

Acil Kontrasepsiyon

Sadiye EREN, Semih TUĞRUL, Gazi YILDIRIM

Zeynep Kamil Woman and Children's Health Education and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Received 3 March 2004; received in revised form 23 November 2004; accepted 26 December 2004

Abstract

Emergency Contraception

Postcoital or emergency contraception is a way of using proven methods of birth control to prevent a pregnancy within 3 to 7 days of the last act of unprotected or unintended intercourse. Any women, regardless of the point in the menstrual cycle, who has had unprotected intercourse within 72 hours (or within 5 to 7 days if an IUD is to be used) and who does not desire a pregnancy is a possible candidate for emergency contraception. Hormonal methods, which include combination oral contraceptive pills, progestin-only pills, gonadotropin releasing hormone agonists, antiprogestins, the copper IUD and high dose estrogen, and danazole are discussed in this article.

Keywords: emergency contraception, postcoital contraception

Özet

Postkoital veya acil kontrasepsiyon, korunmasız veya istenmeyen bir ilişkiden sonraki 3-7 gün içinde, gebeliği önlemek için, uygulanan korunma yöntemidir. Menstrüel siklusun zamanına bakılmaksızın 72 saat içinde (RIA uygulanacaksa 5-7 gün içinde) korunmasız bir ilişki yaşayan ve gebeliği istemeyen herhangi bir kadın acil kontrasepsiyon için adaydır. Bu yazıda, kombine oral doğum kontrol hapları, tek başına progestin hapları, gonadotropin serbestleştirici hormon agonistleri (GnRH), antiprogestinleri içeren hormonal metotlar, bakırlı RIA'lar, yüksek doz östrojenler ve danazol tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: acil kontrasepsiyon, post-koital kontrasepsiyon

Acil kontrasepsiyon, “korunmasız cinsel birleşme yaşayan bir kadının tedavisi” olarak tarif edilmiştir (1). Aynı zamanda bu postkoital kontrasepsiyon veya “the morning after pill” olarak da adlandırılmıştır. Haplardan başka yöntemlerin de mevcudiyeti bu işlemi acil kontrasepsiyon olarak adlandırmamızın doğru bir hareket olacağını gösterir. İstenmeyen gebelik için risk altında olanlara postkoital kontrasepsiyon uygulanırsa, tahmini sayısı 3.5 milyonu bulan istenmeyen gebeliklerin yaklaşık yarısı önlenmektedir (2). Bu nedenle, bu makalede kombine doğum kontrol hapları, tek başına progestin hapları, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonistleri, antiprogestinler, bakırlı RIA'lar ve yüksek doz östrojen ile danazol acil kontrasepsiyon yöntemleri içinde tartışacağız.

Menstrüel siklusun gününe bakılmaksızın, korunmasız birleşmeden sonraki 72 saat içinde veya ilişkiden sonraki 5-7 gün içinde başvuran ve gebeliği istemeyen herhangi bir kadın acil kontrasepsiyon yöntemi kullanımı için birer aday konumundadır. Acil kontrasepsiyon için diğer endikasyonlar Tablo

1’de görülmektedir. Postkoital kontrasepsiyon yöntemlerinden çoğu için tek kontrendikasyon; devam eden gebeliktir.

Sentetik Östrojen ve Progestinler (Kombine Doğum Kontrol Hapları)

Yuzpe ve arkadaşları 1974 yılında acil kontrasepsiyon için tek doz olarak kullandıkları 100 mg etinil östradiol (EE) ve 1.0 mg dl norgestrel kombinasyonlarını pilot bir çalışma ile değerlendirmiş ve bu uygulamanın en az daha önce kullanılan dietilstilbesterol kadar etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (3). Rejim dozajları tekrar düzenlenip ‘Yuzpe Yöntemi’ adını alan metot şu anda Amerika ve Avrupa’da en çok uygulanan yöntem haline gelmiştir. Günümüzde kullanılan ilaç 100 mg EE + 1.0 mg levonorgestrel den oluşur. İlişkiden sonraki 72 saat içinde verilen 2 tableten 12 saat sonra 2 tablet daha verilir. Kullanılan kombinasyona birçok doğum kontrol hapıyla ulaşılabilmesi Yuzpe yönteminin oldukça popüler olmasını sağlamıştır.

