

ACİL KONTRASEPSİYON

EMERGENCY CONTRACEPTION

Mine İslimye Taşkın

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.

Yazışma Adresi:

Mine İslimye Taşkın
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Çağış Kampüsü 10020 Balıkesir – Türkiye

E posta: minetaskin1302@yahoo.com.tr

Kabul Tarihi: 17.Eylül.2014

Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi
ISSN: 2146-9601
e-ISSN: 2147-2238

bsbd@balikesir.edu.tr
www.bau-sbdergisi.com

doi: [10.5505/bsbd.2015.38358](https://doi.org/10.5505/bsbd.2015.38358)

ÖZET

Acil kontrasepsiyon, korunmasız bir cinsel ilişki sonrası uygulanan kontraseptif metottur, böylelikle düzenli bir kontrasepsiyon metodu değildir. Acil kontrasepsiyon için değişik yaklaşımlar mevcut olup bunların başlıcaları: mifepriston, ulipristal asetat ve levonorgestrel gibi ilaçlar veya rahim içi araçlardır. Bu derlemede sizlere acil kontrasepsiyon ile ilgili güncel bilgileri sunmayı amaçladım.

Anahtar Kelimeler: Kontrasepsiyon, Levonorgestrel, Ulipristal asetat, Rahim içi araç.

SUMMARY

Emergency contraception is a type of contraceptive methods that is used after unprotected intercourse, thus, this is not a suitable method for regular contraception. There are different approaches for emergency contraception mainly; drugs such as mifepristone, ulipristal acetate and levonorgestrel, or intrauterine devices (IUDs). In this review I would like to present an updated knowledge about emergency contraception.

Key words: Contraception, Levonorgestrel, Ulipristal acetate, Intrauterin device.

GİRİŞ

Acil kontrasepsiyon, korunmasız cinsel ilişki, kullanılan kontraseptif yöntemde başarısızlık, cinsel saldırı durumlarında oluşabilecek istenmeyen gebeliklerin önlenmesi amacıyla kullanılan kontraseptif yöntemdir. İstenmeyen gebelikler bireysel ve sosyal anlamda önemli bir üreme sağlığı sorunudur. Tüm dünyada 2008 verilerine göre 43,8 milyon istenmeyen gebelik sonlandırılması uygulanmıştır ve bunların % 49'u maternal morbidite ve mortaliteye yol açabilecek sağlıksız koşullarda yapılmıştır¹. Amerikan verilerine göre gebeliklerin yarısı küretajla sonlandırılmakta ve küretaj yaptıran kadınların %54'ünün kontraseptif metot kullanırken gebe kaldığı görülmektedir². CDC'nin verilerine göre 15-44 yaş arası kadınların %9,7'si acil kontraseptif metotları kullanmaktadır³. Bu yaş grubundaki kadınların yıllık gebe kalma oranının %10 olduğunu ve bunların da yarısının istenmeyen gebelik olduğunu düşünürsek kadın popülasyonunun kontraseptif yöntemler ve acil kontrasepsiyon açısından eğitilmelerinin gerektiği açıktır. Türkiyede 2008 yılı istatistiklerine göre 15-49 yaş arası kadınlarda isteğe bağlı düşük yapma oranı %10 olarak saptanmıştır. 20-24 yaş grubunda yüzde 3,6 olan bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Bu artış 30 yaş ve üstü kadınlarda

belirginleşmekte ve 45-49 yaş grubunda yüzde 39'a ulaşmaktadır⁴. Acil kontraseptif metotların daha yaygın kullanımı ile istenmeyen gebelikler önlenebilecek ve böylece küretaj sayılarında da azalma meydana gelebilecektir.

Acil kontrasepsiyon kullanım endikasyonları; düzenli kullanılan oral kontraseptiflerin alınmasının unutulması, korunmasız cinsel ilişki (takvim yönteminin yanlış hesaplanması veya geri çekme yönteminde başarısızlık), prezervatifin yırtılması, diafram veya servikal başlığın yanlış yerleştirilmesi, erken çıkarılması veya yırtılması, yalnız progesterin içeren hapların kullanımının unutulması, enjektabl kontraseptiflerin geç enjeksiyonu, intrauterin araçların yerinden çıkması, cinsel saldırı olarak sıralanabilir.

