

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA ATROFİK VAJİNİT
TEDAVİSİNDE PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA VE VAJİNAL
NEMLENDİRİCİ JEL UYGULAMALARININ TEDAVİ
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Seyran TAŞKIN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aykut ÖZCAN

İZMİR
Haziran - 2020

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA ATROFİK VAJİNİT
TEDAVİSİNDE PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA VE VAJİNAL
NEMLENDİRİCİ JEL UYGULAMALARININ TEDAVİ
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Seyran TAŞKIN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aykut ÖZCAN

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
35795 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
Haziran - 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yaptığı katkılar ve gösterdiği özveri dolayısıyla
tez danışmanım Doç. Dr. Aykut ÖZCAN' a;

Asistanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgi birikimleriyle desteklerini her daim
hissettiğim saygıdeğer ve kıymetli hocalarım Doç. Dr. Serpil AYDOĞMUŞ, Doç.
Dr. Esra Bahar GÜR, Doç. Dr. Aşkın YILDIZ, Doç. Dr. Çetin AYDIN' a Op.Dr.
Dilek Uysal'a;

Büyük fedakarlık ve sabır gerektiren bu süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk
duyduğum değerli uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşire, ebe ve yardımcı sağlık
personeline;

Çalışma hastalarımın erişmemde yardımlarını esirgemeyen tıbbi sekreterlerimiz
Derya ve Nurdan' a;

Kızları olduğum için her daim kendimi şanslı hissettiğim şefkat meleği anneme,
hayata karşı güçlü durmamı sağlayan babama ve biricik kardeşlerim Sedanur,
Mehmet ve Sevde' ye

ve

bu zorlu süreçte beni yalnız bırakmayan Yunus KORKMAZ'a;

Teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Seyran TAŞKIN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.GENEL BİLGİLER	2
1.1. Genitoüriner Sendrom	2
1.1.2. Patofizyoloji	2
1.1.2.1. Premenapozal fizyoloji	2
1.1.2.2. Hipoöstrojenizmin etkileri	3
1.1.3. Epidemiyoloji	4
1.1.4. Klinik Prezantasyon	6
1.1.5. Pelvik Muayene	7
1.1.6. Ayırıcı Tanılar	9
1.1.7. Tedavi Yöntemleri	9
1.1.7.1. Vajinal Nemlendirici Jeller	9
1.1.7.2. Vajinal Östrojen Tedavisi	12
1.1.7.2.1. Lokal Östrojen Preparatları	14
1.1.7.2.2. Tablet / Kapsül	14
1.1.7.2.3. Vajinal Halka	15
1.1.7.2.4. Krem	16
1.1.7.2.5. Progestin	17
1.1.8. Yanıt ve Tedavi Süresi	18
1.1.9. Sistemik Hormonoterapi	19
1.1.10..Alternatif Tedaviler	20
1.1.10.1. Dihidroepiandrosteron (Prasteron)	20
1.1.10.2. Ospemifen	21
1.1.10.3. Testosteron	23

1.2.Meme Kanseri ve Genitoüriner Sendrom.....	27
1.3.Plateletten Zengin Plazma (PRP)	30
2.MATERYAL METOD	32
3.BULGULAR.....	35
4.TARTIŞMA	48
5.SONUÇ.....	53
6.ÖZET.....	54
7.ABSTRACT.....	56
8.KAYNAKLAR	58



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Yaş Bilgileri

Tablo 2. PRP Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 0. ve 1. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Tablo 3. PRP Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 0. ve 3. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Tablo 4. PRP Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 1. ve 3. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Tablo 5. AİNARA Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 0. ve 1. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Tablo 6. AİNARA Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 0. ve 3. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Tablo 7. AİNARA Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 1. ve 3. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Tablo 8. PRP Grubu Hastaların 0-1. Ay VHI Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 9. Vajinal Nemlendirici Jel Grubu Hastaların 0-1. Ay VHI Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 10. FSFI ve VHI Değerlerindeki Aylara Göre Değişimin PRP ve Vajinal Nemlendirici Jel Grupları Açısından Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya Katılan Hastaların Grupları

Şekil 2. PRP Grubunun 0-1.Ay FSFI Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 3. PRP Grubunun 0-3.Ay FSFI Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 4. Vajinal Nemlendirici Jel Grubunun 0-1.Ay FSFI Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 5. Vajinal Nemlendirici Jel Grubunun 0-3.Ay FSFI Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 6. PRP Grubunun FSFI Toplam Puanlarının Aylara Göre Değişimi

Şekil 7. Vajinal Nemlendirici Jel Grubunun FSFI Toplam Puanlarının Aylara Göre Değişimi

Şekil 8. PRP Grubunun 0-1.Ay VHI Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 9. Vajinal Nemlendirici Jel Grubu hastalarının VHI toplam puanlarının 0.ay ve 1.ay değerlerinin karşılaştırılması

KISALTMALAR

GSM	: Genitoüriner sendrom
VVA	: Vulvavajinal atrofi
PRP	: Plateletten zengin plazma
FSFI	: Female Sexual Function Index
VHI	:Vaginal Health Index
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
FDA	: Food and Drug Administration
E2	: Estradiol
PDGF	:Trombosit kökenli büyüme faktörü
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
ATP	: Adenozin tri fosfat
ADP	:Adenozin di fosfat

GİRİŞ VE AMAÇ

Menapozda genitoüriner sendrom (GSM); menopozal kadınlarda vulva, vajina ve alt üriner sistemde meydana gelen östrojen eksikliğine bağlı değişiklikler olarak tanımlanır. GSM terimi, 2014 yılında International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) ve North American Menopause Society(NAMS) tarafından tanıtıldı ve vajinal atrofi (vulvavajinal atrofi, ürogenital atrofi, atrofik vajinit) teriminin yerini aldı[1].

