

Levonorgestrelli rahim içi araç kullanan kadınlarda uygulama öncesi ve sonrasındaki pap smear sonuçlarının karşılaştırılması

Comparison of Pap smear results before and after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device

Ayşe Rabia ŐENKAYA, Emrah TZ, Deniz Can ÖZTEKİN, Aykut ÖZCAN, Muzaffer SANCI

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

Z

Amaç: Rahim içi araç uygulaması, günümüzde, başta kalkınmakta olan ülkeler olmak üzere, dünya genelinde en yaygın olarak kullanılan geri dönüşümlü kontrasepsiyon yöntemidir. Kalkınmakta olan ülkelerde reproduktif çağdaki kadınlardan %27'si rahim içi araç kullanmaktadır. Rahim içi araçların servikovajinal sitoloji üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı levonorgestrelli rahim içi araç kullanımının servikal sitolojik değişiklikler üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Bu alışma İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 129 hastanın levonorgestrelli rahim içi araç uygulaması öncesindeki ve sonrasındaki pap smear sonuçlarını inceledik.

Bulgular: Uygulama öncesinde 20 (%15,5) hastanın smear sonucunda enflamasyon saptanmış iken, levonorgestrelli rahim içi araç uygulaması sonrasında bu sayı 59 (%45,7) olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Benzer olarak, uygulama öncesinde 3 (%2,3) hastada kronik servisit saptanmış iken, uygulama sonrası kontrol smear sonuçlarında 15 (%11,6) hastada saptanmıştır ($p=0,003$). Levonorgestrelli rahim içi araç uygulaması sonrasında sitopatolojik anormallikler açısından anlamlı bir sonuç saptanmamıştır.

Sonuç: Levonorgestrelli rahim içi araç uygulaması sonrasında anlamlı bir sitopatolojik anormallik saptanmamıştır fakat uygulama sonrasında non-spesifik enflamasyon oranlarında artış gözlenmiştir. Hastalar uygulama öncesinde non-spesifik enflamasyon riski açısından bilgilendirilmeli ve uygulamadan 12 ay sonra Pap smear kontrolü önerilmelidir.

Anahtar kelimeler: Levonorgestrelli rahim ii ara, non-spesifik enflamasyon, Pap smear, sitopatolojik anormallik

ABSTRACT

Objective: The intrauterine device is the most widely used reversible method of contraception in the world today, particularly in developing countries where it is used by 27 % of women of reproductive age. The impact of intrauterine devices on cervicovaginal cytology is not certainly known. The aim of the study was to investigate changes in cervical cytology associated with use of levonorgestrel intrauterine device.

Methods: This study was conducted at department of Obstetrics and Gynecology, İzmir Tepecik Training and Research Hospital. We evaluated Pap smear test results of the 129 patients before and after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device.

Results: Inflammation was observed in 20 (%15.5) patients before insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device and in 59 (% 45.7) patients after its insertion ($p<0.001$). Similarly, before insertion 3 (%2.3) patients were diagnosed with chronic cervicitis and after insertion 15 (%11.6) patients were diagnosed with chronic cervicitis ($p=0.003$). No significant results were found with respect to cytopathological abnormalities following insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine device.

Conclusion: No significant cytopathological abnormalities were detected following insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine device but higher frequency of nonspecific inflammatory changes were observed after its insertion. Patients should be informed about the risk of nonspecific inflammation before insertion and Pap smear test should be recommended 12 months after insertion.

