

BALIKESIR MEDICAL JOURNAL

Bakırlı ve levonorgestrelli rahim içi araçların servikal sitolojiye etkileri

*The effects of copper- and levonorgestrel-intrauterine devices on cervical cytology*Demet Kokanalı¹, Serap Akbay², Müzeyyen Gülnur Özakşit¹

1-Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif Endokrinoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

2-Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bakırlı ve levonorgestrelli Rahim içi araç (RİA) uygulanan kadınlarda, RİA uygulaması öncesi ve sonrası servikal sitolojide herhangi bir değişiklik olup olmadığını araştırmak

Gereç ve Yöntemler: Bakırlı ve levonorgestrelli RİA uygulanan kadınların, RİA öncesi ve sonrası Pap smear sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma preparatlarının tamamı konvansiyonel Pap smear örneklerinden oluşmuştur.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen kadınların 52 tanesine bakırlı, 24 tanesine levonorgestrelli RİA uygulanmıştır. Tüm kadınlar RİA öncesi normal sitolojik inceleme sonucuna sahipti. RİA sonrası örneklerde, iki grupta da atipi ya da kanser olgusuna rastlanmadı. Bakırlı RİA grubunda 20 kadında (38.5%) non-spesifik inflamatuvar değişiklik ve 6 kadında (11.5%) ASC-US mevcutken, levonorgestrelli RİA grubunda bu sayılar sırasıyla 10 (41.7%) ve 3 (12.5%) idi. İki grup arasında RİA uygulaması sonrası Pap smear sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Bakırlı ve levonorgestrelli RİA kullanımı neoplazi gelişimine neden olmaz. Fakat endometrial ve servikal hücreler üzerinde bir takım benzer inflamatuvar değişiklikler yapabilirler.

Anahtar kelimeler: bakır; levonorgestrel; rahim içi araç; smear

Abstract

Objective: To investigate whether there is any change in cervical cytology before and after Copper- and Levonorgestrel-Intrauterine device (IUD) insertion.

Material and Methods: Pap smear results before and after Copper- and Levonorgestrel-IUD were evaluated retrospectively. All of the study specimens consisted of conventional Pap smear samples.

Results: Among the women included in the study, 52 of them were inserted copper- and 24 levonorgestrel-IUD. All women had normal cytological examination results prior to IUD. There were no cases of atypia or cancer in the two groups after IUD. Non-specific inflammatory changes in 20 women (38.5%) and ASC-US in 6 women (11.5%) were found in the copper-IUD group, whereas 10 (41.7%) and 3 (12.5%) women were present in the levonorgestrel -UD group, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of Pap smear results after IUD insertion.

Conclusion: Copper- and levonorgestrel-IUD do not cause neoplasia. But they may lead to similar inflammatory changes on endometrial and cervical cells.

Key words: copper; levonorgestrel; intrauterine device; smear

Gönderilme Tarihi: 22-12-2018

Kabul Tarihi: 24-1-2019

Atrf için: Demet Kokanalı, Serap Akbay, Müzeyyen Gülnur Özakşit, Bakırlı ve levonorgestrelli rahim içi araçların servikal sitolojiye etkileri, Balıkesir Medical Journal, 2019 3(1):31-39

Sorumlu Yazar: Demet Kokanalı,
Güzeltepe mah Halide Nusret Zorlutuna sok, No: 6/4, Cankaya,
Ankara
Phone: +905056737924
e-mail: demetkokanalı@gmail.com

DOI: 10.33716/bmedj.501014

GİRİŞ

Kontraseptif yöntemler arasında Rahim İçi Araçlar (RİA) oldukça etkin olan yöntemlerdir. Etkinlikleri % 99'ları aşmaktadır. Bunun yanısıra kullanımlarının pratik ve uzun süreli olması bu yöntemlerin tercih edilme olasılığını arttırmaktadır. Bu tür avantajları dışında RİA'lar anormal uterin kanama, pelvik ağrı, dismenore, vajinal ve servikal enfeksiyonlar gibi bir takım istenmeyen durumlara neden olabilirler (1).

