

T1597



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**POSTMENOPAZAL DÖNEMDE HORMON REPLASMAN
TEDAVİSİNİN VULVOVAGİNAL KANDİDİAZİS ÜZERİNE
ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

T1597/1-1

Dr.Hüseyin ÖZYURT

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Tayup ŞİMŞEK**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda değerli katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Ömür Taşkın ve Sayın Hocalarım Prof. Dr. Mine Üner, Prof. Dr. Bilal Trak, Doç. Dr. Gürkan Zorlu, Doç. Dr. Tayup Şimşek, Yrd. Doç. Dr. İnanç Mendilcioğlu, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Şimşek, Öğr. Gör. Sinan Kurşun, Öğr. Gör. Dr. Münire Erman Akar, ayrıca Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Dilara Ögünç'e laboratuvar değerlendirmeleri için katkılarından dolayı teşekkür ederim. Bunun yanında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bana çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÇİZELGELER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. MENOPOZ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Menopozal Sendrom ve Sistemlerdeki Değişiklikler	4
2.1.3. Menopozda Alt Genital Sistemdeki Değişiklikler	8
2.2. MENOPOZDA TEVAVİ YÖNTEMLERİ	10
2.2.1. HRT Uygulama Yöntemleri	11
2.2.1.1. Yalnız Östrojen Uygulamaları	12
2.2.1.2. Progesteron Uygulamaları	12
2.2.1.2.1. Yalnız Progesteron Uygulamaları	13
2.2.1.2.2. Östrojenler İle Kombine Olarak Kullanılan Progesteron Uygulamaları (Kesintili, Kesintisiz)	13
2.2.1.2.2.1. Kesintili Kombine HRT	13
2.2.1.2.2.2. Kesintisiz Kombine HRT	14
2.2.1.3. HRT’de Androjen Uygulamaları	14
2.2.1.4. HRT’de Östrojen, Progesteron, Androjenik Etkili Sentetik Steroid (Tibolon) Uygulamaları	15
2.3. VULVOVAGİNAL KANDİDA ENFEKSİYONLARI	16
2.3.1. Etiyoloji	18
2.3.2. Epidemiyoloji ve Patogenez	19
2.3.3. Tanı	24
2.3.4. Tedavi	25
3. MATERYAL VE METOD	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	48
ÖZET	50
KAYNAKLAR	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge

Sayfa No

1. Çizelge 4.1. HRT alan ve almayan grupların yaş ortalaması ve ortalama menopoz.....	30
2. Çizelge 4.2. HRT alan ve almayan iki grup arasında 0 ayda kültür üreme sonuçları.....	30
3. Çizelge 4.3. HRT alan ve almayan iki grup arasında 3. ayda kültür üreme sonuçları.....	31
4. Çizelge 4.4. HRT alan ve almayan iki grup arasında 6. ayda kültür üreme sonuçları.....	32
5. Çizelge 4.5. HRT alan ve almayan hastalarda üreyen kandida türleri	32
6. Çizelge 4.6. Hipertansiyonun 0. ay kültürdeki etkisi.....	33
7. Çizelge 4.7. Hipertansiyonun 3. ay kültürdeki etkisi.....	34
8. Çizelge 4.8. Hipertansiyonun 6. ay kültürdeki etkisi.....	34
9. Çizelge 4.9. Diyabetin 0. ay kültürdeki etkisi.....	35
10. Çizelge 4.10. Diyabetin 3. ay kültürdeki etkisi.....	35
11. Çizelge 4.11. Diyabetin 6. ay kültürdeki etkisi.....	36
12. Çizelge 4.12. HRT alan ve almayan grupları arasında vagen pH karşılaştırması.....	36
13. Çizelge 4.13. 0 ayda HRT alan ve almayan hastalarda vaginal akıntı.....	37
14. Çizelge 4.14. 3. ayda HRT alan ve almayan hastalarda vaginal akıntı.....	37
15. Çizelge 4.15. 6 ayda HRT alan ve almayan hastalarda vaginal akıntı	38

KISALTMALAR DİZİNİ

HRT	Hormon replasman tedavisi
MPA	Medroksiprogesteron asetat
DHEA	Dehidroepiandrosteron
C.Albicans	Candida albicans
C glabrata	Candida glabrata
C kefyı	Candida kefyı
C saprofidicus	Candida saprofidicus
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
OKS	Oral kontraseptif

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kadınların tıbbi yardım istemelerine en sık neden olan jinekolojik problemlerden birisi vulvovaginitlerdir. Kadınlarda en sık vulvovaginit etkenleri *Candida albicans* (*C. albicans*), *Gardnerella vaginalis* ve *Trikomonas vaginalis*dir. Bütün kadınların %75'inin yaşam süreleri boyunca en az bir kez vulvovaginal kandidiazis geçirdiği tahmin edilmektedir(1). Kadınların %45'i ise her yıl en az iki kez kandidiazis atağı geçirmektedir. Vulvovaginitler hastalarda son derece rahatsız edici semptomlara yol açarak fiziksel ve emosyonel problemlere neden olmalarının yanı sıra, astronomik seviyelerde ekonomik kayıplara da yol açmaktadır. Heryıl 5-10 milyon dolayında hasta vulvovaginit nedeniyle hekime başvurmaktadır(2,3). Vulvovaginit ve buna bağlı vaginal akıntı jinekologlara başvuran hastalar arasında ilk sıradaki şikayeti oluşturmaktadır. Kandidiazis Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen ikinci enfeksiyon iken, Avrupa'da ilk sırada yer alır(4). Ülkemizde de oldukça sık görülen bir enfeksiyondur.

Normal vaginal sekresyonlar, bu bölgede bulunan çeşitli bezlerin sekresyonları, dökülen hücreler ve transuda niteliğindeki sıvıdan oluşur. Bu doku ve yapılar da birçok faktörlerden etkilenirler. Vagen epiteli değişen östrojen ve progesteron düzeylerine göre değişiklikler gösterir. Üreme çağındaki kadınlarda hakim olan superfisyel hücreler, östrojen salınımı olduğu sürece bu hakimiyeti sürdürürler. Luteal fazda ise progestagenik uyarıya bağlı olarak intermediyer hücreler baskın duruma gelir. Her iki hormonun da bulunmadığı ve hormon replasman tedavisi (HRT) almayan post menopozal kadınlarda ise en yoğun olarak parabazal hücrelere rastlanır.

Enfeksiyöz vaginitlerin gelişiminde vaginal floranın içeriği ve lokal immün cevap anahtar bir rol oynamaktadır. Bu faktörler kişinin hormonal düzeyinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Menopozu takip eden dönemde

endokrin ortamdaki değişiklik, vaginal pH, glikojen miktarı ve mikroflorada önemli değişikliklere neden olur.

Kandidiazis daha çok reproduktif çağdaki kadınların rahatsızlığıdır. Postmenopozal kadınlarda vulvovaginal kandidazis nadir görülür. Hormon replasman tedavisinin kandidiazis sıklığını nasıl etkilediği ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle hormon replasman tedavisi ile vaginal kandidiazis ilişkisini belirlemek için bu çalışma planlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Menopoz

2.1.1.Tanım

Menopoz, ovaryan aktivitelerin belirgin azalmasını takip eden dönemde menstruasyonun tamamen kesildiği noktadır. Yani aslında son adettir. Ancak yanlışlıkla daha çok bir dönem olarak ele alınır. Perimenopoz, menopoz öncesi ve sonrası dönemdir. Klimakterium ise ovulasyon fonksiyonunun düzensizleştiği premenopoz ve adetlerin kesildiği postmenopozal dönemleri içerisine almaktadır.

Ortalama menopoz yaşını belirlemek güçtür. Çalışmalara dayanılarak ortalama menopoz yaşı 50-52 olarak tespit edilmiştir(5). Ülkemizde ise son derece sınırlı veriler mevcuttur. Elimizde kanıt oluşturacak nitelikteki çalışmalar son derece azdır. Bu konudaki önemli çalışmalardan birisi Massachusetts verileridir(6). Massachusetts çalışmasında, kadınların menstrüel düzensizlik tanımladıkları dönem, perimenopoz olarak değerlendirilmiştir. Ortalama perimenopoz yaşı bu çalışmada 47,5 olarak tespit edilmiştir. Perimenopoz dönemini yaşamadan ani olarak menstruasyonun kesilmesi ise sadece %10 kadında görülmüştür. Perimenopozal geçiş ise ortalama 4 yıl sürmektedir. Massachusetts çalışmasında ortalama menopoz yaşı 51.3 olarak tespit edilmiştir. Ortalama menopoz yaşının, kadınların yalnız %50'si için geçerli olduğu unutulmamalıdır.

Çeşitli faktörler ile menopoz yaşı arasında ilişki hep dikkat çekici olmuştur. Familial etkinin varlığına ait retrospektif veriler azdır ve uzun süreli prospektif çalışmalar yapılması gereklidir. Gelişmemiş bölgelerde menopoz yaşının daha erken olduğu yönünde yeterli veriler mevcuttur(7). Menarş yaşı ile menopoz yaşı arasında herhangi bir korelasyon yoktur(8). Yine aynı şekilde

ırk, parite ve boy uzunluğu ilede ilişki yoktur(6-9).Yağ dokusundaki aromatizasyon nedeniyle menopoğ yağ dokusunun az olduğu kadınlarda daha erken olmaktadır(9) Sigara ovaryan fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri nedeniyle menopoğ yaşını erkene çekmektedir(10). Daha önce abdominal histerektomi uygulanan hastalarda, ovarian beslenmenin bozulmasına bağlı olarak menopoğ yaşı daha erken olabilmektedir(11) Tüm kadınlardan az bir kısmını oluşturan erken menopoğ ise multifaktoriyeldir.

2.1.2.Menopozal Sendrom ve Sistemlerdeki Değişiklikler

Postmenopozal kadınlarda anovulatuvar sikluslar artmakta ve buna bağlı olarak da siklus değişiklikleri oluşmaktadır Bu dönem ortalama 2-8 yıl sürmektedir. Aynı zamanda her siklusta gelişmekte olan follikül sayısı da azalmaktadır.

Menopozal dönemde bazı kadınlar ciddi semptomlar göstermekte iken, bir kısmı durumundan şikayetçi olmamakta ya da minimal reaksiyonlar göstermektedirler. Ancak menopozal semptomların özelliklerinin ve prevalansının tüm kadınlar için geçerli olduğunu gösteren veriler yeterlidir Postmenopozal dönemde, östrojen kaybı ve ovarian folliküler yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar birkaç alt başlık altında incelenebilir(12)

1. Menstruasyon problemleri: Anovulasyon, fertlilitede azalma, hipomenore, mens aralıklarının düzensizleşmesi.
2. Vasomotor bozukluklar: Sıcak basması, terleme
3. Psikolojik semptomlar: Anksiyete, gerginlik, reaktif depresyon, iritabilite. Ancak bu semptomlar ile östrojen arasında direkt ilişkiyi gösteren kanıtlar yetersizdir.

4. Atrofik değişiklikler: Vaginal epitelin atrofisi, üretral karünkül gelişimi, disparoni, vulvar kaşıntı, deride genel atrofi, ürgensi, abakteriyel üretrit ve sistit.
5. Östrojenin uzun süreli eksikliğine bağlı sağlık problemleri: Osteoporoz ve kardiovasküler hastalıklar.

Postmenopozal dönemde östrojen üretiminin son derece düşük olması nedeniyle mukozal yüzeylerin atrofisi ortaya çıkar. Bu değişikliğe vajinal enfeksiyonlar, prurit disparoni ve darlık eşlik eder. Genitoüriner atrofi, aynı zamanda yaşam konforunu ve kalitesini önemli derecede etkileyen değişik semptomlara yol açar. Dizüriyle birlikte üretrit, sıkışmayla idrar kaçırma ve sık idrara çıkma, üretra ve mesane mukozasının incelmesinin daha ileri sonuçları olabilir. Tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonları postmenopozal östrojen tedavisiyle etkili bir biçimde tedavi edilebilirler. Gerçek stress inkontinansın östrojen tedavisinden etkilenmeyeceği söylene de, östrojen tedavisinin üretral mukoza üzerinde doğrudan etki etmek yoluyla hastaların %50'sinden fazlasında semptomatik iyileşme sağlayacağını, bildiren araştırmalar da bulunmaktadır(13,14).

Menopozal dönemde kadınlar disparoni ile nadiren gelir. Atrofinin östrojenle tedavisi seksüel zevk alma derecesinin artırılmasına imkan verir. Objektif ölçümler, cinsel ilişkiden alınan zevki etkileyen vaginal faktörlerin uygun östrojen dozlarıyla devam ettirilebileceğini göstermiştir.

