

## HORMONAL KONTRASEPSİYON METODLARINDAKİ SON GELİŞMELER

Dr. F. Selcen (\*) - Dr. P. Özkara (\*\*)

İnsan nüfusunun durmadan çoğalan bir hızla artması ve buna bağlı olarak pek çok problemlerin ortaya çıkması, kontrasepsiyon mevzuunun bugün düne göre daha fazla ehemmiyet kazanmasına yol açmıştır. Yarım asırı aşan bir süredir en ideal hormonal kontrasepsiyon metodunun bulunması için yapılan araştırmalar günümüze dek devam etmektedir. Bugün kullanılmakta olan hormonal kontrasepsiyon metodlarının doğmasına Haberlandt öncülük etmiştir.

1921 senesinde Haberlandt, gebe bir laboratuvar hayvanının ovarium'unu erişkin ve aynı cinsten fakat gebe olmayan bir hayvana implante etmiş böylece ikinci hayvanda ovulasyon meydana gelmediğini dolayısıyla da sunî bir sterilitenin doğduğunu tesbit etmiştir. Ortaya çıkan bu durumun herşeyden önce progesteron etkisi ile gonodotropin ifrazının frenlenerek meydana geldiği düşünülerek progesteronun kontrasepsiyon için kullanılması fikri doğmuştur. 1944'de Bickenbach ve Paulikovic: siklusun 7-21 ci günleri arasında günde 20 mgr. progesteron vermek suretiyle kadınlarda follikül gelişmesini ve ovulasyonu frenleyebildiklerini bildirdiler. Daha sonra Pincus ve Rock, üç ay müddetle oral olarak günde devamlı 300 mgr. progesteronu stilbestrol'le kombine etmek suretiyle bu sürede kadınlarda konsepsiyonun imkânsızlığını gösterdiler. Pincus daha sonra normal adet kanaması intervalini muhafaza etmek için bu hormon kombinasyonunun üç ay yerine siklusun 5-24'cü günlerinde olmak üzere 20 gün devamlı verilmesini önerdi. Ancak birçok hormon tetkiki ve laparotomiler sonucu 300 mgr, progesteronun her vak'ada ovulasyonu kesinlikle durdurmadığı ve daha yüksek dozların kullanılması gerektiği anlaşıldı. Yüksek doz hormon tatbikinin ortaya çıkardığı yan tesirler dolayısıyla da bu metodun rahatlıkla kullanılması söz konusu olamazdı.

Bahsi geçen kontrasepsiyon metodunun kullanılabilir hale gelmesi sentetik gestagenlerin ortaya çıkması ile tahakkuk etti.

(\*) Şişli Çocuk Hast. II. Kadın-Doğum Kl. Şefi.

(\*\*) Şişli Çocuk Hast. II. Kadın-Doğum Kl. Baş asistanı.

Pincus ve arkadaşlarının yeni sentetik gestagenlerle yapmış oldukları araştırmalar, bu maddelerin büyük bir kısmının ovulasyonu durdurma yönünden az etkili olduklarını, yalnız 19 nortestesteronun iki derivativesinin yani Norethisteron ve Norethynodrel'in oral tatbikinin parenteralden de iyi netice verdiğini gösterdi. Daha sonra bu gestagenlerin östrojenle kombinasyonunun kontraseptif etkiyi garanti ettiği anlaşıldı. Sentetik gestagenler üzerinde yapılan yoğun çalışmalar sonucu yüksek aktiviteli, oral tesirli, bazıları depo etkili başka substanslar (medroxyprogesteron acetat, megestrolacetat, chlormedinoacetat gibi) geliştirildi. Yapılan tetkikler bu gestagenlerin, östrojenle kombine kullanılması halinde, çok düşük dozlarda bile kontraseptif etkiye sahip olabileceklerini ayrıca östrojeninde gestagenlerin uzun süre kullanılmasının ortaya çıkaracağı endometrium atrofisini engelleyeceğini ispatladı. Pincus'un öncülüğü ile ortaya konan bu gerçekler sonucu bugün halâ ehemmiyetini ve kontrasepsiyon metodları içerisinde değerini kaybetmemiş olan oral kontraseptif kombinasyon preparatları (Pincus Pille) doğdu.

