

T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ,

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BAKIRLI (TCu 380A) ve LEVONOGESTREL (LNG) İÇEREN
RİA'LARIN SERVİKAL SİTOLOJİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülfem BAŞOL

AĞUSTOS-2014

T.C.

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ,
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**BAKIRLI (TCu 380A) ve LEVONOGESTREL (LNG) İÇEREN
RİA'LARIN SERVİKAL SİTOLOJİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülfem BAŞOL

DANIŞMAN :

Prof.Dr.ArifSerhan CEVRİOĞLU

AĞUSTOS-2014

ONAY

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu danışmanlığında Araştırma Görevlisi Gülfem Başol tarafından tez başlığı "Bakırlı (Tcu 380a) ve Levonogestrel (Lng) İçeren Ria'ların Servikal Sitoloji Üzerine Etkisi" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı .../.../.....tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "Yüksek Lisans/Doktora Tezi" olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Giriřimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.01.2014 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

26/08/2014

Dr. Gülfem BAŞOL

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu'na ve değerli hocalarım Prof. Dr. Selçuk Özden'e, Prof.Dr.Orhan Ünal'a, tezimin son halini almasında yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr. Mehmet Suhha Bostancı'ya, birlikte çalıştığım tüm uzman doktorlar, asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşirelerine ve personellerine;

Sitolojik preperatlarımı titizlikle değerlendiren Patoloji Kliniği Yard.Doç. Dr Gupse Turan'a;

Beni büyütüp yetiştiren ve her zaman destek olan çok değerli aileme;

Her zaman yanımda olan, her türlü zorluğu benimle paylaşan sevgili eşime ve oğluma

sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Gülfem BAŞOL

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. RAHİM İÇİ ARAÇ	4
2.1.1. Rahim İçi Araçların Tarihçesi.....	4
2.1.2. Rahim İçi Araçların Etki Mekanizmaları	5
2.1.3. Rahim İçi Araç Kullanımı	7
2.1.3.1. Nullipar Kadınlar	7
2.1.3.2. Adolesan Kadınlar	8
2.1.3.3. Düşük veya Küretaj İçin Uygulanan Uterus Aspirasyonunu Takiben Kullanım	9
2.1.3.4. Postpartum Dönemdeki Kadınlar.....	9
2.1.3.5. Diğer Tıbbi Sorunları Olan Kadınlar	10
2.1.3.6. Acil Kontrasepsiyon Gereken Kadınlar	10
2.1.4. Rahim İçi Araçların Kontrasepsiyon Dışındaki Yararları	11
2.1.4.1. Ağır Menstruel Kanama	11
2.1.4.2. Uterus Miyomları (Leiomyoma).....	12
2.1.4.3. Endometriyozis	13
2.1.4.4. Hormon Replasman Tedavisinin Progestin Bileşeni	13
2.1.5. Rahim İçi Araçların Komplikasyonları	13
2.1.5.1. Uterus Perforasyonu.....	13
2.1.5.2. Rahim İçi Araç Kullanımı Sırasında Gebelik.....	14

2.1.5.3. Pelvik İnflamatuvar Hastalık.....	15
2.1.6. Rahim İçi Araç Kullanımı ve Serviko-vajinal Sitoloji.....	15
2.1.6.1. Rahim İçi Araç Kullanımı ve Enfeksiyonlar.....	15
2.1.6.2. Rahim İçi Araç Kullanımı ve Sitopatoloji.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	22
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ.....	22
3.3. RAHİM İÇİ ARAÇLAR.....	23
3.4. LABORATUAR ANALİZLERİ.....	24
3.4.1. Sitolojik Değerlendirme	24
3.4.2. Vajinal Maturasyon İndeksi (VMI).....	25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER ve KISALTMALAR

AGC-NOS	Atipik glandüler hücreler başka türlü sınıflamayan
ALO	Actinomyces-benzeri organizma
ASC-H	Atipik skuamöz hücreler- HSIL'ı dışlayamayan
ASC-US	Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler
BV	Bakteriyel vajinozis
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	World Health Organization=WHO
FSRH	Cinsel ve Üreme Sağlığı Fakültesi
hCG	İnsan koryonik gonadotropin
HGSIL	Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon
HPF	High power field
IUS	İntrauterin sistem
LGSIL	Düşük dereceli intraepitelyal lezyon
LNG	Levonorgestrel
NHSCSP	Ulusal Sağlık Hizmetleri Servikal Tarama Programı
OKS	Oral kontraseptif
PID	Pelvik inflamatuvar hastalık

RIA	Rahim İçi Araç
USMEC	United States Medical Eligibility Criteria
VMI	Vajinal Maturasyon İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA öncesi ve RİA kullanırken USG ile ölçölen endometrial kalınlık değerlerine ait çizgi grafik.

TABLÖLÄR

Tablo 4.1. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların yaş ve jinekolojik öykü özellikleri.

Tablo 4.2. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA kullanım süreleri.

Tablo 4.3. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA öncesi ve RİA kullanırken sürüntü hücre profilleri ve maturasyon indeksi (VMI).

Tablo 4.4. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA öncesi ve RİA kullanırken USG ile ölçülen endometrial kalınlık değerleri.

Tablo 4.5. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA öncesi ve kullanımı sırasındaki inflamatuvar bulgu ve RİA kullanımı sırasındaki İRHD, skuamöz metaplazi ve ASCUS sıklıkları.

ÖZET

Başol G. T-Cu380A ve Mirena® Rahim İçi Araç Kullanan Olguların Sitolojik Değerlendirmesi. Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. Uzmanlık Tezi, 2014.

Kontrasepsiyon amacıyla kullanılan rahim içi araçlar (RİA), servikovajinal sürüntüde değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, epitelyal immatürite, inflamasyon ve displaziyi kapsamaktadır. Bu çalışmanın amacı, T-Cu380A ve Mirena®'nın(levonorgestrel içerir) servikovajinal sürüntü üzerine sitolojik etkilerini karşılaştırmaktır.

T-Cu380A kullanan 31 (T-Cu380A grubu) ve Mirena®kullanan 33 (LNG-RİA grubu) kadının servikal sürüntüleri, RİA yerleştirilmeden hemen önce ve RİA kullanımı sırasında, epitel hücre matürasyonu, inflamasyon ve displazi açısından değerlendirildi. Ek olarak, ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçüldü.

RİA kullanımından önce (T_0), iki grup arasında süperfisyal, intermediate hücre oranları ve vajinal matürasyon indeksi (VMI) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (tüm karşılaştırmalar için $p>0.050$).RİA kullanım süresi açısından iki grup arasında fark yoktu ($p=0.943$). RİA kullanımı sırasında (T_1) saptanan sitolojik değişiklikler yönünden iki grup karşılaştırıldığında LNG-RİA grubunun süperfisyal hücre oranı ($p<0.001$) ve VMI değeri ($p<0.001$), T-Cu380A grubunun süperfisyal hücre oranından ve VMI değerinden anlamlı düzeyde düşüktü; LNG-RİA grubunun intermediate hücre oranı T-Cu380A grubunun intermediate hücre oranından anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$); ve iki grup arasında parabazal hücre oranları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.070$). T-Cu380A grubunda, T_0 ve T_1 'deki endometrial kalınlık açısından fark yoktu ($p=0.717$). LNG-RİA grubunda, T_1 'deki endometrial kalınlık T_0 'daki endometrial kalınlıktan anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$). T_0 'da iki grubun inflamatuvar bulgu sıklıkları benzerdi. T_1 'de; T-Cu380A grubundaki kadınların % 74.2'sinde (% 35.5 hafif ve % 38.7 şiddetli) ve LNG-RİA grubundaki kadınların % 97'sinde (% 57.6 hafif ve % 39.4 şiddetli) inflamasyon

gözlendi (p=0.023). T₁'de, T-Cu380A grubundaki bir kadında önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) vardı.

Bulgularımız, LNG-RİA'nın servikal epitel hücrelerinin matürasyon bulgularında superfisyel hücrelerden intermediate hücrelere doğru değişikliğe yol açtığını, T-Cu380A'nın ise bunun tersine bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. LNG-RİA, endometrial kalınlığı azaltmaktadır. T-Cu380A kullananların servikal smearlerinde inflamatuvar bulgular azalıp, normal smearle uyumlu bulgular artarken, LNG-RİA'nın inflamatuvar bulgular üzerine etkisi olmadığı gözlendi. Çalışmamızın retrospektif ve küçük ölçekli olması nedeniyle sonuçlarımızın da ihtiyatla karşılanması gerekmektedir. Bu bağlamda daha güçlü sonuçlar elde edebilmek amacıyla büyük ölçekli, prospektif ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler:rahim içi araç, servikal sürüntü, matürasyon, inflamasyon, displazi.

ABSTRACT

Basol, G. Cytological Evaluation of Patients Using T-Cu380A and Mirena[®] Intrauterine Devices. Sakarya University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. Thesis of Speciality, 2014.

Intrauterine devices (IUDs) used for contraception may cause changes in cervico-vaginal smears. These changes include epithelial immaturity, inflammation and dysplasia. The aims of the study were to compare the cytological effects of T-Cu380A and Mirena[®] (containing levonorgestrel) on cervico-vaginal smears.

Cervical smears from 31 T-Cu380A users (T-Cu380A group) and 33 Mirena[®] users (LNG-IUD group) were evaluated, immediately before and during IUD use, in terms of epithelial cell maturation, inflammation and dysplasia. Additionally, endometrial thickness was measured via ultrasonography.

Before IUD use (T_0), no statistically significant differences were observed between the groups in terms of ratio of superficial, intermediate cells and vaginal maturation index (VMI) ($p > 0.050$ for all comparisons). There was no difference between the groups for duration of IUD use ($p = 0.943$). When the groups were compared in terms of detected cytological changes during IUD use (T_1), ratio of superficial cells ($p < 0.001$) and VMI value ($p < 0.001$) in LNG-IUD group were significantly lower than those of T-Cu380A group; intermediate cell ratio was significantly higher in LNG-IUD group than that in T-Cu380A group ($p < 0.001$). There was no significant difference between the groups in terms of parabasal cells ratio ($p = 0.070$). There was no significant difference between T_0 and T_1 in terms of endometrial thickness in T-Cu380A group ($p = 0.717$). In LNG-IUD group, endometrial thickness at T_1 was significantly lower than at T_0 ($p < 0.001$). At T_0 , frequency of inflammatory findings of the groups were similar ($p = 0.493$). Inflammation was observed 74.2% (mild 35.5% and severe 38.7%) of the women in T-Cu380A group and 97% (mild 57.6% and severe 39.4%) of the women in LNG-IUD group at T_1 ($p = 0.023$). At T_1 , only

one women in T-Cu380A had atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US).

Our findings suggest that LNG-IUD causes shift from superficial cells to intermediate cells, but T-Cu380A has an inverse effects in maturation findings of epithelial cells. LNG-IUD decreases endometrial thickness. It was observed that there is no effect of LNG-IUD on inflammatory findings, while inflammatory findings decrease and findings consistent with a normal smear increase in cervical smears of T-Cu380A users. It is essential to interpret our results with caution, because our study was retrospective and small-scale. In this context, to gain powerful outcomes, it may be useful to conduct large-scale prospective, randomized and controlled studies.

Key words: intrauterine device, cervical smear, maturation, inflammation, dysplasia.

1. GİRİŞ

Çeşitli çalışmalarda, rahim içi araç (RİA) kullanımının vajinal flora, inflamasyon, endometrium ve displazi gelişimi üzerine etkileri araştırılmıştır.

RİA kullanımı vajinal florada nicel değişikliklere neden olmaktadır (1, 2). Uzun süreli RİA kullanımı, üreme yolu enfeksiyonuna neden olabilir (3-8). Hormonal durumun da, üreme yolu enfeksiyonları üzerine etkisi olduğu ileri sürülmektedir (9).

Hormonal sitoloji, hormonların vajinal epitelde neden olduğu değişiklikleri değerlendirmemize olanak sağlar. Bu değişikliklerden biri, vajinal epitelde oluşmaktadır. Skuamöz epitelde; parabazal, intermediate, süperfisiyal hücrelerin yüzde ilişkilerini değerlendirmek amacıyla "maturasyon indeksi" kullanılmaktadır. Vajinal maturasyon indeksi (VMI) değeri 0'dan 100'e kadar değişir (10). VMI bir bütün olarak hormonal çevrenin ve hormonlara vajinal yanıtın objektif ve nicel olarak değerlendirilmesini sağlar (11-13).

Vajinal epitel; derin immatür parabazal hücreler, intermediate hücreler ve matür süperfisiyal hücrelerden oluşmaktadır. Menarştan önceki vajinal sitoloji, primer olarak parabazal hücreler ve küçük bir yüzde olmak üzere intermediate hücreler içermektedir. Doğurganlık çağında, süperfisiyal hücreler artar, baskınlaşır ve normal olarak vajinal sürüntülerde parabazal hücreler görülmez. Postmenopozal dönemde vajinal sürüntüde görülen hücrelerin büyük çoğunluğu parabazal hücrelerdir; az sayıda intermediate ve süperfisiyal hücreler görülür (11).

Atrofik vajinanın sitolojisi, mikroskopik düzeyde süperfisiyal hücre oranlarında azalma veya süperfisiyal hücre olmaması ve intermediate ve/veya parabazal hücre oranlarında artış ile karakterizedir (14). Kaptain ve ark. (2002), postmenopozal

kadınlardaki skuamöz maturasyon paterninin tipik olarak parabazal hücreler (% 75-99) veya parabazal hücrelerle birlikte intermediate hücreler (%25-50) baskın olacak biçimde atrofiyle uyumlu olduğu; medroksiprogesteron asetat veya levonorgestrel(LNG) + etinilestradiol kullanan kadınların maturasyon paterninin atrofi lehine olmadığı bulunmuştur (15). Davidson ve Wu (1997) tarafından yapılan çalışmada, medroksiprogesteron asetat ve LNG kullananların büyük bölümünde intermediate hücre paterni baskın olmak üzere sınırlı maturasyon gözlenmiştir (16). Çeşitli çalışmalarda ise medroksiprogesteron asetat kullanan kadınlarda, gebelerde veya doğum sonrası dönemde atrofik patern gözlendiğini bildirilmiştir (17-19). Oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda süperfisiyal hücrelerin kontraseptif ilaç kullanmayanlara göre baskılanmış olduğu bulunmuştur (20). Yukarıda sözü edilen çalışmaların sonuçlarına göre, oral veya enjektabl kontraseptif ajan kullananlarda skuamöz maturasyon paterni benzerdir ve bu ajanları kullananların sürüntülerinde sola kayma (atrofi lehine) gözlenebilir (15).

Östrojen yoksunluğu, vajinal ve vulvar atrofiye neden olmaktadır (21, 22). Tersine, östrustaki hayvanlarda vajinal atrofi olmadığını düşündürecek bulgular elde edilmiştir (23). Östrojen tedavisi uygulanan kadınlarda da vajinal süperfisiyal hücrelerde artış ve parabazal azalma olmuştur. Bu durum, bu kadınlarda değerlendirilen epitel hücre paterni açısından sağa kayma olduğunu düşünülebilir (12, 24, 25).

RİA kullanan kadınların önemli bölümünde özgül olmayan inflamasyon ve inflamasyon düşündürülen bulgular saptanabilmektedir (26-28). İki çalışmada, bakır içeren RİA kullanan kadınların sürüntülerinde anlamlı olmayan hafif bir artış gözlenmiştir (2). Fahmy ve ark. (1990), bakırlı RİA kullanan kadınların inflamatuvar sürüntü oranında kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğunu gözlemiştir (29). Kontrasepsiyon amacıyla LNG içeren cilt altı implant kullanan kadınların inflamasyon saptanan olgu sayısında 5 yıllık izlem boyunca belirgin düzeyde artış olduğu bildirilmiştir (30).

Bakırlı RİA kullanan kadınların sürüntülerindeki displastik lezyon sıklığının genel toplumla benzer olduğunu veya arttığını bildiren çeşitli çalışmalar vardır (2, 26, 27, 31-34). Misra ve ark. (1995) tarafından yapılan, LNG içeren RİA kullanımının sitoloji üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, LNG içeren RİA kullanan kadınların % 4.9'unda displazi geliştiği bildirilmiştir (35).

LNG içeren RİA'nın kontrasepsiyona katkı sağlayan özelliklerinden biri endometriyum üzerindeki lokal antiproliferatif etkisidir (36). İki ayrı çalışmada, LNG içeren RİA'nın endometriyumda mukozal incelmeye sağladığı gösterilmiştir (37, 38).

Bilgimize göre, literatürde bakır içeren RİA ile LNG içeren RİA'ların servikal/vajinal sitoloji üzerine etkilerini karşılaştıran çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde bakırlı veya LNG içeren RİA yerleştirilen ve yerleştirme öncesi servikal sürüntü sonuçlarına ulaşılan kadınların kontrol sürüntülerindeki epitel hücresi bileşenleri, inflamasyon ve servikal displazi gibi değişikliklerin sıklığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RAHİM İÇİ ARAÇ

Rahim içi araç (RİA), sık kullanılan bir aile planlaması yöntemidir. Herhangi bir kontraseptif yöntemin etkisi her zaman çok belirgindir. RİA üreme sistemine yerleştirilen ve daha stabil bir kontrasepsiyon potansiyeline sahip olduğu düşünülen bir yöntemdir. RİA genel olarak güvenli ve etkili bir kontrasepsiyon yöntemidir (1, 3-8, 28, 34, 39, 40).

2.1.1. Rahim İçi Araçların Tarihçesi

Rahimiçi pesser veya taş uygulaması, antik dönemden bu yana bilinmektedir. Bu yöntemler, Doğu Akdeniz'de develeri gebelikten korumak amacıyla kullanılmıştır. Richter, 1909 yılında gebeliği önlemek amacıyla kullanılmak üzere rahim içine yerleştirilen ve ipek böceği sindirim kanalından yapılan bir araç geliştirmiştir (41). Daha sonra, Pust (1923) tarafından, rahim içine yerleştirilen ipekten yapılmış halka şeklinde, ucundan ipek iplikler sarkan ve bunların ucuna bağlanıp servikse sıkıca yerleştirilen bir butondan oluşan bir araç geliştirilmiştir (42).