Key words: Levonorgestrel intrauterine device, nonspecific inflammation, Pap smear, cytopathological abnormalities

Alındığı tarih: 31.08.2015

Kabul tarihi: 03.10.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Emrah Tz, Gaziler
Cad. No:468, Yenişehir-Konak-İzmir
e-mail: emrahtoz79@gmail.com

GİRİŞ

Rahim içi araç (RİA) uygulaması, uzun süreli etkinliği olan, ilişkiden bağımsız, geri dönüşümlü, maliyeti ucuz, yan etkileri az ve dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir kontrasepsiyon yöntemi-
dir ^(1,2). Asya’da kadınların %27’si RİA ile kontrasepsiyon sağlarken, bunu %17’lik oranla Avrupa ve %7,7’lik oranla ABD izlemektedir ⁽³⁾. Günümüzde dünya çapında kullanılan üç tip RİA vardır; İntert RİA’lar, Bakırlı RİA’lar ve Hormon salınımlı RİA’lar. Türkiye’de en çok kullanılan RİA’lar Copper T, Multiload ve Nova T’dir ⁽⁴⁾. RİA’ların etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, uterus içindeki yabancı cismin steril bir inflamatuvar reaksiyon oluşturduğu ve bunun sonucunda açığa çıkan sitotoksik peptidlerin sperm ve oositi olumsuz etkilediği, ayrıca bu enzim aktivasyonunun sperm kapasitesini ve motilitesini engellediği savunulmaktadır ⁽⁴⁾.

Oral kontraseptifler (OKS) ile servikal neoplaziler arasındaki ilişkiye dair çok çeşitli çalışmalar olmasına rağmen, RİA ile servikal neoplaziler arasındaki ilişkiyi araştıran çok fazla çalışma yoktur. Yapılan az sayıda çalışmanın sonuçlarına göre RİA’nın olası karsinojenik potansiyeli hakkında kesin bir kanaate ulaşılamamıştır ⁽⁵⁾. Elde edilen bulgulara göre, RİA kullanımı sonucunda serviksın skuamöz ve kolumnar epitelinde sitolojik atipiyeye sıkça rastlanır. Skuamöz epiteldeki nuklear atipi genellikle hafif, kolumnar epiteldeki ise ciddi boyutlarda olabilir ⁽⁶⁾.

1990 yılında Finlandiya’da geliştirilen ve 2000 yılında tüm dünyada FDA (İlaç ve Gıda Dairesi) onayı alarak kullanımı yaygınlaşan Levonorgestrel içeren rahim içi araç (LN-RİA) (Mirena®, LeRİAs OY, Turku, Finland) son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Kontrasepsiyonun yanında menoreji ve hormon replasman tedavisinde de kullanım endikasyonu almıştır. Ayrıca endometriozis, endometrial hiperplaziler, adenomyozis ve leiomyomalarda da tedavi edici özellikleri olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir ^(7,8). Daha önceden kullanılan RİA’larla benzer şekilde Levonorgestrel içeren RİA’larında servikal smear sonuçları üzerine

etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmamızın amacı, servikal epitelde ve transformasyon zonunda uzun süreli Levonorgestrel RİA kullanımına bağlı oluşan, smear ile saptanabilen değişiklikler olup olmadığının gösterilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2011 ile Aralık 2013 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum kliniğimize başvuran 129 olguyu kapsayan retrospektif, kohort bir çalışmadır. Çalışma için hastanemiz eğitim planlama kurulundan onay alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastalar 25-60 yaşları arasında idi. Hastaların çalışmaya dâhil edilme koşulları en az bir yıl süreyle levonorgestrel rahimiçi araç kullanıyor olmak ve RİA uygulaması öncesinde ve en az bir yıl kullanım sonrasında smear sonucunun bulunması olarak belirlendi. Bir yıldan kısa süreli levonorgestrel rahim içi araç kullanan, en az bir yıl kullanım sonrasında smear kontrolü yapılmamış olanlar ya da uygulama öncesinde smear alınmamış hastalar ile öyküsünde anormal pap smear sonucu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tümünde LN-RİA uygulaması öncesinde smear sonuçları normal sitolojik değerlendirme olarak rapor edilmişti. Smear örnekleri sitobrush ile hem endoserviks hemde ektoserviksten eşzamanlı olarak alınarak sıvı bazlı yöntem (Thin-Prep® Pap Test) ile çalışılmıştı. Elde edilen örnekler boyandıktan sonra uzman bir patolog tarafından Bethesda III sistemine göre değerlendirme yapılmış idi. Değerlendirme yapan patoloğun hastaların LN-RİA kullanımı, süresi ve çalışmaya dâhil olup olmadığı konusunda herhangi bir bilgisi yoktu. Çalışmaya dâhil edilen 129 olgunun LN-RİA kullanım süresi 13-36 ay arasında değişmekte idi. Hastaların kayıtları parite, sigara kullanımı ve daha önceden kullandıkları kontrasepsiyon yöntemleri açısından incelendi.