RİA kullanımı ile endometrial ve servikal neoplazi oluşumu arasındaki ilişki bazı çalışmalarda ele alınmış ve sonuçta bu tarz bir ilişkinin olmadığı, hatta Levonorgestrel salgılayan RİA'ların kullanımının özellikle endometrial karsinom gelişimini önlediği günümüzde genel kabul gören bir görüş haline gelmiştir (2,3). Diğer taraftan RIA'nın uygulanımı ve kullanımı sırasında oluşan epitelyal hasar ve temas ile endometrial ve endoservikal epitelyal hücrelerde bir takım inflamatuvar yanıtlar ve reaktif sitolojik değişiklikler oluşabileceği ileri sürülmüştür. Bu etkiler sonucunda, değişik yapıda non-spesifik inflamatuvar hücreler, hatta atipik glandüler hücreler oluşabildiği, ayrıca RİA varlığında irregüler endometrial hücre dökülmeleri görülebildiği belirtilmiştir (4). Yine de RİA kullanımının endometrial ve servikal hücrelerde bu tarz sitolojik değişikliklere neden olabileceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur.

Biz de çalışmamızda, bakırlı (Cu-RİA) ve levonorgestrelli RİA (LNG-RİA) uygulanan kadınlarda, RİA öncesi ve sonrası servikal sitolojide herhangi bir değişiklik olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma için hastanemiz kayıtları incelenerek ilk basamakta, Eylül 2014-Ekim 2017 yılları arasında Aile Planlaması Polikliniği'nde kontrasepsiyon amaçlı RİA uygulanan kadın hastalar belirlenmiştir. İkinci basamakta, bu zaman diliminde belirlenen hastalar

arasında RİA uygulaması öncesi ve sonrasında servikal kanser tarama programı kapsamında Pap smear alınan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Önceki hikayesinde anormal Pap smear sonucuna göre medikal ya da cerrahi tedavi alan, hastane kayıtlarında servikal ya da pelvik enfeksiyon varlığı tespit edilen, RİA kullanımına bağlı olabilecek yan etkileri var olanlar ve yetersiz kayıtları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma, Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak hazırlanmış ve hastanemiz Eğitim Planlama Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:12; Tarih: 05.12.2017).

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Cu-RİA grubu (n=52)	LNG-RİA grubu (n=24)	p
Yaş (yıl)	32.02±3.17	32.04±3.28	0.977
Gravida (sayı)	4 (2-6)	4 (1-5)	0.119
Parite (sayı)	3 (2-6)	3 (1-4)	0.427
İlk Pap smear-RİA arası süre (ay)	3.08±1.59	3.38±1.64	0.455
RİA-İkinci Pap smear arası süre (ay)	29.50±2.67	30.01±2.69	0.451
Veriler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maximum değer) olarak verilmiştir. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.			

Çalışma preparatlarının tamamı konvansiyonel Pap smear örneklerinden oluşmuştur ve hastanemiz patoloji laboratuvarında uzman patologlar tarafından analiz edilmiş ve Bethesda sistemine göre sınıflandırılmıştır (5). Çalışmaya dahil edilen kadınların tümü RİA yerleştirmesinden önce normal sitolojik inceleme sonucuna sahipti. RİA uygulanımı tüm kadınlara menstrüel siklusun 2-5. günleri arasında uzman jinekologlar tarafından gerçekleştirildi. RİA tipi olarak Cu-RİA (TCu380A; Egemen International, Türkiye) ya da LNG-RİA (Mirena ® , Bayer Schering Pharma Oy, Turku, Finland) hastanın mevcut durumu ve isteği ile doktorun takdirine göre uygulandı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren parametreler ortalama (±) standart sapma biçiminde gösterildi ve iki grup arasındaki fark student t testi ile değerlendirildi.