GSM, labia majora / minora, klitoris, vestibül / introitus, vajina, üretra ve mesanede değişiklikleri içeren östrojen ve diğer seks steroidlerindeki azalmayla ilişkilidir. GSM'un vajinal kuruluk, disparoni, yanma, irritasyon ve üriner problemleri içeren günlük hayatı ve seksüel ilişkiyi olumsuz etkileyen birçok semptomu bulunmaktadır[2].

GSM sıklıkla menopoz dönemindeki kadınlarda görülmekle birlikte östrojenik stimülasyonda azalma yaşayan her yaşta kadında görülebilir. Premenopozal kadınlarda da bazı durumlarda östrojen düzeylerinde azalma meydana gelebilir[3]. Ayrıca jinekolojik kanserler nedeniyle pelvik radyoterapi uygulanan hastalarda genitoüriner sendrom (GSM) semptomları çıkabilmektedir. Bu semptomlar tedaviden ortalama 3 ay sonra ortaya çıkar ve 1 yıla kadar devam eder[4].

Meme kanseri nedeniyle kemoterapi, tamoksifen, aromataz inhibitörü ve overyan supresyon tedavisi alan hastalarda menopoz semptomları oluşabilir. Meme kanserli hastaların %50 ile %70'inde GSM görülür[5, 6]. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda menopozal semptomların azaltılmasında altın standart tedavi hormon replasman tedavisidir. Sistemik hormonaterapi hormon-sensitif meme kanserlerinde kontrendikedir. Klinisyenlerin çoğu bu hastalarda lokal vajinal östrojenlerin güvenli olduğuna inanır. Vajinal östrojen tedavisi bir tedavi seçeneğidir, ancak östrojen reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda kullanımının güvenilirliği henüz araştırılmamıştır[7]. Birçok meme kanserli hasta östrojen tedavisine karşı direnç göstermektedirler.

Rejeneneratif tıp alanında otolog plateletten zengin plazmanın (PRP) dokuyu onarma ve yenileme açısından önemli bir potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir. PRP tedavisi meme kanserli hastalar için alternatif, tamamlayıcı, yenilikçi ve östrojen içermeyen tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir[8]. Diğer bir tedavi seçeneği olarak da vajinal nemlendirici jeller mevcuttur. Vajinal nemlendirici jeller semptomlara yöneliktir ve doku onarıcı etkileri yoktur.

Bizim bu çalışmadaki amacımız sistemik ya da lokal hormon tedavisini kabul etmeyen GSM 'u olan meme kanserli hastalarda PRP tedavisi ve vajinal nemlendirici jel tedavisinin Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI) ,Vajinal Sağlık İndeksi (VHI) üzerine etkisini incelemektir. Hastalarımızda FSFI ve VHI'ni 0, 1 ve 3.ay'da değerlendirip GSM'u olan meme kanserli hastalarda hormonal olmayan tedavi seçeneklerini karşılaştırdık.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. Genitoüriner Sendrom(Vulvavajinal Atrofi)

1.1.2.Patofizyoloji

Kadın ürogenital atrofisi serum östrojen konantrasyonundaki düşüşten kaynaklanır. Östrojen düzeylerinin azalmanın en sık sebebi doğal veya cerrahi menapozdur. Ancak prematür overyan yetmezliğinde, geçici olarak doğum sonrası dönemde, emzirme döneminde, hipotalamik amenorede ya da antiöstrojenik ilaç kullanımında da östrojen düzeylerinde düşüş yaşanabilir.

1.1.2.1. Premenopozal fizyoloji

Premenopozal kadınlarda dolaşımdaki östrojenin baskın formu östrodioldür. Serum östradiol konsantrasyonları menstürel siklus sırasında değışkenlik gösterir.

- Erken Folliküler Faz - ort. 50 pg/mL
- Ovulasyon - 200 – 350 pg/mL
- Erken Luteal Faz –ort. 100 pg/mL
- Mid-luteal Faz - ort. 200 pg/mL

- Mens Başlangıcı – ort. 30-50 pg/mL[9]

Östrojen vajen kalınlığı ve elastikiyetinden sorumlu epitel doku içeriğindeki kollajeni düzenler[10]. Ayrıca mukopolisakkarit ve hyaluronik asit üretimini artırarak vajinal nemin sağlanmasında önemli bir rol oynar. Genital bölgedeki kanlanmayı artırır. Sonuç olarak östrojene yanıt olarak vajinanın non-keratinize çok katlı yassı epitel kalın, sağlam ve glikojen bakımından zengindir. Döderlein laktobasilleri glukozu laktik aside dönüştürerek vajen pH'ını asidik hale getirir. Asidik pH (3,5- 5,0) vajinal floranın korunmasında, dolayısıyla vajinal ve üriner enfeksiyonların önlenmesinde etkilidir[11].

