

# Bakırlı Rahim İçi araçların ve Progesteron-Salıcı Rahim İçi Araçların Servikal Sitoloji ve Vajinal Maturasyon İndeksi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation Of Copper Intrauterine Devices and Progesterone-releasing Intrauterine Devices Effects on Cervical Cytology and Vaginal Maturation Index

**Gülfem Başol<sup>1</sup>, A. Serhan Cevrioğlu<sup>2</sup>, Nermin Akdemir<sup>3</sup>, Güpse Turan<sup>4</sup>, Betül Kuru<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, KOCAELİ

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, SAKARYA

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, SAKARYA

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji A.D. SAKARYA

<sup>5</sup> Özel Safa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, İSTANBUL

### Özet

**Amaç:** T-Cu380A'nın (bakır içeren rahim içi araç) ve Mirena®'nin (levonorgestrel içeren rahim içi araç) sitolojik ve vajinal maturasyon indeksi açısından serviko-vajinal sürüntü üzerindeki etkilerini karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** T-Cu380A kullanan (T-Cu380A grubu) 31 ve Mirena® kullanan (LNG-RİA grubu) 33 kadının servikal yaymaları, rahim içi araç (RİA) yerleştirilmeden hemen önce ve RİA kullanımı sırasında, epitel hücre maturasyonu, inflamasyon ve displazi açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** RİA kullanım süresi açısından iki grup arasında fark yoktu ( $p=0.943$ ). İki grup arasında RİA kullanım öncesinde (T0); süperfisyal, intermediate hücre oranları ve vajinal maturasyon indeksi (VMI) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0.050$ ). RİA kullanımı sırasında (T1) 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 ( $p=0.070$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız, LNG-RİA'nın serviko-vajinal epitel hücrelerinin maturasyon bulgularında superfisyal hücrelerden intermediate hücrelere doğru değişikliğe yol açtığı gözlemlendi. Daha güçlü sonuçlar elde edebilmek amacıyla büyük ölçekli, prospektif ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Progesteron-salıcı bakır rahim içi araçlar; servikal yaymalar; bakır rahim içi araçlar

### Abstract

**Aim:** To compare the effects of T-Cu380A (the intrauterine tool containing copper) and Mirena® (the intrauterine tool containing levonorgestrel) on cervico-vaginal swab in terms of cytologic and vaginal maturation index.

**Methods:** Cervical swabs of 31 women using T-Cu380A (Group T-Cu380A) and 33 women using Mirena® (Group LNG-IUD), prior to placing intrauterine tool (IUD) and during IUD application, were evaluated retrospectively in terms of epithelial cell maturation, inflammation and dysplasia.

**Results:** There was no difference between the two groups in terms of duration of IUD usage ( $p=0.943$ ). Prior to IUD application (T0) there was no statistically significant difference between the two groups in terms of superficial, intermediate cell rates and vaginal maturation index (VMI) ( $p>0.050$ ). During IUD application (T1) when the two groups were compared in terms of detecting psychological changes, superficial cell rates of the group LNG-IUD ( $P<0.001$ ) and the VMI value ( $p<0.001$ ) were significantly lower than those of the group T-Cu380A and its VMI value. The intermediate cell rates of the group LNG-IUD were significantly higher than those of the group T-Cu380A ( $p<0.001$ ). There was also no difference between parabasal cell rates of the two groups ( $p=0.070$ ).

**Conclusion:** Our findings indicated that there were changes from superficial cells to intermediate ones in maturation findings of cervical-vaginal epithelial cells of LNG-IUD. It may be beneficial to conduct large scaled, prospective and randomized studies to obtain more complete results.

**Keywords:** intrauterine devices progesterone-releasing; cervical smear; copper intrauterine devices.

## Giriş

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<sup>1,2</sup>. Uzun süreli RİA kullanımı, üreme yolu enfeksiyonuna neden olabilir<sup>3,4,5,6</sup>

Hormonal durumun da, üreme yolu enfeksiyonları üzerine etkisi olduğu ileri sürülmektedir<sup>7</sup>. 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. VMI bir bütün olarak hormonal çevrenin ve hormonlara vajinal yanıtın objektif ve nicel olarak değerlendirilmesini sağlar<sup>8,9</sup>. Vajinal epitel; derin immatür parabazal hücreler, intermediate hücreler ve matür süperfisiyal hücrelerden oluşmaktadır. Doğurganlık çağında, süperfisiyal hücreler artar, baskınlaşır ve normal olarak vajinal sürüntülerde parabazal hücreler görülmez. Atrofik vajinanın sitolojisi, mikroskopik düzeyde süperfisiyal hücre oranlarında azalma ve intermediate ve/veya parabazal hücre oranlarında artış ile karakterizedir<sup>10</sup>. Kaptain ve ark. (2002), medroksiprogesteron asetat (MPA) veya levonorgestrel(LNG) + etinilestadiol(EE) kullanan kadınların maturasyon paterninin atrofi lehine olmadığını bulunmuştur<sup>11</sup>.

