

Kombine Oral Kontraseptifler: Riskleri ve Yararları

COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES: RISKS AND BENEFITS

Aylin GÜRBAY*, Belma GİRAY*, Filiz HINCAL**

* Uzm.Ecz.Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD,

** Prof.Dr.Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, ANKARA

ÖZET

Kombine oral kontraseptifler sentetik bir östrojen ve bir progestojen karışımıdır. Etki mekanizmalarının esası hipofizer gonadotropin salgılanmasını baskılayarak ovulasyonu önlemektir. Kontraseptif etkinliklerinin yüksekliği ve tersinirliği nedeniyle en popüler aile planlaması yöntemi olarak yaygın bir kullanıma sahiptirler. Dünyada 60 milyonun üzerinde kadın tarafından kullanıldıkları hesaplanmıştır ve bu nedenle de kısa ve uzun dönemdeki güvenilirlikleri toplum sağlığı yönünden büyük önem arzeder. Giderek daha kontrollü, büyük boyutlu ve gelişmiş analitik yöntemlerle yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmanın sonuçları, oral kontraseptif kullanımını destekleyici niteliktedir. Bu veriler yeni formülasyonların miyokard enfarktüsü veya inme riskini artırmadığını; over ve endometriyum kanserlerine karşı koruyuculuk sağladığını; üretken çağın (25-39 yaş) ortasında kullanılmalarının meme kanseri riskini önemli ölçüde artırmadığını, ancak üretken çağın erken ve geç dönemlerinde risk artışı yapabildiklerini; OK kullanımı ile servikal kanser ilişkisinin metodolojik sorunlar nedeniyle henüz belirgin olmadığını göstermektedir. Genel görüş oral kontraseptiflerin sağlıklı kadınlardaki kontrasepsiyon dışı yararlarının olası risklerinden daha ağırlıklı olduğu yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Oral kontraseptifler, Kanser riski, Kardiyovasküler etkiler

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:1-14

SUMMARY

Combined oral contraceptives are a mixture of two steroid hormones, a synthetic estrogen and a progestogen. Their primary mechanism of action is to prevent ovulation by suppressing pituitary gonadotropin secretion. They are the most effective means for contraception excluding sterilization and because of effectiveness, reversibility and convenience they are used as an extremely popular method of family planning. It is estimated that oral contraceptives are being used by over 60 million women around the world, therefore their safety for short-term and long-term use is a public health issue of great concern. A large number of epidemiological studies which have become more rigorous, and increased in size and improved in methodology in years have provided an encouraging assessment of oral contraceptives. The bulk of recent data suggest that the newer formulations no longer appear to be associated with an increased risk of myocardial infarction or stroke; they protect against the development of ovarian and endometrial cancers; cancer risk, however seems to be associated with an increased risk both in the early and late fertile years; and the relationship between their use and cervical cancer risk remains to be controversial due to methodological problems. It is generally agreed that when used by healthy women, the noncontraceptive benefits of oral contraceptives outweigh the risks involved.

Key Words: Oral contraceptives, Risk of cancer, Cardiovascular effects

T Klin J Med Sci 1997, 17:1-14

1950'lerde projesteronun ovulasyonu bloke ettiğinin bulunması ve takiben kombine oral kontraseptif hapların geliştirilmesi, insanda fertilitate kontrolünün kilometre taşları olarak kabul edilir (1). Hormonal kontraseptiflerin kullanımı, güvenli fertilitate kontrolü sağlamaları nedeniyle, çok kısa zamanda tüm dünyada yaygınlaşmıştır. Bu ilaçlar bugün, özellikle Batılı ülkelerde, en popüler kon-

trasepsiyon aracı olarak kullanılmaktadır. Bu popülerite, etkin aile planlamasının sağlanması nedeniyle toplumsal ve ekonomik boyutlar içerir. Mutsuzluk nedeni olan istenmeyen doğumların nisbeten düşük bir külfetle önlenmesi de önemli bir bireysel-insani boyutu oluşturur.

Alındıkları sürece ve tersinir bir şekilde gebe kalmayı önleyen hormonal kontraseptiflerin intramüsküler, vajinal, sübkütan implant gibi çeşitli uygulama şekilleri de vardır. Ancak en sık kullanılan şekil oral kontraseptif (OK)'lerdir.

Kombine OK'ler, biri sentetik bir östrojen (ekseriya etinil estradiol veya bazen menstranol), diğeri progestojen

Geliş Tarihi: 29.03.1996

Yazışma Adresi: Aylin GÜRBAY
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji ABD, ANKARA

T Klin J Med Sci 1997, 17

(projestin) aktiviteye sahip bir C-19 steroid (noretisteron asetat, levonorgestrel, norgestrel, etinodiol diasetat gibi) olmak üzere iki bileşenden oluşurlar. 50 µg'dan fazla estrogen içeren OK'ler (ilk geliştirilen OK'lerde olduğu gibi) "Yüksek Doz"lu, 50 µg estrogen içerenler "Orta Doz"lu ve 50 µg'dan daha az estrogen içerenler "Düşük Doz"lu OK'ler olarak adlandırılırlar. Günümüzde kullanılan kombine OK'lerin çoğu 20-40 µg estrogen içermektedir, projestojen bileşenin cinsi de androjenik yan etkileri azaltmak üzere büyük ölçüde değişmiştir. Üçüncü jenerasyon olarak adlandırılan yeni projestojenlerin (desogestrel, gestoden, norgestimat gibi) antiestrogenik etkileri zayıftır, androjenik aktiviteleri azdır ve ovulasyonu inhibe etme kapasiteleri son derece yüksektir (2).

Oral kontraseptiflerin çoğunda, estrogen ve projestin miktarı sabittir. Bunlara "Monofazik OK"ler denir. 21 gün süreyle kullanılırlar, ikinci uygulama 7 günlük bir ilaçsız dönemden sonra başlar. "Bifazik OK" adıyla anılan OK'lerde estrogen dozu sabittir: projestin dozu ilk 10 gün alınan haplarda düşük, son 11 gün alınan haplarda ise yüksektir. "Trifazik OK"ler, değişen oranlarda estrogen ve projestin içerirler; böylece uygulamanın menstrual siklusdaki hormonal değişikliklere daha çok benzemesi sağlanmış, aylık toplam projestin dozu azaltılmıştır. Bu uygulamada ekseriya ilk üç haftalık toplam estrogen dozu aynıdır, projestin miktarı ise, giderek artmak üzere 3 ayrı düzeydedir. Bazı trifazik OK'lerde estrogen miktarı da değişir ve genellikle ikinci haftaya ait haplarda en yüksek düzeydedir (3).

Oral kontraseptiflerin diğer bir şekli olan "Mini Hap"lar, yalnızca projestin içerirler. Projestin (noretisteron, norgestrel gibi) düzeyleri düşüktür ve kesintisiz bir şekilde (28 tablet) kullanılırlar.

ETKİ MEKANİZMASI VE KONTRASEPTİF ETKİNLİK

Kombine OK'ler, sterilizasyon hariç, en etkin kontrasepsiyon araçlarıdır. Hipofizer gonadotropin salgılanmasını suprese ederek ovulasyonu önlerler; servikal mukusta değişiklik yaparak sperm transportunu, endometriyumda değişiklik yaparak embriyo implantasyonunu engellerler (3).

OK kullanımı esnasındaki teorik gebelik hızı (yöntem etkinliği) 1/100 kadın yıldır (100 kadının 1 yıl süreyle OK alması halinde gözlenen gebelik sayısı 1'dir) veya 0.1/100 kadın yılı civarındadır: Hastanın uyuncuna büyük ölçüde bağımlı olan "Kullanım Etkinliği" ise %2-3'dür. Mini hapların etkinliği daha düşük olup (yöntem etkinliği %1, kullanım etkinliği %2.5-4) kullanımları genellikle laktasyonlu kadınlar ve ileri yaşta kişiler gibi fertiliteleri zaten düşük olanlarla sınırlıdır.

Kontraseptif etkinliği sağlayan en önemli faktör hastanın uyuncudur. 1 veya 2 OK tabletinin alımı unutulursa hemen bir tablet alınır ve kaçırılan dozlar tamamlanana kadar günde 2 kez 1'er tablet almaya devam edilir. İkidenden fazla tablet alımı unutulmuşsa etkin korunma için ilave bir kontrasepsiyon yöntemine gereksinim olur.

Oral kontraseptif kullanımının kesilmesinden 3 ay sonra genellikle fertilitate geriye döner. Gebeliğin erken döneminde OK kullanımının fetal malformasyon riskini artırmadığı bildirilmektedir (4).

YAN ETKİLER

Oral kontraseptif kullanımında en sık görülen yan etkiler şöyle özetlenebilir (5): Sıklıkla gözlenen bulantı ve meme duyarlılığı estrojene bağlı olarak gelişir, ancak ilk birkaç aylık kullanımdan sonra ekseriya azalır. Kilo alma ekseriya projestin bileşenine bağlıdır ve anabolik bir cevap olarak gözlenir.

Estrogen dozunun azlığı veya projestin dozunun fazlalığı siklusun başında veya ortasında ara kanamalara yol açabilir ve görülme sıklığı, OK kullanımının ilk 3 ayındaki kadınlarda %30'dur. Sıklık giderek azalır. Önlem, östrojen dozunu artırarak alınabilir.

Amenore, ekseriya uzun süreli OK kullananlarda görülür ve gebe kalma şüphesi ile endişe yaratır. Ekseriya ara kanamalara eşlik eder ve aynı şekilde önlenemez. OK kullanımının en önemli yan etkilerinden biri de migren tipi baş ağrıları sıklıkla sıklaştırıp şiddetlendirmesidir. Yorgunluk hissi, sıvı retansiyonu da sık görülen yan etkilerdir.

RİSK POTANSİYELİ

Oral kontraseptifler bugüne kadar en yoğun incelenen ilaç grubudur. Son 30 yıldır, 38 milyonu geliştirmekte olan ülkelerde olmak üzere, tüm dünyada yaklaşık 60 milyon kadın tarafından ve genellikle uzun süreli olarak kullanılmaktadırlar. Bu nedenle kısa ve uzun süreli kullanımlarına ilişkin güvenlikleri halk sağlığı yönünden büyük önem taşımaktadır. Özellikle neoplazi riskini üzerindeki etkileri büyük bir ilgi ve araştırma konusu olmuştur. Aşağıda bu konulara ilişkin veriler ve değerlendirmeler ayrıntılı olarak sunulmuştur.