Acil kontrasepsiyon gereksinimi ve bu konudaki araştırmalar oldukça eskilere dayanmaktadır. İlk kez 1966'da östrojenler yüksek dozlarda acil kontraseptif yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır⁵. 1977'de Yuzpe ve arkadaşları östrojen ve progesteron kombinasyonunu acil kontrasepsiyonda etkili olduğunu bulmuşlar ve bu yöntem Yuzpe rejimi olarak literatüre geçmiştir⁶. Rahim içi araçlar (RiA) 1976'da acil kontraseptif yöntem olarak uygulanmaya başlanmıştır⁷. Acil kontraseptif yöntemler oral hormonal kontraseptifler ve bakırlı RiA olarak ikiye

ayrılabilir. Oral hormonal ilaçlar yalnızca levonorgestrel içeren ve etinil östradiol (EE) ile levonorgestrel birlikte içerenler üzere iki çeşittir. Günümüzde en yaygın kullanılan acil kontraseptif metotlar kullanım kolaylığı nedeniyle oral hormonal ilaçlardır bunlardan da, levonorgestrel (LNG) en çok tercih edilen ajandır. Etkinliği en yüksek olan yöntem ise bakır içeren RİA'dır. Ayrıca son yıllarda Ulipristal Acetate (UPA) yeni bir oral hormonal ajan olarak acil kontrasepsiyonda kullanım alanı bulmuştur. Bu yazıda acil kontraseptif metotlar, kullanım yolları, etkinlikleri ve yan etkileri tartışılacaktır.

Acil Kontrasepsiyonda kullanılan yöntemler

Günümüzde acil kontrasepsiyonda başlıca iki temel grup bulunmaktadır: İlaçlar ve rahimiçi araçlar. İlaçlar, östrojen ve progesteron kombinasyonları, yalnızca progesteron içerenler ve selektif progesteron reseptör modülatörleri olarak sınıflandırılır.

1. İlaçlar

Östrojen ve progesteron kombinasyonu (EE+LNG)
Progesteron (LNG)
Selektif progesteron reseptör modülatörleri:
Mifepriston (Ru-486), Ulipristal Asetat (UPA)

2. Bakır içeren RİA (Cu-T 380A)

1. İlaçlar

Östrojen ve progesteron kombinasyonu (EE+LNG)

1974 yılında Kanadalı Profesör A. Albert Yuzpe östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptiflerin yüksek dozda acil kontrasepsiyon amacıyla kullanılabilirliğini pilot bir çalışmayla göstermiştir⁸. 1977 yılında ise Yuzpe ve Lancee tarafından östrojen ve progesteronun dozu yeniden tanımlanmış ve literatüre Yuzpe rejimi olarak geçmiştir⁶. Yuzpe rejiminde korunmasız cinsel ilişkiden sonra 72 saat içinde 200 microgram EE ve 1 mg LNG, 12 saat ara ile 2 doz olacak şekilde alınır^{6,8}. Bu amaçla EE ile LNG veya onun izomeri olan norgestrel içeren oral kontraseptifler alternatif bir rejim olarak kullanılabilir. Bu rejim kullanılarak gebelik riski %8'den %1-2'ye düşürülebilir⁹. Kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkileri bulantı ve kusmadır. Yuzpe rejimi acil kontrasepsiyonda yalnızca LNG içeren rejimin ortaya çıkışına dek standart metot olarak kalmıştır.

