

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

KONTRASEPTİF YÖNTEMLERDEN CİLTALTI İMLANTIN ETKİNLİĞİ VE HASTA UYUMU

**Dr. Beyhan YILDIZBAŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Güler ŞAHİN**

VAN-2005

İÇİNDEKİLER :

SAYFA

1. KISALTMALAR	4
2. ÖNSÖZ.....	6
3. ÖZET.....	7
4. SUMMARY	9
5. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
6. GENEL BİLGİLER	
6.1. Aile Planlaması ve Kontraseptif Yöntemler.....	13
6.1.2. Oral Kontraseptifler.....	13
6.1.2.1. Kombine Oral Kontraseptifler.....	13
6.1.2.2. Yalnız Progestin içeren Minihaplar.....	16
6.1.3. Enjekte Edilen Kontraseptifler.....	17
6.1.3.1. Yalnız progesteron içeren preparatlar.....	18
6.1.3.2. Östrejen ve progesteron içeren enjektabl preparatlar.....	19
6.1.4. Deri altı İmplantları.....	20
6.1.5. Rahim İçi Araçlar.....	32
6.1.6. Bariyer Yöntemler.....	35
6.1.6.1. Kondomlar.....	35
6.1.6.2. Vajinal Bariyerler.....	36
6.1.7. Sterilizasyon.....	39
6.1.7.1. Kadında Cerrahi Sterilizasyon.....	39
6.1.7.2. Erkeklerde Cerrahi Sterilizasyon.....	44
6.1.8. Postkoital (Acil) Kontrasepsiyon.....	44
6.1.9. Doğal Aile Planlaması Yöntemleri.....	46
6.2. Uygun Kontraseptif Yöntemin Seçiminde Belirleyici Faktörler.....	47

7. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	56
7.1. Çalışma Grubu.....	56
7.2. İmplant Uygulama Kriterleri.....	58
7.3. İmplant Yerleştirme İçin Gerekli Donanım.....	58
7.4. İmplantın Yerleştirilme İşlemi.....	59
7.5. Yöntem.....	59
7.6. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	60
8. BULGULAR.....	61
9. TARTIŞMA.....	67
10. SONUÇ.....	73
11. KAYNAKLAR.....	74
12. ÖZGEÇMİŞ.....	79
13. ETİK KURUL KARARI.....	80

1. KISALTMALAR:

LH	: Lüteinleştirici Hormon
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
HDL-C	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayan Globülin
HSV	: Herpes Simplex Virüs
CMV	: Sitomegalovirüs
HBV	: Hepatit B Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
AIDS	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
CIC	: Kombine Enjekte Edilen Kontraseptif
COC	: Kombine Oral Kontraseptif
POP	: Sadece Progesteron İçeren Haplar
NOR	: Norplant
IUD	: Rahim İçi Araç
LNG	: Levonorgestrel
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
NIDDM	: İnsülin Bağımsız Diabetes Mellitus
IDDM	: İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
PT	: Protrombin Zamanı
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

USG	: Ultrasonografi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
K/L	: Kanama/ Lekelenme
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar
OD/mn	: Optical Density/ minute
FDA	: Food and Drug Administration
HÜNEE	: Hacetepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü
mg	: miligram
cm	: santimetre
mcg	: mikrogram
mm	: milimetre
pg/ml	: pikogram/mililitre
L	: litre
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
mmHg	: milimetreciva
g/dl	: gram/desilitre
mg/dl	: miligram/desilitre
mIU/ml	: miliinternational ünit/mililitre
NET-EN	: Noretisteron Enantat
DPMA	: Depo Medroksi Progesteron Asetat
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EVA	: Etilen Vinil Asetat

1.ÖNSÖZ

Türkiye’de 1960’lı yıllardan itibaren hızlı nüfus artışı ve bunun yarattığı ve yaratacağı sorunlar tartışılmaya başlanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde hızlı nüfus artışının en önemli nedeni olan aşırı doğurganlık; riskli gebeliklerin de artmasını beraberinde getirmektedir. Riskli gebeliklerin sık görülmesi; anne ve çocuk sağlığını olumsuz etkileyen en önemli faktördür. Bunun çözümü ise etkili aile planlaması yöntemlerinin uygulanması ile mümkündür. Bulunduğumuz ve çalışmanın yürütüldüğü Doğu Anadolu Bölgesi’nde aşırı doğurganlık önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Doğurganlık hızının yüksek olduğu bu bölgede kontraseptif yöntem olarak cilt altı implant olan “İmplanon”u seçmemizdeki amaç; alternatif bir yöntem sunmaktır. Ayrıca yöntemin uzun etkili olması, koruyuculuğunun yüksek olması, yan etkilerinin az olması, uygulama ve çıkarılmasının kolay olması, istenildiğinde fertilitenin hızlı geri dönmesi, haplar gibi hatırlama gerektirmemesi İmplanonun seçilme nedenlerindendi.

Uzmanlık eğitimim süresince bizden hiçbir desteği esirgemeyen bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mansur KAMACI başta olmak üzere, tez konusu seçiminde, tezimin hazırlanmasında yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Güler ŞAHİN, Doç. Dr. Abdulaziz GÜL, Yrd. Doç. Dr. Şahin ZETEROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU , Yrd. Doç.Dr. Ali KOLUSARI hocalarıma;

Tezimin yürütülmesi aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Dr. Ayşe GÜLER’e ve Van YYÜ İngiliz Dili ve Eğitimi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan TOMAKİN’e, klinikte birlikte çalıştığımız tüm asistan ve intörn arkadaşlarıma, klinik hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

Benim bu günlere gelmem ve yetişmemde emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

3. ÖZET:

AMAÇ: Bu çalışmada İmplanon kullanımının ilk altı ayında görülen menstrüel ve nonmenstrüel yan etkiler, kan basıncı, BMI, biyokimyasal, hematolojik, hemostatik ve hormonal, ultrasonografik olarak endometrium kalınlığı, over folikül sayısı ve maksimum folikül çapı gibi parametrelerdeki değişiklikleri saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma Nisan 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya kontraseptif yöntem olarak subdermal implantı tercih eden ve ekteki araştırma kriterlerine uyan 41 bayan dahil edildi. Subdermal implant adet 1-5. günleri arasında uygulandı. Uygulamadan önceki bazal ve altıncı aydaki bulgular olgu formuna kaydedildi ve sonuçların istatistiksel karşılaştırmalı değerlendirilmeleri SPSS paket programı ile Paired-Samples T Testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 41 olguda ortalama yaş 29.32 ± 4.80 , ortalama gravida 3.66 ± 2.45 , ortalama parite 3.02 ± 1.94 ve ortalama yaşayan çocuk sayısı 2.95 ± 1.86 idi. Uygulama yapılan kadınların %85.4'ü sigara içmiyordu ve hiçbiri alkol kullanmıyordu.

Kadınların %48.80'i uygulama öncesinde herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmazken; %17.10'u oral kontraseptif, %17.10'u RİA, %14.60'ı prezervatif, %2.40'ı enjektabl yöntemler ile korunmaktaydı. Kadınların %80.5'i bu yöntemi daha güvenilir olduğunu öğrenmiş oldukları için tercih etmişti ve uygulamanın altıncı ayında yapılan kontrollerimizde hiç birinde gebelik tesbit edilmedi. Baş dönmesi ve bulantı şikayetlerinde, uygulamanın altıncı ayındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca uygulamanın altıncı ayında hastaların %17.10'undaki duyu durumu değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kadınların yüz ve sırtında daha belirgin olmak üzere %26.80'inde akne şikayeti ortaya çıktı ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmanın altıncı ayında, 90 günlük referans periyot esas alındığında, hastaların %7.30'unun adetleri düzenli iken; %34.10'unda amenore, %4.90'unda ender Kanama/Lekelenme, %7.30'unda sık kanama, %17.10'unda düzensiz kanama ve %29.30'unda uzamış Kanama/Lekelenme şikayetleri vardı. Uygulamanın altıncı ayında %41.50'den %2.40'a düşen dismenore şikayeti istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Uygulamanın altıncı ayında %12.20 oranında izlenen mastalji şikayeti istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların uygulama öncesi ve altıncı aydaki hematolojik, hemostatik, biyokimyasal ve hormonal parametreleri test edildi. Hemostatik parametrelerden protein C düzeyinin ortalama değerlerde olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Hormonal parametrelerden östradiol düzeyinde uygulamanın altıncı ayında ortaya çıkan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmanın sonunda total kolesterol düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlıyken; HDL, LDL, VLDL ve trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Altıncı ayda AKŞ düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ultrasonografi overlerdeki maksimum folikül çapı ve folikül sayısı ile endometrium kalınlığında altıncı aydaki artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Uygulamanın altıncı ayından sonraki dönemde 41 hastadan 8'i (%19,5) implantı çıkarttırmak için başvurdu. Sekiz hastanın altısında (%75) implantı çıkarttırma nedeni düzensiz kanama; birinde (%12,5) antidepresan ilaç tedavisini gerektirecek düzeyde depresif şikayetlerin ortaya çıkması ve birinde ise kilo alma idi.

SONUÇ: İmplanon, gebeliği önleyici etkisinin yüksek değerlerde ve yan etkilerinin az olması nedeni ile iyi bir alternatif kontrasepsiyon yöntemi olmakla birlikte; kullanımı sırasında ortaya çıkan adet düzensizliği yakınması bölge kadınları tarafından yöntemin en sık terk edilme sebebi olarak karşımıza çıkmıştır.

4. SUMMARY:

OBJECTIVE: In this study, menstrual and non-menstrual side effects of Implanon, changes in blood pressure, BMI, biochemical, hematological, hemostatical and hormonal parameters were aimed to be assessed during the first six months of Implanon usage, together with endometrial thickness, follicle numbers and maximum follicle diameters by ultrasonography.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in the Gynecology and Obstetrics outpatient clinics of Van Yuzuncu Yil University, Research Hospital between April 2004 and May 2005. 41 women who fulfilled the inclusion criteria and preferred the subdermal implant as a contraceptive method were enrolled in the study. Subdermal implant was inserted between day(s) 1 and 5 of their menstrual period. Findings before and six months after implant insertion were recorded on the subject forms and the results were compared. Statistical analyses were performed using SPSS package programme and paired Samples-T test.

FINDINGS: Mean age of 41 women included in the study was 29.2 ± 4.80 , mean gravidity was 3.66 ± 2.45 , mean parity was 3.02 ± 1.94 and mean number of living children was 2.95 ± 1.86 . Of women in the study, 85.4% were non-smokers and none of them used alcohol.

Increase in the complaints of dizziness and nausea at the sixth month of application was statistically significant. At the sixth month of application, statistically significant mood changes appeared in 17.10% of patients.

While 48.80% of women had not used any contraceptive methods prior to the application, 17.10% of them had been taking oral contraceptive pills, 17.10% had IUD, 14.60% were using condom and 2.40% were using injectable methods. Because of its high efficacy this method was preferred by 80.5% of women and at the sixth month of its use no pregnancy was determined.

At the sixth month of the study, acne being more prominent on face and at back was seen in 26.80% of women and this rate was found to be statistically significant. At the sixth month of the study, with regard to the 90-day reference period, while 7.30% of patients had

regular menses, complaint of amenorrhea was seen in 34.10%, infrequent bleeding in 4.90%, frequent bleeding in 7.30%, irregular bleeding in 17.10% and prolonged bleeding in 29.03%.

Rate of dysmenorrhea decreased from 41.50% to 2.40% at the sixth month of application. This decrease was found statistically significant. At the 6th month of application, complaint of mastalgia in 12.20% of the patients was statistically significant.

Hematological, hemostatical, biochemical and hormonal parameters of women enrolled in the study were tested before and at the sixth month of application. Of the hemostatical parameters, mean Protein-C level was found statistically significantly different. In the sixth month of application, decrease in the level of Estradiol, one of the hormonal parameters, was statistically significant. While decrease in total cholesterol level at the end of the study was statistically significant; no statistically significant difference was determined in the levels of HDL, LDL, VLDL and TG.

At the sixth month, statistically significant increase was found in maximum follicular diameter, follicle number and endometrial thickness that was evaluated with ultrasonography.

After the sixth month of application, 8 (19.5%) of 41 patients applied to remove the implant. The reason for removing the implant was irregular bleeding in six (%75) of eight patients, depressive symptoms requiring medical treatment in one (12.5%) and weight-gain in one (%12.5).

RESULTS: Although Implanon is a good alternative contraceptive method because of its high efficacy and little side effects, irregular bleeding that occurred during its use was the most common cause of discontinuation by the women in this region.

5. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanoğlu, çağlar boyunca istenmeyen gebelikleri ve doğumları engellemek, çocuk sayısını planlamak amacıyla uğraşmıştır. İlk çağlarda kullanılan başarısız yöntemler çağımızda yerini modern kontrasepsiyon yöntemlerine bırakmış ve böylece daha başarılı sonuçlar elde edilebilmiştir. Eskiden bir toplumun varlığı ve gücü nüfusunun fazlalığı ile ölçülürken; günümüzde toplumların gücü ekonomisiyle ve eğitilmiş bireylerinin çokluğu ile ölçülmektedir.

Son 30 yıllık dönem, dünyada olduğu kadar ülkemizde de hızlı nüfus artışının ve bunun yarattığı sorunların tartışıldığı dönem olmuştur. Hızlı nüfus artışı, hala dünya ülkelerinin tümünü ilgilendiren küresel sorunlardan birini oluşturmaktadır (1). Hızlı nüfus artışının önlenmesi amacıyla pek çok kontraseptif yöntem geliştirilmiştir. Kadınlar için yeni kontraseptif yöntemlerin gelişimi, üreme sisteminin anatomisine ve üreme fizyolojisinin bilgilerine dayanır. Kadınlar üremeye üç büyük rolü üstlenir. Bunlar; gametin (ovumun) gelişimi, fertilizasyon için uygun bir ortam sağlanması ve implantasyona yardım eden, gebeliğin devamını sağlayan bir uterus çevreden oluşur (2). Kadının rolünün fazlalığı fertilitenin kontrolünü başarmak için çok çeşitli kontraseptif yöntemlerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Ancak; eğitim eksikliği, sosyal kısıtlamalar, maddi kaygılar, yan etki korkusu kontraseptif yöntemlerin kullanımını kısıtlamaktadır.

Türkiye’de 1965 yılından itibaren başlatılıp sürdürülen aile planlaması çalışmaları günümüze kadar önemli gelişmeler göstermiştir. Yıllar içinde ailelerin korunma yöntemleri hakkında bilgisinin artmış olmasına rağmen ilk kez 1993 yılında etkili yöntemler etkisiz-geleneksel yöntemlerin önüne geçmeye başlamıştır. Aşağıdaki tablo ülkemizde 1998-2003 yılları arasında kullanılan korunma yöntemlerini göstermektedir (Tablo 1), (3).

Tablo 1: Türkiye’de yıllara göre ailelerin kontraseptif yöntem uygulamaları (%), (3)

YÖNTEM		1988	1993	1998	2003
Herhangi bir Yöntem Kullanan		63.4	62.6	63.9	71.0
Herhangi bir Modern Yöntem		31.0	34.5	37.7	42.5
	Hap	6.2	4.9	4.4	4.7
	RIA	14.0	18.8	19.8	20.2
	Kondom	7.2	6.6	8.2	10.8
	Tüp ligasyonu	1.7	2.9	4.2	5.7
	Diğer	2.0	1.3	1.1	1.1
Herhangi bir Geleneksel Yöntem		32.3	28.1	26.1	28.5
	Takvim Yöntemi	3.5	1.0	1.1	1.1
	Geri çekme	25.7	26.2	24.4	26.4
	Diğer Geleneksel Yöntemler	3.1	0.9	0.6	1.0
Halen Yöntem kullanmayan		36.6	37.4	36.1	29.0
Toplam		100	100	100	100

Deri altı implantları 1960’lı yıllardan beri üzerinde çalışılan uzun etkili, güvenilir kontraseptif yöntemlerdir. Yan etkilerinin daha az olması, emziren, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan, tromboflebit veya pulmoner emboli öyküsü olan, sigara kullanan kadınlarda güvenle kullanılabilmesi yöntemin en önemli tercih sebeplerindendir.

Bu çalışmanın amacı; İmplanon kullanımı ile ilk altı ay içerisinde görülen menstrüel ve nonmenstrüel yan etkileri (baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, akne,depresyon, dismenore, adet düzensizlikleri), kan basıncı, BMI, biyokimyasal parametreler (kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid), hematolojik parametreler (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre), hemostatik parametreler (PT, PTT, platelet, fibrinojen, protein S, protein C), hormonal parametreler (FSH, LH, Östradiol) ve ultrasonografik ölçümlerdeki (endometrium kalınlığı, over folikül sayısı ve maksimum folikül çapı) değişiklikleri saptamaktır.

6. GENEL BİLGİLER

6.1. Aile Planlaması ve Kontraseptif Yöntemler

Çiftlerin ve bireylerin istedikleri sayıda çocuğa sahip olması ve doğumların arasını açmaya serbestçe, sorumlucu karar vermesi ve bu amaçla bilgi, eğitim ve araçlara sahip olması; aile planlaması olarak tanımlanmaktadır (2). Bu amaçla çeşitli kontraseptif yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar:

- Oral kontraseptifler,
- Enjekte edilen kontraseptifler,
- Deri altı implantları,
- Rahim içi araçlar,
- Bariyer yöntemler,
- Sterilizasyon ,
- Postkoital (acil) kontrasepsiyon,
- Doğal aile planlaması yöntemleri.

6.1.2. Oral Kontraseptifler

6.1.2.1.Kombine Oral Kontraseptifler

Ülkemizde 15-49 yaş grubu kadınların %5'i kombine oral kontraseptif (KOK) kullanmaktadır. Bu oran; diğer gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık %6, gelişmiş ülkelerde ise %14-34 arasındadır (4).

KOK, sentetik östrojen ve progestinlerin çeşitli formlarını değişik oranlarda içeren haplardır. Bu hapların en önemli etkileri, östrojen ve progestinin hipotalamus-hipofiz-over aksını inhibe ederek ovulasyonu önlemeleridir. Buna ilaveten progestinler servikal mukusu kalınlaştırarak spermilerin geçişini, endometriumu incelterek de implantasyonu güçleştirir ve gebeliğin oluşmasını engeller. Progestinlerin bu ilave kontraseptif etkisi istenmeyen bir ovulasyon olması durumunda gebeliği önler.

KOK kullanımı; insülin, büyüme hormonu, prolaktin, tiroid ve adrenal hormonların üretimini arttırmaktadır. Ancak plazmadaki hormon bağlayıcı globulinler de arttığı için serbest hormon seviyeleri değişmeden kalır.

İlk jenerasyon KOK'ların yüksek dozajlı östrojen içeriği nedeniyle glukoz intoleransına yol açmasına karşın; bugünkü düşük doz östrojen içeren KOK'lar glukoz

regülasyonunu bozmamaktadır. Lipid metabolizmasında ise KOK'lar östrojenlerin etkisiyle HDL-C ve HDL-2 ve trigliseridleri artırırken, diğer yandan progesteronların (19 nortestosteron türevleri) tam tersi bir etkisi söz konusudur. Bu olumsuz etki progestinin dozu ile orantılıdır. Karaciğerde plazma fibrinojeni, faktör VII ve faktör X üretimini artırıp antitrombin III'ü de azaltarak pıhtılaşmayı etkilemektedir. Ancak fibrinolizdeki artışla bunların dengelendiği ve sonuçta hafif bir prokoagülan duruma yol açtığı düşünülmektedir.

İdeal kullanımda ilk yıl başarısızlık oranı %0.1-0.3 iken klinik uygulamada başarısızlık oranı %2.5-8'e kadar çıkmaktadır (2,4). Bu oran ülkemizde yaklaşık %25'tir. Ülkemizdeki bu yüksek başarısızlık oranının nedeni; kullanıcıya iyi bir danışmanlık hizmetinin verilemeyişi sonucu yeterince bilgilendirilememesi ve yanlış kullanım oranının yüksekliğidir (5).

Makrolid antibiyotikler, penisilinler, rifampin, metronidazol, tetrasiklinler, trimetoprim-sulfometoksazol, griseofulvin, bazı antiHIV ajanlar, birçok antiepileptik ilaçlar, fenitoin, barbitüratlar, trisiklik antidepresanlar KOK'ların metabolizmasını hızlandırır ve etkinliğini azaltırlar. Bazı ilaçlar da KOK'lardan etkilenir. Teofilinin etkisi artar, kortikosteroidlerin toksisitesi artabilir, insülin dozajını arttırmak gerekebilir, antikoagulanların etkinliği azalabilir, benzodiazepinlerin etkisi artabilir veya azalabilir, oral antidiabetiklerin hipoglisemik etkileri azalabilir (2,6).

KOK'ların yan etkileri arasında mide bulantısı, memelerde duyarlılık, adet miktarının azalması veya amenore, adetler arası kanama, lekelenme, baş dönmesi, baş ağrısı, kilo artışı sayılabilir.

KOK'ların olumlu yönleri ve nonkontraseptif faydaları sıralanacak olursa:

1. Menstrüel problemleri azaltır. Adet kanamaları, miktarca daha az, daha kısa ve düzenli hale gelir. Adetlerde kramp veya ağrı çok azalır ya da hiç olmaz. Bu etki prostaglandin F2-alfa üretiminin azalmasına bağlıdır. Endometriozisli hastalar ise KOK'ların progestin komponentinin ektopik endometriumu baskılaması nedeniyle fayda görürler (7,8).

2. Siklus bozukluklarında, özellikle polikistik over sendromlu hastalarda tedavi amacıyla kullanılabilir. KOK'lar LH sekresyonunu azaltarak, ovarian stromadan androjen üretimini azaltır, aynı zamanda SHBG'yi artırarak serbest testosteron miktarını düşürür (9).