1958'den beri oral kontraseptif olarak kullanılan bu tabletler oldukça geniş bir tatbik sahası bulmuş ve dünyanın her tarafına süratle yayılarak kısa sürede tanınmıştır. Bu sayede de ortaya çıkan yan tesirler çabucak öğrenilmiştir. Kombinasyon preparatları bugün bile yan tesirlerinden tamamen arınamamış ve bu yüzden yapılan münakaşalar halâ bitmemiştir. Bilhassa östrojen miktarı ile tromboemboli rizikosu arasındaki bağlantı, bu tabletleri kullananlarda meydana gelen hipertoniide östrojenlerin rolü halâ aydınlığa kavuşmamış birer problem olarak karşımızda durmaktadır. Bugün bilinen gerçek, tatbik edilen hormonal komponentlerin dozu ile ortaya çıkan yan tesirler arasında direkt bir alakanın oluşudur. Yapılan araştırmalarla ortaya çıkan bu hakikat yeni yapılan prepratlardaki hormon dozlarını çeşitli şekillerde azaltma mecburiyetini doğurmuştur. Bütün bu tedbirlere rağmen yan tesirler tamamen ortadan kaldırılamamış, ayrıca tabletlerin belirli günlerde unutulmadan alınması, belirli günlerde ara verilmesi gibi kullananları mecburî davranışlara zorlamaktan kurtarılamamış olmasından dolayı bu metodu terk edenlerin oldukça fazlalaşması, kullanılması çok daha kolay, ucuz, ve daha az yan tesirli yeni hormonal kontresepsiyon metodlarının bulunması için araştırmaları zorunlu kılmıştır. Bu araştırmalar sonucu ortaya çıkan diğer hormonal kontresepsiyon metodlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

1 — Depot tesirli hormonlarla parenteral kontrasepsiyon (tek fazlı)

- 2 — Oral tesirli hormonlarla kontrasepsiyon (sequential preparatlar)
  - 3 — Oral ve depot tesirli hormonlarla kontrasepsiyon (çift fazlı)
  - 4 — Depot gestagenlerle parenteral kontrasepsiyon
  - 5 — Ufak doz oral gestagenlerle kontrasepsiyon (Low dosis gestagen therapie)
  - 6 — Subkutan gestagen implantasyonu ile kontrasepsiyon
  - 7 — Gestagen ihtiva eden intravaginal-intrauterin pesarlarla kontrasepsiyon
  - 8 — Postkoital hormon tatbiki ile kontrasepsiyon
- I — *Depot tesirli hormonlarla yapılan parenteral kontrasepsiyon:*

Kombination preparatları (Pincus Pille) içindeki hormonal komponentlerin tablet başına düşen dozları bilindiği gibi, uygulamanın devamı süresince hiç değişmeden kalır ki buna tek fazlı kontrasepsiyon da denir. Tek fazlı bu oral kombinasyon preparatlarının kullanılması sırasındaki hatalara mani olmak için ve tek injeksiyonla dört hafta süreli bir kontrasepsiyon temini gayesiyle pek çok depo tesirli östrojen-gestagen kombinasyonu denenmiştir. Bunlar içinde başlangıçta en ümitvarı olan Amerikalılar tarafından ortaya konulan DELADROXATE isimli preparat olup bu Dihydropgesteron-acetophenid (150 mgr.) ve Oestradiolöenenthat (10 mgr.) dan ibarettir. Her iki substansın 3 haftalık bir depo tesiri mevcuttur.

Yapılan araştırmalar bu depo tesirli parenteral tatbik edilen preparatın kontrasepsiyon emniyetinin oral kombinasyon preparatlarından farklı olmadığını göstermiştir. Ancak kontrol altına alınması güç kanama anormalilerinin meydana gelmesi ayrıca ilâcın uzun süre tatbik edildiği tecrübe hayvanlarında meme tumorlarının tesbiti ilâcın piyasadan geri çekilmesine ve uygulamanın durdurulmasını zorunlu kılmıştır.

### III — *Oral tesirli hormonlarla çift fazlı kontrasepsiyon:*

Tek fazlı kombinasyon preparatlarının doğurmuş olduğu yan etkilerin hormonal komponentlerin dozu ile doğru orantılı olarak arttığına tesbiti üzerine gestagen dozunun muhtelif preparatlarda değişmek üzere, uygulamanın belirli bir süresinden itibaren östrojene ilâvesine veya daha önceki dozunun belirli bir süreden itibaren artırılmasına gidilmek suretiyle iki fazlı (sequential) oral kontrasepsiyon doğdu. Bu tip oral kontraseptifleri kullananlarda Pearlindex, tek fazlı

oral kontraseptif kullananlardakine göre biraz daha yüksek fakat yan tesirde o nisbette daha azdır.