RİA kullanan kadınların önemli bölümünde özgül olmayan inflamasyon düşündürülen bulgular saptanabilmektedir<sup>12,13</sup>. Yapılan bir çalışmada, bakır içeren RİA kullanan kadınların sürüntülerinde anlamlı olmayan hafif bir artış gözlenmiştir<sup>2</sup>. Kontrasepsiyon amacıyla LNG içeren cilt altı implant kullanan kadınların inflamasyon saptanan olgu sayısında 5 yıllık izlem boyunca belirgin düzeyde artış olduğu bildirilmiştir<sup>14</sup>.

Bu çalışmada amacımız, TCu380A veya LNG içeren RİA yerleştiren ve yerleştirme öncesi servikal yayma sonuçlarına ulaşılan kadınların kontrol sürüntüleri değerlendirilerek, RİA kullanımına bağlı olarak; bu sürüntülerde oluşabilecek epitel hücresi değişiklikleri, inflamatuvar değişikliklerini ve histolojik değişiklikleri araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma, retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan

21.01.2014 tarihinde 4 sayılı numarası ile yazılı onay alınmıştır; ve Helsinki Deklarasyonu'na (158) ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na (159) uygun şekilde yürütülmüştür. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine gebelikten korunmak amacı ile Ocak 2010-Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran, 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 dahil edildi.

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 RİA kullanımı sırasındaki kontrol ideal şartlarda alınmış servikovajinal sürüntülerine (Muayeneden 3 gün öncesine kadar vajinal duş uygulamayan ve vajinal lubrikan jel kullanmayan, son 2 gün içinde koital aktivite öyküsü olmayan) ulaşıldı. Bu sürüntüler inflamasyon varlığı, inflamatuvar reaktif hücresel değişiklikler (İRHD), skuamöz metaplazi, servikal intraepitelial neoplazi, vajinal maturasyon indeksi (VMI) açısından değerlendirildi.

Çalışmaya son 3 ay içerisinde hormonal kontraseptif yada rahim içi araç kullanmış olan, son 3 ay içerisinde pelvik inflamatuvar hastalık tanısı konmuş olan, gebe ya da emziren kadınlar servikal displazi ya da neoplazmi olan, cinsel eşi birden fazla olan, tanı konulmamış vajinal kanaması olan kadınlar dahil edilmedi.

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. Bu bilgiler olgu veri formuna aktarıldı.

Servikovajinal smear, sürüntü fırçası (Medbar®, Medbar Tıbbi Malzemeler Ltd. Şti., İzmir, Türkiye) ile siklusun 10 ila 20. günleri arasında alınarak materyal ince bir şekilde lama yayılmaktadır. Materyal yayılır yayılmaz eşit miktarlarda % 95'lik etil alkol ile 2-3 dakika bekletilerek fikse edilir ve patoloji laboratuvarına gönderilir. Patolog kendisine gelen preparatı Papanicolaou boyama yöntemi ile boyamakta ve ışık mikroskobu altında, x10 büyütmede değerlendirmektedir. VMI, servikal yaymalarının mikroskopik incelemede randomize olarak seçilen hücrelerin parabazal, süperfisiyal ve intermediate hücre oranlarına dayanarak hesaplanmaktadır. Işık

mikroskobunda (Nikon®, Eclipse, Nikon Instruments Inc., USA), x10 büyütmede, 300 skuamöz hücrede parabazal, intermediate ve süperfisiyal hücreler sayıldı; yüzdelik oranları hesaplanır. VMI;  $VMI = \frac{1}{2} \times (\text{intermediate hücre yüzdesi}) + \text{süperfisiyal hücre yüzdesi}$  formülü ile hesaplanır.

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, "Statistical Packages for the Social Science" (SPSS)<sup>11</sup>. 5 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalaması ± 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.

### Bulgular

Toplam 64 kadının dahil edildiği bu çalışmada, T-Cu380A(n=31) ve LNG-RİA (n=33) 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-1).

T-Cu380A ile LNG-RİA gruplarındaki kadınların RİA kullanım süreleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p = 0.943$ ) (tablo1).