3. Over ve endometrium kanseri risklerini azaltır. Nulliparite ve pozitif aile

hikayesinde pozitiflik over kanserinde önemli iki risk faktörüdür. Son dönem çalışmaların sonucunda KOK kullanımının over kanseri riskini %40-80 oranında azalttığı gösterilmektedir. Kesin biyolojik nedeni bilinmemekle beraber ovulasyonun supresyonunun, doğum ve laktasyonun etkisine benzer bir etki yaptığı düşünülmektedir (10,11). Endometrium kanserinde ise başlıca risk faktörleri; infertilite, obezite, uzun süre karşılanmamış eksojen östrojen kullanımı, hipertansiyon, diabet, safra kesesi hastalıkları gibi obeziteye sekonder hastalıklardır (2). Kronik anovulasyon infertilite ve obezite arasında bir bağ oluşturarak, genetik olarak hasarlı endometrial hücrelerde karşılanmamış bir östrojen etkisine yol açar. KOK'ların endometrium kanserinden koruyucu etkisinin ise progestin içeriği sayesinde endometrial mitotik aktivitenin baskılanması sonucunda olduğu düşünülmektedir. Bu koruyucu etki 3-6 aylık kısa dönem kullanımdan sonra bile mümkün olmakta, kullanım süresi arttıkça koruma oranı artmaktadır. İlacın kullanımının bitimini takiben 15-20 yıl kadar koruyucu etkisi sürmektedir. Bu nedenle KOK kullanımı reproduktif dönemin ilerleyen yıllarında kontraseptif amaç dışında da over ve endometrium kanseri riski fazla olanlara önerilebilir (11,12).

4. Kolon kanseri riskini azaltır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, KOK kullanımının kolorektal kanser insidansını %35-40 oranında azalttığını bildirmektedir. Kullanım süresinin uzaması riski daha da azaltmaktadır. Bunun muhtemelen; östrojenlerin safra salınım ve sentezindeki etkileri ve kolonda safra tuzlarının konsantrasyonlarında düşmeye yol açmasının sonucunda olduğu düşünülmektedir. Kolon epitelyal hücrelerinde östrojen reseptörlerinin varlığı ve bunun hücre proliferasyonunu engellediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca KOK'lar prekanseröz olarak tanımlanan kolorektal adenomatöz poliplerin gelişimini de engeller (10,13).

5. Akne ve hirsutizm üzerine olumlu etkileri vardır. KOK'lar 5-alfa redüktaz enzimini inhibe ederek testosteronun aktif androjen olan dihidrotestosterona dönüşümünü azaltır (2).

6. Myomların gelişme insidansını %50-70 oranında düşürdüğünü bildiren araştırmalar mevcuttur. Kullanım süresindeki artışın koruyucu etkiyi artırdığı söylenmektedir (14, 15).

7. İyi huylu meme hastalıklarını (kist ve fibroadenom gibi) azaltır (2).

8. Fonksiyonel kist oluşumunu ovarian aktiviteyi inhibe ederek azaltır. Bu nedenle selim over kistlerinin tedavisinde kullanılabilir (2).

9. Dış gebeliği önler.

10. Demir eksikliği anemisini azaltır. Endometrial proliferasyonu azaltır ve bunun sonucunda adet miktar ve süresi kısalmır.

11. Romatoid artrit riskini azaltır. Bu konuda yapılan bir çalışmada KOK kullanımının romatoid artrit riskini %78 oranında azalttığı söylenmiş; ancak geçmişte KOK kullanımının herhangi bir etkisi gözlenmemiştir (10).

12. Son derece etkilidir ve kullanılması kolaydır.

13. Bırakıldığı zaman fertilitate geri döner.

14. Pelvik enflamatuvar hastalık riskini azaltır.

15. Osteoporoz riskini azaltır.

16. Cinsel ilişkiyi herhangi bir şekilde etkilemez.

17. Etkileri ve yan etkileri çok iyi incelenmiştir.

KOK'ların olumsuz yönleri ise şunlardır:

1. Her gün hap içmenin hatırlanması gereklidir.

2. Lekelenme veya ara kanamaya sebep olabilir.

3. Bazı ilaçlarla etkileşimi vardır.

4. Tromboemboli riski vardır.

5. Kan basıncını yükseltebilir.

6. Kilo aldırabilir.

7. Ruhsal değişikliklere sebep olabilir.

8. Klamidya enfeksiyonu riskini artırır.

6.1.2.2. Yalnız Progestin içeren Minihaplar

Dolaşıma çok az miktarda progestin geçtiği için sadece progestine çok duyarlı olan dokular etkilenir. Kandaki seviyeleri gonadotropinleri sürekli olarak inhibe edecek düzeyde olmadığı için ovulasyonu %40-60 oranında engelleyebilir. Ancak servikal mukusu kalınlaştırarak spermlerin geçişini engeller, tubal motiliteyi etkiler ve endometriumu incelterek implantasyonu engeller. Başarısızlık oranı %1,1-9,6'dır. Bu oran genç, emzirmeyen kadınlarda %3.1 iken, emziren veya 40 yaş üzeri kadınlarda %0.3'tür (16).

Minihapların olumlu yönleri:

1. Minihaplar östrojen içermedikleri ve progestin içeriği çok düşük olduğu için çeşitli nedenlerle KOK kullanamayan kadınlarda da kullanılabilir.

2. Emzirenler için uygundur. Anne sütünün niteliğini değiştirmez, miktarını artırabilir. Sütle bebeğe geçen miktar oldukça azdır ve bebeklerin gelişmesinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (2).

3. Kilo alma, bulantı, kan basıncını yükseltme, başağrısı, depresyona neden olma gibi yan etkiler daha azdır.

4. Kanserojen bir etki veya kardiyotoksik bir etkisi olmadığı için ileri yaştaki kadınlarda rahatlıkla kullanılabilir.

5. Adet kanama miktarını ve kramplarını azaltır.

6. Pıhtılaşma riskini arttırmaz.

7. Metabolik yan etkisi olmadığından vasküler komplikasyonları olan diabetikler ve şiddetli Lupus Eritamatozis hastaları için uygundur (2).

8. Cinsel ilişkiyi etkilemez.

9. İlacı bıraktıktan hemen sonra doğurganlığa dönüş mümkündür.

Minihapların Olumsuz Yönleri:

1. Emzirme dışındaki dönemlerde etkinliği azdır.

2. KOK'ları kullanan kadınlara göre ara kanaması, lekelenme, amenore ve adet düzensizlikleri daha fazla görülür.

3. Unutulma veya geciktirilme halinde gebelik olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle hergün aynı saatte düzenli hap kullanamayan kadınlar için uygun bir yöntem değildir.

Minihapların yan etkilerini şöyle sıralayabiliriz:

1) Amenore,

2) Ara kanama ve lekelenme,

3) Fonksiyonel over kisti insidansında artış,

4) Dış gebelik oranını arttırmazlar ancak; olası bir gebeliğin ektopik olma ihtimali daha yüksektir (2,16).

6.1.3. Enjekte Edilen Kontraseptifler

Progesteron içeren enjektabl kontraseptifler 1950'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Enjekte edilen kontraseptifler; kullanımı kolay, geri dönüşümlü, güvenli, cerrahi sterilizasyon kadar etkili ve giderek daha yaygın olarak kullanılan steroid formüllü kontraseptiflerdir. Ancak bu yöntemin kullanımı sırasında ortaya çıkan menstrüel düzensizlikler yöntemin bırakılmasına neden olmuştur. Bunun üzerine ise östrojen ve

progesteron içeren enjektabl kontraseptifler geliştirilmiştir (17).

6.1.3.1. Yalnız progesteron içeren preparatlar

Depo Medroksi Progesteron Asetat (DMPA) ve Noretisteron Enantat (NET-EN) içeren preparatlardır. Bu preparatlar hipotalamusu etkileyerek siklus ortası gonadotropin yükselmesini önler, ovulasyonu inhibe eder. LH ve FSH tamamen baskılanmaz, bu nedenle folikül büyümesi normal menstrüel siklusun erken foliküler fazı düzeyinde kalır. Ortalama östradiol seviyeleri 40 pg/ml civarında sabit kalır ve östrojen yoksunluğuna bağlı şikayetler gözlenmez. Endometriumun progesteron etkisiyle inaktif ve atrofik hale gelmesi implantasyon için uygunsuz bir zemin oluşturur. Ayrıca servikal mukusu kalınlaştırarak sperm penetrasyonunu engeller. Bunlardan DMPA içeren preparatlar üç ayda bir, NET-EN içerenler ise iki ayda bir tekrarlanmaktadır.

Yalnız progestin içeren ve kombine kontraseptiflerin ilk yıl başarısızlık oranı % 0.1-0.4 ve beş yıllık toplam gebelik oranı %0.9'dur. Yöntemin başarısı enjeksiyonun başlangıç gününe, devam eden enjeksiyonların önerilen günlerde yapılmasına ve enjeksiyon tekniğine bağlıdır (2).

İlk birkaç ay genelde lekelenme tarzı kanama yapabilir. Bu birkaç ay içerisinde düzelir; düzelmezse nonsteroid antienflamatuar ilaç, östrojen veya KOK kullanımından fayda görebilir. %50 oranında altı ay sonunda amenore gelişir. Hafif bir kilo artışına yol açabilir. Ruhsal değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir. Libidoda azalmaya yol açabilir. Baş ağrısı, baş dönmesi görülebilir (2).

Endometrium ve over kanseri riski, demir eksikliği anemisi, pelvik enflamatuar hastalık, ektopik gebelik, endometriozis ve myomlu hastalarda histerektomi oranları azalır. Premenstrüel sendrom bulguları azalır. Metroraji ve dismenoresi olan hastalarda tercih edilecek bir yöntemdir. Sickle cell hastalığı olanlarda kriz sıklığını azaltır. 35 yaşından küçük hastalarda kullanımın başladığı ilk yıllarda meme kanseri riskinde hafif bir artış izlenmesine karşın, kullanım süresi beş yılı geçtiğinde meme kanseri oranlarında hiçbir fark izlenmemektedir. DMPA kullanımı HDL kolesterol ve apolipoprotein A-I/B seviyelerinde düşmeye, LDL kolesterol ve apolipoprotein B seviyelerinde artışa yol açar. Kemik üzerinde özellikle genç yaştaki ve uzun süre kullanan hastalarda olumsuz etkisi (osteopeni) gözönüne alınmalı, gerekirse östrojen takviyesi düşünülmelidir. Kemik üzerindeki etkisi geri dönüşlüdür. Meme ve kemik üzerindeki etkisi nedeniyle juvenil

hastalarda kullanımı tavsiye edilmez. DMPA, östrojenlerin aksine karaciğerde globulin yapımını artırmadığı için pıhtılaşma faktörleri ve anjiyotensinojen düzeylerini değiştirmez. Glukoz toleransında çok hafif bir değişikliğe yol açar; bu nedenle diabetiklerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Epileptik hastalarda DMPA kullanımının progestinlerin sedatif etkileri nedeniyle nöbet kontrolünü arttırdığı gösterilmiştir. Menstrüel kanama miktarını azalttığı için kanama diyatezi olanlar ve antikoagülan tedavi alanlar DMPA kullanımından fayda görürler. DMPA ile karşılaştırıldığında NET-EN ile amenore insidansı daha az gözlenir, kanama düzensizlikleri de daha kısa sürer. Ayrıca lipoprotein profili üzerine yan etkileri daha fazladır (2,17).

6.1.3.2. Östrejen ve progesteronu birlikte içeren enjektabl preparatlar

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), östrojen ve progesteron içeren kombine enjektabl preparatları, yalnızca progesteron içeren enjektabl preparatların neden olduğu menstrüel düzensizlikleri önlemek amacıyla kullanıma sokmuştur. Uzun etkili progestinlere östrojen eklenerek elde edilen preparatlardır. Bunlardan ikisi 25 mg DMPA ile 5 mg östradiol sipionat ve 50 mg NET-EN ile 5 mg östradiol valerat kombinasyonlarıdır. Her iki preparat da ayda bir kez intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Doğurganlığın geri dönüşü progestin içeren preparatlardan daha hızlıdır (2).

Etki mekanizması; enjeksiyon yapılan ilk onbeş gün içerisinde plazma östradiol düşüşüne bağlı olarak hipoöstrojenemik ortam oluşmasına bağlı olarak ovülasyon inhibisyonunun gelişmesi ile açıklanmaktadır (17).

Hastaların çoğu düzenli adet görürler. Ancak ilk üç ay ara kanamalar olabilir. Enjeksiyonların devamı halinde enjeksiyondan 10-20 gün sonra görülen, 5-6 gün süren normal adet düzeni oluşur, altıncı aydan itibaren 2/3 oranında normal adet görülür (2,17).

Hafif bir kilo artışı gözlenebilir. Total kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein A-I ve A-2 seviyelerinde düşüşe neden olur. Bu değişiklikler yöntemin bırakılmasını takiben kısa sürede eski değerlerine dönmektedir. Kombine oral kontraseptiflerden farklı olarak trigliserid seviyelerinde değişikliğe yol açmaz. Prokoagülan değişikliklere yol açmaz, fibrinogen, faktör VII ve X, plazminojen ve aktive protrombin zamanı değişmez. Serum glukoz seviyeleri üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Diabetiklerde rahatlıkla kullanılabilir (2). Kan basıncı üzerine olumsuz etkisi yoktur. KOK gibi etki ettiğinden bebek gelişimi ve laktasyon süresi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle doğum sonrası kullanımı önerilmez.

Adolesanlarda kombine oral kontraseptifler gibi rahatlıkla kullanılabilir. İlk 3-6 ay %25 oranında düzensiz kanama, %12 oranında uzamış kanama görülebilir. Düzensiz kanamalar nedeniyle hastaların %5-12'si yöntemi terk etmektedir. %1 oranında amenore gözlemlenebilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, mastalji, kilo değişikliği nadir gözlenen yan etkilerdir (2,17).

6.1.4. Deri Altı İmplantları

Deri altı implantları 1960'lı yıllardan beri üzerinde çalışılan uzun etkili, güvenilir yöntemlerdir. Levonorgestrel, uzun yıllardır KOK'ların muhtevasında kullanılmaktadır. Silastik tüpler ise 1950'lerden beri cerrahi uygulamalarda kullanılmaktadır. 1967'den sonra silastik tüplere progestin konularak kontraseptif amaçla kullanım araştırılmaya başlanmıştır. 1985' ten sonra Norplant dünyada kullanılmaya başlanmıştır, 1990'dan sonra da FDA onayı alarak Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaya başlanmıştır (2).

Norplant ile başarılı sonuçların alınması ve kısa sürede yaygın kullanımı yeni implantların geliştirilmesine yol açmıştır. Bunlar daha ufak yüzeyden kontrollü progestin salınımı sağladığı için altı yerine, bir veya iki implanttan oluşmaktadır. Düşük androjenik etkili progestinlerle; akne, ruhsal durum ve kilo üzerine olumsuz yan etkiler daha az gözlenir. Biyolojik olarak yıkılabilen kapsüller ve pelletler henüz araştırma safhasındadır (2).

Hatırlanması gereken veya ilişki sırasında kullanılması gereken yöntemleri kullanamayan kadınlar için oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Östrojen içermediği için KOK kullanamayan, emziren, yaşlı kardiyovasküler riski yüksek olan, sigara içen, tromboflebit veya pulmoner emboli geçirmiş kadınlarda güvenle kullanılabilir. Başlıca dezavantajı; yöntemin başlangıcında ve bırakılmasında cerrahi müdahale gerektirmesidir.

Norplant: Kolun üst iç kısmına derinin hemen altına yerleştirilen 5-7 yıl süreyle koruma sağlayan, levonorgestrel içeren, silikondan yapılmış, 3.4 cm boyunda, 2.4 mm çapında, altı adet ince esnek kapsülden oluşmaktadır. Her bir kapsül 36 mg kristal levonorgestrel içermektedir. Toplam altı kapsülde 216 mg levonorgestrel bulunmaktadır. Levonorgestrel, stabil bir moleküldür ve bu stabilliğini yedi yıldan daha uzun bir süre koruduğu saptanmıştır. Kapsülden salınım düzeyi, kapsül duvarının kalınlığı ve toplam yüzey alanı ile ilişkilidir. Yerleştirmeden sonraki 24 saat içinde kontrasepsiyon sağlayacak serum levonorgestrel düzeyine ulaşılır. İlk 6-12 ayda kapsüller, ortalama 80 mg/gün levonorgestrel salgırlar. Bu oran geri kalan dönemde günlük 30-35 mg'ye düşer. Beş

yılın sonunda, implantın salgısı 25 mg/gün düzeyine iner (2,18) .

Jadelle: Norplant ile aynı miktarda hormonu daha uzun iki çubuk (rot) vasıtasıyla salar. Her biri 43 mm uzunluğunda ve 2.5 mm çapındadır. Çekirdekte levonorgestrel (75 mg) silikon elastomerle örtülerek ince silikon tüpe yerleştirilmiştir. Altı kapsülle aynı oranda günlük hormon salınımı olduğundan, maksimal teorik kullanım süresi %40 daha kısadır. Ortalama üç yıllık bir etki süresi vardır. Ancak zayıf kadınlarda bu süre beş yıla kadar uzamaktadır (2,19).

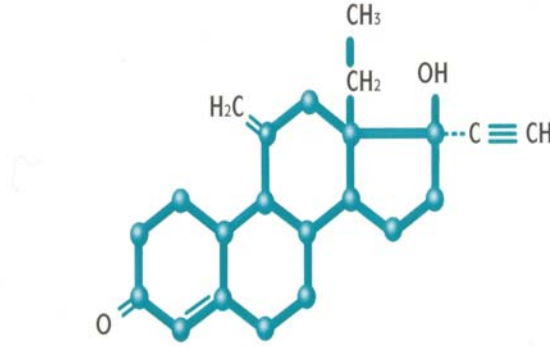
Uniplant: Bir 19-nor-progesterone türevi olan nomegestrol asetat içeren tek silastik kapsüldür. 35 mm uzunluğundadır, 38 mg nomegestrol asetat içerir, ortalama 75 mcg/günlük salınımı vardır ve bir yıl süreyle etkilidir. Kanama düzenleri %50'den fazla kadında normal menstruasyon gibidir; ancak gebelik oranları diğer implantlardan hafifçe yüksektir (% 0.06) (2,19) .

Nestorone: Ovulasyonu oldukça etkin olarak inhibe eden, potent bir progestin olan elcometrine içerir. Elcometrine SHBG'ye bağlanmaz, androjenik ve östrojenik aktivite göstermez, oral alındığında etkili değildir, emzirenlerde rahatlıkla kullanılabilir. 44 mm uzunluğunda tek bir çubuktan oluşur. İki yıl etkilidir, günlük 45-50 mcg salınımı vardır ve siklusların %93'ünde ovulasyonu baskılamaktadır (2,19).

Biyolojik olarak yıkılabilen implantlar (Capronor ve Anuelle):Capronor levonorgestrel içeren biyolojik olarak yıkılabilen tek kapsülden oluşur. Vücut doku salgıları ile karşılaştığında E-kaprolakton polimer kapsül dereceli olarak E-hidroksikaproik aside ve sonra karbondioksit ve suya dönüşür. Levonorgestrel silastik kapsüle oranla kaprolaktondan on kat daha hızla salınır. Capronor 2.4 mm çapında ve 40 mm boyundadır. Norplant ile aynı seviyede serum levonorgestrel seviyesi sağlar. Asgari bir yıl süreyle kapsül bozulmamış olarak kaldığından bu süre içerisinde istenildiği takdirde çıkartılabilir. Bu süreden sonra implant kontrasepsiyon için yetmeyecek düzeyde hormon salmaya devam eder. Bunun oluşacak fetus üzerinde olumsuz etkisinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

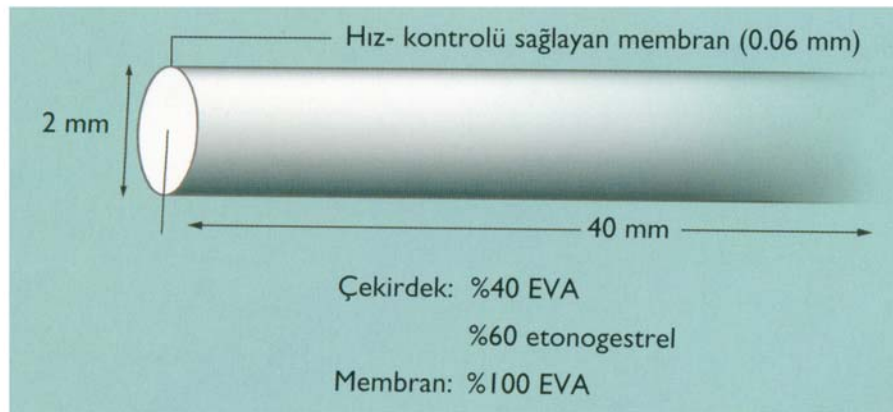
Anuelle, %85 noretindron ve % 15 saf kolestrol içeren biyolojik olarak yıkılabilen ve bir enjektöre yüklenmiş pelletlerdir. Her biri pirinç boyundaki asgari dört pellet ovulasyonun inhibisyonu için gereklidir. Henüz araştırma safhasındadır. İki yıl etkilidir. 4-5 pellet daha yüksek progestin seviyesi sağlar ve daha az kanama bozukluğuna yol açar. 36-51 ay sonra progestin seviyeleri artık ölçülemeyecek kadar düşmüş olur (2,19).

Yeni İmplant(İmplanon): Bir progestagen olan desogestrelin aktif metaboliti olan 3-keto-desogestrel (etonogestrel) serbestleştirir (Şekil 1), (20).