Etki mekanizması ilacın menstrüel siklusun hangi evresinde alındığı ile yakından ilgilidir. Eğer hormonal acil kontrasepsiyon ovülasyondan önce alındıysa östrojen-progestinler ovülasyonu ya geciktirir ya da hipofizer sistem baskısıyla anovülasyona yol açar. Progestinler servikal mukusu kalınlaştırır. Ovülasyondan ve/veya

Corresponding Author: Dr. Semih Tuğrul
Bağdat Cad. Bağdat Çıkmazı. Nurettin Ataç Apt. 87/5
Kızıltoprak-Kadıköy, İstanbul, Türkiye
Phone : +90 216 347 95 00
E-mail : astugrul@superonline.com

Tablo 1. Acil kontrasepsiyon uygulanacak haller

1. Cinsel ilişki sonrası herhangi bir kontraseptif yöntem kullanılmamışsa
2. İlişki esnasında prezervatif çıkmış, yırtılmış veya sızdırmışsa
3. Diyafram veya servikal başlık uygun yerleştirilmemişse, ilişki sırasında kaymışsa, çok erken çıkarılmışsa veya yırtıldığı tespit edilmişse
4. Oral kontraseptif haplarda, kutunun ilk veya son haplarından bir veya daha fazlası unutulmuş ve böylece 7 günlük hapsiz süre uzamışsa
5. Bir veya daha fazla tek başına progestin hap almak unutulmuşsa
6. Kadın kondomunu uygun yerleştirememişse veya çıkaramamışsa
7. Penisin kadın kondomu ile vagen arasına penetrasyonu
8. Geri çekilme veya takvim yönteminde hata
9. Rahim içi aracın total veya parsiyel dislokasyonu
10. Canlı aşı veya sitotoksik ajanlar gibi muhtemel teratojenlere maruziyet

Van Look PFA, Steward F. Emergency contraception. In; Hatcher RA, Trussel J, Steward F, eds. *Contraceptive Technology*, NY: Ardent Media, 1998:277-295 (Ref:4)

fertilizasyondan sonra verilirse endometriyal hormon reseptörlerini bloke edip nidasyon için uygun olmayan asenkron endometrial maturasyona yol açar. Acil kontrasepsiyonun etkinliği; ovülasyon ve ilacın alındığı gün, metodun etkinliğinin gelecek menstrüel siklusta başlaması, kadının ve partnerinin fertilité durumu, her iki ilaç dozunun doğru alınması gibi bazı nedenlerden dolayı tam olarak bilinemez (1). Başarısızlık oranı %0.2-%2.8 arasında değişmektedir. %95 CI (Güven Aralığı) %1.2-%1.9 olarak bulunan gebelik oranı %1.5 olarak hesaplanmıştır. Acil kontrasepsiyondaki etkinliğin %74 (%55.3-94.2) olduğu ortaya konulmuştur.

Yuzpe yönteminin en sık rastlanılan yan etkisi, bulantı (%30-70) ve kusmadır (%15-25). Hasta uyumunu artırmak için her dozdan 1 saat önce antiemetik vermek iyi bir yoldur (4). Baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, karın ağrısı, âdet düzensizlikleri, mastalji, mizaç değişiklikleri ve vajinal kanama gibi birçok diğer yan etkisi de vardır. Bilinen tek kontrendikasyonu gebeliktir (5). Tromboemboli öyküsü varlığının görece kontrendikasyon olduğu bildirilmiştir. Başvuruda migren atağı veya aurası olan ve geçmişinde de bunu tarif eden hastalar için kesin kontrendike olduğu belirtilmiştir.

Yuzpe yönteminde kullanılan kombine oral kontraseptiflerin teratojeniteye yol açtığına dair yeterli kanıt yoktur. Kontrasepsiyon için düzenli oral kontraseptif kullanan kadınlar üzerinde yapılan prospektif bir çalışmaya göre teratojenite riski artmamıştır (6). Acil kontrasepsiyon muhtemelen muhtemel ovülasyondan sonraki 15 gün içinde uygulanır. EE'nin yarılanma ömrü 5-16 saat, progestinin ise 11 saattir. İlk trimesterde yanlışlıkla kullanılan kombine doğum kontrol haplarına atfedilen konjenital herhangi bir anomali bildirilmemiştir (1). Bu konu üzerinde bir çalışma yapılmamıştır fakat acil kontrasepsiyon için kullanılan Yuzpe yönteminin dış gebelik riskini artırdığına dair bir kanıt yoktur. Gebelik oluştursa muhtemel dış gebelik dışlanmalıdır.