Östrojen kullanan kadınlarda, östrojenin yaşlılığa bağlı kas kuvvetindeki kalıcı azalma üzerine olumlu etkisi olduğu ve ayrıca eklem hastalığı başlamadan alınan östrojen tedavisinin romatoid artrite karşı koruyucu olduğuna dair bazı yayınlarda vardır(15); ancak bu koruyucu etki tartışılmalıdır. Kişilerin yaşam dinamiği, mental durumu ve hastalıklar ile hormon replasman tedavisi arasındaki ilişkiler uzun süredir merak konusudur ve araştırılmaktadır. Daha çok bu yönde olumlu veriler olmasına rağmen

tersini ifade eden yayınlarda bulunmaktadır. Rancho Bernardo'nun çalışmasında(16), postmenopozal östrojenin yaşlılarda mental işlev üzerinde iyileştirici bir etkisi olduğunu desteklememiştir. Leisure World Kohort çalışmasındaki(17) önemli erken bulgular, Alzheimer hastalığı ve bununla ilgili demansın östrojen kullananlarda daha seyrek meydana geldiğini ve kullanım dozunun ve süresinin artmasıyla etkinin de arttığını göstermektedir. Ayrıca, Alzheimer Hastalığı olan olgulara östrojen verilmesi bilişsel performansı da arttırmıştır. Bu da uzun süreli östrojen tedavisi lehine başka bir gerekçe olacaktır.

Osteoporoz kemik dokusunun mimari yapısının bozulmasıyla karakterizedir. Buda kırık riskinin artmasına yol açar. İskelet sistemi iki tip kemikten oluşur. Kortikal kemik, total kemik kütlesinin %80'ini oluşturur. Geriye kalan trabeküler kemik ise daha az orandadır. Trabeküler kemik birim hacim başına daha fazla yüzey alanı sağlayan balpeteği yapısı gösterir ve spinal kolonda esastır. Spinal kemik kaybının başlangıcı 20'li yaşlardadır. Ancak toplam değişim menopoza kadar çok küçüktür. Femurdaki kemik yoğunluğu ise 20'li yaşların ortalarından sonuna kadar pik yapar ve 30 yaş civarında azalmaya başlar. Genelde trabeküler kemik rezorpsiyonu ve formasyonu kortikal kemikten 4-8 kez daha hızlı gerçekleşir. Kırk yaşından sonra resorpsiyon yılda %0,5 oranında formasyonu geçmeye başlar. Bu ters ilişki menopozdan sonra hızlanır. Trabeküler kemiğin %5'e ve total kemik kütlesinin %1-1,5'a varan kısmı her yıl kaybedilmeye başlanır. Bu hızlı kayıp 10-15 yıl devam ettikten sonra belirgin derecede azalır. Ancak yine de yaşa bağlı kayıp şeklinde devam eder. Mensin kesilmesini izleyen ilk 20 yılda menopoza bağlı kemik kaybı; trabeküler kemikte %50, kortikal kemikte ise %30'dur(18)

Kardiovasküler hastalıkların çoğu büyük damarlardaki aterosklerozdan kaynaklanır. Risk faktörleri erkekler ve kadınlar için aynıdır. Bunlar; yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, diabetes mellitus ve obezitedir. Bu faktörlere

göre bakıldığında erkeklerin koroner kalp hastalığına yakalanma riski kadınlardan 3.5 kez daha fazladır.

Reprodüktif yıllar boyunca kadınlar koroner kalp hastalığından korunurlar. Kadınlar, koroner kalp hastalığı insidansında erkeklere göre 10 yıl geriden gelirler; miyokard enfarktüsü ve ani ölüm açısından ise 20 yıllık avantajları vardır. Bunun nedenleri karmaşıktır. Fakat, östrojenin sağladığı bir etki olan genç kadınlardaki daha yüksek HDL düzeyleri bu koruma için belirgin bir faktör gibi görünmektedir. Yetişkin dönemi süresince kadınlarda kan HDL-kolesterol düzeyi 10 mg/dL daha yüksektir ve bu fark, postmenopozal yıllarda da devam eder. Total ve LDL-kolesterol düzeyleri, premenopozal kadınlarda erkeklerden daha azdır; ancak menopoza sonra aniden yükselir. Menopozdan sonra bu aterosjenik lipidler 60 yaşına kadar arttığı için koroner kalp hastalığı riski, kadınlarda iki katına çıkar. Bununla birlikte; tüm yaşlar gözönüne alınırsa HDL-kolesterol değerleri kadınlarda erkeklere nazaran 10 mg/dL daha fazladır. HDL'nin kardiyoprotektif mekanizması ise tamamen anlaşılamamıştır; fakat HDL'nin kolesterolün makrofajlardan ve arterlerin intimal duvarından çıkmasını sağladığı söylenebilir. Kabaca menopoz yaşlarında (48-55 yaşlar), ortalama kolesterol düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha fazla yükselir; HDL düzeyi düşer, LDL ise artar. İki büyük prospektif çalışmadan elde edilen sonuçlar, kadınlarda HDL-kolesterolün, LDL-kolesterolle göre kardiovasküler hastalıkla daha önemli bir rolü olduğunu göstermektedir(19,20). Ancak postmenopozal HRT tedavileriyle oluşan önemli lipid değişiklikleri kardiyovasküler hastalıktan koruyucu nitelikte değildir(21,22).

Vücuttaki yağ dağılımı ve oranı son derece önemlidir. Elma tipi yağlanma denen durum koroner kalp hastalığı ile bağlantılı gözlemlendiği gibi, metabolik bozukluklarda sık rastlanmaktadır. Bu bozukluklar lipid ve karbonhidrat metabolizmalarıdır. Klinik olarak hipertansiyon ve diabetes mellitustur.

Kırkbeş-ellibeş yaş arasında yaşanan perimenopozal dönemde anormal uterin kanama sıklığı artmaktadır. Bu semptomun nedenlerinden birisi endometrial neoplazidir. Ancak; daha sık olarak rastlanan bulgu ise progesteron tarafından karşılanmamış östrojenin etkisini gösteren nonneoplastik durumlardır. Bu perimenopozal kadınlarda anovulatuvar siklulardan; postmenopozal dönemde ise ekstragonadal endojen östrojen üretimi ya da eksojen östrojen tedavisinden kaynaklanmaktadır. Anormal uterin kanamalarda endometriyumun histolojik incelenmesi esastır.

2.1.3.Menopozda Alt Genital Sistemdeki Değişiklikler

Menopozda yaşlanma ile beraber iki tip atrofi görülür: Bunlar senil atrofi ve östrojen eksikliğine bağlı atrofidir. Menopozdan sonra yaşlanma nedeniyle ürogenital yolda oluşan atrofının etkileriyle östrojen azalmasından dolayı olan etkiler sinerjistik etki yapar. Doğumda vaginal epitel maternal östrojen tarafından etkilenir, glikojen fazlalığında kalınlaşır. Daha sonra puberteye kadar incelir. Bu dönemden sonra östrojenik etkiyle tekrar proliferasyon olarak kalınlaşır, içindeki keratin azalır ve glikojen zenginleşir. Laktobasiller aracılığı ile de bu glikojenden laktik asit üretilerek sağlıklı olgun kadınlarda vaginal pH' ın 3.5 - 4.5 değerinde olması sağlanır. Bu da kadınları genital yol enfeksiyonlarından korur. Ancak kandidal enfeksiyonlar asit ortamda bulunabilmeleriyle özellik arzederler.

Premenopozal dönemde östrojen düzeyleri yüksektir ve postmenopozal dönemde ise en fazla düşüşü gösterirler. Androjen sekresyonu ise daha az etkilenir. Androstenedion sekresyonu dominant androjen olur. Menopozdan sonra östrojen seviyesinin düşmesi ile beraber vaginal epitel düzleşir, incelir ve solgunlaşır. Peteşiyal hemoraji ile birlikte eritematöz bir görünüm alır. Devamlı olarak epitel avasküleriteye uğrar, kollajen fibrilleri artma eğilimine

girer ve hyalinizasyona uğrar; elastik dokular fragmantasyona uğrar ve bağ dokusu artar. Vagina esnekliğini kaybeder, küçülür ve daralır. Vaginal sekresyonlar da azalarak lubrikasyonun azalmasına sebep olur. Bu da disparaniye sebep olur. Sonuçta kadın dispareni nedeniyle, erkekte eşinin bu durumu nedeniyle koitus sorunu yaşamaya başlarlar.

Vaginada östrojen azalması ile beraber superfisyal hücreler azalır, parabazal ve intermediate hücrelerde artış olur. Maturasyon indeksi mevcut olan her hücre tipinin yüzdesi olarak tarif edilir. Östrojen azalması ile epitel hücrelerindeki glikojen azalır. Bu da laktobasil ve laktik asit üretiminin inhibisyonuna nihayetinde de vaginal pH'ın artmasına sebep olur. Koruyucu bariyerdeki azalma streptokokların, stafilokokların, koliform bakterilerin ve difteroidlerin üremesine sebep olur. Vaginal sıvı eksudatif görünüm alır.

Progresif östrojen azalması kalıcı olarak kontrakte olmuş senil genital trakta sebep olur. Bu nedenle kolaylıkla travmatize olur. Ancak vaginal atrofi östrojen eksikliği ile birlikte olmasına rağmen bazı faktörler tarafından modifiye olabilen bir durumdur. Bazı kadınlarda ürogenital atrofi menslerin kesilmesinden hemen sonra ortaya çıkarken bazen kadınlarda ileriki yaşlarda bile ortaya çıkmaz. Sigara kullanımı vaginal epitelin atrofik değişimini artırır. Daha ciddi urogenital atrofisi olan kadınlarda daha az oynayan bir endojen östrojen seviyesi olur. Leiblum et al(23) androjen seviyesi yüksek olan ve perimenopozal geçiş evresi boyunca cinsel aktif kadınlarda daha atrofik değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Vaginal doğum yapmamış kadınlarda bu değişiklikler daha belirgindir ve tedavisi zordur.

Urogenital atrofisi olan postmenopozal kadınların semptomları iki ana kategoride toplanabilir. Seksüel disfonksiyona sebep olan vaginal semptomlar ve alt üriner yol ile ilgili semptomlardır. Genel vaginal semptomlar arasında vaginal kuruluk, kaşıntı, vulvar kaşıntı, yanama ile birlikte olan lökore ve

disparonidir. Uriner urgensi ve inkontinans bu semptomlara eşlik edebilir. Bütün bu semptomların şiddeti her kadında farklıdır.

Postmenopozal kadınların jinekolojik muayenesinde atrofik vaginal ve vulvar dokuya zarar vermemek için küçük spekulum kullanılmalıdır. Vaginal deri üriner inkontinanstaki kaynaklanan kaşıntı izlerini, vulvar distrofi ve başka lezyonları, belirlemek için incelenmelidir. Solgun, düz, parlak ve kuru doku atrofiyi gösteren bulgulardır. Bir çok perimenopozal kadında üretranın girişinde koyu kırmızı doku olarak görünen üretral karinkül rastlanır. Bu doku kaşınabilir ve parlak kırmızı olarak görülebilir. Ayrıca üretral prolaps ve üretral poliplerde görülebilir. Vaginal pH vaginal kubbenin 1/3 lük proksimal kısmına pH indikatörü sokularak ölçülebilir. Premenopozal kadınlardaki pH değerine karşın postmenopozda vaginal pH genellikle beşin üzerindedir.

2.2.MENOPOZDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Günümüzde menopoz tedavisindeki esas hastanın ön planda olan problemine göredir. Ancak biz konu ile ilişkisi nedeniyle HRT üzerinde duracağız. Hormon replasman tedavisinde (HRT) seçilecek yöntemler:

- Uterusun durumuna
- Kullanılacak hormonun sistemik yan etkilerine, uygulama yoluna, tipine
- Hastanın tedavi sırasında çekilme kanaması isteyip istemediğine
- Kullanılacak tedavinin olgu tarafından benimsenip benimsenmemesine bağlı olarak yönlendirilir.

HRT'de kullanılan preparatlar östrojen, progesteron, androjen ya da bunların kombine etkilerine sahip formüllerdir. Hormonlar tedavide tek başına ya da kombine edilerek kullanılabilirler. Kombinasyonlarda progestajenik etkili preparatlar sürekli yada siklik kullanımın değişik zamanlarında tedaviye

eklenirler. Ayrıca uzun süreli kesintili protokoller de uygulanabilir. Bu grupta 3 ay östrojen tedavisinin son 14 günlük periyoduna progesteron eklenebilir. Bu kullanımlar aşağıdaki şekillerde özetlenebilir(24)

- Progesteron ile karşılanmamış kesintili (1-30) östrojen kullanımı
- Kesintili-östrojen (1-30) ve progesteron [(1-12) ya da (15-25)] kombinasyonu.
- Kesintisiz-östrojen (1-30) ve kesintisiz-progesteron (1-30) kombinasyonu
- Yalnızca-progesteron [(1-12) ya da (ayın son 12 günü)] kullanımı.
- Hafta içi östrojen+progesteron hafta sonu ilaçsız kombinasyon.
- Progesteron ile karşılanmamış östrojen (3 ay) kullanımının son 14 günü (77-91) progesteron kombinasyonu.

HRT'de bu protokollerde kullanılacak hormonlar oral, transdermal, vaginal, enjektabl, intranazal, sublingual ve deri altı implantları şeklinde kullanılabilirler.