Şekil 1: 3-keto-desogestrelin yapısal formülü

İmplanon; 4 cm uzunluğunda, 2 mm dış çapında, çekirdeği etilenvinilasetat (EVA) matriksi içinde dağılmış halde bulunan, 68 mg kristalize desogestrel içeren tek bir çubuktan oluşmuştur (Şekil 2), (20). Bu implantın, in vitro salınımı uygulama sonrası 5-6. haftalarda yaklaşık 60-70 mikrogram/gün, ilk yılın sonunda yaklaşık 40 mikrogram/gün, ikinci ve üçüncü yılın sonlarında azalarak yaklaşık 34 ve 25-30 mikrogram/gün seviyelerine düşmektedir (21).



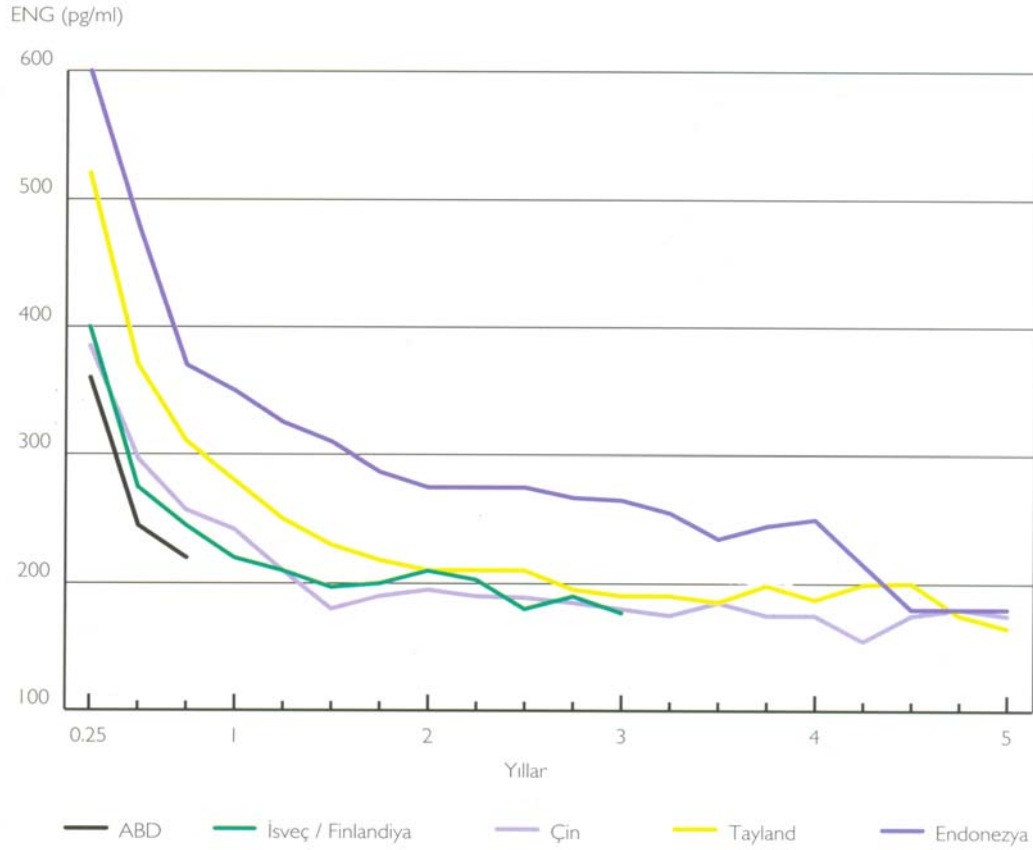
Şekil 2: Yeni implant (İmplanon) çubuğunun yapısal tasarımı

Farmakokinetik Özellikleri: Desogestrel, çoğunlukla albümine daha az olarak da seks hormon bağlayıcı globüline olmak üzere %95.5-99 oranında serum proteinlerine bağlanır (19). Etonogestrel, hidroksilasyon ve redüksiyona uğrar. Metabolitleri sülfat ve glukuronidler şeklinde konjuge edilir. Etonogestrel ve metabolitlerinin gerek serbest steroidler gerekse konjugatlar şeklinde atılmaları, feçes ve idrar yoluyla olur. İmplantın yerleştirilmesinden sonra serum desogestrel konsantrasyonu, hızla ovülasyon inhibisyonu ile ilişkili konsantrasyon düzeylerine yükselmektedir (20). İmplantın salınımı ilk aylarda implant etrafında henüz fibröz kapsül oluşmadığından ve iyileşme esnasında artan kan akımı nedeniyle yüksektir (21). Yerleştirmeden sonraki 8. ve 24. saatlerde, desogestrel konsantrasyonu sırasıyla 266 pg/ml ve 526 pg/ml seviyelerine ulaşmaktadır. Uygulamanın sekizinci saatinde ulaşılan serum desogestrel konsantrasyonu, üç yıl boyunca kontraseptif etki sağlayacak düzeyde bulunmuştur. Maksimum serum konsantrasyonuna, yaklaşık dördüncü günde ulaşılmıştır ve ortalama 813 pg/ml seviyesindedir. Desogestrel ile elde edilen maksimum serum düzeyleri, 150 mg desogestrel içeren oral kontraseptiflerin oral yolla alınmasından sonra elde edilen düzeylerden çok daha düşük tesbit edilmiştir (20,22).

Desogestrel maksimum serum konsantrasyonuna ulaştıktan sonra, birinci yılın sonunda yaklaşık 196 pg/ml (150-261 pg/ml) seviyesine ve daha sonra da yavaş bir şekilde azalarak üçüncü yılın sonunda ise yaklaşık 156 pg/ml (111-202 pg/ml) seviyesine kadar inmiştir. Desogestrel'in serum konsantrasyonları, Tayland, Endonezya, İsveç/Finlandiya, Çin ve ABD'de yapılan 5 çalışmada ölçülmüştür. Endonezya'da yürütülen çalışmada serum desogestrel düzeyi diğer çalışmalardan daha yüksek tesbit edilmiştir (Şekil 3) (20,22). Yaş, vücut ağırlığı ve ülke gibi demografik değişkenlerin analizi sonucunda vücut ağırlığının desogestrel'in serum düzeylerine ilişkin önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (22). İmplantın uygulamanın üçüncü ayında günlük 60 mikrogram emilime uğradığı, bu durumun iki yılın sonunda azalarak 30 mikrogram/gün olduğu tesbit edilmiştir. Bu durum; desogestrel birikiminin olmadığını göstermektedir. Etonogestrel'in intravenöz yolla uygulanmasından sonraki ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 25 saattir ve serum klirensi 7.5 L/saattir. Hem klirensi hem de eliminasyon yarılanma ömrü tedavi sırasında değişmeden kalır. Zaman içinde desogestrel'in serum seviyesindeki düşme, implantın hormon salınım oranındaki düşüşe bağlanmıştır (20-23).

Serum desogestrel düzeyleri, implantın çıkarılmasından sonraki bir hafta içinde artık

saptanamaz düzeye iner. Bu durum implantın çıkarılmasından sonra, kişinin fertilitésinin hızla geri dönme potansiyeli bulunduğunun göstergesidir (24,25).



Şekil 3: Yeni implantın yerleştirilme sonrası serum etonogestrel konsantrasyonu (22).

Farmakodinamik Özellikler: İmplanonun kontraseptif etkinliği bu güne kadar üretilmiş diğer yöntemlerden daha yüksek olup; 53,530 siklуста hiç gebeliğe rastlanmamıştır ve Pearl indeksi 0.0'dır (20,27). İmplanon yerleştirildikten sonra serum etonogestrel seviyesi hızla yükselmeye başlar ve sekiz saat sonra ovülasyonu inhibe edebilecek düzeye ulaşır. İmplanonun kontraseptif etkinliği; ovulasyon inhibisyonuna ve servikal mukusta viskozite artışına dayandırılmaktadır. Progestagenlerin aynı zamanda endometrium üzerine olan etkileri kontrasepsiyon açısından çok önemli değildir (27).

Yalnızca progestagen içeren kontraseptifler, etkinliklerini hipotalamo-hipofizer sistemi inhibe ederek gösterirler. Ovülasyonu inhibe etmesi hipotalamo-hipofizer-ovarian eksen üzerine negatif feedback etki yapması sonucu LH pikinin oluşmaması esasına

dayanır. Sonuç olarak korpus luteum oluşamaz ve doğal progesteron düzeyleri düşüktür (18,20,26).

Ovülasyon inhibisyonu; LH pikinin bulunmaması, ultrasonografide foliküler gelişimin izlenememesi, serum progesteron düzeylerinin düşüklüğü ile belirlenebilir. Tablo 2’de İmplanon ve Norplant karşılaştırmalı çok merkezli bir çalışmanın sonuçları verilmiştir (26). Ovulasyon implant ile etkin bir şekilde inhibe edilse bile over aktivitesi halen önemli ölçüde devam ediyor olabilir. Zamanla progestin düzeyindeki azalmaya rağmen, LH piki fertilizasyondan önce 1. mayoz bölünmeyi sağlayamayacak düzeyde olduğu için kontraseptif etki devam eder (18,20).

Tablo 2: Ovulasyon inhibisyonu (26)

İmplanon					Norplant			
Yıl	Hastalar n/N	%	Sikluslar n/N	%	Hastalar n/N	%	Sikluslar n/N	%
1	0/62	0	0/244	0	0/16	0	0/164	0
2	0/54	0	0/148	0	1/11	9.1	1/56	1.7
3	2/46	4.3	4/131	3.1	1/3	33.3	1/24	4.1
4	1/32	3.1	1/115	0.9				
5	1/27	3.7	1/82	1.2				

n: olası ya da doğrulanmış ovulasyona sahip denek/siklus sayısı

N: izlenen toplam denek/siklus sayısı

Over aktivitesi; gonadotropinler (FSH,LH), östradiol, progesteron düzeyleri ve ultrasonografi yardımıyla foliküler gelişimin izlenmesi şeklinde değerlendirilebilir. 3-keto-desogestrel ile ilgili farmakodinami çalışmalarında, serum FSH düzeyleri normal foliküler fazda görülenler ile karşılaştırılabilecek düzeyde bulunmuştur. Serum östradiol düzeyleri, implantın yerleştirilmesinden sonraki ilk dört haftada belirgin ölçüde düşüş gösterip, implantın yerleştirilmesinden altı ay sonra giderek yükselmeye başlamıştır (18,20).

Normal miktarda östradiol salgılayan preovulatuvar folikülerin varlığı, implant kullanımı sırasında normal FSH biyoaktivitesi bulunduğunu ve over aktivitesinin devam ettiğini düşündürür. Ovülasyonun yokluğu ve implant ile sağlanan yüksek kontraseptif etkinliğin, 3-keto-desogestrelin yeterli LH yükselmesini önlediğini düşündürmektedir. Bu, ovülasyonun inhibe edildiği ve endojen östradiolün normal düzeyde sentezlendiği bir durumla sonuçlanmaktadır (18,20).

Serum progesteron düzeyindeki küçük değişiklikler, endoservikal glandlardan salınan servikal mukusun kalite ve üretimini etkiler. Progestagenlerin uygulanması, servikal mukus viskozitesini artırır, miktarını azaltır ve spermin penetrasyonunu inhibe ederek kontraseptif etkinliğe katkıda bulunur (18, 27).

İmplant kullanımı sırasında, endometrial kalınlıkta ortalama ± 4 mm'lik bir incelme gözlenir. Endometrial morfoloji ile ilgili spesifik bir çalışmada endometriumun inaktif ya da hafif proliferatif bir özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Endometrial atrofi, hiperplazi, neoplazi veya kanser olgusu gözlenmemiştir (20).

3-keto-desogestrel içeren implantın çıkarılmasından sonra ovülasyonun geri dönüşünün, ultrasonografi ve/veya serum progesteron konsantrasyonlarının ölçülmesi yardımıyla değerlendirildiği çalışmada, serum 3-keto-desogestrel düzeyi implantın çıkarılmasından sonraki birkaç gün içinde saptanamaz hale gelmiştir. Bu duruma, serum progesteron seviyelerinde paralel bir yükselme eşlik etmiştir. Bu çalışmalar, implantın çıkarılmasından sonra menstrüel siklusun ve dolayısıyla fertilitenin hızlı şekilde geri döndüğünü doğrulamaktadır. Çalışmada 47 kadının 44'ünde, implantın çıkarılmasından sonraki üç hafta içinde, ovulasyonla uyumlu serum progesteron düzeyleri ve ultrasonografi bulguları izlenmiştir ve tablo 3'de sonuçları verilmiştir (22).

Tablo 3: İmplantın çıkarılmasından sonra ovülasyonun geri dönmesi * (22)

Protokol	Kullanılan implant	Kullanılan implant (n)	ovülasyon**(n)
34502	İmplanon	11	9
34503	İmplanon	8	8
34504	Dozu azaltılmış İmplanon	15	14
34508	İmplanon	13	13

* implantın çıkartılmasından sonraki 1-3. aylar

** USG ve/veya serum progesteron konsantrasyonları ile gösterilen ovülasyon

Kontraseptif Etki: İmplant ile ilgili kontraseptif etkinin değerlendirilmesi, tüm öncü ve destekleyici çalışmalar boyunca rapor edilen hamilelik sayısına dayandırılmıştır. Toplam olarak 2362 kadın implant kullanmış ve bu çalışmadaki toplam kullanım süresi 73,429 siklus (5,629 kadın/yıl) olmuştur. İmplant kullanıcıları arasında hamilelik gözlenmemiştir. Bu nedenle implant, 0.0 Pearl indeksine sahip olan (73,429 siklusu esas

alan, %95 güven aralığı, 0.00-0.07) oldukça etkin bir kontraseptif yöntemdir (Tablo 4), (27). Progestagen içeren mevcut hapların çoğunun ovülasyonu tam olarak baskılayamaması nedeniyle, kullananlarda ektopik gebelikler meydana gelebilmektedir (28). İmplantların ise ovülasyonu güçlü bir şekilde inhibe etmesinden dolayı, ektopik gebelik riskinin minimum olduğu düşünülmektedir (27,28).

Tablo 4: Kontraseptif etkinlik ve İmplanon kullanım süreleri (27)

≤ 1 yıl	N	1.716
1-2 yıl	N	1.510
2-3 yıl	N	1.226
≥ 3 yıl	N	526
toplam	siklus	53.530 (73.429)*
toplam	Kadın/yıl	4.103 (5.629)*
gebelik		0

*Çin ve ABD çalışmalarını içine almakta fakat dozu azaltılmış implant çalışmasını kapsamamaktadır.

Kabul Edilebilirlik: Hormonal kontrasepsiyonun kabul edilebilirliği, temel olarak subjektif yan etkilerin derecesine ve vajinal kanama paterni üzerindeki etkiye bağlıdır. WHO, 1986 yılında, fertilité düzenleyici yöntemler tarafından indüklenen vajinal kanama paterni analizinin birimleri ve terminolojisi için yeni tanımlar sunmuştur. WHO, analiz birimi olarak referans periyodunu önermiştir. Çoğu çalışmada, kanama paterni özelliklerinin uygun bir şekilde belirlenmesine izin verecek kadar uzun ancak zaman içindeki değişiklikleri maskeleyecek kadar uzun olmayan bir periyot olması nedeniyle, 90 günlük referans periyotları (RP) kullanılmıştır (20,28).

Vajinal kanama terminolojisi için önerilen tanımlamalar şunlardır:

- Kanama (K) : Günde birden fazla ped kullanımı gerektiren her türlü kanlı vajinal akıntı,
- Lekelenme (L) : Günde maksimum bir ped kullanımı gerektiren her türlü kanlı vajinal akıntı,
- Kanama/Lekelenme epizodu (K-L): Kan kaybının (kanama ya da lekelenme) takvim üzerinde bir ya da daha fazla ardışık gün devamı.

Kesintisiz şekilde yalnızca progestan içeren kontraseptif kullanımı, vajinal kanama paternini değiştirebilir. Amenore, düzensiz kanama ve/veya uzun süreli kanama meydana gelebilir, diğer taraftan ise bazı kadınlar düzenli bir adet kanaması görebilirler. Kanama düzensizliğinin derecesi ve kullanıcının bunu kabul etmesi, mevcut tedaviye devam etme ya da etmeme konusunda önemli karar verme kriteridir. Bireysel olarak yaşanan uyumsuzluk yanında, bu kararı belirleyen sosyokültürel bir boyut da söz konusudur (20).

İki yıl süresince implant kullanımını tamamlayan kadınlar arasında vajinal kanama paternine ilişkin birleştirilmiş bir analiz yürütülmüştür. Bu çalışmanın amaçları açısından, kanama (K), lekelenme (L) ve kanama yok şeklinde kaydedilen günlük kanama durumu, ardışık 90 günlük referans periyotlar ile birleştirilmiştir. İmplant (3-keto-desogestrel) kullanımı sırasında K-L epizotlarının ortalama sayısı 2.5 olup, 28 günlük normal bir siklusta beklenenden (yaklaşık 3.2) daha düşüktür. Karşılaştırma grubu, anlamlı ölçüde daha yüksek ortalama K-L sayısı ile uyumludur (Tablo 5), (29,30).

Tablo 5: İmplanon kullanımının ilk iki yılındaki kanama olayları paterni * (29)

Tüm karşılaştırma çalışmaları (34520 çalışması ** dışında)			
parametre***	İmplanon (n:169) %	Norplant(n:163) %	P değerleri
K-L günleri sayısı	17.1	20.0	0.0169
K günlerinin sayısı	8.1	12.5	<0.0001
K-L epizod sayısı	2.5	3.1	<0.0001

* Yalnızca çalışmayı tamamlayanlara ait veriler yer almıştır.

** Bir Endonezya çalışması, oldukça yüksek amenore oranı nedeniyle birleşik analiz dışında tutulmuştur.

*** RP 2-6'nın ortalaması verilmiştir.

WHO, referans periyodu önemli klinik kanama paternlerine göre aşağıdaki altı alt gruba ayırmıştır (31):

- Amenore: Referans periyot (RP) içerisinde kanama yok.
- Ender K-L: RP içerisinde üçten az olan kanama epizotları.
- Sık kanamalar: RP içerisinde beşten fazla olan kanama epizotları.
- Düzensiz kanama: 3-5 epizod arası ve üçten daha az 14 gün veya daha fazla uzunlukta olan kanamasız aralıklar.
- Uzamış K/L: RP içerisinde 14 gün veya daha fazla kanama epizotları.
- Yukarıdakilerin hiçbiri: Normal kanama paterni.

İmplant kullanıcılarının %20.7'sinde amenore, %27.2'inde K-L epizodları izlenmiştir. İstatistiksel bulgulara dayalı olarak amenore, Norplant kullanıcıları arasında anlamlı ölçüde daha az yaygındır. Sık K-L, İmplanon kullanıcılarında nadiren (%6.0) izlenmiştir. Karşılaştırma grubunda daha da nadir olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Uzun süreli K/L İmplanon kullanıcılarının %11.8'inde Norplant kullanıcılarının ise %8.5'inde meydana gelmiştir (Tablo 6) (20,29).

Tablo 6: İmplanon kullanımının ilk iki yılındaki kanama olayları paterni * (20)

Parametre**	İmplanon (n:169) %	Norplant(n:163) %
Amenore	20.7	5.1
Ender K-L	27.2	21.9
Sık K-L	6.0	4.3
Uzun süreli K-L	11.8	9.4

* Yalnızca çalışmayı tamamlayanlara ait veriler

** RP 2-6'nın ortalaması

Belirli bir kanama paterninin kabul edilebilirliği; her bir kadının kişisel, sosyal ve kültürel yapısından ve dolayısıyla kanamayı algılama biçiminden etkilenmektedir. Çalışmalar, kadınların kanama paternlerinin oluşturduğu rahatsızlığı tolere etme derecelerinin, danışmanlık yoluyla iyileştirilebileceğini göstermiştir. Amenore; göreceli olarak kabul edilebilen kanama rahatsızlığı olarak görülmekle birlikte, özellikle implantın yerleştirilmesinden hemen sonra oluşması durumunda kadınları hamilelik konusunda oldukça endişelendirmektedir (19,20).

Dismenore, hormonal kontraseptif kullanımı ile çoğunlukla azalmaktadır. İmplanon kullanımı öncesi %40 oranında dismenore şikayeti olan kadınların implant uygulanımı sonrası %88'inde dismenore şikayeti azalmış ya da kaybolmuştur. Dismenore, olguların %2'sinde artmıştır. Dismenore şikayeti olmayan %60'lık kısmın yalnızca %4'ünde implant kullanımı sırasında dismenore olduğu bildirilmiştir (29).

Vajinal kan kaybındaki artışın anemiye yol açması olasıdır. İmplantın kullanımına ait mevcut tüm verilere ilişkin birleştirilmiş bir analiz, hemoglobin konsantrasyonunda hafif bir genel artışın olduğunu ortaya koymuştur (29).

Subjektif yan etkiler:

Tüm hormonal kontraseptiflerin kullanımı sırasında, bu ajanların kullanıma bağlı olduğu düşünülen baş ağrısı, bulantı, memede hassasiyet ve ruh halinde dalgalanmalar şeklinde yan etkiler bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu yan etkilerin plasebo kullanımı sırasında da aynı sıklıkta izlenmesi ve aynı zamanda üreme çağındaki kadınlarda yaygın ve spontan semptomlar olmaları nedeniyle, sıklıkla ilaçla bağlantılı değildirler (20). Norplant ve İmplanon arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, istatistiksel anlamı olmasa da yan etkilerin Norplant ile daha yüksek oranda ortaya çıktığı gösterilmiştir (Tablo 7), (32).

