


DOI: 10.38136/jgon.690765

Bakteriyel Vajinozis Riski Ve Kontrasepsiyon
Bacterial Vaginosis Risk and ContraceptionSelçuk KAPLAN¹ Orcid ID:0000-0002-2887-6165¹ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sık görülen vajinal enfeksiyonlardan olan bakteriyel vajinozisin Türkiye'de sık kullanılan iki kontraseptif yöntem olan bakırlı rahim içi araç kullanımı (Cu-RİA) ve kombine oral kontraseptif kullanımı (KOK) ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2016-2019 yılları arasında tersiyer bir merkeze başvuran hastaların hastanemiz veri tabanına kayıtlı vajinal ve sitolojik örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirme sonuçlarının kullanıldığı kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen 942 kadın hasta; KOK kullanan hastalar, Cu-RİA kullanan hastalar ve medikal kontraseptif yöntem kullanmayan hastalar olarak sınıflandırıldı. Mikrobiyoloji kültürlerinde gardnerella vaginalis üreyen ve vajinal sitolojik incelemede bakteriyel vajinozis tanısı konulan hastalar belirlenmiştir. Verilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve multinominal lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Kontraseptif yöntem olarak Cu-RİA kullanan kadın sayısı 518 (%55), kontraseptif yöntem olarak KOK kullanan kadın sayısı 238 (%25,3) ve herhangi bir medikal kontraseptif yöntem kullanmayan kadın sayısı 186 (%19,7)'ydi. Kontraseptif kullanımı ve türü ile vajinal sitoloji arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Cu-RİA kullanan grupta BV rastlanma sıklığı istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Sitolojik tanı sonucunu tahmin etmek için kurulan multinominal lojistik regresyon analizinde modele dahil edilen bağımsız değişkenlerden yaş ve Cu-RİA kullanımının modele anlamlı katkı yaptığı görülmüştür ($p = 0,004$ ve $p < 0,001$). Yaş arttıkça BV gelişme riski 1,035 kat ve Cu-RİA kullanımı ile BV gelişme riski 2,3 kat artmaktadır.

Sonuç: Cu-RİA kullanımının BV gelişme riskini arttırmakta olup; KOK kullanımı ile BV gelişme riski arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Bakırlı RİA, Oral Kontraseptif, Bakteriyel Vajinozis

GİRİŞ

Günümüzde kadınlar arasında en sık görülen vajinal enfeksiyon nedeni bakteriyel vajinozistir (BV) (1). Daha önce kullanılan kontraseptif yöntemlerin BV prevalansını etkilediğini belirten birçok çalışma yapılmıştır (2-4). Özellikle sık tekrarlayan BV görülen kadınlarda kontraseptif yöntem seçimi oldukça önemlidir. Daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği üzere bakırlı rahim içi araç (Cu-RİA) kullanan kadınlarda BV görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (2,4). Hormonal kontraseptif yöntemlerden olan kombine oral

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is bacterial vaginosis, which is one of the common vaginal infections; to reveal the relationship between copper contraceptive use (Cu-IUD) and combined oral contraceptive (COC) use, which are two commonly used contraceptive methods in Turkey.

Materials and Method: This study is a cross-sectional study using the microbiological and pathological evaluation results of vaginal cytological samples of patients who applied to in a tertiary center between 2016-2019. Nine hundred forty two female patients included in the study; patients using COC were classified as patients using Cu-IUD and patients not using medical contraceptives. Patients with gardnerella vaginalis reproducing in microbiology cultures and with a diagnosis of bacterial vaginosis (BV) in their vaginal cytology were identified. Pearson chi-square test and multinominal logistic regression analysis were used in the analysis of the data. $p < 0.05$ value was accepted as significant.

Results: In the multinominal logistic regression analysis established to estimate the cytological diagnosis result, age and Cu-IUD use, which are among the independent variables included in the model, significantly contributed to the model ($p < 0.004$ and $p < 0.001$). The risk of BV development increases 2.3 times with the use of Cu-IUD.

Conclusion: Although there is strong statistical evidence that the use of Cu-IUD increases the risk of developing BV, there was no statistically significant relationship between the use of COC and the risk of developing BV.