Grafenberg (1929), steril uterus kavitesinin vagina ile birleştiren araçların assendan pelvik enfeksiyonlar için bir geçiş yolu oluşturduğunu ileri sürmüştür. Bu nedenle, tamamen intrauterin yerleşimli bir dizi araç geliştirilmiştir. Önceleri bunlar ipek böceği sindirim kanalından yapılmış; daha sonraki tiplerinin yapımında birbirine sarılmış bakır ve altın teller kullanılmıştır. Grafenberg 1930'da uyguladığı doğum kontrol yöntemi ile 2000 olgunun %1.6'sında gebelik olduğunu bildirmiştir. Sonraki 25 yıl içinde, RİA'nın olumsuz sonuçlarını gösteren çok sayıda olgu bildirimini yayınlamıştır (43). Halton ve arkadaşları (1948), çalışmaya dahil ettikleri 266

olguda ipekten yapılmış Grafenberg halkasını kullanarak, 100 kadın yılı için 0.9 gebelik hızı bildirmişlerdir (44). Halton hiçbir ciddi komplikasyon bildirmemesine karşın, bu yöntem batı toplumunda tıbbi saygınlık kazanamamıştır. Japonya'da, tasarımı 1934 yılında Ota tarafından yapılan halka RİA 20. yy boyunca kontrasepsiyon amacıyla kullanılmıştır (45). Ishihama (46) ve Oppenheimer (47) 1959 yılında yayınladıkları çalışmalarında, RİA'nın kontrasepsiyonda güvenilir ve etkin bir yöntem olduğunu göstermişlerdir.

Dünyanın farklı ülkelerinde, farklı araştırmacılar tarafından birbirinden bağımsız olarak ve yaklaşık aynı zamanlarda yeni araçlar tasarlandı. Bunlar spiral, loop, iki katlı halka gibi farklı geometrik yapıda idiler (48).

İntrauterin bakırın antifertilite etkisi gözlemlendikten sonra; Bakır, T şekilli plastik malzeme üzerine uygulanarak araçlar geliştirildi. Bu araçlar, loop ve halkalara göre daha küçük olarak tasarlanmıştı ve şekilleri nedeniyle uterus içine kolayca yerleştirilebiliyordu (49). Bu yeni tasarımlardan sonra, birçok genç ve nullipar olan kadınlarda da, ilk defa multipar kadınlara benzer oranlarda RİA kullanılmaya başlanabilmiştir (50).

2.1.2. Rahim İçi Araçların Etki Mekanizmaları

Son 20 yılda RİA'larla ilgili bilgi ve araştırmalar artmasına karşın, insanlardaki kontarseptif etki mekanizmaları halen tam olarak anlaşılammıştır. RİA'ların uterus içinde hücresele, enzimatik ve biyokimyasal değışikliklere neden olduklarına düşünölmektedir. Bir çok memeli hayvan çalışmasında, rahim içi yabancı cisimlerin çok farklı antifertilite etkileri olduğu ortaya konmuştur. Tüm memelilerde, rahimiçi yabancı cisimler, uterus içine yönelen makrofajlar ve lökositler ile inflamatuvar bir reaksiyonu uyarırlar. Bu inflamatuvar reaksiyon RİA uygulamasından hemen sonra başlar ve RİA çıkarıldıktan sonra oldukça hızlı bir şekilde ortadan kalkar (51).

RİA uygulanan tavşanlarda fertilizasyon ve blastosist implantasyonu oluşmakta, fakat blastosist kısa sürede absorbe edilmektedir. Bu da tavşanda RİA'nın abortusa neden olduğunu düşündürmektedir (52). RİA kullanan kadınların serumlarında insan koryonik gonadotropin (hCG) saptanmadığı ve RİA kullananların doğal fertilitelerinin devam etmediği, dolayısıyla RİA'nın etkisini düşük oluşturma şeklinde olmadığı bulunmuştur (53).

RİA'lar insan dahil tüm memelilerde makrofaj ve lökositleri endometriuma doğru mobilize ederler. Bu, aseptik bir inflamatuvar reaksiyondur. Uterus kavitesi temel olarak sterildir. RİA uygulanınca serviksteki bakteriler uterus içine taşınır. Bir ay içinde insan uterusu tekrar steril hale gelir (54). RİA yanında, canlı ve ölü bakterilerin sinerjik etkileri, uterusu inflamatuvar hücre mobilizasyonunu hızlandırır. Bu inflamatuvar hücreler, embriyo ve spermin sağ kalımına karşı bir ortam oluşturur (55, 56).

Uterusun içini yıkayarak RİA varlığında oluşan lökosit cevabı değerlendirildiğinde, tüm plastik RİA'larda özellikle polimorf nüveli lökosit ve makrofajlar olmak üzere 10-15 kat kadar lökosit artışı olduğu bulunmuştur. Bundan başka RİA kullanımı sırasında gebeliği olan kadınlarda, RİA'ya lökosit yanıtının zayıf olduğu gözlenmiştir (52). RİA uygulamasından sonraki birkaç saat ile 5 yıl arasında değişen sürelerde, 167 histerektomi piyesi ve 202 endometrial biyopsi incelenerek RİA'nın etki mekanizması araştırılmıştır. RİA uygulamasından hemen sonra, tüm hastalarda endometrial kavitede geçici bir bakteriyal enfeksiyon olduğu, bu bakteriler hemen öldürülmelerine karşın, uterus kavitesindeki inflamatuvar hücrelerin arttığı bulunmuştur (57, 58).

İnsanlarda RİA varlığında sperm taşınmasının inhibe olduğu bildirilmiştir (59). RİA, nidasyonu önlediğinden başarılı bir postkoital kontrasepsiyon yöntemi olarakta kullanılmaktadır (52). RİA'nın kontraseptif etkinliği ile ilgili diğer bir görüş; RİA'nın tubal motiliteyi arttırdığı ve böylece fertilize ovumun, uterusu implantasyon için immatür bir devrede uterusu ulaştığıdır (60).

Bakırın güçlü bir enzim toksini olduğu bilinmektedir. Bakır, glikojen metabolizması ve deoksiribonükleik asit (DNA) aktivitelerini bozar ve endometriumda östrojen tutulumunu azaltır. Bakır içeren RİA'lar sperm öldürücü ve sperm hareketlerine yavaşlatıcı etkiye sahiptirler ve steril inflamasyon oluştururlar (61-63). Bakır; uterus salgıları ve tubal sıvı içindeki bakır iyonları, prostaglandinler ve beyazkürenlerin düzeyini artırmaktadır (63, 64). Bazı araştırmacılar, bakır içeren RİA'nın implantasyonu engellediğini ileri sürmektedirler (65).

LNG içeren RİA, kontraseptif etkisini endometriyum üzerindeki lokal antiproliferatif etkisiyle (36) ve servikal mukusu kalınlaştırarak (66) göstermektedir.

2.1.3. Rahim İçi Araç Kullanımı

Kadınların çoğu, (RİA) kullanımı için iyi birer adaydır. RİA kullanımını yaygınlaştırmanın önündeki engellerden biri kısıtlayıcı ölçütlerin uygulanmasıdır. Veriler, uygun aday spektrumunun geniş olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu spektrum etkin ve uzun vadeli doğum kontrolü arayan kadınları kapsamaktadır.

2.1.3.1. Nullipar Kadınlar

Doğum yapmamış kadınlar birçok çalışmanın dışında tutulduğundan kanıtlar sınırlı olmakla birlikte; veriler, doğum yapmamış kadınlarda RİA'nın etkin, tolere edilebilir ve sürekli kullanılabilirlik oranına sahip olduğunu desteklemektedir (67). Var olan veriler, RİA'nın doğum yapmamış kadınlarda, RİA yerleştirildikten sonraki ilk 20 gün içinde tüm kadınlar için var olan pelvik inflamatuvar hastalık (PID) riskindeki minör artıştan başka bir olumsuzluğu olmadığını ortaya koymaktadır (5, 68). Ek olarak, RİA, tubal infertiliteye neden oluyormuş gibi görünmemektedir (69). Bu rahatlatıcı sonuçlara karşın, birçok hekim RİA kullanımını kısıtlamaya devam etmektedir. Cu-T380A RİA doğum yapmamış kadınlarda kullanılabilir. LNG RİA'nın prospektüsünde doğum yapmamış kadınlarda kullanımı önerilmemekle

birlikte, bu RİA'nın kullanımı konusunda doğum yapmamış kadınların iyi adaylar oldukları varsayılmaktadır (67).

Hekimlerin ve hastaların, doğum yapmamış kadınlarda RİA yerleştirmenin daha şiddetli ağrıya neden olduğu veya zor olabileceği konusunda kaygıları vardır. Doğum yapmamış kadınlar RİA yerleştirmesi sırasında daha şiddetli ağrı duymakla birlikte, RİA yerleştirmede hem doğum yapmamış hem de doğum yapmış kadınların genel ağrı skorları düşüktür (70). Yerleştirme öncesi misoprostol kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda, misoprostolün yerleştirme kolaylığı sağladığına dair tutarlı kanıt elde edilememiştir. Ancak, misoprostol kullanılmış olsun veya olmasın yerleştirmenin doğum yapmamış kadınların çoğunluğunda başarılı olduğu gösterilmiştir (71,72).

2.1.3.2. Adolesan Kadınlar

Adolesan gebeliği temel bir sağlık problemidir. Sıklığı yüksek olan adolesan gebeliklerinin çoğu istenmeyen gebeliklerdir ve küretajla sonlandırılır (73). Küretajı tercih etmeyen adolesanlar için genç annelik çok sayıda önemli soruna neden olabilir. Tipik şekilde; epizodik, düzensiz ergen cinsel etkinliği, düzensiz doğum kontrolü kullanımı ve doğum kontrolü yöntemlerinin bırakılması nedeniyle ergenler yüksek risk ile karşı karşıya kalmaktadır. Uzun süreli, geri dönüşümlü doğum kontrol yöntemlerinin adolesanlar tarafından artan kullanımı istenmeyen gebeliklerin oranlarını azaltmaya yardımcı olabilir. Ergenler aynı zamanda cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusunda da daha yüksek risk altındadırlar ve hem son derece etkin doğum kontrol yöntemi ve hem de kondom kullanma konusunda önerilerde bulunulmalıdır. RİA'nın adolesanlar tarafından kullanılmasına ilişkin az sayıda kanıt bulunmasına karşın, bu kanıtlar güvenilir niteliktedir (72). Özellikle çocuk sahibi olmuş ve hızla tekrar gebe kalma riski oldukça yüksek olan bazı adolesanlarda RİA'nın başarı oranı yüksektir. Fleming ve ark. (2010), bir aile planlaması kliniğine başvuran ergenlerin kontrasepsiyonla ilgili bilgi, tutum ve inanışlarının değerlendirmiş, adolesanların % 55'inin RİA'larla ilgili bilgisi olmadığını saptamıştır (74). Amerikan Tıbbi Uygunluk Kriterleri'ne (United States Medical Eligibility

Criteria=USMEC) göre, RİA'nın teorik veya kanıtlanmış riskleri ile karşılaştırıldığında daha fazla avantajı vardır.

2.1.3.3. Düşük veya Küretaj İçin Uygulanan Uterus Aspirasyonunu Takiben Kullanım

Bir düşük yaşamış olan kadında, kontrasepsiyon danışmanlığı ve kontrasepsiyon yöntemi kullanmaya başlanması -bu düşüklerin yarısı istenmeyen gebelikler olmasına karşın- genellikle ihmal edilmektedir. Ayrıca, kendi isteği ile küretaj uygulanan kadınların yaklaşık yarısının bir küretaj öyküsü vardır (75). Bu hastaların izlem randevusuna gelmeme oranları yüksektir ve bu durum, etkin bir doğum kontrolü sağlama fırsatının kaçırılmasına yol açabilir. Aspirasyon sonrası RİA yerleştirmenin hasta motivasyonu ve kolaylığı gibi çok sayıda avantajı vardır (76). İlk trimester gebe kadınlarda uygulanan uterus aspirasyonundan hemen sonra veya aspirasyondan bir süre sonra RİA yerleştirilen kadınlar arasında RİA'nın atılması veya başka komplikasyonlar açısından fark olmadığı gösterilmiştir (77). Goodman ve ark. (2008), küretajdan hemen sonra bir RİA yerleştirilen kadınlarda sonraki üç yıl içerisinde tekrar küretaj uygulanması olasılığının, bir başka kontraseptif yöntem uygulayan kadınlardan üç kat daha düşük olduğunu saptamıştır (78). Başka ülkelerde yapılan çalışmalarda da, küretaj tekrarı açısından benzer düşük oranlar gözlenmiştir (79, 80).

2.1.3.4. Postpartum Dönemdeki Kadınlar

Plasentanın ayrılmasından sonraki 10 dakika içinde RİA yerleştirilmesinin uygun olduğunu destekleyen kanıtlar vardır (81). ABD'de yaygın bir yaklaşım olmamasına karşın, plasental ayrılmadan hemen sonra RİA yerleştirilmesi Meksika ve Mısır dahil birçok ülkede rutin bir uygulamadır (82). RİA, ring forseps veya standart aplikatör ile manuel olarak yerleştirilebilir. RİA'nın fundal yerleştirilmesinde, ultrason kılavuzluğu, özellikle öğrenme aşamasındaki klinisyenler için yararlı olabilir. Plasental ayrılmadan hemen sonra RİA yerleştirilmesinin, aspirasyondan hemen sonra RİA yerleştirilmesindekine benzer şekilde çeşitli yararları vardır.

Plasental ayrılmadan hemen sonra RİA yerleştirilmesinde RİA atılım oranı, belli bir süre sonra sonra yerleştirilmesindeki atılım oranına göre iki kat yüksektir. Ancak, hemen başlayan kontrasepsiyon etkisinin yararları dikkate alındığında, artan atılım oranının ihmal edilebileceği düşünülmektedir (81). Ayrıca, hastaların postpartum kontrollerine gelmeme oranları yüksek olabilir ve hastalar kontrole gelmeden gebe kalabilirler (83).

Bütün hormonal yöntemlerde olduğu gibi, LNG RİA kullanımı sırasında emzirmenin devam etmesinin yenidoğana/infanta etkileri ile ilgili çalışma yoktur (84).

2.1.3.5. Diğer Tıbbi Sorunları Olan Kadınlar

RİA'ların medikal sorunları olan, özellikle östrojenin kontrendike olduğu -sigara içme, obezite, nöbet-inme ve safra kesesi hastalıkları gibi öyküleri olan- olgularda ideal kontrasepsiyon seçeneğidir (85, 86).

2.1.3.6. Acil Kontrasepsiyon Gereken Kadınlar

Bakırlı RİA, acil doğum kontrolünde yüksek verimliliğe sahip olmasına karşın, sık kullanılmayan bir yöntemdir. Yakın zamanda Wu ve ark. (2002) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, korunmasız cinsel ilişki sonrası 120 saat içinde bakırlı RİA yerleştirilen 1963 kadında gebelik gözlenmediğini gösterilmiştir. Çinli kadınlarından oluşan bu örnekte, RİA kullanımı devamlılığı 100 kadın-yılı için 94 yıl olarak hesaplanmıştır (87). Son yıllarda RİA kullanımı artsa da, 2002 yılında yapılan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının dahil edildiği bir araştırmada, uzmanların % 20'sinin önceki yıl içinde RİA yerleştirmedini göstermiştir. RİA yerleştiren uzmanların çoğunun (% 79) 10 veya daha az sayıda RİA yerleştirildiği belirlenmiştir (88). Kaliforniya'da aile planlaması hekimleri arasında yapılan bir araştırmada, hekimlerin kontrasepsiyon için başvuran hastaların % 40'ına RİA önermedikleri belirlenmiştir (89). RİA yerleştirilmesinin az sayıda olması, hastalardan talep gelmemesi ile açıklanmaya çalışılmakla birlikte, Secura ve ark. (2010), uzun etkili geri dönüşlü kontraseptif yöntemlerin, önerildiğinde ve ekonomik engeller

olmadığında daha yüksek oranda kullanıldığını bildirmişlerdir. İki bin beş yüz kadından oluşan bir örneklemede, uzun etkili geri dönüşlü kontraseptif yöntemler de önerildiğinde, olguların % 56'sının RİA veya % 11'inin kontrasepsiyon amaçlı implantı seçtiği gözlenmiştir (90).

2.1.4. Rahim İçi Araçların Kontrasepsiyon Dışındaki Yararları

Özellikle LNG içeren RİA'lar olmak üzere, RİA'ların doğum kontrol dışı yararları hakkındaki bilgiler giderek artmaktadır. LNG içeren RİA, kontrasepsiyon ve ağır kanama durumlarında endikedir. Leiomyoma, adenomyozis, endometriozis gibi diğer jinekolojik hastalıklarda da progestin içeriğine bağlı yararıyla ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. Buna ek olarak, Cu-T380A RİA'nın endometrium kanserine karşı koruyucu bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür (91) ve olgu serilerinden elde edilen sonuçlara dayanarak, LNG içeren RİA'ların endometrium hiperplazisinin tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (92). Derleme ve meta analizler de RİA'ların kontrasepsiyon dışı yararlarını ortaya koymuştur (91, 93, 94).

2.1.4.1. Ağır Menstruel Kanama

Ağır vajinal kanama tedavisinde, LNG içeren RİA'nın etkin olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Sivin ve ark. (1994) tarafından yapılan çalışmada, menoraji belirtileri olmayan ve LNG içeren RİA kullananların hemoglobin değerlerinde 0.5 to 1.6 g/dL aralığında artış ve dismenore sıklığında azalma olduğu gözlenmiştir (95). Menorajisi olan hastalarda LNG içeren RİA kullanımı çoğunlukla tedavi edicidir.