Levonorgestrel (LNG)

LNG içeren rejim daha az yan etki profili ve göre daha yüksek etkinlik nedeniyle Yuzpe rejiminden üstün olduğu gösterilmiştir^{10,11}. Günümüzde en popüler acil kontraseptif metot haline gelmiştir. İlk tanımlandığında 0,75 mg LNG içeren tabletlerin 12 saat ara ile 2 kez alınması önerilirken daha sonraları 1,5 mg'in 2 tablet şeklinde tek doz olarak alınmasının eşit etkinlikte olduğu

ve yan etki profilini değiştirmediği saptanmıştır; kullanım kolaylığı nedeniyle tek doz rejim daha yaygın kabul görmüştür¹². Korunmasız cinsel ilişkiden sonra 72 saat içinde alınması önerilir ve birçok ülkede reçetesiz olarak temin edilebilmektedir. Gebelik riskini % 57-93 oranında azaltır^{12,13}. Korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 5 gün içerisinde alındığında, LNG veya mifepristonun tek doz veya bölünmüş dozda uygulanmasında gebelik oranının değişmediği gösterilmiştir¹³.

LNG'nin ovulasyonu, sperm migrasyonunu, fallop tüpü motilitesini, korpus luteum fonksiyonunu ve endometrial fizyolojiyi değiştirdiğine dair çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Kesin mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte LNG'nin implantasyonu engellediğine dair kanıt yoktur. LNG abortus yapan bir ilaç değildir çünkü oluşmuş olan ya da implantasyon aşamasındaki bir gebeliği engellemediği gösterilmiştir¹⁴. LNG'nin acil kontraseptif olarak primer etkisi siklusun folliküler fazında alındığında ovulasyonu önlemesi veya geciktirmesidir; bunu luteinizan hormon üzerindeki etkisi ile gerçekleştirir. İkincil mekanizması ise servikal mukusu kalınlaştırarak sperm transportunu engellemek veya uterin kaviteyi alkalize ederek spermleri immobilize etmektedir¹⁵. Endometriumun implantasyon kapasitesini engellediğine dair yeterli kanıt yoktur¹⁴. Fallop tüpünün motilitesini değiştirdiğini destekleyen de yeterli kanıt yoktur. 2009 yılında 136 çalışmanın sonuçlarını değerlendiren Cochrane reviewda LNG kullanımına rağmen oluşan gebeliklerde ektopik gebelik hızının normal popülasyona göre artmadığı saptanmıştır. Bu da LNG'nin fallop tüpü motilitesini etkilemediğinin bir göstergesidir¹⁶.

LNG kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve irregüler vajinal kanamalardır. Bulantı (%18), kusma (%4) yan etkisi Yuzpe rejimine göre daha az görülür ve LNG ile birlikte rutin antiemetik kullanımı önerilmemektedir¹². Kullanımdan sonraki 1-2 saat içerisinde kusma olursa doz tekrarı önerilmektedir. Şiddetli bulantı kusma durumları için vajinal kullanım da alternatif bir metottur¹⁷. LNG acil kontraseptif kullanımının bir diğer yan etkisi irregüler kanamalardır ve genellikle takip eden menstruasyonla düzelir. Yapılan çalışmalarda hormonal acil kontraseptif kullanımı sonrası görülen lekelenme tarzı ara kanamalar %3 ila %37 gibi geniş bir aralıkta rapor edilmiştir¹⁸. Acil kontraseptif alımını takip eden menstruasyon kanaması genellikle 1 hafta önce ya da 1 hafta sonra meydana gelir¹⁹. Eğer gecikme 1 haftadan fazla olur ve kanama miktarı normalden fazla olursa gebelik testi yapılmalıdır. LNG etkisini ovulasyonu geciktirerek gösterebildiğinden siklusun geri kalanında etkin bir kontraseptif metot

kullanılmalıdır. LNG kullanımasına rağmen oluşan gebeliklerde herhangi bir teratojenik etki bildirilmemiştir²⁰. LNG'nin pıhtılaşma sistemi üzerine bir etkisi yoktur ve daha önce venöz tromboz öyküsü olanlarda kombine rejimlere tercih edilmesi önerilmektedir²¹.