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI VE KANSER

İlk kez Kasım 1959'da ABD'de ruhsatlandırılıp 1960'lı yılların başlarında yaygın kullanıma giren OK'lerin kanser riski potansiyeline sahip olmaları olasılığı, başlangıçta uzak bir hipotetik kavram olarak düşünülmüştür (6). Ancak bu kavramın ömrü uzun olmamıştır. 1971-1975 yıllarında ABD'de 15.000 postmenopozal kadında endometriyum kanseri gözlendiğini gösteren epidemiyolojik veriler, sorumlu faktörün estrogen replasman tedavisi (ERT) olduğunu ortaya koymuştur (7). Bu bulgu, bu esnada kullanılmakta olan "Ardışık OK"lerin de aynı riski taşıyabileceklerini düşündürmüştür (8). Bu nedenle, menstrual siklusun proliferatif fazında sadece estrogen veren bu ilaçların kullanımları 1975'de durdurulmuştur. İşte bu ilk gözlem ve veriler, OK kullanımı ile kanser riski arasındaki ilişkinin yoğun epidemiyolojik araştırmalarla sürekli olarak incelenmesine, biriken verilerin FDA ve WHO başta olmak üzere ulusal ve uluslararası yönetsel kuruluşlar tarafından sürekli izlenip değerlendirilmesine yol açmıştır.

Hayvan Deneyleri

Fare, sıçan, köpek gibi deney hayvanlarında tek veya kombine şekilde estrogen ve projestinlerle yapılan çalışmalar IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir (9). Sonuçlar, estrogenlerin ve projestinlerin kanserojenik etkilerinin hormonal ortalama ve verilen doza kritik ölçüde bağımlı olduğunu göstermektedir.

Epidemiyolojik Çalışmalar

Oral kontraseptiflerin insandaki etkileri başta gönüllü bildirim sistemleri, rutin istatistiklerin izlenmesi, çaprazkesit çalışmaları, vak'a kontrol çalışmaları ve randomize kontrollü denemeler olmak üzere en az 6 çeşit yöntemle incelenir (10). Bunlardan en yararlı olan vak'a kontrol ve kohort çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda etkenle hastalık arasındaki ilişkinin gücü Relatif Risk (RR) (etkene maruz kalan kadınlardaki hastalık sıklığı hızının, etkene maruz kalmayan kadınlardaki hastalık sıklığı hızına oranı) ölçümü ile belirlenir. Kohort çalışmalarda RR'ine doğrudan tayini mümkündür. Vak'a kontrol çalışmalarında ise RR kestirimi için farklı bir istatistiksel yöntem "Odds Oranı" kullanılır. RR>1 pozitif bir ilişkiyi, RR<1 ise koruyucu etkiyi gösterir. Ancak RR, %95'lik güvenlik aracılığı ile birlikte verilir ve ilişkinin istatistiksel olarak önemli olması bu aralığın 1.0 değerini içermemesi halinde söz konusudur. Diğer taraftan, RR bir ilişki göstergesidir ama, gerçek sebep-etki ilişkisinin kanıtlanabilmesi için RR'nin yeterince büyük olması, farklı araştırma gruplarının farklı düzende yapılan çalışmalarının sonuçlarının benzer olması, doz ve süre ilişkisinin gösterilmiş olması, deneysel verilerle doğrulanma gibi destekleyici kanıtlara ihtiyaç vardır.

ENDOMETRİYUM NEOPLAZİLERİ

Uterusta gelişen primer neoplaziler mukozal (endometriyum) veya düz kas (miyometriyum) kaynaklıdır. Endometriyum kanserinin görülme sıklığı daha yüksektir ve risk yönünden geniş bir uluslararası varyasyon gösterir: Kuzey Amerika, Hawaii ve Yeni Zelanda'da yaşam boyu kümülatif risk yüksektir (10-30/1000), Asya ülkelerinde (Çin, Japonya, Hindistan ve Filipinler'de 2-4/1000) ise düşüktür (11). Göçmenler üzerinde yapılan araştırmalar da görülme sıklığının yaşam tarzı ile değiştiğini göstermektedir (12). Endometriyum kanserleri büyük ölçüde yaşa bağımlıdır, 40 yaşın altında nadiren gözlenirken, 40 yaşın üzerinde risk yükselir (13).

Uzun yıllar (50 yıldan uzun bir süre) endometriyum kanserlerinin estrojene-bağımlı neoplaziler olduğu düşünülmüştür (14). Bugün ise, hastalığın sıklıkla projestin yetersizliğinin eşlik ettiği aşırı estrojenden kaynaklandığı kabul edilmektedir (15). Estrojenik stimülasyon endometriyal proliferasyona neden olur ve nükleer estradiol reseptörlerini indükler (16). Projestinler ise endometriyumdaki DNA sentezini azaltırlar, endometriyal hiperplazinin olası preneoplastik lezyonlarını geriye döndürürler ve endometriyal karsinomaların regresyonunu indüklerler (17,18).

Endometriyal kanserler için, ırk ve yaş dışındaki risk faktörleri şişmanlık, üretken dönemde ovulasyon yok-

luğu, polikistik overler, doğum yapmamış olmak, erken menarş ve geç menapozdur (19). Bu da endometriyal kanserlerin gelişiminde endojen estrogen stimülasyonunun ve projesteron yetersizliğinin etken olduğu hipotezini doğrular. "Ardışık OK" kullananlarda, sıklıkla projestin almaksızın estrogen tedavisi gören postmenapozal kadınlarda ve pubertede over disgenezi için karşıtsız (unopposed) estrogen alan genç kızlarda da endometriyum kanseri riskinin artması ise riskin eksojen estrogenlerle arttığının kanıtlarıdır (15,19).

Oral kontraseptiflerin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonrasında başlayarak yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bu ilaçların endometriyal kanser riskinde azalmaya neden olduklarını göstermiştir. ABD'de 1980'de başlatılan ve Kanseri ve Steroid Hormon (CASH) çalışması adını taşıyan geniş bir vak'a kontrol çalışmasının 1983'de yayınlanan ön sonuçları, en az bir yıl OK kullananlardaki riskin, hiç kullanmamış kadınlardakinin yarısı düzeyinde olduğunu göstermiştir (20). 1987'de tamamlanan bu çalışmanın nihai sonuçları da en az bir yıl süreyle OK kullananlardaki RR'in, 15 yıl veya daha uzun süreyle 0.3 düzeyinde kaldığını göstermiştir (21). Bu son çalışma da dahil olmak üzere 1994 yılına kadar yayınlanan toplam 17 (14'ü vak'a kontrol, 3'ü kohort çalışma) epidemiyolojik çalışmanın 15'inde, önemli ölçüde koruyucu etki gözlenmiştir (21-37). Bu çalışmaların 12'sini kapsayan bir kombine analiz çalışması, OK kullanımı ile gözlenen risk azalmasının kullanım süresiyle ilişkili olarak arttığını; 1, 2, 4, 8 ve 12 yıl süreyle OK kullananlardaki azalmanın, sırasıyla %23, 38, 51, 64 ve 70 olduğunu ortaya koymuş ve koruyucu etkinin ilaç kesildikten en az 15 yıl sonrasına kadar sürdüğü bulgusu tekrarlanmıştır (38). Koruyucu etkinin, endometriyal kanserlerin çeşitli alt tipleri için benzer olduğu (20,23), ancak doğum yapmamış kadınlarda düşük olduğu ve kullanımı kesip en az 3 yıl ERT tedavisi gören kadınlarda önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (37).

Diğer taraftan uterus leiomyomaları (fibroidler), miyometriyum düz kasından kaynaklanan ve sık gözlenen iyicil tümörlerdir. Karşıtsız yüksek estrojene bağlı olarak geliştikleri sanılmaktadır (38). Başlangıçta, fibroidlerin OK stimülasyonu ile büyüdüğü düşünülmüştür. Hatta bu husus yapımcıların kontrendikasyon listesinde de yer almıştır. Ancak bu konuda objektif kanıt yoktur. Çelişkili bazı verilerin mevcut olmasına karşın OK kullanımının fibroidlere karşı da koruyucu olduğu, kullanım süresi arttıkça riskin azaldığı bildirilmektedir; ayrıca çok sayıda doğum, düşük kilo ve postmenapozal dönemin diğer koruyucu faktörler olduğu ileri sürülmektedir (38,39). Mevcut fibroidlerin estrogen/projestin tedavisi ile bazen hiperplaziye uğraması ve dejenerasyonu olasılığı da vardır (40). Buna rağmen düşük dozlu OK'lerin asemptomatik fibroidi olan kadınlarda oluşturacağı riskin düşük olduğu düşünülmekte, ilacın büyüme gözlenmediğinde kesilmesi önerilmektedir (41).

OVER NEOPLAZİLERİ

Over tümörlerinin iyicil veya kötücül tabiatla çeşitli tipleri vardır ve büyük çoğunluğu yüzey epitelinden kay-

naklanır. İyicil tabiatlı over tümörlerinin görülme sıklığının OK kullanımı ile önemli ölçüde değişmediği saptanmıştır (25,42). Yakınlarda yayınlanan bir vak'a kontrol çalışmasında, monofazik veya trifazik düşük dozlu OK'lerin over kisti riskini değiştirmediği belirlenmiştir (43). Bir kohort çalışmada multifazik OK ile %9, düşük doz monofazik OK'ler ile %48, yüksek dozlu monofazik ilaçlarla %79 risk azalması olduğu bildirilmiştir (44).

Over kanserleri, özellikle orta yaş grubu kadınlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. 1980 yılı itibariyle, dünyada 137.600 yeni vak'anın geliştiği hesaplanmıştır (13). Ortalama görülme sıklığı 3-15/100.000 olup, risk Avrupa ve Kuzey Amerika'da yüksektir, Asya ülkelerinde ise düşüktür (11). Epidemiyolojik veriler, az doğum yapanlarda ve gebe kalma güçlüğü olanlarda riskin yüksek olduğunu, ailesel öykünün de riski artırdığını göstermektedir (45). Beyaz ırktan kadınlar için yaşam boyu risk düzeyi %1-2'dir. Hastaların yarısından fazlasında ilk tanı esnasında metastaz olduğu gözlenir ve 5 yıl yaşama şansı %40'ın altındadır (11,46). Dolayısıyla, OK'lerin over kanseri gelişimi riskine ettikleri halk sağlığı yönünden büyük öneme sahiptir.

İlk epidemiyolojik çalışmalarda over kanseri riskinin OK kullanımı ile azaldığı gözlenmiştir. Geçen 15-20 yıl içinde yapılan diğer çalışmaların verilerinin de kararlı bir şekilde aynı yönde ilişki göstermesi dikkat çekicidir. 1991 yılına kadar yayınlanan 15 vak'a kontrol çalışmasının 13'ünde risk azalması gözlenmiştir (30,47-60). Tüm çalışmaların birlikte değerlendirilmesiyle ortaya çıkan RR'in 0.7 olduğu; 5 yıl veya daha fazla süre kullanımla riskin %50 azaldığı; kullanıma başladıktan birkaç yıl sonra etkinin belirgin hale geldiği ve ilacın kesilmesinden en az 10 yıl sonrasına kadar devam ettiği bildirilmiştir (61). Etki, malign veya sınırdaki malignite gösteren epitelyal over kanserlerinin tüm histolojik alt gruplar için aynıdır ve gelişmiş veya gelişmekte olan tüm ülkelerde bu risk azalması gözlenmektedir (62).