Prospektif ve heterojen desene sahip araştırmalardan derlenen sonuçlar, menstruel kanamada % 74-97 ve kanama gün sayısında % 50 azalma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda, LNG içeren RİA kullanımına bağlı memnuniyet oranları (%72-94) yüksektir. Ayrıca, RİA kullanımına devamlılık oranları yüksek (% 65-88) olarak bildirilmiştir (93). Bir Cochrane derlemesinde, LNG içeren RİA kullanımının, yüksek hasta memnuniyeti ve yöntem kullanımına devam etme isteğiyle ilişkili olduğunu ancak, cerrahi yaklaşıma göre daha sık progestojenik yan etkileri olduğunu

göstermiştir (96). Endrikat ve ark. (2009) tarafından yapılan, tek merkezli, küçük ölçekli, randomize bir çalışmada, ağır menstruel kanamada LNG içeren RİA ile en yaygın ilk seçenek olan kombine doğum kontrol hapları karşılaştırmış ve kanamayı her iki yaklaşımın da azalttığı ancak LNG içeren RİA'nın daha belirgin düzeyde azalttığı saptanmıştır (97).

Meta analizler, LNG içeren RİA kullanılarak, kadınların % 50-60'ında histerektomiden kaçınmanın olanaklı olabileceğini göstermiştir. LNG içeren RİA, bazı olgularda kanamayı kontrolde başarılı olamadığında histerektomi uygulansada, LNG içeren RİA'nın denemesi derhal cerrahi uygulanması ile karşılaştırıldığında maliyet etkinlik açısından daha avantajlı görünmektedir (98). Cerrahiye göre LNG rahim içi sistem ağır kanaması olan kadınlarda yaşam kalitesini artırmakta daha avantajlıdır (96). Cerrahi, özellikle histerektomi, kanamayı azaltmakta daha etkilidir ancak daha ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir (99).

2.1.4.2. Uterus Miyomları (Leiomyoma)

Çok sayıda küçük ölçekli çalışmada, LNG içeren RİA'nın uterus miyomu olan kadınlarda menorajide düzelme sağlayabileceğini gösterilmiştir. Miyomu olan ve LNG içeren RİA kullanan kadınlarla yapılan çalışmalar, LNG içeren RİA'nın menstruel kanamayı azalttığını ve kullanmaya devam eden kadınlarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin arttığını göstermiştir (100, 101).

Menorajisi ve uterin kavite şeklini bozmayan leiomyomaları olan ve özellikle cerrahiden kaçınan kadınlarda, , ablasyon veya histerektomiye bir alternatif olarak LNG içeren RİA önerilebilir. LNG içeren RİA veya Cu-T380A kullanmaya başladıktan sonra leiomyoma tanısı konanlar RİA kullanımına devam edebilirler (102).

2.1.4.3. Endometriyozis

Küçük ölçekli iki randomize kontrollü ve üç gözlemsel çalışmada, LNG içeren RİA'nın çeşitli derecelerde endometriozisi olan kadınlarda ağrı üzerine etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar, LNG içeren RİA'nın dismenore ile pelvik ağrıda düzelme sağladığını göstermiştir (93). Kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte bu sonuçlar, doğum kontrolü arzulayan ve endometriyozis ağrısı olan kadınlarda LNG içeren RİA'nın denenmesi akla uygun görünmektedir.

2.1.4.4. Hormon Replasman Tedavisinin Progestin Bileşeni

Randomize kontrollü, kohort ve gözlemsel çalışmalarda, kombine hormon terapisinin progestin bileşeni olarak LNG içeren RİA'nın kullanımı ve ekzojen estrogen kullanımı sırasında endometrial hiperplaziden korumadaki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre; LNG içeren RİA'nın, hormon tedavisinin bir bileşeni olarak uterus kanserine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Heterojen desenlere sahip bu çalışmalarda, endometriyal baskılanma histoloji ile, endometriumun ultrason ölçümüyle veya her ikisiyle birden teyit edilmiştir. Ek olarak, LNG içeren RİA kullanımının, kanama ve leke tarzında kanama günlerinin sayısını oral progestinden daha anlamlı düzeyde azalttığı gözlenmiştir (93).

2.1.5. Rahim İçi Araçların Komplikasyonları

2.1.5.1. Uterus Perforasyonu

RİA yerleştirilmesi sırasındaki uterin perforasyon oranının binde 0.8-2.2 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (95). RİA perforasyonu sonrasında abdominal kavite içerisindeki RİA, yerleştirmeden kısa bir süre sonra saptanabilmektedir. Ancak, abdominal radyografilerde rastlantısal bir bulgu olarak yıllar sonra da fark edilebilir. Spekulum ile veya manuel muayenede RİA'nın ipleri gözlenmediğinde öncelikle perforasyondan şüphe edilmelidir. Yerleştirme sırasında şiddetli ağrı duyulması ve beklenmeyen gebelik, RİA'nın neden olduğu perforasyon ile ilişkili olabilir (103). Kayıp ipler, RİA'nın yerinin acilen saptanmasını gerektirir. RİA'nın yeri USG ile saptanmadığında, RİA perforasyonu tanısının doğrulanması için abdominal

radyografi değerlendirmesi yapılmalıdır. LNG içeren RİA'nın USG ile görüntülenmesi Cu-T380A'den daha zor olabilir. RİA, intraabdominal yerleşimli ise çıkartılmalıdır. Bazı araştırmacılar, intraabdominal yerleşimli RİA'nın çıkartılmasının isteğe bağlı olabileceğini ileri sürseler de (104), Dünya Sağlık rgt (World Health Organization=WHO=DS) ve diğer bazı araştırmacılar RİA'nın çıkartılması gerekliliğini savunmaktadırlar (105). İnaabdominal yerleşimli RİA rahim içi araçlarla ilgili sorunlar; adezyon oluşumu, enfeksiyon, nadiren intraabdominal organ yaralanması ve hasta anksiyetesini kapsamaktadır. İnaabdominal RİA'ların büyük çoğunluğu, sıklıkla omentum veya Douglas boşluğunda yerleşik olarak bulunurlar ve laparoskopik olarak çıkarılabilirler. Laparoskop ile dikkatli bir arama, çoğunlukla ipin veya plastik malzemenin belirgin Şekilde lokalize edilmesini sağlamaktadır (102).

RİA'nın görülemediği durumlarda, intraoperatif floroskopi veya radyografi yardımcı olabilir. zgn ve ark. (2007), on intraabdominal RİA'dan sekizinin laparoskopik olarak ıkarılabildiğini ve ikisi için laparotomi gerektiğini bildirilmiştir (106). Perforasyon nadir de olsa, önemli bir komplikasyon olarak görülür ve bu nedenle sağlık alışanları RİA önermekten kaçınabilir. RİA kullanımıyla nlenen istenmeyen gebelik ve kretajların dezavantajları, RİA perforasyonunun dezavantajından daha fazladır (102).

2.1.5.2. Rahim İçi Araç Kullanımı Sırasnda Gebelik

RİA'nın yüksek kontraseptif etkinliğine karşın, rutin olarak RİA yerleştiren hekimler, uterusta RİA varken gerçekleşen gebeliklerle karşı karşıya kalmaktadırlar. RİA kullanırken gebelikten şüphelenen kadınlar, ektopik gebelik riski nedeniyle derhal tıbbi yardım için başvurmaları konusunda yönlendirilmelidir. RİA'nın ektopik gebelik riskini arttırıldığı ile ilgili kanıtlar yetersiz olmasına karşın, RİA kullanırken gebe kalan kadınların kk bir yüzdesinde ektopik gebelik gelişebildiği bilinmektedir (107,108). RİA kullanan ve gebelik testi sonucu pozitif olan bir kadında, hekimin ilk sorumluluğu, gebeliğin intrauterin olup olmadığını

belirlemektir. Ektopik gebeliği olan kadınlar, tıbbi veya cerrahi olarak tedavi edilebilirler (102).

Canlı intrauterin bir gebeliği olan kadınlar, abortus arzu edebilirler. RİA çıkarılmalı ve bireysel klinik öyküye göre tıbbi veya cerrahi küretaj uygulanmalıdır. Gebeliğin devamını arzu eden kadınlarda, ipler görünürken RİA'nın çıkarılması, hem FDA hem de DSÖ tarafından önerilmektedir (109,110). Gebelik sürecinde RİA'nın çıkartılmaması, septik abortus ve erken doğuma neden olabilir. RİA çıkartıldığında ise abortus olabilir (111).

2.1.5.3. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

RİA yerleştirmeden sonraki ilk 20 gün, pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) riskindeki küçük bir artış gözlenmesine karşın, PİH, RİA kullanımının herhangi bir dönemi ile doğrudan ilişkili bir durum değildir (68). RİA kullanımı sırasında PİH gelişen bir kadın için uygun tedavinin ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Sınırlı sayıda kanıt PİH tanısı konan bir kadında görülen inflamasyonun derecesinin RİA kullanımından bağımsız olduğunu ortaya koymaktadır. PİD tanısı konduktan sonra randomize olarak RİA kullanımı devam ettirilmiş veya sonlandırılmış kadınların antibiyotikle tedavi edildiği az sayıda çalışmanın sonuçları, bu iki yaklaşım arasında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir (68).

2.1.6. Rahim İçi Araç Kullanımı ve Serviko-vajinal Sitoloji

2.1.6.1. Rahim İçi Araç Kullanımı ve Enfeksiyonlar

Doğum kontrol yöntemlerinin seçiminin vajinal mikrobiyal flora üzerinde önemli etkileri olabilir. RİA ve oral kontraseptifler (OKS), dünya üzerinde yaygın olarak kullanılan ve etkin geri dönüşümlü doğum kontrol yöntemleridir (4, 113).

Üreme yolu enfeksiyonu uzun süreli RİA kullanımının neden olduğu önemli komplikasyonlardan biridir (3-8), RİA kullanımı vajinal florada nicel değişikliklere

neden olmaktadır (1, 2). Pillay ve arkadaşları (1994) tarafından yapılan, RİA kullanan 350 kadının dahil edildiği çalışmada, sürüntüleri normalden bir miktar sapma gösteriyor olsa da kadınların % 60'ının asemptomatik olduğu belirlenmiştir (27).

Servikal örneklerde enfeksiyonlar raslantısal olarak saptanabilir (114). Bunlar *Candida*, *Trichomonas*, *Herpes simpleks*, bakteriyel vajinozis ve *Actinomyces-benzeri organizmalardır* (ALO). Bunlardan, sadece sözü edilen son ikisi RİA kullananlarda kullanmayanlara göre daha sık olarak görülmektedir. Pillay ve ark. (1994), vajinanın mikrobiyal florasında *Gardnerella vaginalis* (% 42), *Trichomonas vaginalis* (% 32) ve *Candida* (% 28) sıklığının genel toplumdaki yüksek olduğunu saptamıştır (27). RİA kullananlarda *Trichomonas* ile enfeksiyon gelişmesi olasılığının yüksek olduğu gözlenmiştir (115-118). RİA kullanımı sırasında *Actinomyces* insidansı % 8-25 aralığında bildirilmekle birlikte (119), % 2 kadar düşük bir oran da bildirilmiştir (27). RİA kullananlarda, diğer kontraseptif yöntemleri kullananlardan daha sık olarak *Actinomyces* enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (27, 120). *Actinomyces* enfeksiyonu ile RİA kullanımı arasında bir ilişki olmadığını bildiren bir çalışma da vardır (2). Ağız boşluğunun normal sakini olan *Actinomyces*'in orogenital transferi organizmanın genital sisteme iletimi için önemli bir yol olarak kabul edilmektedir (1). Bu görüş, RİA kullanıcılarının genital sistemlerinde başka bir oral kavite flora üyesi olan *Entamoeba gingivalis*'in saptanması ile güçlenmiştir. Patojen olmayan *Entamoeba* türünün RİA kullanıcılarının % 1'inde görüldüğü bildirilmiştir (121).

ALO'lar ağırlıklı olarak bir rahim içi kontraseptif araç kullanan hastalarda görülür. National Health Service Cervical Screening Programme (Ulusal Sağlık Hizmetleri Servikal Tarama Programı = NHSCSP), ALO saptanan asemptomatik kadınların abdominal ve pelvik olarak muayene edilmesini ve aile planlaması izleminin her altı ayda bir olacak biçimde düzenlenmesini önermektedir (114). Cinsel ve Üreme Sağlığı Fakültesi (FSRH) kılavuzunun intrauterin kontrasepsiyon konusundaki önerileri şöyledir: "ALO saptanan fakat asemptomatik olan kadınlarda RİA/intrauterin sistem (IUS) çıkarılmasına gerek yoktur" (122).

Bakteriyel vajinozis (BV); vajinal florada *Lactobacillus* spp.'nin yerini alan anaerobik organizmaların artışı ile ortaya çıkmaktadır (123). *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* ve *Prevotellaspp.* gibi gram-negatif anaerob sayısında bir artış ile vajinal laktobasillerde bir azalma ile karakterizedir (124, 125).

BV, üreme çağındaki kadınlarda anormal vajinal akıntının en sık nedenidir. BV, kadınları tıbbi yardım almaya yönelten vajinal belirtilerin en sık nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınların % 29'unu etkilemektedir (126). BV için risk faktörleri; siyah ırk, aktif cinsel yaşam, vajinal duş ve sigaradır (126-128). BV; cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, PİH ve jinekolojik cerrahi sonrası enfeksiyon riski gibi olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (129-134).

BV tanısı; klinik olarak aşağıdaki dört kriterden (Amsel kriterleri) üçünün bulunması ile konabilir:

- Homojen vajinal akıntı (gri, beyaz, yapışkan),
- Vajinal pH değeri > 4.5 olması,
- Vajinal sekresyon üzerine Potasyum hidroksit ilave edildikten sonra amin kokusu oluşması (pozitif Whiff testi),
- Salin mikroskopisi ile "büyük büyütme alanı= high power field (HPF)" başına >% 20 "-clue" hücrelerin varlığı (135).

Çalışmalar, RİA kullananlarda anormal Nugent değerinin, diğer kontraseptif kullananlara göre daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu göstermiştir (116, 136). Araştırmalarda, tipik olarak, klinik kriterler yerine vajinal sürüntü Gram boyamasına dayanan Nugent skoru kullanılır.

Nugent skoru;

- 0-3 aralığında is normal flora,
- 4-6 aralığında ise ara (intermediate) flora ve
- ≥ 7 ise BV ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir (137).

BV ve RIA kullanımı arasındaki ilişki daha az belirgindir; bazı çalışmalar RIA kullanıcıları arasında BV riskinde bir artış gösterirken (4, 8, 116, 136, 138) , bazı çalışmalarda ise riskte herhangi bir artış gösterilememiştir (139-141). Gupta ve arkadaşları (2000), kontrasepsiyon yöntemi olarak spermisid kullanımı ile anormal Nugent değeri, *E.coli*, *Enterococcus spp.*ve anaerobik gram-negatif kokların kolonizasyonu arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (113). OKS kullanımının vajinal flora üzerinde minimal bir etkisi olduğu saptanmıştır (113, 142). Ancak, OKS kullananlarda vajinal fungal enfeksiyon gelişmesi riskinin kullanmayanlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (143, 144). Avonts ve ark. (1990) tarafından yapılan uzunlamasına bir çalışmada, RIA kullananlarda BV insidansının kombine OKS (KOK) kullananlara göre yaklaşık üç kat yüksek olduğu bulunmuştur (145).

Normal vajinal florada hidrojen peroksit (H_2O_2) üreten *Lactobacillus spp.* hakimdir (146).*Lactobacillus spp.*tarafından oluşturulan H_2O_2 diğer vajinal florayı, özellikle H_2O_2 temizleyici enzimleri bulunmayan veya bu enzimleri düşük düzeylerde bulunduran flora üyelerinin çoğalmasını engelleyebilir veya bu flora üyelerini öldürebilir. *Lactobacilluspp.* glikojeni laktik asit oluşturmak için kullanır. Bu durum, düşük pH düzeyine, *Lactobacilluspp.*, sayısının azalmasıve diğer asidofil bakterilerinin vajinada baskınlaşmasına neden olur (113, 147). BV'de; *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* ve *Prevotella* türleri gibi gram-negatif anaerob sayısında bir artış gözlenir (124, 125). *Lactobacilluspp.*'nin kaybı hem BV hem de *E. coli*'nin vajinal kolonizasyonunda rol oynayabilir (113, 147, 148).

Nijeryalı kadınlarda, herhangi bir nedenle RIA'sı çıkartılan kadınların kültürlerinde BV lehine değerlendirilebilecek hiçbir bakterinin üretilmediği gösterilmiştir (149).

Wahab ve ark. (1985), kısa süreli RİA kullanımı sonrasında servikal floranın bazı aerobik türleri ile servikovajinal floranın bazı anaerobik türlerinde önemli ölçüde artış olduğunu bulmuştur (150). Wolf ve ark. (1986), RİA kullanan kadınlarda bakteriyel kolonizasyonu değerlendirmiş, hastaların büyük bölümünde *S. epidermidis*, *Enterococcus spp.* ve *Lactobacillus spp.* ile servikovajinal kontaminasyon saptamıştır (151).

RİA yerleştirilmesi öncesi servikovajinal flora ile RİA yerleştirildikten 3-6 ay sonraki servikovajinal flora karşılaştırıldığında, aerobik türlerin sıklığında önemli bir değişiklik olmamasına karşın, uzun vadeli RİA kullanıcılarında anaerobik kolonizasyon sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (152). Viberga ve ark. (2005), bakır içeren RİA kullanan kadınların servikovajinal florasında *Peptostreptococcus spp.* 'lerin ön planda olduğu anaerobik bir ortam saptamıştır (153).

2.1.6.2. Rahim İçi Araç Kullanımı ve Sitopatoloji

Servikal sitopatoloji değerlendirmeleri, RİA'nın inflamasyon ve diğer değişikliklere de neden olduğunu göstermektedir (3, 28, 34). RİA kullanan kadınlarda in situ karsinom ve displazi gözlenebilmekle birlikte, bu durumlar OKS kullanan kadınlardan daha az sıklıktadır (154).

RİA kullanımının çoğu klinikopatolojik sekeli, bir yabancı cisim olarak RİA'nın endometriyal ve endoservikal yüzey epiteli üzerindeki doğrudan etkilerine bağlanmaktadır (27). Epitelyal atipiler, özellikle RİA kullanımına ilişkin bilgi sahibi olunmadığında, bir sürüntüde neoplastik lezyonları taklit edebilen değişiklikler olarak kabul edilmektedir. Endoservikal ve endometriyal hücreler morfolojik değişiklikler gösterebilir. Bu hücreler, bir karsinom-in-situdan dökülen hücrelere benzeyebilir. RİA'nın servikal epitelde neoplastik dönüşüme neden olduğu konusu tartışmalı olmasına karşın, kabul edilen görüş, malign veya premalign servikal lezyonların gelişiminin tek başına RİA kullanımına atfedilemeyeceğidir. RİA kullananların istenmeyen gebelikten korundukları dikkate alındığında, bu olguların

servikal kanser gelişiminde bilinen risk faktörlerine daha fazla maruz kaldıkları ve böylece servikal kanser gelişimine yatkınlığın artmış olması daha olasıdır.

