

**T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAUTERİN ARAÇ KULLANIMININ KADIN GENİTAL
FLORASI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Figen Temelli AKIN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Ümit ÖZEKİCİ**

İSTANBUL-2008

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince bana destek olan tez danışmanım Prof.Dr. Ümit Özekici'ye, çalışmam sırasında fikir veren, yardımını esirgemeyen ve mikrobiyolojik örneklerin incelenmesinde emek harcayan Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Aynur Eren Topkaya'ya, asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan; tecrübelerini ve fikirlerini aktaran hocalarımdan Prof.Dr.Umur Kuyumcuoğlu'na, Prof.Dr.Selçuk Özden'e, bütün öğretim üyelerine, bilim dalmızda görevli tüm çalışanlara, bugünlere gelmemde emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Figen Temelli AKIN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	2-3
GENEL BİLGİLER.....	4-28
MATERYAL METOD.....	29-30
BULGULAR.....	31-34
TARTIŞMA.....	35-42
SONUÇ.....	43
ÖZET.....	44-45
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	47-56

GİRİŞ

Yaklaşık 100 milyon kadın dünyada korunma amacıyla rahim içi araç (RİA) kullanmaktadır. Geriye dönüşümlü korunma yöntemlerinden biri olan RİA etkili, ucuz, güvenli ve uzun süreli kullanılan bir metottur. Dünyada RİA geri dönüşümlü kontraseptif metodlardan en yaygın kullanılanıdır. Türkiye’de 15 ile 49 yaş arasındaki evli kadınların %18’i bu metodu kullanmaktadır (1-4).

Rahim içi araç kullanımı alt ve üst genital sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (1,4-10). Rahim içi araç hem yabancı cisim olduğu için hem de sürekli olarak saldığı bakır nedeniyle enflamatuvar reaksiyona sebep olur (3). Rahim içi araç kullanımının cinsel yolla bulaşan hastalık ve daha yüksek oranda pelvik enflamatuvar hastalık (PID) riskini arttırdığını bulan çalışmalar yanında arttırmadığını bulan çalışmalar da mevcuttur. Pelvik enflamatuvar hastalığa en sık *N.gonore* ve *C.trachomatis* mikroorganizmaları sebep olmaktadır (4-10).

Rahim içi araç kullananalarda bakteriyal vaginosis (BV) insidansı yüksek sıklıkta bulunmuştur. Bakteriyal vaginosis üreme çağındaki kadınlarda en sık karşılaşılan vaginal enfeksiyondur ve son 10 yıl içerisinde RİA kullanımı ile BV arasında ilişkinin olduğu ve bu durumun PID etkeni olacağı düşünülmüştür. Literatürde yapılan bazı çalışmalar BV’in oluşumunda RİA’nın rolünün diğer kontraseptif yöntemlerle karşılaştırıldığında RİA’nın daha yüksek risk taşıdığını bulmuşlardır. Bu çalışmalardan 1 tanesi RİA kullanan ve kullanmayan olgularda BV yaygınlığını araştırırken; diğerleri RİA kullanan ve diğer kontraseptif metodlarla korunan olgularda BV yaygınlığını araştırmışlardır. Rahim içi araç kullanan ve kullanmayan olgularda yapılan çalışmada BV riski RİA kullanımıyla ilişkili bulunurken; hormonal kontraseptif kullanan olgularda BV riski düşük bulunmuştur. Rahim içi araç kullanımının vaginal florayı değiştirdiği ve BV’e sebebiyet vereceği hipotezini düşünmüşlerdir. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada RİA kullanan ve kullanmayan kadınlarda BV sıklığı araştırılmış ve her iki grupta riskin aynı olduğu gösterilmiştir (5,7,11-16).

C.albicans kadın genital florasında en sık rastlanan vulvovaginal kandidiyazis sebebidir. Literatürde yapılan birkaç çalışmada RİA kullanımı ile kandida kolonizasyonu

veya enfeksiyonu arasında beraberlik bildirilmiştir. Bu çalışmalarda RİA'nın kuyruk yapısında kandidaların yerleştiğini ve kuyruk kısmının dış kısım ile bir köprü oluşturarak vaginal kolonizasyona sebep olacağı düşünülmüştür. Bunun yanı sıra yapılan diğer çalışmalarda RİA ile kandida enfeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır (13,17).

Actinomyces kadın genital florasında kolonize olan ve pelvik abseye yol açan anaerobik gram pozitif bir mikroorganizmadır. En yaygın görülen tipi *A.israelii*'dir. Birçok çalışma RİA kullanımının pelvik abseye yol açtığını göstermiştir (18).

Laktobacillus spp. sağlıklı kadın servikovaginal florasında en fazla bulunan mikroorganizmadır ve görevi aerop ve anaerop mikroorganizmaların kolonizasyonunu engellemektir. Florada azalmasıyla engelleyici rolünün kaybına bağlı olarak endojen aerop ve anaerop mikroorganizmalar çoğalır ve enfeksiyon gelişmesine neden olur (8).

Fusobacterium spp. ve *Peptostreptococcus spp.* RİA kullananlarda sıklıkla tespit edilmiş fakat açıklamada zorlanılmıştır. Bunun nedeni olarak kadın genitoüriner sisteminde yaygın bulunmaları olarak izah edilmektedir (8).

Bu çalışmada, doğurganlık çağındaki kadınların kontraseptif metod olarak RİA kullanımının genital florasında oluşturduğu etkileri ve enfeksiyona yatkınlık riski incelenecektir.

GENEL BİLGİLER

Vaginal Ekosistem

Vaginal enfeksiyonların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için, normal vaginal floranın ve epitelinin bilinmesi gerekir. Vagina epiteli çok katlı yassı epitel özelliğinde olup, çok az keratinizasyon gösterir. Ayrıca vagina epitel glikojen yönünden zengindir. Östrojenik uyarı sayesinde epitel hücrelerinde bol miktarda glikojen sentezlenir ve depolanır. Dökülen epitel hücrelerindeki glikojen vaginada bulunan flora bakterileri tarafından metabolize edilerek laktik asit oluşur ve bu olay vagina pH'sı için asidik bir ortam yaratır. Normal pH değerleri 3.8-4.4 arasındadır (3,19,20). Normal vaginadan hazırlanan Gram ile boyalı bir örnek incelendiğinde çok sayıda mikroorganizma ile karşılaşılacaktır. Normal vaginal florada baskın olarak aerop gram (-) ve (+) pozitif basiller bulunur. En sık görüleni hidrojen peroksit üreten lactobacillus türleridir. Diğer bir çok mikroorganizma vaginal florada bulunur ancak sayıları sınırlıdır (Tablo 1). *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* türleri, *Clostridium* türleri, *Escherichia coli*, enterokoklar, *Gardnerella vaginalis*, trichomonaslar ve funguslar vagen florasında bulunabilen patojen mikroorganizmalardır. Patojen mikroorganizmaların çoğalması laktobasillusların kontrolündedir. Vaginitler endojen floranın aşırı çoğalması ya da potansiyel alınan bir mikroorganizma tarafından vaginal ekosistem bozulduğunda meydana gelmektedir (21-24).

Gram pozitif basiller	Gram negatif basiller	Gram pozitif koklar	Gram negatif koklar
Lactobacillus (aerop)	Enterik bakteriler	Staphylococcus türleri	Nonpatojen
Lactobacillus (anerop)	Gardnerella vaginalis	Enterococcus türleri	Neisseira türleri
Corynebactrium türleri	Bacteroides türleri (anaerop)	Streptococcus türleri	

Tablo 1: Vagenin normal flora mikroorganizmaları (3).

Laktobasiller vaginal florayı 3 mekanizma ile oluşturmaktadır;

1. Laktik asit sayesinde vaginal pH'yı 4 (3.8–4.4) civarında tutarlar. Asit pH varlığında potansiyel patojen suşların proliferasyonu engellenmektedir.
2. Hidrojen peroksit sayesinde anaerob floraya toksik etki yaparlar.
3. Mikropilileri ile vaginal epitelyal hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak patojen mikroorganizmaların adherensini engellerler.

Vaginada yer alan mikroorganizmaların sayılarının değişmesi üreme hormonlarındaki farklılıklar ve östrojen düzeyi ile bağlantılıdır. Dolayısıyla vaginit etkenleri hormonal değişiklik ve yaşa bağlı olarak farklılık göstermektedir (3,21,25-29).

Vaginal Enfeksiyonlar

Vaginal enfeksiyonlar, sık rastlanılan klinik sendromlardır. Cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) kliniklerine başvuran hastaların %25'ten fazlasında saptanır. Bu enfeksiyonların insidansları gittikçe artmaktadır. Jinekoloji kliniklerine başvuran kadınlarda klinik bulgular arasında en sık vaginal akıntı ve vulvar yanma şikayetine rastlanmaktadır. Vaginal akıntılar değerlendirildiğinde hepsinde mikrobiyal bir etyoloji bulunmamaktadır (Tablo 2). Noninfeksiyöz nedenler de atrofik vaginit, fizyolojik lökore ve lokal iritanlar gibi aynı bulguları verebilir. Vaginitlerin oluşmasında bir bölümünden normal vaginal florada bulunan mikroorganizmaların aşırı çoğalması sorumlu tutulurken, bir bölümünden cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalar sorumlu tutulmaktadır. Ayırıcı tanı için sadece semptomlar yeterli değildir (3,21,26,29-32).

	Fizyolojik	Trikomoniyazis	Kandidiyazis	Bakteriyal Vajinozis
Semptomlar				
Vulvo iritasyonu	yok	++	++	- veya +
Dizüri	yok	%20	+	-
Koku	yok	- veya +	-	++
Belirtiler				
Labiya eritemi	yok	- veya +	- veya +	-
Lezyonlar				
Akıntı	-	-	+	-
Yoğunluğu	floküler	%25 köpüklü	-/+ peynirsi	homojen, köpüklü
Renk	beyaz	%25 sarı-yeşil	beyaz	gri, beyaz
Adezyon	-	-	+	+
pH	≤4.5	5.5-7	3.8-4.4	5-5.5
Mikroskopi				
Epitel hücreleri	normal	normal	normal	clue(ipucu) cell
PNL	≤1	≥1	değişken	≤1
Bakteri	gram (+) çomak	gram (+) çomak	gram (+) çomak	gram değişken kokobasil
Patojenler	yok	%70 trich.	%50 maya	hareketli basil ve kokobasil
Muayene Bulguları				
Vajina hassasiyeti	yok	+	+	-
Rugal hipertrofi	yok	+	- veya +	-
Adnekte hassasiyet	yok	nadir	yok	yok

Tablo 2: Sık rastlanan vajinitlerin belirtileri (3,26,33).

Etyolojide mikrobiyal faktörler içinde %90'ından fazlasında; BV, mayalar (kandidiyazis) ve trichomoniyazis sorumludur (Tablo 3). Etyolojide bazen birden fazla etken aynı anda gözlenebilir. Tedavi, spesifik etkenin belirlenmesi esasına göre yapılmalıdır (21,22,25).

Vaginitler	Bakteriyel vaginosis %40-50 Vulvovaginal kandidiyadiz %20-25 Trichomonas vaginiti %15-20
------------	--

Tablo 3: Kadınlarda en sık rastlanan vaginit etkenleri (21).

Bakteriyel Vaginosis

Bakteriyel vaginosis ilk kez Gardner ve Duker tarafından 1955 yılında tanımlanmıştır. Cinsel yönden aktif kadınlarda görülen en sık vaginit etkenidir. Vaginal infeksiyonların % 40-50'sini oluşturur. Gebelerde ise %16-29 oranında etken olarak saptanabilir. Bakteriyel vaginosis gelişiminde RİA kullanımı önemli risk faktörlerinden birisidir (3,21,25).

Bakteriyel vaginosis tam anlamıyla cinsel yolla bulaşan bir hastalık değildir. Ancak cinsel aktif kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir, BV'li kadınların erkek partnerlerinin üretralarında aynı mikroorganizmaların bulunması, bulaşta cinsel temasın rolü olabileceğini düşündürmektedir (21,28).

Patogenez – patoloji

Bakteriyel vaginosis, vaginal mikroflorada bulunan peptostreptokoklar, *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mobilincus* spp. ve genital mikoplazmaların aşırı çoğalması sonucunda oluşmaktadır. Gerçek bir enfeksiyondan daha çok, vaginal mikrobiyal floranın bozulması sonucunda gelişen enflamasyon sorumludur. Bakteriyel vaginosis, gelişiminden tek bir mikroorganizma sorumlu olmamaktadır (21).

Anaeroplara, Gardnerella, mikoplazma ve Mobilincus spp.'lerin miktarındaki artışın nedeni bilinmemektedir (3,21).

Bakteriyel vaginozisde karakteristik balık kokusunu oluşturan, anaerob bakteriler tarafından yapılan volatil amin artmasıdır (21,26).

Klinik bulgular

Olguların %50'si semptom vermemektedir. Tipik akıntı, özellikle koitus sonrası görülür. Akıntıda balık kokusu mevcuttur. Akıntı çok koyu olmayan, grimsi, beyaz renktedir. Diğer bulgulardan olan kaşıntı, disüri ve ağrılı ilişki nadirdir (21).

Bakteriyel vaginozis, çeşitli obstetrik ve jinekolojik komplikasyonlara neden olabilmesi açısından önemlidir. Obstetrik komplikasyonlardan koryoamniyonit, erken doğum, prematüre doğum ve postpartum ateş nedeni olabilir. Jinekolojik açıdan ise abortus sonrası ateş, posthisterektomi ateşi ve kronik mast hücre endometriti gibi sekellere sebep olabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tedavi edilmeyen BV ile servikal enflamasyon ve düşük dereceli displazi arasındaki ilişkiden bahsedilmektedir (26,34,35).

Tanı

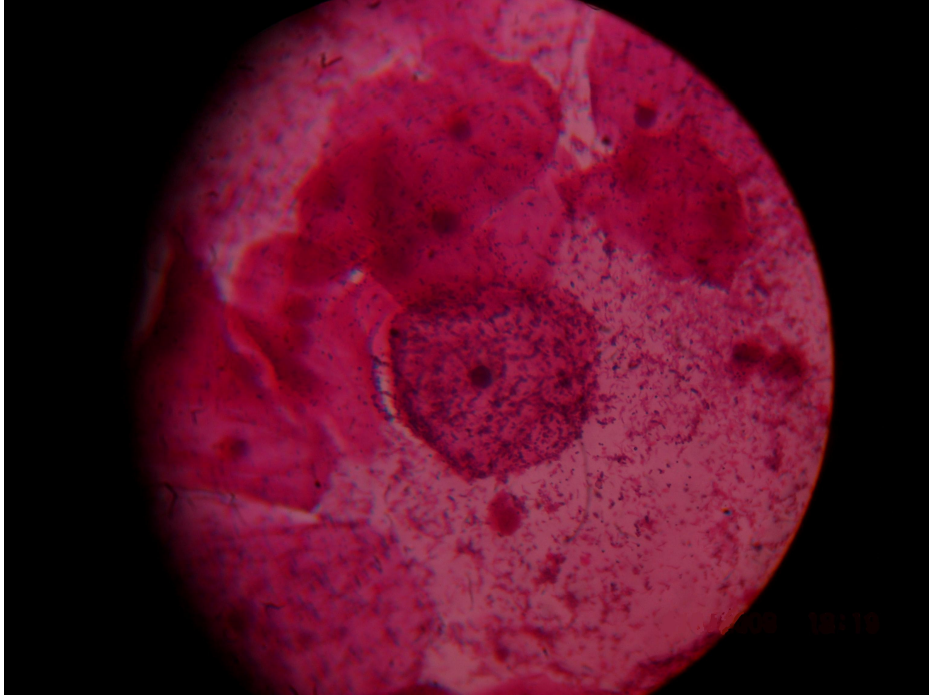
Tanıda sadece klinik bulgular yeterli olmamaktadır. Aşağıdaki belirti ve semptomların en az üçünün varlığında klinik tanı konulabilir (3,21,24,36).