1.1.2.2. Hipoöstrojenizmin etkileri

Menopoz östrojen üretiminde ciddi düzeyde azalmaya sebep olur. Premenapoz dönemle postmenopoz dönem kıyaslandığında Östrojen düzeylerinde azalma %95 oranındadır[11]. Menopozdan sonra serum estradiol konsantrasyonları 5 pg/mL civarındadır[12]. Çoğu estradiol testi postmenopozal östrojen seviyelerini ölçmede yeterince duyarlı olmadığı için estradiol düzeyi ölçmek klinik rutin haline getirilmemelidir[13]. Yaşlanma süreci ile şiddetlenen serum östrojen seviyelerindeki şiddetli azalma vajinal atrofi dahil birçok olumsuz gelişmeden sorumludur[14, 15]. Bu değişiklikler yıllar içinde yavaş yavaş gelişir ve birçok kadın için tedavi edilmedikçe devam eder.

- Süperfisyal epitel hücre tabakasının incilmesi hatta şiddetli atrofide bu tamamen kaybolabilir.
- Rugaların kaybı
- Vajinadaki epitel doku elastikiyetinin kaybı
- Vajinal kanalın kısalması ve daralmasıyla birlikte vajinal duyarlılıkta azalma
- Artan subepitelyal bağ dokusu
- Vajinal sekresyonda azalma
- Vajinal pH ın artması ≥ 5.0

Vajinal epitelin incilmesi travmaya yatkınlığı artırır. Cinsel aktivite sırasında, Pap smear alınırken bile kanama, peteşi ve ülserasyon gelişebilir. İncelme, enfeksiyon ve inflamasyona yatkınlık oluşturur.

İncelmiş epiteldeki düşük glikojen içeriği laktobasillerin substratında azalmaya neden olduğu için vajen pH'ında artışa neden olur[16].Vajinal ortamdaki bu değişiklikler non-asidofilik koliformları sayıca artırır ve laktobasil türlerini azaltır. Bu değişiklikten etkilenen kadınlar Trikomonas türlerinin yanı sıra cilt ve rektal flora bakterilerinin neden olduğu vajinal enfeksiyona yatkın hale gelirler. Bu durum nedeniyle değişen flora ve ortaya çıkan inflamasyonun adı atrofik vajinit idi. Bununla birlikte, menopoz dönemindeki kadında vajinal mikrobiyomun vajinal sağlıkla ilişkili olduğu görülmekle birlikte hiçbir probiyotik tedavinin GSM tedavisi için etkili bir manipülasyon şekli olduğu doğrulanmamıştır[17].

Üriner sistem yapıları genital sistemle aynı embriyonik orijinden köken alır ve bu yapılar östrojen reseptörü içerirler. Bu nedenle mesane, üretra, pelvik taban kasları ve endopelvik fasya düşük östrojen seviyelerinden etkilenir[18].İdrar yollarının atrofisinin olası sonuçları arasında üretral rahatsızlık hissi, sık idrara çıkma, hematüri, dizüri ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu bulunur.

Menopoz pelvik organ prolapsusu ve stres üriner inkontinans için risk faktörüdür. Östrojen eksikliğinin ürogenital dokular üzerine etkisi iyi tanımlanmış olsa da ortaya çıkan veriler androjenlerin de ürogenital sağlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Bu verileri destekler nitelikte olarak vajinanın mukoza, muskularis ve adventisya tabakasında androjen reseptörleri tespit edilmiştir[19]. Kadınların genital sisteminde hem östrojen hem de androjen reseptörleri bulunduğu ve androjenlerin östrojen prekürsörlerinin öncüsü olduğu düşünüldüğünde vulvavajinal sağlıkta androjenlerin dolaylı bir role sahip olduğu öngörülebilir. Mevcut yetersiz veriler, testosteron gibi androjenlerin, aromatisasyon yoluyla dolaylı olarak değil de bu doku üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir[20, 21].

1.1.3. Epidemiyoloji

GSM nin prevalansı net olarak belirlenmemiştir. Menopozdaki kadınların ya da hipoöstrojenik kadınların çoğunda ürogenital atrofi geliştiği bilinmektedir. İnternet üzerinden yapılan araştırmalarda 40 yaşın üstündeki %85 kadında vajinal kuruluk şikayeti olduğu sonucuna varılmıştır. Ek olarak yine kadınların %29 -%59'u dispareni, %26 - %77'si vajende kuruluk ve irritasyon tariflemektedirler[22, 23]. Yaşlara göre vajinal atrofi gelişme oranlarına bakılan bir çalışmada reproduktif

dönemdeki kadınların %3'ünde vajinal kuruluk şikayeti olduğu gösterilmiştir. Ayrıca erken menopoz döneminde %4, menopoz geçişinden sonraki yıllarda %21 ve menopozdan sonra ise % 47 kadında vajinal kuruluk semptomları saptanmıştır[24, 25]. 4000'den fazla menopozlu kadında yapılan uluslararası bir çalışmada kadınların %39'u menopoza bağlı vajinal rahatsızlık hissi belirtmiştir. Bu kadınların % 52'si vajinal rahatsızlık hissinin hayat kalitelerini etkilediğini bildirmişlerdir[26].

