menorajisi ve anemisi olan kadınlarda hemogram parametrelerinde düzelme, sistemik progesteronun lipid profili üzerine olan olumsuz etkilerinden kaçınma, dismenore ve premenstrel disforide azalma, endometrioziste ağrı palyasyonu ve endometrial hiperplazide gerileme sayılabilir⁽⁵⁾. Amenore (% 20-35), fonksiyonel over kistleri (% 12-30), kanama (% 8), depresyon (% 2.9), akne ve cilt bozukluğu (% 2.3), baş ağrısı (% 1.9), göğüslerde hassasiyet (% 0.8) ise kullanım esnasında gelişen olumsuzluklardır⁽³¹⁾. Kontrendikasyonlar arasında aktif PID, ciddi servisit, tam konmamış genital kanamalar, gebelik, uterin anomali ve malignite şüphesi bulunmaktadır⁽³²⁾.

Postkoital Kontrasepsiyon (Acil Kontrasepsiyon)

Bu uygulamalar siklusun herhangi bir günü, mümkün olan en kısa sürede, koitus sonrası implantasyon öncesi zamanı hedef alırlar. KOK, yalnızca progesteron içeren haplar, bakırlı RİA ve mifepriston postkoital kontrasepsiyon için kullanılmaktadır. Koitus sonrası ilk 72 saat içinde kullanılan 1500 mcg levonorgestrel (tek seferde ya da 12 saat arayla alınan 750mcg) KOK'lara göre daha etkili ve daha kolay tolere edilmektedir⁽³³⁾. İlişki sonrası ilk 120 saat içinde 10 mg'lık tek doz halinde alınan RU-486 (Mifepriston) levonorgestrel ile eşit etkinliktedir⁽³⁴⁾. Yuzpe metodu adıyla bilinen 2 kez 12 saat arayla alınan 2'ser adet 50 mcg etinilestradiol ve 250 mcg levonorgestrel içeren tabletler veya yine 12 saat arayla alınan 4 kez alınan 30 mcg etinilestradiol ve 300 mcg norgesterel içeren tabletler de acil kontrasepsiyon için kullanılan alternatiflerdir. RIA'da yine ilk 5 günde uygulanır ve etkinliği % 99'dur⁽³³⁾.

Spesifik Gruplarda Kontrasepsiyon

Laktasyonel Amenore ve Kontrasepsiyon

Emzirme ile GnRH ve gonadotropin salınımı azalırken, endorfinlerin artması dopamin salınımında azalma ve nihayetinde prolaktin salınımında artış ile

sonuçlanır⁽³⁴⁾. Bütün bu hormonal değişimler anovulasyon ve amenore ile sonuçlanır^(34,35). Laktasyonel kontrasepsiyonun başarılı olabilmesi için gerekli şartlar; bebeğin sadece anne sütü ile beslenmesi, annenin amenoreik olması ve laktasyon süresinin 6 aydan kısa süreli olmasıdır. Bu şekilde doğru uygulanırsa etkinlik %98'dir⁽³⁶⁾.

Postpartum Dönemde Kontrasepsiyon

Emzirmeyen hastalar; kombine hormonal yöntemler erken dönemde tromboz riskini arttırdığı için bu tür ilaçlara doğumdan 3 hafta sonra başlamalıdır. Tek başına projestin içeren haplar doğumdan sonra hemen başlanabilirken, tek başına projestin içeren enjektabl preparatlar 6. haftada başlanırlar. RİA emziren veya emzirmeyen annede hemen ya da 4 hafta sonra takılabilir⁽³⁷⁾.

Emziren hastalarda ise tek başına projestin içeren haplar dışındaki tüm hormonal yöntemler kontrendikedir. Kombine preparatların doğum sonu 6. haftada başlanabileceğine yönelik bazı görüşler vardır⁽³⁸⁾.

Her iki gruptaki hastaların eşlerine vazektomi ve kondomda önerilebilir.

Perimenopozal ve Postmenopozal Dönemde Kontrasepsiyon

Perimenopozal dönemdeki hastalara etinilestradiol içeriği 20 mcg olan KOK'lar, yalnızca projestin içeren haplar ya da menorajisi olanlarda levonorgestrelli RİA'lar önerilebilir^(37,38).