1. Yapışkan, beyaz-gri renkli, homojen kötü kokulu akıntı,
2. Pozitif amin testi (vaginal sekresyona %10 KOH ilave edildiğinde-Whiff testi-balık kokusunun belirginleşmesi),
3. Vaginal sekresyon pH'sının 4.5'den büyük olması,
4. Mikroskop ile incelemede "clue cell" (ipucu hücreleri) görülmesi (Resim 1),

Belirteçler arasında ipucu hücrelerinin pozitif olması en önemli tanı kriteridir. İpucu hücreleri, *G.vaginalis* ile kaplı olan ve hücre sınırları belirgin olmayan vaginal skuamöz epitel hücreleridir. Farklı olarak bazen bu hücrelerin üzerinde gram negatif basiller-

Mobilincus spp.– bulunabilir. Vajinal sekresyonlar Gram yöntemi ile boyanarak incelendiğinde %93 duyarlılık, %70 özgüllük gösterir (21).

Kültür incelemesi, *G.vaginalis* olan olguların hemen hepsinde üretilebilmesine karşın, BV olmayan olgularda da %50–60 oranında üretilmektedir. Bu nedenden ötürü kültürün tanısal değerini azaltmaktadır (21,24).



Resim 1: İpucu hücresi (*G.vaginalis*)

Tedavi

Gebeler ve semptomatik olan kadınlar tedavi edilmelidir. Tekrarlama olasılığı yüksek olduğundan eş veya cinsel partner de tedavi edilmelidir (3,21).

En etkin oral tedavi metronidazol ile sağlanır, çünkü anaeroplara karşı mükemmel etki gösterir. Tedavide farklı dozlar 2x500 mg/gün 5 gün süreyle, 3x250 mg/gün 7 gün süreyle veya 2 gm oral tek doz olarak kullanılabilir. Erken klinik yanıt oral tek doz kullanımda alınmakla birlikte, rekürrens oranı yüksektir (3,21,24).

Ampisilin ve amoksisilin ajanları kullanıldığında alınacak yanıt orta derecededir (21).

Ayrıca %2 klindamisin krem ile topikal tedavi 7 gün veya metronidazol jel %0.75x2 kez 5 gün süreyle yapılan intravaginal tedaviler, oral tedaviler kadar etkilidir (21,24).

Gebelik öncesinde ve elektif jinekolojik cerrahi öncesinde asemptomatik BV, mutlaka tedavi edilmelidir. Rutin BV araştırılması gebe kadınlarda tartışmalıdır (21).

Rekürrens oral metronidazol ile tedavi sonrasında %30 oranında 3 ay içinde görülebilir. Bunun nedeni olarak reenfeksiyon veya vajinal relaps düşünülmektedir. Relaps durumlarında oral ya da topikal ajanlar 14 gün süreyle kullanılmalıdır (21,25,26,37).

Trikomoniyazis

İlk kez 1836'da Donne tarafından tanımlanmıştır. *Trichomonas vaginalis*, cinsel yolla bulaşan, hareketli, anaerop, ortalama 15-20µm uzunluğunda ovoid şekilli tek hücreli bir protozoondur (Resim 2). Ön kısmında 4 hareketli kamçı, büyük bir nükleus ve arkada dalgalanan zara sahiptir. Kist formu yoktur ve sadece insanlarda patojendir. Dünyada görülen yıllık vaka sayısı yaklaşık 180 milyon kişi civarındadır. Jinekoloji kliniklerinde %13-25 oranında görülmektedir (3,21,26,33).

Patogenez-patoloji

T.vaginalis'in en önemli bulaşma yolu cinsel temas yoluylaadır. Enfekte kadınla cinsel temas sonrası erkek uretrasında 48 saat sonra tespit edilebilmektedir. *Neisseria gonorrhoeae* ile birlikte %37 oranında taşıyıcılık gösterir. Kadın ve erkek olgular beraber değerlendirildiğinde %80 oranda aynı anda enfekte olduğu saptanır. Tuvalet oturaklarında 45 saat, idrarda 24 saat, semende 6 saat, tuvalet kağıtları ve giysiler üzerinde birkaç saat canlı kalabilmesine karşın cinsel temas dışında bulaşma enderdir (3,21,25,33).

Klinik bulgular

Enfeksiyon asemptomatik taşıyıcılıktan akut enflamatuvar hastalığa kadar uzanan geniş bir spektrum içerir. Vajinal akıntı incelemesinde %50-75 oranında pozitif saptanır. Kadınların %60'ında sarı, yeşil köpüklü akıntı izlenir. Ancak %10 olguda kötü koku, %25-50'sinde kaşıntı olup, %20'sinde dizüri mevcuttur. Ağrılı cinsel ilişki ve idrar kaçırma görülebilir. Ağrı karnın alt kısmında %10 civarında olabilir, başka bir mikroorganizmaya bağlı eş zamanlı salpenjit saptanabilir (3,21,33,38).

Genellikle semptomlar menstrüasyon sırasında veya hemen sonrasında ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonun inkübasyon süresi yaklaşık 3-28 gündür (21).

Fiziksel bulgular hastalığın şiddetine göre değişir. Şiddetli durumda %10-33 oranında vulvar eritem, ödem ve sarı-yeşil, yapışkan, pis kokulu akıntı mevcuttur (21).

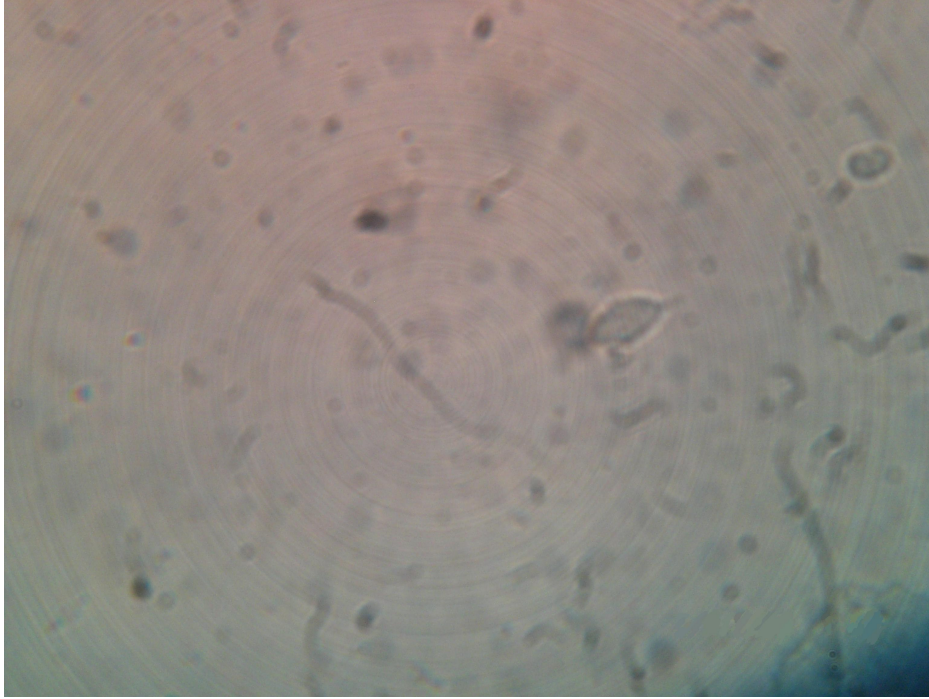
Vagina duvarı eritematöz ve granüler görünümde olabilir. Hastaların %2-25'inde servikste nokta hemorajiler görülür. Bu bulguya çilek görünümü (colpitiis macularis) denilir ve patognomonik olarak kabul edilir. Çıplak gözle %1-2 oranında görülürken, kolposkopik inceleme ile %45 oranında tanımlanabilir (21,33).

Obstetrik komplikasyon olarak gebe kadınlarda erken membran rüptürü ve prematür doğum nedeni olabilir (21).

Tanı

Vajinal sekresyon pH değeri genellikle 5'in üzerinde, ancak 6'nın altındadır. Serum fizyolojik ile yapılan mikroskopik incelemede polimorf nüveli lökosit (PNL) artışı görülebilir. PNL'lerden biraz büyük motil parazitler oval formda izlenebilir. Islak preparat pozitifliği %40-80 oranındadır. Gram, Giemsa ve diğer boyaların taze örnek incelemelerinin birbirine üstünlüğü gözükmemektedir. Papanicolau boyasıyla trichomonaslar %60-70 oranında görülür, ancak yalancı pozitif sonuç verebilir (21,22,26,33).

Çeşitli besiyerlerinde yapılan kültür incelemesi 48 saat içinde sonuç verir. Kültür, %95 oranında duyarlılık gösterir (21,26).



Resim 2: *T.vaginalis*

Tedavi

Trikomontaz 5-nitroimidazol türevleri olan –metronidazol, ornidazol ve tinidazol- ile tedavi edilebilir.

Metronidazol, tedavide ilk seçilecek ilaçlardan birisidir. Oral olarak 2x500mg/gün 7 gün süreyle kullanıldığında tedavi başarısı %95'tir. Oral tek doz 2gm kullanımda ise %82-88 oranında başarı sağlanabilmektedir. Eş zamanlı olarak cinsel eşin de tedavi edilmesi tedavide başarı oranını %90'ın üzerine çıkarmaktadır. Tek doz tedavinin avantajlarını arasında hasta uyumunun iyi olması, total dozun düşük olması, alkol kısıtlama süresinin kısa olması ve devamında kandidalara bağlı vaginit sıklığının az olması sayılabilir (21,26).

Tedaviye yanıt alınamayan hastalara 7 günlük ek tedavi verilmelidir. Reenfeksiyon olan olgularda metronidazol dozu arttırılmalı ve tedavi süresi uzatılmalıdır. Bu durumda

metronidazol 2-4gm/gün dozunda 10-14 gün verilebilir. Metronidazol kullanımı nadiren intravenöz olarak da uygulansada ilaç toksisitesi nedeniyle iyi monitörize edilmelidir (21).

Nitroimidazol tedavisine cevap vermeyen hastalarda, nadir olarak topikal paramomisin ile tedavi uygulanabilir (21).

Metronidazolün plasentayı geçme ve teratojenik özelliği olması nedeniyle gebelerde ilk trimesterde kullanılmamalıdır. Gebelerde topikal klotrimazol ve povidone iodine gel minimal yarar sağlayabilir.

Vulvovaginal Kandidiyazis

Vaginal enfeksiyonların 2. en sık rastlanılan etkeni Candida spp.dır ve %80-90 oranında görülür. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda ilk atak %75 oranında, ikinci atak %40-50 oranında görülebilmektedir. Candida spp. semptom vermeyen, sağlıklı ve üreme çağındaki kadınların genital sisteminden %20 oranında izole edilebilir. Asemptomatik taşıyıcılığın nedeni bilinmemekte, ayrıca aylarca veya yıllarca bu taşıyıcılık devam etmektedir. Asemptomatik kandida kolonizasyonunu etkileyen faktörler; gebelik (%30-40), oral kontraseptif kullanımı, kontrolsüz diabetes mellitus, jinekoloji kliniklerini ziyaret sıklığı olarak sayılabilir. Tablo 4'te kandida vaginitini arttıran risk faktörleri görülmektedir (3,21,22,24,26).

Risk Faktörleri	Gebelik Kontrolsüz diabetes mellitus Kortikosteroid/immunosupresif tedavi Antimikrobiyal tedavi Rahim içi araç kullanımı HIV enfeksiyonu Cinsel temas Oral kontraseptif kullanımı Spermisid kullanımı Koitus sıklığı
-----------------	---

Tablo 4: Kandida vaginitini arttıran risk faktörleri (21).

Patogenez-patoloji

Vaginal sekresyondan izole edilen mayaların %85-90'ı *C.albicans*'tır. *C.glabrata* %10 oranında ve *C.Tropicalis* %5 oranında rastlanılan diğer tiplerdir (21,25,26).

Klinik bulgular

Klinikte en sık görülen semptom kaşıntıdır. Genellikle vaginal akıntı azdır ve tipik olarak peynirimsi görünümde, sulu veya homojen koyu kıvamda da olabilir. Sıklıkla vaginal acıma, irritasyon, vulvar yanma ve disüri şikayetleri mevcuttur (21).

Akıntının kokusu minimaldir. Dış genital organlarda ödem, püstülo-papüler tarzda periferel lezyonlar izlenebilir. Serviks normal olmasına karşın vaginal mukoza eritemli ve beyaz yapışkan akıntı ile kaplıdır (21,25).

Tanı

Tanı vaginal sekresyonun mikroskopik değerlendirilmesi sonucunda konulur. Duyarlılık taze preparat incelemesinde %40-60 oranındadır. Duyarlı olan bir diğer inceleme %10 KOH ile hazırlanan örneğin değerlendirilmesidir. Bu yöntemle hazırlanan preparatta vakaların %50-70'inde tomurcuklanmış maya ya da hif formu tespit edilir (3,21,24).

Vaginal pH normal sınır aralığındadır (3,21,24).

Mikroskopik inceleme negatif bulunursa fungal kültür yapılmalıdır. Yine de tek başına kültür pozitifliği yeterli değildir. Kolonizasyonun ayrımı için klinik bulgu pozitifliği gerekir (21,24,26).

Tanıda kullanılacak serolojik test yoktur (21,25,26).

Tedavi

Vaginal kandidiyazis tedavisinde intravajinal imidazol ve triazol türevleri kullanılmaktadır. Lokal antimikotik ajanlardan krem, supozituar, tampon veya vaginal tablet tedavide yer almaktadır. Tedavide bu ajanlar bir hafta süreyle kullanılmalıdır. Nistatin vaginal kullanımı olan tek poliyen antifungal ajandır, fakat etkisi azdır. İntravaginal olan nistatin 100000Ü/gün dozunda 14 gün süreyle kullanılabilir (21,26).

Klasik bir tedavi şekli olan Gentian violet, giysileri boyadığı için hastalar tarafından tercih edilmemektedir (21).

Flukonazol oral bir antifungal ajan olup vaginal candidiazis tedavisinde yer almıştır. İmidazollere (klotrimazol,mikonazol) kandida türlerinin çoğu duyarlıdır. Bununla birlikte *C.albicans* grubunda %15 oranında imidazol direnci görülmüştür. *C.albicans*'ın, triazollere (flukonazol,terkonazol) imidazollerden daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Ancak yapılan invitro duyarlılık çalışmaları ile klinik yanıt arasında bir korelasyon saptanamamıştır (21,24).