Normal dağılım göstermeyen parametreler ise ortanca (minimum-maksimum değer) olarak gösterildi ve gruplar arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi ve Kikare testi parametreler arasındaki farkın değerlendirilmesinde kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dışlanma kriterleri sonrasında, çalışmamıza 76 kadın dahil edildi. Bunların 52 tanesine Cu-RİA, 24 tanesine LNG-RİA uygulanmıştı. Tüm kadınlar evli, cinsel olarak aktif ve jinekolojik muayeneleri sorunsuz kadınlardı. RİA öncesi ve sonrası dönemde alınan Pap smear kontrollerini içeren zaman diliminde hiçbir kadında gebelik, RİA çıkartılması ya da düşmesi tespit edilmedi.

Tablo 2. Grupların RİA uygulaması sonrası Pap smear sonuçları

	Cu-RİA grubu (n=52)	LNG-RİA grubu (n=24)	p
Normal	26 (50.0)	11 (45.8)	0.945
Nonspesifik inflamatuvar değişiklik	20 (38.5)	10 (41.7)	
ASC-US	6 (11.5)	3 (12.5)	
LSIL/HSIL	0 (0.0)	0 (0.0)	

Veriler sayı (%) olarak verilmiştir.
ASC-US: önemi belirlenememiş atipik skuamöz hücreler, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
 $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kadınların demografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Buna göre Cu-RİA ve LNG-RİA kullanan kadınlar RİA öncesi aldıkları Pap smear sırasındaki yaş, gravida, parite sayısı, RİA uygulanmasından önce aldıkları Pap smear ile RİA uygulamasına dek geçen süre ve RİA uygulamasından itibaren RİA uygulamasını takiben tekrar alınan Pap smeare kadar geçen süreler bakımından istatistiksel olarak benzer değerlere sahiptiler.

Grupların RİA kullanımı sonrası yapılan Pap smear sonuçları değerlendirildiğinde her iki grupta da LSIL/HSIL ya da kanser olgusuna rastlanmadı. Cu-RİA kullananların sonuçlarına bakıldığında sıklık sırasına göre 50.0% kadının sonucu normal, 38.5% kadının sonucu nonspesifik inflamatuvar değişiklik ve 11.5% kadının sonucu ASC-US olarak rapor edildi. LNG-RİA kullananlarda ise normal sonuç kadınların 45.8%'inde, nonspesifik inflamatuvar değişiklik sıklığı 41.7%'sinde, ASC-US ise 12.5%'inde mevcuttu. ASC-US sonucuna sahip tüm hastalara direkt kolposkopik inceleme yapıldı ve değerlendirmelerinde patoloji saptanmadı. İki grup arasında RİA uygulaması sonrası Pap smear sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.945$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda bir takım sonuçlara vardık. Bunlardan bir tanesi ve belki de en önemlisi RİA kullanımının hücresel atipi ya da kanser gelişimi açısından bir risk faktörü olmamasıdır. Fakat RİA kullanımı epitelyal hücresel anomali olarak ASC-US nedeni olabilir. Ayrıca, RİA'lar hücrelerde non-spesifik inflamatuvar değişikliklere yol açabilir. Cu-RİA ya da LNG-RİA kullanımı tüm bu sonuçlar için anlamlı bir fark oluşturmaz.

Misra ve ark. (6) yaptıkları çalışmalarında RİA yerleşimi sonrası skuamoz intraepitelyal lezyon sıklığında, RİA öncesine göre anlamlı olmasa da yaklaşık 2 kat artış tespit etmişlerdir, ilaveten bu artışın kontrol grubu olarak seçilen kontraseptif yöntem kullanmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında da yine anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca tüm bu intraepitelyal lezyonların zamanla gerilediğini ve herhangi bir kanser olgusuna ilerlemediklerini bildirmişlerdir. Diğer taraftan Pillay ve ark.(4)'nin çalışmasında RİA kullanımı sonrasında 350 kadının 14 (4.0%) tanesinde servikal intraepitelyal neoplazi tespit edilmiş, RİA'nın çıkartılması sonrasında kısa dönemde bu patolojilerin düzeldiği sadece 2 kadında progresyon izlendiği ancak kanser oluşumuna neden vermeden tedavi edilebildiği belirtilmiştir. Ve RİA