Tablo 7: %5 ya da daha yüksek oranda bildirilen ilaçla ilgili yan etkiler* (32)

Yan etki	İmplanon Tüm çalışmalar (n:889)		İmplanon Karşılaştırma (n:184)**		Norplant Karşılaştırma (n:184)**	
	İlaç ilişkisi	toplam	İlaç ilişkisi	toplam	İlaç ilişkisi	toplam
Akne	15.3	16.1	18.5	18.5	21.2	22.3
Meme ağrısı	9.1	10.6	9.8	9.8	11.4	12.5
Baş ağrısı	8.5	12.9	16.8	21.2	20.1	28.3
Kilo alımı	6.4	7.1	6.5	6.5	7.1	7.1
Karın ağrısı	4.3	8.1	8.2	11.4	8.2	9.8
Libido azalması	2.9	3.0	3.3	3.3	5.4	5.4
Baş dönmesi	2.9	4.3	6.5	8.7	7.1	8.7
Depresif bulgular	2.5	2.7	4.9	5.4	7.6	7.6
Bulantı	2.0	3.6	3.3	3.8	5.4	6.5

* Endonezyalı deneklerde %5 ya da üzerinde bir insidansa sahip yan etki tesbit edilmemiştir.

** Ana veri seti Avrupa, Tayland, Singapur ve Kanada'ya yönelik verilerden oluşmaktadır.

İmplanon kullanıcılarında, akne insidansının, başlangıçta (%24) ve implantın çıkarılması zamanında (%21) benzer olduğu bulunmuştur. Akne tablosu, başlangıçta aknesi olan kadınların çoğunda (%59) iyileşirken, başlangıçta aknesi bulunmayan kadınların %14'ünde meydana gelmiş ve önceden aknesi bulunanların %10'unda ise kötüleşmiştir. Karşılaştırmalı çalışmalarda ise implant sistemleri arasında benzer tablo izlenmiştir (20).

İmplant sistemi kullanıcılarının vücut ağırlığında, yıllık ortalama %1.5-2 değerinde ve giderek yükselen bir artışın olduğu dikkati çekmiştir. İmplanon kullanan kadınların %20.7'sinin vücut ağırlığında, başlangıç değerine göre en az bir kez %10'dan daha fazla bir artış olmuştur. Bununla birlikte kilo artışı, tüm İmplanon kullanıcılarının sadece % 6.4'ü için ilaçla ilişkili bir yan etki olarak bildirilmiştir (32). Bir karşılaştırmalı çalışmada İmplanon, Norplant ve ilaç içermeyen RİA kullanıcılarında vücut ağırlığı üzerine etkiler araştırılmıştır. İki yıllık araştırmada görülen ortalama kilo alımının İmplanon grubunda %2.6, Norplantta %2.9 ve RİA grubunda %2.4 olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlar, implant sistemleri kullanımı sırasında gözlenen kilo alımının, eksojen hormona maruz kalmayan kadınlardaki kilo alımından çok farklı olmadığını göstermiştir. Bundan İmplanonun birkaç yıl süreyle kullanılmasının, vücut ağırlığını artırma yönünde hafif bir eğilim oluşturduğu şeklinde bir sonuç çıkarılmıştır (32).

Sistemler üzerine etkisi: Hormonal kontraseptif kullanan genç yaştaki kişilerde düşük insidanda görülen myokard enfarktüsünün, aterosklerotik plak oluşumuna daha az, ancak arteriyel endotel bütünlüğüne daha fazla bağımlı olduğu düşünülmektedir. Arteriyel tromboz, venöz trombozun tersine (hemostatik faktörlerdeki değişim ve bir venöz staz kombinasyonuna bağlı olabilir) arteriyel kan akımının pıhtı oluşumunu önlemesi nedeniyle, bütünlüğü bozulmamış kan damarlarında normalde oluşmaz. Bu nedenle, hormonal kontraseptif kullanan genç yaştaki kişilerde nadiren de olsa görülen myokard enfarktüsü olgularının, ateroskleroz progresyonundan daha çok doğrudan endotel hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. HDL-kolesterolün, endotel bütünlüğünü korumada temel bir rol oynadığının gösterilmiş olması nedeniyle, bu durum, sıklıkla rapor edilen yükselmiş HDL-kolesterol düzeyi ile myokard enfarktüsü insidansı arasındaki ters ilişkiyi açıklayabilir (20).

İmplantın lipid metabolizması üzerine etkisi randomize kontrollü çalışma ile araştırılmış olup, implant kullanıcılarında herhangi bir anda ölçülen total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri klinik olarak anlamlı değildir. HDL/total kolesterol ve HDL/LDL oranları implant sistem kullanıcılarında neredeyse değişmeden kalmıştır (20,33). Yeni implant kullanan 44 kişideki kemik mineral dansitesinin, intrauterin araç kullanan 29 kişiden oluşan kontrol grubundaki kemik mineral dansitesi ile karşılaştırıldığı iki yıllık bir çalışmada, kemik kütlesi üzerinde hiçbir olumsuz etki gözlenmemiştir (34).

İmplanon kullanımı sırasında gerçekleşen karbonhidrat metabolizması, açık, randomize bir karşılaştırma çalışması ile kontrolsüz bir çalışmada incelenmiştir. Karşılaştırma çalışmasında, glikolize hemoglobin (HbA1c), açlık kan şekeri ve insülin 24 ay süreyle ölçülmüş ve bunların zamana karşı sabit oldukları bulunmuştur. Oral glukoz yükleme testine karşı yanıt, implant sistemleri tarafından değiştirilmiştir ve glukoz alımından sonraki iki saat boyunca hafif şekilde yükselmiş glukoz düzeyleri izlemiştir (20).

İmplanon kullanıcılarında sistolik veya diastolik kan basınçlarında minimal ortalama artışlar ve düşüşler olduğu bulunmuş ancak medyan sistolik ve diastolik basınçta değişiklik izlenmemiştir (20).

Karaciğer fonksiyonu, östrojenlerden ve daha az olarak da progestagenlerden etkilenmektedir. İmplant sistemin ilk geçiş etkisi bulunmaması nedeniyle, hepatik metabolizma üzerinde önemsiz bir etki oluşturması beklenebilir. İmplant sistemi kullanan 86 kadına ilişkin randomize çalışmada, karaciğer fonksiyonu üzerinde hiçbir olumsuz etki görülmemiştir (35).

Klinik çalışmalarda implantın; adrenal ve tiroid fonksiyonları, hematolojik ve genel laboratuvar değerleri ile oftalmolojik değişkenler üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Adrenal ve tiroid fonksiyonlardaki küçük değişiklikler kaydedilmiş olmakla birlikte, bunlar uyumsuzdu ve klinikle uyumsuz oldukları düşünülmüştür. Laboratuvar değerler ve oftalmolojik değişkenler, genellikle değişmeden kalmıştır (20).

6.1.5. Rahim İçi Araçlar

Tarihçesi oldukça eskiye dayanır. Hipokrat zamanından beri rahim içine yerleştirilecek maddelerin gebeliği önleyebileceği, milattan önceki dönemlerde ise Arapların develerin rahmine çölde gebe kalmamaları için ufak taşlar yerleştirdiği

bilinmektedir. Bilinen ilk gerçek RİA'lar 19. yüzyılda vajinal peserler şeklinde, sert metal, vajen veya ektoserviksten endometriuma uzanan, çok amaçlı indirekt olarak kontraseptif etkisinden yararlanılan araçlardır (2,36). RİA'lar günümüzde pek çok ülkede yaygın olarak kullanılan, etkin, güvenilir, uygulaması kolay, ucuz ve geri dönüşümlü kontrasepsiyon yöntemidir. Ülkemizde RİA, geri çekmeden sonra en çok kullanılan korunma yöntemidir. HÜNEE'nin yürüttüğü bir araştırmanın sonucuna göre 1993 yılında geri çekme yöntemi %26.2 oranı ile ilk sırada yer alırken RİA'lar %18.8 oranı ile ikinci sırada tercih edilen kontraseptif yöntem olmuştur (1,36).

Günümüzde dünya çapında kullanılan 3 tip RİA vardır:

- 1) İnert (katkısız) RİA'lar,
- 2) Bakırlı RİA'lar,
- 3) Hormonlu RİA'lar.

Uterus içinde yabancı cisim gibi algılanan RİA, lokal steril inflamatuvar reaksiyon meydana getirmesiyle spermisit etki oluşturur. RİA'ların oluşturduğu enflamatuvar reaksiyon lökositler dışında prostaglandinlerin de salınımına yol açar. RİA'nın çıkarılmasından sonra enflamatuvar reaksiyon hızla kaybolur.

Bakır ilavesi enflamatuvar reaksiyonu arttırır. Bakırın, ovumun fertilizasyonu öncesinde etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu etki; spermisit, sperm motilitesini azaltıcı veya spermin fertilizasyon kapasitesini düşürücü olabilir. RİA'ların implantasyonu engellemesi konusu tartışmalıdır, kesinlik kazanmamıştır (2).

Progesteron içeren RİA'lar, ek olarak servikal mukusu daha visköz hale getirip spermilerin geçişini bloke eder. Levonorgestrelli (LNG) RİA'lar ise ek olarak gonadotropinlerde kısmi bir baskı oluşturmakta ve dolayısıyla normal folikül gelişimini bozmakta; %20-30 gibi bir oranda ovulasyonu inhibe etmektedir (2).

Başarısızlık oranı; Bakırlı RİA'larda %0.6-1, progesteronlu RİA'larda %1-3 LNG'li RİA'larda ise bu oran %0.1-1 arasındadır (2).

RİA'ların olumlu yönleri:

- Gebelikten koruyuculuğu yüksektir.
- Hemen etki eder ve uzun süreli koruma sağlar.
- Sistemik ve metabolik yan etkiler görülmez, çok az lokal yan etki görülebilir.
- Yılda bir kez kontrol ziyareti yeterlidir.
- Çıkarıldıktan sonra doğurganlığa dönüşte gecikme olmaz.

- Yöntemin kullanımı, cinsel ilişki zamanlamasından bağımsızdır.
- Emziren kadınlar için uygundur.

RİA'ların olumsuz yönleri:

- Konu ile ilgili eğitilmiş sağlık personeli tarafından uygulanmalı ve çıkarılmalıdır.
- Uygun teknik kullanılmazsa uygulama sırasında uterin perforasyon riski az da olsa vardır.
- Uygulama esnasında biraz ağrı duyulabilir.
- İlk üç ayda adet aralarında lekelenmeler, adet miktarında artma ve kramp şeklinde alt karın ağrısı şikayeti olabilir.
- Uterustan servikse doğru kayabilir veya vajene atılabilir.
- Kişi RİA ile korunmayı kendi kendine bırakamaz.
- CYBH (Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık) öyküsü olanlar ve/veya birden fazla cinsel eşi olan RİA kullanıcılarında pelvik enfeksiyon riski artar. Ayrıca RİA, CYBH'ye karşı koruyucu özelliğe sahip değildir (2).

RİA'lar, uygun vaka seçildiğinde son derece emin ve emniyetle kullanılacak kontraseptif yöntemlerdendir. Kullanımı izleyen aylarda adet miktarında artma, dismenore, adetler arası lekelenme görülebilir, ancak bu belirtiler genellikle 3-4 ay sonra kendiliğinden geçer. RİA uygulamasının üzerinden altı ay geçmesine rağmen yukarıda belirtilen semptomlar rahatsızlık verecek düzeyde devam ediyorsa vaka yeniden özenle değerlendirilmelidir. RİA çıkarmalarının çoğunun nedeni şiddetli veya uzamış adet veya ara kanamalardır. RİA'lar lokal etkileriyle (prostoglandin salınımı) adetlerin 1-2 gün önce olmasına ve kanama süresinin uzamasına yol açabilirler (2).

RİA'nın komplikasyonları arasında uterus perforasyonu, gebelik ve PID sayılabilir. Uterus perforasyonuna çok nadir rastlanır. Çoğunlukla araç uygulanırken, yeterli el becerisi olmayan uygulayıcı tarafından yapılır. Doğru uygulanmış RİA'nın daha sonra spontan perforasyon yapması söz konusu değildir. Uterus içinde RİA varken çok nadir de olsa gebelik olabilir. RİA varken gebelik oluşmasındaki risk ikinci trimester septik abortus ve prematür doğumdur. Bu nedenle devamı istenilen birinci trimesterde gebeliklerde RİA mümkünse çıkarılmalıdır. RİA çıkarıldığında bu gebeliğin spontan abortusla sonuçlanma ihtimali azalır, düşük olsa bile bu septik bir düşük olmaz. Gebelik ikinci trimesterde ise, artık RİA'nın iplikleri görülüyor olabilir. Görülüyorsa da, plasenta ve RİA arasında oluşmuş bağ nedeni ile RİA çıkarılmaz ancak vaka sık izlenir (2).

RİA ektopik gebeliğe neden olmaz, ancak uterus içi gebeliği çok etkili olarak önlediği halde aynı etkinlikle ekstrauterin gebeliği önleyemediği için RİA kullananlarda, ektopik gebelik görülebileceği unutulmamalı ve gebelik kuşkusunda vaka bu açıdan da iyi değerlendirilmelidir (2). Ektopik gebelik riski, RİA ile birlikte olan toplam gebelik riski ile ilişkilidir. RİA'nın ektopik gebeliği artırıcı etkisi olmadığı gibi diğer etkin kontraseptif yöntemlere göre de RİA'ların risk artışına yol açmadığı ortaya konmuştur (37).

Pelvik enfeksiyon (PID), RİA kullananlarda ender olarak ortaya çıkan önemli komplikasyonlardandır. Pelvik enfeksiyonun görülmesi, uygulamayı izleyen ilk yıl içerisinde, özellikle de ilk dört ay içerisinde daha sıktır (2). Eski çalışmaların yeniden değerlendirildiği ve WHO tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada RİA uygulanmasından sonraki 20 gün içinde bakteri transferi dışında PID açısından risk artışı saptanmamıştır (36, 38).

Yeniden gebe kalmak istendiğinde, yan etkilerin devamı halinde, şiddetli anemide, RİA'nın etkinlik süresinin sonunda veya komplikasyon ortaya çıkması durumunda RİA çıkarılmalıdır. Eğer etkinlik süresi sonunda çıkarılmışsa, komplikasyon yoksa ve kontrasepsiyonun devamı isteniyorsa yeni bir RİA hemen uygulanabilir (2).

6.1.6. Bariyer Yöntemler

Bariyer yöntemler spermin pasajına izin vermeyerek etki ederler. Bu yöntemler uygun kullanım halinde güvenli kontraseptif etki sağlarlar. Sistemik yan etkileri olmadığı, devamlı kullanımı gerektirmediği için tercih edilen yöntemlerdir. Tıbbi nedenlerle hormonal kontrasepsiyon kullanamayanlarda ve cinsel yolla bulaşan hastalıklardan ve olasıdır ki serviks kanserinden korunmada önemli yeri olan uygun yöntemlerdir (39).

6.1.6.1. Kondomlar

Kondom en eski doğum kontrol yöntemlerinden biridir. Cinsel ilişki sırasında penise uygulanır ve bir kılıf şeklindedir. Kontraseptif yöntemler arasında hala kabul edilerek yerini koruyan bir yöntemdir. Spermin vajinaya girişine engel olarak etki eder. İnce, sentetik kauçuk (lateks) ya da poliüretan yapıda ve silindir şeklindedir. Açık ucunun kenarı, kullanımı kolaylaştırmak için kalınlaştırılmıştır. Kapalı ucunda ise semenin toplanması için bir çıkıntı bulunmaktadır.

Kondomlar kontrasepsiyonda çok etkili olmasına rağmen teorik etkinliği kondomun

yırtılması veya delinmesi gibi nedenlerle düşmektedir. İdeal kullanımda %3 başarısızlık görülmesi beklenmesine karşın, uygulamada bu oran %14'e çıkmaktadır. Spermisitlerle birlikte kullanımı etkinliğini artırır ve bu çiftlerde yöntem başarısızlığı %0.1'e düşer. Bazı kondomlar ayrıca spermisit ile kaplanmıştır. Kondomların halk sağlığı açısından en önemli yanı seksüel geçişli hastalıklardan koruyucu etkisidir (HSV, CMV, HBV, HIV, klamidy, gonore, üreoplazma, mikoplazma, sifiliz gibi). Bunun yanında bazı sekelleri de önler (PID ve buna bağlı infertilite, hepatit, servikal displazi) (2). Kondom kullanımının servikal displazinin ilerlemesini durdurup, geriletebileceğinden bahseden yayınlar mevcuttur. Servikte hücresel anormallikleri olan 139 kadının 136'sında kondom kullanımı sonucunda düzelme görülmüştür. Ancak daha ayrıntılı ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (39,40).

Olumsuz yönleri ise; koite bağımlıdır, erkeklerin duyarlılığın azalmasına neden olabilir, cinsel ilişkiyi kesintiye uğratabilir, bazı erkeklerde ereksiyonu güçleştirebilir. Her cinsel ilişkide yeni bir kondom kullanılması gereklidir. Yeterli miktarda kondom önceden planlanarak bulundurulmalıdır ve kullanım sonrası yok edilmesi sorun olabilir. Kadın veya erkeğin lateks alerjisi olması, gebeliğin tıbbi açıdan kesinlikle kontrendike olduğu kadınlarda (kalp, böbrek hastalıkları gibi) daha etkin bir korunma gerekmesi, erkeğin kondomu düzenli kullanacağına güvenilmemesi durumunda kondom dışında bir yöntem önerilmelidir.

6.1.6.2. Vajinal Bariyerler:

Serviksi saklayıp, spermleri vajen içinde öldürerek kontrasepsiyon sağlamak amacıyla geliştirilmiş yöntemlerdir.

- **Kadın Kondomu:** 1920 yılından beri bilinmesine karşın HIV enfeksiyonundaki artışa bağlı olarak 1992 yılından beri önce Avrupa'da sonra ABD'de kadınlar tarafından kullanılan, CYBH'dan koruyucu özelliği olan bu kontraseptif yöntemin kullanımı giderek artmıştır. İki poliüretan esnek halka ve poliüretan bir kılıftan oluşmaktadır. Halkalardan biri kapalı ucunda bulunmaktadır ve vajen içine yerleştirmekte kullanılmaktadır. Diğer halka ise açık uca bulunur ve vajen dışında kalır. 78 mm eninde 170 mm boyunda spermisit özelliği olmayan silikon bazlı kayganlaştırıcı içerir. Sperm kadın kondomunun içinde kaldığı için yerinden oynamadığı sürece gebelik oluşmaz. Başarısızlık oranları çeşitli araştırmalar arasında farklılık göstermektedir. İdeal kullanımda %0,8-9,5 olmasına

karşın uygulamada bu oran %3,2-22 arasında değişmektedir (2).

• **Diyafram:** Aile planlaması kliniklerinin 1950'lerin sonlarından 1960'ı yılların başlarına kadar dünyanın pek çok ülkesinde yaygın olarak önerdikleri yöntemdir. Ancak diğer kontraseptif yöntemlerin gelişmesi nedeniyle bugün kullanımı azalmıştır. Serviksi örten, yuvarlak, kenarları daha sert ve bükülebilen kauçuktan yapılmış kubbe şeklinde bir araçtır. Diyaframların çapı 50-150 mm arasında değişmektedir. Cinsel ilişkiden önce vajene serviksin üzerine gelen kısmına spermisitli krem veya jel sürülerek yerleştirilir. Koitustan en çok altı saat evvel yerleştirilmelidir, koitus sonrası da en az altı saat beklemeden çıkartılmamalıdır ve 24 saatten fazla da tutulmamalıdır. Kullanımı takiben su ve sabunla diyafram yıkanmalı ve kurumaya bırakılmalıdır. Talk pudrası ve yağ bazlı kayganlaştırıcılar diyaframla birlikte kullanılmamalıdır (2,39).

Diyaframlar üç yolla kontraseptif etki göstermektedirler. Birincisi, sperme karşı fiziksel bir bariyer oluştururlar. İkincisi, servikal mukusun, vajinal asiditeyi nötralize etmesini engelleyerek spermlerin vajende barınmasını önlerler. Üçüncüsü ise spermisit jellerin ve kremlerin doğru kullanılmasını sağlarlar.

Etkinliği her cinsel ilişkide, ilişkinin başından itibaren doğru olarak kullanıldığında ve yerine tam oturduğunda artar. İlk yıl başansızlık oranları tipik kullanımda %1-29 arasında değişmektedir. İdeal kullanımda bu oranın %6 olduğu kabul edilmektedir. Spermisitle kullanıldığında başarı oranları yükselmektedir (2).

Gonore, klamidy ve trikomonas enfeksiyonları daha az görülür. Burada spermisit kullanımının rolü de vardır. Yan etkisi yoktur. Ancak üriner enfeksiyon riskinin (üretrada öne doğru basınç artışı ve mesanenin tam olarak boşalamamasına; spermisit kullanımı, ilişki ve diyaframın kendisinin E.Coli kolonizasyonunu arttırmasına bağlı) arttığı söylenmektedir. Genelde tampon kullanımına bağlı görülen toksik şok sendromunun da bariyer metodlarla birlikte görülebileceği söylenmektedir. Ancak daha önce toksik şok sendromu hikayesi olanlarda diyafram, sünger, servikal kap kullanılması önerilmez. Bariyer yöntem kullanıcılarına toksik şok sendromu bulguları anlatılmalıdır. Lateks alerjisi olanlarda kullanılamaz. İleri derecede sistosel, uterus prolapsusu, aşırı retrovert uterus, vajinal septum ya da vajen girişinde darlık olanlarda kullanılamaz (2).

• **Servikal Başlık (Kap):** Servikal başlık serviksi kaplar ve vakum etkisi ile yerlerinde dururlar. Diyafram kadar etkindir; ondan daha küçüktür dolayısıyla daha estetik ve eş tarafından kolay farkedilmeme gibi avantajlara sahiptir. Diyaframda olduğu

gibi kubbe içine spermisit krem ya da jel uygulanarak kullanılır. Kubbe içindeki boşluğun 1/3'ünü dolduracak kadar spermisit yeterli olduğundan kullanılan spermisit miktarı daha azdır. 48 saate kadar çıkarılmadan kalabilir. Tekrarlayan cinsel ilişkilerde ek spermisit gerektirmez. Diğer özellikleri diyafram ile aynıdır. Dört boyu vardır. Kadınların %80'inde servikse uygulanabilir. Çok önde yerleşmiş, çok uzun, çok kısa veya çok ufak servikslerde uygun değildir. Bakteriyel vajinozis ve kandidiyazis daha sık görülür. Servikovajinal epitelde dökülmeye yol açabilir. Servikal sitolojide değişime yol açabilir. Başarısızlık oranı %6-20 arasında değişir (2,39).