### III — *Oral ve depo tesirli hormonlarla çift fazlı kontrasepsiyon:*

Günlük tabletler yerine, kullanılması daha kolay, dört haftada bir alınmak sureti ile kontrasepsiyon sağlayacak bir oral yöntemin temini üzerinde çalışmalar halen sürmektedir. Bu maksatla denemeleri ileri safhaya erişmiş olan preparat 2 mgr. Quinestrol ve 2.5 - 5 mgr. quingestanolacetat ihtiva etmektedir. Quinestrol (QE) tesiri 3-4 hafta devam eden ve oral olarak kullanılan bir depo östrojen, Quingestanolacetat (QGA) ise tesiri 6-10 gün devam eden bir depo gestagen dir. Bu kombinasyon çift fazlı preparat siklusun ilk günü veya 21. günü başlamak üzere dört hafta ara ile 1 adet alınır. Tablet alındıktan 10+4 veya — 4 gün sonra siklusu andırır tarzda bir hormon düşme kanaması olur. Aylık tabletin alınmasını müteakip, içindeki QGA ın tesiri 6-10 gün içinde sona erince hormon düşme kanaması başlar. Ancak bu arada QE tesiri devam eder ve buna bağlı olarak da endometriumda proliferasyon fazına ait değişiklikler teessüs eder. Kanda QE ın konsantrasyonu 3 haftadan evvel düşmediği için bu süre zarfında endometrium devamlı östrojen etkisindedir. Bu sürenin nihayetine yakın 4 haftalık tablet intervalı tamamlandığı için tekrar bir tablet yutulacak bu suretle endometriumda yeniden QGA ya bağlı sekretorik değişiklikler başlayacaktır. 6-10 gün süren bu değişiklik sonunda hormon düşme kanaması olacaktır.

İlacın ilk kullanıldığı ay % 40 vak'ada ovulasyon olduğu tesbit edilmiş ve buna mani olunmak için de saedece ilk aya mahsus olmak üzere yardımcı bir gestagenin kullanılması tavsiye edilmiştir.

Aylık tabletleri kullananlarda başlangıçta ortaya çıkan değişiklik şiddetteki kanama anomalileri, ilâca devam edildikçe azalmaktadır. % 30 vak'ada ortaya çıkan bulantı, kusma ve baş ağrısı gibi şikâyetlerde zamanla bir azalma göstermektedir. Yan tesirlerinden ve ilk kullanılma ayı içinde görülen yüksek nisbette gebelik rizikosundan tam manasıyla arınmamış olmasına rağmen ora lkontraseptifler içinde şimdilik en çok ümitvar görüleni (kullanılmasındaki kolaylık yönünden) bu metod olup kısa sürede benimseneceği zannedilmektedir. Fakat ilacın kadınlar üzerinde yapılan denemeleri henüz bitmemiştir.

### IV — *Depo gestagenlerle parenteral kontrasepsiyon:*

1966 da Amerikalı araştırmacılar yüksek dozda parenteral tatbik edilen ve depo tesirli bir gestagan olan Medroxyprogesterona-

cetat (MPA) ın kontraseptif olarak kullanılabileceğini gösterdiler. Esasında MPA seneler öncesinden adet düzensizliklerinde ve gebelikten (doğumdan) sonra husule gelecek fertilitiyi bir kaç ay geciktirmek için kullanılıyordu.

Gestagenin tatbik edilen dozu 3-6 ay süre tesir göstermekte ve diğer kombinasyon preparatlarının aksine östrojen olmaksızın tek başına ovulasyonu durdurmaktadır. Depo MPA tatbik edilen 27 kadının 13 tanesinde sarı cisime hiç rastlanmamış, son injeksiyondan 6 aydan fazla bir süre geçmiş 14 vak'ının yalnız iki tanesinde tesadüf edilmiştir. Bu neticeler çeşitli nedenlerle yapılan laparatomiler sonucu ortaya çıkmıştır. Depo gestagenin hipofizer gonodotropin prodüksiyonunun frenlenmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Bir başka ihtimal olarak yüksek konsantrasyondaki gestagenin ovarium üzerine etki ederek gonodotropinin tesirini ortadan kaldırıp kaldırmadığı bugüne kadar gösterilememiştir.

Depo MPA siklusun 3-5 inci günleri arasında tatbik edilir. Applikation mahalli olarak M. guteus veya M. deltoideus tavsiye edilmektedir. Applikation intervalleri verilecek doza göre ortaya çıkacak sıklık hormon düşme kanaması intervaline uyar. Umumiyetle bu interval 3-6 ay arasında verilen doza göre değişir. Standart olarak Depo MPA 3 aylık aralarla 150 mgr. olarak verilmektedir. Yeni doğum yapmışlarda MPA nın doğumu müteakip ilk hafta içerisinde tatbiki tavsiye edilmektedir. Bu takdirde uterus involution'u süratle teessüs etmektedir. Bunun dışında bazı araştırmacılar MPA tatbikinin doğumdan sonra en kısa sürede yapılmasının, ortaya çıkabilecek ve ilerde MPA nın yan tesirlerinde bahsedilecek olan kanamaların ortaya çıkmasına mani olduğu görüşünde iseler de bazıları bunun aksini savunmaktadır. MPA nın puerperium'da laktation'a mani olmadığı ve anne sütünün terkinde çocuk beslenmesine tesir edebilecek herhangi bir değişikliğe yol açmadığı da anlaşılmıştır.

Çeşitli araştırmacıların geniş hasta grubu üzerinde yapmış oldukları tetkiklerde elde edilen Pearl-index'i, konvensiyonel metodları kullananlardakinden büyük bir farklılık göstermemiştir. Hastanın ihmali veya hatasına bağlı injeksiyon hatalarında ise, konvensiyonel metodlardakinin aksine, kontrasepsiyon emniyeti o kadar tehlikeye düşmemektedir.