kullanımı sırasında tespit edilen intraepitelyal neoplazi varlığında RİA'nın çıkartılmasını önermişlerdir. Bu çalışmalar biraz eski tarihli çalışmalardır. Günümüzde daha yakın tarihli çalışmalar incelendiğinde genel kabul edilen görüş, bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi, RİA kullanımının herhangi bir servikal hücresel atipi ya da kanser gelişimi ile ilişkisiz olduğu görüşüdür (7,8,9). Hatta bazı çalışmalarda Cu-RİA varlığında invazif servikal kanser riskinin azaldığı bildirilmiştir (10,11,12). Ancak ASC-US gelişimi açısından RİA varlığının anlamlı bir faktör olarak ileri sürüldüğü çalışmalar vardır (4,8,13). Çalışmamızda Cu-RİA ve LNG-RİA kullananlarda ASC-US sırasıyla 11.5% ve 12.5% oranında tespit edilmiştir. Bu oranlar literatürde belirtilen %2.5-6.0 arasındaki oranlardan daha yüksektir. Bunun sebebi preparatın alınışı, hazırlanışındaki yetersizlikler ve sıvı bazlı yöntem yerine konvansiyonel yöntem kullanılması olabilir. Ayrıca tanıyı koyan patologlar arasında değerlendirme farklılıkları olabileceği ve bundan dolayı da farklı sonuçlarla karşılaşılacağı unutulmamalıdır.

RİA ile endometrial kanser arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda da, RİA ile karsinogenez arasında bir ilişki saptanmamıştır (10,14). Hatta RİA'ların endometrial kavitede inflamatuvar yanıtı uyarak prekanseröz ya da anormal hücreleri yok ettiği, beraberinde de östrojen reseptör sayısını azaltarak hormon bağımlı kanser gelişimini önlediği bildirilmiştir (14,15).

RİA'lar kontraseptif etkilerini oluştururken lokal inflamatuvar bir yanıt oluşturmaktadırlar. Bu yanıt RİA'ya ait kronik lokal iritasyon, basınç etkisi ve RİA'ya karşı geliştirilen yabancı cisim reaksiyonu sonucunda meydana gelir. Sonuçta, endometrial kavitede ve endoservikal kanalda çok sayıda inflamatuvar hücre toplanır. Böyle bir ortamda da endometrial ve endoservikal hücrelerde bir takım inflamatuvar reaktif sitolojik değişiklikler oluşabilir (16). Çalışmamızda özellikle RİA kullanımı sonrasında alınan smear preparatlarında non-spesifik inflamatuvar değişikliklerin rapor edilmesi RİA'ya bağlı gelişen inflamatuvar cevabın bir göstergesidir. Nitekim çalışmamıza benzer, diğer çalışmalarda da sitoplazmik vakuollü, dev nukleuslu ya da

düzensiz, multinukleuslu hücreler RİA kullanıma bağlı lokal inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak Pap smearde tespit edilmiş ve artmış sitolojik inflamatuvar değişiklikler olarak tanımlanmışlardır (4,8). Bu bulguya ilaveten çalışmamızda Cu-RİA ya da LNG-RİA kullanan kadınlar arasında smearde tespit edilmiş olan non-spesifik inflamatuvar değişiklik sıklığı açısından farkın bulunmaması, RİA tipinin inflamasyon oluşturma sıklığı açısından önemsiz olduğunu düşündürmektedir. Erol ve ark.(9) da yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızdaki bu sonuca benzer sonuç bulmuştur. Yine de literatürde RİA tipi ile oluşan inflamatuvar yanıt derecesi hakkında daha kesin sonuçlara varmak için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın retrospektif şekilde dizayn edilmesinden kaynaklanan bir takım kısıtlamaları mevcuttur. Özellikle çalışmaya katılan kadınların ileriye dönük uzun dönem takiplerinin olmaması, RİA'ların uzun dönem etkilerinin değerlendirmesi için dezavantaj oluşturmaktadır. Diğer taraftan kadınların, cinsel hayat, hijyenik ve sosyokültürel düzey gibi bir takım demografik özelliklerinin olmaması, bu tür faktörlerin varlığında sonuçların nasıl değişebileceğini akla getirmektedir. Yine de grupların diğer demografik faktörler açısından benzer olması ve mikrobik ajanlara bağlı semptom ve bulguların dışlanması sonucunda RİA kullanımının ve tipinin servikal sitoloji üzerine etkisinin daha iyi değerlendirilebilme şansını arttırdığını düşünmekteyiz.