Mifepriston

Mifepriston (RU-486) selektif progesteron reseptör modülatörüdür (SPRM) ve eğer korunmasız cinsel ilişkiden sonra 120 saat içinde kullanılırsa etkin bir acil kontrasepsiyon yöntemidir²². Dini ve politik nedenlerle Türkiye dahil dünyanın pek çok ülkesinde acil kontraseptif olarak kullanılmamaktadır. Kullanımını kısıtlayan bir diğer neden maliyetinin yüksek olması ve acil kontrasepsiyon için kullanılacak uygun dozda piyasaya sürülmemiş olmasıdır. Mifepriston, Amerika gibi bazı ülkelerde yüksek dozlarda terapötik abortus amacıyla kullanılmaktadır. Mifepriston etkisini 2 yolla gösterir: ovulasyonu engellemek veya geciktirmek, implantasyonu önlemek²³. Etkisi hem doz doz hem de ilacın alındığı menstrual siklus dönemine bağlıdır; 200 mg gibi yüksek dozlarda ve luteal faz döneminde kullanıldığında endometrial reseptiviteyi bozar ve implantasyonu engeller²⁴. Ancak acil kontraseptif olarak 10, 25, 50 mg gibi düşük dozlarda kullanıldığından endometrial reseptiviteyi etkilemediği veya çok az etkilediği gösterilmiştir²⁵. 2012 yılında yayımlanan bir Cochrane reviewda 20 farklı çalışma değerlendirmeye alınmış ve orta doz mifepriston (25-50 mg) ile LNG (1,5 mg) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak mifepristonun daha yüksek tolere edilebilirlik oranıyla acil kontraseptif etkinliğinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mifepriston kullanan kadınların LNG kullananlara göre menstrüasyondaki gecikme sürelerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir²⁶. Yine aynı çalışmada düşük doz mifepristonun (<25 mg) da LNG'den etkili olduğu gösterilmiştir. Mifepriston, Yuzpe rejimi ve danazolun karşılaştırıldığı çalışmalarda, başarısızlık oranı sırası ile %0-4, %1.3-2.6, %3.5-4.7 bulunmuştur (279). En önemli yan etkisi menstrüasyondaki gecikmedir ve bu etki düşük doz rejimlerde (<25 mg) daha az görülür²⁶. İntrauterin mifepristona maruz kalan bebeklerde herhangi bir teratojenik etki bildirilmemiştir²⁸.

Ulipristal Acetate

UPA, CDB-2914 veya VA 2914 olarak da bilinir, ikinci jenerasyon SPRM'dir ve korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 120 saat içerisinde kullanılırsa etkindir²⁹. Amerikada 2010; Avrupada 2009 yılından bu yana kullanılan nispeten yeni bir ilaçtır. Türkiye de de 2014 yılından itibaren piyasada bulunmaktadır. Reçeteli satılan ve 30 mg mikronize UPA içeren tek tabletlik formu bulunmaktadır. Sentetik bir SPRM'dir ve progesteron reseptörü üzerinde hem agonistik hemde antagonistik