Levonorgestrel (Tek Başına Progestin Hapları)

Levonorgestrel yıllarca Avrupa ve Çin'de acil kontrasepsiyon amaçlı kullanılmıştır. Çalışmalar etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Etki mekanizmasını gösteren çok az çalışma, levonorgestrelin folikül büyümesi ve *corpus luteum* gelişimini baskıladığını ortaya çıkarmıştır. Bir çalışmada siklusun onuncu gününde 1.6 mg levonorgestrel alan bir kadında LH pikinin olmadığı bulunmuştur. Ovülasyon gününe göre verilme zamanı açısından mekanizmaları değişik olabilir. Bazen ovülasyon baskılanır, bazen hiçbir şey olmaz, bazen de foliküler fonksiyon etkilenir. Yuzpe yönteminde görülenlere benzer olsa da levonorgestrelde görülen yan etkilerin insidansları daha düşüktür. Levonorgestrel ile ilgili çalışmalar 1980'li yılların başından itibaren yapılmaya başlamıştır. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada başarısızlık oranı levonorgestrel için %2.4, Yuzpe yöntemi için %2.7 bulunmuştur. Etkinlikler benzer olsa da levonorgestrelde bariz daha az sayıda yan etki izlenmiştir (7). Birçok yazar tarafından levonorgestrel ve mifepristonun, Yuzpe yönteminden daha yüksek başarı sağladığı ve daha düşük yan etki oluşturduğu bildirilmiştir (8).

Dozaj; 0.75 mg levonorgestrel korunmasız ilişkiden sonraki 72 saat içinde verilir ve bundan 12 saat sonra da 0.75 mg dozu tekrarlanır. İlacı alımdan sonraki 4 saat içindeki kusmalarda ilacın o dozu tekrar verilir. Yuzpe yöntemi için %57 olan koruyuculuk oranı levonorgestrel için %85 bulunmuştur. Uzun süreli progestin kullanımının lipid profili üzerindeki olumsuz yan etkisi bilinmesine karşın 12 saat arayla 2 defa verilen 0.75 mg kadar bir dozun anlamlı bir etki oluşturabileceği pek mantıklı gözükmemektedir. Levonorgestrel pıhtılaşma üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmamaktadır. Teratojenitesi hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bariz bir komplikasyonu olduğu şimdiki kadar bildirilmemiştir. Yalnızca gebelikte kontrendikedir. Yuzpe yönteminden daha az yan etkiye yol açar. Haplardan önce antiemetik almak gerekli değildir. Etkinliği ise mükemmeldir. Sonuç olarak levonorgestrel, hem daha etkin

olmasından hem de daha az yan etkisinden dolayı Yuzpe yönteminden daha iyi görünmektedir.

Antiprogesteronlar (Mifepriston)

Mifepriston progesteron ve glukokortikoid reseptörlere bağlanarak progesteronu engelleyen sentetik bir steroiddir. Özellikle Avrupa'da abortus yapıcı olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Birçok çalışma mifepristonun etkili bir acil kontrasepsiyon ilacı olduğunu belirtmiştir. Progesteron gebeliğin oluşumunda ve devamının sağlanmasında birçok basamakta rol alır. Siklus ortasındaki dalgalanmaları regüle ederek ovülasyonu inhibe eder. Akrozomal reaksiyonuna katılarak tubal ve uterin kontraktileteyi etkiler. Endometriyumu uyararak başarılı implantasyon için gerekli olan desidualizasyonu sağlarlar. Antiprogesteronlar ovülasyondan önce verilirse muhtemelen FSH'nin biyoaktivitesini etkileyerek granuloza hücrelerinin FSH'ye olan duyarlılığını azaltarak, foliküler gelişimi ve granuloza hücrelerinin endokrin fonksiyonlarını engeller. Antiprogesteronlar aynı zamanda siklus ortası dalgalanmayı baskılayarak dominant folikülde gerilemeye neden olur.