2.2.1. HRT Uygulama Yöntemleri

- a- Yalnız östrojen uygulamaları
- b- Progesteron uygulamaları
 - i) Yalnız Progesteron uygulanması
 - ii) Östrojenlerle kombine Progesteron uygulaması
- c- Androjen uygulamaları
- d- Östrojen+Progesteron+Testosteron etkili sentetik steroid uygulamaları

2.2.1.1. Yalnız Östrojen Uygulamaları

Progesteron ile karşılanmamış östrojen replasman tedavisinin endometrial hiperplazi riski %3,5-30 arasındadır. Östrojen replasman tedavisinde sıklıkla karşılaşılan hiperplazinin %1'i adenokarsinoma dönme eğilimindedir. Atipik hiperplazilerin varlığında ise bu dönüşüm %12-30 arasında olabilmektedir. Bu gelişimin tedaviye progesteron eklenmesi ile düzeldiği bilinmektedir. Bu nedenle yalnız östrojen replasman tedavisi sınırdaki olgularda kullanılmalı ve olgu takipleri yeterince yapılabilmelidir. Yalnız östrojen replasman tedavisi uygulanacak olgular, histerektomize olgular, uterusu bulunan ancak progesteron kullanımına yan etki gösteren olgular, ürogenital semptomların geriletilmesi için lokal olarak östrojen replasman tedavisi planlanan olgulardır. Ancak vaginal östrojenlerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımları ile kullanılan östrojen önemli plazma düzeylerine ulaşabilmektedirler. Bu grup östrojenlerin vaginal kullanımlarında ek progesteron kullanımı gerekebilir.

2.2.1.2. Progesteron Uygulamaları

HRT'de kullanılan östrojenlerin klimakterik semptomları azaltması, kemik metabolizmasına faydalı etkisi tartışılmayan bir konudur. Ancak progesteron ile karşılanmayan östrojenin endometriyal kanser riskini arttırdığı da bilinmektedir. Ayrıca bazı olgular için östrojenlerin sistemik yan etkileri o olguda ilaç kullanımını kontrendike kılabilir. Bu bilgiler ışığında HRT'de kullanılan progesteron uygulamaları farklı şekillerde olabilir.

2.2.1.2.1.Yalnız Progesteron Uygulamaları

Çeşitli yan etkileri nedeniyle östrojenin kullanılmadığı durumlarda yalnızca progesteron etkili preparatlar kullanılabilir. Bu uygulamada 28 günlük siklus için 1-12. günler arasında progesteron uygulanması yapılabilir.

2.2.1.2.2. Östrojenler İle Kombine Olarak Kullanılan Progesteron Uygulamaları (Kesintili, Kesintisiz)

Östrojen ile kombine progesteron uygulamaları 2 alt grupta incelenebilir:

1. Kesintili (siklik, ardışık, sequential) kombine HRT
2. Kesintisiz (devamlı) kombine HRT

2.2.1.2.2.1.Kesintili Kombine HRT

Bir ile yirmibeş günlük siklik östrojen uygulamalarında ya da aylık 1-30 günlük devamlı östrojen uygulamalarında progesteron en az 10, en fazla 14 gün süre ile, yaygın olarak 12 gün süre ile östrojene kombine edilir. Progesteron eklenmesi östrojenin ilk yarısı yada son yarısında yapılabilir.

Uzun siklus kesintili protokollerde ise östrojenler 3 ay gibi uzun bir sürede tek başına kullanılır ve 3 aylık dönemin son 14 gününde progesteronlar tedaviye eklenir. Uzun siklus kesintili protokol uygulanan olgularda östrojen (1-90) ve 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat (MPA) (77-90) ekleniminde 1 yıllık tedavi süresince rastlanılan endometrial hiperplazi %1.5 iken östrojen (1-90), 20 mgr/gün MPA (70-84) günlerde kullanım protokollerinde 1 yıllık tedavi süreleri sonunda endometrial hiperplazi %0.5 oranında izlenmektedir.

Kesintili kombine HRT’de bir diğer modelde hafta içi günlerde östrojen+progesteron kombinasyonlarını kullanıp hafta sonu 2 gün ilaçsız geçirmek ve bu uygulamalar ile tedaviye devam etmek şeklindedir.

2.2.1.2.2.2.Kesintisiz Kombine HRT:

Bu uygulamalarda kesintisiz östrojen (1-30) ve progesteron (1-30) uygulanır. Uygulamada östrojen ve progesteron oral yoldan aynı aynı alınabileceği gibi, östrojen ve progesteron aynı tablet içinde her gün bir tane olacak şekilde kullanılabilir.

2.2.1.3.HRT’de Androjen Uygulamaları

Kadının önemli androjenleri testosteron, dehidroepiandrosterone (DHEA) ve bunun sülfat (DHEA-S) formlarıdır. Kesin bilinmemekle birlikte androjenlerin kadının libido artımı ve enerji düzeylerinin iyileştirilmesinde ve yaşlılığın önlenmesinde faydalı etkilere sahip oldukları düşünülmektedir. Ayrıca androjenler kemik metabolizması üzerine olumlu etkilere sahiptirler.

Testosteron uygulamalarında günlük tedavi oral, transdermal, uzun etkili subkutaneal implantlar olarak yapılabilir. Uygulamada transdermal yol tercih edilmektedir. İmplantlarda kullanımda ümit vericidir. Her iki yolda da karaciğerde ilk geçiş etkinin olmaması avantaj olarak kabul edilmektedir. Ancak ülkemizde uygun preparatı bulunmamaktadır.

Testosteronun libido sorunu ön planda olan postmenopoz olgularında HRT’ne ilave bir tedavi modeli olarak kullanılması faydalı olabilir. Ancak rutin tedaviye girmesi açısından geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. DHEA ve sülfat formları primer olarak adrenalde üretilir. Overin durumu adrenal

sekresyonuna etkilidir. Kronik anovulasyonlu olgularda DHEA-S düzeyleri yükselmiştir. Ovarian stimulasyonlar adrenal androjen sekresyonunu arttırmaktadır. Menopoz, adrenopoz durumunu hızlandırır. Bu etkinin HRT ve östrojen desteği ile geriye döndürülebileceği gösterilmiştir. Bu nedenlerle de menopoz ve andropozun yaşlılık sürecinin önemli nedenlerini oluşturdukları düşünülmektedir. Yaşlılığın duraklatılmasında her iki fizyolojinin yeniden düzenlenmesi östrojen, progesteron, testosteron, DHEA'nun bu konudaki rolleri geniş araştırmalarla incelenmektedir. Bu ana görüşe rağmen menopoz olgularında östrojen+DHEA kombine tedavisinin ve DHEA'nun ileriye ümit verebilecek rolüne ait geniş çalışma sayısı çok değildir.

Bir diğer önemli bulgu da östrojen+DHEA kombinasyonlarında düşük östrojen dozlarında bile, östrojenik etkinin artmış olduğudur. Bu da östrojenlerin HRT'deki uygulamalarında emniyetle kullanılabilme özelliğini getirebilir. Bu bilgiler yakın gelecekte östrojen+testosteron östrojen+DHEA ya da yalnız testosteron, yalnız DHEA uygulamalarının postmenopozdaki olguların HRT'de yer alabileceğini düşündürmektedir.

2.2.1.4.HRT'de Östrojen, Progesteron, Androjenik Etkili Sentetik Steroid (Tibolon) Uygulamaları

Östrojenik, progestagenik ve zayıf androjenik özelliklere sahip gonadomimetik steroid olarak sentez olunan tibolon HRT'de kesintisiz ikibuçuk mg/günlük dozlarda kullanılan sentetik bir steroiddir. İlave progestin kullanımı gerektirmez, 2.5 mg/gün dozlarında kullanılan tibolon postmenopozal olgularda vasomotor semptomların düzeltilmesinde ve özellikle libidonun arttırılmasında etkin bulunmuştur. Bu dozlardaki etkinliği diğer kombine (östrojen+progesteron) HRT uygulamalarından farklı değildir.

Tibolon kullanımı sırasında endometrium genellikle atrofik değişim gösterir. Çok az sayıda olguda endometriumda hafif proliferasyon olabilir. Ancak bu hafif proliferasyonun hiperplazik ölçölere ulaşmadığı ifade edilmektedir.

Tibolon uygulamasına menopozun 1. yılından sonra değil de ilk aylar içinde başlanılan olgularda endojen seks steroidlerinin yapımlarındaki dalgalanmalara bağlı olarak düzensiz kanamalar görölabilir. Tibolonun avantajı ise zayıf östrojenik etkide olması ve endometriumda hiperplastik etki yapmaması nedeni ile ayrıca progesteron kombinasyonuna gerek duyulmamasıdır.

2.3.VULVOVAGİNAL KANDİDA ENFEKSİYONLARI

Günümüzde kadınların tıbbi yardım istemelerine en sık neden olan jinekolojik problemlerden birisi vulvovaginitlerdir. Dünyada her gün yüzlerce kadın vulvovaginitlerin neden olduğu şikayetlerle jinekologlara başvurmakta ve bu nedenle tedavi edilmektedir. Vulvovaginitler hastalarda son derece rahatsız edici semptomlara yol açarak fiziksel ve emosyonel problemlere neden olmalarının yanı sıra, astronomik seviyelerde ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Vaginit çok uzun yıllardır bilinen bir rahatsızlıktır ve ilk kez Hipokrat tarafından tarif edilmiştir(25). Vulvovaginitler söz konusu olduğunda şu gerçekler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır:

- Her yıl çok sayıda dolayında hasta vulvovaginit nedeniyle hekime başvurmaktadır.
- Vulvovaginit ve buna bağlı vaginal akıntı jinekologlara başvuran hastalar arasında ilk sıradaki şikayeti oluşturmaktadır.
- Kandidiazis Amerika Birleşik Devletlerinde en sık görülen ikinci vaginal enfeksiyon iken, Avrupa'da ilk sırada yer alır(25).

- Vaginal kandida enfeksiyonu olan kadınların %25-40'ı asemptomatik taşıyıcılardır ve bu hastalarda görülen hafif akıntı şikayeti yanlışlıkla fizyolojik sanılabilir(25).

Normal vaginal sekresyonun kompleks bir yapısı vardır. Bu sekresyon servikal mukus ve üst genital organların sekresyonları, sebace bezler, ter bezleri, Bartholin ve Skene bezleri gibi bezlerin sekresyonları, vagenin duvarından dökülen yassı epitel hücreleri ve vagenden transüstasyon ile oluşan sekresyonlardan oluşur. Vaginal sekresyonun yapısı ve miktarı; yaş, siklus günü, seksüel aktivite, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, vaginal temizlik şekli, hormonal durum, kullanılan ilaçlar ve ruhsal durum ile yakın bağlantılı olarak değişkendir. Normal vaginal sekresyon kokusuz, berrak veya beyaz renkli, visköz ve homojen yapıda olur. Polimorfonükleer lökosit (PMNL) içermez ve spekulum muayenesinde göllenme oluşturmaz. Erişkinlerde vaginal epitel hücrelerinde biriken glikojenin yıkılması sonucu oluşan laktik asit etkisiyle normal vaginal PH asidiktir (3.8-4.2). Düşük PH vaginal sekresyonun her mm³'ünde 108-109 asidofilik laktobasil oluşmasına imkan tanır. Epiteliyal hücrelerdeki glikojen miktarı östrojen bağımlıdır. Bu nedenle prepubertal kızlarda ve postmenopozal kadınlarda nispeten daha alkali bir vagen PH'sı oluşmaktadır. Vaginal flora değişken, dinamik bir eko sistemdir ve normal şartlarda birçok bakteri ve mikroorganizma vaginal sekresyondan kültüre edilebilir. Seksüel aktif normal bir kadının vageninden kültüre edilebilen bakteriler arasında; staphhylococcus epidermidis ve Gardnerella vaginalis gibi fakültatif anaeroblar, corynebacteria, streptococci, Escherichia coli (kültürlerin %20 kadarında) , peptostreptococci(%50 kadında), anaerobik laktobasiller ve Bacteriodes türleri sayılabilir. Bakteriyel olmayan mikroorganizmalar ise Candida albicans (%5-10), Mycoplasma hominis (%20-50) ve Ureaplasma urealyticum (%50-70) şeklinde sıralanabilir.

Vulvovagitlerin en sık rastlanan 3 ana sebebi; bakteriyel vaginosis, trichomonas ve kandidal vaginittir. Dördüncü sırada görülen vaginit ise

atrofik vaginittir. Bunların dışında çeşitli gram (-) ve gram (+) mikroorganizmalar, mobiluncus türleri, Chlamydia trachomatis, herpes simplex virus, human papilloma virus, Enterobius vermicularis ve Giardia lamblia gibi infektif ajanlar da nadiren vulvovaginitlere neden olabilirler. Ayrıca birçok allerjik veya iritan ajan da infektif olmayan vulvovaginitlere yol açabilmektedir. Bunlar arasında çeşitli deodorantlar, sabunlar, vaginal spreyle, tamponlar, hijyenik petler, tuvalet kağıtları, banyo köpükleri, çamaşır deterjanları, yumuşatıcılar, sentetik iç çamaşırı, yüzme havuzlarında kullanılan antiseptik solisyonlar, vaginal kontraseptifler ve kondomlar sayılabilir(25).