GSM birincil olarak peri-post menopozal dönemde meydana gelir. Geçici ya da kalıcı olarak hipoöstrojenemiye yol açan durumlar ya da ilaçlar vajinal atrofiye sebep olabilir. Bu durumlar;

- Doğal menopoz
- Bilateral ooferektomi
- Primer overyan yetmezlik
- Kemoterapiye, radyoterapiye ve uterin embolizasyona sekonder
- Premenapozal dönemde kullanılan anti-östrojenik ilaç etkileri (tamoksifen, aromataz inhibitörleri, danazol medroksiprogesteron asetat, GnRH agonistleri ve antagonistleri)
- Laktasyon dönemi
- Prolaktin hormonun yükselmesine bağlı hipotalamo-hipofizer aksa bozukluk
- Hipotalamik amenore ya da ciddi Sistemi Lupus Eritamatozus (SLE), Romatoid artrit (RA) gibi otomimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan glukokortikoidin yol açtığı amenore (Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda androstenedion üretiminin azalmasıyla overyan ve adrenal aktivite baskılanır.)

Hipoöstrojenizm ve hipoandrojenizm dışındaki vajinal nulliparite ve vajinal cerrahi gibi durumlar da vulvavajinal atrofi semptomlarını şiddetlendirebilir[27, 28]. Cinsel aktivite kan akışını ve doku esnekliğini artırarak vajinal epiteli korur. Cinsel aktiviteden kaçınma atrofiyi şiddetlendirir. Sigara içmek de östrojeni rölatif azaltır ve vajinal dolaşımı etkileyerek atrofiyi şiddetlendirir[9].

1.1.4. Klinik Prezantasyon

GSM semptomları olan kadınların %70'i bu durumu, sağlık çalışanlarına ifade etmez[26]. Bazı kadınlarsa bu durumu yaşlanmanın bir sonucu olarak görür[27]. Kültürel, dinsel ve toplumsal inanışlar sebebiyle kadınlar genitoüriner sistemi ilgilendiren konuları konuşmaktan kaçınmaktadırlar ve tedavi arayışına girmemektedirler. Genellikle bu süreçte cinsel aktiviteden kaçınmayı çözüm olarak görmektedirler.

GSM semptomları;

- Vulvavajinal kuruluk
- Cinsel ilişki sırasında yetersiz kayganlaşma
- Disparoni
- Vulvar ya da vajinal kanama (postkoital kanama, fissürler)
- Cinsel istekte, uyarılmada ve orgazma ulaşmada azalma
- Vulvavajinal yanma hissi, irritasyon
- Vajinal akıntı (lökore ya da sarı, kötü kokulu)
- İdrar yolu semptomları(sık idrara çıkma, dizüri, üretral rahatsızlık hissi, hematüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları)

Hipoöstrojenizm olduğu sürece vajinal atrofi genellikle ilerler ve kötüleşir. Kadınlar menopoza geçiş döneminin başında cinsel uyarılmada ve vajinal kayganlaşmada azalma hissedebilirler. Kadınlar hipoöstrojenik durum kalıcı hale geldikçe cinsel aktivite dışında günlük aktiviteler sırasında da vajinal kuruluk şikayeti de dahil olmak üzere başka şikayetler de bildirebilirler[1, 27].

GSM değerlendirmesi öykü ve fizik muayene ile yapılır. Peri - postmenopozal kadınlarda rutin klinik vizitte ürogenital semptomlar sorgulanmalıdır. Bu semptomlara sahip birçok kadın durum ifade etmede çekimser davranır[26]. Tıbbi öykü; obstetrik ve jinekolojik öyküyü, menstürel öyküyü, menopoz durumunu, ilaç öyküsünü ve diğer hipoöstrojenizme sebep olan durumları içermelidir. Kişinin daha önce müdahale geçirip geçirmediği öğrenilmelidir. Sistemik değerlendirme yapılmalıdır. Semptomların cinsel yaşantıyı etkileyip etkilemediğini öğrenmek için ayrıntılı cinsel öykü alınmalıdır. Enfeksiyon ve inflamasyonla ilişkili olabilecek

semptomlar, irritasyon ve alerjik yanıtı neden olabilecek durumlar göz önünde bulundurulmalıdır[29]. Pelvik radyoterapi öyküsü sorgulanmalıdır. Bu semptomların günlük yaşantısına etkisi, rahatsızlık düzeyi, cinsel yaşantısına etkisi, partneriyle olan ilişkisine etkisi kısacası hayat kalitesine etkisi değerlendirilmelidir[30].