Östrojen reseptörlerine bağlanmayan mifepriston progesteron reseptörleri için kompetitif agonist olarak yarışır. Asıl etkisi endometriyum üzerinde desenkronizasyon yapmaktır. Mifepriston uygulananlarda alınan endometriyal biyopsilerde muhtemelen progesteronal etki kesintisine bağlı olarak stromal ödem yetersizliği izlenmektedir. Üç aydan uzun süreli kullanımı amenoreye neden olur. Hayvan modellerinde embriyo transport hızını artırıp embriyonal gelişimin gecikmesine neden olduğu gösterilmiştir (9). Progesteron; ovülasyon, transfer, implantasyon, gebeliğin idamesi gibi birçok basamakta çok önemli rol oynadığı için antiprogesteronlar acil kontrasepsiyon için en etkin ilaç adaylarıdır. İngiltere'de 1992 yılında Yuzpe yönteminin 600 mg mifepriston ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada mifepriston alan 597 kadının üçünde gebelik oluşmasına karşın diğer grupta 9 gebelik kaydedilmiştir (10,11). Diğer bir çalışmada ise 400 kadına mifepriston, 398 kadına ise 100 µg EE + 1 mg norgestrel kombinasyonu verilmiştir. Bu çalışmada mifepriston kullananlarda hiç gebelik izlenmezken diğer grupta 4 gebelik kaydedilmiştir (10). Her iki çalışmada başarısızlık oranları; Mifepriston için: %0-0.4, Yuzpe yöntemi için: %1.3-2.6, Danazol için: %3.5-4.7 olarak bildirilmiştir (10-11).

En sık bildirilen yan etki âdet gecikmesidir. Bahsettiğimiz son çalışmada âdet gecikmesi doza bağlı olarak 600 mg'da %36, 50 mg'da %23 ve 10 mg'da %18 oranlarında görülmüştür. Doza bağlı olarak artan oranda halsizlik ve yorgunluk bildirilmiştir. Toplamda %17.4 oranında bulantı, %12.6 oranında baş ağrısı, %12.6 oranında baş dönmesi ve sadece %1.7 oranında kusma görüldüğü belirtilmiştir (10). Yüksek bir yarılama ömrü olan mifepriston yüksek dozlarda verildiğinde antiprogesteron aktivitesini 1 haftaya kadar sürdürebilir. İntrauterin mifepristona maruz kalan bebeklerde herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır. Mifepriston oldukça etkili bir ilaçtır. Oldukça az yan etkiye sahiptir. Sadece tek doz (600 mg) alınması hasta uyumunu, âdet gecikmeye yol açması ise hasta anksiyetesini artırır.

Rahim İçi Araçlar (RIA)

Bakır içeren RIA'lar da acil kontrasepsiyon amaçlı kullanılmaktadır. Korunmasız ilişkiden 5 ve 10 gün sonra RIA uygulamanın koruyuculuğu arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir. Yöntemin başarısızlık oranı %0.1 olarak verilmiştir (12). Genel olarak ovülasyondan yaklaşık olarak 3 gün önce olan korunmasız bir ilişki sonrası 8 güne kadar RIA uygulanabilmesine karşın birçok aile planlama merkezi ilişki sonrası 5 gün içerisinde bu metodu kullanmaktadır. Kontraseptif amaçlı düzenli kullanımda bakırlı RIA'lar birçok mekanizmayla etkilerini gösterir. Bunlardan bazıları; endometriyumda yabancı cisim reaksiyonu oluşturup implantasyonu engellemek, sperm üzerinde direkt toksik etki göstermek ve blastokist için bir toksin gibi davranmaktır. Seçilmiş olgularda RIA'lar acil kontrasepsiyon için oldukça etkindir. Bilian, bakırlı RIA'ların acil kontrasepsiyon için en etkin yöntem olduğunu ve 5 gün içinde uygulanırsa istenmeyen gebeliklerin %95'inin önlendiğini iddia etmektedir (13). Multiload Cu-375 uygulanan başka bir çalışmada ise; istenmeyen gebelikler multiparlarda %98.1, nulliplarlarda ise %92.4 oranında önlenmiştir (14).