Vulvovaginitlerin büyük bir çoğunluğunu kandidal vaginitler oluşturmaktadır. Kandidal vaginitler; mikotik vaginit, monilial vaginit, fungal vaginit, vulvovaginal kandidiazis, vaginal mantar enfeksiyonu gibi çeşitli adlarla da anılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmı uygun tedaviyle, hatta kendiliğinden iyileşmekte ve bir daha bu enfeksiyona yakalanmamaktadır. Ancak %5 oranında bir hasta grubunda enfeksiyon kronik bir hal alır ve rekürrent fungal vaginit atakları görülür. Bu durum tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis olarak adlandırılır ve son bir yıl içerisinde en az 4 kez mikolojik olarak ispatlanmış kandidal vaginit tablosunun görülmesi şeklinde tanımlanır. Bu hastaların tedavisi oldukça problemlidir.

2.3.1.Etyoloji

Fungal vaginit vakalarının büyük çoğunluğunda etken kandida türleridir. Hastaların %80-95'inde etken olarak Candida albicans izole edilmektedir ve günümüze kadar vagende kolonize olarak vaginite neden olabilen 200'den fazla Candida albicans suşu tespit edilmiştir. Daha nadir görülen diğer etkenler ise Candida (Turulopsis) glabrata (%5-10), Candida tropicalis (%3-5), Candida parapsilosis (%3-5), Candida krusei (%1-3), Candida kefyr ve Candida

guilliermondii şeklinde sıralanabilir. Kandida türleri dimorfik organizmalardır ve insanlarda farklı fenotipik fazlarda bulunabilirler. Bu organizmalar filamentör (pseudohyphae) mantar veya maya(yeast) formlarında gelişme gösterme yeteneğine sahiptirler. Bunların blastospor formları asemptomatik vaginal kolonizasyondan ve bulaşmadan sorumlu fenotipik formlardır. Buna karşın germinal mantarlar miçel üretirler ve semptomatik hastalığa neden olan invaziv formu oluştururlar. Normal asemptomatik kadınların yaklaşık yarısında endojen floranın bir parçası olarak kandida türleri bulunabilir. Kültür pozitif kadınların sadece yarısı semptomatik hastalardır(26).

2.3.2.Epidemiyoloji ve Patogenez

Kandida daha çok reproduktif çağıdaki kadınlarda izole edilmektedir. Sağlıklı erişkin kadınların %10-55'inde asemptomatik vaginal kolonizasyon olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda Bakteriyel vaginosis ve trichomonas vaginitinin görülme oranlarında azalma olurken mikotik vaginitlerin görülme oranlarında bir artış olmuştur(25). 1980-1990 yılları arasında ABD'de mikotik vaginit insidensi yaklaşık iki kat artmıştır. Bu artış özellikle Candida albicans dışı kandidalar ile olan enfeksiyonlar lehinedir(25). Ancak bu artış İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalarda gösterilememiştir ve bu ülkelerde son 5 yıl içerisindeki insidansın %28-30 dolayında sabit kaldığı bildirilmiştir(25).

Tekrarlayan vulvovaginal kandida enfeksiyonu doğum yapmamış, orta yaşlardaki kadınlarda daha fazla görülür, hastaların eğitim düzeyleri nispeten yüksektir. Tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis oluşumunda bir çok endojen ve eksojen risk faktörü ileri sürülmüş ve bildirilmiştir. Bunlar arasında en çok bilinenleri; gebelik, kontrolsüz diabetes mellitus, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, steroid ilaç kullanımı, AIDS, sıkı ve naylondan üretilmiş iç çamaşırı kullanılması, genital temizlik amacıyla

kullanılan bazı preparatlar ve cinsel ilişki ile ilgili alışkanlıklar şeklinde sıralanabilir.

Gebelik döneminde vaginal mantar taşıyıcılık oranı belirgin şekilde artar. Bazı otörlere göre bu dönemde artan reproduktif hormonların uyarıcı etkisiyle vaginal epiteldeki glikojen içeriği artar. Ancak bu durum da kandidal kolonizasyon olasılığını artırmaz, daha kompleks bir takım faktörlerle kandidaların virulansını ve vaginal epiteliyal hücrelerdeki reseptörlerin miktarını artırarak kandidal vulvovaginal olasılığını yükseltirler. Sonuç olarak gebelikte semptomatik vulvovaginal kandidiazis insidansı oldukça yükselir ve tekrarlayan enfeksiyon atakları olur. Semptomatik gebe hastaların en az yarısında ikinci bir atak olduğu saptanmıştır.

Her ne kadar oral kontraseptiflerin tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis oluşmasında etkili bir faktör olduğu bildirilse de, özellikle son yıllarda daha düşük doz östrojen içeren doğum kontrol haplarının kullanılmaya başlanmasıyla bu fikir tartışmalı bir hal almıştır. Ancak yine de oral kontraseptiflerin en azından tekrarlayan atakların etyolojisinde araştırılması uygun olacaktır.

Geniş spektrumlu antibiyotikler laktobasiller gibi koruyucu etkisi olan vaginal bakterilerin baskılanmasına yol açarak tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis enfeksiyonlarına yol açabilirler. Özellikle ampicilin, tetraksilin ve sefalosporinler bu konuda suçlanan antibiyotiklerdir.

Kontrol altına alınmamış diabetes mellitus ve buna eşlik eden glikozüri, vaginal sekresyonlardaki glikoz konsantrasyonunun artmasına ve ciddi semptomatik kandidal enfeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle sebebi bilinmeyen tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis enfeksiyonlarında oral glikoz tolerans testi yapılarak diyabet araştırması yapılmaktadır. Ancak çoğunlukla bu testlerden pozitif sonuç çıkmaz. Bu nedenle glikoz tolerans testi sadece

postmenopozal hastalarda yapılmalı, reproduktif çağıdaki hastalarda açlık kan şekeri ile yetinilmelidir.

Perinedeki lokal ısı artışı ve ventilasyonun iyi olmaması vaginal kandida kolonizasyonunu artıran önemli bir faktördür. Bu nedenle çok sıkı kıyafetler giyen, iç çamaşırını naylondan yapılmış olarak seçen kadınlarda tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis enfeksiyonları görülebilir. Aynı şekilde lokal temizlik amacıyla kullanılan bazı dezenfektan solusyonlar, banyo materyalleri, çeşitli sabunlar, deodorantlar, yüzme havuzlarında kullanılan dezenfektan maddeler, tuvalet kağıtları, vaginal duş olarak kullanılan bazı solusyonlar, hijyenik petler ve vaginal tamponlar vaginal mukozada irritasyon oluşturarak kandidal kolonizasyon dolayısıyla da tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis enfeksiyonlarına yol açabilir. Başka bir teoriye göre lokal veya sistemik allerjik reaksiyona sebep olan bazı maddelerin prostaglandin E2 üzerinden etkili bir mekanizma ile kandidal kolonizasyonu artırdığıdır(27). Burada herhangi bir allerjik reaksiyon nedeniyle histamin deşarjı olduğu, açığa çıkan histamin C. albicans ile sinerjik bir etki yaparak fazla miktarda prostaglandin E2 salınımına yol açtığı, bunun da lokal hücrel immün cevabı baskıladığı ve direk yoldan kandidal proliferasyonu artırarak tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis enfeksiyonlarına yol açtığı gösterilmiştir(28).

Çinko eksikliğinin bazı hücrel immünite basamaklarını bozduğu bilinmektedir. Bir çalışmada tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis atakları olan hastalarda ortalama plazma çinko düzeylerinin normal kadınlara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır(29).

Tüm bu risk faktörlerine ilaveten hipotiroidizm, stres, cinsel ilişki sıklığı ve tekniği gibi faktörler de tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis enfeksiyonları için risk faktörü olarak saptanmıştır. Cinsel ilişki sıklığı ve partner sayısının artması, ayrıca son 6 ay içerisinde yeni bir partnerle birlikte olmak tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis enfeksiyonlarını artırmaktadır.

Yukarıdaki risk faktörleri bilinmesine rağmen araştırmalarda genellikle rastlanmazlar ve tüm önlemlere rağmen hastaların şikayetleri devam eder. Bu durumlarda da vagen dışından kaynaklar(özellikle gastrointestinal sistem) üzerinde durulmaktadır.

Her ne kadar gastrointestinal sistem vaginanın kandida kolonizasyonunda ilk kaynak olabilirse de, tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis patogeneziindeki rolü tartışmalıdır. İntestinal kandidaların persiste olarak perianal alandan vaginayı yeniden infekte ettiği ve böylece tekrarlayan vulvovaginal kandida enfeksiyonlarına yol açtığı ileri sürülmektedir(30). Bu görüş tekrarlayan vulvovaginal kandidiazisli hastaların tamamında rektal kültürde kandida üretilmesine ve hastalar intestinal kandidaların baskılanması amacıyla lokal tedaviyle birlikte nistatin ilave edilerek tedavi edildiğinde cevabın daha iyi olduğu bulgularına dayandırılmaktadır. Ancak bu bulguların tam tersi bulgular da literatürde mevcut olduğundan intestinal rezervuar teorisi tartışmalı bir teori olarak kalmıştır. Tasic et al(31) yaptıkları çalışmada rekürren vulvovaginal kandidiazisi olan 70 hastayı kandidiazisi olmayan 70 tane kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda iki grup arasında intestinal kanalda kandida bulunması açısından belirgin istatistiksel fark saptanmamıştır. Rekürren vulvovaginal kandidiazisi olan hastaların %34'ünde intestinal mukozada kandida kolonizasyonu tesbit edilirken, kontrol grubunda ise %25 hastada tesbit edilmiştir. Diğer yandan Mardh et al(32) yaptıkları çalışmada 86 rekürren vulvovaginal kandidiazisi olan hasta üzerinde vaginal, perianal cilt, rektum, ağız ve idrar örneklerinde kandida kültürü yapmışlardır. Sonuçta vaginal kültürü pozitif olan hastalarda ekstras genital bölgelerdeki kandida kültür pozitifliğini belirgin derecede fazla bulmuşlardır. Aynı şekilde hastanın partnerinin taşıyıcı olduğu ve partner tedavi edilmediğinde hastayı tekrar tekrar infekte ederek tekrarlayan vulvovaginal kandidiazise yol açtığı tartışmalıdır. Çünkü tekrarlayan vulvovaginal kandida enfeksiyonu olan kadınların partnerlerinde sadece %20 oranında penil kandida

kolonizasyon saptanabilmiştir(33). Bu nedenle tekrarlayan vulvovaginal kandida enfeksiyonu olan kadınların partnerlerinin rutin olarak tedavi edilmesi de tartışmalıdır ve bu tedavinin faydalı olduğunu gösteren sağlıklı kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis patogeneğinde bir diğer teori yetersiz tedavi sonrası vaginal kandida türlerinin kalması ve bunların sonradan tekrarlamasıdır. Bu teoriyi destekleyen iki önemli faktör vardır. Bunlardan birincisi kültür negatif olan kadınların ciddi antibiyotik tedavisi esnasında hızla kültür pozitif hale gelmeleri, ikincisi ise başarılı bir lokal antimikotik tedavisinden 30 günlük kısa süre sonrası %20-25 oranında kültür pozitif olguların saptanmasıdır. Burada olay tedaviyle vaginadaki canlı mantar sayısının çok azalması, ancak konvansiyonel kültür yöntemleri ile saptanamayacak kadar az sayıda mikroorganizmanın yine de vaginal lümende kalmasıyla açıklanmaktadır(33).

Tekrarlayan vulvovaginal kandida enfeksiyonları ile ilgili değişik açıklamalarda mevcuttur. Bunlardan biriside hastalarda biotin metabolizmasında bir bozukluk olabileceği ve bu hastalara farmakolojik dozlarda biotin tedavisi uygulandığında kronik kandida enfeksiyonlarının tedavi edilebildiği bildirilmiştir(34). Biotinidaz yetersizliği 123 insanda 1 taşıyıcı olarak görülen, otozomal resesif, doğuştan bir metabolizma bozukluğudur. Anne ve babanın taşıyıcı olması durumunda çocuklar etkilenir ve hastalar standart tedaviye cevap vermeyen şiddetli kandida enfeksiyonu atakları geçirirler. Eğer hastalık tespit edilir ve tedaviye günde 10mg biotin ilave edilirse, ki bu doz günlük minimum ihtiyacın 33 katıdır, kandidal enfeksiyonlar hızla geriler(34).

Bazı kandida türleri vulvovaginal kandidiazis oluşumunda önemli bir virulans faktörü olabilecek aspartat proteinaz sekrete ederler(35). Bu enzim tekrarlayan vulvovaginal kandida enfeksiyonu olan kadınların vaginal

sıvılarında daha fazla saptanmıştır ve patogenezi izah etmek için kullanılabilir. Patogeneizde ileri sürülen bir başka teori de bu hastaların vaginal epitellerinin daha kolay zedelenebilir olduğu ve bunun göstergesi olarak bu hastalarda transepidermal sıvı kaybının daha fazla olduğu ileri sürülmüştür(36).

Sonuçta her nasıl olursa olsun bazı kadınlarda tekrar tekrar vaginal kandida kolonizasyonu olmaktadır. Burada kaynak ne olursa olsun, hastanın sistemik veya lokal vaginal savunma mekanizmaları ile mikroorganizmanın virulansı ve tedaviye direnci de önemli etkenlerdir.