1.1.5. Pelvik Muayene

GSM'un muayenedeki bulguları aşağıda belirtilmiştir;

- Labium minüs rezorpsiyonu ve füzyonu
- Doku fragilitesi, fissür ve peteşiler
- Intraoital geri çekilme
- Himenal kalıntı
- Üretral meatusun belirginleşmesi
- Üretral eversiyon ya da prolapsus
- Vulvavajinal eritem
- Vajinal rugaların kaybolması
- Vajinal sekresyonun azalması
- Vajinal elastikiyetin azalması[1]

Dış genital değerlendirmesinde kasık kıllarının, cilt elastikiyetinin ve turgorunun azaldığı farkedilebilir. Introital daralma ve azalmış neme bağlı labia minör rezorpsiyonu ya da füzyonu görülebilir[31, 32]. Bazı klinisyenler irritasyon ve ağrı alanlarını karşılıklı değerlendirmek için ayna eşliğinde muayene yapmaktadırlar. Ciddi olgularda labium majus füzyonu oluşabilir[27]. Kaynaşmış labia minora ve klitoral başlığın kaybolması halinde liken sklerozu dışlamak gerekmektedir. Labial dokulardaki yağ kaybı nedeniyle labium majus sarkık, labium minüs ise silik hale gelir. Ayrıca klitoris belirginleşir. Üretral karinkül oluşabilir ve üretra girişinde proliferatif kırmızı doku olarak görülür. Üretral prolapsus ve polip oluşabilir.

Şiddetli atrofik değişiklikleri olan kadınlarda nazikçe yapılan spekulum ve bimanuel muayenede ağrı ve kanama olabilir. Spekulum yerleştirilmeden önce tek parmakla darlık kontrolü yapılmalıdır. Kayganlaştırıcı jel sürülmüş en küçük spekulum kullanılmalıdır. Dar Pederson spekulumu ya da pediatrik spekulum

gerekliliğine tek parmakla muayene sonrası karar verilir. Poliklinik şartlarında hasta rahat muayene edilemez ise anestezi altında muayene gerekli olabilir.

Klasik vajinal atrofi bulguları; rugaların çoğunun kaybolmasıyla birlikte soluklaşmış kuru parlak vajinal epitel dokusu şeklinde kendini gösterir. Eğer inflamasyon varsa düzensiz eritem, peteşiler, incelmış epitelden görülebilen kan damarları, fragilitik, kanama ve akıntı izlenebilir. Vajen kısa, dar ve yetersiz esneklikte olabilir. Serviks forniksle birleşik şekilde izlenebilir. Serviksi ve servikal osu tanımlamak zor olabilir.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Laboratuvar testleri GSM tanısında ve değerlendirmesinde genellikle gerekmez. Vajinitten şüphelenilirse mikroskopi ve diğer testler gerekebilir. İdrar yolu enfeksiyonundan şüphelenilirse onunla ilgili gerekli testler yapılmalıdır.

Vajinal pH

Östrojen etkisindeki vajinanın pH aralığı 3.0-5,0 arasında değişir. Östrojen desteği almayan postmenapozal kadınlarda vajinal pH ortalama 5,0 – 6,8 aralığında veya 6,8 in üzerinde olabilir[33]. Vajende enfeksiyon veya ilişki sonrası meni olması durumları gibi sebeplerin yokluğunda vajinal pH 5'in üzerindeyse bu durum östrojen eksikliğine bağlı vajinal atrofinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Maturasyon indeksi

Hormonal sitoloji ile hormonların vajinal epitelde neden olduğu değişiklikleri değerlendirebiliriz. Bu değişikliklerin bir etkisi de vajinal epitel üzerinedir. Vajen epitelinde; parabazal, intermediyer, süperfisiyel hücrelerin yüzde ilişkilerini değerlendirmek amacıyla “maturasyon indeksi” kullanılmaktadır. Vajinal Maturasyon İndeksi (VMI) vajinanın hormonlara verdiği yanıtın objektif ve nicel olarak değerlendirilmesini sağlar[34, 35].

Vajinal epitel; parabazal hücreler, intermediyer hücreler ve süperfisiyel hücrelerden oluşmaktadır. Premenapozal dönemde, süperfisiyel hücre oranları artar ve baskın hale gelir. Bu dönemde normal olan, vajinal sürüntülerde parabazal hücrelerin görülmemesidir. Atrofik vajinanın sitolojisi, mikroskopik düzeyde

süperfisyel hücre oranlarında azalma ve intermediyer ve/veya parabazal hücre oranlarında artış ile karakterizedir[36].

1.1.6. Ayırıcı Tanılar

Semptomatik vulvavajinal atrofinin ayırıcı tanısında vulvavajinal rahatsızlık hissi, yara izi, akıntı ya da idrar semptomlarına neden olan durumlar göz önünde bulundurulur[29, 30].