Kriterleri karşılayan hastaların bilgilerine hastanemizin veri tabanından ulaşıldı. LN-RİA uygulaması öncesinde alınan smear sonuçlarıyla, en az bir yıl süre LN-RİA kullanımı sonrasında kontrol muayene-

de alınmış olan smear sonuçları kaydedildi. LN-RİA öncesi ve sonrası elde edilen smear sonuçları değerlendirilerek sonuçlar karşılaştırıldı.

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS 18.0 paket programı (Chicago, IL,USA) ile yapılmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası değişkenlerin karşılaştırılması için non-parametrik olarak Wilcoxon Signed Rank testi, parametrik olarak paired-t testi kullanıldı. Denek sayısının düşük olduğu durumlarda alternatif olarak Mann-Whitney U testi uygulandı. Olasılığın $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sınıflandırılmış veriler tabloda sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 129 hastanın yaş ortalaması 41,47 idi. Hastaların sosyo-demografik özellikleri

Tablo 2. Levonorgestrelli rahimiçi araç uygulaması öncesi ve sonrası smear sonuçları.

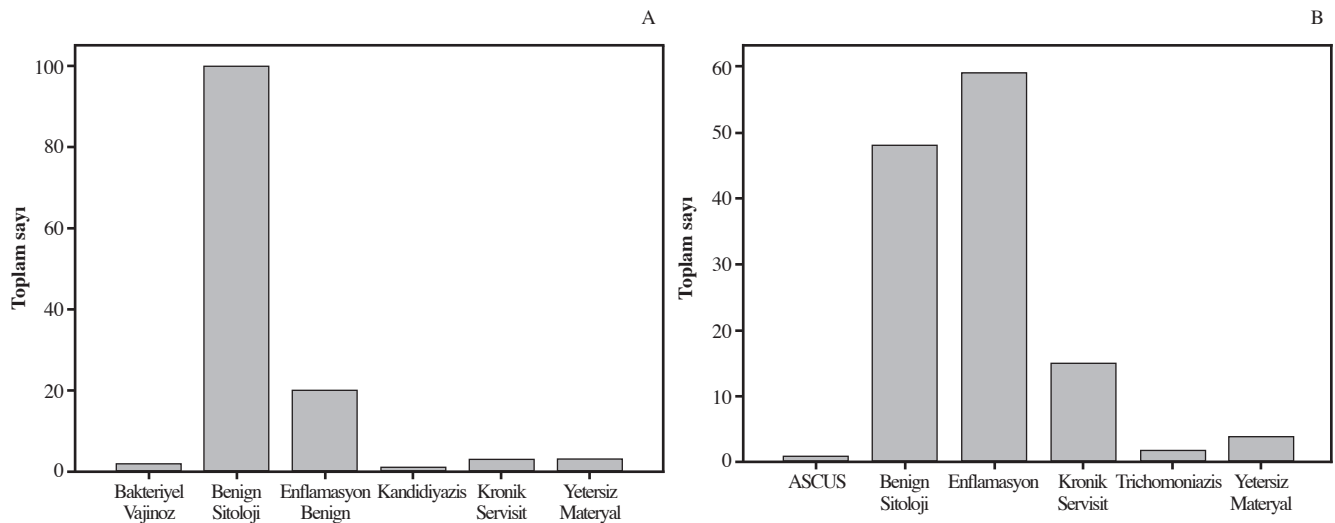
	Önce	Sonra	P değeri
Yetersiz materyal	3 (%2,3)	4 (%3,1)	P=0,701
Enflamasyon Benign	20 (%15,5)	59 (%45,7)	P<0,001
Bakteriyel vajinoz	2 (%1,6)		
Kandidiyazis	1 (%0,8)		
Trichomoniazis		2 (%1,6)	
Kronik servisit	3 (%2,3)	15 (%11,6)	P=0,003
Benign sitoloji	100 (%77,5)	48 (%37,2)	P<0,001
ASCUS		1 (%0,8)	
Toplam	129 (%100)	129 (%100)	