2.3.3.Tanı

Tanının asıl başlangıcını şikayetler oluşturması ile birlikte çoğunlukla yetersizdir. Birlikte laboratuvar incelemelerinin yapılması gereklidir. Tüm bunlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

Anamnez: En sık görülen semptom kaşıntıdır. Vaginal hassasiyet, irritasyon, cinsel ilişki esnasında ağrı, vulvar bölgede kızarıklık ve yanma hissi, özellikle idrar yaparken yanma diğer semptomlardır. Tekrarlayan vulvovaginal kandidiazisde ise kaşıntının yerini daha çok vaginada yanma hissi alır.

Jinekolojik muayene: Genellikle kokusuz, koyu kıvamlı, beyaz renkli ve “peynir kesiği” görünümünde akıntı tipik muayene bulgusudur. Vagina hiperemik, vulva eritematöz görülür, serviks genelde normaldir.

Labarotuvardirek bakı, KOH %10 ile inceleme, gram ile boyama, kültür): Bakteriyel vaginosisde, trichomonas vaginitinin tersine vaginal PH genellikle normal sınırlardadır(3.5-4.5). Akıntı örneğine %10'luk potasyum hidroksit damlatılarak yapılan mikroskopik incelemeyle olguların %50-70'inde kandidal lifler veya mayalar görülebilir. Çünkü potasyum hidroksit mantarlar dışındaki tüm hücreleri tahrip eder. Her ne kadar muayene bulguları ve semptomlara bakarak tanı konulabilse de laboratuvar ve kültür ile desteklenmeden tedaviye gitmek yanıltıcı olabilir. Sadece semptomlara

bakılarak vulvovaginal kandidiazis tanısı konulan hastaların %25'inde uygulanan ilk tedavi başarılı olmamaktadır. Bazı hastalarda tek bulgu hafif kaşıntı ve akıntı olabilir. Bu hastalarda mutlaka %10'luk potastum hidroksit ile mikroskopik inceleme yapılmalı ve sonuç negatif olsa bile hastanın şikayetleri devam ediyorsa kültür alınmalıdır. Kandida türleri için en uygun kültür ortamı Sabouraud besiyeridir. Ayrıca Nickerson besi yeri de kullanılabilir. Bazen servikovaginal smear de tanıda yardımcı olabilir. Kültür pozitif hastaların smearlerinde %80 oranında kandida enfeksiyonunu düşündüren bulgu saptanabilmektedir. Tüm bu tanı yöntemlerine rağmen tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis tanısı almış hastaların oldukça büyük bir kısmında tanı hatası olduğu ve yanlış tedavi nedeniyle sonuç alınamadığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle hastalar mutlaka kesin tanı konulduktan sonra uygun tedavi ajanları ile tedavi edilmeli, sadece muayene bulgularına bakılarak ampirik tedaviden kaçınılmalıdır.

2.3.4.Tedavi

Eskiden sıklıkla kullanılan nistatinden sonra günümüzde mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan Azol grubu ilaçlar gelmektedir. Bu ilaçlar topikal veya oral kullanılabilirler. Oral kullanılan antifungal Azol gurubu ilaçlar sentetik bileşiklerdir ve sadece iv kullanılabilen, oldukça toksik mikonazolden sonra 1981 yılında yeni grup Azol bileşikleri ketokanazolün piyasaya sürülmesiyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmışlardır. Ketokanazolü takiben flukanazol ve itrankanazol piyasaya sürülmüştür. Sistemik kullanılan azoller ; imidazoller (mikonazol ve ketokanazol) ve triazoller(itrankanazol ve flukanazol) olarak iki ana grup altında incelenirler. Bu ilaçlar mantar hücrelerinin membranlarındaki ana sterol olan ergosterol sentezini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Ancak bu esnada sitokrom P-450 enzim sistemine de etki ederek hastada toksik etkilere neden olabilirler. Sıklıkla ketokonazol, nadiren de triazoller karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yapabilir. Bu nedenle özellikle uzun süreli tedavilerden

önce ve tedavi süresince karaciğer fonksiyon testleri yakından takip edilmelidir. Ketokonazol günlük 400 mg'ı geçen dozlarda kullanıldığında testesteron sentezini, dolaylı olarak östradiol sentezini reversibl inhibe edebilir. Erkeklerde jinekomasti, oligospermi, impotans, kadınlarda libido kaybı, adet düzensizlikleri ve çok nadiren adrenal yetersizlik yapabilirler.

Vulvovaginal kandidiazis tedavisinde kullanılan topikal ilaçlar vaginal supozituar veya krem şeklinde kullanılmaktadırlar. Topikal tedavi oldukça etkili ve yan etkisi az olan bir tedavi şeklidir. Uzun süren tedavilerde hasta uyumunun daha az olması zaman zaman tedavinin başarısını etkilemektedir. Ancak günümüzdeki tek tabletlik formülasyonlar bu sorunu minime indirmiştir.

Tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis tedavisinde ilk basamak altta yatan herhangi bir predispozan faktörün olup olmadığının saptanması ve varsa ortadan kaldırılmasıdır. Eğer mümkünse immunosupresif ilaçların ve hormonların kullanımı kesilmelidir. Bu hastalarda düşük doz oral kontraseptiflerin kesilmesi tartışmalıdır. Yine premenopozal hastalarda oral glukoz tolerans testi yapılması çok anlamlı değildir ve nadiren diabetes mellitus saptanır. Bu hastalara daha rahat ve sentetik olmayan pamuklu iç çamaşırı giymeleri, çok sıkı kıyafetlerden kaçınmaları, perineyi mümkün olduğunca kuru tutmaları, vaginal temizlik amacıyla hiçbir kimyasal madde ve sabun kullanmamaları önerilmelidir. Bu hastaların özellikle şekerli gıdaları azaltmaları teşvik edilmelidir. Her ne kadar partner tedavisi tartışmalı olsa da gerektiğinde partnerin antimikotik ilaçlarla tedavi edilmesi ve tedavi tamamlanana kadar kondom kullanılması uygun gibi görünmektedir.

Tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis tedavisinin esasını uzun süreli tedavi protokolleri oluşturmaktadır. Bu amaçla oral bir antimikotik ajan veya topikal bir preparat profilaktik amaçla uzun süreli kullanılmakta, böylece semptomatik vaginit ataklarının sıklığı ve şiddeti azaltılmaya çalışılmaktadır.

Böyle bir tedavi protokolünde günde 400 mg dozunda başlanan oral ketokonazol 14 gün süre ile alındıktan sonra her ay adet döneminde 5 gün süreyle 400 mg ketokonazol 6 ay süreyle alınmaya devam edilir veya sonraki 6 ay boyunca her gün 100 mg ketokonazol ile tedavi devam ettirilir. Ancak bu tedavide yarar zarar oranı iyi hesaplanmalı ve muhtemel yan etkiler göz önünde tutulmalıdır. Başka bir alternatif tedavi modelinde hastaya 500 mg klotrimazol vaginal supozituar haftada bir kez 2 hafta süreyle verilmiş ve tedavi ayda bir kez altı ay süreyle tekrarlanmıştır. Bu tedavi protokolü ile vulvovaginit atakları üçte bir oranında azaltılabilmektedir. Yine tek doz olarak alınan 150-200 mg flukanazol sonrası 6 ay süre ile ayda 1 kez 150 mg flukanazol ile idame tedavisinin yapılması rekürren vaginit ataklarının sıklığını %50'den fazla azaltmaktadır. Bu tedavi 200 mg flukanazolün 6 ay süre ile haftada 1 kez verilmesi şeklinde agresif olarak uygulandığında vaginit atakları tamamen önlenebilmiştir.

Sonuç olarak tekrarlayan vulvovaginal kandida enfeksiyonu çok sık görülmesine de hastayı bezdiren, tedavisi zor ve uzun süren ancak uygun şekilde tedavi edildiğinde yüz güldürücü sonuçlar alınabilen kronik bir hastalıktır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya alınan hastalar Ocak 2003 ile Haziran 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz polikliniğine başvuran kadınlar arasından seçildi. Tüm hastaların anamnezi alınarak sistemik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Yapılan muayene ve tetkikler sonucunda hormon replasmanı kullanmasına kontrendikasyon bulunmayan, daha önce hormon replasmanı (östrojen, progesteron, androjen, selektif östrojen reseptör modölatörü) almamış olan, 1 ile 7 yıl arası amenoresi olan postmenapozal 162 kadın çalışmaya alındı. Histerektomize hastalar çalışmaya alınmadı. Yine İmmunosupresif hastalar, antibiyoterapi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara yapılacak çalışma hakkında bilgi verildi. Elli hasta tedaviyi bırakmaları ve takiplere gelmemeleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 112 hasta ile tamamlandı.

Grup 1: Hormon replasman tedavisi kullanan grup. (52 hastaya Estradiol Hemihydrate 2mg/gün + Norethisterone Acetate 1mg/gün)

Grup 2: Hormon replasman tedavisi kullanmayan grup. (60 hasta)

Tüm hastalardan başvuru sırasında kandida kültürü, vagen pH sı bakılması ve direk yayma için ek bir örnek alındı. Ayrıca hastanın vaginal akıntı şikayetinin olup olmadığı sorgulandı. Bu işlemlere hormon replasman tedavisi alan ve almayan grupta 3. ve 6. aylarda tekrarlandı. Preparasyonları yapan laboratuvar görevlisine hastalar hakkında bilgi verilmedi.

Tüm hastalara kuru steril spekulum takıldıktan sonra steril swab ile posterior fornixten sekresyon alınarak transport besisi yerine alındı. Oda ısısında laboratuvara transportu sağlandı. Direk yayma için ek bir örnek alınarak lama

yayıldı. Kuruduktan sonra alevde tesbit edilerek gram boyama yöntemi ile boyanarak mikroskopta incelendi. Vaginal pH ölçümü fenofitazin kağıdı (nitrazin testi) ile yapıldı.

Transport besiyerine alınan örnek Sabouraud dextrose agar besiyerine ekimi yapılarak 30 derece sıcaklıkta 7 gün inkübe edildi. Üreme olan kolonilere gram boyama yapılarak maya morfolojisinde olanlar konvansiyonel yöntemler (Germ tüp deneyi, mısır unu tween 80 agarda spor oluşumları incelendi) ve tam otomatize maya identifikasyon sistemi (API ID32C bio Merieux SA, Mercy I'Etoile, France) kullanılarak tiplendirildi.

Hormon replasman tedavisi alan ve almayan hasta gurubu 0., 3., 6 aylarda kandida kültürü, vagen pH'ı, vaginal akıntı şikayeti açısından karşılaştırıldı. Ayrıca diyabetin ve hipertansiyonun kandida kültürüne etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Kültür sonucunda (0., 3., 6 aylarda) kandida üreyen hastalara sikayetleri olmadığı sürece tedavi verilmedi. Çalışmamıza katılan 112 hastadan hiçbirisine kandidazis tedavisi verilmedi.

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki değerleri karşılaştırmada Ki Kare testi ve T testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Yüzaltmışüç hasta ile başlanan çalışma 112 hasta ile tamamlandı. HRT alan grup 77 hasta ile çalışmaya başlandı, 25 hasta (%32.46) çalışmadan ayrıldı, 52 hasta ile çalışma tamamlandı. HRT almayan grupta ise 86 hasta ile başlandı, 26 hasta (%30.23) çalışmadan ayrıldı, 60 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışmadan ayrılma nedenleri ilaç kullanmama ve takipten çıkma idi.

Çizelge 4.1. HRT alan ve almayan grupların yaş ortalaması ve ortalama menopoz yılı

	HRT		P
	Almayan	Alan	
Yaş Ortalaması	51.8(45-60)	49.7(44-58)	>0.05
Ortalama Menopoz yılı	2.4(1-7)	2.2(1-6)	>0.05
N	60	52	

Çizelge 4.1.'de gösterildiği gibi HRT alan ve almayan grup arasında yaş ortalaması ve ortalama menopoz yılı bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.2. HRT alan ve almayan iki grup arasında 0. ayda kültür üreme sonuçları

		HRT		Toplam
		Almayan	Alan	
0.Ay Kültür	Üreme olmayan n(%)	52 (86.6)	42 (80.7)	94 (83.9)
	Üreme olan n(%)	8 (13.3)	10 (19.2)	18 (16.0)
	P	> 0.05		

Çizelge 4.2.'de gösterildiği gibi 0. ayda HRT almayan hastaların %13.3'ünde, HRT alan hastaların %19.2'sinde, toplamda ise %16.0'ında kültürde pozitif sonuç elde edilmiştir. HRT alan ve almayan gruplar arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P > 0.05$). (Karşılaştırma için Ki-kare testi kullanılmıştır)

Çizelge 4.3. HRT alan ve almayan iki grup arasında 3. ayda kültür üreme sonuçları

		HRT		Toplam
		Almayan	Alan	
3. Ay Kültür	Üreme olmayan n(%)	60 (100)	39 (75)	99 (88.3)
	Üreme olan n(%)	0 (0)	13 (25)	13 (11.6)
	P	< 0.05		

Çizelge 4.3.'te gösterildiği gibi 3. ayda HRT almayan hastaların hiç birisinde, HRT alan hastaların %25'inde, toplamda ise %11.6'sında kültürde pozitif sonuç elde edilmiştir. HRT alan ve almayan gruplar arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmuştur ($P < 0.05$). HRT alan grupta 3. ayda daha fazla mantar üremiştir. (Ki-kare testi)

Çizelge 4.4. HRT alan ve almayan iki grup arasında 6. ayda kültür üreme sonuçları

		HRT		
		Almayan	Alan	Toplam
6. Ay Kültür	Üreme olmayan n(%)	55 (91.6)	36 (69.2)	91 (81.2)
	Üreme olan n(%)	5 (8.3)	16 (30.7)	21 (18.7)
	P	< 0.05		

Çizelge 4.4.'te gösterildiği gibi 6. ayda HRT almayan hastaların %8.3'ünde, HRT alan hastaların %30.7'sinde, toplamda ise %18.7'sinde kültürde pozitif sonuç elde edilmiştir. HRT alan ve almayan gruplar arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmuştur ($P < 0.05$) (Ki-kare testi). HRT alan grupta 6. ayda daha fazla mantar üremiştir.