• **Sponge (Sünger):** Bir yüzünde servikse oturması için bir çukur diğer yünde ise kolay çıkarılması için bir şerit vardır. Bir nonoxynol-9'un poliüretana emdirilmesi ile geliştirilmiştir. Suyla ıslatıldıktan sonra servikse yapıştırılır. Etkisini içeriğindeki spermisitle gösterir. Koitus sırasında spermisit salar, ejakülatı absorbe eder ve servikal kanal girişini bloke ederler. Koitten sonra altı saat boyunca yerinde kalmalıdır. 24-30 saate kadar tutulabilir. Toksik şok sendromu riski nedeniyle daha uzun kullanımdan sakınılmalıdır (2).

• **Spermisitler:** Vajinal spermisitler, spermlerin servikse ulaşmadan etkisiz hale getirilmeleri için vajinaya uygulanan kimyasal maddelerdir. Günümüzde kullanılan modern spermisitlerde yüzey aktif etken madde ve inaktif bir taşıyıcı kullanılmaktadır. Aktif etken madde sperm membranlarını dejenere ederek spermi etkisizleştirmekte, taşıyıcı ise etken maddenin vajina içine taşınmasını ve orada kalmasını sağlamaktadır. Elektrolitler, enzim inhibitörleri, sülfidril bağlayan maddeler, yüzey aktif ajanlar ve asitler spermisit olarak kullanılırlar ve en büyük araştırmalar enzim inhibitörleri üzerinedir. Ancak çok sayıda etken madde olmasına karşın en sık kullanılan yüzey aktif ajanlardır. Bunlar nonoxynol-9 ve octoxynol'dür. Spermin hücre membranını, membran permeabilitesini artırarak bozarlar. Taşıyıcı; jel, köpük, krem, film, supozituar veya tablet formunda olabilir. Jel, köpük ve krem diyafram ve servikal başlıkla birlikte kullanılır. Bu taşıyıcılar 50-150 mg spermisit içerirler. Etki etmeleri için 10-15 dakika süre gereklidir. Koitten en fazla bir saat evvel vajinaya yerleştirilmelidir. İlişkiden 6-8 saat sonraya kadar günlük aktivitelere devam edilebilir, genel vücut temizliği yapılabilir, ancak vajinal duş yapılmamalıdır. Her ilişki için yeni bir spermisit kullanılmalıdır. Gebelik oranları %5-50 arasında değişir (2,39).

Spermisitlerin temini kolay olması, reçete veya tıbbi muayene gerektirmemesi,

sistemik yan etkilerinin olmaması ve bazı CYBH'ye karşı koruyucu etkiye sahip olmaları nedeniyle tercih edilen yöntemlerdir. Ancak yüksek başarısızlık oranları, bazı kişilerde allerjik reaksiyonlara neden olması, mantar enfeksiyonlarına ve buna bağlı üriner enfeksiyonlara yol açması olumsuz yanlarıdır (2).

- **Vajinal ringler:** Ringler silikon veya plastikten yapılmışlardır ve günde 5 mg. Nonoxinol 9 salacak şekilde hazırlanmıştır. 30 gün vajen içinde kalabilirler (39).

6.1.7. Sterilizasyon

Gönüllü cerrahi sterilizasyon (kadınlarda tüp ligasyonu ve erkeklerde vazektomi) bütün dünyada kabul gören ve giderek yaygınlaşan bir aile planlaması yöntemidir.

6.1.7.1. Kadında Cerrahi Sterilizasyon (Tüp Ligasyonu)

Overlerden her ay üretilen ve ovülasyon ile atılan yumurtanın fallop tüplerine geçerek tüp içerisinde sperm ile karşılaşp döllenmesini önlemek amacıyla; her iki tüpün mekanik olarak kapatılması işlemidir. Tüp ligasyonu en etkili kontraseptif yöntemlerden biridir. Başarısızlık oranları %0-0,8 arasında değişir. Başarısızlık nedenleri; sterilizasyon esnasında tespit edilmemiş lüteal gebelik, yanlış dokunun oklüzyonu (round ligaman), yetersiz oklüzyon, mekanik aracın kayması, tuboperitoneal fistül, spontan reanastomoz veya rekanalizasyon oluşumudur. Sterilizasyon işlemi sonrasında eğer gebelik oluşursa bu gebelik büyük oranda ektopikdir (%16-76). Bipolar koagülasyon yapılanlarda ektopik gebelik oranları diğer yöntemlere göre daha yüksektir. En düşük ektopik gebelik oranı ise unipolar koagülasyon ve postpartum salpinjektomi yapılanlarda görülür (2).

Tüp ligasyonunun olumlu yönleri şunlardır:

- Kontraseptif etkisi kalıcı olup hemen başlar.
- Yan etkisi yoktur, başarısızlık oranı düşüktür.
- Eşlerin kontrasepsiyon kaygılarını ortadan kaldırır.
- Uyum ve hatırlama sorunu yoktur .
- Cinsel ilişkiyi kesintiye uğratmaz.

Tüp ligasyonunun olumsuz yönleri şunlardır:

- Operasyona ait mortalite ve morbidite riski vardır.
- Dış gebelik olasılığı vardır.
- Operasyonu takiben bir süre iş gücü kaybı olur.

- Geri dönüşü oldukça zordur.
- Deneyimli cerrah ve özel ekipman gerektirir.
- Pahalı bir yöntemdir.
- CYBH'ye karşı koruma sağlayamaz.

Oklüzyon Metodları:

Tüp ligasyonu amacıyla çeşitli oklüzyon metotları etki mekanizmasına göre; elektriksel-termal (unipolar, bipolar), mekanik (klipsler ve halkalar) ve ligasyon (Pomeroy, Parkland vs..) şeklinde kategorize edilirler. Saf termal Semm veya Waters enstrümanları ile quinakrin veya silikon tıkaçları henüz araştırma safhasındadır.

Laparoskopik yaklaşımda halka (Falope/Yoon), klipsler (Hulka Clemens ve Filshie) ve bipolar koagülasyon; laparotomik yaklaşımda Pomeroy ve Parkland yöntemleri, en sık kullanılan tubal oklüzyon metodlarıdır. Postpartum dönemde tüpler genişlemiş ve vaskülaritesi artmış olduğu için elektriksel ve mekanik yöntemler tercih edilmez.

• Elektrisel- Termal Metodlar:

Unipolar Koter: Bu yöntemde tuba bir forseps aracılığıyla tutulduktan sonra elektrik akımı verilerek tuba üzerinde 2-6 cm arası bir bölgede tahribat yaratılır. Unipolar koter etkinliğinin fazla olmasına karşın, çevre dokulara zarar verme olasılığı nedeniyle kullanımı giderek azalmıştır (2).

Bipolar Koter: Unipolar kotere göre daha güvenli olduğu için 1970'ten beri onun yerini almıştır. Burada devreyi unipolar koter gibi hastanın vücudu değil, forsepsin diğer ucu tamamlar. Tubal hasar 0,75-1,5 cm arasında olur. Ancak unipolar koter kadar kısa sürede etki etmez, bu nedenle yetersiz tubal hasar sonucu ektopik gebeliğe yol açabilir. Bunu önlemek için üç veya daha fazla segmentin koterizasyonu önerilmektedir (2).

• Mekanik Yöntemler:

Bunlar halka (Falope/Yoon) ve klipsler (Hulka Clemens ve Filshie)'dir. Tubal Halkalar 1970'lerde Yoon ve arkadaşları tarafından geliştirilen silikon bir banttır. Halen en çok kullanılan oklüzyon yöntemidir. Klipsler tübün 3-5 mm'lik, halkalar 2-3 cm'lik kısmını tahrip ederler (2).

Halka %5 baryum sülfatlı silikon lastikten yapılmıştır. Halkanın dış çapı 3.6 mm, kalınlığı 2.2 mm ve iç çapı 1 mm'dir. Bu yöntem laparotomik veya laparoskopik uygulanabilir. İki halka aplikatöre konur, tubanın ince (istmik), mobil kısmı forseps yardımıyla tutulur. Forseps tubanın 1-1.5 cm'lik kısmını içine çeker ve basınca halka

tubanın kıvrımına geçer. Halkanın basıncına bağlı tubada nekroz meydana gelir ve tubal uçlar birbirinden uzaklaşır. Başarısızlık oranı %0.1-0.16 arasındadır (2,41).

Hulka Clemens klips yaylıdır ve plexin denilen bir maddeden yapılmıştır. Klipsin dişleri ve menteşesi olup içine yerleştirilen paslanmaz çelikten yapıp üzeri altın ile kaplanan yay sayesinde kapanır ve kilitlenir. Klips laparatomik veya laparoskopik uygulanabilir. İçindeki yay tubada nekroz olana kadar devamlı basınç yapar. Başarısızlık oranı %0.5'dir (41).

Mekanik yöntemler tubanın oklüze edilmemiş kısımlarında minimal hasar yaptığı için geri dönüşüm diğer yöntemlerden daha başarılıdır. En sık görülen komplikasyonlar mesosalpenks ve geniş ligaman yırtılması ile tubanın kesilmesidir. Nadiren klipslerin asemptomatik vajen, üretra veya rektumdan atılması ya da mesane, peritoneal kavite ve ya appendikse migrasyonu meydana gelebilir. Bu durumlarda tüpler tamamen tıkalı olarak bulunmuştur. Klips uygulananlarda ektopik gebelik oranları bipolar koterizasyona göre daha düşük bulunmuştur. Çok sayıda klips uygulanması önerilmemesine karşın ilk uygulamanın başarısız olması durumunda veya kanama kontrolü amacıyla zorunlu olunabilir (2).

• Ligasyon Yöntemleri:

Tubanın bir parçasının bağlanıp, rezeke edilmesidir. Çeşitli yöntemler mevcut olmasına rağmen bunlardan en sık Pomeroy yöntemi kullanılmaktadır. Parkland, Uchida, Irving daha nadir uygulanan yöntemlerdir. Kroener, Madlener ve Aldrich yöntemleri ise yüksek komplikasyon oranları nedeniyle günümüzde pek uygulanmamaktadır (2).

Pomeroy Yöntemi: Bu metodun 1930'lu yıllardan beri kullanıldığı bilinmektedir. Tubanın 2 cm'lik orta kısmı tutulduktan sonra oluşan halkanın tabanı bir sütürle bağlanır ve halka kesilir (40). Pomeroy yönteminin en sık kullanılan modifikasyonunda ise tubanın mezosalpenksinde avasküler bir sahadan sütür materyali geçirilip sonra sütür önce bir yanda bağlandıktan sonra tüm tubanın etrafından geçirilerek tekrar bağlanır. Laparoskopi esnasında ise endoloop sütürler kullanılarak Pomeroy yöntemi uygulanabilir (2).

Parkland Yöntemi: Modifiye Pomeroy yöntemine benzer, avasküler sahadan sütür geçirilip her iki uç ayrı ayrı bağlandıktan sonra eksizyon yapılır. Bu şekilde cerrahi işlem esnasında tubal uçlar birbirinden uzaklaşır (2).

Irving Yöntemi: Tubanın istmik parçasının çıkarılıp distal kısmının bağlanmasını, proksimal kısmının ise bağlandıktan sonra uterin duvara gömülmesini içeren yöntemdir.

Bu genellikle kanamaya neden olmaktadır (40).

Uchida Yöntemi: Bu yöntemde dokuları ayırt etmek için geniş ligament içine salın enjeksiyonu yapılır. Takiben serozaya insizyon yapıp tuba bölünür ve distal kısmı fimbriaya doğru disseke edilir, sonra tuba bağlanır ve kesilir. Bu yöntem diğerlerine göre ilave disseksiyon gerektirir, operasyon süresi daha uzundur, mezosalpenks hasarı daha fazladır bundan dolayı da pek fazla kullanılmamaktadır. Başarısı diğer ligasyon yöntemlerinden farklı değildir (2,41).

• **Kimyasal Yöntemler:**

Serviksten içeriye kimyasal madde verilerek, cerrahiye gerek duyulmadan tubada skleroz veya mekanik oklüzyon yaparak, kalıcı kontrasepsiyon oluşturma amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bir taşıyıcı yardımıyla kinin (quinakrin), sıvı silikon, metilsiyanoakrilat tubal lümene verilir. Kinin ve metilsiyanoakrilat nekroz, inflamasyon ve fibrozis oluşturarak etki eder. Sıvı silikon ise tubal lümende katılaşarak tıkaç oluşturur. Bu yöntemlerin başarısızlık oranları yüksektir ve henüz araştırma safhasındadır (2,42).

• **Cerrahi Yaklaşım:**

Günümüzde en çok lokal veya genel anestezi altında minilaparotomi ve laparoskopi yardımıyla tüp ligasyonu yapılmaktadır. Vajinal yaklaşım, komplikasyon ve enfeksiyon riski fazla olması, başarısızlık oranlarının daha yüksek olması nedeniyle çok özel durumlar dışında tercih edilmemektedir.

Minilaparotomi: Basit, emin, çabuk, pratik, daha az maliyeti olan ve hastalar tarafından daha kolay kabul edilebilen bir yöntemdir. Klasik laparotominin modifiye edilmiş ve basitleştirilmiş şeklidir. İnterval ve postpartum olarak iki dönemde uygulanabilir.

İnterval minilaparotomi menstrüel siklusun herhangi bir döneminde ya da birinci trimester düşüklerinden hemen sonra uygulanabilir. Pubik kıl çizgisinin üzerinden 3-4 cm'lik transvers bir kesi yardımıyla batin boşluğuna girilir. Fimbrialar görülerek tüpün bulunduğundan emin olunduktan sonra cerrahın benimsediği yöntem kullanılarak (Pomeroy, Parkland, vs.) tüpler bağlanır, kesilir ve batin katları kapatılır (2,43).

Postpartum minilaparotomi normal vajinal doğumu takiben ilk 48 saat içerisinde uygulanır. Bu dönemde fundus yüksek ve karın duvarı gevşek olduğu için girişim interval dönemden daha kolaydır. Doğumdan itibaren 48 saatten fazla süre geçmişse enfeksiyon riski artar ve mutlaka antibiyotik profilaksisi gerekir. Eğer yedi günden fazla geçmişse işlem postpartum altıncı haftaya ertelenmelidir. Umblikusun altında 1,5-3 cm

uzunluğunda bir kesi yapılır. Tüpler bulunduktan sonra Pomeroy veya Parkland yöntemiyle bağlanır ve batın kapatılır (29).

Laparoskopi: Laparoskopinin minilaparotomiye göre avantajı, daha kısa sürede yapılması ve aynı zamanda pelvisin gözlenmesine olanak vermesidir. Buna karşın çok daha pahalı araçlar ve iyi eğitilmiş bir ameliyat ekibi gerektirir. Postpartum tüp ligasyonu için kullanılması kontrendikedir. Laparoskopik tüp ligasyonu, laparoskop adı verilen fiberoptik bir araç kullanılarak pelvik organlar direkt görülerek yapılır. Pelvik boşluk gözden geçirilir, tüpler bulunur ve iyice emin olunduktan sonra silikon halka ya da Filshie klipsleri ile tüpler oklüze edilebilir ya da diatermi ile tahrip edilebilir. Elektrokoagülasyon diğer organlarda yanıklara neden olabildiği, dış gebelik oranını arttırdığı ve tüpün çok geniş bir bölümünde hasar yaratarak geri dönüş şansını çok azalttığı için daha az tercih edilir ve özel eğitim görmüş uzmanlar tarafından uygulanabilir (2).

Mikrolaparoskopi: Klasik laparoskopide 5-15 mm çaplı aletler kullanılırken, mikrolaparoskopide aletler 2 mm ve daha incedir. Avantajı lokal anestezi altında uygulanabilir olması, daha az ağrı duyulması, daha ucuz olması, daha hızlı hasta iyileşmesi sağlamasıdır (2).

Laparotomi (5 cm'den büyük insizyonla batına giriş): Tüp ligasyonu amacıyla, minilaparotomi veya laparoskopi başarısız olduğunda bu yaklaşım kullanılır.

Vajinal Kolpotomi veya Kuldoskopi: Fallop tüplerine vajenden posterior kolpotomi aracılığıyla batına girilerek çoğunlukla manuel yaklaşılarak tubaların tespiti sonrası tubal ligasyon yapılması cerrahi morbidite oranlarının (rektum yaralanması, işlemin tamamlanamaması ve enfeksiyon) yüksek olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir (2).

Sterilizasyon operasyonlarının genelinde en erken komplikasyonlar operasyon esnasında görülen solunum yetmezliği, kanama, uterus, serviks, barsak veya mesane yaralanmaları, subfasyal ve subkütanöz amfizem ve ölümdür. Cerrahiye takip eden günlerde hematoma, enfeksiyon, kanama, intraoperatif farkedilmemiş barsak, mesane, üretra ve uterus yaralanmalarıdır. Laparoskopide esnasında görülen nadir bir komplikasyon da gaz embolisidir. Sterilizasyona bağlı ölümlerin başlıca nedenleri ise genel anesteziye bağlı hipoventilasyon, sepsis, kanama, miyokard enfarktüsüdür. Genel anestezi verilecekse mutlaka endotrakeal entübasyon yapılmalıdır. Sepsis vakaları çoğunlukla barsak yaralanmasının farkına varılmamasına bağlıdır. Kesi yerinde, mesane, barsak veya pelvik enfeksiyon % 1 den daha az gözlenir. Laparoskopik yaklaşımda minilaparotomiden daha

nadirdir. Bu nedenle laparoskopi için profilaktik antibiyotik gerekmemektedir. Kanama çoğunlukla laparoskopik giriş sırasında majör damar yaralanmasına veya oklüzyon esnasında mesosalpengeal damar yaralanmalarına bağlıdır. Mesosalpengeal hasar daha çok halka ve klips uygulamalarında görülür. Organ (barsak, mesane, uterus) yaralanmaları keskin travmaya bağlı (Verres iğnesi, trokar, bistüri), künt travmaya bağlı (adezyonların ayrılması sırasında) veya elektrotermal koagülasyon esnasında meydana gelebilir. Halka veya klipsin yanlış organa uygulanmasına bağlı olarak da nadiren meydana gelebilir. Bu komplikasyonlar genelde ilk giriş esnasında meydana geldiği için yapışıklıkları olan ve obez hastalarda açık laparoskopi veya minilaparotomi yöntemi önerilmektedir (2).

Sterilizasyon uygulanmış hastaların bir kısmı sonraki yıllarda pişmanlık duyabilir, bu oran %0,9-26 arasında değişmektedir. Geri dönüş daha riskli ve pahalıdır, özel mikrocerrahi aletleri kullanmayı ve uzun zaman uğraşmayı gerektirmektedir. Geri dönüşüm sonrası canlı bebek oranları %37-100 arasında (yaşa, cerrahi başarıya, tüp ligasyonu esnasında tubanın hasar gören miktarına, pelviste endometriozis gibi ilave patoloji varlığına göre) değişmektedir. En yüksek başarı klipslerde ondan sonra da halkalardadır. Elektriksel metodlar en zor geri dönüşümü olan yöntemlerdir. Ancak ektopik gebelik oranları geri dönüşüm sonrası %2-12,5 arasında değişmektedir (2).

6.1.7.2. Erkeklerde Cerrahi Sterilizasyon

Vazektomi: Erkeklerde spermilerin epididimden duktus ejakulatorusa transportunu sağlayan vaz deferensin kesilmesi işlemidir. Vazektomi en etkili doğum kontrol yöntemlerinden biridir. Bu yöntem cinsel ilişki ve tatminde bir değişiklik yapmayacağı gibi vücudun diğer işlevlerini de etkilemez. Vazektomi uygulaması kolay, tecrübeli operatör tarafından uygulandığında mortalitesi olmayan, morbiditesi düşük, kolay tolere edilebilir, güvenilir ve ucuz bir kontrasepsiyon yöntemidir (2,44).

Başarısızlık oranı %0,1 kadardır. Gebelikler genelde vazektomiden hemen sonra görülür. Yöntemden geri dönüşü mikrocerrahi yöntemler kullanılarak sağlanabilir. Ancak gebelik oranları kadınlardan daha düşüktür (%16-79). Başarı şansını başlıca cerrahın yeterliliği, vazektomi sonrası geçen süre, antisperm antikor varlığı, vazektomi esnasında eksize edilen parçanın uzunluğu etkilemektedir (2).

6.1.8. Postkoital (Acil) Kontrasepsiyon

Korunmasız bir cinsel ilişkiden sonra gelişen veya devamı istenmeyen bir gebeliğin

implantasyondan önce önlenmesidir. Çeşitli çalışmalarda, korunmasız bir koitustan sonra gebelik riski tüm siklus boyunca %0.26, midsiklus için ise %14 olarak bildirilmiştir (45).