Keywords: Copper IUDs, Oral Contraceptives, Bacterial Vaginosis

kontraseptif (KOK) kullanımının vajinal floraya olumsuz etkileri Cu-RİA kullanan kadınlara oranla daha az olarak bildirilmiştir. (5).KOK kullanan kadınlarda kandidiyazis ve diğer bakteriyel vajinitlerin rastlanma sıklığının arttığını bildiren çalışmalar mevcutsa da (6); güncel bir çalışmada Levonorgesterol içeren Rahim İçi Araç (LNG-RİA) kullanan kadınlar ile KOK kullanan kadınların vajinal flora kültürleri incelendiğinde, LNG-RİA kullanan kadınlarda kandidiyazis eğilimi daha fazla olarak bulunmuştur (7).Vajinal floranın dengesinin bozulması sık tekrarlayan vajinitlere yol açabilir. Bu tür vajinal flora dengesizlikleri, kontraseptif yöntem seçimi için kısıtlayıcı rol oynayabilir.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Selçuk Kaplan

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Blv. No: 411, 02200 Merkez/Adıyaman

E-mail: kaplan_2384@hotmail.com

Başvuru tarihi : 18-01-2020

Kabul tarihi : 10-6-2020

Diğer yandan; kadınların kullanacağı kontraseptif yöntemi özgürce seçebilmeleri, kullandıkları yöntemin etkinliğini artırabilir. Kontraseptif kullanım yöntemlerinin vajinal flora üzerindeki etkilerinin bilinmesi, bu yöntemleri kullanan kadınlarda gelişen vajinal enfeksiyonların etkin tedavisi için de yol gösterici olabilir. Bu çalışmanın amacı, sık görülen vajinal enfeksiyonlardan olan BV' un Türkiye' de en sık tercih edilen iki kontraseptif yöntem olan Cu-RİA kullanımı ve KOK kullanımı ile ilişkisini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu 2016-2019 yılları arasında tersiyer bir merkezin jinekoloji polikliniğimize başvuran hastaların hastanemiz veri tabanına kayıtlı anamnezleri, muayene bulguları, vajinal ve sitolojik örneklerin mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirme sonuçları kullanılarak yapılan kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışma için etik komite onayı bölgesel hastane etik komitesinden (No: 2019/9-2) alınmıştır. Çalışma için 2016-2019 yılları arasında merkezimize başvuran 131082 hastada içerisinden yanma, kaşıntı, disüri, disparoni ve akıntı şikayetleri ile başvuran 42319 hasta belirlendi. 18 yaş altı ve 50 yaş üstü olmak, başvuru sırasında hamile olmak, son 6 ay içerisinde kortikosteroid ve/veya diğer immunsupresif ilaç kullanım öyküsü bulunmak, son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü bulunmak, otoimmün hastalık öyküsü olmak, diabetes mellitus hastası olmak ve malignite öyküsü bulunmak çalışma için dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar içerisinden verilerine eksiksiz ulaşılan ve kriterleri karşılayan 18 ile 50 yaş aralığında 942 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Dâhil edilen hastalarda bu süreçte yeni gelişen klinik ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış normal vajinal flora, çeşitli bakteriyel vajinitler ve bakteriyel va-

jinozis mevcuttu. Chlamydia Trachomatis, Trichomonas Vaginalis, Neisseria Gonorrhoeae, Candida ve bakteriyel vajinozis harici kanıtlanmış diğer bakteriyel etkenlere bağlı vajinit tanısı olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı.

İncelenen klinik ve laboratuvar testleri

Çalışma verileri hastane veri tabanından alınmış olup, hastaların kullandıkları kontraseptif yöntemlere ait beyanları anamnezlerinde mevcuttur. KOK kullanan hastalar, Cu- RİA kullanan hastalar ve medikal kontraseptif yöntem kullanmayan hastalar bu verilere göre sınıflandırıldı. Hastaların yaşı, obstetrik verileri (gravida, parite ve abortus sayıları), eğitim düzeyleri, sigara kullanımı, vücut kitle indeksleri (VKI), jinekolojik muayeneye ait bulgular değerlendirildi. Yaşlarına göre hastalar 35 yaş altı ve 35 yaş ve üstü olarak iki grup halinde incelendi. Eğitim düzeylerine göre hastalar; orta okul ve altı, orta okul ve üstü, lisans ve yüksek lisans olarak ayrıldı. VKI'ye göre hastalar 25 ve altı, 25-29,99 arası ve 30 ve üstü olarak ayrıldı. Sigara kullanımı Var/ Yok olarak belirtildi. Mikrobiyolojik ve patolojik test için alınan vajinal içeriklere ait sonuçlar incelenmiş olup, mikrobiyolojik kültürlerinde gardnerella vaginalis üreyen ve vajinal sitolojilerinde Amsel kriterlerine (8) göre patolojik olarak BV tanısı konulan hastalar not edildi.