Kontrendikasyonları; gebelik istemi, cinsel temasla bulaşan hastalık için yüksek riski ve çoğul seksüel partneri olan kadınlar, cinsel temasla bulaşan bir hastalık varlığı veya öyküsü RIA'ların kontrendike olduğu durumları oluşturur. Nulliplarlar bu yöntem için uygun aday değildir. Ayrıca tecavüz nedeniyle acil kontrasepsiyon isteyen kadınlar için de cinsel temasla bulaşan hastalık riski nedeniyle bu metod uygun bir seçenek değildir. Birçok yazar RIA uygulamadan önce tarama testi yapmakta ve profilaktik antibiyoterapi uygulamaktadır (15).

Acil kontrasepsiyon amaçlı uygulanan RIA'lar için bildirilen herhangi bir yan etki yoktur (16). Teorik olarak uygulama anındaki risk, rutin korunma amaçlı kullanımdaki riskten farklı değildir. Bakırlı RIA uygulamadan sonraki âdet rötari pek beklenen bir durum değildir.

Uygulama için uzmana gerek olması ve istenilen her yerde kolayca ulaşılamaması yöntemin dezavantajıdır. Pelvik muayene gerektiren uygulama aslında ağırlı da olabilmektedir. Acil kontrasepsiyon isteyen kadınların çoğu nullipar olmakla birlikte monogamik değil poligamiktir. Bu nedenle bu metod diğerlerine nazaran bunlar için kısıtlı kullanılmaktadır. Uygun olgularda uygulanan RIA sadece acil kontrasepsiyona neden olmaz, ayrıca 10 yıl da korunma sağlar. Uygun olgularda bu oldukça etkin bir yöntemdir. Diğer önemli bir avantajı da ilişkiden 5 gün sonrasına kadar kullanılabilme olanağının olmasıdır. Acil kontrasepsiyon amaçlı kullanımında bildirilen herhangi bir komplikasyonu yoktur.

Androjenler (Danazol)

1982'de danazol acil kontrasepsiyon için bir seçenek olarak önerilmiştir. Uygulama; şüpheli ilişkiden sonraki 72 saat içinde alınan 400 mg'dan 12 saat sonra bir 400 mg daha almak şeklindedir. Yapılan bir pilot çalışmada Yuzpe yöntemi ile 12 saat arayla alınan 400 mg'lık 2 doz danazol ve tek doz 600 mg olarak alınan mifepriston karşılaştırıl-

mıştır (17). Bu çalışmada danazol diğer iki rejime oranla daha az etkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada 191 kadına Yuzpe yöntemi, 193'üne danazol, 195'ine de mifepriston verilmiştir. Bu çalışmada ilk grupta 5 gebelik gözlenirken, danazol alanlarda 9 gebe kaydedilmiştir. Mifepriston alanlarda hiç gebelik gözlenmemiştir (9). Günümüzde danazol sadece araştırmalarda kullanılmaktadır.

Östrojenler

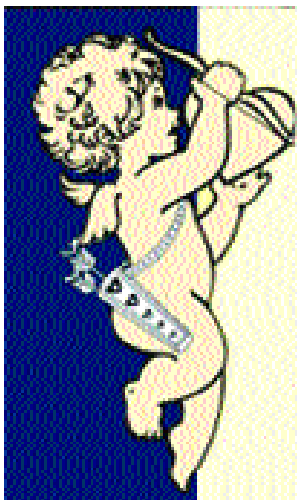
Yüksek doz östrojenler 1960 ve 1970'li yıllarda acil kontrasepsiyon için kullanılan ilk hormonlardı. İlk olarak bildirilen östrojen; 4-6 gün boyunca 50 mg/gün olarak kullanılan dietilstilbestrol olmuştur. Bilinen teratojenik etkileri (genital yol anomalisi, gebeliğinde bunu kullanan annelerin kız çocuklarında vajina adenokarsinomu gelişmesi) nedeniyle uzun dönem kullanılmamıştır. Günümüzde tercih edilen ajan, ilişkiden sonraki 72 saat içinde başlanıp 5 gün boyunca günde 2 kez alınan 2.5 mg'lık etinil östradioldür. Bu rejim 5X5 metodu olarak da bilinir. Ektopik gebelik oranı bu rejimde %10 olarak bildirilmiştir. Muhtemelen bu, tubal motiliteyi etkilemesi ve uterin gebeliği ektopiklerden daha çok engellemesi nedeniyledir (16). Yüksek doz östrojenlerin etkinliği iyidir. Başarısızlık oranı %0.1-1.0'dir (18). Ortaya çıkan bulantı ve kusmayı önlemek için Yuzpe yöntemindekinden daha fazla miktarda antiemetik gerektirmektedir. Göğüslerde dolgunluk ve hassasiyet yaklaşıklık olarak 3 kat daha fazla görülür.