Çizelge 4.5 HRT alan ve almayan hastalarda üreyen kandida türleri

HRT	Mantar Türü	0. ay n	3.ay n	6.ay n
Almayan	C.glabrata	5(%8.3)	0(%0)	3(%5.0)
	C.albicans	2(%3.3)	0(%0)	1(%1.7)
	C.saprofiticus	1(%1.7)	0(%0)	1(%1.7)
	C.kefry	0(%0)	0(%0)	0(%0)
Alan	C.glabrata	5(%9.6)	5(%9.6)	6(%11.5)
	C.albicans	4(%7.7)	5(%9.6)	5(%9.6)
	C.saprofiticus	1(%1.9)	1(%1.9)	4(%7.7)
	C.kefry	0(%0)	2(%3.8)	1(%1.9)

Çizelge 4.5. de görüldüğü gibi HRT alan ve almayan hasta grubunda en çok izole edilen mantar türü *C. glabrata*'dır . Bunu *C. albicans* izlemektedir . Diğer izole edilen mantar türleri ise *C. saprofiticus* ve *C. kefry*'dir .

Hipertansiyon ve diyabetin 0 , 3. ve 6. aylarda kültürde üremeye etkisinin olup olmadığını araştırmak için Ki-kare testi uygulandı ve Hipertansiyonu ve/veya Diyabeti olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Çizelge 4.6-4.11 de görüldüğü gibi)

Çizelge 4.6. Hipertansiyonun 0. ay kültürdeki etkisi

		Hipertansiyon	0.ay kültür		
			Üreme yok	Üreme var	
HRT	Almayan	Olmayan n(%)	40 (76.9)	5 (62.5)	
		Olan n(%)	12 (23.0)	3 (37.5)	
		Toplam	n	52	8
		Alan	Olmayan n(%)	32 (76.1)	5 (50.0)
	Olan n(%)		10 (23.8)	5 (50.0)	
	Toplam		n	42	10
	P			>0.05	

Çizelge 4.7. Hipertansiyonun 3. ay kültürdeki etkisi

		Hipertansiyon	3.ay kültür	
			Üreme yok	Üreme var
HRT	Almayan	Olmayan	45	0
		n(%)	(75.0)	(0.0)
		Olan	15	0
		n(%)	(25.0)	(0.0)
	Toplam	n	60	0
	Alan	Olmayan	27	10
		n(%)	(69.2)	(76.9)
Olan		12	3	
n(%)		(30.7)	(23.0)	
Toplam	n	39	13	
P		>0.05		

Çizelge 4.8. Hipertansiyonun 6. ay kültürdeki etkisi

		Hipertansiyon	6.ay kültür	
			Üreme yok	Üreme var
HRT	Almayan	Olmayan	42	3
		n(%)	(76.3)	(60.0)
		Olan	13	2
		n(%)	(23.6)	(40.0)
	Toplam	n	55	5
	Alan	Olmayan	26	11
		n(%)	(72.2)	(68.7)
Olan		10	5	
n(%)		(27.7)	(31.2)	
Toplam	n	36	16	
P		>0.05		

Çizelge 4.9. Diyabetin 0. ay kültürdeki etkisi

		Diyabet	0.ay kültür		
			Üreme yok	Üreme var	
HRT	Almayan	Olmayan n(%)	47 (90.3)	8 (100.0)	
		Olan n(%)	5 (9.6)	0 (0.0)	
		Toplam	n	52	8
		Alan	Olmayan n(%)	37 (88.0)	8 (80.0)
	Olan n(%)		5 (11.9)	2 (20.0)	
	Toplam		n	42	10
	P		>0.05		

Çizelge 4.10. Diyabetin 3. ay kültürdeki etkisi

		Diyabet	3.ay kültür	
			Üreme yok	Üreme var
HRT	Almayan	Olmayan n(%)	55 (91.6)	0 (0.0)
		Olan n(%)	5 (8.3)	0 (0.0)
	Toplam	n	60	0
	Alan	Olmayan n(%)	35 (89.7)	10 (76.9)
		Olan n(%)	4 (10.2)	3 (23.0)
	Toplam	n	39	13
	P		>0.05	

Çizelge 4.11. Diyabetin 6. ay kültürdeki etkisi

		Diyabet	6.ay kültür	
			Üreme yok	Üreme var
HRT	Almayan	Olmayan	50	5
		n(%)	(90.9)	(100)
		Olan	5	0
		n(%)	(9.0)	(0.0)
	Toplam	n	55	5
	Alan	Olmayan	33	12
		n(%)	(91.6)	(75.0)
		Olan	3	4
n(%)		(8.3)	(25.0)	
Toplam	n	36	16	
P		>0.05		

Çizelge 4.12. HRT alan ve almayan gruplar arasında vagen pH karşılaştırması

pH Değerleri	HRT		P
	Alan	Almayan	
0. ay vagen pH	6.92	6.83	> 0.05
3. ay vagen pH	5.86	7.32	< 0.05
6. ay vagen pH	5.5	10.7	< 0.05

HRT alan ve almayan grup arasında 0, 3 ve 6. aylardaki vagen pH'ı arasında fark olup olmadığını araştırmak için T testi yaptık. 3. ve 6. aylarda HRT alanların vagen pH değerlerindeki azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur. HRT alan hasta grubunda vagen pH değerleri HRT almayan hasta grubuna göre daha düşüktü.

Ayrıca çalışmamızda HRT ve vaginal akıntı şikayeti arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Çizelge 4.13. 0. ayda HRT alan ve almayan hastalarda vaginal akıntı şikayeti

	HRT		Toplam
	Almayan	Alan	
Vaginal akıntı yok n(%)	48 (56.4)	37 (43.5)	85
Vaginal akıntı var n(%)	12 (44.4)	15 (55.5)	27
P	>0.05		

0. ayda HRT alan ve almayan grup arasında vaginal akıntı şikayeti açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P > 0.05$).

Çizelge 4.14. 3. ayda HRT alan ve almayan hastalarda vaginal akıntı şikayeti

	HRT		Toplam
	Almayan	Alan	
Vaginal akıntı yok n(%)	53 (59.5)	36 (40.4)	89
Vaginal akıntı var n(%)	7 (30.4)	16 (69.5)	23
P	<0.05		

3. ayda HRT alan ve almayan grup arasında vaginal akıntı şikayeti açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($P < 0.05$). HRT alan grupta daha çok vaginal akıntı şikayeti olmuştur.

Çizelge 4.15 6. ayda HRT alan ve almayan hastalarda vaginal akıntı şikayeti

	HRT		Toplam
	HRT almayan	HRT alan	
Vaginal akıntı yok n(%)	54 (61.3)	34 (38.6)	88
Vaginal akıntı var n(%)	6 (25.0)	18 (75.0)	24
P	<0.05		

6. ayda HRT alan ve almayan grup arasında vaginal akıntı şikayeti açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($P < 0.05$). HRT alan grupta daha çok vaginal akıntı şikayeti olmuştur.

5. TARTIŞMA

Menopozal overde folliküllerin tükenmesine bağlı olarak meydana gelen östrojen eksikliği, yaşlı kadınlardaki vulvovaginal disfonksiyonların başlıca nedenidir. Buna bağlı olarak, anatomik, sitolojik, bakteriyolojik ve fizyolojik birçok değişiklik olur. Bu değişiklikler özellikle postmenopozal yaşlanma ile pelvik muayeneler esnasında progresif ürogenital atrofi şeklinde kendini gösterir. Ürogenital atrofının şiddeti arttıkça vulvovaginal şikayetlerde de artış gözlenir. Bu durum her ne kadar postmenopozal yıllarda klinik belirtiler verse de aslında değişim perimenopozal değişim ile başlamıştır. Vulvovaginal atrofi şikayetleri postmenopozal dönemdeki kadınlarda en sık görülen değişiklikler olmasına rağmen, habis ve selim tümörler, enfeksiyonlar, travma, yabancı cisim, allerjik reaksiyonlar, vulvar distrofiler, kronik ilaç alımına bağlı derğişiklikler, yağ bezlerinin, bartholin ve skene kanallarının tıkanması psikolojik bozukluklar da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Atrofik vulva kollajen yağ dokusunun çoğunu yitirmiştir ve su tutma yeteneğini kaybeder. Böylece ektrin ve apokrin bezlerin epitelleri inceler ve düzleşir. Sebace bezler belirgin olmasına karşın salgıları azalmıştır. Klitorisın prepusyumu glansına oranla atrofikleşir. Böylece glans açıkta kalır ve dış etkenlerle kolayca travmatize olabilir.

Östrojen eksikliği ile vagina kısalır ve daralır. Vaginal duvar inceler, elastikiyetini kaybeder ve soluklaşır. Rugaların sayısı azalarak daha düz bir yüzey halini alır. Seksüel stimilasyon ile oluşan lubrikasyon azalır. Vaginal yüzey frajil olur ve en ufak bir travma ile peteşiler, ülserler ve kanamalar meydana gelebilir. Özellikle seksüel aktif olmayan kadınlarda bu gibi yerler iyileşirken skar dokusu meydana gelir. Bunlar vageni dahada kısaltır ve daraltır. Bu esnada üretral meatus da simfizis pubise göre olan 90 derecelik aksını 180 dereceye değiştirir. Üretral meatus, introitus vagene daha yakın bir hale gelir. Böylece vaginal duş, koit, vagene herhangi bir aparat yerleştirilmesi

gibi çeşitli manuplasyonlar, üretraya baskı uygulayarak üriner şikayetlerin olmasını sağlayacaktır.

Histolojik olarak vagina 3 tabakadan oluşur:

1. En içte mukozal tabaka ki, bez içermeyen stratifiye skuamoz epiteldir.
2. Ortada musküler tabaka
3. En dışta da pelvik fasyadan meydana gelmiş fibröz tabaka.

Epitel tabakası hormonal stimülasyona cevap olarak değişiklikler gösterir ve genital organların içinde nükleer östrojen reseptörü en fazla olanıdır. Ayrıca bu reseptör sayısı premenopozal vagina ile kıyaslandığında, postmenopozal vaginada daha fazladır. Östrojen hakim ortamda süperfisyel hücreler, intermediyer ve parabazal hücrelerden daha fazla iken, postmenopozal dönemde süperfisyel hücrelerin intermediyer ve parabazal hücrelere olan oranı değişir ve matürasyon veya karyopiknotik indeks azalır. Vaginal sekresyon başlıca vaginal duvardan transüstasyon, deskuame epitel hücreleri, servikal mukus, endometriyum, tubal sekresyonlardan ve lokositlerden meydana gelir. Miktarı ve içeriği (protein, karbonhidrat ve serbest yağ asitleri) değişkendir. Vagandeki organik asitler oradaki mikrobiyal floranın metabolizması sonucudur ve bunun içinde hormonlara ihtiyaç vardır. Adet gören bir kadında vaginal floranın bir çoğunu laktobasiller meydana getirir. Ancak bunun yanında bir çok sayıda diğer mikroorganizmalarda bulunur. Östrojen eksikliği ile birlikte glikojen azalır ve pH yükselir. Bu ortamda laktobasillerin üremesi azalır ve endoservikal bezlerden, vagen ve perineden kontaminasyon ile diğer mikroorganizmalar gelir. Böylece bazı menopozdaki kadınlarda vaginal flora değişerek ortama, streptokoklar, stafilokoklar, koliform bakteriler ve difteroitler hakim olur. Bizim çalışmamızda bakteriyolojik inceleme yapılmamıştır. Ancak pH ile ilgili değişiklikler bu bilgilere paralel olarak izlenmiştir.

Östrojen replasman tedavisi ile vaginal sitoloji değişerek ortama parabazal hücrelerin yerine süperfisyal hücreler hakim olur, vaginal pH düşer, vaginal kan akımı artar, vaginal elektro potansiyel farklılık artar. Hormon replasman tedavisi kullanan seksüel aktif kadınlarda vaginal pH, seksüel aktif olmayanlara göre daha düşük bulunmasında ilginçtir.

Menopozda servikste de atrofik değişiklikler olur. Fibromusküler stroma kaybolur ve serviks küçülür, silikleşir ve artık vagene doğru bir çıkıntı yapmaz. Servikal epitel incelir ve kolay kanar. Endoservikal glantlar atrofiye uğrar, mukus yapımı azalır. Eksternal ve internal os stenotik bir hal alır. Skuamokolumnar bileşke servikal kanalda yukarı doğru çıkar. Böylece vaginal stoloji ve kolposkopi ile uygun bir biçimde inceleme olasılığı azalır.