- Vajinitler ve vajinozisler (kandidiazis, bakteriyel vajinozis, trikomoniasis, deskuamatif inflamatuvar vajinitler vb.)
- Çevresel ajanlara yanıt olarak vulvar dermatitler (parfümler, deodorantlar, sabunlar, pedler, spermisidler, lubrikanlar, sentetik iç çamaşırları vb.)
- Vulvar liken skleroz
- Vulvavajinal liken planus
- Sistemik hastalıklara bağlı genital bölgede ülsere lezyonlar (Crohn vb.)
- Genital bölgede kanama travma, enfeksiyon ve malignitelere bağlı olabilir. Postkoital kanama nedenleri arasında servikal kanser düşünülmelidir.
- Vulvodini
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları

1.1.7. Tedavi Yöntemleri

1.1.7.1.Vajinal Nemlendirici Jeller

GSM da birinci basamak tedavide vajinal nemlendiriciler ve kayganlaştırıcılar kullanılır. Cinsel ilişki sırasında ortaya çıkan vajinal kuruluk semptomları, vajinal nemlendiricilerin ve kayganlaştırıcıların düzenli kullanımıyla azaltılabilir[37]. Bu ajanların kullanımı ilişki sırasında konforu artırabilir ama vajindeki atrofik değişikliği tersine çeviremezler. Bu nedenle hafif ve orta düzey semptomları olan kadınlarda etkilidir. Daha ağır semptomları olan hastalarda hormonal yada diğer tedavi yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir[38]. Hastalara vajinal nemlendiriciler ve kayganlaştırıcılar hakkında danışmanlık verilmelidir. Kadınlar ihtiyaçlarını karşılayan en uygun tedaviyi farklı ürünleri deneyerek bulabilirler. Bu ürünler için tek kontrendikasyon nedeni allerjidir. Bazı klinisyenler tarafından gliserinin vulvavajinal kandidiyazis riskinde artışa neden olduğunu bildirilmiştir.

Ancak bunu destekleyen kanıtlar bulunmamakla birlikte, gliserinin kandidal büyümei inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur[39, 40].

Vajinal nemlendirici jeller cinsel ilişkiden bağımsız haftada iki ya da üç defa kullanılır. Bu ürünler biyoadeziv yapıdadırlar. Birçok nemlendiriciye eczanelerden ve internet üzerinden ulaşılabilir. Kayganlaştırıcılar ise sadece cinsel ilişki sırasında kullanılırlar.

Kayganlaştırıcıların yağ bazlı, su bazlı ve silikon bazlı çeşitleri mevcuttur. Yağ bazlı kayganlaştırıcılar lateks kondomların bozulmasına neden olur. Vajinal nemlendiricilerin ve kayganlaştırıcıların tek başına kullanılması bazı hastalarda vajinal kuruluk ve dispareni için etkili bir tedavi yöntemidir. Pratikte birçok klinisyen vajinal östrojen tedavisinin daha etkili olduğunu belirtmektedir. Bu durumda hormonal olmayan tedavilerin vajinal östrojen kadar etkili olup olmadığı sorusu ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalar bu verileri değerlendirmiş olup henüz bir sonuca ulaşamamıştır.

GSM için tedavi seçeneklerinin araştırıldığı en büyük randomize çalışmada, hormonal olmayan nemlendiriciler/kayganlaştırıcılar ve östrojen etkinliği arasında çok az bir farklılık bulunmuştur. Ancak çalışmanın önemli metodolojik sınırlamaları vardır[41]. Çalışma vajinal semptomu olan postmenopozal 302 kadına 3 tedavi rejiminden birini vermiştir. Bu tedavi rejimleri östradiol tablet (10 mcg) ve plasebo jel ya da vajinal nemlendirici jel ve plasebo tablet ya da plasebo tablet ve plasebo jel dir. Çalışmada, benzer içeriğe sahip vajinal nemlendirici jel ve plasebo jel kullanılmıştır. Etkinliği artırmayı amaçlayan biyoadheziv polimer polikarbofil plasebo jel içeriğinde yer almamıştır.

Birincil sonuç en rahatsız edici semptomların şiddetinde azalmaydı. 12. haftada, tüm gruplar, yaklaşık 2,5 (orta ila şiddetli) ila 1,3 (hafif ila orta) arasında başlangıç skorundan benzer şiddette bir azalmaya sahipti; gruplar arasında çoğu rahatsız edici semptomun şiddetinin azalması açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Bulunan tek önemli fark Vajinal Semptom İndeksi skorlarındaydı. Çift plaseboyla kıyaslandığında vajinal nemlendiriciler penetrasyon sırasında ağrıyı azaltmada daha etkili bulunmuştur. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği skorlarında ortalama gelişme gruplar arasında benzerdi. Araştırmadan elde edilen verilerle sunulan ayrı bir raporda

östradiol tablet grubunda, menapoza özgü yaşam kalitesi skorlarında, diğer iki gruba göre daha fazla iyileşme bulunmuştur[42].

12 haftalık tedavinin sonucunu değerlendiren post hoc analizde ; geçen ay cinsel aktivite gösteren hastanın raporladığı gün sayısı, geçen haftaki cinsel aktivite ve penetran ilişkideki ortalama ağrı, plasebo ile karşılaştırıldığında her iki müdahale için benzerdi[43]. Post hoc analizin büyük sınırlamaları, sadece sonuçlardaki büyük farklılıkları tespit etme gücüne sahip olması ve aktif tedavilerin doğrudan karşılaştırılmasına izin vermek için yeterli güce sahip olmamasıdır.