RİA kullananlarda inflamatuvar sürüntü bulgusunun belirgin olarak daha sık olduğu bildirilmiştir (2, 32, 155). Agarwal ve arkadaşları (2004) ve Nayer ve arkadaşları (1985) RİA kullananlarda servikal erozyon oranlarını sırasıyla % 13.5 ve % 20 olarak bildirmişlerdir. RİA kullananlarda, displazi insidansı genel toplumla benzer bulunmuştur (2, 32, 115). Kaplan ve arkadaşları (1998), RİA kullananlarda servikal skuamöz intraepitelyal lezyon sıklığının kullanmayanlarla benzer olduğunu bildirmişlerdir (155).

RİA kullanan kadınların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, RİA kullanan kadınlarda inflamatuvar sürüntü insidansında istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış (% 63'e % 56) gözlenmiştir (2). Ashwani ve ark. (1988), bakırlı RİA yerleştirilmesini takiben inflamatuvar sürüntü insidansı, 6. haftada % 57 ve 6. ayda % 72.6 olarak bildirmiştir (28). Bakırlı RİA kullanan kadınlarda, inflamatuvar sürüntü oranında kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (29).

Menoraji veya intermenstürel kanaması olan kadınların % 80'inde faz dışı hücreler - benign, inflamatuvar ve atipik - bulunmuş ve bu durumun endometrit veya kronik endometriyal irritasyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (27). RİA kullananların sitolojik değerlendirmesinde atipik glandüler hücre kümelerinin, endometriyal dokunun reaktif proliferasyonunu gösteren bir poliploid patern gösterdiği belirlenmiştir (156).

Barış ve ark. (2013), RİA kullanan 343 kadını değerlendirmiş ve RİA kullanımının skuamöz veya glandüler lezyon sıklığı üzerine anlamlı etkisi olmadığı sonucuna ulaşmıştır (31). Agarwal ve ark. (2004), RİA kullanan kadınlarda displazi insidansının, genel popülasyon ile benzer olduğunu bildirmiştir (2). Bakırlı RİA

kullanan kadınlarda, kolposkopi bulgularında anlamlı değişiklik olmadığı gözlenmiştir (29). Luthra ve ark. (1982) tarafından yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, bakırlı RİA kullanan ve başlangıç sürüntü sonuçları negatif veya inflamatuvar olarak değerlendirilen kadınlarda displazi oranı beş yıl içinde önemli ölçüde değişmediği gözlenmiştir (34).

RİA kullanan kadınların dahil edildiği çalışmalarda, displazinin tekrar-sürüntü değerlendirmesinde ortadan kalktığı bildirilmiştir (27, 33, 35). Sitolojik atipiler, RİA kullanımını süresince devam etse bile RİA çıkarıldıktan sonra ortadan kalkabilmektedir (157).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 21.01.2014 tarihinde 4 sayı numarası ile yazılı onay alınmıştır; ve Helsinki Deklarasyonu'na (158) ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na (159) uygun şekilde yürütülmüştür.

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine gebelikten korunmak amacı ile Ocak 2010-Ocak 2014 tarihleri arasında başvurduğunda bakır içeren (TCu380A) (n=31) veya LNG içeren (n=33) RİA yerleştirilen ve RİA'ları en az 1 yıl boyunca kullanmış olan üreme çağındaki toplam 64 kadın üzerinde retrospektif yaklaşımla yapıldı.

Dosya taraması yoluyla T-Cu380A kullanan 52 veya LNG içeren RİA kullanan 74 kadının bilgilerine ulaşıldı. T-Cu380A kullanan kadınlardan 21'i kontrol sürüntülerine ulaşamadığı için çalışmadan dışlandı. LNG-RİA kullanan kadınlardan 4'ü emzikli, ve 27'si kontrol sürüntülerine ulaşamadığı için çalışmadan dışlandı. Dosya taraması ile en az 1 yıl boyunca bakır (T-Cu 380A) (n=31) veya LNG içeren RİA (LNG-RİA) (n=33) kullandığı saptanan olguların RİA öncesi ve kullanımı sırasındaki kontrol sürüntüleri (inflamasyon şiddeti, inflamatuvar reaktif hücresel değişiklikler [İRHD], skuamöz metaplazi, ASC-US, servikovajinal maturasyon indeksi [VMI]), menstruel siklusu 3.-10. günleri arasında yapılan endometrium kalınlığı ile ilgili bilgilere ulaşıldı ve bu bilgiler olgu veri formuna aktarıldı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Üreme çağında
- Kontrasepsiyon amacı ile en az 1 yıl boyunca LNG-RİA ya da TCu380A-RİA kullanan

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Diyabet, tiroid disfonksiyonu olan ve bu sebeplerle ilaç kullanan
- Vücut kitle indeksi 35 üzerinde olan
- Çocuk isteği olan
- Ağır demir eksikliği ya da orak hücreli anemisi olan
- Endometrial polip, submukoz myomu ya da uterin anomalisi olan
- Son 3 ay içerisinde hormonal kontraseptif yada rahim içi araç kullanan
- Son 3 ay içerisinde pelvik inflamatuvar hastalık tanısı konmuş olan
- Gebe ya da emziren kadınlar
- Servikal displazi ya da neoplazmı olan
- Bakır alerjisi ve Wilson hastalığı olanlar
- Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü olan
- Cinsel eşi birden fazla olan
- Tanı konulmamış vajinal kanaması olan
- Bir ya da birden fazla RİA düşmesi öyküsü olan
- Over meme dahil jinekolojik kanser öyküsü olan
- Muayene öncesinde son 3 gün içerisinde vajinal duş uygulayan
- Muayene öncesinde son 3 gün içerisinde vajinal lubrikan kullanan
- Muayene öncesinde son 2 gün içinde koital aktivite öyküsü olan kadınlar.

3.3. Rahim İçi Araçlar

LNG-RİA, içinde 52 mg LNG bulduran ve LNG salınımını kontrolünü sağlayan membrana sahip silindir içeren, T biçimli bir RİA'dır (Mirena® 52 mg Intra-uterine

delivery system; Bayer[®], İrlanda). Başlangıçta; her 24 saatte 20 µg LNG salınan sistem, 5 yılın sonunda 24 saatte 11 µg LNG salmaktadır (160).

T-Cu380A, polietilen yapıda olup, iki boyunluk üzerindeki 35'er mm² alanlara ek olarak bakır telinde 310 mm² olmak üzere toplam 380 mm² bakır yüzey alanı oluşturulacak biçimde tasarlanmış T biçimli bir RİA'dır (161) (Optima[®] TCu380A Rahim içi araç, Kalimed[®], Türkiye).

3.4. LABORATUAR ANALİZLERİ

3.4.1. Sitolojik Değerlendirme

Kliniğimizde, sürüntü fırçası (Medbar[®], Medbar Tıbbi Malzemeler Ltd. Şti., İzmir, Türkiye) ile siklusun 10 ila 20. günleri arasında alınan materyal ince bir şekilde lama yayılmaktadır. Materyal yayılır yayılmaz eşit miktarlarda % 95'lik etil alkol ile hemen fikse edilmekte ve 2-3 dakika kadar beklenmektedir. Patolog kendisine gelen preparatı Papanicolaou boyama yöntemi ile boyamakta ve ışık mikroskobu altında, x10 büyütmede değerlendirmektedir.

Hastanemizin Patoloji Kliniği'nde, sitolojik raporlamada Bethesda sistemi kullanılmaktadır. Bethesda sistemi, servikal veya vajinal sitolojik tanıların Pap sürüntü sonuçlarına dayanarak raporlanmasında kullanılan bir sistemdir.

Bethesda sistemine göre anormal sonuçlar;

- Atipik skuamöz hücreler (Atypical squamous cells)
 - Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (Atypical squamous cells of undetermined significance [ASC-US])
 - Atipik skuamöz hücreler- HSIL'ı dışlayamayan (Atypical squamous cells – cannot exclude HSIL [ASC-H])
 - Düşük dereceli intraepitelyal lezyon (Low grade squamous intraepithelial lesion [LGSIL or LSIL])
 - Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (High grade squamous intraepithelial lesion [HGSIL or HSIL])
 - Skuamöz hücreli karsinoma (Squamous cell carcinoma)
 - Atipik glandüler hücreler başka türlü sınıflamayan (Atypical Glandular Cells not otherwise specified [AGC-NOS])
 - Atipik glandüler hücreler, adenokarsinoma *in situ* (AIS) veya kanser (Atypical Glandular Cells, suspicious for AIS or cancer [AGC-neoplastic])
 - Adenokarsinoma *in situ*
- biçiminde sınıflandırılır (162).

3.4.2. Vajinal Maturasyon İndeksi (VMI)

VMI, servikal sürüntünün mikroskopik incelemede randomize olarak seçilen hücrelerin parabazal, süperfisiyal ve intermediate hücre oranlarına dayanarak hesaplanır. Işık mikroskopunda (Nikon®, Eclipse, Nikon Instruments Inc., USA), x10 büyütmede, 300 skuamöz hücrede parabazal, intermediate ve süperfisiyal hücreler sayıldı; yüzdelik oranları hesaplandı.

VMI;

$VMI = \frac{1}{2} \times (\text{intermediate hücre yüzdesi}) + \text{süperfisiyal hücre yüzdesi}$

formülü ile hesaplandı (11).

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 11.5 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma), değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro Wilks Testi* ile değerlendirildi. İki grubun sürekli değişkenleri karşılaştırılırken *Mann-Whitney U Testi* kullanıldı. Grupların iki zaman noktasındaki sürekli değişkenleri karşılaştırılırken *Wilcoxon Signed Rank Test* kullanıldı. Kategorik değişkenlerle ilgili karşılaştırmalarda; *Pearson Ki-kare Testi*, *Yates' Ki-kare Testi* ve *Fisher's Exact Test* kullanıldı. Bir grubun kategorik değişkenlerin iki zaman noktasındaki sıklıkları ile ilgili karşılaştırmalarda *McNemar Testi* kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ilişkilerinin değerlendirildiği analizlerde *Spearman Korelasyon Testi* kullanıldı.

$p < 0.050$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların yaş ($p= 0.309$) ve abortus ($p= 0.787$)değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. LNG-RİA grubunun gravida ($p= 0.049$), parite ($p= 0.006$) ve yaşayan ($p= 0.006$) değerleri T-Cu380A grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların yaş ve jinekolojik öykü özellikleri.

	GRUPLAR										p
	T-Cu380A (n= 31)					LNG-RİA (n= 33)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
Yaş (yıl)	35.19	5.02	36	25	43	36.39	4.28	36	27	43	0.309*
Gravida	2.68	1.42	2	1	8	3.03	1.05	3	1	6	0.049**
Parite	2.03	0.75	2	1	5	2.45	0.71	2	1	4	0.006**
Abortus	0.65	1.23	0	0	6	0.55	0.75	0	0	3	0.787**
Yaşayan	2	0.63	2	1	4	2.42	0.66	2	1	4	0.006**

*Student t Testi

**Mann-Whitney U Testi

T-Cu380A, bakır içeren rahim içi araç

LNG-RİA, levonorgestrel içeren rahim içi araç

T-Cu380A ile LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p= 0.943$) (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA kullanım süreleri.

	GRUPLAR										p
	T-Cu380A (n= 31)					LNG-RİA (n= 33)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
RİA kullanım süresi (yıl)	2.42	1.78	2	1	11	2.21	0.96	2	1	4	0.943

Mann-Whitney U Testi

T-Cu380A, bakır içeren rahim içi araç

LNG-RİA, levonorgestrel içeren rahim içi araç

İki grubun RİA kullanımı öncesi süperfisiyal ($p= 0.438$) ve intermediate ($p= 0.135$) hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. RİA kullanımı öncesinde; LNG-RİA grubunun parabazal hücre oranları, T-Cu380A grubunun oranlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p= 0.007$). İki grubun VMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p= 0.724$) (**Tablo 4.3**).

RİA kullanımı sırasında; LNG-RİA grubunun süperfisiyal hücre oranları, T-Cu380A grubunun oranlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p< 0.001$). Buna karşın; LNG-RİA grubunun intermediate ($p<0.001$) hücre oranları, T-Cu380A grubunun oranlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. LNG-RİA grubunun VMI değerleri, T-Cu380A grubunun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$). İki grubun parabazal hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p= 0.070$)(**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA öncesi ve RİA kullanırken sürüntü hücre profilleri ve maturasyon indeksi (VMI).

Hücre yüzdesi	GRUPLAR										p*	
	T-Cu380A (n= 31)					LNG-RİA (n= 33)						
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks		
Süperfisiyal	Önce	60.97	30.62	70	5	100	66.36	27.99	75	0	95	0.438
	Kullanırken	77.58	19.40	80	20	100	45.12	30.92	50	5	90	<0.001
p**		0.006				0.001						
İntermediate	Önce	37.10	30.95	20	0	90	25.15	21.16	20	5	80	0.135
	Kullanırken	19.52	18.55	15	0	80	45.91	30.93	40	10	95	<0.001
p**		0.003				0.003						
Parabazal	Önce	2.26	4.05	0	0	15	9.39	16.67	5	0	90	0.007
	Kullanırken	2.90	4.43	0	0	15	7.50	10.63	5	0	40	0.070
p**		0.656				0.544						
VMI	Önce	79.52	15.38	85	50	100	78.94	20.47	85	5	97.50	0.724
	Kullanırken	87.34	10.59	90	60	100	68.08	18.43	70	30	95	<0.001
p**		0.009				0.003						

Mann-Whitney U Testi

VMI, vajinal maturasyon indeksi

T-Cu380A, bakır içeren rahim içi araç

LNG-RİA, levonorgestrel içeren rahim içi araç

p*, RİA öncesi ve RİA kullanırken iki gruptaki parametrelerin karşılaştırılmasına ait anlamlılık değerlerini göstermektedir.

p**, grup içinde RİA öncesi ile RİA kullanırken saptanan değerlerin karşılaştırılmasına ait anlamlılık değerlerini göstermektedir.

T-Cu380A grubunun RİA kullanımı sırasındaki süperfisiyal hücre oranları, RİA kullanımı öncesindeki süperfisiyal hücre oranlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p= 0.006$). T-Cu380A grubunun RİA kullanımı sırasındaki intermediate hücre oranları, RİA kullanımı öncesindeki intermediate hücre oranlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p= 0.003$). LNG-RİA grubunun RİA kullanımı sırasındaki süperfisiyal hücre oranları, RİA kullanımı öncesindeki süperfisiyal hücre oranlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p= 0.001$). LNG-RİA grubunun RİA kullanımı sırasındaki intermediate hücre oranları, RİA kullanımı öncesindeki intermediate hücre oranlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p= 0.003$). T-Cu380A ($p= 0.656$) ve LNG-RİA ($p= 0.544$) gruplarının parabazal hücre oranlarında zamanla gözlenen değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. T-Cu380A grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p= 0.009$); LNG-RİA grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p= 0.003$) (*Wilcoxon Signed Rank Test*) (**Tablo 4.3**).

RİA kullanımı öncesinde; LNG-RİA grubunun endometrial kalınlık değeri, T-Cu380A grubunun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.033$). RİA kullanımı sırasında; LNG-RİA grubunun endometrial kalınlık değeri, T-Cu380A grubunun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.024$) (**Tablo 4.4** ve **Şekil 4.1**).

Tablo 4.4. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA öncesi ve RİA kullanırken USG ile ölçülen endometrial kalınlık değerleri.

	GRUPLAR										p
	T-Cu380A (n= 31)					LNG-RİA (n= 33)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
RİA öncesi endometrial kalınlık (mm)	7.97	2.65	7.70	4.00	13.50	9.28	2.13	9.00	5.80	14.00	0.033*
RİA kullanırken endometrial kalınlık (mm)	7.53	2.10	7.00	4.00	13.40	6.38	2.10	6.00	3.00	11.00	0.024**

*Student t Testi

**Mann-Whitney U Testi

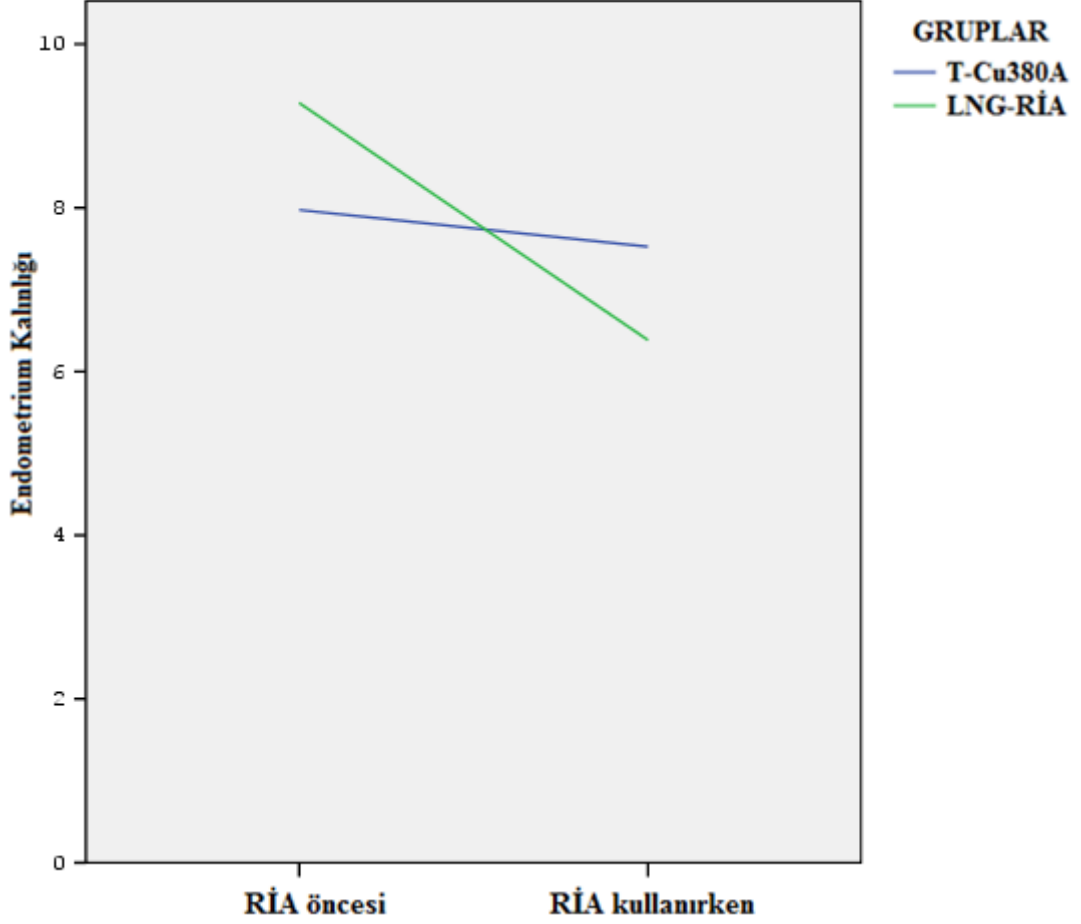
T-Cu380A, bakır içeren rahim içi araç

LNG-RİA, levonorgestrel içeren rahim içi araç

T-Cu380A grubunun endometrial kalınlık değerlerinde zamanla gözlenen değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.717$). LNG-RİA grubunun RİA kullanımı sırasındaki endometrial kalınlık değerleri, RİA kullanımı öncesindeki endometrial kalınlık değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$) (*Wilcoxon Signed Rank Test*) (**Tablo 4.4** ve **Şekil 4.1**).