Hormon replasman tedavisi (HRT) altında dahi olsa 49 yaş altında menopoza giren hastalar 2 yıl, 50 yaş üzerindeki hastalar da 1 yıl daha korunmaya devam etmelidirler⁽³⁹⁾. Perimenopozal dönemde KOK kullanan hastalara hap alınmayan haftanın 5-7. günleri arasında, yalnızca projestin kullananlarda ise herhangi bir gün FSH tayini yapılabilir ve 30 IU/L'nin üzerindeki sonuçlarda HRT'ya geçilmelidir⁽³⁹⁾.

Erkeklerde Hormonal Kontrasepsiyon

Günümüzde hormonal kontrasepsiyon, kondom ve vazektomi gibi konvansiyonel kontraseptif metodlar haricinde olan ve rutin kullanımı için araştırılan yöntemdir. Hormonal kontraseptif metodun etkili, reversible ve iyi tolere edilebilir olması gereklidir. Erkek hormonal kontrasepsiyonunda testosteronun değişik

formları verilerek pituitar LH ve FSH salgılanmasının baskılanması amaçlanmaktadır. Bunun sonucunda spermatogenez için gerekli uyarıcı sinyaller engellenirken, çoğu erkekte sperm sayısı azalır ve infertilite sağlanır⁽⁴⁰⁾.

Literatürü incelediğimizde Dünya Sağlık Örgütü desteğiyle yapılmış, toplam olarak 700 adet erkeğin dahil edildiği 2 adet çalışma dikkati çekmektedir. Haftalık uygulanan testosteron enanthate % 98 olguda azospermi veya ciddi oligospermi geliştirmiş ve kontraseptif etkinliği yüksek bulunmuştur. Yan etki profili düşük olan bu hormonun haftalık uygulanması dezavantaj olarak belirtilmektedir^(41,42). Benzer olarak erkekte hormonal kontrasepsiyonu araştıran 1045 hastanın dahil edildiği faz 3 kontraseptif etkinlik çalışmasında 30 ay boyunca aylık olarak uygulanan 500 mgr testostereone andekanoatın kontraseptif etkinlik fazı oligozoospermiyle oluşmuştur (<1.000.000/ml). % 4.8 olguda supresyon olmamış, % 1.3'ünde ise postsupresyon sperm rebound etkisi gelişmiştir. Metoda bağlı yetersizlik oranı % 6.1'dir. Kontraseptif etkinlik 1.1/100 insan yılı olup ilerisi için etkin, güvenli ve iyi tolere edilen ve geri dönüşümlü bir yöntem olarak saptanmıştır⁽⁴³⁾.

Sonrasında daha yüksek etkinlik amacıyla testosteron ve progestin kombine tedavisi düşünülmüştür. Çift kör randomize kontrollü çalışmada ise 354 sağlıklı erkeğe 42 - 44 hafta süresince 10-12 haftada bir 750-1000 mgr testosteron andekanoat ve etonogestrel implantları uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise plasebo implant ve enjeksiyon yapılmıştır. Erkeklerin %94'ünde spermatogenez supresyonu sağlanırken kilo artışı, duygudurum, akne, terleme ve libido değişiklikleri plasebo gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmanın neticesinde testosteron andekanoat ve etonogestrel kombinasyonunun iyi tolere edilebilen ve etkili supresyon sağlayan bir metod olduğu ancak iyileştirilmesi gerektiği belirtilmiştir⁽⁴⁴⁾. Tüm bu çalışmalarda sonucunda spermatogenez supresyonunu etkileyen faktörlerin; testosterona progestin eklenmesi, ırk, düşük bazal sperm sayısı, düşük bazal testosteron düzeyi ve genç yaş olduğu görülmüştür. Normale dönüşü (ortalama 3. ayda 20 milyon/ml) etkileyen faktörlerin ise ileri yaş, Asya ırkı, kısa tedavi süresi, yüksek bazal sperm sayısı, hızlı supresyon ve düşük bazal LH seviyeleri olduğu görülmüş, yan etki profilini daraltmak amacıyla da selektif androjen ve progesteron reseptör modülatörlerine yönelik araştırmaların yapılmasının gerekliliği belirtilmiştir⁽⁴⁵⁾.