2000'den fazla Amerikan kadını kapsayan 12 vak'a kontrol çalışmasının analizi yakınlarda yeniden yapılmıştır: Koruyucu etkinin ilerleyerek geliştiği, 3 yıl sürekli kullananlarda belirgin hale geldiği, en az 5 yıl kullananlarda yaştan ve doğurganlıktan bağımsız bir şekilde %40-50 risk azalması olduğu belirlenmiştir (63).

OK'ler ile indüklenen bu koruyucu etkinin, ovülasyonun tersinir olarak inhibe edilmesine bağlı olduğu (48), ovülasyon esnasında yırtılan over epiteli yüzeyinin neoplaziye yol açan olayların başlatıcısı olabileceği, OK'lerin de bu başlatıcı etkiyi inhibe ettiği ileri sürülmüştür (64). Ayrıca, foliküler gelişimi stimüle eden hipofizer gonadotropik hormon düzeylerinde, siklusun ortasında gözlenen kısa süreli fırlamanın over neoplazisinde bir faktör olabileceği ve OK'lerin bu yükselişi inhibe ederek koruyucu etki gösterdikleri üzerinde durulmuştur (61). Ancak, koruyucu etkinin bir kez geliştikten sonra en az 10 yıl süreyle devam etmesini (52,54,57,60,65), hatta bazı çalışmaların (55,56) gösterdiği şekilde çok daha uzun sürmesini açıklayan bir farmakolojik mekanizma henüz tanımlanmış değildir. İlginç bir diğer bulgu da koruyucu

etkinin yalnız yüksek ya da düşük dozlu kombine OK'lerle değil, sadece projestin içeren OK'lerle de gelişmesidir (66). Oysa bu ilaçların etkisi, ovülasyonu suprese etmekten ziyade servikal mukozanın fiziksel özelliklerini değiştirmelerinden kaynaklanmaktadır.

SERVİKS NEOPLAZİLERİ

Serviks kanserleri, global sıklık itibariyle, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser cinsini oluştururlar (62). 1980 yılında tüm dünyada 465.000 yeni vak'a geliştiği hesaplanmıştır (13). Bu vak'aların %80'inin gelişmekte olan ülkelerde olduğu; sıklığın özellikle Sahra Afrika'sı, Orta ve Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'da yüksek olduğu bildirilmiştir (12). Serviks kanserleri ile cinsel aktivite arasında bir ilişki olduğu uzun bir süredir bilinmektedir. Özgül risk faktörleri arasında cinsel partner sayısının fazlalığı, cinsel ilişkinin erken yaşta başlaması ve çok sayıda doğum sayılabilir (67). İnsan papilloma virüsünün (HPV) majör etyolojik faktör olduğu, hormon etkisinin, folat ve vitamin eksikliklerinin ve sigara içiminin kofaktör rolü oynadığı ileri sürülmüştür (68). Bugün bu görüşler, moleküler düzeydeki yeni deneysel kanıtlarla da desteklenir hale gelmiştir (69).

Oral kontraseptiflerin bazı etkileri ve bazı deneysel bulgular, serviks neoplazilerinin etyolojisinde biyolojik bir rol alabileceklerini düşündürmektedir: Hormonal steroidlerin hayvanlarda serviks kanseri gelişimini kıskırttıkları gözlenmiştir (70); insan servikal dokusunda hormon reseptörleri vardır (71); OK kullananlarda serviks epitelinde histolojik değişiklikler olur, viral etkenlere duyarlılığı artıran immunolojik değişiklikler gelişir ve OK'ler mutajen girişini kolaylaştıran bir mucus salgısına neden olurlar (72); OK kullananlarda eritrosit folat düzeyleri düşüktür (73).

Diğer taraftan, OK kullanımı ile serviks kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın, sonuçların yorumlanması güçtür. Temel güçlük "Karıştırıcı" faktörlerden kaynaklanır: OK kullanımı cinsel davranışı etkileyebilir, OK kullananlarda düzenli servikal muayene alışkanlığı ve Pap test taraması sıklığı yüksektir, servikal neoplazilerin doğal gelişim evreleri karmaşıktır (72). 1991 yılına kadar yapılan toplam 18 vak'a kontrol (30,74-90) ve 4 kohort (32,91-93) çalışmasının sonuçlarını ayrıntılı olarak değerlendiren bir çalışmada (72) ve WHO raporunda (62) varılan sonuçlar şöyle özetlenebilir: Başlangıçta OK'ler güvenli bulunmuştur, ancak daha yeni çalışmalarda, özellikle, uzun süreli kullanımla servikal kanser arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir; iyi kontrol edilmiş çalışmaların sonuçları 5 yıl veya daha uzun OK kullananlardaki riskin yükseldiğini (RR:1.3-1.8) göstermektedir. Burada sözü edilen ve 17000 kadını kapsayan 10 yıllık bir kohort çalışması (92) 12 yıl daha izlenerek sürdürülmüş ve sonuçları 1996 yılında yayınlanmıştır (94). Bulgular uzun süre OK kullananlarda servikal neoplazi -özellikle invazif karsinoma ve in situ karsinoma- riskinin arttığı yönündedir. Servikal faktörlerin ve HPV infeksiyonlarının olası karıştırıcı etkileri bu çalışmada da saf dışı edilememiştir, ancak OK'lerin servikal karsinogenezin son aşamasında rol oynar görüldüğü bildirilmiştir. Daha geniş ve kontrollü çalış-

malara ihtiyaç olduğu, özellikle HPV'nin OK'ler ile proliferasyonu konusunun ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiği ortak görüş olarak vurgulanmaktadır (62,72,94).

MEME NEOPLAZİLERİ

Memenin, malign olmayan proliferasyon da dahil, çeşitli hastalıkları vardır. Bu hastalıklar ekseriya kanser şüphesi uyandıran bir kitle oluşturdukları için önemlidir. En sık gözlenen iyicil tabiatlı meme hastalığı, meme dokusunun proliferasyonu ve regresyonu ile karakterize olan fibrokistik hastalıktır (meme displazisi, kistik hiperplazi veya kronik mastitis adıyla da anılır). Yaygın görülen diğer iyicil meme hastalığı ise fibroadenomadır. Fibrokistik hastalık riski, 40-50 yaş arasında doruğa ulaşacak şekilde yaşla artar, fibroadenomalar ise en sık 20-39 yaşlarında gözlenir (62).

1991 yılına kadar yayınlanan 15 vak'a kontrol çalışmasının birlikte analizi, OK kullanımı ile iyicil meme hastalığı gelişimi riskinde %25'lik bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (95). Üç kohort çalışmasının verileri de bu sonuçlarla uyumludur (96-98). Koruyucu etkinin kullanım süresi ile arttığı bildirilmiştir.

Meme kanserleri dünya kadınlarını en çok etkileyen kanser cinsini oluşturur. 1980 yılı itibarıyla 572.000 yeni vak'anın geliştiği hesaplanmıştır (13). Ülkemizde de birinci sırayı almaktadır (99). Japonya hariç, endüstrileşmiş ülkelerde insidans hızı yüksektir. Bu hız 30 yaştan 70 yaşa kadar artar, 45-54 yaş arasında en yüksek düzeydedir, daha sonra yavaşlar (12). Ana risk faktörleri çocuk doğurmamış olmak, geç yaşta doğum yapmak, erken yaşta menarş, geç menapoz, postmenapozal dönemde şişmanlık, ailesel meme kanseri öyküsü, iyicil meme hastalığı öyküsü ve radyasyondur. Patojenezde endojen hormonlar rol oynar. Meme kanserlerinin çoğunluğu memenin terminal duktal lobüler ünitesinden (TDLU) kaynaklanır. Menstrual siklus esnasında TDLU'da önemli değişiklikler olur: Estrojenin yüksek olduğu foliküler fazda hücre proliferasyonu hızı düşüktür, estrojen ve progesteronun etkili olduğu luteal fazın ortasından sonuna kadar bu hız iki katına çıkar (100). Bu bulgular, meme dokusundaki hücre bölünmesini, estrojen ve progesteron kombinasyonunun yalnız başına estrojene kıyasla daha fazla stimüle edebildiğini gösterir. Dolayısıyla meme kanserinin etiolojisinde bu iki hormonun neden olduğu hücre proliferasyonunun rol oynadığına inanılmaktadır (101). Kombine OK'lerin meme kanseri riskini değiştirme olasılıkları da bu nedenle büyük ilgi ve kaygı konusu olmuştur.

1991 yılına kadar yayınlanan 18 vak'a kontrol çalışması (29,102-118) WHO'nun 1992 yılı raporunda (62) da değerlendirmeye alınmıştır. Bu araştırmaların biri hariç hepsinde, OK kullananlarda meme kanseri riskinin artmadığı saptanmıştır. Benzer bulgular 5 kohort çalışmasında da tekrarlanmış (119-123), 15 yıla kadar kullananlar da dahil incelenen gruplarda risk artışı gözlenmemiştir. Ancak genç yaşta meme kanseri teşhisi konulan hastalarla ilgili çalışmaların sonuçlarının aynı güveni vermediği WHO raporunda da belirtilmektedir. Bir kohort çalışmada, 35 yaşından önce meme kanseri geliştirme

riskinin düşük ölçüde olmakla birlikte arttığı (120), iki diğer araştırmada da 40-45 yaşın altındaki kadınlarda kullanım süresi ile de ilişkili düşük derecede bir risk artışının gözlemlendiği bildirilmiştir (124,125).

Oral kontraseptif kullanımının 25 yaşından önce veya ilk ve tam bir gebelikten önce başlamasının riski artırdığına ilişkin bazı veriler bulunmasına karşın (125,126), bazı veriler bu bulguları doğrulamamaktadır (117,124).

Menapoza yakın dönemde OK kullanımının etkileri, az sayıda çalışmada incelenmiştir ve sonuçlar yine çelişkilidir. Üç vak'a kontrol çalışmasında (114,127,128) risk artışı bildirilmiştir, ancak bazı çalışmalarda bir fark gözlenmemiştir (108,115). Amerikan Hemşireleri Kohort Çalışması (122) 40 yaşından sonra OK kullanımına başlayanlarda risk artışı gözlemlendiğini bildirmektedir. Ancak WHO, tüm verileri birlikte değerlendirdiğinde kararlı bir risk artışı bulgusu ortaya çıkmadığı sonucuna varmaktadır (62).

Oral kontraseptif kullanımının çocuk doğurmamış olmak, erken menarş, geç menapoz, ailesel meme kanseri öyküsü, iyicil meme hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri taşıyan kadınlardaki riske etkisi incelendiğinde de kararlı bir etki kalıbının gözlenmediği bildirilmiştir (124,125).

Yüksek estrojen içerikli OK kullanan 25 yaşın altındaki kadınlarda risk artışı olduğu başlangıçta bildirilmişse de (129) bu sonuçlar doğrulanmamıştır ve belirli bir OK formülasyonuna bağlı risk artışı da saptanmamıştır (123,130).