RİA kullanımı sırasında (en az bir yıl boyunca kullanım); T-Cu380A grubunda normal sınırlarda menstruel kanaması olan 24 (% 77.4), hipomenoresi olan 1 (% 3.2), metrorajisi olan 2 (% 6.5), menorajisi olan 2 (% 6.5), menometrorajisi olan 1 (% 3.2) ve amenoresi olan 1 (% 3.2) kadın vardı. LNG-RİA grubunda normal sınırlarda

menstruel kanaması olan 16 (% 48.5), hipomenoresi olan 8 (% 24.2), metrorajisi olan 4 (% 12.1), menorajisi olan 1 (% 3), intermenstruel kanaması olan 4 (% 12.1) kadın vardı.



Şekil 4.1. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA öncesi ve RİA kullanırken USG ile ölçülen endometrial kalınlık değerlerine ait çizgi grafik.

İki grubun RİA öncesi inflamatuvar bulgu sıklıkları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.327$, *Pearson Ki-kare Testi*). İki grubun RİA kullanımı sırasındaki inflamatuvar bulgu sıklıkları farklıydı ($p=0.023$, *Pearson Ki-kare Testi*). İki grubun RİA kullanımı öncesinde inflamatuvar bulgu varlığı (hafif veya şiddetli) açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değildi ($p=0.493$, *Fisher's Exact Test*). RİA kullanımı sırasında; T-Cu380A grubunda inflamatuvar bulgu sıklığı LNG-RİA grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.008$, *Fisher's Exact Test*). İki grubun RİA kullanımı öncesinde ve sırasındaki İRHD (sırasıyla $p=0.614$ ve $p=0.709$), skuamöz metaplazi (sırasıyla $p=1.000$ ve $p=0.667$) ve ASC-US (RİA öncesi ASC-US yok; RİA kullanımı sırasında $p=0.484$) sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA öncesi ve kullanımı sırasındaki inflamatuvar bulgu ve RİA kullanımı sırasındaki İRHD, skuamöz metaplazi ve ASC-US sıklıkları.

		GRUPLAR				p
		T-Cu380A (n= 31)		LNG-RİA (n= 33)		
		n	%	n	%	
RİA öncesi inflamatuvar bulgu	Hafif	20	64.5	22	66.7	0.327*
	Şiddetli	11	35.5	9	27.3	
	Normal	0	0	2	6.1	
RİA kullanırken inflamatuvar bulgu	Hafif	11	35.5	19	57.6	0.023*
	Şiddetli	12	38.7	13	39.4	
	Normal	8	25.8	1	3	
RİA öncesi İRHD	Var	1	3.2	3	6.3	0.614**
	Yok	30	96.8	30	93.8	
RİA kullanırken İRHD	Var	3	9.7	5	15.1	0.709**
	Yok	28	90.3	28	84.9	
RİA öncesi skuamöz metaplazi	Var	0	0	1	3	1.000**
	Yok	31	100	32	97	
RİA kullanırken skuamöz metaplazi	Var	3	9.7	2	6.1	0.667**
	Yok	28	90.3	31	93.9	
RİA kullanırken ASC-US	Var	1	3.2	0	0	0.484**
	Yok	30	96.8	33	100	

*Pearson Ki-kare Testi

**Fisher's Exact Test

T-Cu380A, bakır içeren rahim içi araç

LNG-RİA, levonorgestrel içeren rahim içi araç

İRHD, inflamatuvar reaktif hücreseel değişiklikler

ASC-US, önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler

5. TARTIŞMA

RİA'nın endometriyal ve endoservikal yüzey epiteli üzerindeki doğrudan etkilerinin, RİA kullanımının çoğu klinikopatolojik sonucunu açıklayabileceği düşünülmektedir (27).

T-Cu380A ile LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA kullanım süreleri benzerdi. RİA kullanımı öncesi; iki grubun süperfisiyal, intermediate hücre oranları ve VMIdeğerleri benzerdi. RİA kullanımı öncesinde; LNG-RİA grubunun parabazal hücre oranları, T-Cu380A grubunun oranlarından anlamlı düzeyde yüksekti. RİA kullanımı sırasında; LNG-RİA grubunun süperfisiyal hücre oranları, T-Cu380A grubunun oranlarından anlamlı düzeyde düşüktü. RİA kullanımı sırasında; LNG-RİA grubunun intermediate ve parabazal hücre oranları, T-Cu380A grubunun oranlarından anlamlı düzeyde yüksekti. LNG-RİA grubunun VMI değerleri, T-Cu380A grubunun değerlerinden anlamlı düzeyde düşüktü.

T-Cu380A grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre yüksekti. LNG-RİA grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre düşüktü.

T-Cu380A grubunun RİA kullanımı sırasındaki süperfisiyal hücre oranları, RİA kullanımı öncesindeki süperfisiyal hücre oranlarından anlamlı düzeyde yüksekti. T-Cu380A grubunun RİA kullanımı sırasındaki intermediate hücre oranları, RİA kullanımı öncesindeki intermediate hücre oranlarından anlamlı düzeyde düşüktü. LNG-RİA grubunun RİA kullanımı sırasındaki süperfisiyal hücre oranları, RİA kullanımı öncesindeki süperfisiyal hücre oranlarından anlamlı düzeyde düşüktü. LNG-RİA grubunun RİA kullanımı sırasındaki intermediate hücre oranları, RİA kullanımı öncesindeki intermediate hücre oranlarından anlamlı düzeyde yüksekti. T-Cu380A ve LNG-RİA gruplarının parabazal hücre oranlarında zamanla gözlenen değişim açısından anlamlı düzeyde fark yoktu.

T-Cu380A grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre anlamlı düzeyde yüksek; LNG-RİA grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

RİA kullanımı öncesinde; LNG-RİA grubunun endometrial kalınlık değeri, T-Cu380A grubunun değerlerinden anlamlı düzeyde yüksekti. RİA kullanımı sırasında; LNG-RİA grubunun endometrial kalınlık değeri, T-Cu380A grubunun değerlerinden anlamlı düzeyde düşüktü.

İki grup RİA kullanımı öncesinde inflamatuvar bulgu varlığı açısından benzerdi. RİA kullanımı sırasında; T-Cu380A grubunda inflamatuvar bulgu sıklığı LNG-RİA grubundan anlamlı düzeyde düşüktü. İki grubun RİA kullanımı öncesinde ve sırasındaki İRHD, skuamöz metaplazi ve ASC-US sıklıkları benzerdi.

Hormonal sitoloji, hormonların vajinal epitelde neden olduğu stimülasyonu değerlendirmek amacıyla kullanılabilen basit ve hızlı bir yöntemdir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda vajinal epiteldeki atrofi, parabazal hücrelerin baskınlığıyla karakterizedir. Hormon tedavisi, hastanın hormonal durumunu yeniden düzenlemekte ve vajinal epitel hücre tablosunda değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişiklik, değerlendirme indeksleri ile analiz edilebilmektedir. Frost 1962 yılında, skuamöz epitelde; parabazal, intermediate, süperfisiyal hücrelerin yüzde ilişkilerini saptamak amacıyla "maturasyon indeksi" kavramını geliştirmiştir. Meisels 1972 yılında, yüzde değerlerini kullanarak maturasyon değeri kavramını geliştirmiştir. Vajinal maturasyon değerleri 0'dan (sadece parabazal hücreler vardır [atrofik örnekler]) 100'e (sadece süperfisiyal hücreler vardır [matür örnekler]) kadar değişkenlik göstermektedir (10).

VMI değeri,

$VMI = \frac{1}{2} \times (\text{intermediate hücre yüzdesi}) + \text{süperfisyel hücre yüzdesi}$

formülüyle hesaplanır (11). VMI bir bütün olarak hormonal çevrenin ve hormonlara vajinal yanıtın objektif ve nicel olarak değerlendirilmesini sağlar (11-13). Serum hormon ölçümlerinin tersine siklik varyasyonları da dikkate alarak bir zaman noktasında değerlendirme yapmamızı ve herhangi bir zamanda vajina üzerindeki çoklu hormon etkisinin belirlenebilmesini sağlar (163). VMI vajinal atrofinin objektif bir göstergesidir ve hasta tarafından bildirilen vajinal kuruluştan daha değerli ve kesin bir bulgudur (164).

Captain ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmada, postmenopozal hastalardaki skuamöz maturasyon paterninin tipik olarak parabazal hücreler (% 75-99) veya parabazal hücrelerle birlikte intermediate hücreler (%25-50) baskın olacak biçimde atrofiyle uyumlu olduğu bildirilmiştir (15).

Captain ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmada, postmenopozal hastaların maturasyon paterninin medroksiprogesteron asetat veya LNG + etinilestradiol kullananlardan belirgin bir biçimde farklı olduğu bulunmuştur. Medroksiprogesteron asetat veya LNG + etinilestradiol kullanan hastaların çoğunda, intermediate hücrelerin (%75-99) veya intermediate hücrelerle birlikte süperfisiyal hücrelerin (%25-50) baskın olduğu gösterilmiştir. Bu iki ajanı kullanan olguların sürüntülerinin çoğunun maturasyon paternleri atrofi lehine değerlendirilmemiştir (15). Medroksiprogesteron asetat kullanım süresi ile skuamöz maturasyon arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada daha uzun medroksiprogesteron asetat kullanımı olan hastalarda maturasyon paterninde sola kayma (daha atrofik) olmadığı gösterilmiştir (15).

Davidson ve Wu (1997), medroksiprogesteron asetat ve LNG kullananların büyük bölümünde intermediate hücre paterni baskın olmak üzere sınırlı maturasyon olduğunu bildirmiştir. Olguların bir kısmında ise süperfisiyal hücre baskınlığı

saptanmıştır (16). Çeşitli çalışmalar medroksiprogesteron asetat kullanan kadınlarda, gebelerde veya doğum sonrası dönemde atrofik patern gözlendiğini bildirmişlerdir (17-19). Valente ve ark. (1998), medroksiprogesteron asetat kullanan olguların servikal sürüntü maturasyon değerlerinin kullanmayanlardan daha düşük olduğunu bulmuştur (18). Hild-Petito ve ark. (1998) tarafından yapılan bir çalışmada, medroksiprogesteron asetat veya LNG verilen rhesus maymunlarında vajinal epitel kalınlığında, epitel hücre tabakalarının sayısında ve keratinize epitel hücrelerin sayısında tedavi öncesine göre anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Bu etkiler, progesterin ajanı kesildikten sonra geri dönmüştür (165). Lio ve arkadaşları (1967), oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda intermediate ve süperfisiyal hücrelerin kontraseptif ilaç kullanmayanlara göre baskın olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, süperfisiyal hücre sayısının oral kontraseptif kullananlarda kullanmayanlardan daha düşük olduğu bulunmuştur (20). Litaretüre dayanarak, oral veya enjektabl kontraseptif ajanların servikal sürüntülerdeki skuamöz maturasyon paternlerinin benzer olduğu ve hormon kullanmayanlarla karşılaştırıldığında sola kayma (atrofi lehine) gözlendiği söylenebilir(15).

Hormon tedavisinin ürogenital dokuların beslenmesi ve atrofinin tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (166, 167). Östrojen yoksunluğu, ürogenital yol gibi çok sayıda hedef dokuyu etkiler; vajinal ve vulvar atrofiye neden olur (21, 22). Bu değişiklikler, pelvik tabandaki anatomik yapılarda östrojen reseptörlerinin varlığıyla açıklanabilir (168, 169). Hipoöstrojenemiye bağlı atrofi, vajinal epitelde iyi bir biçimde gözlenir. Hipoöstrojenemi'de, vajinal mukoza incilir ve kurur. Bu durum, vajinal yanma, kuruluk, ağrı ve inflamasyona neden olur. Östrojen; üretral, vajinal mukoza, kas dokusu, bağ dokusu ve vaskülarizasyon üzerine etkide bulunur. Östrojen uygulamasının vajinal atrofinin belirtilerinin yatıştırılmasının güvenli ve etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (22, 166).

Çeşitli çalışmalarda, östrojenin vajinal maturasyon üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Östrustaki hayvanlardan elde edilen vajinal lavajlardaki süperfisiyal hücrelerin oranı genellikle %90 veya daha yüksektir. Evcil köpeklerde

de yukarıda sözü edilenlere benzer bulgular elde edilmiştir (23). Marx ve ark. (2004), oral sentetik konjüge östrojen kullanımı ile plaseboyu karşılaştırmış ve oral östrojen grubunda vajinal süperfisiyal hücre oranlarında belirgin artış(%2.1 den %15.9) ve vajinal parabazal hücre oranlarında anlamlı azalma (%23 den %2.3) olmuştur(24). Utian ve ark. (2001), 2673 kadını dört gruba ayırmış, bu gruplara üç farklı konjuge at östrojeni veya plasebo uygulamıştır. En düşük dozda (0.300 mg) konjuge at östrojeni uygulanan grupta vajinal süperfisiyal hücre sayısında plaseboya göre anlamlı artış olduğu ancak, bu değişimin 0.625 mg konjüge at östrojeni uygulanan grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur (12).

Gupta ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan,düşük doz östrojen tedavisi uygulanan 20 kadının dahil edildiği bir çalışmada, "transdermal patch" (14 µg) ve "vaginal ring" (7.5 µg) rejimleri ile vajinal parabazal hücre yüzdesinde 12. haftada anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir, ancak iki grupta da süperfisiyal hücre oranında artış bulunmuş olmasına karşın, bu artışın sadece "transdermal patch" grubunda anlamlı olduğu saptanmıştır (25).

Atrofik vajinanın sitolojisinde, mikroskopik düzeyde süperfisiyal hücre oranlarında azalma veya süperfisiyal hücre olmaması ve intermediate ve/veya parabazal hücre oranlarında artış gözlenir (14).

VMI formülünde parabazal hücre oranları yer almamakla birlikte, parabazal hücre oranlarındaki artışın diğer hücre oranlarındaki azalma ile kendini gösterdiği dikkate alındığında, VMI değerinin üç hücre tipinin oranından da etkilendiği söylenebilir. Yukarıda sözü edilen, hormon tedavilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, vajinal atrofiye neden olabilecek ajanlar ve durumlardaki hücre oranları ile ilgili bulgular çelişkili görünmektedir. Bizim çalışmamızda da, tek tek hücre oranları (süperfisiyal, intermediate ve parabazal hücre oranında azalma) üzerinden vajinal atrofi ile ilgili saptama yapmak çelişkili sonuçlara götürmektedir. Bu nedenle, daha net bir bulgu olarak VMI'nın vajinal atrofiyi değerlendirmek amacıyla kullanılması daha akla uygun görünmektedir. Bizim çalışmamızda, LNG içeren RIA kullanan olgulardaki

VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre azalma gösterdi. Bu durum, LNG içeren RİA kullanan olgularda vajinal atrofiye ilerleme olduğu biçiminde yorumlanabilir.

Atrofik vajina epitelinin inflamasyona yatkın olduğu bildirilmiştir (170). Genel olarak atrofik vajinit, endojen östrojen üretimi ve/veya etkisindeki azalma nedeniyle vajinal duvarda incelme ve inflamasyona işaret etmektedir (171).