Vulvar veya vaginal cerrahi (özellikle de maligniteler için yapılan) sonrası oluşan genital disfonksiyonlar yaşlı kadınlarda daha da belirgindir. Bu işlemler bazen introitus ve vagenin hacmini daha daraltmaktadır. Bilateral salpingooferektomili veya ooferektomisiz histerektomi prevelansı menopozdaki kadınlar arasında artmaktadır. Basit histerektomi vagen hacmini ve fonksiyonunu pek etkilememesine karşın, radikal histerektomiler veya cerrahi öncesi veya sonrası pelvik radyasyon vaginal anatomi ve fizyolojiyi bozarak uzun dönem morbiditeye yol açabilmektedir.

Mantarlar genellikle kadın alt genital sisteminden izole edilmektedir. Aseptomatik eğitimli kadınların %22'si, cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniğine başvuran hastaların %26'sı ve vulvovaginal semptomu olan hastaların %39'unda izole edilmektedir(37). Bütün çalışmalarda *C. albicans* izole edilen baskın mantar türüdür(yaklaşık vakaların %90'ıdır). Geri kalan kısmını *C. glabrata* ve diğer kandida türleri oluşturur. Oriel et al(37) *C. albicans* için pozitif kültürü olan hastaların %50'sinde vaginal kaşıntı ve/veya akıntı, %30'unda sadece akıntı saptamışlardır. Ancak bu çalışmaların çoğu çeşitli şikayetlere dayalı ve reproduktif döneme aittir.

Gebelik, artmış vaginal taşıyıcılık oranı, artmış enfeksiyona eğilim ve düşük tedavi oranları ile birlikte. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Gebeliğin vaginal epitelde glikojeni arttırdığı veya mayalar için pozitif bir hormonal etki sağladığı düşünülmektedir. Maya kolonizasyonuna neden olan antibiyotikler ampisilin, tetrasiklin ve sefalosporinlerdir. 2 haftalık tetrasiklin kullanımından sonra vaginal taşıyıcılık %10'dan %30'a artmıştır.

Oral kontraseptiflerin rolü tartışmalıdır. Oriel ve arkadaşları (37) oral kontraseptif kullananların vaginal kültürlerinde daha sıklıkta mantar izole ettiklerini belirtmişlerdir. Fakat vaginal mantar enfeksiyon semptom ve bulguları artmamıştır. Başka çalışmacılar da OKS kullananlarda vaginal taşıyıcılığın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yakın zamanda yapılan diğer çalışmalarda düşük doz OKS'nin kandida taşıyıcılığında bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir. İleri sürülen mekanizmalar artmış tutulum, artmış vaginal glikojen ve artmış mantar virülansını kapsamaktadır. Oral kontraseptiflerdeki hormonal miktar HRT preparatlarından daha yüksektir. Ancak bu çalışma sonuçları da buna paralellik göstermiştir.

Kalo-Klein ve Witkin(38) hormonal durumun immün sistem aktivitesini değiştirerek kandidanın patojenitesini etkileyebileceğini işaret etmişlerdir. Adetin değişik evrelerinin C. albicansa karşı olan hücresel immüniteyi, lenfoid hücrelerdeki ürünlerin germinasyonu inhibe etme yeteneğini incelemişlerdir. Sonuçta luteal fazda hastanın C. albicansa karşı olan immün tepkisinin azaldığını tesbit etmişlerdir.

Kandida albicansın tanısında kullanılan testler ile ilgili tartışmalar mevcuttur. Kültürün pozitifliği daha fazladır. Ancak hastaların şikayetleri daha az oranda rastlanır. McCormack et al(39) vaginal kültürün tanıdaki rolünü araştırmışlardır. 144 kadın arasından 42 tanesinde mantar kültürünü pozitif

bulmuşlar. Bu 42 hastanın 25'inde (%60) vulvovaginal kaşıntı ve iritasyon şikayeti vardı. Bu 42 kültür pozitif kadının ayrıca 8 tanesinde pozitif KOH ile preparasyon oluştu ve bu 8 kadının 7 tanesi (%88) semptomatikti. Geriye kalan 34 kültür pozitif kadında negatif KOH preparasyonu oluştu. 34 kadının 18'i (%34) semptomatikti. Sonuç olarak 25 tane kültür pozitif ve semptomatik kadında sadece 7 tanesinde pozitif KOH preparasyonu oluştu. Ancak 102 tane kültür negatif ve KOH preparasyonu negatif kadınların 16'sında kaşıntı ve vulvar iritasyon gözlenmiştir. Bu semptomların hastalık için spesifik olmadığını, başka nedenlerinde düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir.

Vaginal epitel mekanik olarak koruyucu bariyerdir ve hormon bağımlıdır. Kültür ile bunların izolasyonu mümkündür. Detroit'teki Wayne State Üniversitesi vaginitis kliniğindeki izole edilen mantarların ancak %10 *C. glabrata*dır (40). Bizim yaptığımız çalışmada ise *C. glabrata* en çok izole edilen mantar türüdür. İkinci sıklıkta *C. albicans* izole edilmiştir. Belkide bu postmenopozal dönem ve HRT için ayrıcalık arz ediyor olabilir. Horowitz ve arkadaşları bütün genital fungal enfeksiyonlarının %23'üne *C. tropicalis*'in neden olduğunu bulmuşlar ve bu da *C. albicans*'dan sonra en çok izole edilen mantar türüdür (*C. albicans* %65 izole edilmiştir)(41). Wayne State Üniversitesi raporlarına kıyasla bu grup *C. glabrata*yı vakaların %1'inden daha azında neden olarak bulmuştur.

Mikroorganizmaların invazyonuna karşı koruyucu bariyer olan vaginal epitelin büyüme ve gelişimini östrojen etkiler. Östrojen vaginal epitel hücrelerinin glikojenizasyonunda önemlidir. Bu da *C. albicans*'ın proliferasyonunu, germinasyonunu ve tutunabilirliğini artırır. Fizyolojik (gebelik) veya farmakolojik (HRT) dolaşımında yüksek düzeylerde östrojen bulunması halinde veya lokal düzeylerde östrojenin yüksek olması durumunda *C. albicans*'ın kolonizasyonunun artışı ile ilişkilidir. Mantar hücrelerinde hormon reseptörleri tarif edilmiştir ve organizmanın tutunabilirliği kadar germinasyonunun artmasında da hem östrojen hem de progesteron önemli

gözükmektedir(42). Menopozdan sonra kandidazisin düşük prevelansı durumu hormon bağımlılığına bağlanmaktadır(43). Çalışmada HRT'ye paralel olarak kandida kolonizasyonun artması bunu desteklemektedir.

Normal vaginal flora özellikle laktobasillus türleri ile sağlıklı bir vaginal flora yaratarak kolonizasyona direnç mekanizması sağlarlar ve kandida germinasyonunu ve böylece mukozal invazyonu önlerler(44). Pabich et al(45) 463 tane postmenopozal kadının vajinal ekolojisini araştırmışlardır. Kadınların %62'sinde vajinal laktobasil bulunmuş ve daha önceki yıllarda HRT almış kadınlarda daha fazla laktobasil bulunmuştur. E.coli ve enterokoklar ise kadınların %39'unda bulunmuştur. Laktobasil kolonizasyonu fazla olan hastalarda E. Coli kolonizasyonunu daha az olduğunu belirtmişlerdir. Kadının menopoza girmesi ve ovaryan östrojen üretiminin kesilmesiyle vulva ve vagende görüntüsel ve yapısal ilerleyici değişiklikler gözlenir. Bunun sonucunda laktobasilluslar azalır. Östrojen reseptör sayısı azalır(46), ve bu postmenopozal dönemde kandidaların düşük orandaki vaginal kolonizasyonundan sorumludur. Böyle kadınlar atrofik vaginite yatkın olurlar.

Bazı postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlardakine benzeyen vaginal flora bulunmaktadır(47). Bu kadınlar genellikle obez olmakta ve non-obez hem cinslerine göre plazma östron düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Bu kadınlarda zayıf kadınlarda olan hormon bağımlı vaginal flora değişiklikleri olmamaktadır(47). Bu tür obez menopozal hastalarda vulvovajinal kandidiazis bir problem olabilmektedir. Ancak bu hipotezi destekleyen hiçbir çalışma bulunamamıştır.

Genç kadınlarda vulvovajinal kandidiazise predispoze olan durumlar postmenopozal kadınlar içinde geçerli olabilir. Bunlar:

1. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
2. Kontrolsüz diyabet
3. İmmünsüpresyon (HIV, Steroid kullanımı)

4. Östrojen tedavisi
5. Sıkı olan ve sentetik iç çamaşırlar
6. Vaginal duş veya parfümlü feminen hijyenik ürünlerin kullanılmasıdır.

Vulvovaginal kandidazis için iki mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir(44,48) Bunlar :

1. Eksojen kaynaktan vaginal enfeksiyon: Örneğin GIS trakttan veya enfekte partnerden
2. Tedaviyi takiben organizmaların tam eradike edilmemesine bağlı vaginal relapslar

Eksojen kaynağın vulvovaginal kandidiazis yaptığına dair veriler son derece kısıtlıdır. Literatür verileri bu açıklamayı desteklememektedir. Özellikle gastrointestinal sistem ve erkek faktörlerin tedavisi ile ilgili bulgular enfeksiyonu azaltmamıştır(44,49) Vaginal nüks teorisini destekleyen bulgu ise tekrarlayan epizodlarda hep aynı tür izole edilmektedir(50,51). Arsenio Spinillo et al (52) yaptıkları çalışmada vaginit kliniğine başvuran 148 postmenopozal kadın ve 1564 reproduktif yaştaki kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Postmenopozal kadınların(148 tane) 56'sında (%37,8) kontrol grubunun (1564 tane) 834'ünde (%53,3) Trikomonas vaginalis, vulvovaginal kandidazis veya bakteriyel vajinozis veya mixt enfeksiyon tesbit edilmiştir. Reprodüktif çağıdaki kadınların %34.1'inde C. albicans (534 tane), %1.92'sinde (30 tane) Trikomonas vaginalis kültürde tesbit edilmiştir. Postmenopozal kadınların %13.5'inde (20 tane) C. albicans, %10.8'inde Trikomonas vaginalis kültürde tesbit edilmiştir. Bakteriyel vajinozis sıklığı heriki grupta da benzerdi. Bu sonuçlar gösteriyorki postmenopozal dönemde kandidal vulvovaginit riski daha genç kadınlarla karşılaştırıldığında %60 – 70 oranında daha düşüktür.

Kandidial vaginit özellikle çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda görülmektedir. Kişinin endokrin ortamı kandida enfeksiyonu ve kolonizasyonu için önemli bir risk faktörüdür. Östrojenler hem vaginal epitelde kandidal tutulumu, hem de maya miçel oluşumunu arttıırırlar(53). Bundan başka, gebelik ve yüksek östrojen içeren oral kontraseptiflerin kandidal kolonizasyon için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir(54). Düşük östrojen seviyesinin ve vaginal ortamdaki düşük glikojen miktarının postmenapozal kadınlarda kandidal vaginal enfeksiyonlara karşı koruyucu faktör olduğu görülmektedir. Östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda bu tür medikasyon almayan kontrol grubuna göre daha yüksek oranda vulvovaginal kandidazis görülmektedir.

Postmenopozal dönemdeki çalışmalar son derece sınırlıdır. Hillier et al(55) östrojen replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlardaki vaginal mikroklorayı incelediklerinde kadınların %49 unda laktobasilli gözlenmiştir. Diğer gözlenen mikroorganizmalar; % 27 Gardnarella vaginalis, %13 Üroplasma üroliticum, %1 Candida albicans, %33 Prevotella bivia'dır. Bu oranlar üretken çağıdaki bir kadına göre daha azdır. Ancak %41 oranında gözlenen koliform bakteriler daha fazladır. Laktobasiller, mantarlar ve bakteriyel vaginosis ile ilgili bakteriler postmenopozal kadınlardaki vaginal mikroflorada üretken yaştaki kadınlara göre daha az gözlenir. Bu postmenopozal kadınlardaki B.vaginosis ve kandida vaginitisindeki azalmayı açıklamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada da HRT alan hasta grubunda 3. ve 6. ayda almayan hasta grubuna göre daha fazla mantar üremesi görülmüştür.

Sobel et al(56) uzun dönem tamoksifen tedavisi alan post menopozal kadınlarda tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis vakalarını incelemişlerdir. 60-81 yaş arasındaki (ortalama 71) 3 postmenopozal kadında tekrarlayan vulvovaginal kandidiazis tesbit etmişlerdir. Her 3 vakada da günlük tamoksifen tedavisini takiben kandidiazis ortaya çıkmıştır. Her 3 hastada da neden olarak C. glabrata tesbit edilmiştir. 2 hastada ayrıca C.albicans ta vardı.