Bu noktaya kadar, gerek WHO, gerek FDA gerekse Uluslararası Fertilite Araştırmaları Komitesince yapılan değerlendirmelerde aile planlamasının gerekliliği, OK'lerin yüksek kontraseptif etkinliği ve özellikle endometrial ve over kanserlerine karşı koruyucu etki göstermeleri ön plana alınmıştır ve meme kanseri riski ile ilgili çalışmaların mevcut kullanımı değiştirmeyi gerektirecek kadar kesin ve kararlı sonuçlar üretmediği ve bir sebep-etki ilişkisi ortaya koymadığı ileri sürülmüştür. Ancak özellikle yaş gruplarının spesifiye edildiği ve karıştırıcı faktörlerin elimine edildiği bir düzende yapılacak ayrıntılı çalışmaların gerekli olduğu vurgulanmıştır (62,131).

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları da şöyle özetlenebilir: 607 meme kanseri vak'asını ve yaş ve çevre itibarıyla eşlenmiş 1214 kişilik bir kontrol grubunu içeren bir Kanada çalışmasında, OK kullanımı ile 40-69 yaş grubunda meme kanseri riski artışı saptanmamıştır. 40 yaşın altındaki yaş gruplarında bir miktar risk artışı gözlenmiş ise de sonuçların karıştırıcı faktörler ve denek sayısındaki yetersizlik nedeniyle kararsız ve genellikle istatistiksel olarak önemsiz olduğu bildirilmiştir (132). İtalya'da yapılan geniş kapsamlı iki çalışmanın sonuçları da bu bulgularla paraleldir (133,134). Almanya'da, daha önce WHO tarafından düzenlenen Neoplazi ve Steroid Kontraseptif Çalışması (116)'na katılan meme kanseri vak'aları üzerinde yapılan takip çalışmaları, OK kullanan gruptaki prognozun daha iyi olduğunu ortaya koymuştur (135). Araştırmacılar, OK'lerin hastalığın prelinik fazındaki

tümör biyolojisine etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1990 yılına kadar yapılan 27 vak'a kontrol ve 5 kohort çalışmasının meta analizinin yapıldığı bir araştırmada OK kullanımının meme kanseri riskini genel olarak artırmadığı bulunmuştur (136). Ancak yalnızca vak'a kontrol çalışmaları dikkate alındığında, uzun süreli OK kullanımının premenapozal meme kanseri riskini artırdığı, özellikle ilk doğumdan önce en az 4 yıl OK kullananlardaki riskin önemli ölçüde (RR:1.72) arttığı bildirilmiştir. 1991 ve 1992 yıllarında yayınlanan diğer meta analiz çalışmalarında benzer sonuç ve görüşler yer almaktadır (125,137,138).

Görüldüğü gibi buraya kadar değerlendirmesi yapılan 50'den fazla epidemiyolojik araştırmanın sonuçları, meme kanseri riskinin OK kullanımıyla -genel olarak- artmadığını ortaya koymaktadır, ancak uzun süreli kullanımın ve özellikle doğurganlık çağının erken döneminde kullanımın riskleri konusunda net bir cevap getirememektedir. Ancak, 1994 Eylül'ünde yayınlanan ve 20-54 yaşlarında meme kanseri 918 Hollanda'lı kadını kapsayan, düzeni ve analizi iyi yapılmış bir çalışmanın sonuçları bu konuya açıklık getirebilecek nitelikte görünmektedir (139). Bu çalışma WHO tarafından da, meme kanseriyle OK kullanımı arasındaki ilişkinin karmaşıklığını ve daha ileri çalışmalarda üzerinde durulması gerekli konuları ortaya koyan, OK kullanımının yeniden değerlendirilmesine neden olabilecek önemli bir çalışma olarak nitelendirilmiştir. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, bu çalışmada da, risk artışı yoktur. Ancak kullanım süresini ve farklı yaş gruplarını dikkate alarak yapılan değerlendirme önemli sonuçlar ortaya koymuştur; 12 yıl veya daha uzun süre OK kullananlardaki genel RR:1.3'dür (p=0.03); bu kadar uzun süre OK kullanımı genç yaşta (<36 yaş) (RR:2.9, p=0.08) ve ileri yaşta (46-54 yaş) (RR:2.3, p=0.004) meme kanseri gelişmesi riskini büyük ölçüde artırmakta, fakat 36-45 yaş grubundaki risk değişmemektedir. 4 yıl veya daha uzun süre OK kullananlarda 36 yaşın altında kansere yakalanma riski 2 kez artmakta, 20 yaşın altında uzun süre OK kullanımıyla bu risk artışı daha da yükselmektedir (RR:3.5, 1.44/yıl). Son 3 yıl içindeki OK kullanımının, özellikle 46-54 yaş grubu kadınlardaki riski artırdığı (RR:1.9) saptanmıştır. Bu bulgu kanserojen etkinin latent periyod hipoteziyle uyumlu değildir ve OK'lerin kışkırtıcı-promoter rolü oynadıklarını düşündürmektedir. Beklenilmeyen diğer bir bulgu da, düşük dozlu OK kullananlarda riskin daha yüksek olmasıdır. ABD'inde, 1977-1992 yıllarında Boston, New York, Philadelphia'nın büyük hastanelerinden toplanan verilerle yapılan, 3540 vak'a ve 4488 kontrolü içeren bir vak'a-kontrol çalışması da 1996'da yayınlanmıştır (140). Bu araştırmada da OK kullananlar arasında genç yaşta (<35 yaş) meme kanseri geliştirme riskinin arttığı saptanmıştır. Daha önceki veriler ve/veya eğilimlerle de, genel olarak, uyumlu olan bu yeni veriler şöyle özetlenebilir: Doğurganlık çağının ortasında (25-39 yaş) OK kullanımı, meme kanseri riski üzerinde zıt etki göstermez. Ancak, doğurganlık çağının erken ve geç dönemlerinde OK kullanımının risk artışına neden olması olasılığı yüksek görülmektedir.

HİPOFİZ TÜMÖRLERİ

Hipofiz tümörleri nadir görülür ve çoğunlukla iyicil tabiatlı adenomalardır. Gerek hayvanlarda gerekse insanlarda estrogenlerin prolaktin salgısını artırabilmesi, fare ve sıçanlarda hipofiz tümörü gelişimine neden olması ve bazı kontrolsüz klinik çalışmaların sonuçları, OK kullanımının hipofiz tümörü gelişimine neden olabileceğini veya büyümesini hızlandırabileceğini düşündürmüştür (141). Özellikle "Prolaktinoma" denilen prolaktin salgılayıcı tümörlerin etyolojisinde, OK kullanımının olası rolü ilgi konusudur. Çünkü prolaktinomalı kadınlarda menstrual bozukluklar, infertilite ve galaktore görülür ve OK kullanımına sık rastlanır. Ancak mevcut vak'a kontrol ve kohort çalışmalarının ayrıntılı değerlendirmesi OK kullanımıyla hipofiz tümörü gelişimi arasında güçlü bir ilişkinin olmadığını ortaya koymaktadır (62,141).

KARACİĞER NEOPLAZİLERİ

Karaciğerde çeşitli tipte epitelyal veya epitelyal olmayan tümörler gelişebilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda iyicil karaciğer tümörleri nadirdir. Primer karaciğer kanserleri ise gelişmiş ülkelerin kadınlarında nadir görülür, ancak gelişmekte olan ülkelerde Hepatit B Virüs (HBV) infeksiyonlarının yaygınlığı nedeniyle önemli bir sorun oluşturur (13).

İyicil karaciğer tümörleri hepatoselüler karsinoma ile karıştırılabildiği için ve bazen yırtılıp ağır hatta fatal intraperitoneal kanamalara neden olduğu için klinik yönden önem taşırlar. Epidemiyolojik literatürün değerlendirilmesi, OK kullanımı ile iyicil karaciğer tümörü gelişim riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu, riskin kullanım süresi ile arttığını göstermektedir (62,142). Gelişmiş ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, OK kullanımının nadir bir komplikasyonu olarak hepatoselüler karsinoma gelişebildiğini göstermektedir (143-147). Ancak bu konudaki araştırmalar, hastalığın nadir görülmesi nedeniyle az sayıda vak'a içerir ve karıştırıcı değişkenleri iyi kontrol edilmemiş olan çalışmalardır (62,142). Diğer taraftan milyonlarca kadının 30 yılı aşkın bir süredir OK kullandığı ABD'inde, karaciğer kanserinden ölüm hızında değişiklik olmamıştır (142). HBV infeksiyonlarının ve hepatoselüler karsinomaların sık görüldüğü populasyonlarda yapılan çalışmalar ise kısa süreli OK kullanımı ile hepatik karsinoma riski arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymaktadır, uzun süreli kullanımın etkilerine ilişkin veriler ise yeterli değildir (148-150). Olası ilişkinin mekanizmasının bilinmediği, karaciğerdeki androjen reseptörlerinin bazı sentetik projestinlerin intrinsik androjenik aktivitelerine duyarlılığı ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (64).

CİLT NEOPLAZİLERİ

Malign melanoma sıklığında son yıllarda gözlenen artışlar ve gebelerde cilt hiperpigmentasyonun gözlemlenmesi OK kullanımı ile kütanöz melanoma arasında bir ilişki olasılığını gündeme getirmiştir. Ancak mevcut epidemiyolojik veriler, OK kullanımıyla ne melanoma ne de melanoma için majör risk faktörü olan melanokistik ben gelişimi arasında bir sebep ilişkisinin bulunmadığını göstermektedir (151).

KOLOREKTAL KANSERLER

Kolon ve rektum kanserleri yaygın kanser cinsleridir. Çeşitli ülkelerde meme kanseri görülme sıklığı ile kolon kanseri sıklığının korelasyon göstermesi, endokrin kanseri olan kadınlarda kolon kanseri riskinin yüksek olması ve doğurganlığın riski azaltması gibi bulgular, kolon kanserinin patojenezinde seks hormonlarının rolü olabileceğini düşündürmüştür (152). Eksojen seks hormonlarının, safra asidi ve kolesterol yapımı ve metabolizmasını değiştirerek kolon kanseri riskini azaltabilecekleri hipotezi de ileri sürülmüştür (153). Ancak epidemiyolojik çalışmaların sonuçları değişkendir, risk artışı da azalması da bildirilmiştir. Dolayısıyla kolorektal kanser riski ile OK kullanımı arasında net bir ilişki saptanmış değildir (62,141).

SAFRA KESESİ KANSERİ

Genel olarak nadir görülen bir kanser cinsidir, ancak Kızıldeniz'de, Orta ve Doğu Avrupa'da ve İsrail'de kadınlarda en sık görülen 5 kanser tipinden biridir (62). OK'lerin safra bileşimini ve safra kesesi fonksiyonlarını etkileyebilmeleri, OK kullananlarda safra kesesi hastalıklarının arttığına ilişkin bazı ön bulguların mevcudiyeti ve safra kesesinin kronik inflamasyonunun kansere yakınlık sağlaması OK kullanımı ile safra kesesi kanserleri arasındaki olası ilişkinin araştırılmasına neden olmuştur. Ancak veriler böyle bir ilişkinin varlığını desteklemekte, OK'lerin sadece safra kesesi hastalığına yakınlığı olan kadınlarda hastalığı hızlandırdığını göstermektedir (141,154).