Çeşitli çalışmalarda, RİA'nın servikal sitopatolojide değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (3, 28, 34). Fındık ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, RİA kullanan 730 kadın değerlendirilmiş ve bu kadınların % 71.6'sında özgül olmayan inflamasyon saptanmıştır (26). Agarwal ve arkadaşları (2004) tarafından yapılan, büyük çoğunluğu 3 yıldan daha kısa süre boyunca ve çoğunluğu bakırlı RİA kullanan kadınların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, çalışma grubunda inflamatuvar sürüntü insidansında istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış (% 63'e, % 56) gözlenmiştir (2). Pillay ve arkadaşları (1994) tarafından yapılan çalışmada, olguların % 80'inde inflamasyon lehine bulgular olarak değerlendirilebilecek lökositoz, % 42'sinde artmış histiyosit sayısı, % 70'inde benign reaktif/proliferatif değişiklikler gözlenmiştir (27). Ashwani ve arkadaşları (1988), inflamatuvar sürüntü insidansını Cu-T takılmasını takiben 6. haftada % 57 ve 6. ayda % 72.6 olarak bildirmiştir (28). Fahmy ve arkadaşları da (1990), bakırlı RİA kullanan kadınlarda, inflamatuvar sürüntü oranında kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğunu saptamışlardır (29). Bizim çalışmamızda, bakırlı RİA kullanımı öncesinde hafif ve şiddetli inflamasyon saptanan kadın oranları sırasıyla % 64.5 ve % 34.5; bakırlı RİA kullanımı sırasında sırasıyla % 35.5 ve % 38.7 idi. Çalışmamızda, bakırlı RİA kullananlarda inflamatuvar sürüntü oranında anlamlı azalma olduğu gözlendi. Bu durum önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu görünmemektedir. Burada, bu gruptaki kadınlarda başlangıçta yüksek olan inflamasyon bulgusunun zamanla normal sınırlara gerileyebileceği ve bakırlı RİA kullanımı ile ilişkisiz olabileceği akılda tutulmalıdır. LNG içeren RİA kullanımı öncesinde hafif ve şiddetli inflamasyon saptanan kadın oranları sırasıyla % 66.7 ve % 27.3'tü; LNG içeren RİA kullanımı sırasında sırasıyla % 57.6 ve % 39.4 idi. Bizim çalışmamızda, RİA

kullanımı sırasında her iki grupta da saptanan inflamatuvar bulgu sıklıkları, önceki çalışmaların sonuçlarına benzerdi. Çalışmamızın iki grubundaki olguların inflamatuvar sürüntü sıklıklarının RİA kullanımı öncesinde de görece yüksek olduğu söylenebilir. Barış ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, en az 6 ay boyunca RİA kullanan ve RİA kullanmayan kadınların serviks sürüntülerindeki inflamasyon derecelendirmesi -çalışmamızdakine benzer biçimde- 1, 2 veya 3 (+) olarak derecelendirilmiştir. Bu çalışmada, RİA kullananlarda 1 (+) inflamasyon saptanan kadın oranı % 28.3, 2 veya 3 (+) inflamasyon saptanan kadın oranı % 66.3; RİA kullanmayan kadınlarda 1 (+) inflamasyon saptanan kadın oranı % 57.3, 2 veya 3 (+) inflamasyon saptanan kadın oranı % 20 olarak bulunmuştur (172). Yukarıda sözü edilen son çalışmada RİA kullanmayan kadınlarda % 77.3 olarak bildirilen inflamasyon oranınının, çalışmamızda iki grubun RİA kullanımı öncesi inflamasyon oranları ile benzer olduğu söylenebilir. T-Cu380A grubunda, RİA kullanımı sırasında hafif inflamasyon saptanan olgu sayısında RİA kullanımı öncesine göre azalma gözlemlendi. Ayrıca, LNG-RİA grubunda, RİA kullanımı sırasında şiddetli inflamasyon saptanan olgu sayısının yaklaşık % 15 kadar arttığı görüldü. Ancak, örneklem boyutumuzun sınırlılığı ve grupların başlangıçta yüksek olan inflamasyon sıklıkları nedeniyle bu bulgularımız genellenemeyeceği söylenebilir.

Misra ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, kontrasepsiyon amacıyla LNG içeren cilt altı implant kullanan kadınların % 22.6'sında implant yerleştirilmeden önce inflamasyon saptanmıştır. İmplant yerleştirilmeden önce inflamasyon saptanan olgu sayısında 5 yıllık izlem boyunca belirgin düzeyde artış olduğu bildirilmiştir. LNG içeren cilt altı implant uygulaması öncesinde inflamasyonu olan olguların küçük bir kısmında inflamasyon gerilemiş, fakat implant kullanımı sırasındaki inflamasyonu devam eden olguların oranı yüksek kalmıştır (30).

Genel olarak RIA varlığı ile skuamöz atipi gelişiminin ilişkisiz olduğu kabul edilmekle birlikte (27, 115, 173), epitelyal atipiler, özellikle RİA kullanımına ilişkin bilgi sahibi olunmadığında, bir sürüntüde neoplastik lezyonları taklit edebilen

değişiklikler olarak ortaya çıkmaktadır. Endoservikal ve endometriyal hücreler, RİA kullanımı ile ilişkili irritasyona bağlı olarak, morfolojik değişiklikler gösterebilir. Bu hücreler, bir *karsinom-in-situ*'dan dökülen hücrelere benzeyebilir(3, 28, 34).

Kobayashi ve ark. (1984), RİA kullanıcılarının rahim sıvısında atipik glandüler hücre kümelerinin nükleer DNA değerlerini ölçerek endometriyal dokunun reaktif proliferasyonunu gösteren bir poliploid patern gösterdiğini saptamışlardır (156). Castellsague ve arkadaşları (2011) RİA kullanımı ile serviks kanseri riski arasında güçlü ve kesin negatif bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (174). Ek olarak, çeşitli çalışmalarda RIA'nın endometriyal kanser riskini de azalttığı gösterilmiştir (175-177). Bu durum, RİA'nın genital sistemde sürekli bir inflamatuvar reaksiyona neden olarak lokal mukoza immünitesini değiştirmesi ile açıklanmaktadır (178). Melamed ve arkadaşları (1973), OKS kullanan kadınlara göre daha düşük oranda olmakla birlikte, diyafram veya RIA kullanan kadınlarda da in situ karsinom ve displazi sıklığının arttığını bildirmişlerdir (154). Pillay ve arkadaşları (1994) tarafından yapılan, 1-8 yıl boyunca RİA kullanan 350 kadının serviko-vajinal sürüntüsünün değerlendirildiği bir çalışmada, olguların % 4'ünde skuamöz displazi (servikal intra-epitelyal displazi; hafif, orta veya şiddetli) saptanmıştır. Bu çalışmada, sürüntüde orta ve şiddetli displazi saptanan olguların çoğunun kolposkopi sonuçlarının sürüntü bulguları ile uyumlu olduğu, sürüntüde şiddetli displazisi olan kadınların serviks biyopsisinde servikal intra-epitelyal neoplazi (CIN) III lezyon saptandığı bildirilmiştir (27). Barış ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, servikal displazi gelişimi açısından RIA kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Ancak ASC-US gelişimi açısından RIA varlığı anlamlı bir etken olarak bildirilmiştir (172). Barış ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan, RİA kullanan 343 kadın değerlendirildiği diğer bir çalışmada, RİA kullanımının skuamöz veya glandüler lezyon sıklığı üzerine anlamlı etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Olguların % 4.4'ünde önemi ASC-US, % 0.9'unda ASC-H ve % 0.9'unda AGC gözlenmiştir. Olguların ikisinde uzun süreli olmak üzere RİA kullanan üç kadında HGSIL, bir kadında LGSIL saptanmıştır (31). Agarwal ve arkadaşları (2004) tarafından yapılan, büyük çoğunluğu 3 yıldan daha kısa süre boyunca ve çoğunluğu bakırlı RİA kullanan kadınların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada, 100

kadından ikisinde HGSIL (bu olgular uzun süreli RİA kullanımı olan kadınlardır) ve birinde LGSIL saptanmıştır (2). Genel popülasyonda LGSIL ve HGSIL insidansının sırasıyla % 1.6 ve % 0.5-0.8 olduğu bildirilmiştir (32). Fındık ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, RİA kullanan 730 kadının % 0.8'inde ASC-US saptanmıştır (26). Türkiye'de yapılan, genel toplumun değerlendirildiği bir çalışmada ASC-US oranı % 1.07 olarak bulunmuştur (179). Barış ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında, RİA kullanımı sonrasında ASC-US gözlenen kadınların oranı % 4.4 kadar yüksek bulunmuştur (31). Luthra ve ark. (1982) tarafından yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, bakırlı RİA kullanan ve en uzun 60 ay boyunca izlenen 2603 kadının sitoloji sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ilk sürüntülerdeki displastik lezyon oranı % 2.5 olarak bulunmuştur. Altmış ay; 1 yıllık 5 zaman dilimine bölündüğünde, yıllık displazi oranı sırasıyla % 4.2, % 1.6, % 3.8, % 0.9 ve % 3.0 olarak saptanmıştır. Başlangıç sürüntü sonuçları negatif veya inflamatuvar olarak değerlendirilen kadınlarda displazi oranı beş yıl içinde belirgin düzeyde değişmemiştir (34). Engineer ve arkadaşları (1981) tarafından yapılan, bakırlı RİA kullanan 198 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, 1-8 yıllık izlem sırasındaki sürüntülerde 16 hafif ve 2 orta şiddette (18 olgu % 9.1) displazi geliştiği saptanmıştır (33).

LNG içeren RİA kullanımının sitoloji üzerine etkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Misra ve arkadaşları (1995) tarafından yapılan çalışmada, RİA yerleştirilmesi sonrasında olguların % 4.9'unda displazi saptanmıştır. Olguların hiçbirinde yüksek dereceli lezyon veya malignite gözlenmemiştir (35).

Gupta ve arkadaşları (1978) tarafından yapılan bir çalışmada, sitolojik atipi görünümünün RİA çıkarıldıktan sonraki 1-13 ay içinde normale döndüğü gözlenmiştir (157). Engineer ve arkadaşları (1981) tarafından yapılan, bakırlı RİA kullanan 198 kadının değerlendirildiği çalışmada, 1-8 yıllık izlem sırasındaki sürüntülerde hafif veya orta şiddette displazi geliştiği gözlenen 18 hastanın 14'ünde lezyonların RİA kullanımının devam ettiği 6-12 ay içinde gerilediği, olgulardan sadece birinde lezyonun dirençli olduğu belirlenmiştir (33). Pillay ve arkadaşları

(1994) tarafından yapılan çalışmada, hafif şiddetteki displazinin altı ay sonraki tekrar-sürüntü değerlendirmesinde ortadan kalktığı bildirilmiştir (27). Misra ve arkadaşları (1995) tarafından yapılan çalışmada, LNG içeren RİA kullanımı öncesinde displazi gösteren sürüntü saptanan olguların RİA kullanımından sonraki 6 ay içinde bu lezyonlarının tamamının gerildiği, 1-5 yıl boyunca normal kaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, RİA yerleştirilmesi sonrasında olguların % 4.9'unda displazi saptanmış olup, bu olgularının tamamının sürüntü sonuçlarının izlem sırasında normal sınırlara gerilediği bulunmuştur (35). Çalışmamızda, bakırlı RİA kullanan gruptaki bir olgunun kontrol sürüntüsünde ASC-US saptanmış ve bu lezyon tedavi ile 6 ay içinde ortadan kalkmış ve RİA'nın çıkartılmasına gerek kalmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen olguların hiçbirinde LGSIL ve HGSIL gözlenmemiştir. Bu durum, önceki çalışmaların büyük örneklem boyutları dikkate alınarak örneklem boyutumuzun küçük olması ile ilişkilendirilmiştir. RİA ve özgül tiplerinin skuamöz displaziye neden olup olmadığının araştırılmasında daha büyük boyutlu örneklem oluşturulması önemlidir.

RİA'nın servikal epitelde neoplastik dönüşüme neden olduğu konusu tartışmalı olmasına karşın, genel olarak kabul edilen görüş, malign veya premalign servikal lezyonların gelişiminin tek başına RİA kullanımına atfedilemeyeceğidir. Atipi ile birlikte endometrial hiperplazi ve daha düşük oranda olmakla birlikte atipi olmaksızın endometriyal hiperplazi, adenokarsinoma ilerleyebilen öncül lezyonlardır (180). LNG içeren RİA'nın endometrial hiperplazide gerileme sağladığı bilinmektedir (181). LNG içeren RİA'nın endometrial hiperplaziyi geriletici etkisi esas olarak LNG içeren RİA yerleştirildikten sonraki bir yıl içinde gözlenmektedir (182). Ek olarak, RIA kullanımının endometriyal kanser riskini azalttığına dair kanıtlar vardır (175-177). Bir metaanalizde, RİA kullanımının, sürüntülerinde human papilloma virüs DNA'sı saptanmayan kadınlarda serviks skuamöz hücreli karsinomu, adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom için koruyucu olabildiği saptanmıştır. Bu sonuç, RİA tarafından tetiklenen hücrel immüniteye bağlanmıştır (174). Yukarıda sözü edilen çalışmalar, RİA ile serviks veya endometrium maligniteleri arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. Sözü edilen son çalışmada, RİA kullananların istenmeyen gebelikten korundukları dikkate

alındığında, bu olguların servikal kanser gelişiminde bilinen risk faktörlerine daha yüksek düzeyde maruz kaldıkları ve böylece servikal kanser gelişimine yatkınlığın artmış olması beklenen bir durumdur. Ancak, yukarıda sözü edilen metaanalizde (174), böyle bir risk faktörünün etkisi olabileceğine dair bulgu elde edilememiştir.

LNG içeren RİA'nın kontrasepsiyona katkı sağlayan özelliklerinden biri endometriyum üzerindeki lokal antiproliferatif etkisidir (36). İki ayrı çalışmada, LNG içeren RİA'nın endometriyumda mukozal incelmeye sağladığı gösterilmiştir (37, 38). Bizim çalışmamızda da, endometriyum kalınlığı LNG içeren RİA kullanımı sonrasında azalması, LNG içeren RİA'nın antiproliferatif etkisini doğrular niteliktedir. Ayrıca, sonuçlarımız bakır içeren RİA'nın antiproliferatif etkisi olmadığını gösterdi.

Endometrial kalınlıkların bazal değerlendirilmesinde LNG-RİA grubunun, T-Cu380A uygulanan gruptan daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgu, LNG-RİA'nın sadece kontrasepsiyon amacıyla değil, aynı zamanda endometrial hiperplazinin medikal tedavisi için de tercih edilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir.

Bakır içeren RİA ile LNG içeren RİA'nın menstrüel patern üzerine etkileri farklıdır. LNG içeren RİA, ağır menstrüel kanamada düzelmeye sağlamaktadır (96, 183). İki ayrı çalışmada, LNG içeren RİA uygulamasının menstrüel kanamayı azalttığı, fakat bakır içeren RİA'ların menstrüel kanamayı şiddetlendirdiği gösterilmiştir (184, 185). Kelekçi ve rak. (2012), LNG içeren RİA'nın menstrüel kanamanın azaltılması açısından bakır içeren RİA'dan üstün olduğunu saptamıştır (186). Bizim sonuçlarımız da, LNG içeren RİA uygulamasının kanama miktarını azalttığını gösterdi. Daha sağlıklı veri elde etmek amacıyla RİA kullanımı sırasında gelişen menstrüel kanama değişiminin daha objektif değerlendirilebilmesi için, poliklinikte kullandığımız gibi "pictorial bleeding index" benzeri, Türkiye için geçerlik/güvenirliği sağlanmış bir grafik formunun kullanılması gereklidir. Çalışmamızda, subjektif değerlendirme yapıldığından sonuçlarımızın dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sağlıklı kadında vajen pH değeri 3.5- 4.6 arasında değişkenlik göstermektedir(187, 188). Menstruel siklusun diğer zamanlarında vajinal pH, *Lactobacillus* metabolizmasının bir ürünü olan laktik aside atfedilmektedir. Böylece, Laktobasillerin asidik bir ortamsağlayarak diğer mikroorganizmaların gelişimlerini engelleyebileceği ileri sürülmektedir (9). *Lactobacillus* suşları; laktik asit dışında, H₂O₂ veya bakteriosid üreten diğer vajinal mikrobiyal ajanları modüle etmekte veya diğer mikrobiyal ajanlarla besinler veya bakteriyel adherens bölgeleri için yarışmaktadırlar (189-191).

Marx ve ark. (2004), oral östrojenin vajinal pH üzerine etkilerinin değerlendirmiş ve 16 haftalık oral sentetik konjüge östrojen tedavisi ile vajinal pH'nin azaldığını gözlemiştir (24). Gupta ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan, düşük doz östrojen tedavisi uygulanan 20 kadının dahil edildiği bir çalışmada, "transdermal patch" (14 µg) ve "vaginal ring"ın (7.5 µg) 6. ve 12. haftadaki vajinal pH'da anlamlı azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (25). Vajinada menstruel kan varken vajinal pH yükselir ve menstruel siklusun diğer zamanlarında vajinal pH normal sınırlarda kalır (192, 193). Östrojen maruziyetine bağlı olarak vajinal epitel hücrelerindeki glikojen konsantrasyonu artmaktadır. Laktik asidin vajinal ortamdaki miktarı, glikojenin laktik aside dönüşmesi yoluyla da artmaktadır (194).

Östrojen, vajinal ekosistemin *-Lactobacillus* baskın mikrobiyal ortam ve vajinal asiditenin- sürdürülmesinde anahtar bir rol oynar. Bu rol, vajinal enfeksiyonlara karşı korumada önemlidir (195). Poonia ve ark. (2006), Rhesus Macaque türü primatlarda, menstruel döngünün luteal evresinde (menstruel faz) vaginal epitelin folliküler evredekinden (östrojen fazı) daha ince olduğunu saptamıştır (196). Östrojen etkisi altındaki vajinal epitel kornifiye olur ve belli mikrobiyal flora üyelerini barındırır (197). Menstruel siklus boyunca *Lactobacillus* düzeyinde değişiklik olmadığı bildirilmekle birlikte (198), menses sırasında flora destabilizasyonu olduğuna dair kanıtlar vardır (193). Menstruel kanama örneklerinde çok sayıda ve düşük konsantrasyonda bakteri; 16-27. günler arasında az sayıda yüksek konsantrasyonda bakteri olduğu bulunmuştur (199).

Bizim sonuçlarımız, LNG içeren RİA kullanan kadınlarda VMI'nın azaldığını göstermiştir. Yukarıda sözü edilen çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde bu durum, LNG içeren RİA kullanan olgularda vajinal pH artışı ile vajinal enfeksiyon gelişimi olabileceğini düşündürülebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

T-Cu380A grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre yüksek; LNG-RİA grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre düşüktü.

Çalışmamızın sonuçları, LNG içeren RİA kullanımının endometriyum kalınlığını ve menstruel kanama miktarını azalttığını gösterdi.

İki grup RİA kullanımı öncesinde inflamatuvar bulgu varlığı açısından benzerdi. RİA kullanımı sırasında; T-Cu380A grubunda inflamatuvar bulgu sıklığı LNG-RİA grubundan anlamlı düzeyde düşüktü. İki grubun RİA kullanımı öncesinde ve sırasındaki İRHD, skuamöz metaplazi ve ASC-US sıklıkları benzerdi.