Yapılan araştırmalar MPA'nın 3 ayda bir tatbik edilen dozunun 125 veya 200 mgr. olmasının kontraseptif emniyet yönünden herhangi bir avantaj sağlamadığını göstermiştir. Son senelerde dozu artırmak sureti ile injeksiyon intervallerini uzatmak üzere doz 300 mgr.'a

yükseltilmiş fakat kontrasepsiyon emniyetinin azaldığı müşahade edilmiştir. Ancak 6 ayda bir 500 mgr. MPA verildiğinde Pearl-index sıfır olmuştur. Bu kadar yüksek dozdan kaçınmak için bazı araştırmacılar ilk iki injeksiyonun 3 ay ara ile 150 mgr. ve daha sonraki injeksiyonların da 6 ay ara ile 300 mgr. olmasını teklif etmişlerdir. Standart dozun (3 ayda bir 150 mgr.) dışında tavsiye edilen doz ve intervallerin ne gibi avantaj ve dezavantajları olabileceği zamanla belli olacaktır.

Depo MPA tatbik edilen kadınların adet kanamalarında tedavi süresine göre farklılıklar meydana gelmektedir. İlk trimester sonucu meydana gelen kanamaların çoğu metroraji tarzında iken (8-30 gün devam eden), ikinci trimesterden başlayarak ilk sene sonuna kadar gittikçe artan bir nisbette amenorrhoe göze çarpmaktadır. Tedavinin ilk senesi sonunda vak'aların 3/4 ünde görülen amenorrhoe ancak ilacın kesilmesinden 4 ay sonra ortadan kalkmaktadır. İlacın kesilmesini müteakip ilk dört ay zarfında kadınların gebe kalma şansı oldukça düşüktür (% 2-4). Adetin normal olarak avdeti de, ilacın kesilmesinden çok vak'ada 1 sene sonra olmaktadır.

Depo MPA kullanan kadınlarda meydana gelen gebeliklerde düşük veya erken doğum nisbetlerinde herhangi bir değişiklik ve aynı zamanda doğan çocuklarda sui teşekkül tesbit edilmemiştir.

Depo MPA a bağlı başlangıçta ortaya çıkan ve ufak doz östrojenle önü alınabilen kanamalar dışında yan tesir olarak nervösite, baş dönmesi, kasıklarda dolgunluk hissi, gibi şikâyetler ilacın terkedilmesine yol açacak şiddette olmamıştır. İkinci trimesterden başlayarak gittikçe artan nisbetlerde ortaya çıkan amenorrhoe'nin hastaları gebelik yönünden endişeye düşürmesi ayrıca ilacın kesilmesine rağmen uzun süre normal adetlerin avdet etmemesi ve gebelik şansının oldukça azalmış olması bu metodun dezavantajlarını teşkil eder. Bazı araştırmacılara göre bu ilacı kullananlarda şiddetli baş ağrıları ve libido azalması küçümsemeyecek kadar fazla olmaktadır. Bütün bunların dışında ilacı kullananlarda meme tumorlarında artış olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır. Depo MPA kullananlarda şişmanlığa temayülün artması bu ilacın prediyabetik ve diyabetiklerde kullanılmamasını da gerektirmektedir.

Yukarıda sayılan yan tesirlerinin ortadan kaldırılması ve bilhassa meme tumorlarının teşekkülüne yol açıp açmadığının katiyet kazanması, kısaca bu ilacın emniyetle kullanılıp kullanılamıyacağına karar vermek için daha zamana ihtiyaç vardır.

*Norethisteron-Oenenthat ile uzun süreli kontrasepsiyon:*

Depo MPA yerine depo gestagen olarak aynı maksatla Norethisteron-oenenthat (NEO) kullanılmıştır. 200 mgr.'lık bir injeksiyon 12 haftalık bir kontrasepsiyon sağlamaktadır. Hasta hatası dışında Pearl-index 1.16'dır (Kessuru ve ark.). NEO nun MPA a üstünlüğü ilacın kesilmesini müteakip derhal gebeliğin teessüs etmesidir. Bazı otörlere göre NEO kullanımı sırasında ovulasyon normal olarak meydana gelmektedir. O halde kontrasepsiyon ne şekilde meydana gelmektedir? Kessuru-Koos'un yaptığı araştırmalar NEO'nun spermatozoon'un asensiyonunu durdurduğunu göstermiştir.

NEO ile elde edilen neticelerin ümitvar olmasına mukabil tecrübe hayvanlarında meme tumorlarının ortaya çıkması ilacın tatbikini durdurmuş ve piyasadan çekilmesine yol açmıştır.