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 kullanım öncesi VMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p = 0.724$ ).

Tablo 1. Tcu-Cu380A (bakır içeren rahim içi araç) ve LNG-RİA (levonorgestrel içeren rahim içi araç) grubundaki kadınların yaş, obstetrik öykü özellikleri ve RİA kullanım süreleri			
	T-Cu380A (n=31)	LNG-RİA (n=33)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	35.19±5.02	36.39±4.28	0.309*
Gravida	2.68±1.42	3.03±1.05	0.049**
Parite	2.03±0.75	2.45±0.71	0.006**
Abortus	0.65±1.23	0.55±0.75	0.787**
Yaşayan	2.00±0.63	2.42±0.66	0.006**
Rİa kullanım süresi(yıl)	2.42±1.78	2.21±0.96	0.943*

Student t Testi

\*\*Mann-Whitney U Testi

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 2).

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 ( $p = 0.003$ ). T-Cu380A grubundaki kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görüldü ( $p = 0.009$ ).

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 ola-

rak anlamlı düzeyde fark yoktu. LNG-RİA kadınların RİA kullanımı sırasındaki VMI değerleri RİA kullanımı öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p= 0.003$ ) (Tablo 2).

Hücre yüzdesi		T-Cu380A (n=31)	LNG-RİA (n=33)	P*
		Ort±SS	Ort±SS	
Süperfisyal	Önce	60.97±30.62	66.36±27.99	0.480
	Kullanırken	77.58±19.40	45.12±30.92	<0.001
P**		0.006	0.001	
İntermediate	Önce	37.10±30.95	25.15±21.16	0.135
	Kullanırken	19.52±18.55	45.91±30.93	<0.001
P**		0.003	0.003	
Parabazal	Önce	2.26±4.05	9.39±16.67	0.007
	Kullanırken	2.90±4.43	7.50±10.63	0.070
P**		0.656	0.544	
VMI	Önce	79.52±15.38	78.94±20.47	0.724
	Kullanırken	87.34±10.59	68.08±18.43	<0.001
P**		0.009	0.003	

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.

Tcu-Cu380A, (bakır içeren rahim içi araç)

LNG-RİA, (levonorgestrel içeren rahim içi araç)

VMI, vajinal maturasyon indeksi

İki grubun RİA öncesi inflamatuvar bulgu sıklıkları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.327$ ).

İki grubun RİA kullanımı sırasındaki inflamatuvar bulgu sıklıkları farklıydı ( $p= 0.023$ ). İki grubun RİA kullanımı öncesinde inflamatuvar bulgu varlığı (hafif veya şiddetli) açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değildi ( $p= 0.493$ ). RİA kullanımı sırasında; T-Cu380A grubunda inflamatuvar bulgu sıklığı LNG-RİA grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0.008$ ). 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 önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) (RİA öncesi ASC-US yok; RİA kullanımı sırasında  $p= 0.484$ ) sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. 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.

		T-Cu380A (n=31)		LNG-RİA (n=33)		p
		n	%	n	%	
RİA öncesi inflamatuvar bulgu	Hafif	20	64.5	22	66.7	0.327*
	Şiddetli	11	33.5	9	27.3	
	Normal	0	0	2	6.1	
RİA kullanırken inflamatuvar bulgu	Hafif	11	33.5	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

İRHD, inflamatuvar reaktif hücreseel değişiklikler.

ASC-US, önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler

## Tartışma

RİA'nın servikal yüzey epiteli üzerindeki doğrudan etkilerinin, RİA kullanımının çoğu klinikopatolojik sonucunu açıklayabileceği düşünülmektedir<sup>13</sup>.

Hormonal sitoloji, hormonların vajinal epitelde neden olduğu stimülasyonu değerlendirmek amacıyla kullanılabilen basit ve hızlı bir yöntemdir. Hormon tedavisi, vajinal epitel hücre tablosunda değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişiklik, değerlendirme indeksleri ile analiz edilebilmektedir. Vajinal maturasyon değerleri 0'dan (sadece parabazal hücreler vardır [atrofik örnekler]) 100'e (sadece süperfisyal hücreler vardır [matür örnekler]) kadar değişkenlik göstermektedir.

VMI değeri,  $VMI = \frac{1}{2} \times$  (intermediate hücre yüzdesi) + süperfisyal

hücre yüzdesi formülüyle hesaplanır<sup>8</sup>.