Sonuç

Yaygın bir sorun olan istenmeyen gebelikler birçok nedenle oluşur. Birçok etkili, güvenli ve ucuz acil kontrasepsiyon yöntemi bulunmaktadır. Yuzpe yöntemi, levonorgestrel, yüksek doz östrojen ve mifepriston bunlardan bazılarıdır. RIA ise diğer bir seçenek olarak uygulanabilir. Önemli olan, uygun olguyu kendisine uyan metodu buluşturmadır. Böylece önemli bir sosyal, ekonomik ve sağlık problemi olan istenmeyen gebelikler ve bunların oluşturduğu sorunlar engellenebilecektir.

Kaynaklar

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) practice bulletin. Emergency oral contraception. Number 25, March 2001. (Replace Practice Patterns No. 3. December 1996). Int J Gynaecol Obstet. 2002;78(2):191-19.
2. Ellertson C. History and efficacy of emergency contraception: Beyond Coca-Cola. Fam Plann Perspect. 1996;28:44-8.
3. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, et al: Post coital contraception: A pilot study. J Reptod Med. 1974;13:53-7.
4. Van Look PFA, Stewart F: Emergency contraception. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al (eds): Contraceptive Technology, ed 17. New York, Ardent Media. 1998, p 277.
5. Oureshi M, Attaran M: Review of newer contraceptive agents. Qeve Oin J Med. 1999;66:358-66.
6. Bracken MB: Oral contraception and congenital malformations in offspring: A review and meta-analysis of the prospective studies. Obstet Gynecol. 1990;76:552-7.
7. Ho PC, Kwan MSW: A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in postcoital contraception. Hum Reprod. 1993;8:389-92.
8. Ho PC. Emergency contraception: methods of efficacy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2000;12(3):175-9.
9. Von Hertzen H, Van Look PFA: Research on new methods of emergency contraception. Fam Plann Perspect. 1996;2:852-57.
10. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, et al: Mifepristone (RU486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. N Engl J Med. 1992;327:1041-4.
11. Webb AMC, Russell J, Elstein M: Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU 486) in oral postcoital contraception. BMJ. 1992; 305:927-31.
12. Chiou VM, Shrier LY, Emans SJ: Emergency postcoital contraception. J Pediatr Adolesc Gynecol. 1998;11:61-72.
13. Bilian X. Intrauterine devices. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2002; 16(2):155-68.
14. Zhou I, Xiao B. Emergency contraception with Multiload Cu-375 SL IUD: a multicenter clinical trial. Contraception. 2001;64(2):107-12.
15. Webb AMC: Intrauterine contraceptive devices and antigestagens as emergency contraception. Bur J Contracept Reprod Health Care. 1997;2:243-6.
16. Barnhart KT, Sondheimer SJ: Emergency contraception. Curr Opin Obstet Gynecol. 1994;6:559-63.
17. Zuliani G, Colombo UE Molla R: Hormonal postcoital contraception with an ethinyl-estradiol-norgestrel combination and two danazol regimens. Eur J Obstet Gynecol. 1974;13:53-7.
18. Glasier A: Emergency postcoital contraception. N Engl J Med. 1997;337: 1058-64.



4. ULUSLARARASI ÜREME SAĞLIĞI VE AİLE PLANLAMASI KONGRESİ

20-23 Nisan 2005

Bilkent Otel ve Konferans Merkezi
ANKARA

www.ureme2005.org