İmmünocontrasepsiyon - Aşılar

Uzun yıllardır kontraseptif bir aşı geliştirilmesi için efor sarf edilse de başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Kontrasepsiyon amaçlı uygun bir aşının güvenli (minimal yan etki), geri dönüşümlü, doktor ve hastalar tarafından kontrol edilebilir ve etkinliğinin % 100'e yakın olması gereklidir. Fertilite aşısı gelişiminde hedef antijen insan fertilesinin esansiyel bir komponenti olmalı, aşı yüksek oranda antijenik özellikler göstermeli ve infertiliteye neden olabilmesi için immunolojik yanıtın uzun süreli olması gereklidir (46). Sadece anti-HCG aşısı klinik olarak faz 2 çalışma evresine erişebilmiştir(47). Bu aşı kontraseptif özellikler gösterse de çalışma popülasyonunun yalnızca 2/3'ünde etkinlik gösterebilmiştir(48).

GnRH hormonu üreme fonksiyonları için hayati öneme sahip bir dekaeptittir. GnRH'a yönelik aşı deney hayvanlarında erkek ve kadında fertilite ve cinsiyetle ilişkili davranış kontrolünde potansiyel metod olarak geliştirilmektedir(49). Geyik, domuz, fare ve atlarda yapılan çalışmalar sonucunda kontraseptif etkinliklerinin zayıf ve kısa süreli olduğu görülürken, kontrasepsiyon dışı endokrinolojik yan etkileri de saptanmıştır(50). Modifiye adjuvanlar ve re-immunizasyonla daha iyi sonuçların alınabileceği bildirilmiştir(49).

Overdeki hedef antijenler (Zona Pellicuda proteinleri A,B,C) aşıları kanguru ve geyiklerde çalışılmıştır. Zona matriksinin oluşumu normal ovaryal folliküler gelişim, fertilizasyon, blastokist oluşumu ve embryo transportu için var olan ön koşullardan biridir. Fizyolojik bir endojen antijen varlığı da self toleransın sağlanması için gereklidir(50). Homolog yada heterolog zona proteinleri ile immunizasyon immun tolerans kaybı ve overe spesifik otoimmüniteyle sonuçlanmaktadır(51).

Alternatif immünocontraseptif antijen arayışında olan araştırmacılar, koyunlarda kemik morfogenetik protein 15 (BMP15) ve büyüme farklılaşma faktörü 9 (GDF9)'un immünojen özellikte olduklarını saptamışlardır(52). Bu proteinlerin N-terminalini hedef alan spesifik ajanlar sonrası gelişen antikörlerin normal ovaryal folliküler gelişim inhibisyonu ve anovulasyonla birlikte anestrus hali oluşturdukları ortaya konmuştur, ancak endokrinolojik yan etkiler klinik kullanım için engel oluşturmaktadır(53).

Uterin endometriumun uygun şekilde hazırlanması başarılı embriyo implantasyonu için anahtar rolü üstlenmektedir(54). Optimal uterin reseptivite periyodu

epitelyal interlökin 11 (IL-11) , interlökin 11 reseptörü (IL-11RA) ve lösemi inhibitör faktörünün (LIF) ekspresyonuyla ilişkilidir ve bu elemanlardaki eksiklik, farelerde uterus duvarına blastokist invazyon bozukluğuyla sonuçlanmıştır(55,56). İmmunolojik olarak özel tetkiklerle hazırlanan, IL-11 antagonisti ve LIF antagonisti içeren ajanların intraperitoneal olarak tatbiki ciddi desidual harabiyet ve tam implantasyon kusuru yaratmıştır(55,56).

Spermin erkek ve kadındaki yüksek immünojenik özelliği uzun yıllardır bilinmektedir(57). İnfertil çiftlerin %5'inde, vazektomili erkeklerin ise %70'inde serum ve aksesuar bezlerde sperm antikörleri saptanmaktadır (58). Buna bağlı olarak sperm veya erkeğe spesifik antijenlere dayalı insan immünocontrasepsiyon aşı geliştirilmesi mantıklı bir yaklaşım olarak durmaktadır (59). Bu amaçla birçok sperm protein antijeni incelenmiş ve bazı hayvan çalışmalarında dikkat çekici spermidal aktivite ve infertiliteyle sonuçlanan sperm-yumurta etkileşim inhibisyonu gerçekleştiği gösterilmiştir(60). Fertilizasyona hazırlıkta esansiyel bir fonksiyonu olan kapasitasyon, dört sperm-spesifik iyon kanalı tarafından kontrol edilir. Bu iyon kanalları CatSper 1-2-3 ve 4'tür. İnsan çalışmalarında bu kanalların selektif harabiyeti sperm motilite kaybı, sperm-yumurta etkileşim inhibisyonu ve gebelik inhibisyonuyla sonuçlanmıştır(61). Birçok sperm antijeninin potansiyel kontraseptif özelliği vardır ancak hiçbirisi henüz insan aşısı olarak kullanıma girebilecek kriterlere tam olarak sahip değildir(51).

Sonuç

Kontrasepsiyon alanında yapılan çalışma sayısı her geçen gün artmaktadır. Ülkemiz şartlarında hekim kontrasepsiyon önereceği çifti medikal ve sosyo-kültürel açıdan iyi değerlendirmeli ve seçeceği yöntemin en uygun olması için azami dikkat göstermelidir.

KAYNAKLAR

1. Amy JJ, Tripathi V. Contraception for women: an evidence based overview. *BMJ* 2009; 339: 563- 8.
2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003.
3. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008.
4. Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended

- pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health* 2006; 38: 90- 6.
5. WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use: 2008 update.
 6. Cremer M, Phan-Weston S, Jacobs A. Recent innovations in oral contraception. *Semin Reprod Medicine* 2010; 28(2): 140-6.
 7. Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, Benda N, Marr J. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70: 191- 8.
 8. Nakajima ST, Archer DF, Ellman H. Efficacy and safety of a new 24-day oral contraceptive regimen of norethindrone acetate 1 mg/ethinyl estradiol 20 µg (Loestrin 24 Fe). *Contraception* 2007; 75: 16- 22.
 9. Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 20(3); CD004695.
 10. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002; 100(3): 585- 93.
 11. Roumen FJ. The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception* 2007; 75(6): 420- 9.
 12. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD003552.
 13. International Agency for Cancer Prevention Handbook 2008.
 14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996. *Lancet*. 1996; 347(9017): 1707.
 15. Erkkola R, Landgren BM. Role of progestins in contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 207- 16.
 16. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6): S1- S195.
 17. Conard J, Piu-Bureau G, Bahi N. Progesteron-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70: 437- 41.
 18. Curtis KM, Martins SL. Progesteron-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2005; 73: 4704- 87.
 19. Jain J, Jakimiuk AJ, Bode FR. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC. *Contraception* 2004; 70: 269- 75.
 20. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(Suppl 1): S9- S195.
 21. Coukell AJ, Balfour JA. Levonorgestrel subdermal implants: a review of contraceptive efficacy and acceptability. *Drugs* 1988; 55: 861- 87.
 22. Sivin I, Nash H, Waldman S. Jadelle levonorgestrel rod implants: a summary of scientific data and lessons learned from programmatic experience. Population Council, Inc; 2002. pp1-48.
 23. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R. A multicenter efficacy and safety study of a single contraceptive implant Implanon. *Human Reprod* 1999; 14: 976- 81.
 24. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion: Intrauterine device and adolescents. *Obstetrics and Gynecology*. 2007; 110(6): 1493- 5.
 25. Stubbs E, Schamp A. The evidence is in. Why are IUDs still out? Family physicians' perceptions of risk and indications. *Canadian Family Physc* 2008; 54(4): 560- 6.
 26. Forthofer KV. A clinical review of the intrauterine device as an effective method of contraception. 2009; 38: 693- 8.
 27. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther and Clin Ris Manag* 2009; 5: 561- 74.
 28. Hubacher D, Reyes V, Lillo S, Zepeda A. Pain from copper intrauterin device insertion: Randomised trial of prophylactic ibuprofen. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1272- 7.
 29. Thonneau PF, Almont T. Contraceptive efficacy of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Mar;198(3): 248- 53.
 30. Sivin I, Stern J, Coutinho E, et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDS. *Contraception*. 1991; 44: 473- 80.
 31. Zinger M, Thomas MA. Using the levonorgestrel IUS. *Contemporary OB/GYN*. 2001; 46(5): 35.
 32. Grimes DA, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF, Lopez LM. Fertility awareness-based methods for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004860.
 33. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803- 10.
 34. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 941- 8.
 35. Petraglia F, De Levo V, Nappi C, Facchinetti F, Montemagno U, Brambilia F, Genazzani AR. Differences in the opioid control of luteinizing hormone secretion between pathological and iatrogenic hyperprolactinemic states. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 508- 15.
 36. Van der Wijden C, Kleijnen J, van den Berg T. Lactational

- amenorrhea for family planning. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001329.
37. Gallo MF, et al. 20 mcg vs. >20 mcg estrogen COC for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8(4): CD003989.
 38. Hardman S, Gebbie A. Hormonal Contraception regimens in the perimenopause. *Maturitas* 2009; 63: 204- 12.
 39. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
 40. Amory JK. Progress and prospects in male hormonal contraception. *Curr Opin in Endocr, Diab & Obes.* 2008; 15: 255- 60.
 41. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990; 336: 955- 9.
 42. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996; 65: 821- 9.
 43. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L et al. Multicenter Contraceptive Efficacy Trial of Injectable Testosterone Undecanoate in Chinese Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1910- 5.
 44. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM et al. Male Hormonal Contraception: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2572- 80.
 45. Wang C, Swerdloff RS. Hormonal approaches to male contraception. *Curr Opin in Urology.* 2010; 20: 520- 4.
 46. McLaughlin EA, Holland MK, Aitken RJ. Contraceptive vaccines. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 829- 41.
 47. Talwar GP. Vaccines and passive immunological approaches for the control of fertility and hormone-dependent cancers. *Immunol Rev.* 2009; 171: 173- 92.
 48. Talwar GP, Vyas HK, Purswani S, Gupta JC. Gonadotropin-releasing hormone/human chorionic gonadotropin beta based recombinant antibodies and vaccines. *J Reprod Immunol.* 2009; 83: 158- 63.
 49. Janett F, Stump R, Burger D, Thun R. Suppression of testicular function and sexual behavior by vaccination against GnRH (Equity) in the adult stallion. *Anim Reprod Sci* 2009; 115: 88- 102.
 50. Bowen RA. Male contraceptive technology for nonhuman male mammals. *Anim Reprod Sci.* 2008; 105(1-2): 139- 43.
 51. McLaughlin EA, Aitken RJ. Is there a role for immunocontraception. *Molecular and Cellular Endocrinology, In Press, Corrected Proof, Available online 20 April 2010.*
 52. McNatty KP, Lawrence S, Groome NP, Meerasahib MF, Hudson NL, et al. Meat and Livestock Association Plenary Lecture 2005. Oocyte signalling molecules and their effects on reproduction in ruminants. *Reprod Fertil Dev.* 2006; 18: 403- 12.
 53. McNatty KP, Hudson NL, Whiting L, Reader KL, Lun S et al. The effects of immunizing sheep with different BMP15 or GDF9 peptide sequences on ovarian follicular activity and ovulation rate. *Biol Reprod* 2007; 76: 552- 60.
 54. Nie G, Findlay JK, Salamonsen LA. Identification of novel endometrial targets for contraception. *Contraception* 2005; 71: 272- 81.
 55. Menkhorst E, Salamonsen LA, Robb L, Dimitriadis E. IL11 antagonist inhibits uterine stromal cells differentiation causing pregnancy failure in mice. *Biology of Reproduction.* 2009; 80: 920- 7.
 56. White CA, Zhang JG, Salamonsen LA, Baca M, et al. Blocking LIF action in the uterus by using a PEGylated antagonist prevents implantation : a nonhormonal contraceptive strategy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19357- 62.
 57. Mancini RE, Andrada JA, Saraceni D, Bachmann AE, et al. Immunological and testicular response in man sensitized with human testicular homogenat. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 859- 75.
 58. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DJ, Foster PA, et al. Population study of causes, treatment and outcome of infertility. *Br Med J.* 1985; 377: 910- 4.
 59. Xu B, Copolla M, Herr JC, Timko MP. Expression of a recombinant human sperm-agglutinating mini-antibody in tobacco. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007; 63: 465- 77.
 60. Li H, Ding X, Guan H, Xiong C. Inhibition of human sperm function and mouse fertilization in vitro by an antibody against cation channel of sperm. *Fertil Steril* 2009; 92: 1141- 6.
 61. An G, Huang TH, Wang DG, Xie QD, Ma L, Chen DY. In vitro and in vivo studies evaluating recombinant plasmid pCXN2-mIzumo as a potential immunocontraceptive antigen. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 227- 35.