Ertesi Gün Hapı: 1974’de Yuzpe tarafından 100 mcg etinil östradiol ve 1.0 mg dl-norgestrel’in tek doz kullanımının postkoital kontraseptif etkisi yayınlanmıştır. Bugün yaygın olarak Yuzpe metodu olarak bilinen ise 100 mg etinil östradiol ve 1.0 mg levonorgestrelin; birinci dozu ilk 72 saat içinde olmak üzere, 12 saat arayla tekrarlanan iki doz halinde uygulanmasıdır. Bugün piyasada bulunan kombine oral kontraseptiflerin çoğu bu amaçla kullanılabilir. Ovulasyon öncesi dönemde kullanıldığında ovulasyonu geciktirerek veya foliküler gelişimi bozarak anovulasyona neden olarak etkili olur. Ovulasyon sonrası dönemde kullanıldığında endometrial hormon reseptörlerini etkileyerek endometriumun gelişmesini önler, implantasyonu engeller. Başarısızlık oranı %0.2-2.8 arasında bildirilmektedir. En sık görülen yan etki bulantı (%30-70) ve kusmadır (%15-25). Hap alımından sonra ilk bir saat içerisinde kusma görülürse doz tekrarlanmalıdır (2).

Levonorgestrel: Postkoital kontrasepsiyon amacıyla 0.75 mg levonorgestrel 12 saat ara ile iki kez uygulandığında daha az yan etki ve daha yüksek başarı elde edilmiştir (2).

Antiprogesteronlar: Mifepriston (RU-486) progesteronun, progesteron ve glukokortikoid reseptörlerine bağlanmasını engelleyen sentetik bir steroiddir. Sıklıkla 600 mg’lık tek doz şeklinde kullanılmaktadır (2).

Rahim içi Araçlar: Korunmasız cinsel ilişkiyi takip eden 5-7 gün içinde RİA uygulaması yapılabilir. Başarısızlık oranı çok düşüktür (%0.01-0.1) (2).

Androjenler: Danazolun 400-600 mg dozunda 12 saat ara ile iki kez, ilk 72 saat içerisinde uygulanmasının kontraseptif etkisi vardır. Ancak etkinliği diğer yöntemlerden düşük olduğu için pek önerilmemektedir (2).

Estrojenler: Yüksek doz östrojen kullanımı postkoital kontrasepsiyon için ilk önerilen yöntemdir. İlk olarak dietistilbestrol 50 mg 4-6 gün süreyle kullanılmıştır, ancak teratojenik ve onkojenik etkisi nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Günümüzde postkoital ilk 72 saat içerisinde başlanarak 2.5 mg etinil östradiolun günde iki kez beş gün süreyle kullanımı veya 10 mg konjuge estrojenin beş gün süreyle kullanımı uygulanmaktadır. Ancak ektopik gebelik oranı oldukça yüksek olarak bildirilmiştir (%10) (2).

6.1.9. Doğal Aile Planlaması Yöntemleri

WHO doğal aile planlamasını, menstrüel siklusun infertil ve fertil dönemlerinin doğal belirti ve bulgularının izlenmesiyle gebeliğin planlanabilmesi veya önlenmesi olarak tanımlamıştır. Bunlar kontraseptif yöntem değildir, fertil dönemi saptamaya yarayan belirteçler olabilirler. Kontrasepsiyon bu dönemde cinsel ilişkiden kaçınılarak sağlanır. Etkinliği ovulasyonun tam olarak saptanmasına bağlıdır. %18-20 oranında başarısızlık gözlenir. Menstrüel siklusları düzensiz olan kadınlar için uygun bir yöntem değildir (2, 46).

Servikal Mukus Yöntemi (Billings)

Menstrüel kanama bittikten sonra, çoğu kadında birkaç gün hiç mukus gözlenmez ve vajina kuru hissedilir. Bu günlere kuru günler denir. Kadın, kuru günlerden sonra mukusu hissetmeye başlar. Bu yöntemde kadın menstrüel kanamanın bitmesinden sonra vajinasını hergün kontrol etmeye başlar. Bu kontrolü kaygan, ince ve bol mukusun son gününden 8-10 gün sonrasına kadar sürdürür. Mukustaki değişikliklerle, ovulasyonun yakın olduğu veya gerçekleştiği belirlenebilir. Fertilitenin sona erdiğine emin olana kadar mukus niteliği kontrol edilerek kaydedilmelidir. Yeterli deneyim kazanılana kadar her siklus kaydedilmelidir (2).

Servikal Palpasyon Yöntemi

Kadının kendi kendini muayenesi ile serviksin kıvamındaki değişiklikleri izlemesi temeline dayanır. Serviks çömelmiş veya ayakta iken palpe edilebilir. İnfertil dönemde serviks serttir, eksternal servikal os kapalıdır ve kolay ulaşılır. Ovulasyon yaklaştıkça östrojen etkisiyle serviks yumuşar, pelvis içerisinde yükselir ve servikal os açılır. Ovulasyonu hemen izleyen günlerde serviks sertleşir, aşağı iner ve os kapanır. Servikte ilk değişikliklerin hissedildiği günden, serviksin sert olduğu, kolayca hissedildiği ve osun kapalı olduğu zamana kadar cinsel ilişkide bulunulmamalıdır (2,46).

Bazal Vücut Isısı Yöntemi

Ovulasyondan sonra korpus luteumdan salgılanan progesteron hormonu, termojenik veya ısı arttırıcıdır. Vücut ısını 0,2°C ile 0,5°C arasında yükseltir ve bir sonraki menstruasyona kadar yüksek ısıda tutar. Bazal vücut ısısı ideal sabit koşullarda saat 03-06 arasında minimum ve saat 15-19 arasında maksimum olacak şekilde değişebileceğinden ölçümler her gün aynı saatlerde alınmalı ve kaydedilmelidir. Siklus boyunca konsepsiyon olmuşsa ısı sürekli yüksek düzeyde kalacak; değilse

menstruasyondan hemen önce düşecektir (46).

Semptotermal Yöntem

Servikal mukus ile bazal vücut ısısı yöntemlerinin birleşimidir. İki yöntemi birlikte uygulayarak başarı oranını arttırmayı amaçlar. Başarısızlık oranı %4.4-34.4 oranında değişmektedir (46).

Takvim Yöntemi (Okina-Knaus)

Ovulasyonun bir sonraki menstrüel periyottan 12-14 gün önce olacağı, yumurtanın ovulasyondan sonraki 12-24 saat içerisinde döllenebileceği ve spermin kadının vajinal kanalı ve/veya uterusunda yalnızca 24-72 saat canlı kalabileceği varsayımına dayanır. Bu yöntemin uygulanabilmesi için menstrüel sikluslar çok düzenli olmalıdır. Altı ay süreyle kaydedilen en kısa siklustan 18, en uzun siklustan 11 çıkarılarak fertil günler belirlenir. Bu dönemde cinsel ilişkiden kaçınılması önerilir (2) .

Geri Çekme (Koitus interruptus)

Cinsel ilişki sırasında erkeğin cinsel organının, ejakülatın gelmesinden önce vajinadan çıkarılarak meninin vajina dışına boşaltılmasına dayanan bir yöntemdir. Başarısızlık oranı %5-25 arasındadır (2).

Vajinal Yıkama

Pek çok kadın cinsel ilişkiden hemen sonra vajinayı su ile yıkayarak spermleri uzaklaştırmanın gebeliği önleyeceğine inanır, ancak spermler birkaç saniye içerisinde servikal mukusa geçebildiğinden tamamen etkisiz bir yöntemdir.

Laktasyonel Amenore

Postpartum ilk altı ay süreyle hasta adet görmemiş ve bebeğe emzirme dışında ek gıda verilmiyor ise bu dönemde gebe kalma riski %2'dir. Eğer bu koşullar sağlanmıyorsa emzirme asla güvenli bir kontraseptif yöntem değildir. Bebek ek gıda alıyorsa, anne yeterli emziremiyorsa, adet görmeye başladıysa mutlaka kontraseptif bir yöntem kullanılmalıdır. Laktasyondaki kadınlar için RİA, yalnız progesterin içeren yöntemler veya bariyer yöntemler uygundur (2).

6.2. Uygun Kontraseptif Yöntemin Seçiminde Belirleyici Faktörler

Her bir gebelikten korunma yönteminin kullanımında uygunluğu belirleyen şartlar vardır. Bu şartlar Dünya Sağlık Örgütü'nün 8-10 Mart 2000 tarihindeki bilimsel çalışma

toplantısında alınan kararları içerir ve tıbbi uygunluk kriterleri dört kategoride toplanmıştır (47,48). Bunlar:

1. Bu kategorideki gebelikten korunma yöntemi için herhangi bir kısıtlama durumu yoktur.
2. Bu kategorideki gebelikten korunma yöntemi kullanmanın avantajı, genellikle teorik ve ispatlanan risklerden daha fazladır.
3. Bu kategorideki teorik veya ispatlanan risk, genellikle gebelikten korunma yöntemini kullanmanın avantajından daha fazladır.
4. Gebelikten korunma yöntemi kullanıldığında, kabul edilmeyen veya telafisi imkansız sağlık riskleri doğurur.

2. kategorideki yöntemler genellikle kullanılabilir, ancak hastanın dikkatli takibi gerekir. Durumu 3. gruba giren bir bayan için, içinde bulunulan durumun aciliyeti, mümkünlüğü, pratikliği, kabul edilebilirliği ve alternatif yöntemler göz önünde tutulmalı. Tablo 8’de kontraseptif yöntemlerin seçiminde hastanın karakteristik ve reproduktif hikayesine göre hangi kategoriye girdiği ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 8: Hastanın karakteristik ve reproduktif hikayesine göre uygun kontraseptif yöntem seçimi							
	COC	CIC	POP	DMPD NET-EN	NOR	Cu-IUD	LNG-IUD
B: Başlangıç				D: Devam			
HASTALARIN KARAKTERİSTİK VE REPRODÜKTİF HİKAYESİ							
GEBELİK	-	-	-	-	-	4	4
YAŞ	M-<40y:1 ≥40y=2 M:menarş	M-<40y=1 ≥40y=2	M-<18=1 18-45=1 >45=1	M-<18=2 18-45=1 >45=2	M-<18=1 18-45=1 >45=1	<20=2 ≥20=1	<20=2 ≥20=1
PARİTE							
a) doğurmuş	1	1	1	1	1	2	2
b) doğurmamış	1	1	1	1	1	1	1
EMZİRME							
a) postpartum<6hafta	4	4	3	3	3		
b) 6hafta-6ay	3	3	1	1	1		
c) postpartum ≥6ay	2	2	1	1	1		
POSTPARTUM (emzirmeyenlerde)							
a) <21gün	3	3	1	1	1		
b) ≥21gün	1	1	1	1	1		
POSTPARTUM (emziren ya da emzirmeyenlerde)							
a) <48 saat						2	3
b) 48saat-4 hafta						3	3
c) ≥4hafta (emzirmeyenlerde)						1	1
d) puerperal sepsis						4	4
e)emzirenlerde postpartum 6 haftaya kadar						1	3
ABORTUS SONRASI							
a) I. trimester	1	1	1	1	1	1	1
b) II. trimester	1	1	1	1	1	2	2
c) septik abortustan hemen sonra	1	1	1	1	1	4	4
EKTOPIK GEBELİK SONRASI	1	1	2	1	1	1	1
OBESİTE ≥30kg/m²(BMI)	2	2	1	2	2	1	2

	COC	CIC	POP	DMPD NET-EN	NOR	Cu- IUD	LNG- IUD
B: Başlangıç		D: Devam					
HASTALARIN KARAKTERİSTİK VE REPRODÜKTİF HİKAYESİ							
PELVİK CERRAHİ ÖYKÜSÜ	1	1	1	1	1	1	1
SİGARA							
a) <35y	2	2	1	1	1	1	1
b) ≥35y							
(i) <15adet/gün	3	2	1	1	1	1	1
(ii) ≥15adet/gün	4	3	1	1	1	1	1
KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ YAPILAMIYORSA	-	-	-	-	-	-	-
ANATOMİK ANOMALİLER							
a) uterin kavite bozukluğu olan						4	4
b) uterin kavite bozukluğu olmayan						2	2
KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR							
ÇOK SAYIDA RİSK FAKTÖRÜNÜN OLMASI	3/4	3/4	2	3	2	1	2
GEBELİĞİNDE HT ÖYKÜSÜ	2	2	1	1	1	1	1
DERİN VEN TROMBÜSÜ(DVT) /PULMONER EMBOLİ (PE)							
a) DVT/PE öyküsü	4	4	2	2	2	1	2
b) DVT/PE tanısı	4	4	3	3	3	1	3
c) Aile hikayesi	2	2	1	1	1	1	1
d) major cerrahi:							
(i) uzun süreli immobilizasyon	4	4	2	2	2	1	2
(ii) mobilize	2	2	2	2	2	1	2
e) minor cerrahi (mobilize)	1	1	1	1	1	1	1
YÜZEYEL VEN TROMBOZU							
a) variköz ven	1	1	1	1	1	1	1
b) yüzeysel tromboflebit	2	2	1	1	1	1	1
İSKEMİK KALP HASTALIĞI TANISI VE ÖYKÜSÜ	4	4	B 2	D 3	3	B 2	D 3
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							
61							
62							
63							
64							
65							
66							
67							
68							
69							
70							
71							
72							
73							
74							
75							
76							
77							
78							
79							
80							
81							
82							
83							
84							
85							
86							
87							
88							
89							
90							
91							
92							
93							
94							
95							
96							
97							
98							
99							
100							
101							
102							
103							
104							
105							
106							
107							
108							
109							
110							
111							
112							
113							
114							
115							
116							
117							
118							
119							
120							
121							
122							
123							
124							
125							
126							
127							
128							
129							
130							
131							
132							
133							
134							
135							
136							
137							
138							
139							
140							
141							
142							
143							
144							
145							
146							
147							
148							
149							
150							
151							
152							
153							
154							
155							
156							
157							
158							
159							
160							
161							
162							
163							
164							
165							
166							
167							
168							
169							
170							
171							
172							
173							
174							
175							
176							
177							
178							
179							
180							
181							
182							
183							
184							
185							
186							
187							
188							
189							
190							
191							
192							
193							
194							
195							
196							
197							
198							
199							
200							
201							
202							
203							
204							
205							
206							
207							
208							
209							
210							
211							
212							
213							
214							
215							
216							
217							
218							
219							
220							
221							
222							
223							
224							
225							
226							
227							
228							
229							
230							
231							
232							
233							
234							
235							
236							
237							
238							
239							
240							
241							
242							
243							
244							
245							
246							
247							
248							
249							
250							
251							
252							
253							
254							
255							
256							
257							
258							
259							
260							
261							
262							
263							
264							
265							
266							
267							
268							
269							
270							
271							
272							
273							
274							

	COC	CIC	POP	DMPD NET-EN	NOR	Cu- IUD	LNG- IUD							
B: Başlangıç				D: Devam										
HASTALARIN KARAKTERİSTİK VE REPRODÜKTİF HİKAYESİ														
HİPERLİPİDEMİ	2/3	2/3	2	2	2	1	2							
KALP KAPAK HASTALIĞI														
a) Komplike olmayan	2	2	1	1	1	1	1							
b) Komplike (pulmoner hipertansiyon, atrial fibrilasyon...)	4	4	1	1	1	2	2							
HİPERTANSİYON														
a) Hipertansiyon hikayesi(kontrolsüz)	3	3	2	2	2	1	2							
b) Kontrollü	3	3	1	2	1	1	1							
c) Kan basıncı düzeyleri (mmHg)														
(i) sistol 140-159 diastol 90-99	3	3	1	2	1	1	1							
(ii) sistol ≥ 160 diastol ≥ 100	4	4	2	3	2	1	2							
d) Vasküler hastalık	4	4	2	3	2	1	2							
NÖROLOJİK DURUMLAR														
BAŞ AĞRISI	B	D	B	D	B	D	B	D	B	D		B	D	
a) Migren dışı (orta şiddette)	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
b)migren														
(i) fokal nörolojik semptom olmadan														
<35y	2	3	2	3	1	2	2	2	2	2	1	2	2	
≥35y	3	4	3	4	1	2	2	2	2	2	1	2	2	
(ii) fokal nörolojik semptom bulunan	4	4	4	4	2	3	2	3	2	3	1	2	3	
EPİLEPSİ	1		1		1		1		1		1		1	
PELVİK ENFEKSİYON VE HASTALIKLAR														
VAJİNAL KANAMA PATERLERİ												B	D	
a) şiddetli olmayan düzensiz kanama	1		1		2		2		2		1	1	1	
b) şiddetli ve uzun süren düzenli veya düzensiz kanama	1		1		2		2		2		2	2	2	

	COC	CIC	POP	DMPA NET-EN	NOR	Cu- IUD	LNG- IUD		
B: Başlangıç D: Devam									
NEDENİ AÇIKLANAMAYAN VAJİNAL KANAMA	2	2	2	3	3	B	D	B	D
						4	2	4	2
ENDOMETRİOZİS	1	1	1	1	1	2	1		
SELİM OVER TM	1	1	1	1	1	1	1		
ŞİDDETLİ DİSMENORE	1	1	1	1	1	2	1		
TROFOBLASTİK HASTALIK									
a) Benign	1	1	1	1	1	3	3		
b) Malign	1	1	1	1	1	4	4		
SERVİKAL EKTROPİYON	1	1	1	1	1	1	1		
SERVİKAL İNTRAEPİTELYA NEOPLAZM(CIN)	2	2	1	2	2	1	2		
SERVİKAL KANSER	2	2	1	2	2	B	D	B	D
						4	2	4	2
MEME HASTALIKLARI									
a) Tanısı konulmayan kitle	2	2	2	2	2	1	2		
b) Benign meme hastalıkları	1	1	1	1	1	1	1		
c) Aile hikayesi	1	1	1	1	1	1	1		
d) Kanser									
(i) yeni teşhis	4	4	4	4	4	1	4		
(ii) 5 yıllık hikaye	3	3	3	3	3	1	3		
ENDOMETRİYUM KANSERİ	1	1	1	1	1	B	D	B	D
						4	2	4	2
OVER KANSERİ	1	1	1	1	1	B	D	B	D
						3	2	3	2
UTERİN FİBRİDLER									
a) Uterin kavitede bozukluk yok	1	1	1	1	1	2	2		
b) Uterin kavitede bozulma	1	1	1	1	1	4	4		

	COC	CIC	POP	DMPA NET-EN	NOR	Cu- IUD	LNG- IUD
B: Başlangıç D: Devam							
PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK(PID)						B	D
a) Geçirilmiş PID							
(i) sonradan gelen gebelik	1	1	1	1	1	1	1
(ii) gebelik olmadan	1	1	1	1	1	2	2
b) Son 3 ayda ve yeni PID tanısı	1	1	1	1	1	4	3
CİNSEL YOLLA GEÇEN HASALIKLAR							
a) şimdi veya 3 ay içinde tanı alan (Pürülan servisit dahil)	1	1	1	1	1	4	4
b) Vajinit (pürülan servisit olmadan)	1	1	1	1	1	2	2
c) Artmış risk faktörü (multiple partner)	1	1	1	1	1	3	3
HIV / AIDS							
YÜKSEK RİSK	1	1	1	1	1	3	3
HIV POZİTİF	1	1	1	1	1	3	3
AIDS	1	1	1	1	1	3	3
DİĞER ENFEKSİYONLAR							
TÜBERKÜLOZİS						B	D
a) Pelvis dışı	1	1	1	1	1	1	1
b) Pelvik	1	1	1	1	1	4	3
SİTMA	1	1	1	1	1	1	1
ENDOKRİN BOZUKLUKLAR							
DİABET							
a) Gestasyonel DM hikayesi	1	1	1	1	1	1	1
b) Vasküler bozukluk olmadan							
(i) NIDDM	2	2	2	2	2	1	2
(ii) IDDM	2	2	2	2	2	1	2
c) Nefropati/ Retinopati/ Nöropati	3 / 4	3 / 4	2	3	2	1	2
d) Diğer vasküler hastalıklar ve >20 yıl DM tanısı	3 / 4	3 / 4	2	3	2	1	2

	COC	CIC	POP	DMPA NET-EN	NOR	Cu- IUD	LNG- IUD
B: Başlangıç D: Devam							
TİROİD							
a) Basit guatr	1	1	1	1	1	1	1
b) Hipertiroidi	1	1	1	1	1	1	1
c) Hipotiroidi	1	1	1	1	1	1	1
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI							
VİRAL HEPATİT							
a) Aktif	4	3 / 4	3	3	3	1	3
b) Taşıyıcı	1	1	1	1	1	1	1
SİROZ							
a) Kompanse	3	2	2	2	2	1	2
b) Şiddetli	4	3	3	3	3	1	3
SAFRA KESESİ HASTALIKLARI							
a) Semptomatik							
(i) Kolesistektomi ile tedavi	2	2	2	2	2	1	2
(ii) Medikal tedavi	3	2	2	2	2	1	2
(iii) Hastalık hali	3	2	2	2	2	1	2
b) Semptomsuz	2	2	2	2	2	1	2
KOLESTAZ HİKAYESİ							
a) Gebelikle ilişkili	2	2	1	1	1	1	1
b) KOK kullanımı ile ilişkili	3	2	2	2	2	1	2
KARACİĞER TÜMÖRLERİ							
a) İyi huylu	4	3	3	3	3	1	3
b) Kötü huylu	4	3 / 4	3	3	3	1	3
KAN HASTALIKLARI							
TALASSEMİ	1	1	1	1	1	2	1
ORAK HÜCRELİ ANEMİ	2	2	1	1	1	2	1
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	1	1	1	1	1	2	1

	COC	CIC	POP	DMPA NET-EN	NOR	Cu- IUD	LNG- IUD
İLAÇ ETKİLEŞİMİ							
KARACİĞER ENZİMLERİ İLE ETKİLEŞİME GİREN İLAÇLAR							
a) Antibiyotikler (Rifampisin ve Grisefulvin)	3	3	3	2	3	1	1
b) Antikonvulsanlar (Fenitoin, Primidon, Karbamazepin, Barbitüratlar,)	3	3	3	2	3	1	1
DİĞER ANTİBİYOTİKLER	1	1	1	1	1	1	1

7. GEREÇ VE YÖNTEMLER

7.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Haziran 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran kontraseptif yöntem olarak subdermal implantı tercih eden 41 kadın dahil edildi. Kendilerine implant hakkında bilgi verildi ve yazılı izinleri alındı.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesini Etik Kurulunun 22.05.2004 tarihli kararı ile çalışma başlatıldı. İmplant uygulamadan önceki bazal bulgular ve uygulamanın altıncı ayında görülen menstrüel ve nonmenstrüel değişiklikler (baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, akne, ansiyete, depresyon, dismenore, adet düzensizlikleri), kan basıncındaki, BMI'indeki, ultrasonografik ölçümlerdeki (endometrium kalınlığı, over folikül sayısı ve maksimum folikül çapı) değişiklikleri her hasta için olgu formuna işlendi. Ayrıca uygulama öncesi ve uygulamanın altıncı ayındaki biyokimyasal parametreler (kan şekeri, AST, ALT, LDH, üre, kreatinin, total protein, albümin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, HbA1c), hematolojik parametreler (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre), hemostatik parametreler (PT, PTT, platelet, fibrinojen, protein S, protein C), hormonal parametreler (FSH, LH, östradiol) olgu formuna kaydedildi.