Sonuç olarak uzun dönem tamoksifen tedavisi kadınlarda tekrarlayan vulvovaginal kandidiazise neden olabilir . Bizim yaptığımız çalışmada da HRT alan grupta en çok üreyen mantar türü *C. glabrata* idi

Postmenopozal dönemde HRT ve kandida ile ilgili nadir çalışmalardan birisi Dennerstein ve arkadaşlarına (57) aittir. Bu çalışmacılar yaptıkları çalışmada oral veya vaginal östrojen kullanan veya kullanmayan hastalarda kandida enfeksiyonunu incelemişlerdir . Yüz kırkiki tane hasta östrojen kullanırken 197 hasta östrojen kullanmamıştır . Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bu çalışmada östrojen kullanımı ile *C. albicans* enfeksiyonu oluşması arasında önemli bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır . Bu sonuç bizim elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumlu gözükmektedir. Östrojen tarafından stimüle edilen epitel büyümesinden kaynaklanan glikojen üretilmesi *C. albicans* üremesi için uygun bir ortam olarak düşünülmüştür. Ancak bu çalışma prospektif ve randomize değildir. Ayrıca progesteron kullanımı ve HRT kullanım şekli ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

SONUÇLAR

Bütün dünyada kadınların tıbbi yardım istemelerine en sık neden olan jinekolojik problemlerden birisi vulvovaginitlerdir. Dünyada her gün yüzlerce kadın vulvovaginitlerin neden olduğu şikayetlerle jinekologlara başvurmakta ve bu nedenle tedavi edilmektedir. Vulvovaginitler hastalarda son derece rahatsız edici semptomlara yol açarak fiziksel ve emosyonel problemlere neden olmalarının yanı sıra, astronomik seviyelerde ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Yapılan araştırmalarda kadınların hayatı boyunca %75'inin bir kez vulvovaginal kandidiazis atağı geçirdiği, %45'inin en az iki kez atak geçirdiğini göstermiştir.

Normal vaginal flora özellikle laktobasillus türleri ile sağlıklı bir vaginal flora yaratarak kolonizasyona direnç mekanizması sağlarlar ve kandida germinasyonunu ve böylece mukozal invazyonu önlerler(6). Kadının menopoza girmesi ve ovaryan östrojen üretiminin kesilmesiyle vulva ve vagende görüntüsel ve yapısal ilerleyici değişiklikler gözlenir. Bunun sonucunda laktobasiller azalır. Östrojen reseptör sayısı azalır ve bu postmenopozal dönemde kandidaların düşük orandaki vaginal kolonizasyonundan sorumludur. Böyle kadınlar atrofik vaginite yatkın olurlar.

Yapılan araştırmalarda kadınların menopoz döneminde reproduktif döneme nazaran %60-70 oranında daha az kandidiazis geçirdiğini göstermiştir. Biz de çalışmamızda hormon replasman tedavisinin menopozda kandidazise olan etkilerini açıklamaya çalıştık. Araştırmalarımız sonrasında elde ettiğimiz sonuçları özetleyecek olursak;

- HRT alan hasta grubunda HRT almayan hasta grubuna göre daha fazla kandida türlerinde üreme olmuştur.
- HRT alan hasta grubunun vaginal pH değeri daha düşüktü bulunmuştur.

- Yandaş hastalık mevcudiyeti(hipertansiyon, diabet) kültür sonuçlarını etkilememiştir.
- Çalışma sonucunda HRT alan hasta grubunda daha fazla vaginal akıntı şikayeti olmuştur.
- Altı aylık takiplerde izole edilen mantar türleri sıklık sırasına göre şöyledir:
 - 1) Candida glabrata
 - 2)Candida albicans
 - 3)Candida saprotificus
 - 4)Candida kefyr

Mikroorganizmaların invazyonuna karşı koruyucu bariyer olan vaginal epitelin büyüme ve gelişimini östrojen etkiler. Östrojen vaginal epitel hücrelerinin glikojenizasyonunda önemlidir. Bu da kandidanın proliferasyonunu, germinasyonunu ve tutunabilirliğini artırır. Fizyolojik (gebelik) veya farmakolojik (HRT) dolaşımında yüksek düzeylerde östrojen bulunması halinde veya lokal düzeylerde östrojenin yüksek olması durumunda kandidanın kolonizasyonunun artışı ile ilişkilidir. Çalışmadaki artış oranını bu teori ile açıklamak mümkündür.

ÖZET

Çalışmamız Ocak 2003 ile Haziran 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Menopoz Polikliniğine Başvuran kadınlar arasında yapılmıştır. Çalışmaya 162 tane hasta ile başlanmış 112 hasta ile tamamlanmıştır. Hasta grubumuz 1 ile 7 yıl arasında postmenopozal dönemde olan, daha önce hormon replasman tedavisi almamış kadınlardan oluşmuştur. Kadınlar polikliniğe geliş sırasına göre randomize edilerek ve iki grup oluşturulmuştur. Hormon replasman tedavisi alan ve almayan hasta grupları demografik özellikler yönünden benzerdi.

Hastalar HRT alan (52 hasta, Grup I) ve almayan (60 hasta, Grup II) olarak iki grupta incelenmiştir.

Hastaların anamnezi alındıktan sonra fizik ve jinekolojik muayeneleri yapılarak 0., 3., ve 6. aylarda mantar kültürü alındı, vaginal pH ölçüldü ve vaginal akıntı şikayeti sorgulandı. Altıncı ay sonunda iki grup arasında mantar kültürü, vaginal pH değerleri ve vaginal akıntı şikayetleri karşılaştırılmıştır.

HRT kullanan hasta grubunda daha fazla mantar üremesi olmuştur. Ayrıca bu grubun vaginal pH değeri daha düşük ve daha fazla vaginal akıntı şikayeti vardı. Diyabet ve hipertansiyonun olması kültür sonuçlarını etkilememiştir.

Sonuç olarak kandidiazis menopozal dönemde reproduktif çağa göre daha az görülse de hormon replasman tedavisi alan menopoze hasta grubunda daha çok kandidiazis kolonizasyonu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hurley R, De Louvois J. Candida vajinitis. Postgard Med J 1979;55:645-7.
2. Sobel JD. Epidemiology and pathogenezis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 924-35.
3. Mcue JD. Evoluation and management of vaginitis. Arch Intern Med 1989;149: 565-8.
4. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1168-76.
5. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JM, Smoking and age at menopause, Ann Intern Med 1985;103:350-6.
6. McKinlay SM, Brambilla DJ, Postner JG, The normal menopause transition, Maturitas 1992;14:103-15.
7. Web RB, Dermography, in Missel DR Jr (ed) menopause: Phsiology and Pharmacology, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1987, pp 23-40.
8. Treolar AE, Menarche, menopause and Intervening fecundability, Hum Biol 1974;46:89.
9. McMahan B, WorcesterJ, Age at menopause U.S. 1960-62. Vital Health Stat 1966;19:1.
10. Midgette AS, Baron JA, Cigarette smoking and risk of natural menopause. Epidemiology 1990;1:474-80.
11. Siddle N, Sarrel'P, Whitehead M, The effect of hysterectomyon the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women With premature loss ovarian function and literature review, Fertil Steril 1997; 47:94.
12. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite (In): Menopoz ve postmenopozal hormon tedavisi. Erk A.(ed). Nobel tıp kitabevleri Ltd. İstanbul. 1996; pp 591-2.
13. Wilson PD, Faragher B, Butler B, Bullock B, Robinson EL, Brown ADG, Treatment with oral piperazine oesterone sulphate for genuine stress

- incontinence in postmenopausal women, *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:568-74.
14. Bhatia NN, Bergman A, Karram MM. Effects of estrogen urethral function in women with urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1989;34:1001-2.
 15. Vandenbroucke JP, Witteman JCM, Valkenburg HA, Boersma JW, Cats A, Festen JJM, Hartman AP, Huber-Bruning O, Rasker JJ, Weber J. Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women, *JAMA* 1986;130:574-75.
 16. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *Jama* 1993;269:2637-41.
 17. Yoon BK, Kim DK, Kong Y, Kim YW, Shin MH, Na DL. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with Alzheimer disease: randomized, prospective study. *Fertil-Steril*. 2003;79:274-80.
 18. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite (In): Menopoz ve postmenopozal hormon tedavisi. Erk A.(ed). Nobel tıp kitabevleri Ltd. İstanbul. 1996; pp 597-8.
 19. Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinic Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:32-47.
 20. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB, Prevalence of Coronary heart disease in the Framingham offspring study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1980;46:649-54.
 21. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 17;288(3):321-33.
 22. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002 3;288(1):58-66.

23. Leiblum S, Bachman G, Kemman E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal women. *JAMA* 1983;249:2195-8.
24. Hassa H. Hormon replasman tedavisi(in). Menopoz ve Osteoporoz: Hormon Replasman Tedavisi Ertüngealp E., Seyisoğlu H. (eds). Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği. İstanbul 2000; pp 151-2.
25. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1168-76.
26. McCue JD. Evaluation and management of vaginitis. *Arch Intern Med* 1989;149:565-8.
27. Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. Vaginal eosinophils and IgE antibodies to candida albicans in woman with recurrent vaginitis. *J Met Vet Mycol* 1989;27:67-8.
28. Witkin S, Kalo-Klein A, Galland L, Teich M. Effect of candida albicans plus histamine on prostaglandin E2 production by peripheral blood mononuclear cells from healthy women and women with recurrent kandidal vaginitis. *J Infect dis* 1991;164:396-9.
29. Edman J, Sobel JD, Taylor ML. Zinc status in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1082-85.
30. Miles MR, Olsen R, Rogers A. Recurrent vaginal candidiasis. Importance of an intestinal reservoir. *JAMA* 1977;238:1836-37.
31. Tasic S, Miladinovic-Tasic N, Tasic A. Endogenous reinfection as a cause of recurrent genital candidiasis on women. *Srp Arh Celok Lek* 2003;131:149-55.
32. Madh PA, Novikova N, Stulukova E. Colonisation of extragenital sites by Candida in women with recurrent vulvovaginal candidosis. *BJOG* 2003;110:934-7.
33. Sobel JD. Pathogenesis and treatment of s recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 1992;14:148-53.
34. Strom CM, Levine EM. Chronic vaginal candidiasis responsive to biotin therapy in a carrier of biotinidase deficiency. *Obstet Gynecol* 1998;92:644-46.

35. Bernaris FD, Agatensi L, Ross Ian K, Emerson G. Evidence for a role for secreted aspartate proteinase of candida albicans in vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 1990;161:1276-83
36. Baker B. Recurrent vaginal candidiasis may signal fragile skin. *Skin & Allergy News* 1997;28:35.
37. Oriel JD, Partridge BM, Denny MJ, et al. Genital yeast infection. *Br Med J* 1972;4:761-4.
38. Kalo-Klein A, Witkin SS. Candida albicans: cellular immune system interactions during different stages of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1132-6.
39. McCormack WM, Starko KM, Zinner SH. Symptoms associated with vaginal colonization with yeast. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:31-4.
40. Redondo-Lopez V, Lynch M, Schmitt C, et al. Torulopsis glabrata vaginitis: clinical aspects and susceptibility to antifungal agents. *Obstet Gynecol* 1990;76:651-4.
41. Horowitz BJ, Edelstein SW, Lippman L. Candida tropicalis vulvovaginitis. *Obstet Gynecol* 1985;66:229-232.
42. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1985. 152(7):924-35.
43. Sobel JD. Vaginal infections in adult women. *Med Clin North Am* 1990;74:1573-1602.
44. Sobel JD. Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* 1992;14Suppl.S148-153.
45. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, Scholes D, Boyko EJ, Grupta K. Prevalance and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 2003;188:1054-8.
46. Waggoner S. Vulva and vagina. In: Hajj SN, Evans WT, Editors. *Clinical postreproductive gynecology*. Norwalk(CT): Apple-ton and Lange, 1993:317-21.

47. Milsom I, Arvidsson L, Ekelund P, et al. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72(6):286-91.
48. Rodgers CA, Beardall Aj. Recurrent vulvovaginal candidiasis: why does it occur ? *Int STD AIDS* 1999; 10:435-41.
49. Schmid J, Rotman M, Reed B, Pierson CL, Soll DR. Genetic similarity of *Candida albicans* strains from vaginitis patients and their partners. *J Clin Microbiol* 1993;31:39-46.
50. Vasquez JA, Sobel JD, Demetriou R. Karyotyping of *Candida albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 1994;170:1566-9
51. Odds FC, Webster CE, Fisk PG, et al. *Candida* species and *C. albicans* biotypes in women attending clinics in genitourinary medicine. *J Med Microbiol* 1989; 29:51-4.
52. Spinillo A, Bernuzzi AM, Cevini C, Gulminetti R, Luzi S, De Santolo A. The relationship of bacterial vaginosis, candida and trichomonas infection to symptomatic vaginitis in postmenopausal women attending a vaginitis clinic. *Maturitas* 1997;27:253-260
53. Kisman OS, Collard AK. Hormonal factors in vaginal candidiasis in rats. *Infect Immun* 1986;53:498-504.
54. Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:153-65.
55. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis* 1997; 25 Suppl 2:s123-6
56. Sobel JD, Chaim W, Leaman D. Recurrent vulvovaginal candidiasis associated with long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996;88:704-6.
57. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2001;41:326-8.