Verilerin Analizi

Verilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve multinominal lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Regresyon analizinde bağımlı değişken için referans kategori normal vajinal flora olarak alınmıştır. Kontraseptif yöntemler için ise; medikal kontraseptif yöntem kullanmayanlar referans kategori olarak belirlenmiştir. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan kadınların kontraseptif yöntem kullanımı özellikleri, obstetrik verileri (gravida, parite ve abortus sayıları), eğitim seviyeleri (orta okul ve altı, orta okul ve üstü, lisans, yüksek lisans), yaş dağılımları (<35 yaş, ≥35 yaş), vajinal sitolojik sonuçları, gram boyama sonuçları, sigara kullanımı (Var, Yok), VKI dağılımları (<25, 25-29,99, ≥30) Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya katılan 942 kadının, kontraseptif yöntem kullanımı özellikleri, obstetrik verileri (gravida, parite ve abortus sayıları), eğitim seviyeleri (orta okul ve altı, orta okul ve üstü, lisans, yüksek lisans), yaş dağılımları (<35 yaş, ≥35 yaş), vajinal sitolojik sonuçları, gram boyama sonuçları, sigara kullanımı (Var, Yok), VKI dağılımları (<25, 25-29,99, ≥30)

Özellikler	n ¹	Yüzde	
Grupların Dağılımı	Cu- RİA ²	518	%55
	KOK ³	238	%25,3
	Medikal kontraseptif yöntem kullanmayanlar	186	%19,7
Yaş Gruplarının Dağılımı	35 yaş ve altı	305	%32,4
	35 yaş üstü	637	%67,6
Obstetrik Veriler (Ort±SS) ⁴ (Min-Max) ⁵	Gravida	2,99±1,42 (0-9)	
	Parite	2,11±1,01 (0-9)	
	Abortus	0,89±0,56 (0-2)	
Eğitim Seviyesi	Orta Okul ve Altı	271	%28,8
	Orta Okul ve Üstü	383	%40,7
	Lisans	174	%18,4
	Yüksek Lisans	114	%12,1
Vajinal Sitolojik Tanı Sonuçları	Normal	483	%51,3
	Akut İnflamasyon	14	%1,5
	Bakteriyel Vajinozis	445	%47,2
Gram Boyama Sonuçları	Normal	505	%53,6
	Gardnerella Vaginalis	437	%46,4
Sigara Kullanımı	Var	327	%34,7
	Yok	615	%65,3
VKI Dağılımları	<25	299	%31,7
	25-29,99	497	%52,8
	≥30	146	%15,5

¹n:Hasta Sayısı

Cu-RİA: Bakırlı Rahim İçi Araç Kullananlar

KOKS: Kombine Oral Kontraseptif İlaç Kullananlar

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma

Min: Minimum değer; Max: Maksimum değer

Çalışmamıza dahil edilen tüm kadınlar evlidir ve tamamında seksüel aktivite mevcuttur. Kontraseptif yöntem olarak Cu-RİA kullanan kadın sayısı 518 (%55), kontraseptif yöntem olarak KOK kullanan kadın sayısı 238 (%25,3) ve herhangi bir medikal kontraseptif yöntem kullanmayan kadın sayısı 186 (%19,7)'ydi (Tablo 1).

Cu- RİA kullanan hasta grubu, KOK kullanan hasta grubu ve medikal kontraseptif yöntem kullanmayan hasta grubuna ait vajinal sitolojik tanı, gram boyama sonuçları ve servikal sitolojik tanıları istatikselsel olarak karşılaştırıldı (Tablo 2-4).

Kontraseptif yöntem olarak Cu-RİA kullanan 518 sayıda kadın hastanın 219 (%42,3)' unda normal vajinal flora mevcut iken, 298 (%57,5)' inde BV tanısı ve 1(%0,2)' sinde akut inflamasyon tanısı mevcuttu. Kontraseptif yöntem olarak KOK kullanan 238 sayıda kadın hastanın 145 (% 60,9)'inde normal vajinal flora mevcut iken, 80 (% 33,6)' inde BV tanısı ve 13 (%5,5)'inde akut inflamasyon tanısı mevcuttu. Medikal kontraseptif yöntem kullanmayan 186 sayıda kadın hastanın 119 (%64)' unda normal vajinal flora mevcut iken, 67 (%36)' sinde BV tanısı mevcuttu (Tablo 2).