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Oral kontraseptiflerin kullanıma girmesini izleyen ilk yıllarda yapılan gözlemler en önemli komplikasyonlarının kardiyovasküler (KV) sistem ile ilgili olduğunu düşündürmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar da KV hastalık riskini artırdıklarına ilişkin sonuçlar ortaya koymuştur (155,156). 1977'de yayınlanan bir kohort çalışmada 50 µg estrogen içeren kombine OK'leri kullananlarda KV hastalık riskinin 4.7 kez arttığı saptanmıştır (155). Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanmamıştır. Örneğin, -120.000 hemşireyi kapsayan ve düşük dozlu OK'lerin kullanıldığı yakın yıllara ait bir prospektif çalışmada KV hastalık riski 0.8 olarak saptanmıştır (157). Bu büyük farkın nedenleri üzerinde yapılan yorumlar ve "başka risk faktörleri taşımayan sağlıklı kadınlarda OK'lerin önemli bir KV hastalık riski yaratmadığı" yönündeki güncel değerlendirmeler 3 temel nedene dayandırılmaktadır (158-160):

i) Yeni epidemiyolojik çalışmalar potansiyel karıştırıcı faktörleri daha iyi kontrol altına alıp değerlendirebilen gelişmiş yaklaşım ve yöntemlerle yapılmaktadır. Sigara içimi, hipertansiyon, şişmanlık, diyabet, hiperkolesterolemi, 50 yaşın üzerinde olma, ailesel KV öyküsü, hareketsizlik gibi bağımsız risk faktörlerini dikkate almayan çalışmaların sonuçları yanıltıcıdır.

ii) Günümüzde OK uygulaması daha dikkatli yapılmakta, kullanıcının diğer tıbbi problemleri dikkatle ince-

Tablo 1. Estrojenin serum lipoproteinleri üzerindeki etkileri

Etki	Mekanizma
↓LDL	↑Hepatik LDL reseptör sentezi
↑HDL, ↓TG	↑Lipoprotein lipaz aktivitesi
↑HDL2	↓Hepatik lipaz aktivitesi
↑VLDL	↑VLDL sentezi
↓Ateroskleroz	↓Arteriyel duvardan LDL uptake'i

lenmekte ve riskli gruplara, örneğin sigara içenlere ve vasküler problemleri olanlara, OK tavsiye edilmemektedir.

iii) OK formülasyonlarında dramatik değişiklikler yapılmıştır. İlk OK'lere kıyasla, şimdilerde kullanılan OK'lerin estrogen dozu 2-4 kez, projestin dozu ise -10 kez daha düşüktür.

Diğer taraftan, kombine OK'lerle KV hastalık riski arasındaki ilişkinin, bu ilaçların serum lipoproteinleri, karbonhidrat metabolizması, kan pıhtılaşma faktörleri ve kan basıncı üzerindeki etkileriyle bağlantılı olması olasıdır.

Lipoprotein Metabolizması ve Aterojenezle İlişki: Estrojenin KV hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. Estrojen, Tablo 1'de de görüldüğü gibi, genellikle serum lipit profilini düzeltici etki gösterir. LDL'yi azaltır, HDL'yi artırır (160). Estrojenin koruyucu etkisi arter duvarı üzerindeki direkt etkileriyle de ilişkilidir. Kan damarlarının duvarında ve plateletlerde estrogen reseptörleri vardır; estrogen düz kas proliferasyonunu azaltır, mekanik endotel hasar ile ilişkili proliferasyonu inhibe eder, damarların kolesterol uptake'ini azaltır, kollajen ve elastin yapımını indükler (160). Projestinlerin etkisi ise aksi yöndedir, LDL'yi artırır ve HDL'yi azaltırlar. Bu etki androjenik etkisi fazla olan projestinlerde (örneğin norgestrel) daha yüksektir (161). Bu nedenle, androjenik potensi düşük projestin içeren düşük dozlu OK'lerin formülasyonuna ve kullanımına ağırlık verilmiştir. Altı ay süreyle düşük dozlu monofazik OK verilen yüksek riskli kadınlarda (35 yaşın üzerinde ve sigara içen) 6 yeni OK formülasyonu ile yapılan bir çalışmada trigliserit düzeyinin arttığı, fakat total kolesterol düzeyinin değişmediği, hatta bazı yeni projestinlerle HDL'nin de yükseldiği saptanmıştır (162). 80 kadın üzerinde iki farklı projestin içeriği olan bir OK formülasyonu ile 1 yıllık prospektif bir çalışma yapılmış, kolesterol ve diğer lipoprotein fraksiyonlarının düzeylerinin ve oranlarının kullanım esnasında ve sonrasında değişmediği gözlenmiştir (163). Bu nedenle, düşük dozlu OK'lerin lipoprotein metabolizması üzerindeki etkilerinin aterojenezi indükleyici yönde olmadığı ileri sürülmektedir. Ancak bireysel metabolik cevapların değişebileceği ve aterojenez yönünden uzun dönemdeki etkilerin tam olarak bilinmediği dikkate alınarak, özellikle yüksek riskli gruplarda yıllık lipit profili takibinin gerekliliği vurgulanmaktadır (163).

Karbonhidrat Metabolizması: Yüksek estrogen ve projestin içerikli OK'lerin ilk kullanıma girdikleri dönem-

lerde, hastalarda glukoz intoleransı saptanmıştır. Ana sorumlunun projestin olduğu, glukoz intoleransı ve insulin rezistansının projestinin dozuna ve cinsine bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir (164). Etkinin insulin reseptörlerine bağlanmadaki bir azalmaya veya insulin etkisinde postreseptör bir kusura bağlı olduğunu telkin eden in vivo ve in vitro veriler bulunmaktadır (165). Ancak düşük dozlu OK'lerin bu etkilerinin klinik yönden genellikle önemli olmadığı; en yüksek etkinin nandrolon türevleriyle, en düşük etkinin medroksiprojesteron asetatla gözlemlendiği, üçüncü jenerasyon projestinlerin etkilerinin ise yok denecek düzeyde olduğu bildirilmekte, durumun ilacın kesilmesinden 6 ay sonra normale döndüğü ifade edilmektedir (1,3). Gestasyonel diyabet öyküsü olanlarda glukoz intoleransının, yüksek doz OK'ler ile %44 oranında gözlemlendiği, düşük dozlu trifazik OK kullanımıyla bu sıklığın büyük ölçüde azaldığı ve ilacın kesilmesiyle etkinin sonlandığı bildirilmiştir (165,166). 115.000 hemşireyi kapsayan 12 yıllık prospektif bir çalışmanın sonuçları, Tip II diabetes mellitus gelişmesi riskinin OK kullanımı ile değişmediğini göstermiştir (167). Ancak OK'lerin insuline bağımlı (Tip I) diabetes mellituslu hastaların insulin gereksinimini arttırdıkları saptanmıştır. OK'ler bu hastalarda tromboz riskini de arttırdıkları için alternatif kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanımı önerilmektedir (1).

Tromboembolizm: Yüksek dozda estrogen ve yüksek estrogen içerikli OK'ler koagülasyonu ve fibrinolitik sistemi etkilerler: Faktör VII, VIII, IX, X, plasma fibrinojeni ve protrombin yapımını artırır, antitrombin III yapımını azaltır ve prostasiklinin yapımını azaltarak platelet agregasyonunu artırır (168). Prospektif ve retrospektif çeşitli araştırmalarda, idiyopatik derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil, tromboembolik hastalık riskinin OK kullananlarda 4-11 kez arttığı gözlemlenmiştir (169). Riskin, tedavinin ilk aylarında arttığı ve kullanım süresince sabit kaldığı, ilacın kesilmesini takiben 1 ay içinde kullanmayanlarla aynı risk düzeyine döndüğü bildirilmiştir.

Yüzeysel tromboz ve postoperatif venöz tromboz riski de OK kullananlarda 2 kezlik bir artış gösterir. Ancak ana predispozisyon faktörlerinin tromboembolik hastalık ve yüksek estrogen içerikli OK'ler olduğu bildirilmektedir (3). Bu nedenle tromboembolik hastalık, tromboflebit veya hiperkoagülasyon hikayesi olanlarda OK'ler kullanılmamalıdır.

35 µg'dan az estrogen içeren yeni formülasyonlarda tromboemboli riski azalmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, venöz tromboemboli riskinin üçüncü jenerasyon OK'lerle de yükseldiği gözlemlenmiştir (169). Bu nedenle desogestrel veya gestoden içeren düşük estrogen içerikli OK'ler WHO ve Avrupa Topluluğu "Medikal Müstahzarlar" Komitesince izlemeye alınmıştır (170). Bununla birlikte çok merkezli bir yeni araştırmanın sonuçları, üçüncü jenerasyon OK'lerin daha ziyade yüksek risk gruplarına öneriliyor olmasının bu risk artışından sorumlu olduğu telkin etmektedir (171). Diğer taraftan sigaranın da trombojeniz riskini artırması nedeniyle, sigara içenlerde OK kullanımı riski yüksektir.

Tromboemboli kadar kuvvetli bir ilişki olmamakla birlikte, OK kullanımı ile trombotik inme sıklığının da arttığı bildirilmiştir (172). Hemorajik inme riskinde de bir artış olduğu, bunun hipertansif etkiyle de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (3). Ancak yakın yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları bu bulgularla çelişkilidir (173).

Hipertansiyon: OK'ler orta derecede bir kan basıncı artışına neden olurlar, bu artış ilaç kesildikten 1-6 ay sonra geriye döner. OK kullananlardaki hipertansiyon riskinin 3-6 kez yükselebileceği, sigara içimi, yaş, OK kullanım süresinin uzunluğu, ailesel hipertansiyon ve gebelikte hipertansiyon öyküsü ile artabileceği, ancak OK'lerin, çoğu kadında hafif bir diyastolik ve sistolik kan basınç artışına neden olduğu, belirgin hipertansiyonun sadece %5 oranında geliştiği bildirilmektedir (3). Bu etki düşük dozlu OK'lerle minimum düzeydedir. Mekanizmanın ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Hipertansif etkiden estrojen de projestin de sorumlu tutulmakta ve renin substratı (anjyotensinojen) konsantrasyonunda artış olduğu ileri sürülmektedir, ancak renin artışı kan basıncı değişmeyenlerde de gözlemlenmiştir. OK'ler sigara içmeyenlerde, 35 yaşın altında olan, başka sağlık sorunu bulunmayan, fakat iyi kontrol edilebilen hafif hipertansiyonu olanlarda güvenle kullanılabilirler. Ancak genel olarak OK kullanımına başlamadan önce ve başladıktan 3 ay sonra kan basıncının kontrol edilmesi, her 6-12 ayda bir kontrole devam edilmesi, yüksek riskli kadınlarda OK önerirken dikkatli olunması ve ağır hipertansiyonu olanlarda kullanılmaması önerilmektedir (3).