Yapılan çeşitli çalışmalarda oral flukonazolün 150mg tek doz etkinliği desteklenmiştir. Oral itrakonazol tedavide tek doz ya da 3 günlük doz alımı şeklinde önerilmektedir. Oral tedavi sonuçları ile topikal tedaviler arasında üstünlük görülmemiştir. Sistemik tedavilerde hem toksik etkilerin olabilmesi, hem de gebeler için potansiyel teratojenik etkileri olabilmesi açısından bu tedavi şekli göz önünde bulundurulmalıdır (21,22,24,26).

Tedaviye yanıtız olgularda hem direnç gelişimi hem de gastrointestinal sistemde sürekli kandida kolonizasyonunun olabileceği düşünölmelidir. Bu durumda oral ajanlarla tedavi tercih edilmelidir. Flukonazol hepatotoksik yan etkisinin daha az olması nedeniyle kullanımda onay almıştır. Rekürrens gösteren vakalar haftada bir kez 150mg flukonazol ile 12 hafta süreyle tedavi edilebilir. Diğer bir seçenek olarak borik asit 2x600mg/intravaginal 10-14 gün süreyle kullanılabilir (21,26,39,40).

Kandida vaginitleri cinsel yolla bulaşma göstermez. Fakat enfekte kadınlar cinsel eşlerinin glans penisini enfekte edebilirler. Bu nedenle genellikle cinsel eşin birlikte tedavisi önerilmezse de, fungal balanit veya sünnetli olmayan erkeklerde penil rezervuar düşünüldüğünde eş tedavisi yapılmalıdır (21,25).

Tekrarlayan vulvovaginal kandidiyaziste kontrolsüz diabetes mellitus, kortikosteroid tedavi ve immünoşpresif tedavi sorgulanmalıdır. Ancak olguların bir kısmında bu risk faktörlerinin hiçbiri bulunmayabilir. Tekrarlayan olgularda tedavide amaç, uzun süreli, şpresif antifungal tedavinin verilmesidir. Hasta uyumu gözönüne bulundurulduğunda en uygun tedavi haftada bir kez 100mg oral flukonazol kullanılmasıdır. Diğer bir tedavi şekli haftada bir kez supozitivar olarak 500mg klotrimazol kullanılmasıdır (21,25,26).

Servisit ve Endometrit

Servisit

Serviksin çok katlı skuamöz epiteli ve/veya endoservikal kanalın kolumnar epitelinin patolojilerine servisit denir. Servisitler; histopatolojik özelliklerine göre: 1) müköpürülan, 2) folliküler, 3) hipertrofik olarak üçe ayrılır. Ayrıca süreç olarak 1) akut, 2) kronik olarak ikiye ayrılırlar. Folliküler ve hipertrofik servisitler serviksin dış yüzeyini, yan duvarlarını ve vagen duvarını döşeyen çok katlı skuamöz epitelin enflamasyonu sonucu meydana gelir. Endoservikal kanalın yüzeyini döşeyen ve mukus salgılayan kolumnar epitelin enflamasyonu müköpürülan servisit olarak adlandırılır. Servikal kanalda sarımsı, pürülan bir akıntının olması veya servikal akıntıda gram ile çok sayıda parçalı çekirdekli PNL görülmesi müköpürülan servisitinin tanısında önemlidir. Servisitlerin oluşmasında CYBH'lar en önemli kaynak teşkil eder (3,21,24).

Servisite neden olan çeşitli mikroorganizmalar mevcuttur (Tablo 5).

Bakteri	Virus	Parazit
Chlamydia trachomatis	Herpes simplex virus	Schistosoma
Neisseriae gonorrhoeae	Human Herpes virus 6	
Mycobacterium tuberculosis	Human papilloma virus	

Tablo 5: Servisit etkeni olan mikroorganizmalar (3,21).

Servisit etkenleri arasında en sık *Chlamydia trachomatis* yer almaktadır. Tüm servisitlerin %24–40 kadarından sorumludur. Folliküler, hipertrofik ve müköpürülan servisit nedeni olabilir. Sıklıkla karşılaşılan serotipleri D-K ve B-Ba tipleridir. Müköpürülan servisitlerin yarısından fazlasını oluşturur. Klamidya servisitlerinin en tipik klinik bulgusu endoserviksin opak görünümü, sarı akıntısı ve kolay kanaması olarak değerlendirilmiştir (21,41).

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların en önemlilerinden olan *Neisseriae gonorrhoeae* infeksiyonları müköpürülan servisitlerin az bir kısmından sorumludur. *N.gonorrhoeae* tanımlanan kadınların ancak %15 kadarında müköpürülan servisit görülmektedir. Oluşan akıntı oldukça kalın kıvamlıdır. Gonokok servisit daha çok adet bitiminde meydana gelmektedir. Endoservikse yerleşen *N.gonorrhoeae* mikst infeksiyon yapmaktadır. Müköpürülan servisitlerde etken görülme oranı klamidya/gonokok 2.6/1'dir (21).

Az da olsa *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Streptococcus pneumoniae* mikroorganizmaları endoservikal kanala yerleşebilmekte ve servisit nedeni olabilmektedir (21).

Müköpürülan servisitlerde servikal akıntının özelliği akışkanlığının az olmasıdır. Etkenlere bağlı olarak akıntıda renk değişikliği, ülserasyon, hiperemi, kanama, ödem gibi muayene bulguları vardır. Karın alt bölgesinde hassasiyet ve ağrılı cinsel ilişki en önemli belirtilerdir (3,21).

Tanı

Hastanın şikayetleri, fizik muayene bulguları ve akıntının özellikleri tanıya yardımcı olur. Normalde şeffaf bir görünümü olan servikal mukusun opaklaşması hastada servisit olduğunu düşündürmelidir (21).

Laboratuvar tanısı tedavinin planlanması bakımından önemlidir. Gram boyama yöntemi tanıda değerli ipuçları sağlar. Mikroskop ile inceleme 100X büyütme ile yapılmalı ve en az 5 bakı alanı incelenmelidir. Her alanda 10 veya daha fazla PNL görülmüşse

pürülan servisit olduğu söylenebilir. “Papanicolaou” boyası tanıya yardımcı olan diğer bir inceleme yöntemidir (21).

Özellikle kültür yöntemleri *N.gonorrhoeae* ve *C.trachomatis* infeksiyonlarında tanı aracı olarak önemlidir (3,21).

C.trachomatis için spesifik yöntemlere ihtiyaç vardır. Servikal mukusta lökosit esteraz artışı hızlı bir tanı yöntemidir. Ayrıca immünfloresan mikroskopi, enzim immün assay, DNA problrı, polimeraz zincir reaksiyonu ve ligaz zincir reaksiyonu kullanılan diğer tanı araçlarıdır (3,21).

Tedavi

Müköpürülan servisitlerde en sık karşılaşılan mikroorganizmalar *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* olduğu için uygulanılacak ampirik tedavi bunlara etkili olmalıdır. Tedavide tetrasiklin, doksisisiklin veya ampisilin ajanları oral olarak 10 gün süreyle verilmelidir (3,21).

Tek doz oral azitromisin, 7 günlük 2X400mg klaritromisin, bir haftalık günde tek doz 400mg oral grepafloksasin, bir haftalık 3X300mg oral levofloksasin non-gonokokal müköpürülan servisitlerin tedavisinde kullanılan diğer bir tedavi ajanlarıdır (21,24).

Pelvik aktinomikoz :

Actinomyces, zorunlu anaerop veya mikroaerofilik, gram pozitif, basil veya kokoid formlara dönüşen bir bakteridir. Pelvik aktinomikoz enfeksiyonu çoğunlukla RİA kullanan kadınlarda görülür. Nadiren abdominal aktinomikozun yayılımıyla da meydana gelebilir. Sinsi ve yavaş seyirli seyreden enfeksiyonun belirtileri bir maligniteyi, pelvik iltihabi hastalığı ya da endometriyozisi andırır. Barsaklardan köken aldığı zaman en çok tutulan organ overlerdir. Bakteri kriminal bir düşük, RİA kullanımı ya da alınmamış cerrahi süturlerle direkt olarak vücuda girdiğinde endometriyum daha fazla tutulmaktadır (42,43).

Pelvik aktinomikoz, RIA kullanan kadınlarda basit bir vaginal akıntıdan tuboovaryan abseler ve üreter tıkanması gibi ciddi sekellere kadar giden komplikasyonlara neden olabilir. Hatta karın duvarına ya da ince barsaklara fistülleşebilir (43).

Tanı çoğunlukla histolojik inceleme sayesinde tespit edilir. Sülfür granülleri lezyonlarda ender olarak izlenir (43).

Ayrıca Actinomyces'lerin kan yoluyla yayılması sonucunda karaciğer, akciğer başta olmak üzere vertebralar, böbrek, meninksler ve kas-iskelet sistem organ tutulumları olabilmektedir (43).

Tanı

Aktinomikozun tanısında hayvan inokülasyon deneylerinin, deri testlerinin ve serolojik testlerin bir faydası bulunmamaktadır. Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde bakterinin gösterilmesi gereklidir (43).

Laboratuvar tanısı için, lezyonların bulunduğu organa göre alınan irin, balgam, fistül içeriği ya da doku biyopsi örnekleri incelenir. Alınan klinik örnekler içerisinde genellikle sarı renkli olan ve gözle görülebilen sülfür granüllerinin olup olmadığı araştırılır (43).

Lam-lamel arasında ezilen granüllerden hazırlanan preparat, küçük büyütme ile mikroskopik altında incelendiğinde; yaklaşık 1 mm genişliğinde bakteriye ait dallanan filamanlar ve bu filamanların uç kısımlarına yakın yerlerde yuvarlak ya da oval şekillerde topuza benzer şişlikler izlenir. Filamanlar gram pozitif boyanma özelliği gösterirler. Ancak bakterinin aside direnç özelliği yoktur (43).

Kültür incelemesi için, sülfür granülleri 5 ml steril distile su içerisine konular ve birkaç kez yıkandıktan sonra 0.5ml su içinde bir cam çubuk yardımıyla iyice ezilerek hazırlanan süspansiyondan, kanlı ve kansız beyin-kalp infüzyon agar plaklarına ve

tiyoglikolatlı buyyona ekimler yapılır. Hazırlanan besiyerleri 37°C'de, anaerob ve %5-10'luk CO₂ ortamında 2-4 hafta süreyle inkübe edilir. Ekimden sonraki ilk 1-2 gün içerisinde oluşan mikrokolonilerin görülebilmesi amacıyla, agar plak besiyerleri mikroskopla incelenir. Daha sonra, ortalama 5-10 gün içerisinde olgun makrokoloniler meydana gelir ve özellikleri tespit edilir. Bu koloniler gramla boyanarak biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri araştırılır. Gram boyama sonucunda katalaz testiyle *A. viscosus* dışındaki aktinomikoz etkeni bakteriler, katalaz pozitif *Corynebacter*, *Mycobacter* ve *Propionibacter*'lerden ayrılabilir. Örneğin tiyoglikolatlı buyyonda *A. israelii* ekmek kıvrıntısı gibi sık ve ince taneli bir üreme gösterir, diğer türler ise homojen bir bulanıklık meydana getirirler (43).

Tedavi

Aktinomikoz tedavisinde, fibrotik ve süpüre dokulara ulaşabilmek amacıyla uzun süreli ve yüksek doz antibiyotik tedavisi gereklidir. Bu tedavinin yanısıra abse boşaltılması ya da sinüslerin cerrahi olarak çıkarılması gibi girişimler yapılmalıdır. İlk tercih edilecek antibiyotik penisilindir. Derin yerleşimli infeksiyonların tedavisinde, intravenöz 10-20 milyon ünite/gün dozunda başlanan ve 2-6 hafta süreyle devam edilen ve daha sonra günde 2-4 gr oral verilerek 3-12 ay kadar penisilin G tedavisi yeterli olmaktadır. Kan yayılımı, kalp ya da sinir sistemi tutulumu gibi daha ciddi durumlarda veya cerrahi bir girişimin mümkün olmadığı hallerde bu tedavi şekli değiştirilebilir. Tedavide ayrıca eritromisin, tetrasiklin, klindamisin, kloramfenikol ve birinci kuşak sefalosporinler penisiline tercih edilecek ilaçlardır. Aktinomikozda aşırı bir doku kaybı görülmesine rağmen tedaviye cevap, genellikle iyi sonuçlanır (43).

Anaerob Gram Pozitif Sporsuz Basiller

Bu grupta önemli olan bakteriler; *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Mobiluncus*, *Propionibacterium*, *Eubacterium* ve *Rothia* cinsleridir (Resim 3). Bu bakteriler hücrel morfolojileri bakımından pleomorfizm gösterirler. Çoğunluğu gram pozitif özellikte olup, bazen, gram boyanma özelliklerinde değişiklikler görülür. *Bifidobacterium*,

Eubacterium ve Mobiluncus grubu zorunlu anaerop iken diğeri fakültatif, mikroaerofilik ve/veya kapnofilik özelliktedir. Katı besiyerlerinde koloni meydana gelebilmesi için, üç gün veya daha uzun süreye ihtiyaç vardır. Bu süre bazı türler için (*Actinomyces israelii*) iki haftanın üzerinde olmaktadır (43).

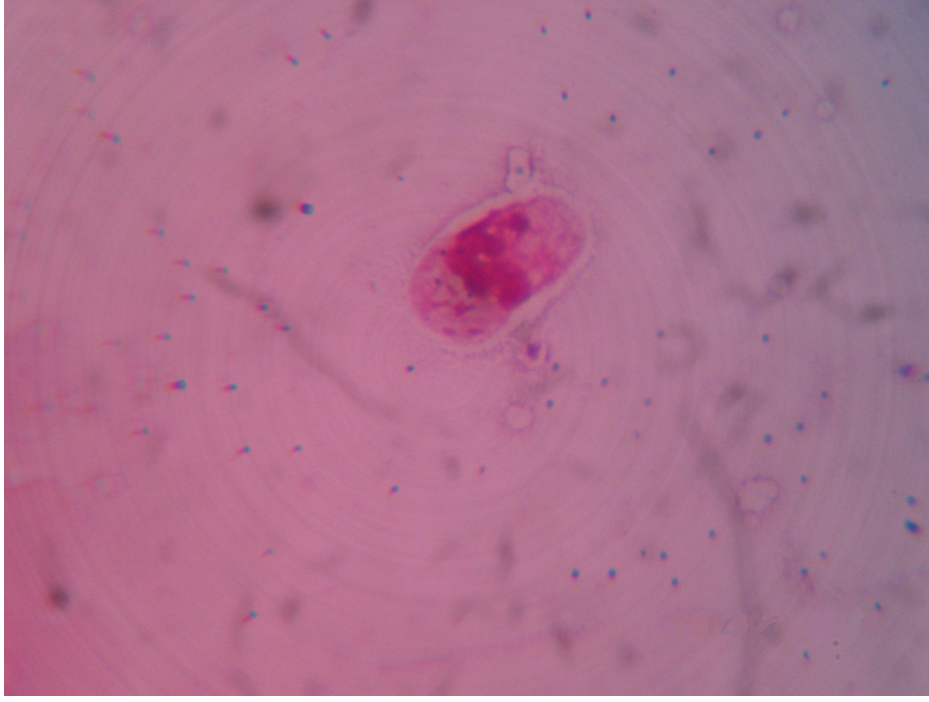
Bu grup bakteriler özellikle ağız boşluğu, bağırsak ve ürogenital sistem gibi mukoza ile örtülü yüzeylerde ve sıklıkla deride bulunmaktadır. Günümüze kadar birçok tür normal flora üyesi olarak kabul edilmiş olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar bazılarının belirli hastalıklarla ilgili olduğunu söylemektedir (43).