Bu çalışmanın genel olarak önemli bir sınırlaması klinik uygulama için genelleştirilebilir olup olmadığının belirsiz olmasıdır. Çünkü uygulama standardı önce hormonal olmayan müdahaleleri uygulamak, sonrasında hormonal olmayan tedavinin başarısız olduğu kadınlarda östrojen tedavisinin sınırlarını belirlemektir. Ayrıca çalışma rejimleri olağan tedaviyle tutarlı değildi ve tüm gruplara aynı anda iki müdahaleninde uygulanması üç tedavinin doğrudan karşılaştırılmasını engellemiştir ve bu da çalışmayı sınırlayan bir başka nedendir. Ayrıca, plasebo jel yaygın olarak kullanılan ürünlere benzerdir ve aktif olmayan bir karşılaştırıcı değildir.

Vajinal nemlendiricilerin etkinliği ile ilgili diğer veriler arasında küçük bir randomize kontrollü çalışma ve vajinal nemlendirici jel ve vajinal östrojen preparatını karşılaştıran ve vajinal kuruluğun hafifletilmesinde ve normal vajinal pH'ın sağlanmasında her iki ajan için etkinliğin benzer olduğunu bildiren küçük bir gözlemsel çalışma bulunmaktadır[44, 45]. Östrojenin aksine vajinal nemlendirici jelin VMI üzerine etkisi yoktur[46]. Bununla birlikte deneyimlerimize göre östrojen vajinal nemlendirici jellerden daha etkilidir. Vajeni asidikleştirilen nemlendiricilerin ve kayganlaştırıcıların daha etkili olup olmadığı konusunda tutarsız veriler vardır. Örneğin; meme kanseri öyküsü olan postmenopozal atrofik vajinit şikayeti bulunan kadınlar arasında yapılan bir çalışmada laktik asit eklenmiş bir jelin laktik asitsiz bir jele kıyasla vajinal tahrişi, kuruluğu ve dispareniyi azalttığı bulunmuştur[47]. Bununla birlikte daha sonra yapılan bir çalışmada plasebo ile pH dengeli jel kıyaslandığında dispareni bir iyileşme bulunamamıştır[48].

AİNARA® 30 gr JEL (Vajinal Nemlendirici Jel)

Ainara; vajinal kuruluğun ve ilişki rahatsızlığının giderilmesi için kullanılan mukoadeziv nemlendirici bir jeldir. Ainara, bileşiminde biyoadeziv moleküllerin bulunması nedeniyle, uygulama sonrasında kalıntı veya leke bırakmaksızın mukozayı nemlendirerek vajinal duvar üzerinde hidrate ince bir film oluşturur.

Ainara su bazlı bir jeldir,kokusuzdur, şeffaftır ve homojen yapıdadır.

İyi tolere edilir.

Kondom kullanımına uygundur.

Ainara'nın 1 gr lık aplikatör yardımıyla intravajinal hafta 2 kez kullanılması önerilir. Gereklik halinde 12 hafta boyunca hergün kullanılması uygundur.

İçeriği; Gliserol (E422), Sodyum metil parahidroksibenzoat (E219), Sodyum propil parahidroksibenzoat (E217), polikarbofil, karbopol, sodyum hidroksit, hidroklorik asit, saf su bulunmaktadır. Parfüm içermez.[49]

1.1.7.2.Vajinal Östrojen Tedavisi

Serum Düzeyleri

Düşük doz vajinal östrojen, hormonal olmayan tedaviye yanıt vermeyen orta ve şiddetli boyutta semptomlara neden olan atrofik vajinitte en etkili tedavi yöntemidir. Vajinal östrojen tedavisi; atrofik vajinit semptomu olan, östrojen kullanımı için herhangi bir kontrendikasyonu bulunmayan (östrojen bağımlı tümörler vb.), düşük östrojen seviyelerine sahip kadınlarda uygundur.

Yeterli düzeyde östrojen tedavisi vajinal pH ve mikroflorayı düzenler, vajinal epiteli kalınlaştırır ve vajinal sekresyon miktarını artırır. Ayrıca östrojen tedavisinin üriner sistemle ilişkili durumlara; idrar yolu enfeksiyonu insidans artışına ve aşırı aktif mesane semptomlarına faydası bulunmaktadır. Tek başına östrojen tedavisinin urge ve stres inkontinansa yararı bulunmamıştır[50, 51].

Vajinal östrojen tedavisinin yan etkisi nadirdir. Bu tedavinin uygulandığı kadınlar vajinal tahriş, vajinal kanama ya da memede hassasiyet gibi durumlardan şikayet edebilirler.

Önerilen dozlardaki vajinal östrojen tedavisinde; oral ve transdermal yöntemlerden daha az da olsa sistemik dolaşıma östrojen geçmektedir. Düşük doz preparatlarla elde edilen serum estradiol seviyeleri, menopoz sonrası kadınlar için ortalama seviyeden yaklaşık 5 pg/ml kadar yüksektir[12, 52].