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyo-demografik özellikleri.

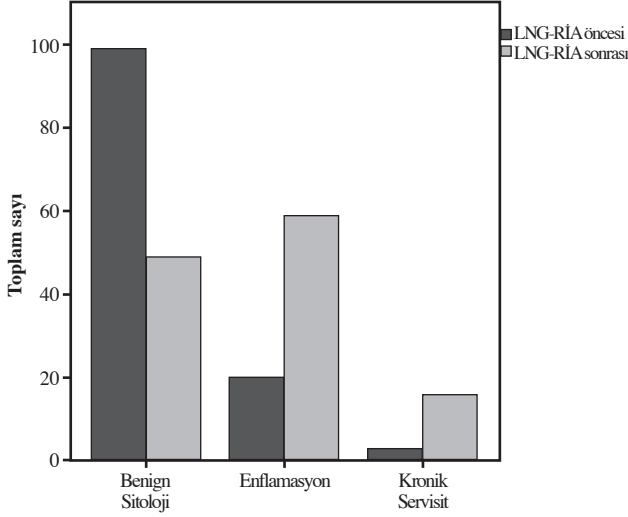
	Sayı (%)
Parite	
0-1	18 (%15)
2-3	82 (%68)
≥ 4	21 (%17)
Bilinmeyen	8 (%6)
Doğum Şekli	
NSD	79 (%61)
C/S	42 (%33)
Bilinmeyen	8 (%6)
Sigara kullanımı	
Evet	18 (%15)
Hayır	25 (%19)
Bilinmiyor	86 (%66)
Korunma Yöntemi	
OKS	15 (%12)
Kondom	22 (%17)
Coitus interruptus	27 (%21)
Takvim yöntemi	25 (%19)
Bilinmiyor	40 (%31)

Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastaların LN-RİA kullanım süreleri 13-36 ay arasında değişmekle beraber, ortalama $25,43 \pm 6,34$ ay idi. LN-RİA uygulaması öncesi ve sonrasında saptanan smear sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir.

LN-RİA uygulaması öncesi ve sonrasında yetersiz smear sonuçları sırasıyla %2,3 ve %3,1 olarak saptanmıştır ($p=0,701$). Uygulama öncesinde 2 (%1,6) hastanın smear sonucunda bakteriyel vajinoz, 1 (%0,8) hastada kandidiyazis saptanmışken, kontrol smearlerde hiçbir hastada bu sonuçlara rastlanmamıştır (Şekil 1-A).



Şekil 1A. Levonorgestrelli rahim içi araç uygulaması öncesi smear sonuçları. B. Levonorgestrelli rahim içi araç uygulaması sonrası smear sonuçları.



Şekil 2. RİA öncesi ve sonrası karşılaştırmalı grafik.

Uygulama öncesi hiçbir hastada trichomoniazis veya ASCUS saptanmaz iken, sonrasında sırasıyla 2 (%1,6) hastada ve 1 (%0,8) hastada rastlanmıştır (Şekil 1-B).