Klinik tanıda direkt mikroskopik inceleme, anaerop gram pozitif, sporsuz basillerin belirlenmesinde mutlaka yapılması gereken ve çoğu zaman yol gösterici bir yöntemdir. Bu türdeki mikroorganizmalar, vankomisin bulunmayan, hemin ve vitamin K ilave edilmiş %5 koyun veya tavşan kanlı agar besiyerinde üretilmektedir (43).

Yedi günden az taze besiyerleri tercih edilerek, ekim yapılmalı ve plaklar derhal anaerop ortama konulmalıdır. İnkübasyon 35-37°C'de en az 3-5 gün süreyle yapılmalıdır. Bu grupta bulunan mikroorganizmaların hücresel ve koloni morfolojileri; besiyerinin tipi (katı-sıvı), kültür koşulları ve yaşına göre değişebilmektedir. Metabolik son ürünlerine göre bu grupta bulunan bakteriler, cinslerine göre birbirlerinden ayrılabilir (43).

Metabolik son ürünlerin araştırılmasında, her zaman olanak bulunmamaktadır. Bu sebepten ötürü bakterilerin ayrımının yapılabilmesi için solunum tipi, hareket, katalaz, indol oluşturma gibi bazı özelliklerden faydalanılır (43).

Anaerop gram pozitif sporsuz basiller, genel olarak metranidazole dirençli iken, Eubacterium, Lactobacillus, Bifidobacterium türleri ise kinolonlara dirençlidir. Bu grupta bulunan birçok mikroorganizma kloramfenikol, tikarsilin, sefoksitin, mezlosilin, piperasilin, karbenisilin ve imipenem gibi antibiyotiklere karşı duyarlıdır (43).



Resim 3: Nötrofil içinde anaerop gram pozitif bakteriler

Stafilokok Cinsi Bakteriler

Staphylococcus aureus, sağlıklı kadınların yaklaşık %5'in genital florasında saptanır. Stafilokok cinsi bakterilerin neden olduğu vaginitte genellikle vulvada ödem, vulva ve vaginada eritem bulguları görülür. Hastaların %25'inde varolan akıntı pürülan karakterde olup, miktarı azdır. Daha çok bu vaginit etkeninde menstruasyonlu kadınların bu dönemde kullandıkları tampon ile ilişki bulunmuştur (3,26,44).

Az Rastlanan İnfeksiyonlar

Mycobacterium, *Salmonella*, *Enterobacteriaceae* üyeleri gibi diğer spesifik etkenler ile gerçek vaginal infeksiyonlar ender olup, genellikle hastada altta yatan başka hastalık veya sistemik bir hastalık olduğu saptanır. Nadiren vaginite sebep olan B grubu streptokok etkeni, genellikle asemptomatik seyreder ve taşıyıcılık sözkonusudur. Enterokokların ise pelvik enfeksiyonlarda varlığı tartışmalıdır. Genellikle karışık anaerobik ve aerobik floranın bir elemanı olarak görev yapar (3).

Diğer hastalıklara bağlı gelişen lezyonlar, Fusobacterium ve Spirochetes gibi mikst anaerobik flora ile sekonder enfeksiyon oluşturabilir. Bu tarz enfeksiyonlar kötü tablo yaratabilir. Tedavide günde 3 kez 250 mg metronidazol kullanılır (3).

Rahim İçi Araç

Bakırın endometrium üzerinde lokal etkisinin olduğunu düşünen ve bu konuda araştırmalar yapan Jaime Zipper, RİA'lara bakır yerleştirilmesini önermiştir (45,46). Howard Tatum adlı araştırmacı ise, Zipper'in bu önerisine ilaveten uterus etkisini azaltacak T-şeklili vererek bakır-T'yi üretti. İlk bakırlı RİA T, düz hatlı şaftının çerçevesine bir bakır tel sarılarak meydana getirildi. Tatum-T diye de bilinen T Cu-200 tipli RİA'nın, bakır teli 200 mm²'lik bir yüzeye sahiptir (45,47). Tatum, yaptığı RİA ile önceki RİA'ların uterus şekline uyum sağladığını, fakat T-şekline sahip RİA'nın ise uterus şekline uyum sağladığını savundu. Bakır RİA'lar basit plastik aletlerden çok daha küçük olup, etkin gebelik önleme özelliğine sahiptirler. Yeni yapılan çalışmalar bakırın fertilize olmuş yumurta hücrelerine uterus içine yerleşmeden etki yaptığını göstermiştir. Ayrıca bakır spermidal etki yaparak ya da sperm hareketlerini veya dölleme kalitesini azaltarak fertilizasyonu engelleyebilir. Bakırın eklenmesi ve aracın boyut ve yapısının küçülmesi RİA'lara ilgiyi arttırdı. Ayrıca RİA'nın ağrı ve kanama gibi yan etkilerinden dolayı çıkarılma nedenlerini ise azalttı (45).

Bakır tel sargılı gövde Cu-7, 1971'de yapıldı ve ABD'de en çok tercih edilen RİA oldu. Hem Cu-7 hem de Tatum-T, 1986 yılında yapımçı firma G.D. Searle tarafından üretimi durdurularak araçlar piyasadan toplatıldı (45).

Bu ürünlerin yapımının durdurulmasına rağmen RİA'nın gelişmesi devam etti. Nüfus Kurulu araştırmacıları daha fazla bakır katkısıyla TCu-380A (gövde ve yatar kollar ile birlikte bakır kaplama alanı toplam 380 mm²) tipi üretildi (45,48). Bu yeni üretilen TCu-380A'daki "A" işareti aracın kollarında bulunan bakır kaplamaların önemini ifade etmektedir. Kollardaki bakırın tübüler ve solid olarak yerleştirilmesi etkinliği arttırmakta ve

bu özellik RİA kullanım süresini uzatmaktadır. Bu ürün 1982'den beri 30 ülkede kullanılmaktadır ve 1988'de "ParaGard" adı ile piyasaya sunulmuştur (45).

En sık rastlanan komplikasyonları olan kanama ve krampların önlenmesi için RİA'ların geliştirilmesine emek sarfedilmiştir. Bu sebepten dolayı geleceğin RİA'ları olasılıkla çerçevesiz ve ilaçlı tiplerden oluşacaktır (45).

Bakırlı Rahim İçi Araçlar

İlk bakırlı RİA'larda 200-250 mm² kadar bakır tel bulunmaktadır. Bunlardan ikisi (ABD dışında) halen piyasada bulunmakta olup isimleri TCu-200 ve Multiload-250'dir. Daha modern bakırlı RİA'lar daha fazla bakır kapsar ve bakırın bir kısmında tel yerine katı tübüler halkalar içerir. Bu yeni gelişim bakırlı RİA'ların etkinliğinin ve kullanım sürelerinin artmasına neden oldu. Bu gruptaki RİA'lar ABD'de TCu-380A (ParaGard) ismiyle ve dünyanın diğer ülkelerinde ise TCu-220C, Nova T ve Multiload-375 ismiyle satılmaktadır. Çin'de kullanılan modern RİA'lar ise paslanmaz çelikten yapılmış olup bakır tel içerip, ayrıca indometasin salmaktadırlar. Bu tip RİA'ların atılma oranı düşüktür, kanama daha az görülür ve etkili fertilizasyon sağlarlar. Şekilleri V biçiminde veya uterus kavitesine uygun biçimlidir. İsviçre'de ise sadece Sof-T tipli bakırlı RİA bulunmaktadır (45,49).

Polietilen çerçeveden yapılmış TCu-380A, T-şeklinde bir araçtır ve 380 mm²'lik bakır alanı içerir. Bu RİA'nın gövdesi 360 mm alanı kaplar ve gövdeye sarılan saf elektrolitik bakırın ağırlığı 176 mg, yatay kollar arasındaki halkalardaki bakırın ağırlığı ise 66.5 mg'dır. Araç polietilen monofilaman iplik gövdedeki 3mm'lik topuza bağlıdır bu iki ip sayesinde çıkarılması daha kolaydır. Mevcut topuzun rolü servikal perforasyon riskini azaltmaktır. Röntgende görüntü elde etmek için RİA'nın çerçevesinde baryum sülfat bulunur. Diğer bir araç olan TCu-380Ag, TCu-380A'nın benzeridir ve farkı gövdedeki bakır telin içinde gümüş içermesidir (bakırın kullanım süresini uzatmak amacıyla). Kolların uç kısımlarında bulunan bakır sayesinde. TCu-380 Slimline araç daha kolay takılır. Kullanım özellikleri bakımından TCu-380Ag ve TCu-380 Slimline, TCu-380 ile aynıdır (45,50,51).

Diğer bir RİA tipi olan Multiload-375'in, gövdesinde 375 mm²'lik bakır tel sarılıdır. Esnek kolları, dışarı atılmayı en aza indirmek amacıyla yapılmıştır. Bu RİA dünyanın birçok yerinde tercih edilen RİA olmuştur. Multiload-375 ve TCu-380A etkinlik ve yan etki bakımından birbirine benzerdir (45,52).

Nova T ise, gövdesinde 200 mm² bakır bulundurur ve TCu-200 ile aynıdır. Ancak Nova T, bakır telin ortasında gümüş gövdeye sahiptir, kolları esnektir ve servikal dokuya zararı engellemek amacıyla altta esnek bir halka içerir. Nova T'nin etkisi 3 yıl, ancak yapılan Finlandiya ve İskandinavya'dan gelen çalışma sonuçlarına göre 5 yılın üstündedir (45,52).

Diğer bir RİA tipi olan CuSAFE-300, transvers ve vertikal kollarında toplam 300 mm² bakır bulundurur. Vertikal kol ve transvers kollar arasındaki dik açı RİA'nın uterusu uyumunu ve fundusta tutulmasını sağlar. Daha esnek bir plastikten üretilmiştir ve dünyanın en tercih edilen RİA'sı olan Multiload-375 ve TCu-380A'dan daha küçük boyuttadır. Gebelik olasılığı bu iki RİA ile aynı orandadır fakat çıkarılma sırasında oluşan kramp ve kanamanın daha az olduğu bildirilmiştir (45,53).

Etki Mekanizması

Tüm RİA'ların gebeliği önleyici etkileri temelde uterus kavitesindedir. Ovulasyonu engellemez ve düşük yaptırıcı özelliği yoktur (45,54,55). Genelde savunulan mekanizma RİA'ların spermisidal olan bir rahim içi çevrenin oluşturulmasıdır (45).

Rahim içi araçlar, yabancı bir cisme karşı tepkiden kaynaklanan bir gebelik önleyici özelliğe sahiptirler. Bu etkinin steril bir enflamatuvar cevap olarak, az bir doku hasarına sebep olacağı ancak bununla spermisidal etki yaratmaya yeterli olduğuna inanılmaktadır. Bu etki sayesinde çok az sayıda sperm fallop tüpündeki oosite ulaşabilir. Normalde döllenmiş yumurta RİA kullanan kadınlarda kontrasepsiyon uygulamayan kadınların tersine tubal yıkanma ile elde edilemez, bu da spermin yumurtaya ulaşmadığını ve döllenmenin gerçekleşmediğini belirtir (45,56). Ayrıca bakırlı RİA kullanan kadınlarda, insan koryonik gonadotropine (hCG) testleri yapılarak döllenme olmadığı saptanır

(45,57,58). Bu çalışma bakırlı RİA'ların hem intrauterin hem de ekstrauterin gebelikleri engellemede etkili oldukları gerçeği ile uyumludur (45).

Bakırlı RİA, serbest bakır ve bakır tuzları salarak endometrium üzerinde hem biyokimyasal hem de morfolojik etki sağlar, servikal mukus ve endometrial sekresyonlarda değişiklikler oluşturur. Salınan bakır, serum seviyesinde ölçülebilir düzeyde değildir. Ayrıca bakırın prostaglandin üretimi ve çeşitli endometrial enzimlerin inhibisyonu gibi birçok rolü bulunmaktadır. Genel enflamatuvar cevap şiddetlidir ve sitotoksik olan sitokin peptitleri belirgin artış gösterir. Spermisidal etki servikal mukusta da değişiklik yaratmaktadır (45,59).

Rahim içi araçların çıkarılmasının hemen sonrasında normal rahim içi çevre eski haline geri döner. Yapılan çalışmalarda multipar, nullipar veya nulligravid kadınlar arasında kümülatif gebelik oranları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (45,60-63).

Enfeksiyonlar

Bugün RİA ile ilgili enfeksiyonların meydana gelmesinde takılma sırasında endometrial kavitenin kontaminasyonundan dolayı olduğuna inanılmaktadır. Mishell'in yaptığı çalışmada uterus RİA'nın yerleştirme sırasında kontamine olmaktadır. Yerleştirmeden 3-4 ay sonra gelişen enfeksiyonlarda RİA'ın doğrudan etkisinden daha çok kazanılmış bir CYBH'tan dolayı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle oluşan enfeksiyonlar polimikrobiyaldir ve anaeroplara hakim olduğu, endojen servikovajinal floradan meydana gelmektedir (45,64).

Dünya Sağlık Örgütü'nün, RİA ile ilgili yaptığı araştırmada yerleştirmeden sonraki ilk 20 gün içinde, daha sonraki dönemine oranla PID riski 6 kat daha fazladır, fakat en önemlisi ise ilk 20 günden sonra PID görülme oranı son derece düşüktür. Yaklaşık 23000 takılma içinde sadece 81 PID olgusu bulunmuştur ve CYBH'ların ender olduğu bölgelerde de PID olguları çok az tespit edilmiştir. Bakırlı RİA'lar, inert Lippes Halkası veya progestin içeren RİA'larla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular enfeksiyon riskinin takılmadan hemen sonra en yüksek seviyede olduğunu ve PID riskinin uzun dönemli kullanım ile artmadığını göstermektedir.

Enfeksiyon riski iyi bir hasta anamnezi sorgulamasıyla ve aseptik koşulların sağlanması ile en aza indirilebilir. Hatta insülin bağımlı diabetes mellitusu olan kadınlarda bile artmış bir enfeksiyon riski izlenmemiştir (45,65-69).

Yerleştirilmeden bir saat önce oral olarak doksisisiklin (200 mg) veya azitromisin (500 mg) kullanılması takılma ile ilişkili pelvik enfeksiyon riskine karşı bir koruma yapabilir. Fakat profilaktik antibiyotik kullanımı düşük bir CYBH riski olan hastalara karşı minimal yarar sağlayacaktır (45).