Miyokart Enfarktüsü: Başlangıçta yapılan epidemiyolojik çalışmalar OK kullananlardaki miyokart enfarktüsü riskinin 3-4 kez yüksek olduğunu göstermiştir (169). Ancak daha sonraki yıllarda yapılan ve geniş popülasyon gruplarını içeren kohort çalışmaları, OK kullanımıyla ne miyokart enfarktüsü ne de inme riskinde artış olmadığını ortaya koymuştur (174,175). 1988'de yayınlanan bir derlemede düşük dozlu OK'leri kullanan, sağlıklı, sigara içmeyen, 35-45 yaşlarındaki kadınlarda KV hastalık riskinde bir artış olmadığı bildirilmiştir (176). Oxford Aile Planlaması Derneği'nin çalışmasında da 50 µg'dan az estrogen içeren preparatların yüksek dozlu formülasyonlardan daha güvenli olduğu belirlenmiştir (177).

Toplam 900.000 kişi-yılı kapsayan 8 yıllık bir prospektif çalışmada, geçmişte OK kullanmış olanlardaki KV hastalık riskinin -uzun süre kullanmış olanlar da dahil- artmadığı bulunmuştur (157). Bu bulgular 13 diğer araştırmanın da dahil edildiği bir meta analizde de tekrarlanmıştır (178). Enfarktüs riski ile OK kullanım süresi arasında bir ilişki olmaması (175) ve maymunlarda yapılan araştırmalarda yüksek projestin içerikli OK'lerin koroner ateroskleroza karşı koruyucu olduğunun gösterilmiş olması (179), patofizyolojinin aterosklerotik plak oluşumundan ziyade tromboz olduğu görüşünün destekleyici kanıtlardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar sigara içiminin OK kullananlardaki risklerine büyük ölçüde açıklık getirmiştir. Sigara içmeyende OK kullanımıyla enfarktüs riski artışı olmadığı; günde 15'den az sigara içenlerde riskin 3 kez

arttığı; 15 veya daha fazla içenlerde bu artışın 21 kez bulunduğunu belirlenmiştir (180). Bu nedenlerle 35 yaşın üstünde ve sigara içen kadınlara OK verilmemesi önerilmektedir (159).

TARTIŞMA VE SONUÇ

25 yılı aşkın bir süredir son derece etkin ve güvenli bir kontrasepsiyon aracı olarak on milyonlarca kadın tarafından kullanılmakta olan kombine OK'lerin kısa ve uzun dönemdeki risk ve güvenlikleri önemli bir halk sağlığı konusudur. Bu konuda giderek daha kontrollü, büyük boyutlu ve ileri derecede gelişmiş analitik yöntemlerin kullanıldığı epidemiyolojik çalışmalar yapılmaktadır (158). Elde edilen veriler, gerek genel sağlık riskleri yönünden gerekse kontrasepsiyon dışındaki yararlar yönünden OK kullanımını destekler niteliktedir. Nitekim yaşamı tehdit eden çeşitli hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdikleri ileri sürülen OK'ler yaşam süresini uzatan vegane reçeteli ilaç olarak da tanımlanmışlardır (181). Yukarıda ayrıntılı olarak anlatıldığı ve Tablo 2'de de özetlendiği gibi yaşamı tehdit eden hastalıklara karşı önemli ölçüde koruyuculuk sağlarlar. OK alanlarda ağır pelvik inflamasyonu nedeniyle hastane tedavisi görme riski yarı yarıya azalır ve enfeksiyon hafif seyredir. Bu koruyucu etki muhtemelen, OK'lerin servikal mukusta yaptıkları değişikliklere, retrograd menstrüasyonu azaltmalarına ve/veya aylık kanama miktarını azaltmalarına bağlıdır ve klinik önemi büyüktür (158,159). OK'ler ovulasyonu önledikleri için, fatal potansiyeli yüksek olan ektopik gebeliklerin görülme sıklığında da 500 kez gibi önemli bir ölçekte azalma sağlamaktadırlar (182).

Demir eksikliği anemisi, primer dismenore, fonksiyonel over kistleri ve iyicil meme tümörleri gibi yaşam kalitesini bozan 4 hastalığın görülme sıklığını azalttıklarına ilişkin kanıtlar vardır (158,159). Ayrıca tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte osteoporoz, toksik şok sendromu, fibroid ve romatoid artrit karşı koruyucu

Tablo 2. Oral kontraseptiflerin doğum kontrolü dışındaki yararları (158,159)

Menstrual İyileştirme

Daha düzenli ve öngörülebilir adet görme
Dismenore prevalans ve şiddetinde azalma
Adet kanamasının miktar ve süresinde azalma
Menorajili kadınlarda demir depolarında artış
Ovulasyonsuz kadında düzenli adet

İyicil Tabiatlı Hastalıklara Karşı Koruyuculuk

İyicil meme hastalığı (fibroadenoma ve kistik değişiklikler)
Pelvik inflamasyonu
Ektopik gebelik

Genital Malignansilerin Önlenmesi

Epitelyal over kanseri
Endometriyal adenokarsinoma

Diğer Olası Yararları

Fonksiyonel over kistlerinin önlenmesi
Romatoid artritin önlenmesi
Kemik mineral dansitesinin artması

oldukları ileri sürülmektedir (38,39,158). İçerdikleri prostin ve estrogen nedeniyle kemik mineral dansitesi üzerinde pozitif etkiye sahip oldukları, bu etkinin uzun süreli OK kullanımıyla gözlemlendiği de bildirilmiştir (183). Romatoid artrit karşı koruyuculuk sağladıkları ve hastalığın ağır şekillerinin gelişmesini önledikleri gözlenmiştir (184).

OK'lerin meme kanserine karşı koruyucu etkileri yoktur. Ancak çok sayıda epidemiyolojik araştırmada risk artışı saptanmamıştır. Özellikle üreme çağının ortalarındaki (25-39 yaş) kullanımının güvenli olduğu, ancak erken ve ileri yaşlarda, kullanım süresi ile ilişkili olarak riskin arttığı görüşü ağırlık kazanmaktadır (139,140). Diğer taraftan serviks kanseri riskini artırdıklarına ilişkin verilerin varlığına karşın, bir sebep ilişkisi henüz kanıtlanmamıştır (62,72).

OK'lerle ilgili en önemli endişe konularından ikincisi KV hastalık riskini artırmaları olasılığıdır. İlk epidemiyolojik çalışmaların riskin arttığı yönünde sonuçlar ortaya koymasına karşın, özellikle düşük dozlu OK'lerin kullanıldığı dönemlere ilişkin yeni veriler, başka risk faktörleri taşımayan sağlıklı kadınlarda OK'lerin güvenli olduğunu göstermektedir (158-160). Ancak olası risklerin önlenmesi için özellikle tromboembolik hastalık öyküsü olanlarla, 35 yaşın üzerinde olup da sigara içen kadınlarda OK kullanımından kaçınılması önerilmektedir (159).

Sonuç olarak, Tablo 3'de özetlenen kontrendikasyonlar dikkate alınarak ve Tablo 4'de yer alan uyarılara

Tablo 3. Güvenli oral kontraseptif kullanımı için temel uyarılar

- Oral kontraseptif kullanan kadınlar düzenli hekim kontrolünden (6-12 ayda bir) geçmelidir.
- Aşağıdaki semptomlardan biri gelişecek olursa vakit kaybetmeden hekime başvurulmalıdır.
 - * Şiddetli abdominal ağrı (safra kesesi hastalığı, karaciğer adenomu, pankreatit veya emboli nedeniyle olabilir)
 - * Şiddetli göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı (pulmoner emboli veya miyokart enfarktüsün işareti olabilir)
 - * Şiddetli baş ağrısı (migren veya inme işareti olabilir)
 - * Bulanık görme veya görme kaybı gibi göz problemleri (hipertansiyon veya inme nedeniyle gelişebilir)
 - * Bacak, baldır veya kalçalarda şiddetli ağrı (venöz tromboemboli neden olabilir)

Tablo 4. Oral kontraseptif kullanımının kontrendike olduğu durumlar

1. Tromboflebit veya tromboembolik hastalık varlığı/öyküsü
2. Serebrovasküler veya koroner arter hastalığı
3. Şiddetli hipertansiyon
4. Gebelik veya gebelik şüphesi
5. Meme kansinoması veya estrojene bağımlı neoplazi varlığı/şüphesi
6. Tanısı konmamış anormal genital kanama
7. Karaciğer hastalığı
8. İyicil veya malign karaciğer tümörü öyküsü
9. Vasküler hastalığın eşlik ettiği diyabet
10. Amenore

uyulup, özellikle düzenli hekim kontrolü ve Pap test taramasının ihmal edilmemesi sağlanarak OK'lerin güvenli şekilde kullanılmaları olasıdır. Araştırmaların çoğu, OK'lerin sağlıklı kadınlardaki kontrasepsiyon dışı yararlarının, olası risklerinden çok daha ağırlıklı olduğu konusunda birleşmektedir (1,158,159).

KAYNAKLAR

- Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception. *Drug Ther* 1993; 328:1543-9.
- Phillips A, Hahn DW, Klimeh S, McGuire JL. A comparison of the potencies and activities of progesterons used in contraceptives. *Contraception* 1987; 36:181-92.
- AMA: Drug Evaluations Subscription. AMA Department of Drugs, Chicago, 1991.
- American College of Obstetricians and Gynecologist: Contraceptives and Congenital Anomalies. ACOG Commite Opinion 124. ACOG, Washington DC, 1993.
- Speroff L, Darney P. A Clinical Guide for Contraception. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992.
- Anon. Oral Contraceptives and Cancer. WHO Drug Information 1988; 2:5-7.
- Jick H, Walker AM, Rothman KJ. The epidemic of endometrial cancer: A commentary. *Am J Pub Health* 1980; 70:264-7.
- Lyon FA. The development of adenocarcinoma of the endometrium in young women receiving long-term sequential oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:299-301.
- IARC: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs. Volumes 1-42. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl 7, 1986, Lyon: IARC, 1986.
- Skeeg DCG. The epidemiological assessment of the safety of hormonal contraceptives: A methodological review. In: Michal F, ed. Safety Requirement for Contraceptive Steroids. Cambridge: Cambridge University Press, 1989:21-37.
- Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Sci Publ 1987; Vol 88.
- Tomatis L. Cancer: Causes, Occurrence and Control. Lyon: IARC Sci Publ, 1990:Vol 100.
- Parkin DM. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41:184-97.
- Novak E, Yui E. Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1936; 32:674-98.
- Ziel HK. Estrogen's role in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1982; 60:509-15.
- Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJB. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *BMJ* 1983; 287:1241-5.
- Gambrell RD. The role of hormones in the etiology and prevention of endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 13:695-723.
- Kelsey JL, Hildreth NG. Breast and Gynecologic Cancer Epidemiology. Boca Raton: CRC Press, 1983.
- The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormon Study: Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1983; 249:1600-4.
- The Cancer and Steroid Hormon Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: Combination oral contraceptive use and risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257:796-800.
- Horwitz RI, Feinstein AR. Case-control study of oral contraceptive pills and endometrial cancer. *Ann Intern Med* 1979; 91:226-7.
- Weiss NS, Sayvetz TA. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1980; 302:551-4.
- Kaufman DW, Shapiro S, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, Knapp RC, Leavitt T, Watring WG, Rosenshein NB, Lewis JL, Schotten D, Engle RL. Decreased risk of endometrial cancer among oral contraceptive users. *N Engl J Med* 1980; 303:1045-7.
- Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu JP. The Walnut Creek contraceptive drug study: A prospective study of the side effects of oral contraceptives. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, 1981:Vol 3.
- Kelsey JL, Livolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Mostow ED, Schwartz PE, O'Connor T, White C. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol* 1980; 116:333-42.
- Hulka BS, Chamless LE, Kaufman G, Fowler WC, Grenberg BG. Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. *JAMA* 1982; 247:475-7.
- Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 1983; 47:749-56.
- Trapido EJ. A prospective cohort study of oral contraceptives and cancer of the endometrium. *Int J Epidemiol* 1983; 12:297-300.
- La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Franceschi S, Gentile A, Negri E, Parazzini F, Tognoni G. Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 1986; 54:311-7.
- Pettersson B, Adami HO, Bergstrom R, Johansson EDB. Menstruation span-a time-limited risk factor for endometrial cancer. *Act Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:247-55.
- Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988; ii:1331-5.
- The WHO Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1988; 17:263-9.
- Koumantaki Y, Tzonou A, Koumantakis E, Kaklamani E, Aravantinos D, Trichopoulos D. A case-control study of cancer of endometrium in Athens. *Int J Cancer* 1989; 43:795-9.
- Shu X-O, Brinton LA, Zheng W, Gao YT, Fau J, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of endometrial cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer* 1991; 49:38-43.
- Levi F, Vecchia C, Gulie C, Negri E, Monnier V, Franceschi S, Delaloye JF, De Grandi P. Oral contraceptives and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1991; 2:99-103.
- Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twigg LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Hoover RN. Oral contraceptives and endometrial cancer: Do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54:243-8.