Uygulama öncesinde 20 (%15,5) hastanın smear sonucunda enflamasyon saptanmış iken, LN-RİA sonrasında bu sayı 59 (%45,7) olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış göstermiştir ($p < 0,001$). Benzer olarak uygulama öncesinde 3 (%2,3) hastada kronik servisit saptanmış iken, LN-RİA sonrası kontrol smear sonuçlarında 15 (%11,6) hastada saptanmıştır ($p = 0,003$). Enflamasyon ve kronik servisit sayısında artışa bağlı olarak LN-RİA kullanımı sonrası benign sitoloji olarak rapor edilen smear sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde 100'den (%77,5) 48'e (%37,2) düşmüştür (Şekil 2).

LN-RİA kullanımına bağlı servikal preinvaziv lezyon ve sitopatolojik bulgu sıklığında bir artış saptanmamıştır. Yalnızca bir hastada kontrol smear sonucunda ASCUS saptanmıştır. En az bir yıl kullanım sonrası spesifik bir ajan için enfeksiyon sıklığında bir artış saptanmaz iken, non-spesifik enflamasyon ve kronik servisit sıklığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış saptanmıştır. Enflamasyon ve kronik servisit sonucu üzerine, hastaların sigara içme durumu, önceki kullanılan kontrasepsiyon yöntemi ve doğum şeklinin herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Uygulama öncesi ve sonrasında hiçbir hastada servikal displazi, karsinoma insitu veya mikroinvaziv karsinom tesbit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Rahim içi araç kullanımı en kolay ve özenle seçilen hasta grubunda kontrasepsiyonda en etkili yöntemlerin başında gelmektedir ⁽⁹⁾. Bu çalışmada, LN-RİA kullanımına bağlı servikal preinvaziv lezyon ve sitopatolojik bulgu sıklığında bir artış olmadığı fakat non-spesifik enflamasyon ve kronik servisit sıklığında artış olduğu saptanmıştır.

Donders ve ark. ⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, 286 hastadan LN-RİA uygulaması öncesi ve 1 ile 2 yıl arasında kullanım sonrası alınan smear sonuçları karşılaştırılmıştır. Diğer kontrasepsiyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında LN-RİA kullanan olgularda vajinal flora anormalliği, bakteriyel vajinoz, aerobik vajinit ve candida vajiniti açısından benzer oranlar olduğu görülmüş ancak LN-RİA'nın en az bir yıl kullanımı sonrasında vajinal enfeksiyon oranlarının arttığı sonucuna varılmıştır.

Lessard ve ark. ⁽¹¹⁾ tarafından 187 LN-RİA uygulanmış hastayla yapılan bir çalışmada, hasta grubu 7 yıllık smear takibine alınmış. Uygulamanın ilk yılına göre 4 ile 7 yıl kullanımda vajinal candidiyazis oranlarının arttığı ancak vajinal flora anormalliği ve diğer mikrobiyolojik enfeksiyonlar açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda ise uygulama öncesinde 20 (%15,5) hastanın smear sonucunda enflamasyon saptanmış iken, LN-RİA sonrasında bu sayı 59 (%45,7) olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Benzer olarak uygulama öncesinde 3 (%2,3) hastada kronik servisit saptanmış iken LN-RİA sonrası kontrol smear sonuçlarında 15 (%11,6) hastada saptanmıştır ($p = 0,003$). Enflamasyon ve kronik servisit sayısında artışa bağlı olarak LN-RİA kullanımı sonrası benign sitoloji olarak rapor edilen smear sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde 100'den (%77,5) 48'e (%37,2) düşmüştür. Sonuç olarak, en az bir yıl kullanım sonrası spesifik bir ajan için enfeksiyon sıklığında bir artış saptanmaz iken,

non-spesifik enflamasyon ve kronik servisit sıklığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış saptanmıştır.

RİA'lar endoservikal kanaldan uzanan iplikleri aracılığı ile yabancı cisim reaksiyonuna neden olarak veya kronik irritasyona sekonder olarak servikal sitolojik değişikliklere neden olabilirler. Bizde RİA uygulaması sonrası yüksek oranda saptanan nonspesifik inflamasyon ve kronik servisit bulgularını endoservikal kanaldaki iplikçiklerin kronik irritasyonuna ve iplikçiklerin bakteriyel ve mantar kolonilerine rezervuar fonksiyonu görmelerine bağladık.