Oral kontraseptifler, bariyer metodları ve hormonal RİA'larla karşılaştırıldığında bakırlı RİA'ların CYBH'lara karşı koruma sağladığını düşündürecek bir sebep yoktur (45,70). Oysa levonorgestrel salan RİA'nın pelvik enfeksiyona karşı koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiş ve bakırlı RİA'lar daha düşük anti-klamidyal antikor titresi ile ilişkili rapor edilmiştir (45,71,72). İn vitro olarak bakırın endometrial hücrelerde klamidya büyümesini inhibe ettiği savunulmaktadır(45,73). Bu sebepten ötürü RİA kullanımı ve pelvik enfeksiyon ve infertilite arasındaki ilişki günümüzde ciddi bir şekilde sorgulanmaktadır (45,74). Eğer RİA kullanan kadınlar CYBH taşıyıcısı olabilecek bir eşle ilişkiye sahiplerse RİA'ya ek olarak prezervatif kullanmaları önerilmelidir. Cinsel ilişkinin enfeksiyon riskini arttıran en önemli faktör olmasından dolayı, klinisyenler RİA kullanacaklara partner sayısını, partnerlerinin cinsel davranışlarını, cinsel ilişki sıklığını, ilişkiye başlama yaşını ve CYBH'larını öğrenmelidirler (45,75). Düşük riskli RİA kullanan kadınlarda pelvik enfeksiyon görülme riski azdır (45,67).

Artmış bakteriyel endokardit riski olan kadınlarda (endokardit anamnezi, romatizmal kalp hastalığı veya prostetik kalp kapakçığı olan hastalar) RİA'nın uygun olup olmadığı konusunda net bir görüş bulunmamaktadır. Uterin kavitenin RİA'nın takılması esnasında oluşan bakteriyolojik kontaminasyonu kısa ömürlüdür (45,64). Yapılan 3 çalışma RİA yerleştirilmesi veya çıkartılması sırasında olan bakteriyemiye tespit etmek için yapılmıştır (45,76-78). Bu üçünden sadece bir tanesi kan kültür sonuçlarında bakteriyemiye bulmuş ve bu durumun da sadece birkaç hastada kısa bir süre oluştuğunu bildirmiştir (45,78). Artmış bakteriyel endokardit riski olan hastalarda RİA kullanılabilir. Fakat yerleştirilmesi veya çıkartılmasından 1 saat önce antibiyotik profilaksisi (amoksisilin 2 g) sağlanmalıdır (45).

Servikal kültürlerinde gonore veya klamidya enfeksiyonu tanısı alan asemptomatik kadınlarda RİA çıkarılmadan önce gerekli ilaçla tedavi yapılmalıdır. Ancak enfeksiyonun üst genital sisteme ulaştığına dair şüphe varsa tedavi hastanede yapılmalı ve RİA hemen çıkarılmalıdır. Eğer bakteriyel vajinozis (metronidazol 500 mg günde iki kez, 7 gün süre ile) tanısı saptanırsa tedavi yapılmalıdır, fakat pelvik enfeksiyon olmadıkça RİA'ın çıkarılması gerekli değildir. Bakteriyel vaginosis sıklığının RİA kullanımı ile ilişkili olduğuna dair kesin kanıt bulunmamaktadır (11,45).

Basit endometritte tek bulgu olarak uterus hassasiyeti varlığında, sadece doksisisiklin (100 mg günde 2 kez 14 gün süre ile) tedavisi yeterli olmaktadır. Eğer tubal enfeksiyon belirtileri saptanırsa; servikal hareketle ağrı, hassasiyet, abdominal hassasiyet, adneksiyel hassasiyet ve kitle veya lökosit ve sedimantasyonda artış gibi paranteral tedavi yapılmalıdır. Tedavide antibiyotik serum seviyeleri yeterli seviyeye ulaştığında RİA çıkarılmalıdır. Rahim içi araca bağlı meydana gelen pelvik enfeksiyon daha çok CYBH yapmayan mikroorganizmalardan kaynaklanmaktadır (45,79).

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından prospektif olarak 06-Haziran-2008/26-Haziran-2008 tarihleri arasında yapıldı. İntrauterin araç kullanan gruptaki hastaların yaşları 26-46 (ortalama 35) ve kontrol grubundaki hastaların yaşları 22-48 (ortalama 35) arasında idi. Araştırmaya 50 intrauterin araç kullanan ve 50 intrauterin araç kullanmayan toplam 100 olgu dahil edildi. Her iki grupta bulunan hastaların yaş göstergeleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Sayı	20-30 yaş	30-40 yaş	40-50 yaş
Hasta grubu	10	27	13
Kontrol grubu	12	24	14

Tablo 6: Her iki grupta bulunan hastaların yaş göstergeleri

İntrauterin araç kullanan hasta grubunu RİA kullanma süresi 1-5 yıl arasında olan hastalar oluşturdu. Herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan hastalardan ise kontrol grubu yapıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onam alındı.

Araştırmaya dahil edilen hastalara çalışmanın nasıl yapılacağı ve olası riskler hakkında detaylı bilgi verildi. Araştırmayı kabul eden hastalardan gönüllü olarak yazılı onam alındı.

Olguların yaş, gravida, parite, boy, kilo, doğum kontrol yöntemi şekli, mevcut şikayet ve sigara kullanımı açısından anamnezleri alındı. Olguların lökore şikayeti olup olmadığı tespit edildi. Hastaların transvaginal ultrasonografi eşliğinde jinekolojik sistem muayeneleri yapıldı.

Çalışmaya; bariyer yöntemi kullanan hastalar, menopoz ve postmenopoz dönemdeki hastalar, diabetes mellitus hastaları, kanser hastaları ve sigara kullanan hastalar dahil edilmedi.

Olguların vücut kitle indeksi (BMI) her olgu için ağırlık ve boy ölçümü sonrasında kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı.

Hastaların genital kültür incelemesi hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar'ında, jinekolojik değerlendirmeleri kliniğimizde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan iki adet steril pamuklu çubuk yardımıyla alınan sürüntü örnekleri Stuart transport besiyerinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi (80). Örnekler standart kültür yöntemlerine göre işleme alındı. *Trichomonas vaginalis* için serum fizyolojikle hazırlanan lam-lamel preparasyonlar incelendi. Boyalı inceleme için her örnekten iki preparat hazırlandı, bunlardan biri Gram yöntemiyle boyandı ve bakteriyel vajinozis ve vajinit etkenleri için değerlendirildi. Örneklerin aerop, anaerop ve mantar kültürü için ekimleri yapıldı (81). Kültürde üreyen mikroorganizmaların tanımlanması, konvansiyonel yöntemlerle ve APİ tanımlama sistemi (Bio Merieux, Inc. USA) kullanılarak incelendi.

Çalışmadan elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı ile analiz edildi. Hastaların demografik verilerini karşılaştırmada T-testi kullanıldı. Kültür ve lökore incelemelerinin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact testi kullanıldı ve $p<0.05$ değeri için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada hasta grubuna alınan olguların yaşı 26-46 arasında olup ortalaması 35.3 ± 5.20 'dir. Kontrol grubuna alınan hastaların yaşı 22-48 arasında ve yaş ortalaması 34.64 ± 7.33 olarak hesaplandı ($p=0.605$).

Hasta grubunda ortalama kilo 64.16 ± 11.64 ve boy 160.82 ± 5.48 iken kontrol grubunda ortalama kilo 63.4 ± 11.56 ve boy 160.56 ± 4.99 olarak hesaplandı (kilo $p=0.744$ ve boy $p=0.805$).

Hasta grubundaki vakaların ortalama vücut kitle indeksi (BMI) 24.88 ± 4.42 iken kontrol grubundaki vakalarda bu oran 24.66 ± 4.69 idi ($p=0.810$).

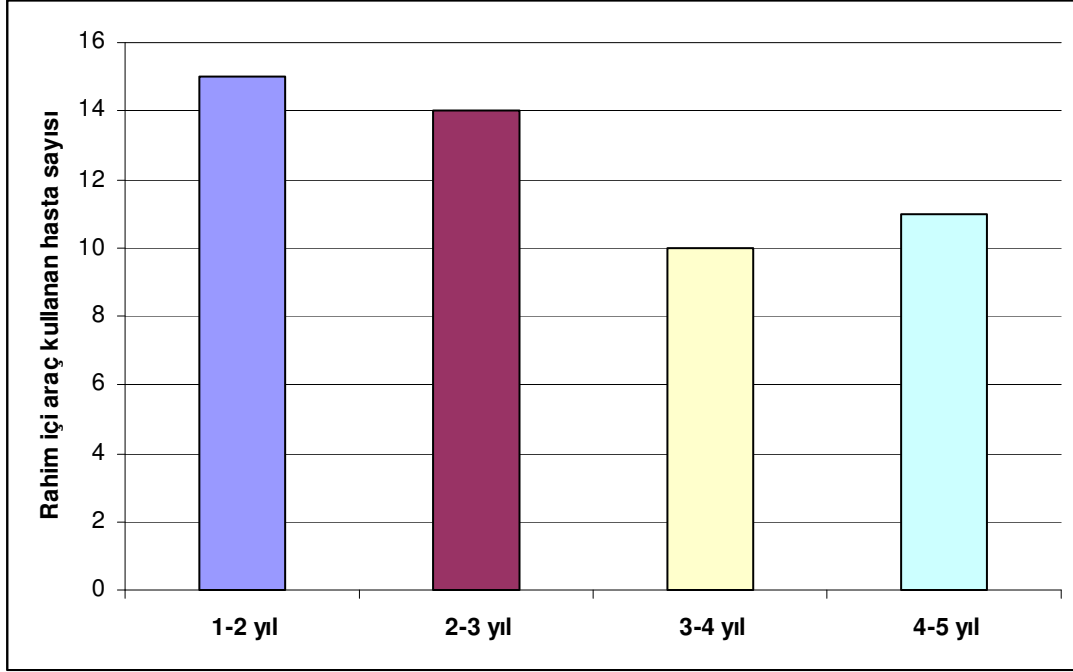
Hasta grubundaki vakaların ortalama gebelik sayısı 2.54 ± 1.64 iken doğum sayıları 1.78 ± 0.84 idi. Kontrol grubundaki olgularda da bu değerler sırasıyla 2.1 ± 2.0 ve 1.44 ± 1.20 olarak bulundu (gravida $p=0.233$ ve parite $p=0.104$) (Tablo 7).

	Hasta Grubu (n=50) Ortalama±SD	Kontrol Grubu (n=50) Ortalama±SD	p değeri
Yaş (yıl)	35.3 ± 5.20	34.64 ± 7.33	0.605
Kilo (kg)	64.16 ± 11.64	63.4 ± 11.56	0.744
Boy (cm)	160.82 ± 5.48	160.56 ± 4.99	0.805
BMI (kg/m^2)	24.88 ± 4.42	24.66 ± 4.69	0.810
Gravida	2.54 ± 1.64	2.1 ± 2.0	0.233
Parite	1.78 ± 0.84	1.44 ± 1.20	0.104

Tablo 7 : Olguların demografik özellikleri

Görüldüğü üzere araştırmada her iki grubun demografik özellikleri birbirinden farklı değildi. Bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Rahim içi araç kullanan olguların RİA kullanma süresinin dağılımı Grafik 1’de verildi.



Grafik 1: Rahim içi araç kullanan olguların RİA kullanma süresi

Rahim içi araç kullanan grupta 21 (%42) olguda lökore varlığı saptanırken 29 (%58) olguda lökore bulunmamaktaydı. Bu sayılar RİA kullanmayan olgularda ise 18 (%36) vakada lökore bulgusu varken 32 (%64) olguda lökore bulgusu yok olarak saptandı. Her iki grup arasında lökore bulgusu açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

	RİA Kullananlar (n=50)	RİA Kullanmayanlar(n=50)	p değeri
Lökore Varlığı	21 (%42)	18 (%36)	0.79
Lökore Yokluğu	29 (%58)	32 (%64)	0.34

Tablo 8: Her iki grupta lökore bulgusu

Rahim içi araç kullanan grupta 30 (%60) olguda kültürde üreme saptanırken; 20 (%40) olguda üreme saptanmadı. Rahim içi araç kullanmayan kontrol grubunda ise 28 (%56) olguda kültürde üreme tespit edilirken; 22 (%44) vakada üreme tespit edilmedi (Tablo 9).

	RİA Kullananlar (n=50)	RİA Kullanmayanlar (n=50)	p değeri
Kültür Pozitifliği	30 (%60)	28 (%56)	0.72
Kültür Negatifliği	20(%40)	22 (%44)	0.41

Tablo 9: Her iki grubun kültür sonuçları

Rahim içi araç kullanan hasta grubunda kültürde üreyen mikroorganizmalar araştırıldı. Lökore saptanan olgularda; 4 olguda *G.vaginalis*, 2 olguda anaerop gram (+) çomak, 2 olguda *C.albicans*, 2 olguda B grubu β hemolitik streptokok, 1 olguda anaerop gram (-) çomak, 1 olguda *E.coli*, 1 olguda enterokok ve 1 olguda metisiline hassas *S.aureus* mikroorganizmaları olmak üzere toplam 14 olguda üreme tespit edildi.

Rahim içi araç kullanan hasta grubunda lökore yokluğunda toplam 16 olguda üreme saptandı. *G.vaginalis* 5 olguda, anaerop gram (-) çomak 4 olguda , *E.coli* 4 olguda, anaerop gram (+) çomak 2 olguda ve B grubu β hemolitik streptokok 1 olguda bulundu. *C.albicans*, enterokok ve metisiline hassas *S.aureus* mikroorganizmaları ise saptanmadı (Tablo 10).

RİA Kullananlarda Üreme (n=50)	Lökore Varlığı	Lökore Yokluğu	Toplam
<i>G.vaginalis</i>	4	5	9(%18)
Anaerop gram (+) Çomak	2	2	4(%8)
<i>C.albicans</i>	2	0	2(%4)
B grubu β hemolitik streptokok	2	1	3(%6)
Anaerop gram (-) Çomak	1	4	5(%10)
<i>E.coli</i>	1	4	5(%10)
Enterokok	1	0	1(%2)
Metisiline hassas <i>S.aureus</i>	1	0	1(%2)
Toplam	14	16	30(%60)

Tablo 10: Rahim içi araç kullanan olgularda kültürde üreyen mikroorganizmalar

Ayrıca çalışmada RİA kullanmayan kontrol grubunda kültürde üreyen mikroorganizmalar araştırıldı. Lököre saptanan olgularda; 5 olguda *G.vaginalis*, 2 olguda anaerop gram (+) çomak, 2 olguda *Pseudomonas spp.*, 2 olguda *C.albicans*, 1 olguda B grubu β hemolitik streptokok, 1 olguda *Klebsiella pneumonia* tespit edildi. *E.coli* ve *T.vaginalis* tespit edilmedi. Toplam 13 olguda üreme bulundu.

Rahim içi araç kullanmayan kontrol grubunda lököre yokluğunda toplam 15 olguda üreme saptandı. *G.vaginalis* 6 olguda, anaerop gram (+) çomak 4 olguda , *C.albicans* 2 olguda, *E.coli* 1 olguda, B grubu β hemolitik streptokok 1 olguda ve *T.vaginalis* 1 olguda bulundu. *Klebsiella pneumonia* ve *Pseudomonas spp.* tespit edilmedi (Tablo 11).