Çalışmamız, önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında örneklem boyutu en küçük olandır. Bu durum, sonuçlarımızın dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir. Ancak, genel olarak RİA'ların klinik etkileri ile ilgili bulgularımız literatürle paralellik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Gupta, PK (1982) *Intrauterine contraceptive devices: vaginal cytology, pathologic changes and clinical implications*. Acta Cytol. 26: 571-613.
2. Agarwal, K, Sharma, U, Acharya, V (2004) *Microbial and cytopathological study of intrauterine contraceptive device users*. Indian J Med Sci. 58: 394-9.
3. Speroff, L, Glass, RH, Kase, NG (1999) *The intrauterine device*. 6th ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Ferraz do Lago, R, Simoes, JA, Bahamondes, L, Camargo, RP, Perrotti, M, Monteiro, I (2003) *Follow-up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections*. Contraception. 68: 105-9.
5. Farley, TM, Rosenberg, MJ, Rowe, PJ, Chen, JH, Meirik, O (1992) *Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective*. Lancet. 339: 785-8.
6. Grimes, DA, Schulz, KF (2001) *Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion*. Cochrane Database Syst Rev, CD001327.
7. Nayar, M, Chandra, M, Chittraritha, K, Kumari Das, S, Rai Chowdhary, G (1985) *Incidence of actinomycetes infection in women using intrauterine contraceptive devices*. Acta Cytol. 29: 111-6.
8. Tosun, I, Aydin, F, Kaklikkaya, N, Yazici, Y (2003) *Frequency of bacterial vaginosis among women attending for intrauterine device insertion at an inner-city family planning clinic*. Eur J Contracept Reprod Health Care. 8: 135-8.

9. Boskey, ER, Telsch, KM, Whaley, KJ, Moench, TR, Cone, RA (1999) *Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification*. Infect Immun. 67: 5170-5.
10. Koss, LG. (2005) *Cytologic evaluation of menstrual disorders and hormonal abnormalities*, in *Koss's diagnostic cytology and its histophologic bases*, Lippincott, Williams, & Wilkins.: Philadelphia. p.: 227-40.
11. McEndree, B (1999) *Clinical application of the vaginal maturation index*. Nurse Pract. 24: 48, 51-2, 55-6.
12. Utian, WH, Shoupe, D, Bachmann, G, Pinkerton, JV, Pickar, JH (2001) *Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate*. Fertil Steril. 75: 1065-79.
13. Willhite, LA, O'Connell, MB (2001) *Urogenital atrophy: prevention and treatment*. Pharmacotherapy. 21: 464-80.
14. Tambouret, RH, Wilbur, DC (2003) *The many faces of atrophy in gynecologic cytology*. Clin Lab Med. 23: 659-79.
15. Kaptain, S, Bloom, LI, Weir, MM (2002) *Hormonal effects of Depo-Provera in cervical smears: a comparison with Triphasil and postmenopausal effects*. Cancer. 96: 74-82.
16. Davidson, D, Wu, T (1997) *Underestimation of cervical lesion severity in cytology specimens from patients receiving longterm antifertility treatment*. Acta Cytol. 41: 1566.
17. Fiorella, RM, Brafield, K, Dubey, S, McGuire, S, Poole, S, Kragel, PJ (1995) *Cervical cytology associated with medroxyprogesterone acetate contraception*. Acta Cytol. 39: 981.
18. Valente, PT, Schantz, HD, Trabal, JF (1998) *Cytologic changes in cervical smears associated with prolonged use of depot-medroxyprogesterone acetate*. Cancer. 84: 328-34.

19. Volk, EE, Jax, JM, Kuntzman, TJ (2000) *Cytologic findings in cervical smears in patients using intramuscular medroxyprogesterone acetate (Depo-provera) for contraception*. Diagn Cytopathol. 23: 161-4.
20. Liu, W, Koebel, L, Shipp, J, Prisby, H (1967) *Cytologic changes following the use of oral contraceptives*. Obstet Gynecol. 30: 228-32.
21. Castelo-Branco, C, Cancelo, MJ, Villero, J, Nohales, F, Julia, MD (2005) *Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis*. Maturitas. 52 Suppl 1: S46-52.
22. (2005) *Abstracts of the SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) 61st Annual Clinical Meeting, June 16-21, 2005, Quebec City, Canada*. J Obstet Gynaecol Can. 27: S14-63.
23. Olson, PN, Thrall, MA, Wykes, PM (1984) *Vaginal cytology. Part I. A useful tool for staging the canine estrous cycle*. Compend Cont Ed Pract Vet. 6: 288-298.
24. Marx, P, Schade, G, Wilbourn, S, Blank, S, Moyer, DL, Nett, R (2004) *Low-dose (0.3 mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing atrophic vaginitis*. Maturitas. 47: 47-54.
25. Gupta, P, Ozel, B, Stanczyk, FZ, Felix, JC, Mishell, DR, Jr. (2008) *The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status*. Menopause. 15: 94-7.
26. Fındık, BR, Güreşçi, S, Ünlüer, AN, Karakaya, J (2013) *Evaluation of nonneoplastic findings on vaginal smears with comparison of intrauterine devices and oral contraceptive pill effects*. Turk J Med Sci. 43: 299-303.
27. Pillay, B, Gregory, AR, Subbiah, M (1994) *Cytopathologic changes associated with intrauterine contraceptive devices. A review of cervico-vaginal smears in 350 women*. Med J Malaysia. 49: 74-7.
28. Ashwani, R, Bhale, R, Shobha, VS, Shroff, RR, Purandare, M (1988) *Cytology in CuT users*. Jour Obstet Gynae Ind. 38: 717-21.

29. Fahmy, K, Ismail, H, Sammour, M, el-Tawil, A, Ibrahim, M (1990) *Cervical pathology with intrauterine contraceptive devices--a cyto-colpopathological study*. Contraception. 41: 317-22.
30. Misra, JS, Tandon, P, Srivastava, A, Das, K, Chandrawati, Saxena, NC (2003) *Cervical cytological studies in women inserted with Norplant-I contraceptive*. Diagn Cytopathol. 29: 136-9.
31. Barış, İİ, Karakaya, YA (2013) *Effects of Contraception on Cervical Cytology: Data from Mardin City (Kontrasepsiyon Yöntemlerinin Servikal Sitoloji Üzerine Etkileri: Mardin Verileri)*. Turk Patoloji Derg. 29: 117-121.
32. Hatch, KD, Hacker, NF. (1996) *Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva*, in *Novak's gynecology*, BEREK, J. S., Editor, Williams&Wilkins: Baltimore. p.: 447-486.
33. Engineer, AD, Misra, JS, Tandon, P (1981) *Long-term cytologic studies of copper-IUD users*. Acta Cytol. 25: 550-6.
34. Luthra, UK, Mitra, AB, Prabhakar, AK, Agarwal, SS, Bhatnagar, P (1982) *Cytologic monitoring of women using copper-containing intrauterine devices: five-year follow-up study*. Acta Cytol. 26: 619-22.
35. Misra, JS, Engineer, AD, Tandon, P (1995) *Cervical cytology associated with levonorgestrel contraception*. Acta Cytol. 39: 45-9.
36. Xiao, BL, Zhou, LY, Zhang, XL, Jia, MC, Luukkainen, T, Allonen, H (1990) *Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device*. Contraception. 41: 353-62.
37. Silverberg, SG, Haukkamaa, M, Arko, H, Nilsson, CG, Luukkainen, T (1986) *Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices*. Int J Gynecol Pathol. 5: 235-41.
38. Andersson, K, Odland, V, Rybo, G (1994) *Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial*. Contraception. 49: 56-72.

39. Caliskan, E, Ozturk, N, Dilbaz, BO, Dilbaz, S (2003) *Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices*. Eur J Contracept Reprod Health Care. 8: 150-5.
40. International Institute, oPs (2000) *National Family Health Survey (NFHS II)1998-99*. 11.
41. Barnes, RC (1989) *Laboratory diagnosis of human chlamydial infections*. Clin Microbiol Rev. 2: 119-36.
42. Burnhill, MS (1989) *The rise and fall and rise of the IUD*. Am J Gynecol Health. 3: 6-10.
43. Thomsen, RJ (1980) [*The golden year of the silver ring: Ernst Grafenberg and his ring (author's transl)*]. Contracept Fertil Sex (Paris). 8: 365-8.
44. Halton, M, Dickinson, RL, Tietze, C (1948) *Contraception with an intrauterine silk coil*. Human Fertility. 13: 10-13.
45. Thiery, M (1997) *Pioneers of the intrauterine device*. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2: 15-23.
46. Ishihama, A (1959) *Clinical studies on intra-uterine rings, especially the state of contraception in Japan and the experiences in the use of intra-uterine rings*. Tokohama Med J. 10: 89.
47. Oppenheimer, W (1959) *Prevention of pregnancy by the Graefenberg ring method; a re-evaluation after 28 years' experience*. Am J Obstet Gynecol. 78: 446-54.
48. Booth, M, Beral, V, Guillebaud, J (1980) *Effect of age on pelvic inflammatory disease in nulliparous women using a copper 7 intrauterine contraceptive device*. Br Med J. 281: 114.
49. Brenner, PF, Mishell, DR, Jr. (1975) *Progesterone and estradiol patterns in women using an intrauterine contraceptive device*. Obstet Gynecol. 46: 456-9.

50. Buchman, MI (1970) *A study of the intrauterine contraceptive device with and without an extracervical appendage or tail*. Fertil Steril. 21: 348-55.
51. Tatum, HJ, Connell, EB (1986) *A decade of intrauterine contraception: 1976 to 1986*. Fertil Steril. 46: 173-92.
52. Lippes, J. (1985) in *Nonmedicated intrauterine devices: History, mechanism of action, and clinical effectiveness*, ZATUCHNI, G., DOLY, M. J., SCIARRA, J. J., Editors, Harper and Row Publishers: Philadelphia.
53. Segal, SJ, Alvarez-Sanchez, F, Adejuwon, CA, Brache de Mejia, V, Leon, P, Faundes, A (1985) *Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices*. Fertil Steril. 44: 214-8.
54. Mishell, DR, Jr., Bell, JH, Good, RG, Moyer, DL (1966) *The intrauterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity*. Am J Obstet Gynecol. 96: 119-26.
55. Hawk, HW (1969) *Some effects of intrauterine devices on reproductive function in the ewe*. Fertil Steril. 20: 1-13.
56. Parr, EL (1969) *Intrauterine foreign bodies: a toxic effect of leukocyte extracts on rat morulae in vitro*. Biol Reprod. 1: 1-10.
57. Mishell, DR, Jr., Moyer, DL (1969) *Association of pelvic inflammatory disease with the intrauterine device*. Clin Obstet Gynecol. 12: 179-97.
58. Moyer, DL, Mishell, DR, Jr. (1971) *Reactions of human endometrium to the intrauterine foreign body. II. Long term effects on the endometrial histology and cytology*. Am J Obstet Gynecol. 111: 66-80.
59. Tredway, DR, Umezaki, CU, Mishell, DR, Jr., Settlege, DS (1975) *Effect of intrauterine devices on sperm transport in the human being: preliminary report*. Am J Obstet Gynecol. 123: 734-5.
60. Morganstein, LL, Orgebin-Crist, MC, Clewe, THE (1971) *Observation of spermatozoa in the human uterus and oviduct in the chronic presence of IUD*. Am J Obstet Gynecol. 111.

61. Bastidas, JM, Cano, E, Mora, N (2000) *Copper corrosion-simulated uterine solutions*. *Contraception*. 61: 395-9.
62. Kaneshiro, B, Aeby, T (2010) *Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of the intrauterine Copper T-380A contraceptive device*. *Int J Womens Health*. 2: 211-20.
63. Ortiz, ME, Croxatto, HB (2007) *Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action*. *Contraception*. 75: S16-30.
64. Dean, G, Schwarz, EB. (2011) *Intrauterine contraceptives (IUCs)*, in *Contraceptive technology*, HATCHER, R. A., TRUSSELL, J., NELSON, A. L., CATES, W. J., KOWAL, D., POLICAR, M. S., Editors, Ardent Media: New York. p.: 147-191.
65. ESHRE Capri Workshop Group (2008) *Intrauterine devices and intrauterine systems*. *Hum Reprod Update*. 14: 197-208.
66. Natavio, MF, Taylor, D, Lewis, RA, Blumenthal, P, Felix, JC, Melamed, A, Gentschein, E, Stanczyk, FZ, Mishell, DR, Jr. (2013) *Temporal changes in cervical mucus after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system*. *Contraception*. 87: 426-31.
67. Lyus, R, Lohr, P, Prager, S (2010) *Use of the Mirena LNG-IUS and Paragard CuT380A intrauterine devices in nulliparous women*. *Contraception*. 81: 367-71.
68. Grimes, DA (2000) *Intrauterine device and upper-genital-tract infection*. *Lancet*. 356: 1013-9.
69. Hubacher, D, Lara-Ricalde, R, Taylor, DJ, Guerra-Infante, F, Guzman-Rodriguez, R (2001) *Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women*. *N Engl J Med*. 345: 561-7.
70. Hubacher, D, Reyes, V, Lillo, S, Zepeda, A, Chen, PL, Croxatto, H (2006) *Pain from copper intrauterine device insertion: randomized trial of prophylactic ibuprofen*. *Am J Obstet Gynecol*. 195: 1272-7.

71. Saav, I, Aronsson, A, Marions, L, Stephansson, O, Gemzell-Danielsson, K (2007) *Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial*. Hum Reprod. 22: 2647-52.
72. Allen, RH, Bartz, D, Grimes, DA, Hubacher, D, O'Brien, P (2009) *Interventions for pain with intrauterine device insertion*. Cochrane Database Syst Rev, CD007373.
73. Finer, LB, Henshaw, SK (2006) *Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001*. Perspect Sex Reprod Health. 38: 90-6.
74. Fleming, KL, Sokoloff, A, Raine, TR (2010) *Attitudes and beliefs about the intrauterine device among teenagers and young women*. Contraception. 82: 178-82.
75. Gamble, SB, Strauss, LT, Parker, WY, Cook, DA, Zane, SB, Hamdan, S (2008) *Abortion surveillance--United States, 2005*. MMWR Surveill Summ. 57: 1-32.
76. Grimes, DA, Lopez, LM, Schulz, KF, Stanwood, NL (2010) *Immediate postabortal insertion of intrauterine devices*. Cochrane Database Syst Rev, CD001777.
77. Creinin, MD, Bednarek, PH, Reeves, MF, Cwiak, CA, Espey, E (2009) *Incomplete and failed abortion following immediate or delayed postaspiration IUD insertion*. Contraception. 80: 203.
78. Goodman, S, Hendlish, SK, Reeves, MF, Foster-Rosales, A (2008) *Impact of immediate postabortal insertion of intrauterine contraception on repeat abortion*. Contraception. 78: 143-8.
79. Heikinheimo, O, Gissler, M, Suhonen, S (2008) *Age, parity, history of abortion and contraceptive choices affect the risk of repeat abortion*. Contraception. 78: 149-54.

80. Roberts, H, Silva, M, Xu, S (2010) *Post abortion contraception and its effect on repeat abortions in Auckland, New Zealand*. *Contraception*. 82: 260-5.
81. Grimes, DA, Lopez, LM, Schulz, KF, Van Vliet, HA, Stanwood, NL (2010) *Immediate post-partum insertion of intrauterine devices*. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003036.
82. d'Arcangues, C (2007) *Worldwide use of intrauterine devices for contraception*. *Contraception*. 75: S2-7.
83. Ogburn, JA, Espey, E, Stonehocker, J (2005) *Barriers to intrauterine device insertion in postpartum women*. *Contraception*. 72: 426-9.
84. Folger, SG, Curtis, KM, Tepper, NK, Gaffield, ME, Marchbanks, PA (2010) *Guidance on medical eligibility criteria for contraceptive use: identification of research gaps*. *Contraception*. 82: 113-8.
85. Centers for Disease, CaP (2010) *U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 59: 52-63.
86. ACOG, PB, *Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions*, in *ACOG Practice Bulletin No. 73*. 2010, American College of Obstetricians and Gynecologists.
87. Wu, S, Godfrey, EM, Wojdyla, D, Dong, J, Cong, J, Wang, C, von Hertzen, H (2010) *Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial*. *BJOG*. 117: 1205-10.
88. Stanwood, NL, Garrett, JM, Konrad, TR (2002) *Obstetrician-gynecologists and the intrauterine device: a survey of attitudes and practice*. *Obstet Gynecol*. 99: 275-80.
89. Harper, CC, Blum, M, de Bocanegra, HT, Darney, PD, Speidel, JJ, Policar, M, Drey, EA (2008) *Challenges in translating evidence to practice: the provision of intrauterine contraception*. *Obstet Gynecol*. 111: 1359-69.

90. Secura, GM, Allsworth, JE, Madden, T, Mullersman, JL, Peipert, JF (2010) *The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception*. Am J Obstet Gynecol. 203: 115 e1-7.
91. Hubacher, D, Grimes, DA (2002) *Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review*. Obstet Gynecol Surv. 57: 120-8.
92. Buttini, MJ, Jordan, SJ, Webb, PM (2009) *The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 49: 316-22.
93. Varma, R, Sinha, D, Gupta, JK (2006) *Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)--a systematic enquiry and overview*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 125: 9-28.
94. ACOG, PB, *Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives*, in *ACOG Practice Bulletin No. 110*. 2010, American College of Obstetricians and Gynecologists.
95. Sivin, I, Stern, J (1994) *Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study*. International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril. 61: 70-7.
96. Lethaby, AE, Cooke, I, Rees, M (2005) *Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding*. Cochrane Database Syst Rev, CD002126.
97. Endrikat, J, Shapiro, H, Lukkari-Lax, E, Kunz, M, Schmidt, W, Fortier, M (2009) *A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia*. J Obstet Gynaecol Can. 31: 340-7.
98. Hurskainen, R, Teperi, J, Rissanen, P, Aalto, AM, Grenman, S, Kivela, A, Kujansuu, E, Vuorma, S, Yliskoski, M, Paavonen, J (2004) *Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine*

system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. JAMA. 291: 1456-63.

99. Marjoribanks, J, Lethaby, A, Farquhar, C (2006) *Surgery compared with medical therapy for heavy menstrual bleeding. Combination oral contraceptives.* The Cochrane Database of Systematic Reviews.

100. Zapata, LB, Whiteman, MK, Tepper, NK, Jamieson, DJ, Marchbanks, PA, Curtis, KM (2010) *Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review.* Contraception. 82: 41-55.

101. Mansour, D, Mommers, E, Teede, H, Sollie-Eriksen, B, Graesslin, O, Ahrendt, HJ, Gemzell-Danielsson, K (2010) *Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, noncontrolled, multicenter trial.* Contraception. 82: 243-9.

102. Espey, E, Ogburn, T (2011) *Long-acting reversible contraceptives: intrauterine devices and the contraceptive implant.* Obstet Gynecol. 117: 705-19.

103. Andersson, K, Ryde-Blomqvist, E, Lindell, K, Odland, V, Milsom, I (1998) *Perforations with intrauterine devices. Report from a Swedish survey.* Contraception. 57: 251-5.

104. Markovitch, O, Klein, Z, Gidoni, Y, Holzinger, M, Beyth, Y (2002) *Extrauterine mislocated IUD: is surgical removal mandatory?* Contraception. 66: 105-8.

105. WHO., *Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices.* . 1987, World Health Organization.: Geneva.

106. Ozgun, MT, Batukan, C, Serin, IS, Ozcelik, B, Basbug, M, Dolanbay, M (2007) *Surgical management of intra-abdominal mislocated intrauterine devices.* Contraception. 75: 96-100.

107. Xiong, X, Buekens, P, Wollast, E (1995) *IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies.* Contraception. 52: 23-34.

108. Furlong, LA (2002) *Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review*. J Reprod Med. 47: 881-5.
109. Food and Drug, A, *Second report on intrauterine contraceptive devices*. 1978, Food and Drug Administration: Washington (DC).
110. *Selected practice recommendations for contraceptive use*. 2004 [cited; 2nd:[Available from: Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf>.
111. Ganer, H, Levy, A, Ohel, I, Sheiner, E (2009) *Pregnancy outcome in women with an intrauterine contraceptive device*. Am J Obstet Gynecol. 201: 381 e1-5.
112. Eschenbach, DA, Harnisch, JP, Holmes, KK (1977) *Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: role of contraception and other risk factors*. Am J Obstet Gynecol. 128: 838-50.
113. Gupta, K, Hillier, SL, Hooton, TM, Roberts, PL, Stamm, WE (2000) *Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation*. J Infect Dis. 181: 595-601.
114. Luesley, D (2004) *Colposcopy and programme management: guidelines for the NHS cervical Screening programme*, ed. LEESON, S.
115. Kazerooni, T, Mosalae, A (2002) *Does contraceptive method change the Pap smear finding?* Contraception. 66: 243-6.
116. Joesoef, MR, Karundeng, A, Runtupalit, C, Moran, JS, Lewis, JS, Ryan, CA (2001) *High rate of bacterial vaginosis among women with intrauterine devices in Manado, Indonesia*. Contraception. 64: 169-72.
117. Barbone, F, Austin, H, Louv, WC, Alexander, WJ (1990) *A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis*. Am J Obstet Gynecol. 163: 510-4.

118. Demirezen, S (2001) *Trichomonas vaginalis* in vaginal smears of women using intrauterine contraceptive device. *Cent Eur J Public Health*. 9: 176-8.
119. Jones, MC, Buschmann, BO, Dowling, EA, Pollock, HM (1979) *The prevalence of actinomycetes-like organisms found in cervicovaginal smears of 300 IUD wearers*. *Acta Cytol*. 23: 282-6.
120. Belkahla, N, Ourak, S, Ouerghi, H, Kchir, N, Mrad, I, Oueslati, H, Dhouib, R, Ben Ammar, A (2004) *[Abdomino-pelvic actinomycosis. Report of 2 cases]*. *Tunis Med*. 82: 772-6.
121. Ruehsen, M, Mcneili, RE, Frost, JK, Gupta, PK, Diamond, LS, Honigberg, BM (1980) *Amebae resembling Entamoeba gingivalis in the Genital Tracts of IUD users*. *Acta Cytol*. 24: 413 - 20.
122. Faculty of Sexual, aRH. *Clinical guidance. Intrauterine contraception*. 2007 [cited; Available from: (<http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/CEUGuidanceIntrauterineContraceptionNov07.pdf>); accessed 7 October 2008).
123. British Association, fSHaH. *National guideline for the management of bacterial vaginosis*. 2006 [cited; Available from: (www.bashh.org/documents/62/62.pdf); accessed 7 October 2008).
124. Fredricks, DN, Fiedler, TL, Marrazzo, JM (2005) *Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis*. *N Engl J Med*. 353: 1899-911.
125. Sobel, JD (2000) *Bacterial vaginosis*. *Annu Rev Med*. 51: 349-56.
126. Allsworth, JE, Peipert, JF (2007) *Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data*. *Obstet Gynecol*. 109: 114-20.
127. Chernes, TL, Marrazzo, JM, Cosentino, LA, Meyn, LA, Murray, PJ, Hillier, SL (2008) *Hormonal contraceptive use modulates the local inflammatory response to bacterial vaginosis*. *Sex Transm Infect*. 84: 57-61.

128. Brotman, RM, Klebanoff, MA, Nansel, TR, Andrews, WW, Schwebke, JR, Zhang, J, Yu, KF, Zenilman, JM, Scharfstein, DO (2008) *A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis--a marginal structural modeling analysis*. Am J Epidemiol. 168: 188-96.
129. Brotman, RM, Klebanoff, MA, Nansel, TR, Yu, KF, Andrews, WW, Zhang, J, Schwebke, JR (2010) *Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection*. J Infect Dis. 202: 1907-15.
130. Allsworth, JE, Peipert, JF (2011) *Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection*. Am J Obstet Gynecol. 205: 113 e1-6.
131. Moodley, P, Connolly, C, Sturm, AW (2002) *Interrelationships among human immunodeficiency virus type 1 infection, bacterial vaginosis, trichomoniasis, and the presence of yeasts*. J Infect Dis. 185: 69-73.
132. Haggerty, CL, Hillier, SL, Bass, DC, Ness, RB (2004) *Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis*. Clin Infect Dis. 39: 990-5.
133. Evans, BA, Kell, PD, Bond, RA, MacRae, KD, Slomka, MJ, Brown, DW (2003) *Predictors of seropositivity to herpes simplex virus type 2 in women*. Int J STD AIDS. 14: 30-6.
134. Koumans, EH, Kendrick, JS (2001) *Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda*. Sex Transm Dis. 28: 292-7.
135. Amsel, R, Totten, PA, Spiegel, CA, Chen, KC, Eschenbach, D, Holmes, KK (1983) *Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations*. Am J Med. 74: 14-22.
136. Calzolari, E, Masciangelo, R, Milite, V, Verteramo, R (2000) *Bacterial vaginosis and contraceptive methods*. Int J Gynaecol Obstet. 70: 341-6.

137. Nugent, RP, Krohn, MA, Hillier, SL (1991) *Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation*. J Clin Microbiol. 29: 297-301.
138. Moi, H (1990) *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 STD AIDS. 1: 86-94.
139. Shoubnikova, M, Hellberg, D, Nilsson, S, Mardh, PA (1997) *Contraceptive use in women with bacterial vaginosis*. Contraception. 55: 355-8.
140. Lessard, T, Simoes, JA, Discacciati, MG, Hidalgo, M, Bahamondes, L (2008) *Cytological evaluation and investigation of the vaginal flora of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)*. Contraception. 77: 30-3.
141. Donders, GG, Berger, J, Heuninckx, H, Bellen, G, Cornelis, A (2011) *Vaginal flora changes on Pap smears after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device*. Contraception. 83: 352-6.
142. Eschenbach, DA, Patton, DL, Hooton, TM, Meier, AS, Stapleton, A, Aura, J, Agnew, K (2001) *Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium*. J Infect Dis. 183: 913-8.
143. Linhares, LM, Witkin, SS, Miranda, SD, Fonseca, AM, Pinotti, JA, Ledger, WJ (2001) *Differentiation between women with vulvovaginal symptoms who are positive or negative for Candida species by culture*. Infect Dis Obstet Gynecol. 9: 221-5.
144. Spinillo, A, Capuzzo, E, Nicola, S, Baltaro, F, Ferrari, A, Monaco, A (1995) *The impact of oral contraception on vulvovaginal candidiasis*. Contraception. 51: 293-7.
145. Avonts, D, Sercu, M, Heyerick, P, Vandermeeren, I, Meheus, A, Piot, P (1990) *Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral*

contraception or an intrauterine device: a prospective study. Sex Transm Dis. 17: 23-9.

146. Hillier, SL. (1999) *Normal Vaginal Flora*, in *Sexually Transmitted Diseases*, MCGRAW, H., Editor.

147. Hawes, SE, Hillier, SL, Benedetti, J, Stevens, CE, Koutsky, LA, Wolner-Hanssen, P, Holmes, KK (1996) *Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections.* J Infect Dis. 174: 1058-63.

148. Gupta, K, Stapleton, AE, Hooton, TM, Roberts, PL, Fennell, CL, Stamm, WE (1998) *Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal Escherichia coli colonization in women with recurrent urinary tract infections.* J Infect Dis. 178: 446-50.

149. Chukudebelu, WO (1980) *Bacteriologic study of IUDs removed from Nigerian Igbo women.* Int J Gynaecol Obstet. 17: 355-6.

150. Wahab, SA, Altaieb, S, Senity, A, Saleh, A, Sakr, E, Hamly, AK, Hegab, M (1985) *Effect of Copper T intrauterine device on cervico-vaginal flora.* Int J Gynaecol Obstet. 23: 153-6.

151. Wolf, AS, Krieger, D (1986) *Bacterial colonization of intrauterine devices (IUDs).* Arch Gynecol. 239: 31-7.

152. Haukkamaa, M, Strandén, P, Jousimies-Somer, H, Siitonen, A (1987) *Bacterial flora of the cervix in women using an intrauterine device.* Contraception. 36: 527-34.

153. Viberga, I, Odland, V, Lazdane, G, Kroica, J, Berglund, L, Olofsson, S (2005) *Microbiology profile in women with pelvic inflammatory disease in relation to IUD use.* Infect Dis Obstet Gynecol. 13: 183-90.

154. Melamed, MR, Flehinger, BJ (1973) *Early incidence rates of precancerous cervical lesions in women using contraceptives.* Gynecol Oncol. 1: 290-298.

155. Kaplan, B, Orvieto, R, Hirsch, M, Rabinerson, D, Braslavski, D, Bar-Hava, I, Ben-Rafael, Z (1998) *The impact of intrauterine contraceptive*

- devices on cytological findings from routine Pap smear testing.* Eur J Contracept Reprod Health Care. 3: 75-7.
156. Kobayashi, TK, Ueno, T, Tanaka, N, Casslen, B, Stormby, N (1984) *Nuclear DNA content of atypical glandular cells in the uterine fluid of IUD users.* Acta Cytol. 28: 192-4.
157. Gupta, PK, Burroughs, F, Luff, RD, Frost, JK, Erozan, YS (1978) *Epithelial atypias associated with intrauterine contraceptive devices (IUD).* Acta Cytol. 22: 286-91.
158. WMA, *Declaration Of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, in *59th WMA General Assembly*, ASSOCIATION, W. M., Editor. October 2008: Seoul.
159. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, *İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu*. 1995, T.C. Sağlık Bakanlığı: Ankara.
160. Luukkainen, T, Lahteenmaki, P, Toivonen, J (1990) *Levonorgestrel-releasing intrauterine device.* Ann Med. 22: 85-90.
161. WHO (2010) *The TCu380A intrauterine contraceptive device (IUD): specification, prequalification and guidelines for procurement.*
162. Apgar, BS, Zoschnick, L, Wright, TC, Jr. (2003) *The 2001 Bethesda System terminology.* Am Fam Physician. 68: 1992-8.
163. Schneider, V (1995) *Hormonal cytology: when and why.* Diagn Cytopathol. 13: 163-5.
164. Greendale, GA, Zibecchi, L, Petersen, L, Ouslander, JG, Kahn, B, Ganz, PA (1999) *Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation.* Climacteric. 2: 197-204.
165. Hild-Petito, S, Veazey, RS, Larner, JM, Reel, JR, Blye, RP (1998) *Effects of two progestin-only contraceptives, Depo-Provera and Norplant-II, on the vaginal epithelium of rhesus monkeys.* AIDS Res Hum Retroviruses. 14 Suppl 1: S125-30.

166. Nothnagle, M, Taylor, JS (2004) *Vaginal estrogen preparations for relief of atrophic vaginitis*. Am Fam Physician. 69: 2111-2.
167. (2007) *The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society*. Menopause. 14: 355-69; quiz 370-1.
168. Gebhart, JB, Rickard, DJ, Barrett, TJ, Lesnick, TG, Webb, MJ, Podratz, KC, Spelsberg, TC (2001) *Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women*. Am J Obstet Gynecol. 185: 1325-30; discussion 1330-1.
169. Carley, ME, Rickard, DJ, Gebhart, JB, Webb, MJ, Podratz, KC, Spelsberg, TC (2003) *Distribution of estrogen receptors alpha and beta mRNA in mouse urogenital tissues and their expression after oophorectomy and estrogen replacement*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 14: 141-5.
170. Bachmann, GA, Nevadunsky, NS (2000) *Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis*. Am Fam Physician. 61: 3090-6.
171. Beers, MH, Berkow, R. (1999) *Gynecology and obstetrics*, in *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, BEERS, M. H., BERKOW, R., Editors, Merck Research Laboratories: Whitehouse Station, NJ.
172. Baris, II, Keles, AN (2013) *[A review on the impact of IUD in cervical cytology: Mardin Region Data]*. Turk Patoloji Derg. 29: 51-7.
173. Ocak, S, Cetin, M, Hakverdi, S, Dolapcioglu, K, Gungoren, A, Hakverdi, AU (2007) *Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium*. Saudi Med J. 28: 727-31.
174. Castellsague, X, Diaz, M, Vaccarella, S, de Sanjose, S, Munoz, N, Herrero, R, Franceschi, S, Meijer, CJ, Bosch, FX (2011) *Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies*. Lancet Oncol. 12: 1023-31.

175. Beining, RM, Dennis, LK, Smith, EM, Dokras, A (2008) *Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer*. Ann Epidemiol. 18: 492-9.
176. Castellsague, X, Thompson, WD, Dubrow, R (1993) *Intra-uterine contraception and the risk of endometrial cancer*. Int J Cancer. 54: 911-6.
177. Curtis, KM, Marchbanks, PA, Peterson, HB (2007) *Neoplasia with use of intrauterine devices*. Contraception. 75: S60-9.
178. Solomon, D (2004) *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. 2nd ed, ed. NAYAR, R., New York: Springer.
179. Turkish Cervical Cancer and Cervical Cytology Research Group (2009) *Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey*. Int J Gynaecol Obstet. 106: 206-209.
180. Kurman, RJ, Kaminski, PF, Norris, HJ (1985) *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. Cancer. 56: 403-12.
181. Haoula, ZJ, Walker, KF, Powell, MC (2011) *Levonorgestrel intra-uterine system as a treatment option for complex endometrial hyperplasia*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 159: 176-9.
182. Varma, R, Soneja, H, Bhatia, K, Ganesan, R, Rollason, T, Clark, TJ, Gupta, JK (2008) *The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia--a long-term follow-up study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 139: 169-75.
183. Pakarinen, P, Luukkainen, T (2007) *Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS*. Contraception. 75: S118-22.
184. Shimoni, N (2010) *Intrauterine contraceptives: a review of uses, side effects, and candidates*. Semin Reprod Med. 28: 118-25.
185. Suhonen, S, Haukkamaa, M, Jakobsson, T, Rauramo, I (2004) *Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral*

contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. Contraception. 69: 407-12.

186. Kelekci, S, Kelekci, KH, Yilmaz, B (2012) *Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis.* Contraception. 86: 458-63.

187. Andersch, B, Forssman, L, Lincoln, K, Torstensson, P (1986) *Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole.* Gynecol Obstet Invest. 21: 19-25.

188. Tevi-Benissan, C, Belec, L, Levy, M, Schneider-Fauveau, V, Si Mohamed, A, Hallouin, MC, Matta, M, Gresenguet, G (1997) *In vivo semen-associated pH neutralization of cervicovaginal secretions.* Clin Diagn Lab Immunol. 4: 367-74.

189. Hillier, SL, Krohn, MA, Rabe, LK, Klebanoff, SJ, Eschenbach, DA (1993) *The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women.* Clin Infect Dis. 16 Suppl 4: S273-81.

190. Eschenbach, DA, Davick, PR, Williams, BL, Klebanoff, SJ, Young-Smith, K, Critchlow, CM, Holmes, KK (1989) *Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis.* J Clin Microbiol. 27: 251-6.

191. Redondo-Lopez, V, Cook, RL, Sobel, JD (1990) *Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora.* Rev Infect Dis. 12: 856-72.

192. Chon, L (1969) *Influence of pH on vaginal discharges.* Br J Vener Dis. 45: 241-245.

193. Eschenbach, DA, Thwin, SS, Patton, DL, Hooton, TM, Stapleton, AE, Agnew, K, Winter, C, Meier, A, Stamm, WE (2000) *Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora.* Clin Infect Dis. 30: 901-7.

194. Wagner, G, Lauren, RJ. (1978) *Vaginal fluid*, in *The human vagina*, HAFEZ, E. S. E., EVANS, T. N., Editors, Elsevier: North-Holland, Amsterdam. p.: 121-137.
195. Heinemann, C, Reid, G (2005) *Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy*. Can J Microbiol. 51: 777-81.
196. Poonia, B, Walter, L, Dufour, J, Harrison, R, Marx, PA, Veazey, RS (2006) *Cyclic changes in the vaginal epithelium of normal rhesus macaques*. J Endocrinol. 190: 829-35.
197. Hammill, HA (1989) *Trichomonas vaginalis*. Obstet Gynecol Clin North Am. 16: 531-40.
198. Johnson, SR, Petzold, CR, Galask, RP (1985) *Qualitative and quantitative changes of the vaginal microbial flora during the menstrual cycle*. Am J Reprod Immunol Microbiol. 9: 1-5.
199. Brown, WJ (1982) *Variations in the vaginal bacterial flora: a preliminary report*. Ann Intern Med. 96: 931-4.