Çalışmamızda uygulama sonrası 2 (%1,6) hastada saptanan trichomoniazis ve 1 (%0,8) hastada saptana ASCUS'un istatistiksel olarak LN-RİA uygulanmasına bağlanması uygun değildir. RİA uygulanmayan hastalarda da sık rastlanılan bu patolojilerin rastlantısal olarak ortaya çıkması kuvvetle olasıdır.

Yapılan jinekolojik onkoloji çalışmalarına göre, RİA'nın karsinojenik etkisi hakkında kesin bilgiye ulaşılamamıştır⁽¹²⁾. RİA kullanımı sonucunda serviks skuamöz ve kolumnar epitelinde atipi gelişebilir, bu atipi skuamöz epitelde hafif olurken, kolumnar epitelde ciddi atipiden karsinoma insituya kadar değişebilir.

Fiore ve ark.⁽¹³⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, RİA kullanan kadınlar ile kombine oral kontraseptif kullanan kadınlar servikal patolojiler açısından karşılaştırılmış, RİA kullanan kadınlardan alınan servikal smearde hafif diskaryosis oranı %17,6 iken, OKS kullanan kadınlarda bu oran %10,5 olarak saptanmıştır.

Ory ve ark.⁽¹⁴⁾'nın yapmış olduğu diğer bir çalışmada da kontraseptif methodlar ile servikal displazi ve karsinoma insitu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada RİA kullanan grup ile OKS kullanan grup karşılaştırıldığında OKS kullanan grupta karsinoma insitu oranının 1,4 kat fazla olduğu ve bu oranın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Risse ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, RİA kullanımına bağlı olarak gelişen sitolojik ve histolojik bulgular araştırılmıştır. RİA kullanan grupta inflamatuvar değişiklik oranı %85,9, kontrol grubunda ise %75,3 olarak tespit edilmiştir, ancak 5 yıllık

RİA kullanımına bağlı olarak tespit edilen enfeksiyon ve sitolojik anomali oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada uzun dönem RİA kullanımının orta ve şiddetli displazi veya karsinoma insitu gelişimi için bir risk teşkil etmediği, atipik skuamöz metaplazi ve hafif displazinin RİA kullanan grupta tespit edilebileceğini ancak RİA'nın çıkarılması ile atipik metaplazinin ve hafif displazinin zamanla gerileyebileceğini belirtmişlerdir.

Usha ve ark.⁽⁵⁾'nin 5 yıllık RİA kullanan 2603 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, RİA uygulaması öncesi ve 5 yıllık RİA kullanımı sonrası elde edilen smear sonuçları karşılaştırılmış, RİA uygulaması öncesi alınan smear sonuçlarına göre negatif veya inflamatuvar değişiklikler gösteren kadınların 5 yıllık takiplerinde hiçbir değişiklik saptanmamıştır. RİA uygulaması öncesi displazi tespit edilen kadınların hiçbirinde de 5 yıllık takipleri boyunca karsinoma insitu gelişmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda, 5 yıllık RİA kullanımının servikal displazi veya kanser gelişimi için bir risk oluşturmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda da LN-RİA kullanımına bağlı servikal preinvaziv lezyon ve sitopatolojik bulgu sıklığında bir artış saptanmamıştır. Yalnızca bir hastada kontrol smear sonucunda ASCUS saptanmıştır. Uygulama öncesi ve sonrasında hiçbir hastada servikal displazi, karsinoma insitu veya mikroinvaziv karsinom tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, rahim içi araçlar dünya genelinde yaygın olarak kullanılan güvenilir, uzun etkili, geri dönüşümlü doğum kontrol yöntemidir. Pap smear ise servikal patolojilerin erken dönemde tespit edilmesinde hâlen etkin olarak kullanılan bir yöntemdir. RİA'nın uzun dönem kullanımına bağlı olarak gelişebilecek servikal değişikliklerin tespiti, hâlâ araştırılması gereken bir konudur.