RİA Kullanmayanlarda Üreme (n=50)	Lökore Varlığı	Lökore Yokluğu	Toplam
<i>G.vaginalis</i>	5	6	11(%22)
Anaerop gram (+) Çomak	2	4	6(%12)
<i>C.albicans</i>	2	2	4(%8)
B grubu β hemolitik streptokok	1	1	2(%4)
<i>E.coli</i>	0	1	1(%2)
<i>T.vaginalis</i>	0	1	1(%2)
<i>Pseudomonas sp.</i>	2	0	2(%4)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	0	1(%2)
Toplam	13	15	28(%56)

Tablo 11: Rahim içi araç kullanmayan olgularda kültürde üreyen mikroorganizmalar

Çalışmada her iki grubun kültür oranları birbirinden farklı değildi. Bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

TARTIŞMA

Rahim içi araç dünyada en yaygın olarak kullanılan geri dönüşümlü, uzun süre etkili doğum kontrol yöntemidir (33). Günümüzde bakırlı RİA'lardan en etkin olanı TCu 380 A'dır. Rahim içi araç hem yabancı cisim olduğu için hem de saldığı bakır aracılığıyla enflamatuvar reaksiyon meydana getirir (3).

Bugün RİA ile ilgili enfeksiyonların takılma sırasında endometrial kavitenin kontaminasyonundan dolayı olduğuna inanılmaktadır. Mishell'in çalışmasında uterus rutin yerleştirmede esnasında kontamine olmaktadır denilmiştir (45,64). Pelvik enfeksiyonun görülmesi uygulamayı takiben ilk bir yıl içerisinde, ancak özellikle ilk 4 ay içerisinde olmaktadır (2). Takılmadan 3-4 ay sonra gelişen enfeksiyonlarda RİA'nın doğrudan etkisinden ziyade kazanılmış CYBH'tan ötürü olduğu düşünülmektedir. Erken yerleştirme bu sebepten polimikrobiyaldir ve anaeroplara hakim olduğu endojen servikovajinal floradan türemiştir (45).

Rahim içi araç kullanımı birçok çalışmada alt ve üst genital sistem enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Buna rağmen bu konu hala tartışılmaktadır (4,82). Rahim içi araç ile PID arasındaki ilişkide takılma sırasında endometrial kaviteye kontaminasyon veya çok eşliliğe bağlı artmış CYBH riski suçlanmaktadır. Bununla birlikte RİA ile alt genital sistem arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır (4,65,83).

Reprodüktif çağdaki kadınlarda en sık rastlanan vaginal enfeksiyon BV'dir (16,84-87). Bakteriyal vaginosis, CYBH kliniğinde %33-36 oranında, gebe kadınlarda %16-20 oranında ve jinekoloji kliniklerinde %25> oranda izlenmektedir (16,35,36,88-90).

Literatürde RİA ile BV arasında ilişki saptayan ve saptamayan çalışmalar mevcuttur (7-9). Hodoglugil ve arkadaşları (4) RİA kullanan ve kullanmayanlarda yaptıkları çalışmada RİA kullanan olgularda BV enfeksiyonunun daha sık olduğunu yayınlamışlardır, literatürde bu ilişkiyi saptayan başka çalışmalar da mevcuttur (91-93). Hillier ve arkadaşları (94) yaptıkları prospektif bir çalışmada Peru'lu hayat kadınlarında BV ile RİA ilişkisini araştırmış ve bu ilişkiyi 2 kat fazla bulmuşlardır.

Joesoef ve arkadaşları (14) yaptıkları çalışmada BV ile RİA arasında ilişki bulmuşlardır. Bu bulguyu destekleyen hipotez olarak RİA'nın vaginal florayı değiştirdiği ve bakterilerin çoğalmasına sebep verdiğini düşünmüşlerdir. Anaerob bakterilerin arttığı BV varlığında RİA'nın da servikovaginal mikroorganizmaların yukarıya taşınmasına yardım ettiği ve PID enfeksiyonuna neden olduğu öngörülmektedir.

Rewari ve arkadaşları (95) aile planlaması kliniğine başvuran vaginal akıntılı olgularda % 79 oranında *G.vaginalis* tespit etmişlerdir. Üremenin RİA kullanan hastalarda anlamlı bir şekilde fazla olduğunu belirlemişlerdir. Goldacre ve arkadaşları (96) *G.vaginalis* enfeksiyonunu RİA kullananlarda %33 oranında RİA kullanmayanlarda %16 oranında saptamışlardır. Şahin (4) yaptığı çalışmada ise bu oranı RİA kullananlarda 2.8 kat fazla belirlemiştir. Tosun ve arkadaşları (97) yaptıkları çalışmada BV tanı oranını RİA kullanan olgularda %2.28 kat fazla bulmuşlar; üreme açısından değerlendirildiğinde ise RİA kullanan olgularda *G.vaginalis* saptama oranı, RİA kullanmayanlara göre 6 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Bunların tersine; Shoubnika ve arkadaşları (11) yaptıkları çalışmada Amsel kriterlerini kullanarak BV enfeksiyonunu tanımlamışlar ve RİA kullanan olgularda BV riskinin artmadığını; oral kontraseptif (OKS) ve kondom kullananlarda ise anlamlı olarak BV sıklığının azaldığını bildirmişlerdir.

Çeşitli kontraseptif metodlar alt ve üst genital sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Türkiye'de RİA doğurmuş kadınlarda yaygın kullanılan methodur. Karaer ve arkadaşları (13) RİA ile BV arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Amsel ve arkadaşları da (36) yaptıkları çalışmada RİA kullananlarda BV riskinin arttığını bulmuşlardır.

Calzolari ve arkadaşlarının (15) yaptıkları çalışmada OKS ve kondom kullanımı ile BV arasında negatif korelasyon saptanmış iken RİA ile pozitif korelasyon saptanmıştır.

Günümüzde yapılan diğer bir çalışmada ise hormonal yöntem kullananlarda riskin azaldığı bildirilmiştir (98). Hormonal ve bariyer yöntemi ile korunan olgularda BV riski düşük rapor edilmiştir (9,11,15,93,99,100).

Yapılan diğerk çalışmalar göstermiştir ki OKS kullanımı vaginal epitel hücrelerde glikojen içeriğini arttırmakta in vitro ortamda laktobasillerin çoğalmasını sağlamakta ve enfeksiyona karşı koruyuculuk yapmaktadır (101). Ancak in vivo çalışmalar bu mekanizmada hala belirsizdir.

Türkiye’de vaginal duş çok eskiden beri yaygın kullanılan bir hijyen yöntemidir. Karaer ve arkadaşları (13) yaptıkları çalışmada vaginal duş ile BV arasında ilişki bulmuşlardır. Sebebi net olarak bilinmesede duşun predispozan rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar vaginal duş ile BV arasında ilişki olduğunu yayınlamışlardır (102). Kadınlara rutinde hijyen açısından vaginal duşun gerekli olmadığını söylenmeli ve bu alışkanlık önlenmelidir.

Barbone ve arkadaşları (103) partner sayısı ile BV arasında ilişki bulmuşlardır. Calzolari ve arkadaşları (15) da 2’den fazla partner sayısı olanlarda BV enfeksiyonunu daha sık tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, toplam 20 olguda, BV tanısı konuldu. Olguların 9’u RİA kullananlardan ve 11’i RİA kullanmayanlardan oluşmaktaydı.

Haukkamaa ve arkadaşlarının (104) yaptıkları çalışmada kondom kullanımının anaerobik bakteri gelişimini engellediği ve laktobasillerin florada dominant kalmasını sağladığını bildirmiştir.

Günümüzde Peipert ve arkadaşları (105) tarafından yapılan çalışmada BV ile üst genital sistem enfeksiyonları arasında ilişki bulunmuştur.

Tsanadis ve arkadaşları (10) RİA kullanımı ile ilgili çalışmalarında, RİA yerleşiminden sonra floranın yaygın olarak aerobik ve anaerobik bakteriler içerdiğini göstermişlerdir. Ayrıca RİA çıkarıldıktan sonra yapılan kültür incelemesinde %94.5 oranında kültür pozitifliği saptamışlardır. Buna sebep olarak RİA yerleşimi esnasında veya kullanımı sırasında ipin mikroorganizmaları taşıyıcı rol oynadığını öngörmüşlerdir.

Soper ve arkadaşları (106) yaptıkları çalışmada akut salpenjit tanısı alan hasta örneklerinde, %100 oranında ise anaerop bakterileri izole etmişlerdir.

Hillier ve arkadaşları (107) yaptıkları çalışmada BV varlığında *G.vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., anaerop gram negatif basil ve *M.homiinis* bakterilerini saptamışlardır.

Anaerop bakteriler büyük oranda primer etken olmasına rağmen ürogenital sistem patolojilerine bağlı olarak sinerjistik etki gösterebilir. Anaerop bakterilerin patojenitesi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Diğer anaerop ve fakültatif mikroorganizmalar ile birlikte patojen olduklarını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (108,109). RİA kullananlarda vaginal florada anaerop bakterilerin sıklığı ve aktivitesi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte sağlıklı kadınlar ile PID olgularında yapılan çalışmalarda RİA takılma öncesi, kullanım süresince ve çıkarıldıktan sonra etkenler araştırılmıştır. Fakat tanımlanan farklı patojenler farklı tartışmalara sebep olmuştur (10,104,110,111). Viberga ve arkadaşları (8) RİA kullananlarda anaerop bakterilerin PID'ye sebep olduğunu göstermişlerdir. Anaerobik ve aerobik bakterilerin kombinasyonunun ise PID gelişmesini kolaylaştırdığını bildirmişlerdir. Uzun süreli RİA kullananlarda PID komplikasyonları görülmesi daha yüksek sıklıkla izlenmektedir. Kullanım süresinin önemli olabileceği bu çalışmada düşünülmüştür. Ayrıca 35 yaş üstü kadınlarda PID'ye eğilim daha fazladır. Bu çalışmada ise 35 yaş üstü kadınlarda gereğinden daha fazla oranda PID enfeksiyonu görülmüştür.

Avonts ve arkadaşları (91) RİA ipinin anaerobik bakterilere zemin hazırladığını ve BV enfeksiyonuna sebep olduğunu bulmuşlardır.

Bu çalışmada anaerop bakteriler 23 olguda saptandı. Anaerop bakteri saptanan olguların 15'i RİA kullananlardan ve 8'i de kullanmayanlardan oluşmaktaydı. Aerop bakteriler ise 8 olguda tespit edildi. Olguların dördü RİA kullananlara, dördü de kullanmayanlara aitti.

Patojenik mikroorganizmaların serviksten endometrium ve fallop tüplerine ilerlemesiyle PID enfeksiyonu oluşmaktadır. En sık etkenler arasında *N.gonore* ve

C.trachomatis rol oynamaktadır (44). Bunun yanında normal vagen ve servikal florada bulunan aerop ve anaerop bakteriler de PID'ye sebep olmaktadır. PID hastalığı ciddi, ayrıca hospitalizasyon gerektiren bir enfeksiyondur. Hatta ölüme bile sebep olmaktadır. PID ektopik gebelik, infertilite ve kronik pelvik ağrı gibi sekeller meydana getirir (112).

Mishell ve arkadaşları (64) 30 yıl önce yaptıkları çalışmada RİA yerleşimi sırasında uterin kaviteye bakterilerin taşındığını ve üst genital sistem enfeksiyonuna yol açtığını söylemişlerdir.

Bazı çalışmalar üst genital sistem enfeksiyonu ile RİA kullanımı arasındaki yüksek riskin olduğunu bildirmiştir Bu riskin, RİA takılmasından sonraki ilk haftada arttığını bunun sebebi olarak takılma sırasında endoservikte bulunan mikroorganizmaların üst genital sisteme taşınması suçlanmıştır (6,65,113).

Guerreiro ve arkadaşlarının (9) yaptıkları çalışmada *N. Gonore* enfeksiyonu tanımlanmamış, diğer metodlarla karşılaştırıldığında RİA kullananlarda klamidya enfeksiyonu da yaygın bulunmamıştır.

Üst genital sistem enfeksiyonu ile RİA kullanımı arasındaki ilişki sebebiyle birçok ülkede RİA kullanımı sınırlanmıştır. Bu nedenle, hala dünyada geniş kullanım alanı bulamamaktadır (6,114,115). Yeni yapılan çalışmalar RİA'nın üst genital sistem enfeksiyon riskini arttırmadığını ancak enfeksiyon riskinin RİA yerleşiminden birkaç hafta sonra oluştuğunu bulan çalışmalar da mevcuttur (65,66).

Son 4 dekattır PID'nin mikrobiyolojik etyolojisini tanımlamak için birçok çalışma yapılmıştır. PID ile *N.gonore* ve *C. Trachomatis* arasında ilişki tanımlanmıştır (79,116-118). Bunların dışında fakültatif ve anaerobik bakteriler (örneğin *M.hominis* ve *U.urealiticum*) PID etyolojisinde rol oynamaktadır (79,108,109,119-122).

Rahim içi araç kullanımının kadının genital sisteminde mikrobiyolojik bulgulara etkileri ve patojen mikroorganizmaların çoğalması geniş bir şekilde tartışılmıştır (79,112,123,124). Laktobasillerin sağlıklı kadınların vaginal ekosisteminde en fazla

bulunan ve aerobik, anaerobik mikropların çoğalmasına ve kolonizasyonuna engelleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Laktobasillerin kaybı nedeniyle değişen vaginal flora dengesine bağlı olarak, endojen aerobik ve anaerobik bakteriler çoğalır. Bu durumun PID gelişmesine sebep olacağı düşünülmektedir.

Geniş çaplı yapılan bir vaka-kontrol çalışmada ise RİA yerleşimini takiben ilk 4 ayda riskin arttığını 5. aydan sonra ise riskin azaldığı bildirilmiştir (66).

Farley ve arkadaşları (65) yaptıkları çalışmada ilk 20 gün içinde üst genital sistem enfeksiyon riskinin arttığı söylemişlerdir.

Tsanadis ve arkadaşları (10) yaptıkları çalışmada RİA mevcut hastaları 36 ay takip etmişler ve ilk vizitte genital inceleme, smear yaptıktan sonra her 6 ayda bir smear tekrarı ve semptom olduğunda genital inceleme yaparak hastaları takip etmişlerdir. Çalışma 36 ay sonra tamamlanmış ve hiçbir hastada PID saptamamışlardır. Tsanadis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sadece evli, doğurmuş ve risksiz grupta yapılmıştır.

Buchan ve arkadaşlarının (70) 17032 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada kontraseptif metod kullanmayanlarla RİA kullananlar arasında PID nedeniyle hastaneye yatış oranı aynı bulunmuştur. Walsh ve arkadaşları (125) yaptıkları randomize kontrollü 1985 kadın üzerindeki çalışmasında RİA takılmasından sonra üst genital sistem enfeksiyon oranını önemsiz bulmuşlardır. Pap-Akeson ve arkadaşları (126) RİA kullanımının PID riskini arttırmadığını; 445 kadında yapılan çalışmada Multiload Cu-250 tipli aracın takılma sonrasında 13 kadında klamidy enfeksiyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Tedavi sonrasında ise hiçbir olguda PID'ye rastlanmamıştır.

Geniş çaplı randomize yapılan diğer çalışmalar ise RİA kullanımı ile salpenjit arasında düşük bir riskin olduğu ve hatta CYBH'lara sahip populasyonlarda bile riskin az olduğunu bulmuşlardır (65,125).