V — *Ufak dozda gestagenlerle oral kontrasepsiyon*  
(*Low dosis gestagen therapie*):

Şimdiye kadar geçirilen tecrübeler, kombinasyon preparatlarında görülen yan tesirlerden bilhassa üçünün (1 - arteriel ve venöz dolaşımda teessüs eden tromboemboli, 2 - birçok vak'ada tesbit edilen hipertoni, 3 - nadir olmayarak ortaya çıkan sekonder amenöre: postpill - amenorrhö) gerek hekimi, gerek ilacı kullananları tereddüte düşürdüğünü göstermiştir.

Kombinasyon preparatlarını kullananlarda trombo-emboli teessüs edebileceğini bazı müellifler kabul etmedikleri halde İngiltere'deki birçok araştırmacı da kullanılan sentetik östrojenlerin trombo-embolinin meydana gelişinde rol oynadıklarını iddia etmektedirler (Inman - Vessey). 1970'de Dunlop Comission İngiltere'de imal edilen oral kontraseptiflerde tablet başına düşen östrojen miktarının 50 8 yi geçmemesini tavsiye etmiştir. Son senelerde yapılan araştırmalar, tromboembolik hastalıklarda hem östrojenlerin ve hem de gestagenlerin rol oynadığını göstermiştir. Östrojen bilhassa kanın pıhtılaşma mekanizmasına, gestagen de daha çok damar cidarına tesir etmektedir.

Kombinasyon preparatlarının kullanımı sırasında nadir olmayarak ortaya çıkan hipertoninin sebebi hala münakaşa mevzuudur. Ortaya konulan teorilerin hiç birisi tatminkâr değildir. Bu teorilerden bir tanesine göre hipertoni mekanizması karaciğerde, östrojenin rol oynadığı globulin sentezi ile alakalı olup bunun sonucu angiotensinogen imali artmaktadır. Dolayısıyla da angiotensin I ve II çoğalmak-

tadır. Fakat kombinasyon preparatlarını kullanan bütün kadınlarda bu substansların fazlalığı tesbit edilmesine rağmen vak'aların sadece % 6-8 inde manifest hipertoni görülmesi bahsi geçen teoriyi zayıflatmaktadır.

Diğer bir görüşe göre de östrojenler sodyumresorpsiyonu etkileyiyle yüksek bir volum retansiyonuna dolayısıyla da hipertoniye sebep olmaktadırlar. Üçüncü bir görüş olarak ta, östrojen tesiriyle bazı vak'alarda preexistent bir nefropathie ve netice olarak ta hipertonie meydana gelmektedir. Östrojenlerin tesiriyle oetaya çıktığı ileri sürülen fakat oluş şekilleri henüz aydınlığa çıkmamış bu yan tesirleri dolayısıyla, son senelerde ufak doz oral gestagenlerle kontrasepsiyon temini oldukça alaka toplamıştır. Bu methodda gestagen olarak chlor-medinoacetat (CMA), Lynestrenol, D. Norgestrel, norethisteron ve ethynadiolacetat, quingestanolacetat (QGA), megestrolacetat kullanılmaktadır.

Ufak doz gestagenlerle meydana gelen kontrasepsiyonun oluş mekanizması hususundaki görüşler değişiktir. Bilinen tek husus kontraseptif etkinin ovulasyonu durdurmak sureti ile teessüs etmediğidir. Yapılan bütün araştırmalarda oral olarak ufak doz gestagen kullanan kadınların büyük bir kısmında ovulasyonun meydana geldiği çeşitli yöntemlerle ortaya çıkmıştır. Bazı araştırmacılara göre gestagenler, luteal supplementation'la endometriumda hasıl ettikleri değişikliklerle nidasyon uimkânsızlaştırmakta, bazılarına göre de servikal ifrazatta (servikal müküzde) meydana getirdikleri lüzüciyette artma, bozulmuş kristalizasyon hali neticesi spermlerin penetrasyonunda ve motilitesinde azalma ile konsepsiyona mani olmaktadırlar. Bunun dışında tubada teessüs eden değişiklikler sonucu ovum transportunun da bozulduğu iddia edilmektedir. Hatta bu son değişikliklere bağlı olarak ufak doz gestagen kullananlarda dış gebeliklerin daha fazla görüldüğü de söylenmektedir.

En çok kullanılan gestagen CMA ve lynestrenol, 0,5 mgr.'lık dozlar (günlük) halinde adet kanamasının hemen bitiminden itibaren verilmeye başlanır. Ufak doz gestagenlerle kontrasepsiyonun en büyük avantajı, diğer kombinasyon preparatlarında görülen bazı genel yan tesirlerin (dismenöre, premenstrüel şikâyetler, baş ağrısı gibi) hemen hemen hiç yokluğudur. Bu metodun dezavantajı da kullanımı sırasında % 65 nisbetinde ortaya çıkan siklus tempo değişiklikleri ve bilhassa amenörrhoe'dir. Bahsi geçen bu yan tesirler dolayısıyla, ilacı kullananların % 10-15'inin başka kontrasepsiyon metodlarına baş vurduğu bildirilmektedir. Kontraseptif emniyeti hususundaki literatür-



deki veriler oldukça değişik olup pearl-index genel olarak CMA için 1.1 ile 12 arasında, megestrolacetat için 14 ile 16.4 arasında değişmektedir. Ufak doz gestagenlerle yapılan kontrasepsiyondaki pearl - index'in kombinasyon preparatları ve depo gestagenlerle ortaya çıkan pearl index'den yüksek oluşu ilacın alınmasına bağlı ufak hataların (ilacı alınmasında 12 saatlik gecikmenin) kontraseptif etkiyi derhal ortadan kaldırmasına bağlıdır.