VMI bir bütün olarak hormonal çevrenin ve hormonlara vajinal yarının objektif ve nicel olarak değerlendirilmesini sağlar<sup>8,9,15</sup>. Serum hormon ölçümlerinin tersine sıklık varyasyonları da dikkate alarak bir zaman noktasında değerlendirme yapmamızı ve herhangi bir zamanda vajina üzerindeki çoklu hormon etkisinin belirlenebilmesini sağlar<sup>16</sup>. Captain ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmada, postmenopozal hastaların maturasyon paterninin medroksiprogesteron asetat (MPA) veya LNG +EE kullananlardan belirgin bir biçimde farklı olduğu bulunmuştur. MPA veya LNG + EE 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<sup>11</sup>. Davidson ve Wu (1997), MPA ve LNG kullananların büyük bölümünde intermediate hücre paterni baskın olmak üzere sınırlı maturasyon olduğunu bildirmiştir. Olguların bir kısmında ise süperfisiyal hücre baskınlığı saptanmıştır. Çeşitli çalışmalar MPA kullanan kadınlarda, gebelerde veya doğum sonrası dönemde atrofik patern gözlemlendiğini bildirmişlerdir<sup>17,18</sup>. Valente ve ark. (1998), MPA kullanan olguların servikal yayma maturasyon değerlerinin kullananlardan daha düşük olduğunu bulmuştur<sup>17</sup>. Hild-Petito ve ark. (1998) tarafından yapılan bir çalışmada, MPA veya LNG verilen rhesus maymunlarında vajinal epitel kalınlığında, epitel hücre tabakalarının sayısında ve keratinize epitel hücrelerin sayısında tedavi öncesine göre anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Litaretüre dayanarak, oral veya enjektabl kontraseptif ajanların servikal yaymalarındaki skuamöz maturasyon paternlerinin benzer olduğu ve hormon kullananlarla karşılaştırıldığında sola kayma (atrofi lehine) gözlemlendiği söylenebilir<sup>11</sup>. Bizim çalışmamızda, LNG içeren RİA 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<sup>19</sup>. Fındık ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, RİA kullanan 730 kadın değerlendirilmiş ve bu kadınların % 71.6'sında özgül olmayan inflamasyon saptanmıştır<sup>12</sup>. 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<sup>2</sup>. 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. 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<sup>20</sup>. 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<sup>14</sup>. Çalışmamızda, bakırlı RİA kullananlarda inflamatuvar sürüntü oranında anlamlı azalma olduğu gözlemlendi. 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 akıld tutulmalıdır. 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. 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.

Genel olarak RİA varlığı ile skuamöz atipi gelişiminin ilişkisiz olduğu kabul edilmekle birlikte epitelyal atipiler, özellikle RİA kullanımına ilişkin bilgi sahibi olunmadığında, bir sürüntüde neoplastik lezyonları taklit edebilen değişiklikler olarak ortaya çıkmaktadır<sup>13,21,22</sup>. Endoservikal ve endometriyal hücreler, RİA kullanımı ile ilişkili irri-

tasyona bağı olarak, morfolojik değişiklikler gösterebilir. Bu hücreler, bir karsinom-in-situ'dan dökülen hücrelere benzeyebilir<sup>23</sup>. Castellsague ve arkadaşları (2011) RİA kullanımı ile serviks kanseri riski arasında güçlü ve kesin negatif bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>24</sup>. Bu durum, RİA'nın genital sistemde sürekli bir inflamatuvar reaksiyona neden olarak lokal mukoza immünesini değiştirmesi ile açıklanmaktadır<sup>25</sup>.

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 intraepitelial displazi; hafif, orta veya şiddetli) saptanmıştır. Barış ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, servikal displazi gelişimi açısından RİA kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Ancak ASC-US gelişimi açısından RİA varlığı anlamlı bir etken olarak bildirilmiştir<sup>20</sup>. Fındık ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, RİA kullanan 730 kadının % 0.8'inde ASC-US saptanmıştır<sup>12</sup>. Türkiye'de yapılan, genel toplumun değerlendirildiği bir çalışmada ASC-US oranı % 1.07 olarak bulunmuştur<sup>26</sup>.

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<sup>27</sup>. Gupta ve arkadaşları (1978) tarafından yapılan bir çalışmada, sitolojik atipi görünümünün RİA çıkarıldıktan sonraki 1-13 ay içinde normale döndüğü gözlenmiştir<sup>28</sup>. 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<sup>27</sup>. 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 düşük grade squamoz intraepitelial lezyon (LGSIL) ve yüksek grade intraepitelial lezyon (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.