Kontraseptif kullanımı ve türü ile vajinal sitoloji arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Cu-RİA kullanan grupta BV rastlanma sıklığı istatikselsel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Sitolojik tanı ve Cu-RİA Kullananlar (RİA), Kombine oral kontraseptif kullananlar (KOK) ve medikal kontraseptif yöntem kullanmayan (MYK) arasındaki ilişki.

			GRUP			P
			Cu-RİA	KOK	MYK ¹	
SİTOLOJİK TANI	Akut inflamasyon	n	1	13	0	
		%	0,2	5,5	0,0	
	Normal	n*	219	145	119	<0,001
		%	42,3	60,9	64,0	
	Bakteriyel vajinozis	n	298	80	67	
		%	57,5	33,6	36,0	

1 MYK: Medikal kontraseptif yöntem kullanmayan hasta

Kontraseptif kullanımı ve türü ile gram boyama arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gardnerella vaginalis üreme sıklığı RİA kullanan grupta istatikselsel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Sitolojik tanı ve gram boyama arasındaki ilişki

Cu-RİA			GRUP			
KOK			MYK	P		
GRAM BOYAMA	Normal	n	225	152	128	
		%	43,4	63,9	68,8	
	Gardnerella vaginalis	n	293	86	58	<0,001
		%	56,6	36,1	31,2	

Sitolojik tanı sonucunu tahmin etmek için kurulan multinominal lojistik regresyon analizinde modele dahil edilen bağımsız değişkenlerden yaş ve Cu-RİA kullanımının modele anlamlı katkı yaptığı görülmüştür ($p<0,004$ ve $p<0,001$). Yaş arttıkça BV gelişme riski 1,035 kat ve Cu-RİA kullanımı ile BV gelişme riski 2,3 kat artmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Sitoloji sonuçların yaş, Cu-RİA kullanımı (RİA) ve KOK kullanımı (KOK) değişkenlerine göre multinominal lojistik regresyon sonuçları

Değişkenler	β^1	p	O.R. ² (C.I. ³ %95)
Yaş	0,035	0,004	1,035 (1,011-1,060)
RİA	0,871	<0,001	2,389 (1,679-3,401)
KOK	0,164	0,448	1,178 (0,772-1,798)

1 β : katsayı
2 O.R.: Odds Ratio
3 C.I.: Confidence Interval

TARTIŞMA

Çalışmada elde edilen sonuçlar Cu-RİA kullanan kadınlarda vajinal sitolojide BV varlığı ve riskinin ve gram boyamada gardnerella vaginalis pozitifliğinin arttığını göstermekte olup Cu-RİA kullanan kadınlarda BV riskinde artış olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çeşitli kontraseptif yöntemler kullanan 995 kadın hastanın BV sıklığının araştırıldığı bir çalışmada; BV görülme sıklığı Cu- RİA ve prezervatif kullanan hasta gruplarında artmışken, KOK kullanımı ile ilişkisi yoktu (4). Yine benzer şekilde kontraseptif yöntem olarak Cu-RİA kullanan ve KOK kullanan 120 kadının katıldığı çalışmada Cu-RİA kullanan grupta BV görülme sıklığında artış olduğu belirtilmiştir (9). Bu çalışmalardan farklı olarak; Cu-RİA ve LNG-RİA kullanan iki hasta grubunun dahil edildiği bir çalışmada; Cu-RİA kullanan kadınlarda, LNG-RİA kullanan kadınlara kıyasla anormal vajinal akıntı şikayeti ve BV gelişme sıklığının arttığı izlenmiştir (10). Benzer sonuçların elde edildiği birçok çalışma mevcuttur (6, 11, 13).

Bizim çalışmamızda da BV sıklığının Cu-RİA kullanımı ile artmış olması bu verileri desteklemektedir.