Edelman (127) 1988 yılında 16 yayından yaptığı derlemede korunma yöntemi kullanmayanlarla RİA kullananlarda klamidy enfeksiyonunu araştırmış ve RİA kullananlarda enfeksiyon riskinin artmadığını bildirmiştir. Kesitsel yapılan diğer bir

çalışmada *C.trachomatis* oranının RİA kullanan ve kullanmayanlarda aynı oranda bulunmuşlardır (128). Yapılan diğer kesitsel çalışmada ise RİA kullananlarda klamidya enfeksiyonu OKS kullananlardan düşük ve bariyer yöntemi kullananlarla ise benzer bulunmuştur (129).

Yapılan diğer bir çalışmada düşük riskli populasyonda (%99.7 oranında tek eşlilik) *N.Gonore* ve *C.Trachomatis* enfeksiyonu yaygın değilken *T.vaginalis* enfeksiyonu yaygın görülmüştür (14).

Bu çalışmada *N.Gonore* ve *C.Trachomatis* enfeksiyonu tespit edilmedi. Sadece RİA kullanmayan 1 olguda *T.vaginalis* enfeksiyonu görüldü.

Vulvovaginal kandidiyazis (VVK) her yıl dünyada milyonlarca kadını etkilemektedir. Kandidiyazis %75 oranında izlenen yaygın bir hastalıktır. Kadınlar hayatları boyunca en az 2 veya daha fazla epizod geçirmektedir (130,131). Yapılan birkaç çalışmada RİA ile kandida kolonizasyonu veya enfeksiyonu arasında ilişki bulunmuştur. Yabancı cisim olarak RİA'nın yüzeyinde ve ipinde maya hücreleri için rezervuar rolü oynadığı düşünülmektedir (132,133).

Yaklaşık %75 oranında kadınlar yaşamları boyunca en azından 1 kez VVK epizodu geçirmektedir. *C.albicans* için bu oran yaklaşık %70-90'dır ve %5 oranında rekürrens gelişmektedir (134). Rekürrens ancak RİA'nın çıkarılmasıyla çözümlenmektedir (135). Chassot ve arkadaşları (17) yaptıkları çalışmada RİA'nın üzerinde sıkıca bağlanan maya hücrelerini tespit etmişler ve bakırın maya hücrelerini yerinde tuttuğunu göstermişlerdir. Bu yüksek konsantrasyonun sebebi ipin vagina ile üst genital sistem arasında bir köprü rolü oynaması ve vaginada bulunan maya hücrelerinin yukarıya taşınmasını kolaylaştırması olabilir denilmiştir.

Parewijck ve arkadaşları (135) RİA kullananlarda %20 oranında kullanmayanlarda %6 oranında maya hücrelerini saptamışlardır. Demirezen ve arkadaşları (136) RİA kullananlarda kullanmayanlara göre yüksek oranda kandida enfeksiyonunu tespit etmişlerdir. Ancak yapılan bazı çalışmalar VVK ile RİA kullanımı arasında ilişki saptamamışlardır (4,13,137).

Guerreiro ve arkadaşlarının (9) yaptıkları çalışmada kandida enfeksiyonunu en yaygın alt genital sistem enfeksiyonu olarak bulmuşlardır. Daha önce yapılan çalışmalarda hormonal metod kullananlarda, kandida enfeksiyonu nadir saptanmıştır (91,103).

Karaer ve arkadaşları (13) daha önce vaginit geçiren olgularda VVK enfeksiyonunu normal popülasyona göre yüksek oranda tespit etmişlerdir. Çünkü sporadik tekrarlama VVK enfeksiyonunda siktir ve yaklaşık olarak %50 oranında 2. epizod görülmektedir (138).

Bu çalışmada 12 olguda kandida enfeksiyonu tespit edildi. Rahim içi araç kullanan 2 olguda ve kullanmayan 4 olguda, kandida enfeksiyonu saptandı.

Actinomyces türleri kadın genital sisteminde kolonize olan ve polimikrobiyal pelvik abse oluşmasına yol açan bir organizmadır ve zorunlu anaerob gram pozitif basildir. Bu organizmayı rutin tetkikler ve kültürde üretmek zordur. *A.israelii* insanda en sık hastalık yapan etkidir. İnsanda ağız, tonsiller, diş etleri, gastrointestinal sistem, özellikle çekum ve apendiks dokularında bulunur. Sağlıklı bir insanda kommensal olarak yaşayan bu organizma, koşullar değiştiğinde fırsatçı enfeksiyonlara sebep olmaktadır (18).

Literatürde RİA kullananlarda PID ile aktinomiçes arasında ilişki saptanmıştır (139). Viberga ve arkadaşları (8) yaptıkları çalışmada RİA kullananlarda aktinomiçes'in PID gelişiminde rol oynadığını göstermişlerdir.

Pek çok çalışma RİA kullanan olgularda aktinomiçeslerin pelvik abseye neden olduğunu yayınlamıştır (140).

Bu çalışmada hiçbir olguda *Actinomyces* basiline rastlanmadı.

SONUÇ

Bu çalışmada, doğurganlık çağındaki kadınların kontraseptif metod olarak RİA kullanımının genital florasında oluşturduğu etkileri ve enfeksiyona yatkınlık riski incelendi.

Günümüzde RİA, korunma yöntemi olarak etkili ve geridönüşümlü bir yöntemdir. Vücuda yerleşen yabancı cisimler florayı değiştirip bakteriyal kolonizasyonu arttırarak enfeksiyona zemin hazırlar. Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda RİA'nın alt genital sistemde direnci düşürdüğünü göstermişlerdir.

Rahim içi araç kullanımının, kadının genital sistemi, florasına etkileri ve patojen mikroorganizmaların çoğalması geniş bir şekilde tartışılmıştır. Laktobasillerin sağlıklı kadınların vaginal ekosisteminde en fazla bulunan bakteri olarak aerobik ve anaerobik mikropların çoğalmasını ve kolonizasyonunu engellediği düşünülmektedir. Laktobasillerin kaybına bağlı olarak endojen aerobik ve anaerobik bakteriler çoğalır ve genital sistemde enfeksiyon gelişmesine sebep olurlar.

Çalışmanın sonucunda hastaların demografik özellikleri her iki grup arasında benzerdi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı. Hastaların lökore durumuna bakıldığında RİA kullananlarda %42 oranında lökore varken, %58 oranında yoktu. Kontrol grubunda %36 oranında lökore varken, %64 oranında bulunmamaktaydı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Ayrıca yapılan kültür incelemelerinde RİA kullananlarda %60 oranında üreme görülürken, kullanmayanlarda %56 oranında üreme tespit edildi. Her iki grup arasında kültür pozitifliği açısından istatistiksel anlamlılık bulunmadı.

Çalışmanın sonucunda RİA kullanan ve kullanmayan olgu grupları arasında, genital flora ve üreyen patojen mikroorganizma türleri birbirine benzerdi. İstatistiksel karşılaştırılmanın yapılabilmesi için daha fazla olgu gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyim.

ÖZET

Bu çalışmada RİA kullanımının genital flora üzerinde meydana getireceği değişiklikler ve bunun genital sistem enfeksiyonlarına etkisinin araştırılması planlandı.

Çalışma Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniği'ne başvuran RİA kullanan ve kullanmayan 100 hasta arasında yapıldı. Hasta ve kontrol grupları 50'şer olgudan oluşturuldu. Her hastadan yazılı onam alındıktan sonra, hastaların demografik özellikleri sorgulandı ve çalışmaya; bariyer yöntemi kullanan hastalar, menopoz ve postmenopoz dönemdeki hastalar, diabetes mellitus hastaları, kanser hastaları ve sigara kullanan hastalar dahil edilmedi.

Genital kültür incelemesi hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar'ında yapıldı. Jinekolojik değerlendirmeleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan iki adet steril pamuklu çubuk yardımıyla alınan sürüntü örnekleri Stuart transport besiyerinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Örnekler standart kültür yöntemlerine göre işleme alındı. *Trichomonas vaginalis* için serum fizyolojikle hazırlanan lam-lamel preparasyonlar incelendi. Boyalı inceleme için her örnekten iki preparat hazırlandı, bunlardan biri Gram yöntemiyle boyandı ve bakteriyel vajinozis ve vajinit etkenleri için değerlendirildi. Örneklerin aerop, anaerop ve mantar kültürü için ekimleri yapıldı. Kültürde üreyen mikroorganizmaların tanımlanması, konvansiyonel yöntemlerle ve APİ tanımlama sistemi (Bio Merieux, Inc. USA) kullanılarak incelendi.

Çalışmada hastaların demografik özellikleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hastaların lökore durumuna bakıldığında RİA kullananlarda %42 oranında lökore varken, %58 oranında yoktu. Kontrol grubunda %36 oranında lökore varken, %64 oranında bulunmamaktaydı. Hasta grubu olan RİA kullananlarda %60 oranında ve kontrol grubu olan RİA kullanmayanlarda %56 oranında kültürde üreme tespit edildi. Lökore varlığı ve kültürde üreme açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Her iki grupta yer alan hastaların vaginal örneklerinde üreyen mikroorganizma türü ve sayısı adına da fark saptanmadı. Bu nedenle, RIA kullanımının vaginal florayı etkilemediği ve vaginit etkenleri açısından da anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gösterildi. Ancak bu konuda daha fazla olguyla yapılması gereken çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyim

SUMMARY

The study aims to find out whether the change on the genital flora resulted by the use of IUD causes any infections on the genital system.

The study was carried on 100 patients (user and nonusers of IUD) who applied to the Medical Faculty of Maltepe University. 50 patients participated in both the experimental and control groups. After the written confirmation of every patient, their demographic features were scrutinized and the barrier method users, persons in their menopause or postmenopause period, patients treated due to diabetes mellitus or cancer and smokers were eliminated out of the study.

Genital culture research was made in Medical Microbiology Laboratory of University. Their gynecological evaluation was realized in the Department of Obstetrics and Gynecology. The smear samples were taken from the patients by the help of two cotton sticks and sent to the microbiology laboratory in the Stuart transport culture media. According to the standard culture method, the samples were treated. The lam-lamel preparations prepared by serum physiological for *Trichomonas vaginalis* were examined. Two preparations were taken of every sample for the painted study. One of the preparations was painted with the Gram method and examined for bacterial vaginosis and vaginal effects. The culture of the samples was made for aerob, anaerob bacteria and fungal culture. The identification of microorganisms reproduced on the culture was enabled by the conventional methods and API Identification System (Bio Merieux, Inc. USA).

No serious differences were remarked among the demographic features, discharge and culture of the patients. Besides, no important discrepancies were seen between the two groups either.

At the end of the study, it was observed that the vaginal flora were not affected with IUD usage and no meaningful change among pathogens was noticed. Though, in my opinion, further studies should be carried out with more facts.

KAYNAKLAR

- 1- Morrison CS, Sekadde-Kigonda C, Miller WC et al. Use of sexually transmitted disease risk assessment algorithms for selection of intrauterine device candidates. *Contraception* 1999;59:97-106.
- 2- Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi. 1996;6:153-167.
- 3- Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi. 2004;53:566-575.
- 4- Hoduglugil NN, Aslan D, Bertan M. Intrauterin device use and some issues related to sexually transmitted disease screening and occurrence. *Contraception* 2000;61:359-364.
- 5- Meirik O. Intrauterin devices-upper and lower genital tract infection *Contraception* 2007;75:41-47.
- 6- Grimes DA. Intrauterin device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000;356:1013-1019.
- 7- do Lago RF, Simoes AJ, Bahamondes L et al. Follow-up of users of intrauterin device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. *Contraception* 2003;68:105-109.
- 8- Viberga I, Odlind V, Lazdane G, Kroica J, Berglund L et al. Microbiology profile in women with pelvic inflammatory disease in relation to IUD use. *Inf Dis Obstet Gynecol* 2005;13:183-190.
- 9- Guerreiro D, Gigante MAM, Teles LC. Sexually transmitted diseases and reproductive tract infections among contraceptive users. *Inter Jour Gynecol Obstet* 1998;63:167-173.
- 10- Tsanadis G, Kalantaridou SN, Kaponis A et al. Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2002;65:339-342.
- 11- Shoubnikova M, Hellberg D, Nilsson S, Mardh P. Contraceptive use in women with bacterial vaginosis. *Contraception* 1997;55:355-358.
- 12- Ness RB, Kip KE, Hillier SL et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated Microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* 2005;162:585-590.
- 13- Karaer A, Boylu M, Avsar AF. Vaginitis in Turkish women: symptoms, epidemiologic-microbiologic association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:211-215.
- 14- Joesoef MR, Karundeng A, Runtupalit C et al. High rate of bacterial vaginosis among women with intrauterine devices in Manado, Indonesia. *Contraception* 2001;64:169-172.

- 15- Calzolari E, Masciangelo R, Milite V, Verteramo R. Bacterial vaginosis and contraceptive methods. *Inter J Gynecol Obstet* 2000;70:341-346.
- 16- Sweet RL. Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: Implications for the non-pregnant patient. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8:184-190.
- 17- Chassot F, Negri MFN, Svidzinski AE, Donatti L, Peralta RM et al. Can intrauterine contraceptive devices be a *Candida albicans* reservoir? *Contraception* 2008;77:355-359.
- 18- Westhoff C. IUDs and colonization or infection with *Actinomyces*. *Contraception* 2007;75:48-50.
- 19- Kalaycı Ş. Histoloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa 1986:250-253.
- 20- Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Thongkrajai P, Chongsomchai C, Pakarasang M. Vaginal fluid pH as a screening test for vaginitis. *Int J Gynecol Obstet* 1999;66:143-148.
- 21- Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002;19:1079-1089.
- 22- Lawrence RM. Vulvovaginitis. In: Hoeprich PD, Jordan MC (eds). *Infections Diseases*, Philadelphia: JB Lippincott Comp; 1989;552.
- 23- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990;12:856-872.
- 24- Berek J. Novak Jinekoloji. Erk A (çeviri editörü). Nobel Tıp Kitabevleri 2004;15:453-470.
- 25- Sobel JD. Vaginitis, vulvitis and cervicitis. In *Infections Diseases*. Armstrong D, Cohen J (eds). London: Harcourt Publishers Ltd;52.1-52.8.
- 26- Rein MF. Vulvovaginitis and cervicitis. Ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition. Vol. 1, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:1218-1235.
- 27- Hammill HA. Normal vaginal flora in relation to vaginitis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:329-336.
- 28- Mayeaux EJ. Vaginitis and sexually transmitted diseases. LSUMC Family Medicine Grand Rounds Home Page. Medscape CME Center.
- 29- Usluer G. Vaginal enfeksiyonlar. Ed. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002:79-84.
- 30- Bowdler NC, Galaks RP. Infections of the vagina. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*, New York: WB Saunders Comp;1992:874.
- 31- Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol*.1993;36:153-165.