Çalışmamızda LN-RİA kullanımına bağlı servikal preinvaziv lezyon ve sitopatolojik bulgu sıklığında bir artış saptanmamıştır. Yalnızca bir hastada kontrol smear sonucunda ASCUS saptanmıştır. En az bir yıl kullanım sonrası spesifik bir ajan için enfeksiyon

sıklığında bir artış saptanmaz iken, non-spesifik enfeksiyon ve kronik servisit sıklığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış saptanmıştır.

Çalışmamızın sonucuna göre RİA uygulanacak kadınlar enfeksiyon açısından bilgilendirilmelidir. LN-RİA kullanımına bağlı gelişebilecek servikal değişiklikler net olarak ortaya konamamış ve daha büyük hasta serilerinde araştırılması gereken bir konudur. Bu konuyla ilgili net kanıtlar ortaya konuncaya kadar, olası servikal değişiklikleri gözden kaçırmamak için RİA uygulaması öncesinde ve sonrasında, 1 yıl ara ile smear takibi yapılmalı, smear sonucuna göre, gerekli görülen hastalara ileri tetkik uygulanmalıdır.

Teşekkür Bölümü

Bu çalışmanın verilerinin oluşturulmasında emeği geçen Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinden Uzman Doktor Alp Özgüzer'e, Doç. Dr. Ayşe Gülden Diniz Ünlü'ye ve aynı klinikte görev yaptıktan sonra řu an emekliye ayrılmış olan Doç. Dr. Ümit Bayol'a emeklerinden dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Sivin I, Schmidt F. Effectiveness of IUDs: A review. *Contraception* 1987;36:55. [http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(87\)90061-8](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(87)90061-8)
2. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2004, s.566.
3. Kai JB, Nikki BZ, Pamela L, Kirsten B. Worldwide use of intrauterine contraception: a review. *Contraception* 2014;89:162-173.

4. Atasü T, Sahmay S. *Jinekoloji* 2000, s.689.
5. Usha KL, Mitra AB, Prabhakar AK, Agarwal SS, Bhatnagar P. The International Academy of Cytology 1980.
6. Şentürk M. Uzun süre RİA kullanan olgularda servikal sitolojik ve kolposkopik değişiklikler. T.C Sağlık Bakanlığı Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık tezi 2005, s.45.
7. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivenen J. Progesterin releasing intrauterine systems. *Seminars in Reproductive Medicine* 2001;19:355-63. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-18643>
8. Market and Research International (MORI) Women's health in 1990. Market Opinion and Research International, 1990 (research study conducted on behalf of Parke-Davis Laboratories).
9. ESHRE Capri Workshop Group: Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update* 2008;14:197-208. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn003>
10. 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(4):352-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.08.007>
11. 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;77(1):30-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2007.09.009>
12. Fahmy K, Ismail H, Sammour M, el-Tawil A, Ibrahim. Cervical pathology with intrauterine contraceptive devices- a cyto-colpo-pathological study. *Contraception* 1990;41:317-322. [http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(90\)90072-4](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(90)90072-4)
13. Fiore N. Epidemiological data, cytology and colposcopy in IUD (intrauterine device), E-P (estrogen-progestogens) and diaphragm users. Study of cytological changes of endometrium IUD related. *Clin EXP Obstet Gynecol* 1986;13:34-42.
14. Ory H, Naib Z, Conger SB, Hatcher RA, Tyler CW Jr. Contraceptive choice and prevalence of cervical dysplasia and carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 1976.
15. Risse EK, Beerthuisen RJ, Vooijs GP. Cytologic and histologic findings in women using an IUD. *Obstet Gynecol* 1981;58:569-73.