Gardnerella vaginalis'in kültürde pozitifliği ve BV tanısının Cu-RİA kullanıcılarındaki prevalansını araştıran güncel bir çalışmada kültür pozitifliğinin sıklığının Cu-RİA kullanımı ve süresi ile arttığı; fakat BV prevalansının Cu-RİA kullanım süresi ile azaldığı gösterilmiştir (14). Buna benzer olarak güncel bir çalışmada; Cu-RİA kullanan hastalarda pelvik inflamatuvar hastalık (PID) tanısının Cu-RİA kullanmayan hastalara oranla azaldığı ve Cu-RİA kullanan hastalarda PID' nin klinik seyrinin daha hafif olduğu gösterilmiştir. Fakat normal vajinal florada yer alan gardnerella vaginalis gibi bakterilerin varlığının negatif vajinal sitolojik sonuç olarak kabul edilmesi bu sonucu etkilemiş olabilir (15).

Daha önce Türkiye'de yapılan bir çalışmada Cu-RİA kullanımının bakteriyel kolonizasyonu arttığı gösterilmekle birlikte PID ile Cu-RİA kullanımı arasında kesin bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (16). Türkiye'de geniş bir hasta grubunda yapılan güncel bir çalışmada da benzer olarak; bakteriyel kolonizasyonun Cu-RİA kullanımı ile arttığı, ancak PID sıklığının Cu-RİA kullanımı ile artmadığı gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da Cu-RİA kullanan hastaların kültürlerinde gardnerella vaginalis üreme sıklığındaki artış, bakteriyel kolonizasyon üzerinde Cu-RİA kullanımının etkilerini göstermektedir. Ancak çalışmalar da göstermektedir ki; Cu-RİA kullanımı ve BV riski arasındaki ilişki araştırılırken sadece kültür pozitifliği değil, patolojik ve klinik bulgular da göz önünde bulundurulmalıdır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KOK kullananlarda BV rekürrensinde önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir (18). Yine güncel bir çalışmada; hormonal kontraseptif yöntemler kullanan kadınlarda BV görülme sıklığının azaldığı, rekürren BV görülen kadınların Cu-RİA dışında bir yöntemi seçmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu çalışmalara benzer şekilde bazı çalışmalar da KOK' lerin yaygın ve tekrarlayan BV' ye karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (19,20). Bu çalışmamızda kontraseptif yöntem olarak KOK kullanan hasta grubunda BV sıklığı ve riski ile negatif ya da pozitif yönde bir ilişki yoktu.

KOK kullanan kadınlarda sağlıklı vajinal mikrobiyal floranın ürettiği gösterilmiştir (21,22). Lactobacillus miktarının KOK kullanımı sonrası, 1, 3 ve 6. Aylarda arttığı başka bir çalışmayla gösterilmiştir (23). Üreyen mikroorganizmalar arasında Lactobacillus türleri vajinal epitel hücrelerindeki glikojenden laktik asit üreterek BV' ye karşı koruyucu görev üstlenmektedirler. KOK içeriğinde bulunan östrojenin vajinal epitel hücrelerinde glikojen miktarını artırarak lactobacillus miktarının artışında rol oynadığı düşünülmektedir (24,25). Progesteron içeren oral kontraseptif (OK) kullanan ve LNG-RİA kullanan hastaların vaginal florasının incelendiği bir çalışmada; progesteronun yol açtığı atrofiye bağlı olarak vajinal epitel hücrelerde glikojen içeriğinin azaldığı ve vajinal mikrofloranın olumsuz etkilendiği belirtilmiş olup söz konusu hipotezi desteklemektedir (7). Bizim çalışmamıza dahil olan hasta grubu sadece KOK kullanan hastalardan oluşmaktaydı. Elde ettiğimiz sonuçlar yukarıda bahsedilen değişikliklerle ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Birincisi, çalışmamız tek merkezlidir ve merkezimize başvuran hastalar arasında kullanılan yaygın kontraseptif yöntemler araştırılmıştır. Kondom kullanımı, LNG RİA kullanımı ve diğer yöntemler hastalar arasında sık tercih edilen tedavi yöntemleri olmadığından çalışma için yeterli veri elde edilememiştir. İkinci olarak ise, çalışma kesitsel bir çalışmadır. Hastane veri tabanına kayıtlı verilerde olabilecek eksiklikler sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle sonuçların genelleme yapmadan önce dikkatli bir şekilde düşünülmesi gerekmektedir.

SONUÇ

BV oldukça sık rastlanan bir genital enfeksiyondur. Kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerinin vajinal mikroflora üzerinde olumlu ve olumsuz birçok etkisi vardır. Kullanılacak kontraseptif yöntemin seçiminde bu etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmaya göre; BV riski Cu-RİA kullanımıyla artmakla birlikte, BV riskinin KOK kullanımı ile değiştiğine dair bir kanıt yoktur.