etkileri vardır. Etki mekanizması ilacın alındığı menstrüel siklus fazına göre değişiklik gösterir. UPA ovulasyonu inhibe ederek veya geciktirerek etki gösterir; folliküler fazda follikülogenezi bozar, LH pikini ve follikül rüptürünü engeller, östrojen konsantrasyonunu azaltır^{30,31}. LH piki döneminde kullanıldığında follikül rüptürünü 5-9 gün geciktirebilir. Luteal fazda kullanıldığında ise endometrial kalınlığı azaltarak implantasyonu engeller³². UPA korunmasız cinsel ilişkiden 120 saat sonrasına kadar 30 mg dozda aç veya tok alınır; alımını takiben 3 saat içerisinde kusma gerçekleşirse doz tekrarı önerilir. Randomize, çiftkör, faz 2 çalışmada tek doz 50 mg mikronize olmayan UPA (30 mg mikronize UPA'ya eşdeğer) ile 12 saat ara ile iki doz şeklinde alınan 1,5 mg LNG karşılaştırılmış; gebelik oranları UPA grubunda %0,9; LNG grubunda %1,7 bulunmuştur³³. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Glaiser ve arkadaşlarının yayınladıkları çok merkezli, faz 3 çalışmada; tek doz 30 mg mikronize UPA ile tek doz 1,5 mg LNG karşılaştırılmıştır. Gebelik oranları UPA grubunda %1,8 ve LNG grubunda %2,6 bulunmuştur ve sonuç olarak UPA anlamlı olarak daha fazla gebeliği önlemiştir şeklinde rapor edilmiştir³⁴. Fine ve arkadaşlarının yayınladıkları prospektif, faz 3 çalışmada; UPA korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 48-120 saatler arası kullanılmış ve buna rağmen beklenen gebelik oranının %5,5'ten %2,1'e düştüğü görülmüş; UPA korunmasız cinsel ilişkiden 120 saat sonrasına kadar kullanılabilir şeklinde sonuç belirtilmiştir³⁵. Klinik çalışmalardan da anlaşılacağı üzere UPA, LNG'den daha etkin bir acil kontraseptiftir (Tablo1).

Tablo 1. UPA ve LNG kullanan kadınlarda beklenen ve gerçekleşen gebelik oranları (34)

Acil kontraseptif kullanan kadın sayısı	Beklenen gebelik n (%)	Gerçekleşen gebelik n (%)
UPA(844)	46 (%5,5)	15 (%1,8)
LNG(852)	47 (%5,4)	22 (%2,6)

UPA kullanımında görülen yan etkiler; baş ağrısı (%18), bulantı (%12), karın ağrısı (%12), daha az görülen yan etkiler ise adet sancısı, yorgunluk, baş dönmesi olarak sıralanabilir. Diğer bir yan etkisi menstrüasyondaki gecikmedir^{34,35}. Gebelikte fetus üzerine etkileri hakkında yeterli veri yoktur, hayvan çalışmalarında teratojenik etki saptanmamıştır. Emzirme döneminde kullanımı önerilmez³⁶. UPA, progesteron reseptörlerine yüksek afinite ile bağlandığından siklusun geri kalanında kontraseptif yöntem olarak barrier metotlarının kullanımı önerilmektedir.

Tablo 2. Acil kontrasepsiyonda hormonal kontraseptif ajanlar
26,30

Etken Madde	Doz	Uygulama Zamanı
Etinil Estradiol+ Levonorgestrel	0,05 mg etinil estradiol+ 0,25 mg , 2x2 , 12 saat ara ile	Korunmasız cinsel ilişkiden sonra 72 saat içinde
Levonorgestrel	0,75 mg ,2x1 , 12 saat ara ile veya 1x2 tek doz olarak	Korunmasız cinsel ilişkiden sonra 72 saat içinde
Ulipristal acetate	30 mg x 1 doz	Korunmasız cinsel ilişkiden sonra 120 saat içinde
Mifepriston (Türkiyede yok)	10,25,50 mg tek doz	Korunmasız cinsel ilişkiden sonra 120 saat içinde

Bakır içeren Ria (Cu-T 380 A)