- 32- Sweet RL. Importance of differential diagnosis in acute vaginitis. Am J Obstet Gynecol.1985;152:921-923.
- 33- Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları) Yenilenmiş ve Genişletilmiş 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2000;16:231-241.
- 34- Hillier SL, Krohn MA, Cassen et al. The role of bacterial vaginosis and vaginal bacteria in amniotic fluid infection in women in preterm labor with intact fetal membranes. Clin Infect Dis 1995;20:276-278.
- 35- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth-weight infant. N Engl J Med 1995;333:1737-1742.
- 36- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983;74:14-22.
- 37- Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:1-46.
- 38- Speigel CA. Bacterial vaginosis. Clin Microbiol Rev.1991;4:485-502.
- 39- O'Connor MI, Sobel JD. Epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis: Identification and strain differentiation of *Candida albicans*. J Infect Dis 1986;154:358-363.
- 40- Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketoconazole prophylaxis. Obstet Gynecol 1985;65:435-440.
- 41- Sellors JW, Walter SD, Howard M: A new visual indicator of chlamydial cervicitis? Sex Transm Infect 2000;76:46-48.
- 42- Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002;167:1702-1705.
- 43- Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi1999;9:460-658.
- 44- Eschenbach DA. Pelvis Enfeksiyonları ve Cinsel Yoldan Geçen Hastalıklar. Çeviri Ed. Erez S. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. 7.Ed. Yüce Yayımcılık, İstanbul 1997:641-664.
- 45- Speroff L, Fritz MA. Klinik Jinekolojik Endokronoloji ve İnfertilite (Çeviri Editörü Erk A, Günalp S). Yedinci Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri 2007;25:975-995.
- 46- Zipper JA, Medel M, Prage R. Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits: A new approach to intrauterine contraception. Am J Obstet Gynecol 1969;105:529.
- 47- Tatum HJ. Milestones in intrauterine device development. Fertil Steril1983;39:141-143

- 48- Sivin I, Tatum HJ. Four years of experience with the TCU 380A intrauterine contraceptive device. *Fertil Steril* 1981;36:159-163.
- 49- Sujuan G, Liuqu Z, Yuhao W, Feng L, Chinese IUDs, In: Bardin CW, Mishell Jr DR, eds. *Proceedings from the Fourth International Conference on IUDs*, Butterworth-Heinemann, Boston 1994;308-318.
- 50- Sivin I, Diaz S, Pavez M, Alvarez F, Brache V, et al. Two-year comparative trial of the Gyne T 380 slimline and Gyne T 380 intrauterine copper devices. *Contraception* 1991;44:481-487.
- 51- Sivin I, Stern J. International Committee for Contraception Research, Health during prolonged use of levonorgestrel 20 mg/d and the copper TCU 380 Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994;61:70-77.
- 52- Chi IC. The TCU-380A (AG), MLCu375, and Nova-T IUDs and the IUD daily releasing 20 mg levonorgestrel—four pillars of IUD contraception for the nineties and beyond? *Contraception* 1993;47:325-347.
- 53- Kurz KH, Meier-Oehlke PA. The Cu SAFE 300 IUD, a new concept in intrauterine contraception: first year results of a large study with follow-up of 1017 acceptors. *Adv Contracept* 1991;7:291-300.
- 54- Sivin I. IUDs are contraceptives, not abortifacients: a comment on research and belief. *Stud Fam Plann* 1989;20:355-359.
- 55- Ortiz ME, Croxatto HB. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987;36:37-53.
- 56- Alvarez F, Brache V, Fernandez E, Guerrero B, Guiloff E, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril* 1988;49:768-773.
- 57- Segal SJ, Alvarez-Sanchez F, Adejuwon CA, Brache de Mejia V, Leon P, et al. Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices, *Fertil Steril* 1985;44:214-218.
- 58- Wilcox AJ, Weinberg CR, Armstrong EG, Canfield RE. Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: Detection with a highly specific and sensitive assay. *Fertil Steril* 1987;47:265-269.
- 59- Âmmâlâ M, Nyman T, Strengell L, Rutanen EM. Effect of intrauterine contraceptive devices on cytokine messenger ribonucleic acid expression in the human endometrium. *Fertil Steril* 1995;63:773-778.

- 60- Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Fertility after stopping use of intrauterine contraceptive device. *Br Med J* 1983;283:106.
- 61- Belhadj H, Sivin I, Diaz S, Pavez M, Tejada AS, et al. Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20 mcg/day or copper T 380Ag intrauterine device. *Contraception* 1986; 34:261-267.
- 62- Skjeldestad FE, Bratt H, Molne K. Fertility after complicated with intrauterin devices. A prospective study, *Adv Contracept* 1988;108:1112-1114.
- 63- Wilson JC, A prospective New Zealand study of fertility after removal of copper intrauterine devices for conception and because of complications: a four-year study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:391-396.
- 64- Mishell DR Jr, Bell JH, Good RG, Moyer DL, The intrauterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity, *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:119-126.
- 65- Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992;339:785-788.
- 66- Lee NC, Rubin GL, Ory HW, Burkman RT. Type of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease, *Obstet Gynecol* 1983;62:1-6.
- 67- Lee NC, Rubin GL, Borucki R. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease revisited: new results from the Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 1988;72:1-6.
- 68- Skouby SO, Molsted-Pedersen L, Kosonen A. Consequences of intrauterine contraception in diabetic women. *Fertil Steril* 1984;42:568-572.
- 69- Kimmerle R, Weiss R, Berger M, Kurz KH. Effectiveness, safety, and acceptability of a copper intrauterine device (Cu Safe 300) in type I diabetic women, *Diabetes Care* 1993; 16:1227-1230.
- 70- Buchan H, Villard-Mackintosh L, Vessey M, Yeates D, McPherson K. Epidemiology of pelvic inflammatory disease in parous women with special reference to intrauterine device use. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:780-788.
- 71- Toivonen J, Luukkainen T, Alloven H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years comparative experience of levonorgestrel and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991;77:261-264.
- 72- Mehanna MT, Rizk MA, Ramadan M, Schachter J. Chlamydial serologic characteristics among intrauterine contraceptive device users: does copper inhibit chlamydial infection in the female genital tract? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:691-693.

- 73- Kleinman D, Sarov I, Insler V. Inhibition of *Chlamydia trachomatis* growth in endometrial cells by copper: possible relevance for the use of copper IUD. *Contraception* 1989;39:665-676.
- 74- Kronmal RA, Whitney CW, Mumford SD. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease: the Women's Health Study reanalyzed. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:109-122.
- 75- Lee NC, Rubin GL, Grimes DA. Measures of sexual behavior and the risk of pelvic inflammatory disease, *Obstet Gynecol* 1991;77:425-430.
- 76- Everett ED, Reller LB, Droegemueller W, Greer BE. Absence of bacteremia after insertion or removal of intrauterine device. *Obstet Gynecol* 1976;47:207-209.
- 77- Hall SM, Jamieson JR, Witcomb MA. Bacteraemia after insertion of intrauterine devices. *S Afr Med J* 1976;50:1232.
- 78- Murray S, Hickey JB, Houang E. Significant bacteremia associated with replacement of intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:698-700.
- 79- Jossens MO, Schachter J, Sweet RL. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease of differing microbial etiologies. *Obstet Gynecol* 1994;83:989-997.
- 80- Isenberg HD. *Clinical Microbiology Procedures Handbook (Second Edition) Volume 1* 2004;2:11-23.
- 81- Koneman EW, Allen SD, Jonda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology (Fifth edition)*.1997;1:89-98.
- 82- Cates W. Contraception, contraceptive technology and STDs. In: Holmes K, Sparling PF, Mardh PA, Lemon SM, et al, eds. *Sexually Transmitted Diseases, Third Edition*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 1999;1067-1078.
- 83- McIntosh N, Kinzie B, Blouse A, eds. *IUD Guidelines for Family Planning Service Programs. A Problem Solving Reference Manual, Second Edition*. Baltimore: JHPIEGO Corporation, 1993;Section 9:4-5.
- 84- Mallon M. Vaginal infections. *PA Today*.1997;29:13-17.
- 85- Lash DJ, Garcia TA. Diagnosis and treatment of vaginitis. *The Female Patient* 1998;23:73-93.
- 86- Smith RP. Assessing and managing vaginitis. *IM Intern Med* 1997;18:31-42.
- 87- Holst E, Wathne B, Hovelius B, Mårdh PA. Bacterial vaginosis: microbiological and clinical findings. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:536-541.

- 88- Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, et al. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:819-828.
- 89- Hallen A, Pâhlson C, Forsum U. Bacterial vaginosis in women attending STD clinic: diagnostic criteria and prevalence of *Mobiluncus* spp. *Genitourin Med* 1987;63:386-389.
- 90- Martius J, Krohn MA, Hillier SL, et al. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988;71:89-95.
- 91- Avonts D, Sercu M, Heyerick MD, Vandermeeren I, Meheus A, Piot P. Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or intrauterine device: a prospective study. *Sex Trans Dis* 1990;17:23-29.
- 92- Tchoudomirova K, Stanilova M, Garov V. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial vaginosis in a clinic of sexually transmitted diseases. *Folia Med (Plovdiv)* 1998;40:34-40.
- 93- Moi H. Prevalence of bacterial vaginosis and its association with genital infections, inflammation and contraceptive methods in women attending sexually transmitted disease and primary health clinics. *Int J AIDS* 1990;1:86-94.
- 94- Hillier S, Holmes K. Bacterial vaginosis. In: Holmes K, Sparling PF, Mardh PA, Lemon SM, et al, eds. *Sexually Transmitted Diseases, Third Edition*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 1999:564.
- 95- Rewari N, Chadka P, Kriplani A. Microbiological study of vaginal discharge associated with the use of Cu T 200. *J Indian Med Assoc* 1991;89:289-291.
- 96- Goldacre MJ, Watt B, Loudon N, Milne LJR, Loudon ID, et al. Vaginal microbiol flora in normal young women. *Brit Med J* 1979;2:1450-1455.
- 97- Tosun SY, Sungurtekin U, Karakartal G. Rahim içi aracı olan ve olmayan olgularda bakteriyel vaginoz ve *Gardnerella vaginalis* görülme sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:177-182.
- 98- Joesoef MR, Hillier SL, Utomo B, Wiknjosastro G, Linnan M, Kandun N. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:175-178.
- 99- Mauldin WP, Segal J. IUD use throughout the world: past, present, and future. In: Bardin CW, Mishell DR, editors. *Proceedings from the Fourth International Conference on IUDs*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994;1 -10.

- 100- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297-301.
- 101- Skarin A, Sylwan J. Vaginal lactobacilli inhibiting growth of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* and other bacterial species cultured from vaginal content of women with bacterial vaginosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 1986;94:399-403
- 102- Martino JM, Vermund SH. Vaginal douching: evidence for risks or benefits to women health. *Epidemiol Rev* 2002;24:109-24
- 103- Barbone F, Austin H, Louv WC, Alexander WJ. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:510-514.
- 104- Haukkamaa M, Strandén P, Jousimies-Somer H, Siitonen A. Bacterial flora of the cervix in women using different methods of contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:520-524.
- 105- Peipert JF, Montagna AB, Cooper AS, Sung CJ. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1184-1187.
- 106- Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP, Johnson D. Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1008-1014.
- 107- Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, et al. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:435-441.
- 108- Murdoch DA. Gram-positive anaerobic cocci. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:81-120.
- 109- Brook I. Microbiology and management of polymicrobial female genital tract infections in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:217-226
- 110- Elhag KM, Bahar AM, Mubarak AA. The effect of a copper intrauterine contraceptive device on the microbial ecology of the female genital tract. *J Med Microbiol* 1988;25:245-251.
- 111- Lewis R. A review of bacteriological culture of removed intrauterine contraceptive devices. *Br J Fam Plann* 1998;24:95-97.
- 112- Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;19:185-92.

- 113- Grimes DA. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: recent developments. *Contraception* 1987;36:97-107.
- 114- Kooiker CH, Scutchfield FD. Barriers to prescribing the Copper T 380 A intrauterine device by physicians. *West J med* 1990;153:279-282.
- 115- World Health Organization. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. Technical Report Series 753. Geneva:WHO,1987.
- 116- Westrom L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:880-892.
- 117- Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? *Sex Transm Inf* 2000;6:80-87.
- 118- Paavonen J, Lehtinen M. Chlamydial pelvic inflammatory disease. *Hum Reprod Update* 1996;2:519-529.
- 119- Jossens MOR, Eskenazi B, Schachter J, Sweet RL. Risk factors for pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 1996;23:239-247.
- 120- Baveja G, Saini S, Sangwan K, Arora DR. A study of bacterial pathogens in acute pelvic inflammatory disease. *J Commun Dis* 2001;33:121-125.
- 121- Walker CK, Workowski KA, Washington AE, Soper D, Sweet RL. Anaerobes in pelvic inflammatory disease: implications for the Centers for Disease Control and Prevention's guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *Clin Infect Dis* 1999;28:29-36.
- 122- Arya OP, Tong CYW, Hart CA, Pratt BC, Hughes S, et al. Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? *Sex Transm Inf* 2001;77:58-62.
- 123- Darney PD. Time to pardon the IUD? *N Engl J Med* 2001;345:608-610.
- 124- Gareen IF, Greenland S, Morgenstern H. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: meta-analyses of published studies, 1974-1990. *Epidemiology* 2000;11:589-597.
- 125- Walsh T, Grimes D, Frezieres R, et al. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. *Lancet* 1998;351:1005-1008.
- 126- Pap-Akeson M, Solheim F, Thorbert G, Akerlund M. Genital tract infections associated with the intrauterine contraceptive device can be reduced by inserting the threads into the uterine cavity. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:676 -679.
- 127- Edelman DA. The use of intrauterine contraceptive devices, pelvic inflammatory disease, and *Chlamydia trachomatis* infection. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158: 956-959.

- 128- Palayekar V, Joshi JV, Hazari KT, Shah RS, Chitlange SM. *Chlamydia trachomatis* detected in cervical smears from Copper-T users by DFA test. *Adv Contracept* 1996;12:145-152.
- 129- Blum M, Pery J, Kitai E. The link between contraceptive methods and *Chlamydia trachomatis* infection. *Adv Contracept* 1988;4:233-239.
- 130- Sobel JD. Vulvovaginitis, when candida becomes a problem. *Sex Transm Dis* 1998;16:763-768.
- 131- Foxman B, Bariow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis* 2000;27:230-235.
- 132- Consolaro MEL, Albertoni TA, Yoshida CS, Mazucheli J, Paralta RM, Svidzinski TIE. Correlation of candida species and symptoms among patients with vulvovaginal candidiasis in Maringá, Paraná, Brazil. *Rev Iberoam Micol* 2004;21:202-205.
- 133- Ziarrusta GB. Vulvovaginitis candidi sica. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:22-24.
- 134- Chong PP, Lee YL, Ian BC, Ng KP. Genetic relatedness of candida strains isolated from women with vaginal candidiasis in Malaysia. *J Med Microbiol* 2003;52:657-666.
- 135- Parewijck W, Claeys G, Thiery M, Van Kets H. Candidiasis in women fitted with an intrauterine contraceptive device. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:408-10.
- 136- Demirezen S, Dirlik OO, Beksac MS. The association of candida infection with intrauterine contraceptive device. *Cent Eur J Public Health* 2005;13:32-34.
- 137- Agarwal K, Sharma U, Acharya V. Microbial and cytopathological study of intrauterine contraceptive device users. *Indian J Med Sci* 2004;394-399.
- 138- Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* 1995;20:80-90.
- 139- Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:265-269.
- 140- Fririno AS. Intrauterin contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. *Obstet Gynecol* 1996;87:142-149.