REFERANSLAR

- 1.Bitew A, Abebaw Y, Bekele D, Mihret A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection International Journal of Microbiology Volume 2017, Article ID 4919404.
- 2.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.
- 3.Gupta K, Hillier S, Hooton T, Roberts PL, Stamm WE. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. J Infect Dis. 2000; 181: 595-601.
- 4.Kovachev S. Contraception And Risk Of Bacterial Vaginosis World Journal of Pharmaceutical Research Vol 6, Issue 14, 2017.
- 5.Achilles S, Austin MN, Meyn LA, Mhlanga F, Chirenje ZM, Hillier SL. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota June 2018;218(6), 622. e1-622.e10
- 6.Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin HL Jr, et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. Am J Obstet Gynecol., 2001; 185: 380-385.
- 7.G. Donders, G. Bellen, D. Janssens, Van Bulck B, Hinoul P, Verguts J. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Jan;36(1):43-48.

- 8.Nonspecific vaginitis diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations, Am. L. Med. 74 (1983) 14 – 22.
- 9.Garg K, Khare A, Bansal R, Sharma S, Chaudhary N. Effects of Different Contraceptive Methods on Cervico-Vaginal Cytology. J Clin Diagn Res. 2017 Jul; 11(7): EC09–EC11.
- 10.Neale R, Knight I, Keane F. Do users of the intrauterine system (Mirena) have different genital symptoms and vaginal flora than users of the intrauterine contraceptive device? Int J STD AIDS. 2009;20:423–424.
- 11.Riggs M, Klebanoff M, Nansel T, Zhang J, Schwabke J, Andrews W. Longitudinal Association between hormonal contraceptives and bacterial vaginosis in women of reproductive age. Sexually transmitted diseases. 2007;34:954-59.
- 12.Madden T, Grentzer JM, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: A longitudinal study. Sex Transm Dis. 2012;39:217-22.
- 13)Donders GG, Berger J, Heuninckx H, Bellen G, Cornelis A. Vaginal flora changes on Pap smears after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device. Contraception. 2011;83:352-56.
- 14)Abd El AttSaleh S, SafAlnasr IA, Nasef AA. Prevalence of aerobic bacterial vaginosis among chronic copper T380 intrauterine device users. Menoufa Medcal Journal. 2019 Oct 1;32(4):139 .
- 15)Levin G, Dor UP, Glad R, Ben Shushan A, Shushan A, Rottenstreich A. Pelvic inflammatory disease among users and non-users of an intrauterine device. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2020 Feb 29:1-6.)
- 16)Pektaş MK, Güngör T, Şahin Y. The Effects of TCu-380 on Cervicovaginal Flora. Gynecol Obstet Reprod Med;13:3 164-167.
- 17)Sel G, Harma MI. Bacterial colonization of Intrauterine Device samples from patients without a history of Pelvic Inflammatory Disease. Ann Med Res 2020;27(4):1036-9.
- 18)Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Pirota M, Garland SM et al. Recurrence of Bacterial Vaginosis Is Significantly Associated With Post-treatment Sexual Activities and Hormonal Contraceptive Use. Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(6):777-86. doi: 10.1093/cid/cis1030. Epub 2012 Dec 12.
- 19)Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis 2006; 193:1478–89.
- 20)Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2013;8(9):e73055.
- 21)Brooks PJ, Edwards DJ, Blithe DL, Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU et al. Effects of Combined Oral Contraceptives, Depot Medroxyprogesterone Acetate, and the Levonorgestrel releasing Intrauterine System on the Vaginal Microbiome. Contraception. 2017 Apr;95(4):405-413.
- 22)Rifkin SB, Smith MR, Brotman RM, Gindi RM, Erbeling EJ. Hormonal contraception and risk of bacterial vaginosis diagnosis in an observational study of women attending STD clinics in Baltimore, MD. Contracept.2009;80(1):63–7.
- 23)De Seta F, Restaino S, De Santo D, Stabile G, Banco R, Busetti M. Effects of hormonal contraception on vaginal flora. Contraception. 2012;86(5):526–9.
- 24)O'Hanlon DE, Lanier BR, Moench TR, Cone RA. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. BMC Infect Dis. 2010 May 19;10:120.

25)O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. BMC Infect Dis 2011; 11:200.