Bakır içeren Ria, korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 5 gün içerisinde uygulandığı takdirde etkin bir acil kontrasepsiyon yöntemidir ve gebelikten korunmada uzun süreli kontrasepsiyon sağlar³⁷. Hormonal yöntemden farklı olarak uygulamasındaki gecikme etkinliğini azaltmaz. Cu-T 380A'nın primer etki mekanizması fertilizasyonu engellemektir. Bu etkisini uterus ve fallop tüplerinde meydana getirdiği inflamatuvar reaksiyonun sperm ve ovum üzerine toksik etkileri sayesinde gerçekleştirir^{19,38}. Aynı yolla fertilizasyon sonrası embriyotoksik etkisiyle embriyonun implantasyon yeteneğini bozabilir¹⁹. Bu yöntemin avantajı kontrasepsiyonun devamında kullanılabilir olmasıdır. Bu metot özellikle uzun süreli kontrasepsiyon isteyen kadınlarda tercih edilmelidir. Bakırlı Ria'nın cinsel yolla bulaşan hastalığı ve/veya pelvik enflamatuvar hastalığı olan kişilere uygulanması önerilmez³⁰. Bu yöntemin bir diğer dezavantajı ise takılması için yetişmiş elemana ihtiyaç duyulması ve istenildiği zaman ulaşılamamasıdır. Birçok kadın Ria takılmasını, girişimsel bir işlem olması, maliyeti, riskleri nedeniyle tercih etmemektedir. Bakır içeren Ria acil kontrasepsiyonda en etkin kontraseptif metottur. Yöntemin kullanımıyla gebelik oranları %0 ile %0,2 olarak rapor edilmiştir³⁹. 2008 yılında yayımlanan bir Cochrane reviewda Cheng ve arkadaşları randomize olmayan çalışmaların verilerini değerlendirdiler ve bakırlı Ria'nın %0,09 başarısızlık oranıyla istenmeyen gebelikleri önlemede en yüksek etkinliğe sahip olduğu sonucuna vardılar²². Bakırlı Ria'yı diğer metotlarla karşılaştıran çalışmalar yetersizdir. Bakırlı Ria'yı 50 mg mifepriston ile karşılaştıran bir çalışmada Ria grubunda hiç gebelik izlenmedi ancak çalışmanın küçük bir grup üzerinde yapıldığı görülmektedir⁴⁰. Bakırlı Ria'yı ekspektan yaklaşımla karşılaştıran bir çalışmada gözlem grubunda daha yüksek gebelik oranları tespit edilmiştir⁴¹. Bakırlı Ria'nın yan etkileri: ağrı, spotting tarzı kanamalar,

takıldıktan sonraki 1 ay içerisinde pelvik enfeksiyon riskinin artması olarak sıralanabilir¹⁹. Takip eden sıklularda Ria kullanımının bırakılmasının nedenleri ise kanama, Ria'nın kayması ve ağrı'dır.

SONUÇ

Acil kontrasepsiyon korunmasız cinsel ilişki veya kullanılan kontrasepsiyon yönteminde başarısızlık durumlarında eğer zamanında kullanılırsa istenmeyen gebelik ihtimalini belirgin olarak azaltır. Bakırlı Ria acil kontraseptif olarak çok etkili bir yöntemdir ve uzun süreli kontrasepsiyon isteyen kadınlarda ilk seçenek olmalıdır. LNG ve UPA etkilerini ovulasyonu inhibe ederek gösterirler. UPA, LH pikinin başladığı ve LNG'nin etkinliğinin azaldığı dönemde de etkili olduğundan LNG'den üstündür. Meta analizler göstermiştir ki 30 mg UPA benzer yan etkilerle 1,5 mg LNG'den daha etkindir. Oral hormonal ilaçlar ovulasyonu geciktirerek de etki gösterdiklerinden kadınlar siklusun geri kalanında etkin bir kontraseptif yöntem kullanmaları konusunda uyarılmalıdır. İstenmeyen gebelikler önemli bir halk sağlığı sorunudur. Acil kontrasepsiyon konusunda toplumun bilgilendirilmesi ve kullanımın yaygınlaştırılması ile istenmeyen gebelikler önenebilecek, abortus ve küretaj oranları azaltılarak kadın popülasyonundaki istenmeyen ve riskli gebeliklere bağlı mortalite ve morbidite azaltılacaktır.

KAYNAKLAR

- Sedgh G, Singh S, Shah IH, Ahman E, Henshaw SK, Bankole A. Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *Lancet*, 2012; 379(9816): 625–32.
- Batur P. Emergency contraception: separating fact from fiction. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(11):771-6.
- Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982-2008. *Vital Health Stat* 23. 2010;(29):1-44.
- 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.
- Morris JM, Van Wagenen G. Compounds interfering with ovum implantation and development. 3. The role of estrogens. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;96(6):804-15.
- Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethynylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril*, 1977;28(9):932-6.
- Lippes J, Malik T, Tatum HJ. The postcoital copper-T. *Adv Plan Parent*. 1976;11(1):24-9.
- Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I., Leyshon L. Post coital contraception- a pilot study. *J.Reprod Med*,1974; 13:53-8.
- Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol*, 1999; 93(5 Pt 2):872-6.
- World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, 1998; 352(9126):428-33.

11. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised trial. *Lancet*, 1999; 353(9154): 697–702.
12. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bártfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360(9348): 1803–10.
13. Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GM, Kennedy E, Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstetrics and Gynecology*, 2004; 104(6): 1307–13.
14. Davidoff F, Trussell J. Plan B and the politics of doubt. *JAMA*, 2006;296(14):1775–8.
15. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update*. 2004;10(4):341–348.
16. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills. A systematic review. *Obstet Gynecol*, 2010;115(6):1263–6.
17. Alvarez F, Faundes A, Johansson E, Coutinho E. Blood levels of levonorgestrel in women following vaginal placement of contraceptive pills. *Fertil Steril*, 1983;40(1):120–3.
18. Raymond EG, Goldberg A, Trussell J, Hays M, Roach E, Taylor D. Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills. *Contraception*, 2006;73(4):376–81.
19. Allen RH, Goldberg AB. Emergency contraception: a clinical review. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):927-36.
20. Grimes DA, Raymond EC, Scott Jones B. Emergency contraception over-the counter: the medical and legal imperatives. *Obstet Gynecol*, 2001;98(1):151–5.
21. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*, 2004;82(2):520-6.
22. Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16;(2):CD001324.
23. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*, 1997;337(15):1058–1064.
24. Gemzell-Danielsson K, Swahn ML, Svalander P, Bygdeman M.. Early luteal phase treatment with mifepristone (RU 486) for fertility regulation. *Human Reproduction*, 1993; 8(6): 870–3.
25. Marions L, Gemzell Danielsson K, Swahn ML, Bygdeman M. Contraceptive efficacy of low doses of mifepristone. *Fertility and Sterility*, 1998; 70(5): 813–6.
26. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8:CD001324.
27. Webb AMC, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception. *BMJ*, 1992; 305(6859):927–31.
28. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT. Mifepristone (RU486) compared with high dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*, 1992; 327(15):1041–4.
29. Fine P, Mathe H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol*, 2010;115 (2 Pt 1):257–63.
30. Richardson AR, Maltz FN. Ulipristal acetate: review of the efficacy and safety of a newly approved agent for emergency contraception. *Clin Ther*, 2012;34(1):24-36.
31. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogesterin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod*, 2000;15(5):1092–9.
32. Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril*, 2010;93(6): 2035–41.
33. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Freziers R, Thomas M, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2006; 108(5): 1089–97.
34. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375(9714): 555–62.
35. Fine P, Mathé H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48–120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstetrics and Gynecology*, 2010; 115 (2 Pt 1): 257–63.
36. US Food and Drug Administration. Ulipristal acetate: new drug review application 22-474. Center for Drug Evaluation and Research. 2009.
37. Zhou L, Xiao B. Emergency contraception with Multiload Cu-375 SL IUD: a multicenter clinical trial. *Contraception*, 2001;64(2):107–112.
38. Lalitkumar PG, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013;27(1):91-101.
39. Zhou L, Xiao B. Emergency contraception with multi-load cu-375 SL IUD: a multicenter clinical trial. *Contraception*, 2001;64(2):107–112.
40. Liu L, Chen A. A comparative study of mifepristone with Cu-IUD for emergency contraception. *Changzhi Med Coll*. 2002;61:198–9.
41. Askalani AH, Al-Seniy AM, Al-Agizy HM, Salam HI, Al-Masry GI, El-Sadek SM. Evaluation of copper T-200 as a post-coital contraceptive. *Egypt J Obstet Gynaecol*, 1987;13:63–6.