OLGU FORMU

Hastanın adı :

Yaşı :

Evlilik süresi :

G: P: A: Y: D.Ö: Ö.D: D/C:

Öz geçmişi:

Soy geçmişi:

Sigara-alkol:

Kilo: 0-
6-

Boy:

TA: 0-
6-

BMI: 0-
6-

SAT:

AD:

Önceki kontraseptif yöntem: O:C:

RIA:

Prezervatif .

Yok:

SEMPTOMLAR:

Uygulama öncesi

6.ay

Baş ağrısı:

Baş dönmesi:

Bulantı:

Uykusuzluk:

Anksiyete:

Depresyon:

Acne:

Hirsutismus:

Cilt bulguları:

Dismenore:

Ara Kanama:

Yok:

Lekelenme:

<2ped/gün:

>2ped/gün:

mastalji:

AD:

USG:

7.2. İmplant Uygulama Kriterleri

1. 18-40 yaş arası kadınlar,
2. Cinsel yönden aktif kadınlar,
3. Doğurma potansiyeli olanlar,
4. Düzenli adet görenler,
5. Zihinsel ve bedensel sağlık sorunu olmayanlar,
6. Kan basıncı 140/90 mmHg'nın altında olanlar,
7. Sigara içmeyenler veya günde on taneden az içenler,
8. Karaciğer enzim indükleyici ajan kullanmayanlar,
9. Hormonal bir kontraseptif yöntem sonrası uygulamada, önceki yöntemi bıraktıktan sonra aradan en az iki ay geçmiş olanlar,
10. Doğum sonrası uygulamalarda doğumdan sonra en az altı haftalık süre geçmiş olanlar,
11. Adet gören kadınlarda gebelik testi negatif olanlara adet 1-5. günleri arasında olanlar çalışmaya dahil edildi.

7.3. İmplant Yerleştirme İçin Gerekli Donanım

1. İmplant yüklü steril aplikatör,
2. Steril örtü,
3. Steril eldiven,
4. Antiseptik solüsyon,
5. Lokal anestetik ajan,
6. Steril gazlı bez ve kompres,
7. İşaretleme kalemi, implant uygulama esnasında kullanıldı. Adrenalin ampul ise anestetik maddeye karşı gelişebilecek olası anaflaktik şok durumu için enjektöre çekili şekilde hazır bulunduruldu.

7.4. İmplantın Yerleştirilme İşlemi

İmplant (İmplanon, NV Organon, Oss, The Netherlands) steril koşullar altında, dominant olmayan üst kolun iç yüzüne, biceps ve triceps kasları arasında kalan oluğa (sulcus bicipitalis medialis) paralel ve dirsek kıvrımının yaklaşık 6-8 cm yukarısına yerleştirildi. Yerleştirme bölgesi işaretlendikten sonra antiseptik solüsyon ile üç kez silindi. Lokal anestezi ajanı prilokain hidroklorür (Citanest, Astra Zeneca PLC, İngiltere) yerleştirme kanalı boyunca derinin hemen altına olacak şekilde 2 ml uygulandı. Anestezi sağlandıktan sonra implant yüklü steril aplikatör kontrol edilerek işaretli olan yerden doğrudan derinin altına ve mümkün olduğunca yüzeysel olarak uygulandı (İmplant çok derine yerleştirilirse daha sonra çıkartma işlemi zor olabilir). İmplant içeride kalacak şekilde usulüne uygun olarak aplikatör çekildi ve implant palpe edilerek yerleşip yerleşmediği kontrol edildi. Ekimoz oluşma riskini azaltmak amacıyla yerleştirme bölgesi üzerine steril kompres konularak baskı bandajı uygulandı. Hastalara yerleştirme bölgesini 24 saat kuru tutmaları ve sargıyı 24 saat açmamaları tavsiye edildi. Hastalar yerleştirme bölgesinde gelişebilecek olası bir irritasyon durumunda geri gelmesi konusunda bilgilendirildi. Aynı zamanda implant için hazırlanmış bir karta; yerleştirme tarihi, hangi kola uygulandığı ve ne zaman çıkarılması gerektiği not edilerek hastalara verildi.

7.5. Yöntem

İmplant uygulama öncesi ve uygulamanın altıncı ayında da veriler aynı kişi tarafından olgu formuna kaydedildi. Ultrasonografik ölçümlerde Picus PRO (ESAOTE S.p.A- Italy) ultrasonografi cihazı kullanıldı. Serum FSH, LH konsantrasyonları Chemiluminescent Immunometric metoduyla, Immulite 2000 FSH, Immulite 2000 LH kitleri ve kitlere uygun DPC Cirus Inc marka cihazla (Los Angeles, CA, USA); östradiol konsantrasyonu Chemiluminescent Enzyme Immunoassay metoduyla, Immulite 2000 Östradiol kiti ve kite uygun cihazla (DPC Cirus Inc., Los Angeles, CA, USA); Hb A1c (Integro 800 Roche, Mannheim, Germany); biyokimyasal parametreler Moduler 800 cihazı (Roche-Hitachi, Tokyo, Japon) cihaza uygun kitlerle; PT, PTT, Protein S, protein C ve fibrinojen (STA Compact, France) cihazı ve uygun kitlerle; hemogram (Coulter LH 750 Analyzer, USA) cihazıyla çalışıldı.

7.6. Sonuçların Değerlendirilmesi

İmplant uygulamadan önceki bazal bulgular ve uygulamanın altıncı ayındaki bulgular hasta olgu formuna kaydedildi ve değerler karşılaştıırıldı. Çalışma verilerinin bilgisayara girilmesi, oranların hesaplanması ve istatistiksel analizler bilgisayarda SPSS 11.5 paket program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile Paried-Samples T Test kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ kabul edildi (49).

8. BULGULAR

Çalışmaya katılan 41 kadının yaş ortalaması 29.32 ± 4.80 , gravida ortalamaları 3.66 ± 2.45 , parite ortalamaları 3.02 ± 1.94 ve yaşayan çocuk ortalamaları 2.95 ± 1.86 idi.

Uygulama öncesinde hastaların ortalama sistolik kan basıncı 115.37 ± 6.74 mmHg iken uygulamanın altıncı ayında 115.61 ± 7.76 mmHg olarak tespit edildi. Uygulama öncesinde hastaların ortalama diastolik basınç düzeyi 73.66 ± 6.23 mmHg iken uygulamanın altıncı ayında 74.39 ± 6.34 mmHg olarak tespit edildi. Uygulama öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik basınçlar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Kadınların uygulama öncesi ve uygulamanın altıncı ayında BMI hesaplandı. BMI uygulama öncesi ortalama 24.73 ± 3.56 , uygulamanın altıncı ayında ise 25.06 ± 3.48 olarak tesbit edildi. Artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Uygulamaya katılan kadınların %85.40'ı sigara içmiyordu ve hiçbiri alkol kullanmıyordu.

Kadınlara bu yöntemi tercih etmelerinin en önemli sebebi sorulduğunda %80.50'si yöntemi daha güvenilir bulduğunu ifade etti (Tablo 9). Uygulamanın altıncı ayında 41 kadının hiçbirinde gebelik tesbit edilmedi.

Tablo 9: İmplanon tercih sebebi

Tercih sebebi	Hasta sayısı (n:41)	%
Laktasyon	1	2.40
Diğer yöntemlerden memnuniyetsizlik	7	17.10
Güvenilir	33	80.50

Bu yöntemi tercih eden kadınların %48.80'i uygulama öncesinde herhangi bir korunma yöntemi kullanmazken %17.10'i oral kontraseptif, %17.10'i RİA, %14.60 prezervatif, %2.40 enjektabel yöntemleri kullandığını ifade etti (Tablo 10).

Tablo 10: İmplant öncesi korunma yöntemleri

Yöntem	Hasta sayısı(n:41)	%
Korunmuyor	20	48.80
Oral kontraseptif	7	17.10
RIA	7	17.10
Prezervatif	6	14.60
Enjektabl preparat	1	2.40

Hafif şiddette baş ağrısı, uygulama öncesi kadınların %31.70'inde mevcuttu. Uygulamanın altıncı ayında ise bu oran %39.00'a yükseldi , ancak yükseliş istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Uygulama öncesinde kadınların %22.00'sinde baş dönmesi yakınması mevcutken, uygulamanın altıncı ayında bu oran %46,30'a yükseldi. Baş dönmesi şikayetindeki bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Bulantı şikayeti uygulama öncesinde hastaların %4.90'ında mevcutken, uygulamanın altıncı ayında bu oran %29.30'a yükselmiş olup yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Major depresyon, panik bozukluk ve agorafobi gibi psikiyatrik bozukluklar uygulama öncesi kadınların hiçbirinde tesbit edilmezken altıncı ayda hastaların %17.10'unda duygu durum değişiklikleri ortaya çıkmıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Depresyon bulguları yedi olguda ortaya çıkmış olup bunların %71.40'ında semptomlar hafif düzeyde, %28.60'ında ise ilaç kullanmayı gerektirecek düzeydeydi.

Uygulama öncesinde hastaların hiçbirinin akne şikayeti yoktu. Uygulamanın altıncı ayında ise kadınların %26.80'inde ise özellikle yüz ve sırtta olmak üzere hafif şiddette akne şikayeti ortaya çıktı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Gerek uygulama öncesinde gerekse uygulamanın altıncı ayında hastaların hiçbirinde hirsutizm şikayeti tespit edilmedi. Dismenore şikayeti uygulama öncesinde kadınların %41.5'inde mevcuttu. Uygulamanın altıncı ayında ise hastaların %2.40'ı dismenoreden yakınmaktaydı ve şikayetteki bu azalış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Mastalji şikayeti uygulama öncesinde kadınların hiçbirinde yoktu. Uygulamanın altıncı ayında ise hastaların %12.20'sinde hafif düzeyde mastalji şikayeti vardı ve bu

yükseliş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Aşağıdaki tabloda implant uygulama öncesi ve uygulamadan altı ay sonra gözlenen bazı semptomların yüzdesi ve istatistiksel anlamlılık değerleri verilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: İmplanon uygulama öncesi ve uygulamanın altıncı ayında gözlenen bazı semptomlardaki değişiklikler

	Uygulama öncesi (n:41) %	Uygulamanın altıncı ayı (n:41) %	P
Baş ağrısı	31.70	39	0.37
Baş dönmesi	22	46.30	0.00
Bulantı	4.90	29.30	0.00
Depresyon	0	17.10	0.01
Akne	0	26.80	0.00
Dismenore	41.50	2.40	0.00
Mastalji	0	12.20	0.02

Uygulama öncesinde kadınların hepsinin adetleri düzenliydi ve siklus uzunluğu ortalama 28.44 ± 1.87 gün idi. Uygulamanın altıncı ayında 90 günlük referans periyot esas alındığında hastaların %7.30'unun adetleri düzenli iken %34.10'unda amenore, %4.90'ında ender K/L, %7.30'unda sık kanama, %17.10'unda düzensiz kanama, %29.30'unda uzamış K/L şikayeti vardı (Tablo 12).

Tablo 12: İmplanon Uygulamasından Altıncı Ay Sonra Kanama Düzeni*

	Olgu sayısı(n:41)	%
Düzenli	3	7.30
Amenore	14	34.10
Ender K-L	2	4.90
Sık kanamalar	3	7.30
Düzensiz kanama	7	17.10
Uzamış K/L	12	29.30

* RP esas alınmıştır

Çalışmaya dahil edilen tüm kadınların uygulama öncesinde ve uygulamanın altıncı ayında hematolojik, hemostatik parametreleri tablo 13’de verilmiştir. Hematolojik parametrelerde altıncı ayda anlamlı bir fark tespit edilmezken ($p>0.05$) hemostatik parametrelerden protein C’deki azalış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p>0.05$) .

Tablo 13: Hematolojik ve Hemostatik Parametrelerdeki Değişiklikler

	Uygulama Öncesi	Uygulamanın 6. Ayı	P
Hemoglobin (g/dl)	12.91±1.43	12.85±1.14	0.773
Hematokrit (%)	37.98±3.59	37.91±3.09	0.893
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	269.63±61.71	256.29±56.91	0.058
Fibrinojen (mg/dl)	283.29±82.61	296.83±87.00	0.449
Protein S (OD)	0.09±0.05	0.11±0.12	0.298
Protein C (OD/mn)	0.17±0.05	0.14 ±0.03	0.000

Hormonal parametrelerden FSH ve LH serum düzeylerinde uygulamanın 6. ayındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$) E2 düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Hormonal Parametrelerdeki Değişiklikler

	Uygulama Öncesi	Uygulamanın 6. Ayı	P
FSH	5.65±3.28 mIU/ml	5.48±1.86 mIU/ml	0.771
LH	4.27±4.69 mIU/ml	3.40±2.25 mIU/ml	0.282
ESTRADIOL	74.21±84.91 pg/ml	43.05±29.90 pg/ml	0.038

Uygulamanın altıncı ayında diğer biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler tablo 15’de verilmiştir. Altıncı ayda total kolesterol düzeyindeki azalış ve AKŞ düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$).

Tablo 15: Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişiklikler

	Uygulama öncesinde	Uygulamanın altıncı ayında	P
HbA1c (%)	5.42±0.29	5.41±0.36	0.886
Total kolesterol(mg/dl)	171.32±33.57	160.46±31.70	0.005
HDL (mg/dl)	57.78±15.02	56.02±13.71	0.332
LDL (mg/dl)	91.50±30.55	85.19±27.40	0.096
VLDL (mg/dl)	19.98±8.60	19.00±8.17	0.408
TG (mg/dl)	97.34±43.43	93.95±41.39	0.588
AKŞ (mg/dl)	87.10±10.16	90.10±9.18	0.048

Kadınların uygulama öncesi ve uygulamanın altıncı ayında ultrasonografi ile bilateral toplam over folikül sayıları ve maksimum over folikül çapı tesbit edildi. Uygulama öncesinde hastaların maksimum folikül çapı 2.78±2.55 mm iken uygulamanın altıncı ayında 5.24±2.91 mm olarak tespit edildi. Uygulama öncesinde folikül sayısı 6.27±5.65 adet iken uygulamanın altıncı ayında 10.44±7.11 adet olarak tespit edildi. Maksimum folikül çapı ve folikül sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001).

Cilt altı implantı uygulanan kadınların uygulama öncesi ve uygulamanın altıncı ayında USG ile endometrium kalınlıkları ölçülmüş olup ortalama kalınlık sırasıyla 6.30±1.15 mm, 4.20±0.85 mm olarak tesbit edildi. Endometrium kalınlığındaki bu azalış istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.005), (Tablo 16).

Tablo 16:Uygulama öncesi ve altıncı ayda endometrium kalınlığı (mm)

	Hasta sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma
Uygulama öncesi	41	4.70	10.00	6.30	1.15
Uygulamanın altıncı ayı	41	3.00	8.00	4.20	0.85

Uygulamanın altıncı ayından sonra 8 hasta (%19,50) implantı çıkarttırmak için başvurdu. Sekiz hastanın altısı (%75) düzensiz kanama nedeniyle, bir hasta (%12,50) antidepresan ilaç kullanmasını gerektirecek düzeyde depresif şikayetlerinin ortaya çıkması nedeniyle, bir hasta ise kilo alma şikayeti nedeniyle implantı çıkarttırdı.

9.TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde hızlı nüfus artışının en önemli unsuru aşırı doğurganlıktır. Aşırı doğurganlık riskli gebeliklerin artmasını da beraberinde getirmektedir. Riskli gebeliklerin sık görülmesi ise anne ve çocuk sağlığını olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerdendir. Etkili aile planlaması yöntemlerinin uygulanması bu sorunun günümüzdeki çözüm yoludur (41).

1960'lı yıllardan itibaren artık Türkiye'de hızlı nüfus artışı ve bunun yarattığı ve yaratacağı sonuçlar tartışılmaya başlanmış; 1965 yılında kabul edilen 557 sayılı yasa ile aile planlaması ile ilgili toplumun bilgilendirilmesi ve eğitimi, geriye dönebilen kontraseptif yöntemlerin uygulanması ve kullanılması serbest bırakılmıştır (1).

Türkiye'de 2003 yılı çalışmalarında kaba doğum hızı ülke genelinde binde 19.7, kentlerde binde 19, kırsal yerleşim alanlarında ise binde 21.1'dir. Toplam doğurganlık hızı, yani üreme dönemi boyunca bir kadına düşen canlı doğum sayısını ifade eder ve 2.2'dir. Bu sayı kentsel bölgelerde 2.06, kırsal bölgelerde 2.65, Batı Anadolu'da 1.88, Doğu Anadolu'da ise 3.65'dir. HÜNEE (Hacetepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü)'nin Nüfus ve Sağlık Araştırması'na göre 1978 yılında 4.33 olan toplam doğurganlık hızının 2003 yılında 2.23'e düşmesi olumlu bir gelişme olmakla beraber, bölgeler arası farkın büyüklüğü dikkat çekicidir (3).

Tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de anne ölümlerinin oluşmasında medikal nedenleri ağırlaştıran faktörlerin başında aşırı doğurganlık gelmektedir. Başarılı bir aile planlaması hizmeti verilebilirse, mevcut anne ve bebek ölümlerinin en az üçte birinin önlenebileceği unutulmamalıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü aile planlaması ve üreme sağlığı hizmetlerinin, istenmeyen ve yüksek riskli gebeliklerin sayısının azaltarak binlerce ölümü ve sakat bırakan hastalıkları engellediğini belirtmiştir.

Aile planlaması hizmetlerinin iyileştirilmesi için; kadının statüsünün yükseltilmesinden başlayarak, sektörler arası işbirliğinin artırılması, postpartum, postabortal aile planlaması hizmetlerinin yaygınlaştırılması, ülkede mevcut olan modern aile planlaması yöntemi çeşidinin arttırılması, toplumun bilgilendirilmesi gerekmektedir. Kadının toplum içinde statüsü yükseltilmek isteniyorsa, öncelikle doğurganlık döngüsünün kırılması zorunludur (50,51).

Aşırı doğurganlık ile ilgili yapılan çalışmalara göre maternal ve fetal mortalite ve morbidite yüksek riskli gebelikler olarak belirtilen durumlarda artış göstermektedir. Yüksek riskli gebelik kavramı; 18 yaşın altında, 35 yaşın üstünde, dört doğumdan fazla ve iki yıldan sık aralıklarla yapılan doğumları kapsamaktadır (52). Yüksek riskli gebelik İmplanon uyguladığımız ve çalışmanın yürütüldüğü Doğu Anadolu Bölgesi'nde önemli bir sağlık sorunudur. Doğurganlık hızının yüksek olduğu (3.65) bu bölgede kontraseptif amaçlı İmplanonu seçmemizdeki amaç kadınlara alternatif bir korunma yöntemi sunmaktır. Ayrıca yöntemin uzun etkili olması, koruyuculuğunun yüksek olması, yan etkilerinin az olması, uygulama ve çıkarılmasının kolay olması, istenildiğinde fertilitenin hızlı geri dönmesi, haplar gibi hatırlama gerektirmemesi İmplanonun önemli avantajlarıdır.

İmplanonun kontraseptif etkisinin gücü, tüm öncü ve destekleyici çalışmalarda rapor edilen gebelik sayısına bağlanmıştır. Toplam kullanım süresi 53,530 siklus (4103 kadın/yıl) olan İmplant kullanıcıları arasında hiç hamilelik gözlenmemiş ve benzer çalışmalarda da aynı sonuç alınmıştır. Bu nedenle İmplanonun 0.0 Pearl indeksine sahip olan oldukça etkin bir kontraseptif yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (23,26,53). Ancak 2004 yılında Woolrych ve Hill tarafından yürütülen bir çalışmada İmplanon uygulanan 204,486 kadının 218'inde üç yıl içinde istenmeyen gebelik rapor edilmiştir. Bunların beş tanesi ektopik gebeliktir. 218 gebelik olgusunun 45'inde yetersiz veri nedeniyle gebelik sebebi bulunamamış; 45 olguda gebeliğin İmplanonun uygulanmasından önce başladığı, 84 olguda gebelik İmplanon yerleştirilmesindeki başarısızlıktan kaynaklandığı; üç olguda gebelik İmplanonun yerleştirildikten sonra atılmasına bağlı olarak geliştiği, sekiz olguda ise hepatik enzim indüksiyonu ile metabolize edilen ilaçların kullanılmasına bağlı olarak istenmeyen gebeliklerin geliştiği rapor edilmiştir. Geri kalan 13 olguda ise gebelik diğer nedenler ekarte edildikten sonra ürün ya da metod hatası olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda %0.01 gebelik oranı bulunmuş olup ancak implantın hastada ne kadar kaldığına dair veriler yeterli olmadığı için Pearl İndeksi hesaplanamamıştır. Avustralya'da yürütülen bu çalışma sonucunda İmplanon uygulanan hastalarda istenmeyen gebeliklerin önüne geçmek için detaylı uygulama klavuzu oluşturulması ve uygulayacak hekimlerin bu doğrultuda eğitilmesi konusu gündeme gelmiştir. Aynı çalışmada uygulama sonrası implantın cilt altında hem doktor hem de hasta tarafından palpasyonunun önemi vurgulanmaktadır (54). Bizim çalışmamızda İmplanon uygulanan her hastanın anamnezi uygulama öncesi detaylı

bir şekilde alındı. Kullandığı ilaç olup olmadığı, önceki korunma yöntemi, en son korunmasız ilişki zamanı ve kanda gebelik testi yapıp gebelik ekarte edildikten sonra adet 1-3. günleri arasında implant daha önce eğitim programlarına katılan doktor tarafından uygulandı. Uygulama öncesi aplikatör içinde implant olduğu test edildi ve uygulama sonrası implant cilt altında doktor ve hasta tarafından palpe edildi. İmplanon uyguladığımız 41 kadının hiç birinde uygulamanın altıncı ayında gebelik tespit etmedik.