38. Schlesselman JJ. Oral contraceptives and neoplasia of the uterus corpus. *Contraception* 1991; 43:557-79.
39. Ross JK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagran JT. Risk factors for uterine fibroids: Reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 1986; 293:359-62.
40. John AH, Martin R. Growth of leiomyomata with estrogen-progesteron therapy. *J Reprod Med* 1971; 6:56-8.
41. Huggins GR. Potential carcinogenic risks and steroidal contraceptive use. In: Zatuchni GI & Sciarra JJ, eds. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: JB Lippincott Co Vol 6, 1988:Vol 6.
42. Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPherson K, Westhoff C, Yeates D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *BMJ* 1987; 294:1518-20.
43. Holt VL, Daling JR, McKnight B, Moore D, Stergach A, Weiss NS. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1992; 79:529-33.
44. Lanes SF. Functional ovarian cysts and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:956-61.
45. Hanai A. Trends and differentials in ovarian cancer: Incidence, mortality and survival experience. *AMPIS* 1990; 98(Suppl 12):1-20.
46. Greene M, Clark JW, Blayney DW. The epidemiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1984; 11:209-26.
47. Newhouse ML, Pearson RM, Fullerton JM, Buesen EAM, Shannon HS. A case-control study of carcinoma of the ovary. *Brit J Prev Soc Med* 1977; 31:148-53.
48. Casagrande JT, Pike MC, Ross RK, Louie EW, Roys A, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet* 1979; 2:170-3.
49. Hildreth NG, Kelsey JL, Livolsi VA, Fischer DB, Holford TR, Mostow ED, Scharz PE, White C. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. *Am J Epidemiol* 1981; 114:398-405.
50. Weiss NS, Lyon JL, Liff JM, Wollmer WM, Dalig JR. Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981; 28:669-71.
51. Willet WC, Bain C, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer* 1981; 48:1684-7.
52. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, Scully RE, Knapp RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982; 307:1047-51.
53. Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman DN, Helmrich SP, Miettinen OS, Stolley PD, Rosenshe NB, Schotten RL. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982; 247:3210-2.
54. Tzonou A, Day NE, Trichopoulos D, Walker A, Saliarak M, Papapost M, Polychro A. The epidemiology of ovarian cancer in Greece: A case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:1045-52.
55. Cancer and Steroid Hormone Study. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Eng J Med* 1987; 316:650-5.
56. Wu ML, Wittermore AS, Paffenbarger RS, Sarles DL, Kampert JB, Grosser S, Jung DL, Ballon S, Hendrick M, Mohleboe J. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1988; 128:1216-27.
57. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: A case-control study. *Brit J Cancer* 1989; 60:592-8.
58. Hartge P, Schiffman MH, Hoover R, McGowan L, Leshner L, Norris HJ. A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:10-6.
59. Shu XO, Brinton LA, Gao YT, Yuan JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989; 49:3670-4.
60. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989; 18:535-45.
61. Stanford JL. Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. *Contraception* 1991; 43:543-55.
62. Report of a WHO Scientific Group: Oral Contraceptives and Neoplasia. *World Health Organ Tech Rep Ser* 817, Geneva, 1992.
63. Whittemore A, Harris R, Ituyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1184-203.
64. King RJB. Biology of female sex hormone action in relation to contraceptive agents and neoplasia. *Contraception* 1991; 43:527-41.
65. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:708-14.
66. Rosenberg L, Palmer J, Zauber AG, Warshave ME, Lewis JL, Strom BL, Harlap S, Shapiro S. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139:654-61.
67. Brinton LA, Fraumeni JF. Epidemiology of uterine cervical cancer. *J Chronic Dis* 1986; 39:1051-65.
68. Munoz N, Bosch FX, Jensen OM. *Human Papilloma Virus and Cervical Cancer*. Lyon: IARC Sci Publ 1989:94.
69. Bornstein J, Rahat MA, Abramovici H. Etiology of cervical cancer: Current concepts. *Obstet Gynecol Survey* 1995; 50:146-54.
70. Dunn TB. Cancer of the uterine cervix in mice fed a liquid diet containing an antifertility drug. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43:681-92.
71. Ford LC, Berek JS, Lagasse LD, Hacker NF, Heins YL, Delange RJ. Estrogen and progesterone receptor sites in malignancies of the uterine, cervix, vagina, and vulva. *Gynecol Oncol* 1983; 15:27-31.
72. Brinton LA. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception* 1991; 43:581-95.
73. Harper JM, Levine AJ, Rosenthal DL, Wiesmeier E, Hunt IF, Swendseid ME, Haile RW. Erythrocyte folate levels oral contraceptive use and abnormal cervical cytology. *Acta Oncol* 1994; 38:324-30.
74. Ory H, Cogner SB, Naib Z, Tyler CW Jr, Hatcher RA. Preliminary analysis of oral contraceptive use and risk of developing premalignant lesions of the uterine cervix. In: Garattini S, Berendes HW, eds. *Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs*. New York: Raven Press, 1977:211-8.
75. Harris RWC, Brinton LA, Cowdell RH, Skegg DCG, Smith PG, Vessey MP, Doll R. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Brit J Cancer* 1980; 42:359-69.
76. Hellberg D, Valentin J, Nilsson S. Long-term use of oral contraceptives and cervical neoplasia: An association confounded by other risk factors? *Contraception* 1985; 32:337-46.

- 77.Reeves WS, Brinton LA, Brenns MM, Quiroz E, Rawls WE, Debritto RC. Case-control study of cervical cancer in Herrera Province, Republic of Panama. *Int J Cancer* 1985; 36:55-60.
- 78.WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *BMJ* 1985; 290:961-5.
- 79.Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, Mallin K, Savitz DA, Trapido E, Rosenthal J, Hoover R. Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Canc* 1986; 38:339-44.
- 80.Peters RK, Thomas D, Hegan DG, Mack TM, Henderson BE. Risk factors for invasive cervical cancer among latinas and non-latinas in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77:1063-77.
- 81.Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshe NB. The role of contraceptive use in cervical cancer: The Maryland cervical cancer case-control study. *Am J Epidemiol* 1987; 126:592-604.
- 82.Ebeling K, Nicschan P, Schindler CH. Use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer in previously screened women. *Int J Canc* 1987; 39:427-30.
- 83.Irwin KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC, Whatley AS, Bonhomme MG. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica: Detection bias or causal association? *JAMA* 1988; 259:59-64.
- 84.Molina R, Thomas DB, Dabancens A, Lopez J, Ray RM, Martinez L, Salas O. Oral contraceptives and cervical carcinoma in situ in Chile. *Cancer Res* 1988; 48:1011-5.
- 85.Brock KE, Berry G, Brinton LA, Berry G, Brinton LA, Kerr C, Mock PA, Searman RP. Sexual, reproductive and contraceptive risk factors for carcinoma in situ of the uterine cervix in Sydney. *Med J Aust* 1989; 150:125-30.
- 86.Cuzick J, De Stavola B, Mc Cance D, Ho TH, Tan G, Cheng H, Chew SY, Salmon YM. A case-control study of cervix cancer in Singapore. *Br J Cancer* 1989; 60:238-43.
- 87.Slattey ML, Overall JC, Abbott TM, French TK, Robison LM, Gardner J. Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer: Support for a sexually transmitted disease hypothesis. *Am J Epidemiol* 1989; 130:248-58.
- 88.Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, Debritto RC, Gaitan E, Tenorio F, Garcia M, Rawls WE. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol* 1990; 19:4-11.
- 89.Mandelson MT, Daling JR, White E, Chu J, McKnight B. Further evidence that duration and recency of oral contraceptive use are associated with invasive cervical cancer. Presentation at the 23rd Annual Meeting of the Society for Epidemiologic Research, Snowbird, UT, 12-15 June, 1990. *Am J Epidemiol* 1990; 132:778.
- 90.Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, Maggi R. Oral contraceptive use and invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol* 1990; 19:259-63.
- 91.Peritz E, Ramcharan S, Frank J, Brown WL, Huang S, Ray R. The incidence of cervical cancer and duration of oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1977; 106:462-9.
- 92.Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Neoplasia of the cervix uteri and contraception: A possible adverse effect of the pill. *Lancet* 1983; 2:930-4.
- 93.Andolsek L, Kovacic J, Kozuh M, Litt B. Influence of oral contraceptives on the incidence of premalignant and malignant lesions of the cervix. *Contraception* 1983; 28:505-19.
- 94.Zondervan KT, Carpenter LM, Painter R, Vessey MP. Oral contraceptives and cervical cancer-further findings from the Oxford Family Planning Association contraceptive study. *Brit J Cancer* 1996; 73:1291-7.
- 95.Thomas DB. The breast. In: Michal F, ed. *Safety Requirements for Contraceptive Steroids*. Cambridge: Cambridge University Press, 1989:38-68.
- 96.Royal College of General Practitioners'. *Oral Contraceptives and Health*. London: Pitman Medical, 1974.
- 97.Vessey M, Doll R, Peto R, Johnson B, Wiggins P. A long-term follow-up study of women using different methods of contraception-Ann Interim Report. *J Biosoc Sci* 1976; 8:373-427.
- 98.Hislop TG, Threfall WJ. Oral contraceptives and benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1984; 120:273-9.
- 99.Çakır Ş, Egehan İ. A13408 kanserli olgunun yaş, seks ve tümör lokalizasyonuna göre istatistiksel olarak değerlendirilmesi (Cerrahpaşa 1978-1987). *Türk Onkoloji Derg* 1993; 2:1385-95.
- 100.Anderson TJ, Battersby S, King RJB, McPherson K, Going J. Oral contraceptive use influences resting proliferation. *Hum Pathol* 1989; 20:1139-44.
- 101.Key TJA, Pike MC. The role of oestrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29-43.
- 102.Henderson BE, Powell D, Rosario I, Keys C, Hanisch R, Young M, Casagrande J, Gerkins V, Pike MC. An epidemiologic study of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53:609-14.
- 103.Paffenbarger RS, Fasal E, Simmons ME, Kampert JB. Cancer risk as related to use of oral contraceptives during fertile years. *Cancer* 1977; 39:1887-91.
- 104.Sartwell PE, Arthes FG, Tonascia JA. Exogenous hormones, reproductive history and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59:1589-92.
- 105.Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, Livoisi VA, Mostow ED. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67:327-33.
- 106.Harris NV, Weiss NS, Francis AM, Polisar L. Breast cancer in relation to patterns of oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1982; 116:643-51.
- 107.Vessey M, Baran J, Doll R, McPherson K, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: Final report of an epidemiological study. *Brit J Cancer* 1983; 47:455-62.
- 108.Talamini R, Lavecchi C, Francesci S, Colombo F, Decarli A, Grattoni E, Grigolet E, Tognoni G. Reproductive and hormonal contraception in Costa Rica. *J Natl Canc Inst* 1987; 79:1247-54.
- 112.Ravnihar B, Zakej MP, Kosmelj K, Stane J. A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma* 1988; 35:109-20.
- 113.Rohan TE, McMichael AJ. Oral contraceptive agents and breast cancer: A population-based case-control study. *Med J Austral* 1988; 149:520-6.
- 114.Juan JM, Yu MC, Ross RK, Gao YT, Henderson BE. Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai. *Cancer Res* 1988; 48:1949-53.
- 115.Stanford JL, Brinton LA, Hoover RN. Oral contraceptives and breast cancer: Results from an expanded case-control study. *Brit J Cancer* 1989; 60:375-81.
- 116.WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and combined oral contraceptives: Results from a multinational study. *Brit J Cancer* 1990; 61:110-9.