Bizim sonuçlarımız, LNG içeren RİA kullanan kadınlarda VMI'nin azaldığını, vajen epitelinde atrofi yapıcı etkisi olduğunu, ancak bu etkinin parabazal hücre lehine artmasından ziyade intermediate hücre artışından kaynaklandığını göstermiştir. Aynı zamanda, T-Cu380A kullananların servikal smearlerinde inflamatuvar bulgular azalırken, LNG-RİA'nın inflamatuvar bulgular üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. Daha güçlü sonuçlar elde edebilmek amacıyla büyük ölçekli, prospektif ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması faydalı olabilir.



## Kaynaklar

- Gupta PK. Intrauterine contraceptive devices: vaginal cytology, pathologic changes and clinical implications. *Acta Cytol.* 2015;26(5):571-613.
- Agarwal K, Sharma U, Acharya V. Microbial and cytopathological study of intrauterine contraceptive device users. *Indian J Med Sci.* 2004;58(9):394-399.
- Do Lago RF, Simões JA, Bahamondes L, Camargo RPS, Perrotti M, Monteiro I. Follow-up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. *Contraception.* 2003;68(2):105-109.
- Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet.* 1992;339(8796):785-788.
- Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* ; 1999.
- I. T, F. A, N. K, et al. Frequency of bacterial vaginosis among women attending for intrauterine device insertion at an inner-city family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2003;8(3):135-138.
- ER B, KM T, KJ W, et al. Acid production by vaginal flora in-vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect Immun.* 1999;67(10):5170-5175.
- McEndree B. Clinical application of the vaginal maturation index. *nurse Pract.* 1999;24(9):48-56.
- Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital Atrophy: Prevention and Treatment. *Pharmacother Off J Am Coll Clin Pharm.* 2001;21(4):464-480.
- Tambouret RH, Wilbur DC. The many faces of atrophy in gynecologic cytology. *Clin Lab Med.* 2003;23(3):659-679.
- Kaptain S, Bloom LI, Weir MM. Hormonal effects of Depo-Provera in cervical smears: A comparison with triphasal and postmenopausal effects. *Cancer.* 2002;96(2):74-82.
- Bedir Findik R, Güreşci S, Ünlüer AN, Karakaya J. Evaluation of nonneoplastic findings on vaginal smears with comparison of intrauterine devices and oral contraceptive pill effects. *Turkish J Med Sci.* 2013;43(2):299-303.
- Pillay B, Gregory AR, Subbiah M. Cytopathologic changes associated with intrauterine contraceptive devices. A review of cervico-vaginal smears in 350 women. *Med J Malaysia.* 1994;49(1):74-77.
- Misra JS, Tandon P, Srivastava A, Das K, Chandrawati, Saxena NC. Cervical cytological studies in women inserted with Norplant-I contraceptive. *Diagn Cytopathol.* 2003;29(3):136-139.
- Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton J V., Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1065-1079.
- Schneider V. Hormonal cytology: When and why. *Diagn Cytopathol.* 1995;13(2):163-165.
- Valente PT, Schantz HD, Trabal JF. Cytologic changes in cervical smears associated with prolonged use of depot-medroxyprogesterone acetate. *Cancer.* 1998;84(6):328-334.
- Volk EE, Jax JM, Kuntzman TJ. Cytologic findings in cervical smears in patients using intramuscular medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) for contraception. *Diagn Cytopathol.* 2000;23(3):161-164.
- Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician.* 2000;61(10):3090-3096.
- Bariş II, Keleş AN. Mardin bölgesinden verilerle servikal sitolojide RIA etkisine bir baki{dotless}ş. *Turk Patoloji Dergisi/Turkish J Pathol.* 2013;29(1):51-57.
- Kazerooni T, Mosalae A. Does contraceptive method change the Pap smear finding? *Contraception.* 2002;66(4):243-246.
- Ocak S, Cetin M, Hakverdi S, Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi AU. Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium. *Saudi Med J.* 2007;28(5):727-731.
- Luthra UK, Mitra AB, Prabhakar AK, Agarwal SS, Bhatnagar P. Cytologic monitoring of women using copper-containing intrauterine devices: five-year follow-up study. *Acta Cytol.* 1982;26(5):619-622.
- Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: A pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1023-1031.
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes.; 2015. 26. Turkish Cervical Cancer. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;106(3):206-209.
- J.S. M, A.D. E, P. T. Cervical cytology associated with levonorgestrel contraception. *Acta Cytol.* 1995;39(1):45-49.
- Gupta PK, Burroughs F, Luff RD, Frost JK, Erozan YS. Epithelial atypias associated with intrauterine contraceptive devices (IUD). *Acta Cytol.* 1978;22(5):286-291.