Urbancsek'in 1989-1997 yılları arasında 13 farklı klinikte, İmplanonun nonmenstrüel beklenmeyen etkilerinin araştırıldığı çalışmaların toplu bir analizini sunduğu makalesinde tüm İmplanon kullanıcılarının %20'sinde başlangıca göre vücut ağırlığında %10'dan fazla artış olduğu bulunmuştur . Ancak bunun sadece %6,6'sının ilaçla ilgili bir yan etki olduğu bildirilmiştir (32). Booranabunyat ve Taneepanichskul'un İmplanon uygulanan 51 kadın üzerinde yaptığı çalışmada altı ay sonunda BMI'nde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (55). Funk ve arkadaşlarının 330 hastalık çalışma grubunda da BMI'nde iki yılda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (56). İmplanon uyguladığımız kadınların uygulamanın altıncı ayındaki BMI'deki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mäkäräinen ve arkadaşlarının İmplanon kullanımı süresince over fonksiyonlarını araştırdığı çalışmada uygulama süresince östradiol düzeyinde yükselme olduğu bu yükselmenin de folikül gelişimi ile uyumlu olduğu sonucunu ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca hiçbir olguda sürekli yüksek ya da sürekli düşük östradiol düzeyi tesbit edilmemiştir (57). İmplanonun tanıtıldığı ürün monografında ise serum östradiol düzeylerinin, implantın yerleştirilmesinden sonraki ilk dört haftada belirgin ölçüde düşüş gösterip, implantın yerleştirmeden altı ay sonra giderek yükselmeye başladığı belirtilmektedir (2). Bizim çalışmamızda uygulamanın altıncı ayında bakılan serum östradiol düzeyleri uygulama öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Meckstroth ve arkadaşları makalelerinde progestin içeren implantların ovulasyonu inhibe ettiklerinden dolayı ektopik gebeliği önledikleri , her 1000 kadın yılı için 2.6 olan ektopik gebeliğin Norplant kullanıcılarında 0.28-1.3 düzeyinde olduğu belirtilmektedir. Aynı makalede İmplanonun ektopik gebeliğe karşı koruyuculuğunun daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (19). İmplanon uyguladığımız hastaların hiçbirinde ektopik gebelik durumuyla karşılaşmadık.

Urbancsek tarafından İmplanonun nonmenstrüel etkilerinin yayınlandığı makalede sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki değişikliklerin klinik olarak önemli bulunmadığı belirtilmiş, 1710 İmplanon kullanıcısının sadece %0.4'ünde sistolik basınçta, %0.7'sinde diastolik basınçta yükselme tespit edilmiştir (32). Çalışmamızda sistolik ve diastolik basınçta uygulama öncesine göre uygulamanın 6. ayında anlamlı fark tespit etmedik.

Meckstroth ve arkadaşlarının yayınladığı 13 makalenin analizinin yer aldığı yayında da İmplanon kullanıcılarında toplam kanama günleri sayısında azalma izlendiği ancak daha fazla değişken kanama paterni ile karşılaşıldığı ve amenorenin daha fazla izlendiği belirtilmiştir (19). Meckstroth ve arkadaşları düzensiz kanamaların patofizyolojisinin net anlaşılamadığını belirtmekte ve implant kullanıcılarında anlamlı bir hiperplastik endometrial değişiklik gösterilmemiştir. Kanama sekretuar endometriumdan ziyade ince veya proliferatif endometrium ile korelasyon göstermektedir. İmplanon öncesi 9.7 mm olan endometrium kalınlığı uygulamanın 12. ayında 3.6 mm olarak ölçülmüştür (19). Çalışmamızda uygulama öncesinde kadınların hepsinin adetleri düzenliydi ve siklus uzunluğu 28.44 ± 1.87 gün idi. Kanama paterninin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise amenore ve nadir kanama daha fazla rapor edilmiştir (57). Uygulamanın altıncı ayında 90 günlük referans periyot esas alındığında hastaların %7.3'ünün adetleri düzenli iken %34.1 hastada amenore ve %29.3'ünde uzamış K/L şikayeti vardı. Çalışmamızda da endometrium kalınlığında altıncı ay sonunda anlamlı bir incelme izlendi. Uygulama öncesi ortalama 6,3 mm olan kalınlık altıncı ayın sonunda 4.2 mm'ye düşmüştür.

İmplanon kullanan kadınlarda, OKS kullanıcılarıyla benzer oranda, %8.5'inde baş ağrısı şikayeti rapor edilmiştir ve baş ağrısı şikayeti progesteron düzeyinin en yüksek olduğu 1-2 yıl içinde pik yapmıştır (19). Aznar ve arkadaşlarının yayınladığı makalede tüm hormonal kontraseptiflerin kullanımı sırasında baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi şeklinde yan etkiler bildirildiği bununla birlikte, bu yan etkilerin plasebo kullanımı sırasında da aynı sıklıkta izlendiği ve aynı zamanda da üreme çağındaki kadınlarda yaygın, spontan semptomlar olmaları nedeniyle, sıklıkla ilaçla bağlantılı semptomlar olmadığı belirtilmiştir (2). Baş ağrısı şikayetinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da altı aylık sürede bir artış izlendi. Bulantı ve baş dönmesi şikayetlerindeki ilk altı ay içindeki artış anlamlıydı.

Funk ve arkadaşları 315 implant kullanıcısının uygulama öncesi %59 olan dismenore şikayetinin uygulamanın ikinci yılında %21'e düştüğünü rapor etmiştir. 151 kadında (%48) dismenorenin azaldığı, 139 kadında (%44) şikayette değişiklik olmadığı, 25

kadında (%8) ise dismenore şikayetinin arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada dismenore şikayeti olan 187 kadının 151'inde (%81) dismenore şikayeti azalmış, 26'sında şikayette değişiklik olmamış ve 10'unda (%5) dismenore şikayetinde artış olmuştur (56). Dismenore şikayeti çalışmamızda uygulama öncesi % 41.5 iken uygulamanın altıncı ayında %2.4 düzeyine düştü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı.

İmplanonun nonmenstrüel etkilerinin toplu analizinin sunulduğu yayında uygulama öncesi hastaların %24'ünde, çıkarılma aşamasındaki kadınların %21'inde akne bildirilmiştir. 184 kadının 108'inde çalışma öncesi akne mevcut olup bunun 18'inde (%10) tedavi esnasında şikayet daha da artış göstermiştir (32). Funk ve arkadaşları 315 implant kullanıcısının uygulama öncesi %26.7 olan akne şikayetinin çıkarılma aşamasında %23.8 olduğunu bildirmişlerdir. Şikayet 51 olguda (%16) artış gösterirken 221 olguda (%70) değişiklik izlenmemiş ve 43 olguda (%14) ise azalma göstermiştir. Akne şikayeti olan 84 olgunun 51'inde (%61) şikayet azalmış, 26'sında (%31) şikayette değişiklik olmamış ve 7'sinde (%8) şikayette artış olmuştur (56). Akne şikayeti çalışmaya dahil edilen kadınlarda uygulama öncesi olmayıp uygulamanın altıncı ayında %26.8'inde ortaya çıktı.

Çalışmalarda implant kullanıcılarında major depresyon, panik bozukluk ve agorafobi gibi psikiyatrik bozukluklar rapor edilmiştir. Adelosanların %33 kadarında, yetişkinlerin ise %17'sinde duygu durum değişikliği rapor edilmiştir. Bu değişiklikler İmplanon kullanıcılarının %1'inde implantı çıkartma endikasyonu olmuştur (19). Çalışmamızda uygulamanın altıncı ayında hastaların %17'sinde duygu durum değişikliği ortaya çıktı. Bu hastaların da %28.6'sına antidepresan tedavi başlandı.

İmplanon kullanıcılarına ait tüm verilere ilişkin birleştirilmiş bir analizde hemoglobin konsantrasyonlarında hafif bir artış olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç implant kullanıcılarında kan kaybının azalması ile ilişkilendirilmiştir (2). Hematolojik parametrelerden hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki değişiklikler çalışmamızın altıncı ayında anlamsızdı.

Egberg ve arkadaşları sadece progesteron içeren implant kontraseptiflerin hemostatik parametreler üzerine etkisinin önemsizmeyecek kadar az olduğunu bundan dolayı özellikle venöz tromboemboli riski yüksek olan 35 yaş üzeri sigara içen kadınlarda sadece progestin içeren implantların iyi bir alternatif olduğu bildirmiştir (35). İmplanon uyguladığımız hastaların platelet, PT ve PTT değerlerinde altıncı ay sonunda anlamlı bir değişiklik saptamadık.

İmplantın lipid metabolizması üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada implant kullanıcılarında herhangi bir anda ölçülen total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinin klinik olarak anlamlı olmadığı, HDL/total kolesterol ve HDL/LDL oranlarının implant sistem kullanıcılarında neredeyse değişmeden kaldığı tespit edilmiştir (58).

Mäkäräinen ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada altı kadın (%37.5) düzensiz kanamalar nedeniyle implantı çıkartmıştır (57). Meckstroth ve arkadaşlarının yayınladığı makalede ise duygu durum değişiklikleri İmplanon kullanıcılarının %1'inde implantı çıkartma endikasyonu olmuştur (19). Biswas ve arkadaşlarının yürüttüğü diğer bir çalışmada ise İmplanon kullanan üç kişi yöntemi terk etmiştir. Bunlardan biri nonmenstrüel yan etkileri nedeniyle, diğeri libido değişiklikleri nedeniyle, üçü ise ülke dışına göç ettiği için yöntemi kullanmayı bırakmıştır (59). İmplanon uygulanan 41 kadından 8'i (%19,50) uygulamanın altıncı ayından sonra implantı çıkarttırmak için kliniğimize başvurdu. Kadınların altı tanesi adet düzensizliği nedeniyle (14.6), bir hasta (%2.4) antidepresan tedavi başlanması nedeniyle, bir hasta ise kilo alma şikayetiyle (%2.4) yöntemi terk etti.

10. SONUÇ:

1. İmplanon sistolik ve diastolik kan basıncı üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı.
2. İmplanonun BMI üzerine anlamlı bir etkisi izlenmedi.
3. İmplanon uygulana kadınlarda hirsutizm izlenmedi.
4. İmplanonun AKŞ artırıp total kolesterolü anlamlı olarak azaltıcı etkisi izlenirken diğer biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisi anlamsızdı.
5. Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlarda İmplanon uygulama öncesinde ve uygulamanın altıncı ayında hematolojik, hemostatik parametreler üzerine anlamlı bir etki izlenmedi.
6. İmplanon uygulanan kadınlarda dismenore şikayetinde anlamlı bir azalma izlendi.
7. Baş ağrısı şikayetinde implanon kullanıcılarında anlamlı bir artış izlenmezken baş dönmesi ve bulantı şikayetindeki artış anlamlı bulundu.
8. İmplanon uygulanan kadınlarda 6. ayda duygu durum değişikliklerinde anlamlı bir artış ortaya çıktı.
9. İmplanon uygulana kadınlarda özellikle yüz ve sırtta olmak üzere hafif şiddette ancak anlamlı olarak artan akne şikayeti ortaya çıktı.
10. Uygulamanın altıncı ayında ortaya çıkan mastalji şikaye anlamlı bulundu.
11. Ultrasonografik takiplerde İmplanonun maksimum folikül sayısını ve folikül çapını anlamlı olarak artırdığı, endometrium kalınlığını ise anlamlı olarak azalttığı izlendi.
12. Çalışmanın altıncı ayında İmplanonun FSH ve LH üzerine etkisi yokken estradiolde anlamlı bir azalış izlendi.
13. Yüksek hasta memnuniyetine rağmen kullanımı sırasında ortaya çıkan adet düzensizliği bölge kadınları tarafından yöntemin en sık terk edilme sebebi olarak karşımıza çıktı. Ancak yöntemin uzun etkili olması, koruyuculuğunun yüksek olması, yan etkilerinin tolere edilebilir olması, uygulaması ve çıkarılmasının kolay olması, istenildiğinde fertilitenin hızla geri dönmesi, haplar gibi hatırlanma gerektirmemesi gibi avantajlara sahip olması nedeniyle İmplanon doğurganlık hızının yüksek olduğu bu bölgede alternatif bir aile planlaması yöntemi olarak sunulacaktır.

11. KAYNAKLAR

1. Özvarış ŞB.: Türkiye’de Aile Planlamasının Durumu, Kadınlarda Kontrasepsiyon için Hassas Hedefler, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 7-17, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
2. Erdiñ AS.: Aile Planlaması ve Kontraseptif Yöntemler, Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Ed. Beksaç MS., Demir N., Koç A., Yüksel A., 1. Baskı, 1549-1584, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
3. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, Ankara, Türkiye.
4. Stanford D.: Contraseptive Technology. Journal of Obstetrics and Gynecology Library of The National Medical Society December 2000
5. Özvarış ŞB.: Hormonal Kontraseptifler, Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp Perinatoloji, Ed. Beksaç MS., Demir N., Koç A., Yüksel A., 1. Baskı, 1585-1591, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
6. Hatcher RA., Kowal D., Guest F., Trussell J., Stewart GK., Bowen S., Cates W.: Kombine oral kontraseptifler, Kontraseptif yöntemler, uluslar arası basım; 268-310, 1990
7. Sangi-Haghpeykar H., Poindexter AN.: Epidemiology of endometriosis among parous women. Obstet Gynecol 85:983-992, 1995
8. Parazzini F., Ferraroni M., Bocciolone L., Tozzi L., Rubessa S., La Vecchia C: Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. Contraception 49:47-55, 1994
9. Solomon CG: The epidemiology of polycystic ovary syndrom: Prevalans and associated disease risks. Endocrinol Metab Clin Norh Am 28:247-263, 1999
10. Jensen JT., Sperof L: Health benefist of oral contraceptives. Obstet Gynecol Clin North Am . 2000 Dec;27(4):705-21.
11. Narod SA., Risch H., Moslehi R., Dorum A., Neuhausen S., Olsson H., Provencher D., Radice P., Evans G., Bishop S., Burent JR., Ponder BA.: Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. N Engl J Med 339:424-428, 1998

12. Gross TP., Schlesselman JJ: The estimated effect of oral contraceptives use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 83:419,1994
13. Franceschi S., La Vecchia C.: Oral contraceptive and colorectal tumors: A review of epidemiologic studies. *Contraception* 58:335-343, 1998
14. Ross RK., Pike MC., Vessey MP.: Risk factors for uterine fibroids: Reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ (Clin Res Ed)* 293(6543):359-362, 1986
15. Chiafforino F., Parazzini F., La Vecchia C.: Use of oral contraceptives and uterine fibroids. Results from a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 106:857-860,1999
16. Aktün H.: Oral Kontraseptifler, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 135-154,Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001;1
17. Yapar EG.: Enjekte Edilen Kontraseptifler, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 257-265, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001;1
18. Doğan MM.: Norplant Sistem, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 287-298, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001;1
19. Meckstroth KR., Darney PD.: Implant Contraception. *Semin Reprod Med*;19:339-54, 2001
20. Yeni İmplant Sistemi Ürün Monografi. N.V. Organon, 2000
21. Olsson SE., Odland V., Johansson E.: Clinical results with subcutaneous implants containing 3-ketodesogestrel. *Contraception*;40: 1-11,1990
22. Huber J.: Pharmacokinetics of Implanon: an integrated analysis. *Contraception*; 58:85-90,1998
23. Wenzl R., Beek A., Schnabel P., Huber J.: Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon, *Contraception*;58:283-288,1998
24. Glasier A.: Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation, rates, return of fertility, and outcome of pregnancies, *Contraception*;65:29-37, 2002
25. Davies GC., Ferning LX., Newton JR., Van Beek A., Coelingh-Bennink HJ.: Release Characteristic, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception*;47:251-261, 1993
26. Croxatto HB., Mäkräinen L.: The pharmacodynamics and efficacy of Implanon, *Contraception*;58:91-97,1998
27. Diczfalussy E., Mode of action of contraceptive drugs, *Am J Obstet Gynecol*;100:136-163,1968

28. Belsey EM., Machin D., d’Arcangues C.: The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. *Contraception*;34:253-260, 1986
29. Affandi B.: An integrate analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception*;58:99-107, 1998
30. Belsey EM., Farley TMM.: The analysis of vaginal bleeding patterns: a review. *Contraception*;38:129-156, 1988
31. Belsey EM., Pinol AP. Menstrüel Bleeding Pattterns in Untreated Women Task Force on Long Acting Systemic Agent for Fertility Regulation. *Contraception*;55:57-65,1997
32. Urbancsek J.: An integrated analysis of nonmenstruel adverse events with Implanon, *Contraception*;58:109-115,1998
33. Dorflinger LJ.: Metabolic effect of implantabl steroid contraceptives for women: A review. *Contraception*;65:47-62,2002
34. Beerthuizen R., Van Beek A., Massai R., Mäkäräinen L,. Hout J., Bennink HC.: Bone mineral density during long-term use of the progestagen implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Humam Reproduction* 2000;15:118-122
35. Egberg N., Van Beek A., Gunnervik C., Hulkko S., Hirvonen E., Larson-Cohn U., Bennink HC.: Effect on the hemostatic system and liver function in relation to Implanon and Norplant. A prospective randomized trial. *Contraception*;58:93-98, 1998
36. Yapar EG.: Rahim içi araçlar, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 267-285, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
37. Sivin I.: Dose and age dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol*;78:291-298,1991
38. Odilind V.: Modern intrauterine devices. *Ballier’s Clin Obstet Gynaecol*;10:55-67, 1996
39. Danışman N.: Barrier kontrasepsiyon, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 237-255, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
40. Richardson A., Lyon JB.: The effect of condom use on squamous cell cervical intraepithelial neoplasma, *Am. J Obst and Gynecol*;140:909-913, 1981

41. Batioğlu S.: Kadında cerrahi sterilizasyon, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 77-102, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
42. Pati S., Cullins V.: Female sterilization, Obstet Gynecol Clin Nort Am.;27(4):859-99,2000
43. Oral H.: Mini laparotomi, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 103-111, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
44. Germiyanoglu C., Yaman İ.: Vazektomi, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 61-75, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
45. Möröy P.: Postkoital kontrasepsiyon, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 187-196, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
46. Turan C.: Doğal aile planlaması, Günümüzde Kontrasepsiyon, Gökmen O., Çiçek N., 1. Baskı, 123-134, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
47. Improving acces to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for cotraceptive use, second ed., Reproductive Healt and Research, World Healt Organization, 2000
48. Selected practice recommendations for contraceptive use. Reproductive healt and research, family and community healt. World Healt Organization, 2002
49. Akgül A.: Tıbbi araştırmalarda istatistiksel analiz teknikleri, 2. baskı, Ankara; 187-227,2003
50. Reich J.: The international conferance on better health for women and children through family planning. İnternational Fam Plan Perspect, 1987;13(3):86-89
51. Hatcher RA., Kowal D., Guest F., Trussell J., Stewart GK., Bowen S., Cates W.: Nüfus ve aile planlaması, Kontraseptif yöntemler, uluslar arası basım; 25-56,1990
52. Özcebe H., Aslan D.: Aşırı doğurganlık, kadın ve çocuk sağlığı , Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Ed. Beksaç MS, Demir N, Koç A,Yüksel A, 1. Baskı,1540-1547 , Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
53. Bennink HC.: Presantation of clinical data on Implanon. Contraception; 58:75-77,1998
54. Woolrych MH., Hill R.: Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia, Contraception;71:306-308,2005

55. Booranabunyat S., Taneepanichskul S.: Implanon use in Thai women above the age of 35 years. *Contraception*;69:489-491,2004
56. Funk S., Miller MM., Mishell DR Jr., Archer DF., Poindexter A., Schmidt J., Zampagilione E.: The Implanon US study group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*;71(5):319-326,2005
57. Mäkräinen L., Van Beek A., Tuomivaara L., Asplund B., Coelingh Bennink H.: Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*; 69(4):714-21,1998
58. Castelli WP., Abbott RD., Mc Namara PM.: Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*;67:730-4,1983
59. Biswas A., Biswas S., Viegas OAC.: Effect of etonogestrel subdermal contraceptive implant (Implanon) on liver function test- a randomized comparative study with Norplant implants. *Contraception* 70:379-382,2004

12. ÖZGEÇMİŞ:

1968 yılında Trabzon'un Araklı ilçesinde doğdum. İlkokulu İstanbul Hoca İshak Efendi İlkokulu'nda, ortaokulu Hasköy Lisesi'nde ve lise öğrenimimi de Pertevniyal Lisesi'nde tamamladım. 1986 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. Mezuniyet sonrası Trabzon'un Akçaabat ilçesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Eylül 2000 Tıpta Uzmanlık Sınavında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında ihtisası kazandın ve Mayıs 2001 yılında uzmanlık eğitimime başladım. Halen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmatayım.