

Oral Kontraseptif Kullanımında Uzun Dönem Sağlık Sorunları Long-Term Health Problems In The Use Of Oral Contraceptives

Dr. Canan IŞIKLAR, Doç. Dr. Nilgün ÖZÇAKAR
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Oral kontraseptifler, tüm dünyada en sık kullanılan kontraseptif yöntemlerden biridir. Ülkemizde bilinirliği yüksek olmakla beraber kullanım sıklığı diğer modern kontraseptif yöntemlere göre düşüktür. En sık östrojen ve progesteron içeren kombine preparatlar kullanılmaktadır. Kontraseptif etkilerini ovulasyonun inhibisyonu ile gösterirler ve menstruasyonu düzenleyerek kanama miktarını azaltırlar. En sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı, kilo değişiklikleri ve ruhsal durum değişiklikleridir. Oral kontraseptiflerin görme sorunları, göz dibi ve retinal vasküler değişiklikler gibi pek çok göz patolojisine yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca diş etlerinde enflamasyon ve hiperplaziye yol açabilmektedirler.

Oral kontraseptif kullananlarda koroner arter hastalığı ve venöz tromboembolizm riski artmaktadır. Bazı koagülasyon faktörlerini kodlayan genlerde mutasyon söz konusu olduğunda venöz tromboembolizm riski çok daha yüksektir.

Yapılan çalışmalarda; oral kontraseptif

Summary

The oral contraceptives are one of the most commonly used contraceptive methods in the World. Although the knowledge about the OCs is high, the utilization rate of oral contraceptives in our country is lower than the other methods. Their combined forms are most commonly used. They perform the main contraceptive effect by inhibiting ovulation and reduce blood loss by regulating menstruation. The most common side effects are nausea, headaches, mood changes and weight changes. Nevertheless, oral contraceptives cause many eye diseases and also inflammation and hyperplasia in gums.

The risk of coronary artery disease and venous thromboembolism is increased during oral contraceptive use. When some mutations occur in the gene coding for coagulation factors, the risk of venous thromboembolism is much higher.

As a result of the studies on oral contraceptive use; despite the risks of endometrial cancer, ovarian cancer and colorectal cancer decrease, the risks of desmoid tu-

kullanımı ile endometrium kanseri, over kanseri ve kolorektal kanser risklerinde azalma saptanırken, desmoid tümör ve kutanöz melanoma riskinde artma olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte oral kontraseptif kullananlarda, aile öyküsü olsa bile meme kanseri riskinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Oral kontraseptif kullananlara, yöntem başlamadan önce ve kullanım süresince danışmanlık hizmeti sunulmalı, hasta-hekim görüşmelerinde de oral kontraseptif kullanımı mutlaka sorgulanmalı ve ilacın sistemik olası etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Oral kontraseptif, yan etki, premenstruel sendrom, tromboemboli, over kanseri

mors and cutaneous melanoma are increased. However, even if women have family history, it was not detected any change in the breast cancer risk. Oral contraceptive users should be provided counseling services before using and while using the oral contraceptive pills. Oral contraceptive use always be questioned during the doctor-patient interview and the possible systemic effects of the drug must be taken into consideration.

Key words: Oral contraceptives, side effects, premenstrual syndrome, thromboembolism, ovarian cancer

Giriş

İstenmeyen gebeliklerin önlenmesinde kondom, rahim içi araç ve oral kontraseptifler en sık kullanılan geri dönüşümlü kontraseptif yöntemlerdir. Oral kontraseptifler gelişmiş ülkelerde çok tercih edilmelerine rağmen, ülkemizde bilinirliği yüksek olmakla beraber kullanım oranı diğer modern kontraseptif yöntemlere göre düşük, ilk yıl bırakılma oranları yüksektir. Hormonal oral kontraseptiflerin ülkemizde modern yöntemler arasında kullanım sıklığı rahim içi araç, kondom, tüp ligasyonundan sonra, %5.3¹ le dördüncü sırada yer almaktadır.^{1,2} En sık kullanılan oral kontraseptif formları, östrojen ve progesteron kombinasyonlarıdır.^{3,4} Kombine oral kontraseptifler etkilerini, ovulasyonun inhibisyonu ile göstermektedir. İçerdikleri östrojen follikül gelişimini baskılamakta, progesteron luteinizan hormonun etkisini engeller, böylece ovulasyonun gerçekleşmesi önlenir. Ayrıca, içerdikleri progesteron endometriyal glandlarda atrofiye neden olur, servikal mukusu kalınlaştırarak servikal kanaldan sperm geçişine engel olur, tubal peristaltizmi azaltır ve ovumun implantasyonunu önler.^{3,4}

Progesteron içeriği olarak, birinci jenerasyon oral kontraseptiflerde noretindron, ikinci jenerasyon olanlarda levonorgestrel ve üçüncü jenerasyondakilerde ise gestoden, desogestrel veya norgestrel bulunmaktadır. Ağızdan alındığında doğal estrojenler etkisiz olduklarından, kombine oral kontraseptiflerin tümü sentetik bir bileşik olan etinilestradiol içerirler. Yan etkiler açısından daha tolere edilebilir olmaları nedeniyle 30-35 mikrogram etinilestradiol içeren formlar tercih edilmektedir.^{3,4} Multifazik oral kontraseptiflerin monofazik olanlara herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir. Klinik pratikte genellikle 21 tablet içeren monofazik preparatlar kullanılmaktadır, bu ilaçların kullanımının ardından yedi gün ara verilmektedir. Fakat bazı kadınlarda bu yedi gün içinde ovulasyon meydana gelebilir. Bu nedenle, düzenli kombine oral kontraseptif kullandığı halde hamile kalan kadınlarda bu durum akla gelmelidir.

Kombine oral kontraseptif ilaçlar menstrüel siklusu düzenler, endometriyumu korur ve androjen düzeyini azaltırlar.⁵ Oral kontraseptifler menstruasyonu düzenledikleri için, düzensiz siklusları olan ve bu dönemde

aşırı kanama öyküsü olanlarda özellikle tercih edilirler. Gebelikte, doğum sonrası 6 haftadan önce, 35 yaş ve üzerinde olup günde 15 ve üzerinde sigara içenlerde, arteriyel kardiyovasküler hastalık açısından çoklu risk faktörü olan kişilerde, sistolik kan basıncı >160 ya da diyastolik kan basıncı >100 mm Hg olan ve/ya da damar hastalığının eşlik ettiği hipertansiflerde, derin ven trombozu olan ya da geçirmiş olan kişilerde, uzun süre hareketsiz kalmayı gerektiren büyük ameliyatlarda, bilinen trombojenik mutasyonlarda, iskemik kalp hastalığı ve inmede, komplike kapak hastalığı olan kişilerde, Sistemik Lupus Eritematosus hastalığı olup da antifosfolipid antikorların pozitif olması ya da bilinmemesi durumunda, yaşı ne olursa olsun auralı migreni olanlarda, meme kanserinde, 20 yıldan fazla diyabeti olup da komplikasyonu olanlarda, akut hepatitte, dekompanse sirozda, hepatoselüler adenoma ve karaciğerin maliyn tümörlerinde kullanılmamalıdır.^{4,6} Bunların haricinde diyabetiklerde, sigara içenlerde, obesite, migren veya depresyonu olanlarda, ayrıca emziren annelerde bebek altı aylıktan küçükse tercih edilmezler.⁴

En sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı, kilo değişiklikleri ve ruhsal durum değişiklikleridir. Bu tür yan etkiler altı ay içerisinde geçmezse yöntemi değiştirmek uygundur.⁴

Bazı ilaçlar, kombine oral kontraseptifler ile etkileşerek onların etkinliklerini azaltırlar. Bunların arasında fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin ve rifampisin bulunmaktadır. Bu ilaçları kullanan kadınlarında yöntem değiştirilmesi uygun olacaktır.^{4,5}

Oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili hastalıklar Tromboembolizm

Oral kontraseptif kullanımı (özellikle östrojen içeren), venöz tromboz riskini yaklaşık 3,7 kat arttırmaktadır.⁷ Oral kontraseptif kullanımı, Faktör 5 Leiden mutasyonu olanlarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişimi için bir risk faktörüdür.⁸ Faktör 5 Leiden mutasyonu bulunan ve oral kontraseptif kullananlarda tromboz riski 35-50 kat artmıştır.⁹ Gebelik, lohusalık esnasında venöz tromboz geçiren, oral kontraseptif ya da hormon replasman tedavisi almakta iken venöz tromboz geçiren hastalara mutlaka Fak-

tör 5 Leiden mutasyon testi yapılmalıdır.⁸ Protrombin G20210A gen mutasyonu, oral kontraseptif kullanımı ile birlikte riski 16 kat arttırmaktadır. Antitrombin eksikliği de tromboza yatkınlık oluşturmaktadır.⁹

Budd Chiari Sendromu'nda hiperkoagülabilite olması, vena kava ve/veya hepatik venlerde tromboza yol açmaktadır. Bu sendromda, irksal etkenlerin yanı sıra oral kontraseptif kullanımı hastalığın meydana gelmesi ile ilişkilidir. Özellikle östrojen içeriği yüksek olan oral kontraseptiflerin kullanımı, Budd Chiari Sendromu için bir risk faktörüdür ve ilacı kullananlarda hastalık riski 2,37 kat artmaktadır.¹⁰

Ayrıca, oral kontraseptif kullanımının dural sinus trombozuna neden olabildiği bildirilmiştir.¹¹

Kanser

Yapılan bir araştırmada oral kontraseptif kullanan kadınlarda tüm kanser türleri düşünüldüğünde ya da tek tek meme, kolon, safra kesesi, karaciğer, akciğer, over, pankreas, rektum, mide, tiroit ya da serviks kanserlerinde risk artışı tespit edilememiştir. Yine aynı çalışmada, oral kontraseptif kullananlarda uterus korpus kanser riskinde anlamlı bir azalma saptanmıştır ve bu riskte azalma ilacın kullanıldığı süre için geçerlidir.¹²

Meme kanseri

Uzun süreli (10 yıl üzeri) östrojen tedavisinin meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte, kombine oral kontraseptif ilaçların meme kanseri riski üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır.¹³ Mevcut kanıtlar aile öyküsünde meme kanseri olan kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ile kendi meme kanseri risklerinde bir artış saptanmadığını göstermektedir.¹⁴

Over kanseri

Postmenopozal dönemde tek başına östrojen tedavisinin over kanseri riskini arttırdığı ancak, kombine oral kontraseptif kullanımının over kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir.¹⁵ Jinekolojik kanserlerde risk faktörlerinin belirlenmesi üzerine yapılan bir çalışmada over kanseri tanısı alan olguların büyük çoğunluğunda oral kontraseptif kullanım öyküsü saptanmıştır.¹⁶ Bununla birlikte oral kontraseptiflerin over kanseri gelişimini %30-60 oranında azalttığı, 5 yıl ve

üzerinde oral kontraseptif kullananlarda over kanseri gelişme riskinin yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Oral kontraseptif kullanmış olanlarda ve çocuk sahibi kadınlarda over kanseri riskinin azalması, sürekli ovulasyonun over kanseri gelişim mekanizmalarından birisi olduğu görüşünü desteklemektedir. Benzer şekilde, literatürde oral kontraseptiflerin ovulasyonu baskılayarak over kanseri riskini azalttığı vurgulanmaktadır. Yanı sıra, içerdikleri progesteron nedeniyle over hücrelerinde başlamış olan malignite sürecini gerilettikleri düşünülmektedir. Ayrıca, gebeliğin de progesteron seviyesini arttırarak over kanseri riskini azalttığı yönünde bir bilgi mevcuttur.¹⁶ Yapılan bir klinik araştırmada, BRCA1/2 mutasyonu taşıyan ve oral kontraseptif kullananlarda, kullandıkları süre içerisinde over kanseri riskinde azalma saptanmıştır.¹⁷

Kolorektal kanser

Bir klinik çalışmadan elde edilen verilere göre, epidemiyolojik veriler ışığında oral kontraseptif kullananlarda kolorektal kanser riskinde azalma saptanmıştır, ayrıca kolorektal kanserden korunma oral kontraseptiflerin mevcut kullanımında belirgindir.¹⁸

Toplum temelli bir olgu kontrol çalışmasının sonuçlarına göre, östrojen kullanımında kümülatif dozla ilişkili olarak kutanöz melanoma riskinde artış saptanmıştır.¹⁹

Desmoid tümörler

Üreme çağındaki kadınlarda sık görülmesinden dolayı, desmoid tümörlerin patogenezinde endojen ve eksojen seks steroidlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda menopozda olan veya tamoksifen kullanan kadınlarda tümörde küçülme saptanmıştır. Bununla birlikte, oral kontraseptif kullanımında desmoid tümör oluşabildiği bildirilmektedir.²⁰

Duygudurum Bozuklukları

Premenstruel disforik sendrom tedavisinde serotonin reuptake inhibitörü antidepresanların yanı sıra oral kontraseptifler de kullanılmaktadır.²¹ Bir çalışmada oral kontraseptif kullanımının, dismenore ve menoraji gibi menstruasyon ile ilişkili semptomları hafiflettiği gösterilmiştir.²² Yine başka bir çalışmanın sonuçlarına göre, drospirenon ve östradiol kombinasyonu oral kontraseptiflerin, premenstruel disforik sendroma ilişkin semptomlarda azalmaya neden oldu-

ğu bildirilmiştir.²³

Bu çalışmaların aksine, kombine oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili geçmişte ya da mevcut duygudurum etkilenimleri belirtmiş olan kadınlarda, duygudurum bozukluğu prevalansının anlamlı ölçüde arttığını bildiren araştırmalar da vardır.²⁴

Koroner arter hastalığı

Oral kontraseptif kullanımının koroner arter hastalığı riskini yaklaşık dört kat arttırdığı bilinmektedir. Spontan koroner arter disseksiyonu, nadir görülen bir akut miyokard infarktüsü nedenidir. Vakaların yaklaşık %80'ini kadın hastalar oluşturmaktadır. Özellikle gebelik veya doğum sonrası dönemde gelişen spontan koroner arter disseksiyonu, çoğunlukla oral kontraseptif ilaç kullanımı ile ilişkilidir.²⁵

İmmunolojik ve romatizmal hastalıklar

Sistemik Lupus Eritematozus hastalığı ve vaskülit nedeniyle siklofosamid tedavisi alan hastalarda doza, tedavi başlangıç yaşına ve siklofosamid kümülatif dozuna bağlı olarak ovarian yetmezlik gelişebilmektedir. Bununla birlikte, fertilitiyi korumak açısından oral kontraseptif kullanımı gündeme gelmektedir, ancak sonuçlar henüz net değildir ve oral kontraseptif kullanan hastalarda oral kontraseptif kullanımının hastalığı alevlendirebileceğinden endişe edilmektedir.

Romatoid Artrit nedeniyle gelişen eklem harabiyetinin gebelik, oral kontraseptif kullanımı ya da diğer hormonal kontraseptif yöntem kullanımından etkilenmediği gösterilmiştir.²⁶

Oral kontraseptifler, herediter anjioödem hastalığında atakları tetikleyen faktörlerden birisidir. Oral kontraseptif ilaç kullanımı sonrası atakları tetiklenen olgularda, ilacın kesilmesini takiben atakların azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir.²⁷

Nörolojik hastalıklar

Kombine oral kontraseptiflerle ilişkili baş ağrısı, sürekli kullanım ile ilgili gibi görünmektedir. Bununla birlikte, baş ağrısı ve kombine oral kontraseptif formu (hem ilacın türü hem de içerdiği hormon miktarı) arasında bir ilişki olup olmadığı net değildir. Kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında baş ağrısı

insidansı, menstruasyon periyodunda olan baş ağrısına göre artış göstermiştir. Östrojen çekilmesi baş ağrısı, genellikle östrojen kullanmayı bırakmanın ilk beş gününde ortaya çıkmaktadır ve üç gün içinde geçmektedir; hatta bazı olgularda ilacı kestikten yaklaşık yedi gün sonra ortaya çıkmakta ve üç günden uzun sürmektedir.²⁸ Kombine oral kontraseptif kullananlarda migren prevalansı, genel populasyon ile benzerdir. Etinil östradiol/drospirenon kombinasyonu diğer kombine oral kontraseptiflerle karşılaştırıldığında migren ile daha fazla ilişkili bulunmuştur.²⁹

Bir kohortta oral kontraseptif kullanımı ile iskemik ya da hemorajik inme arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken doğum eylemi ile hemorajik inme riskinde azalma ilişkili bulunmuştur, iskemik inme ile ise böyle bir ilişki saptanmamıştır.³⁰

Oral kontraseptif ajanların multipl skleroz hastalarında atak gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir.³¹

Diğer endokrin etkiler

Randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçlarına göre³² desogestrel düşük doz etinil östradiol ile kombine edildiğinde insülin sensitivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Tam tersine, etinil östradiol/klormadionin asetat kombinasyonunun insülin sensitivitesinde bozulmaya yol açmadığı bildirilmiştir.

Reproduktif dönemdeki kadınlarda, oral kontraseptif kullanımı esnasında kan antimüllerian hormon düzeyleri dalgalanma göstermez, fakat obez kadınlarda antimüllerian hormon düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmaktadır. Düşük antimüllerian hormon düzeyleri gonadotropin düzeyleri ya da ovarian aktivitedeki farklılıklardan etkilenmemektedir.³³

Diğer etkiler

Oral kontraseptif ilaçlar; göz kapaklarında ve konjonktivada ödeme, subkonjonktival kanamaya, konjonktival ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bununla birlikte, oral kontraseptif kullanımının santral retinal vasküler oklüzyon, retinal periflebit ve retinal kanama gibi damarsal komplikasyonlara da yol açtığı bildirilmiştir. Makula ödemi, santral seröz koryoretinopati ve retina pigmentasyon bozuklukları görülebilir. Ayrıca fotofobi, geçici bulanık görme ve

odaklanma sorunları bildirilmiştir.³⁴

Oral kontraseptif kullanan birçok hastada optik nörit ve retrobulber nörit tespit edilmiştir.

Ancak pseudotümör serebri ile oral kontraseptif kullanımı ilişkisi çok iyi bilinmemektedir.³⁴

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda, dişetinde lokal iritanlara karşı enflamasyon, ödem ve eritem gibi hafif bir yanıtın diş eti hiperplazisine kadar değişen şiddetlerde klinik tablolar oluşabilmektedir. En şiddetli dişeti değişiklikleri ilaç kullanılmaya başlandıktan sonraki üç ay içerisinde oluşmaktadır. Araştırmacılar, oral kontraseptif kullanım süresi arttıkça klinik enflamasyonun belirginleştiğini saptamışlardır. Ayrıca, oral kontraseptif kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre, ağız içinde 16 kat daha fazla Bacteroides türü organizmaya rastlanmıştır.³⁵

Menstruel siklus ve/veya oral kontraseptif kullanımına bağlı laringeal dokuda değişimler olması mümkündür. Ancak bu durumun ses fonksiyonu üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.³⁶

İdiyopatik granümatöz mastit veya granümatöz lobüler mastit memenin etyolojisi tam olarak bilinmeyen, nadir görülen inflamatuvar bir hastalıdır. Klinik ve radyolojik olarak çoğu zaman meme karsinomu ile karışabilmektedir ve hastalığın kesin tanısı için histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Hastaların üçte birinde daha önce oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcuttur, bu durum patogeneizde hormonal düzensizliğin rol oynadığını düşündürmektedir.³⁷

Safra kesesi taşı dünya genelinde önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, literatür verilerinin aksine, oral kontraseptif kullanımı ile safra kesesi taşı görülme sıklığında bir değişme saptanmamıştır.³⁸ Oral kontraseptif ajanların pankreatit etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.³⁹

Bir araştırmada, oral kontraseptif kullanımının üri-ner inkontinans semptomları görülme riskinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır.⁴⁰

Sonuç

Oral kontraseptif kullanımı, tüm dünyada sık başvurulan bir kontraseptif yöntemdir. Oral kontraseptifler menstruasyonu düzenleyerek kanama miktarında azalmaya neden olurlar; bununla birlikte bulantı, ba-

şağırsı, kilo değişiklikleri, ruhsal durum değişiklikleri, görme problemleri ve dişeti değişiklikleri gibi yan etkilere sık rastlanmaktadır.

Oral kontraseptif kullananlarda koroner arter hastalığı ve venöz tromboembolizm riski artmaktadır. Bu nedenle özellikle risk grubundaki hastalara başka bir kontraseptif yöntem kullanılması önerilmelidir.

Oral kontraseptif kullanımı ile bazı kanser türle-

rinin görülme riskinde azalma olması sevindirici olmakla birlikte, birtakım kanserlerde durum henüz belirsizliğini korumaktadır.

Oral kontraseptif kullanan kişilere yõteme başlamadan önce ve kullanım sürecinde danışmanlık hizmeti sunulmalı, hasta-hekim görüşmelerinde de oral kontraseptif kullanımı mutlaka sorgulanmalı ve ilacın sistemik olası etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
- 2- Sanfilippo JS, Smith RP. In "Primary Care in Obstetrics and Gynecology, A Handbook for Clinicians". (eds) Sanfilippo JS, Smith RP. 2nd ed. New York, Springer. 2007;241-264.
- 3- Oral Kontraseptifler. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi içinde. Cilt 2. 4. Ed. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Ankara, 2005; 367-388.
- 4- Aydın S. Aile planlaması ve yöntemleri-I. Aile Hek Derg 2007; 1(3):84-90.
- 5- Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. Hacettepe Tıp Derg 2005;36:168-174.
- 6- WHO. Eligibility criteria for contraceptive use. 4.ed. 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf
- 7- Velioğlu Y, Erkut B, Ünlü Y, Becit N, Ceviz M, Koçak H. Derin ven trombozu ve tedavi uygulamaları. Damar Cer Derg 2006; 15(3):1-13.
- 8- Sarıman N. Homozigot Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonuna bağlı tekrarlayan derin ven trombozu ve pulmoner emboli olgusu. Toraks Derg 2008; 9(2):80-83.
- 9- Kafkaslı S, Kadıköylü G. Gebelik ve kalıtsal trombofili. ADÜ Tıp Fak Derg 2005; 6(2):43-50.
- 10- Aydoğan T, Türkay C. Budd Chiari Sendromu. Güncel Gastroenterol 2008; 12/1:53-58.
- 11- Bakar B, Tekkök İH. Kapalı kafa travması sonrası venöz sinüs trombozu. Ulus Travma Acil Cer Derg 2010; 16(1):98-102.
- 12- Rosenblatt KA, Gao DL, Ray RM et al. Oral contraceptives and the risk of all cancers combined and site-specific cancers in Shanghai. Cancer Causes Control 2009; 20:27-34.
- 13- Tümer A, Baybek H. Çalışan kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. Meme Sağlığı Derg 2010; 6(1):17-21.
- 14- Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. Contraception 2009; 80:372-380.
- 15- Yetimaller MH, Köksal AA, Çiftçi M, Çukurova K, İnceoğlu M, Keklik A. Over kanserlerinin epidemiyolojik faktörler açısından incelenmesi. Türk Jinekolojik Derg 2007; 10(3):72-82.
- 16- Pınar G, Algier L, Doğan N, Kaya N. Jinekolojik kanserli bireylerde risk faktörlerinin belirlenmesi. Uluslar Hematol Onkol Derg 2008; 18(4):208-216.
- 17- Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Eur J Cancer 2010; 46:2275-2284.
- 18- Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk. Hum Reprod Update 2009; 15(5):489-498.
- 19- Koomen ER, Joesse A, Herings RMC, Casparie MK, Guchelaar HJ, Nijtsen T. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma. Ann Oncol 2009; 20(2):358-364.
- 20- Demiral G, Yılmaz A, Aksoy F ve ark. Abdominal desmoid tümör. Marmara Tıp Derg 2010; 23(2):297-301.
- 21- Akdeniz F, Gönül AS. Kadınlarda üreme olayları ile depresyon ilişkisi. Klinik Psikiyatri 2004; Ek 2:70-74.
- 22- Archer DF. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. Contraception 2006; 74:359-366.
- 23- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol 2005; 3:492-501.
- 24- Segebladh B, Borgström A, Odland V, Bixo M, Sundström-Poromaa I. Prevalence of psychiatric disorders and premenstrual dysphoric symptoms in patients with experience of adverse mood during treatment with combined oral contraceptives. Contraception 2009; 79:50-55.
- 25- Ateş M, Güllü AÜ, Kızılay M, Akçar M. Oral kontraseptif ilaç kullanımına bağlı spontan koroner arter diseksiyonu. Türk Kardiyol Dem Arş 2007; 35(1):40-42.

- 26- Terekeci H, Top C. Gebelik ve romatizmal hastalıklar. Romatizma 2008; 23:143-150.
- 27- Kuş S, Yücelten D. Herediter anjiyoödem: üç olgu sunumu ve tanı ve tedavide yaklaşım. Türk Dermatol Derg 2009; 3:43-46.
- 28- Allais G, Gabellari IC, Airola G, Borgogno P, Schiapparelli P, Benedetto C. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. Neurol Sci 2009; 30(1):15-17.
- 29- Machado RB, Pereira AP, Coelho GP, Neri L, Martins L, Luminoso D. Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. Contraception 2010; 81:202-208.
- 30- Yang L, Kuper H, Sandin S et al. Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women. <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/40/4/1050> adresinden 06/09/2010 tarihinde erişilmiştir.
- 31- Durmuş H, Tüzün E, Kürtüncü M, Mutlu M, Demir GA, Eraksoy M. Gebelikte tetiklenen atipik inflamatuvar demiyelinizan hastalık. Nöropsikiyatri Arş 2009; 46:80-83.
- 32- Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel. Contraception 2009; 79:111-116.
- 33- Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimüllerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. Contraception 2010; 81:245-248.
- 34- Tarım Ö. Göz ve endokrinoloji. Güncel Pediatri 2007; 5:18-22.
- 35- Güncü GN, Tözüm TF. Östrojen, progesteron ve testosteronun periodontal dokular üzerine etkileri. GÜ Diş Hek Fak Derg 2005; 22 (2):121-127.
- 36- Gorham-Rowan M, Fowler L. Laryngeal aerodynamics associated with oral contraceptive use: preliminary findings. J Comm Disord 2009; 42:408-413.
- 37- Yanık B, Gümüş M, Sak SD, Hekimoğlu B. İdiyopatik granümatöz mastit: görüntüleme bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyol 2002; 8:372-376.
- 38- Yıldırım B, Aktürk Y, Fırat MM ve ark. Tokat ili erişkinlerinde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri. Akademik Gastroenterol Derg 2008; 7(2):83-86.
- 39- Ataseven H, Yüksel İ, Şenel S, Başar Ö, Ülker A, Şaşmaz N. Ailevi Akdeniz Ateşi ve kronik pankreatit birbirini tetikler mi?. Cumhuriyet Tıp Derg 2010; 32:122-126.
- 40- Iliadou A, Milsom I, Pedersen NL, Altman D. Risk of urinary incontinence symptoms in oral contraceptive users: a national cohort study from the Swedish twin register. Fertility and Sterility 2009; 92(2):428-433.