Ufak doz gestagenlerle yapılan kontrasepsiyonda ortaya çıkan yan tesirlerden siklus tempo anomalilerinin bazı memleketlerde çok düşük nisbette oluşu (meselâ Finli kadınlarda olduğu gibi) ilaca tahammülün ırk, iklim ve konstitüsyon gibi bazı faktörlere göre değiştiğini göstermektedir.

Ufak doz gestagenlerle (Minipill) yapılan kontrasepsiyonun diğer kontrasepsiyon metodları içerisindeki hakiki yeri, bu metodu kullananların sayısının ve kullanılma süresinin artmasıyla ilerde belli olacaktır.

#### VI — *Subcutan implante edilen gestagenle kontrasepsiyon:*

Bu methoda gestagen ihtiva eden ve subcutan implante edilen silastik kapsüller kullanılmaktadır. Steroidlerin in vitro olarak belirli bir süratle dimethylpolysiloxan duvarından geçtiklerinin tesbiti bu metodun doğmasına yol açmıştır. Muhtelif gestagenlerin diffüzyon sürati birbirinden farklı olup progesteron çok süratli geçtiğinden bu metod için elverişli değildir. En çok megestrolacetat denenmiş olup norgestrol'un kullanımı henüz deneme safhasındadır.

Silastik kapsülden gestagenin dokuya geçiş hızı kapsül duvarının kalınlığına ve kapsülün satıh genişliğine bağlıdır. Şimdilik tecrübe edilen kapsüllerde dış çap 2.4 mm, doldurma yüksekliği 10-20 mm, uzunluk 15-22 mm ve duvarın kalınlığı 0.4 mm olup kapsül muhtevası 18-30 mgr MGA dır. 24 saat zarfında bu kapsülden, içinde bulunduğu

1

dokuya, total miktarının  $\frac{1}{1000} = \% 0.1$ 'i yani 18-30 mcgr. gestagen

geçmektedir (In vitro). Bu miktar in vivo biraz daha az olmaktadır.

Yapılan hayvan deneyleri neticesinde, silastik kapsül vasıtasıyla subcutan implante edilen gestagenin yapmış olduğu belirli endokrin tesiri elde etmek için, çok daha yüksek dozlarda oral gestagene ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır. Yapılan tecrübeler (in vitro) dokulara geçen gestagen miktarının, kapsülün dokuda kalma süresine göre de azaldığını göstermiştir. Bu durum, silastik kapsülün implante edil-

diği sahada zamanla teessüs eden fibrotik değişikliklere bağlıdır. Dimethylpolysiloxan'ın ortaya çıkardığı doku reaksiyonu, zamanla gestagenin dokulara geçmesini gittikçe azaltan bir mania teşkil etmektedir ki bu da kontraseptif emniyeti tehlikeye düşürmektedir.

Yapılan denemeler sonucu implante edilen tek bir kapsülün kontrasepsiyona yukarda anlatılan sebeplerden dolayı kifayet etmediği görülmüş ve adedinin arttırılması düşünülmüştür. 9 aylık devamlı bir kontrasepsiyon için 4-6 adet kapsülün bir defada implantasyonu tavsiye edilmiştir. 6 kapsülle 9 aylık bir sürede hiç bir gebelik tesbit edilmemişken, bu süreden itibaren gebeliklerin gittikçe çoğaldığı ortaya çıkmıştır. Ara ara kapsüllerin değiştirilip yenilenmesi ise bu metodun pratikliğini ortadan kaldırmaktadır. Bir defada implante edilen kapsül adedinin 6 nın aşağısına düşmesi halinde Pearl-index derhal yükselmektedir. Silastik kapsülün implantation'unda başlangıçta ortaya çıkan hafif kanamalar veya ara kanamaları, kapsül adedi ile büyük bir farklılık göstermemekte ve % 22-23 nisbetinde ortaya çıkmaktadır. Zamanla bu tip kanamalar azalmakta ve iki senelik bir tatbik sonucu ise, kapsüller bu arada değiştirilse bile, hemen hemen hiç kalmamaktadır. Aplikasyondan hemen sonra, yani başlangıçta uzamış ve şiddetlenmiş adet kanamaları rölatif olarak fazla nisbette görülürken daha sonraları amenorrhoe ön plana geçmektedir. Bütün bu yan tesirlerin dışında bazı araştırmacılar subcutan gestagen implantationu sonucunda dış gebeliklerin fazla nisbette görüldüğünü bildirmektedirler. Croxatto, bu durumun implante edilen gestagenlerin tubada yapmış oldukları değişikliklerin ovum transportuna mani olduğu ve bu şekilde kontraseptif etkinin doğduğu görüşündedir.

#### *Gestagen ihtiva eden pessarlarla kontrasepsiyon:*

Endometrium'a gestagenlerin direkt aplikasyonu uzun süredir tecrübe edilmektedir (Wentz 1964, Doyle ve Clewe 1968, Horne ve ark. 1970, Scommeğna ve ark. 1970-1974, Johannisson 1973).

Gestagenlerin ovulasyonu tamamen durdurmadan, servikal müküzde hasıl ettikleri sütrüktür değişikliğinin kontrasepsiyon meydana getiren esas unsur olduğunu düşünen Cohen ve Scommeğna, intracervical yerleştirilen ve progesteron ihtiva eden bir pessar geliştirmişlerdir. Fakat bu pessarın intracervical olarak uzun süre muhafazası teknik pek çok zorluklar meydana getirmiş ve bu yüzden intracaviter yerleştirilen bir spiralle (Lippes schleife D.) 30 mgr. progesteron ihtiva eden silastik bir kapsül kombinasyonu kullanmıştı. r 23 kadına tatbik edilen bu pessar-silastik kapsül kombinasyonu 16 hafta

aşağı yukarı 100 gün müddetle günde ortalama 300 mcgr. progesteron vererek kontrasepsiyonu sağlamıştır.

Horne ve arkadaşları progesteron yerine megestrolacetat ihtiva eden pesar-silastik kapsül kombinasyonu kullanmışlardır.

S. Sievers, G. Dallenbach-Helweg, 20 kadına T şeklinde bir pesar (Progestasert-system) tatbik etmişler ve 260 siklus zarfında hiç bir gebeliğe rastlamamışlardır. Burada günde ortalama 50 mcgr. progesteron endometriyumda serbest hale geçmektedir. Bu tip pesarla kontrasepsiyon sağlanan 20 kadının % 35'inde hiç bir şikâyet olmamış fakat % 65'inde değişik tipte ve nisbetlerde kanamalar teessüs etmiştir. 4 vak'a da değişik zamanlarda gösterdikleri çok şiddetli kanamalar sebebiyle tatbikata, spiralleri çıkarılmak suretiyle, son verilmiştir.

#### *Gestagen ihtiva eden vaginal pesarlar:*

Kadınların bizzat kendileri tarafından tatbik edebilecekleri gestagen ihtiva eden pesarlar geliştirilmiştir. Bu pesarlar iki tip olup ihtiva ettikleri gestagende medroxyprogesteronacetat'dır. Kalın tipte olanı 2 gr MPA ihtiva etmekte ve günde 2-6 mgr MPA serbest hale geçmektedir. İnce tipte ve metal bir halka ile kuvvetlendirilmiş olanı ise 50-400 mgr MPA ihtiva etmekte ve günde 0.5-1.2 mgr MPA serbest hale geçmektedir.

Bu halka tarzındaki pesarlar 5'ci günü vaginaya yerleştirilmekte ve 21 gün orada tutulmaktadır. Vaginadan çıkarılışından en geç 5 gün sonra adete benzer bir kanama olmaktadır.

Bu pesarlar henüz deneme safhasında olup bunların kontraseptif emniyeti ve ortaya çıkarabileceği mahzurlar hususunda emin bir yargıya varabilmek için daha zamana ihtiyaç vardır.

#### *VIII — Postcoital tatbik edilne hormonlarla kontrasepsiyon:*

A — *Postcoital gestagen tatbiki ile kontrasepsiyon:* Rubio ve arkadaşları 1970'de coitus'dan sonra ilk 24 saat zarfında 0.8 mgr. Quingestanacetat'ın bir defalık verilmesiyle % 100'lük bir korunma teessüs ettiğini açıklamışlardır. Bu araştırmacılara göre korunma QGA'nın 0,3 mgr'lik tek dozu ile başlamaktadır. QGA 6-7 günlük bir depo tesiri haizdir. Burada kohabitasyon sayısına göre kadının almak zorunda olduğu gestagen miktarı değişmektedir. Bir siklus boyunca, araştırmacılara göre, 8,5-10.1 (ortalama) kohabitasyon tesbit edilmiş ve bu süre zarfında 3-4 mgr gestagen verilmiştir. Kohabitasyon adedine göre QGA dozu arttıkça ortaya çıkacak yan tesirlerde artacaktır.

Bazı araştırıcılarda QGA yerine Norgestrel'i, coitus'dan 12 saat içinde 0.4 mgr lık tek doz olarak kullanmayı denemişlerdir. Elde edilen Pearl-index 0.49-0.74 dür. Norgestrel dozu 400 mcgr'dan 250-150 mcgr.'a düştükçe Pearl index derhal yükselmektedir. Yan tesir olarak ön planda kanama anomalileri gelmektedir. Kesseru ve Larranaganın oldukça büyük bir araştırma grubunda tesbit ettiklerine göre % 31 vakada değişik tip ve şiddette kanama anomalileri ortaya çıkmaktadır. Bu şikâyetler sebebiyle % 5 vaka bu tip tatbikata son vermiştir. Bu yan tesirin dışında çok hastada da nervösite ve baş ağrıları meydana gelmektedir.