117. Paul C, Skeeg DCG, Spears GFS. Oral contraceptives and risk of breast cancer: *Int J Cancer* 1990; 46:366-73.
118. Ravnihar B, Seigel DG, Lindtner J. An epidemiologic study of breast cancer and benign breast neoplasia in relation to the oral contraceptive and estrogen use. *Eur J Cancer* 1979; 15:395-405.
119. Trapido EJ. A prospective cohort study of oral contraceptives and breast cancer. *J Natl Canc Inst* 1981; 67:1011-5.
120. Kay CR, Hannaford PC. Breast cancer and the pill-A further report from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Brit J Cancer* 1988; 58:675-80.
121. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in Seventh-Day Adventists. *Cancer* 1989; 64:591-7.
122. Romieu I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Henneken CH, Speizer FE. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1313-21.
123. Vessey MP, McPherson K, Villard ML, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: Latest findings in a large cohort study. *Brit J Cancer* 1989; 59:613-7.
124. Schlesselman JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40:1-38.
125. Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: Review of the epidemiologic literature. *Contraception* 1991; 43:597-642.
126. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosario I, Gray GE. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Brit J Cancer* 1981; 43:72-6.
127. Vessey MP, Doll R, Jones K, McPherson K, Yeates D. An epidemiologic study of oral contraceptives and breast cancer. *BMJ* 1979; 1:757-60.
128. Jick H, Walker AM, Watkins RN, Dewart DC, Hunter JR, Danford A, Madsen S, Dinan BJ, Rothman KJ. Oral contraceptives and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1980; 112:577-85.
129. Pike MC, Krait MD, Henderson BE, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: Possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983; 2:926-9.
130. Schlesselman JJ, Stadel BV, Murray P, Lai SH. Breast cancer risk in relation to type of estrogen contained in oral contraceptives. *Contraception* 1987; 36:595-613.
131. International Committee for Research in Reproduction: Oral contraceptives and breast cancer. *JAMA* 1989; 262:206-7.
132. Rosenberg L, Palmer JR, Clarke EA, Shapiro S. A case-control study of the risk of breast cancer in relation to oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1437-44.
133. Tavani A, Negri E, Franceschi S, Parazzini F, La Vecchia C. Oral contraceptives and breast cancer in Northern Italy. Final report from a case-control study. *Br J Cancer* 1993; 68:568-71.
134. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Amadori D, Filiberti R, Conti E, Montella M, Veronesi A, Parazzini F, Ferraroni M, Decarli A. Oral contraceptives and breast cancer: A cooperative Italian study. *Int J Cancer* 1995; 100:163-7.
135. Schönborn I, Nischan P, Ebeling K. Oral contraceptive use and the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30:283-92.
136. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. *Cancer* 1990; 66:2253-63.
137. Delgado-Rodriguez M, Silero-Arenas M, Rodriuz-Contreras R, Lopez Gigosos R, Galves Vargas R. Oral contraceptives and breast cancer. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1991; 39:165-81.
138. Rushton L, Jones JR. Oral contraceptive use and breast cancer risk: A meta-analysis of variations with age at diagnosis, parity and total duration of oral contraceptive use. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:239-46.
139. Rookus MA, Van Leeuwen FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994; 344:844-51.
140. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Zauber AG, Storm BL, Warshauer ME, Harlap S, Shapiro S. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 143:25-37.
141. Milne R, Vessey M. The association of oral contraception with kidney cancer, colon cancer, gallbladder cancer (including extrahepatic bile duct cancer) and pituitary tumors. *Contraception* 1991; 43:669-93.
142. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43:643-52.
143. Henderson BE, Prestonm S, Edmondso HA, Petters RL, Pike MC. Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Brit J Cancer* 1983; 48:437-40.
144. Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *BMJ* 1986; 292:1355-7.
145. Forman D, Vincent TJ, Doll R. Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *BMJ* 1986; 292:1357-61.
146. Palmer JR, Rosenberg L, Kaufman DW, Warshave ME, Stolley P, Shapiro S. Oral contraceptive use and liver cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130:878-82.
147. La Vecchia C, Negri E, Parazzini F. Oral contraceptives and primary liver cancer. *Brit J Cancer* 1989; 59:460-1.
148. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Combined oral contraceptives and liver cancer. *Int J Cancer* 1989; 43:254-9.
149. Kew MC, Song E, Mohammed A, Hodgkinson J. Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: A case-control study in South African black women. *Hepatology* 1990; 11:298-302.
150. Thomas DB. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: The influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries. *Contraception* 1991; 43:695-710.
151. Green A. Oral contraceptives and skin neoplasia. *Contraception* 1991; 43:653-66.
152. Davis FG, Furner SE, Persky V, Koch M. The influence of parity and exogenous female hormones on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 1989; 43:587-90.
153. McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: A review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:1201-7.
154. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Combined oral contraceptives and gallbladder cancer. *Int J Epidemiol* 1989; 18:309-14.
155. Vessey MP, McPherson K, Johnson B. Mortality among women participating in the Oxford Family Planning Association Contraceptive Study. *Lancet* 1977; 2:731-7.

156. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: Mortality among oral contraceptive users. *Lancet* 1977; 2:727-31.
157. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1988; 319:1313-7.
158. Grimes DA. The safety of oral contraceptives: Epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1950-4.
159. Committee on Technical Bulletin of the ACOG: Hormonal contraception. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 48:115-26.
160. Wild RA, Taylor EL, Kuehans A. The gynecologist and the prevention of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1-13.
161. Derman RJ. Oral contraceptives and cardiovascular risk: Current perspectives. *J Reprod Med* 1989; 34(Suppl 9):747-65.
162. Fotherby K. Oral contraceptives and lipids. *BMJ* 1989; 298:1049-50.
163. Notelovitz M, Levenson I, McKenzie L, Khan FY. The effect of low-dose oral contraceptives on lipids and lipoproteins in two at-risk populations: Young female smokers and older premenopausal women. *Contraception* 1991; 44:505-16.
164. Tyson JE, Michael ES. Do abnormalities in carbohydrate metabolism and elevated blood pressure remain prominent risk with oral contraceptive use? *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7:231-8.
165. Skouby SO. Oral contraceptives: hormonal dose and effects on carbohydrate metabolism. *Maturitas* 1988; 1(Suppl I):111-5.
166. Kung AW, Ma JT, Wong VC, Li DF, Ng MM, Wang CC, Lam KS, Young RT, Ma HK. Glucose and lipid metabolism with triphasic oral contraceptives in women with history of gestational diabetes. *Contraception* 1987; 35:257-69.
167. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* 1992; 35:967-72.
168. Beller FK, Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40:425-36.
169. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous Thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicenter case-control study. *Lancet* 1995; 346:1575-82.
170. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Position statement of the CPMP on oral contraceptives containing gestodene or desogestrel. London, 1995.
171. Lewis MA, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppach R, Spitzer WO. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestogens: Role of bias in observational research. *Contraception* 1996; 54:5-13.
172. Strom BL, Stolley PD, Hibberd PL. Vascular and cardiac risks of steroidal contraception. In: Zatzuchni GI, Sciarra JJ, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Lippincott Co, 1988: Vol 6.
173. Thorogood M, Mann J, Murphy M. Is oral contraceptive use still associated with an increased risk of fatal myocardial infarction? Report of a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98:1245-53.
174. Porter JB, Hunter JR, Jick Stergachis A. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. *Obstet Gynecol* 1985; 66:1-4.
175. Rosenberg L, Palmer JR, Lesko SM, Shapiro S. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1990; 131:1009-16.
176. Mishell DR. Steroidal contraception: Clinical aspects. In: Zatzuchni GI, Sciarra JJ, eds. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Lippincott Co, 1988: Vol 6.
177. Mant D, Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Yeates D. Myocardial infarction and angina pectoris in young women. *J Epidemiol Community Health* 1987; 41:215-9.
178. Stampfer M, Willett W, Colditz GA, Speizer PE, Hennekens CH. Past use of oral contraceptives and cardiovascular disease: A meta-analysis in the Context of the Nurses' Health Study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:285-91.
179. Adams MR, Clarksa TB, Koritnik DR, Nash HA. Contraceptive steroids and coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaques. *Fertil Steril* 1987; 47:1010-8.
180. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute, myocardial infarction in women: Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *BMJ* 1989; 298:165-8.
181. Fortney JA, Harper JM, Potts M. Oral contraceptives and life expectancy. *Stud Fam Plann* 1986; 17:117-25.
182. Franks AL, Beral V, Cates WJR, Hogue CJR. Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1120-3.
183. Kleerekoper M, Brienzo RS, Schultz LR, Johnson CC. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 1991; 151:1971-76.
184. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:1221-30.