SONUÇ

RİA kullanımını ve tipi neoplazi gelişimi ile ilişkili değildir. Fakat endometrial ve endoservikal hücreler üzerinde bir takım reaktif inflamatuvar değişiklikler yapabilir. Bu tür değişikliklerin nedeni, RİA dışındaki nedenler de olabilir. Dolayısıyla, RİA kullanan kadınların düzenli jinekolojik ve pap smear kontrolü yapılmalıdır. Literatürde, RİA'ların servikal ve endometrial

hücreler üzerine olan etkilerini değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır. Bu nedenle, bu konuda prospektif, geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception*. 2015 Apr;91(4):280-3. doi: 10.1016/j.contraception.2015.01.011. Epub 2015 Jan 16.
- 2- Ajah LO, Chigbu CO, Ozumba BC, Oguanuo TC, Ezeonu PO. Association of Intrauterine Device (IUD) and Cervical Neoplasia - A Study in a Poor Nigerian Population. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jun;10(6):QC05-8. doi: 10.7860/JCDR/2016/18328.8049. Epub 2016 Jun 1.
- 3- Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM, et al. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet Gynecol*. 2018 Jan;131(1):109-116. doi: 10.1097/AOG.0000000000002390.
- 4- 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 Mar;49(1):74-7.
- 5- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114-9.
- 6- Misra JS, Engineer AD, Tandon P. Cervical cytology associated with levonorgestrel contraception. *Acta Cytol* 1995;39:45-9.
- 7- Lessard T, Simões JA, Discacciati MG, Hidalgo M, Bahamondes L. Cytological evaluation and investigation of the vaginal flora of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Contraception*. 2008 Jan;77(1):30-3. Epub 2007 Nov 26.
- 8- Barış İİ, Keleş AN. A review on the impact of IUD in cervical cytology: Mardin Region Data. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29(1):51-7. doi: 10.5146/tjpath.2013.01148.
- 9- Erol O, Simavlı S, Derbent AU, Ayrım A, Kafalı H. The impact of copper-containing and levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptives on cervicovaginal cytology and microbiological flora: a prospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014 Jun;19(3):187-93. doi: 10.3109/13625187.2014.900532. Epub 2014 Apr 17.
- 10- Kazerooni T, Mosalae A. Does contraceptive method change the Pap smear finding? *Contraception* 2002; 66:243-6.

- 11- Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R 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 Oct;12(11):1023-31. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70223-6. Epub 2011 Sep 12.
- 12- Cortessis VK, Barrett M, Brown Wade N, Enebish T, Perrigo JL, Tobin J, et al. Intrauterine Device Use and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec;130(6):1226-1236. doi: 10.1097/AOG.0000000000002307.
- 13- Hasçalık Ş, Çeli, Ö, Karadağ N, Aydın E. Rahim İçi Araç Kullanan Kadınlarda Servikal Sitolojik Değişiklikler. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2000; 7(3):220-1.
- 14- Tao MH, Hong Xu W, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: A population-based case-control study in Shanghai, China. *Int. J Cancer* 2006; 119:2142-7.
- 15- Guleria K, Agarwal N, Mishra K, Gulati R, Mehendiratta A. Evaluation of endometrial steroid receptors and cell mitotic activity in women using copper intrauterine device: Can Cu-T prevent endometrial cancer? *J Obstet Gynaecol Res* 2004, 30: 181-7
- 16- Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception.* 2007 Jun;75(6 Suppl):S16-30. Epub 2007 Mar 29.