B — *Postcoital östrojen tatbiki ile kontrasepsiyon*: 1966'da ilk defa Mc Morris ve van Wangenen Rhesüs maymunlarında yapmış oldukları deneyler sonunda, östrojenle postcoital bir kontrasepsiyonun mümkün olduğunu ileri sürmüşlerdir. Daha sonraları postcoital 6 gün müddetle günde 5-50 mgr dietilstilbestrol veya 0.5 mgr etinilöstradiol tatbikiyle hiç bir gebeliğin meydana gelmediğini ileri sürmüşlerdir. Bu arada Haspels Hollanda'da 2000 vaka üzerinde günlük 1-5 mgr etinilöstradiol veya 25-50 mgr dietilstilbestrol tatbiki ile elde ettiği neticeleri açıkladı. Bu araştırıcıya göre en emin kontrasepsiyon günlük 5 mgr etinilöstradiol veya 50 mgr dietilstilbestrolle mümkün olmaktadır. Kuchera 1971'de 1000 kadın üzerinde yapmış olduğu östrojen tatbiki sonucu, en geç postcoital 3 gün sonra başlamak ve 5 gün günde 2 defa 2.5 mgr dietilstilbestrol vermek suretiyle tam bir kontrasepsiyon sağladığını açıkladı.

Hiçbir surette devamlı kullanılacak bir kontrasepsiyon metodu olarak düşünülemyecek bu tip korunma sonucu birçok yan tesirler ortaya çıkmaktadır. Östrojen tatbik edilen kadınların 1/3 ünde fazla bir şikâyet olmamış, olanların % 50'sinden fazlasında müziç bulantı ve kusmalar ortaya çıkmıştır. Bu bulantı ve kusmalara mani olmak için östrojenlerin antiemetiklerle bir arada verilmesi tavsiye edilmiştir. Bütün bunların dışında % 20 vak'ada Mastodynie, % 10 vak'ada menorrhagie tesbit edilmiştir. Her üç kadından birisinde siklus süresi uzamaktadır. Postcoital tatbik edilen östrojenlerin hangi mekanizma ile kontrasepsiyon meydana getirdiği bugün meçhulümüz olup, ön planda bu tesirin tubalarda yumurta transportuyla alakalı olduğu zannedilmektedir.

Gestagen ve östrojenle postcoital kontrasepsiyon metodlarının dışında yine aynı tarz tatbikle korunma sağlayacak ümidi ile pek çok substanz denenmiş fakat istenilen netice elde edilememiştir. Son se-

nelerde üzerinde yoğun araştırmalar yapılan ve denemeleri halen süregelen Prostaglandine E<sub>2</sub> ve F<sub>2a</sub> teessüs etmiş bir gebeliği bilhassa erken safhada herhangi bir tehlike yaratmadan bozma niteliği yönünden, çeşitli indikasyonlarla kullanılabilieceği ümidini vermektedir.

### Özet

Hormonal kontrasepsiyon metotları henüz gelişme halindedir ve denemeleri devam etmektedir. 1958'den beri kullanılan oral kontraseptifler ehemmiyetli yerini hala muhafaza etmektedir. Ortaya konulan yeni hormonal kontrasepsiyon metodlarının rahatlıkla kullanılabilmesi ve bu metodların lehinde veya aleyhinde fikir beyan edilebilmesi için daha zamana ihtiyaç vardır.

### Summary

The methods in hormonal contraception are still growing and the experiences in that field are continouing. The oral contraceptives, which are being used since 1958, are yet preserving their importance. There is necessity of time in order to be able to easily use new hormonal contraception methods and put forward ideas in favour of and against them.

### LİTERATÜR

- 1 — Aktories, K., V. Grög ve ark. Geburtsh.u.Fraunkhk. 36 (1976) 318.
- 2 — Ruchholz R., Gyn.und Geburtsh. 462 (1969) Band I
- 3 — Hammerstein J. Der Gynaekologe 5, 120 (1972)
- 4 — Kindermann G. Geburtsh.u.Frauenheilk. 36 (1976) 213
- 5 — Mall M., K.S. Ludwig, U.M. Spornitz, A. Uettwiller: Gebertsh.u.Fraunkh. 36 (1976) 645
- 6 — Schmitt R., O. Fettig, H. Hepp: Geburtsh.u.Frauenhk. 32 (1972) 214
- 7 — Sievers S., G. Dallenbach-Hellweg: Geburtsh.u.Frauenhk. 36 (1976) 334
- 8 — Zielske F. Gynaekologe 159 (1972)