Genel olarak, vajinal östrojen emilimiyle ilgili çalışmalarda kullanılan plazma estradiol analizleri, menopozal kadınlarda düşük serum estradiol ve diğer bileşiklerin seviyelerini ölçmede hassas bulunmamıştır[12]. Postmenopozal kadınlarda; kütle spektrometrisi ve ultrasensitif biyonalizler; serum estradiol seviyelerini, radyoimmün testlere göre daha düşük bulur[53]. Yüksek sensitif yöntemler kullanıldığında çok düşük seviyelerde estradiol artışları tespit edilebilir. Premenopozal hormon düzeyinde ise bu durum geçerli değildir[54].

Vajinal atrofinin şiddetinin sistemik östrojen emilimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, tedavinin ilk günlerinde ya da haftasında emilimin en yüksek olduğunu tedaviye devam edilen süreçte emilimin azaldığını bildirmiştir[55, 56]. Ancak yüksek sensitif yöntemler kullanılan bir çalışma bu bulguyu desteklememiştir[54]. Tedavinin başlangıç aşamasında emilimin fazla olmasının nedeni atrofik ve ince epitele sahip vajen olabilir. Vajinal epitelin tedaviyle kornifiye olması üzerine emilimin azalması olasıdır[55]. Düşük doz vajinal halka kullanan kadınlarda başka bir olasılık da cihazın ilk 24 saatlik kullanım sırasında daha yüksek bir dozda estradiol salmasıdır. İn vitro bir çalışmada vajinal halkanın ilk 24 saatte 55 mcg 2 ile 90 gün arasında ise 7-8 mcg salınım yaptığı gösterilmiştir[57].

Vajinal östrojen tedavisini uygulamak östrojen bağımlı tümörü olan ve riski yüksek olan kadınlarda dikkatli olmayı gerektirir. Endometrial kanser tedavisini takiben uygun şekilde taranan kadınlarda düşük doz vajinal östrojen tedavisi uygun bir seçenek olabilir ama meme kanseri olan kadınlarda kişiselleştirilmelidir[58-60].

North American Menopause Society (NAMS)'a göre cinsel eş tarafından östrojen emilimini engellemek için ilaç kullanımı cinsel aktiviteden en az 12 saat

önce olmalıdır[38]. Bununla birlikte, cinsel eşin kullanılan düşük vajinal östrojen dozuna maruz kalmasını önlemek için belirli bir süre koital aktiviteden kaçınmayı destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır. Erkek partnerin cinsel ilişki sırasında vajinal östrojen kremine maruz kalması nadiren klinik olarak önemlidir[61-63].

1.7.2.1. Lokal Östrojen Preparatları

Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari olarak temin edilebilen östrojen preparatları konjuge östrojenler (krem) ve estradiol (krem, tablet, kapsül ve halka) dır. Avrupa ve bazı diğer ülkelerde estriol krem ve fitiller de mevcuttur.

4000'den fazla kadını içeren 19 randomize kontrollü çalışmanın sonucu olarak ,vajinal atrofi semptomlarını gidermede farklı lokal östrojen preparatları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır[50].

4 mcg ve 10 mcg estradiol içeren tablet ya da kapsüller ve 7,5 mcg/gün salınım yapan vajinal halkalar sistemik dolaşıma en az geçen östrojen preparatlarıdır[64-67].

0,5 gr ında en fazla 50 mcg estradiol ya da 0,3 mg konjuge östrojen bulunan preparatlar düşük doz vajinal östrojen preparatları olarak tanımlanır. Diğer dozlardaki konjuge östrojen preparatları (1 gr ında 0,625 mg dan fazla konjuge östrojen) ve östradiol kremler yüksek doz preparatlar olarak tanımlanır. Yüksek serum estradiol konsantrasyonları endometrial proliferasyonun potansiyel bir nedenidir[67, 68].

1.7.2.2. Tablet / Kapsül

Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 mcg (Vagifem, Yuvafer, Imvexxy) ve 4 mcg (Imvexxy) estradiol içeren iki çeşit vajinal estradiol preparatı bulunmaktadır[54, 69, 70]. 25 mcg lık tabletler 2010 yılından itibaren kullanımdan kalkmıştır. Bu tabletler ilk iki hafta boyunca her gün, devam eden haftalarda ise haftada iki gün olacak şekilde kullanılır.

Randomize kontrollü çalışmalar, 10 mcg estradiolün vajinal semptomları gidermede yeterli olduğunu göstermiştir[54, 69, 70]. Her ne kadar 10 mcg estradiol

kullanımının plaseboya üstünlüğü gösterilmiş olsa da bir randomize çalışma , maturasyonu sağlamada, vajinal semptomların giderilmesinde, pH'ı düşürmede ve ürogenital atrofiyi iyileştirmede 25 mcg estradiol 10 mcg ye göre az bir farkla daha başarılıdır[69]. 4,10 ve 25 mcg dozlarını karşılaştıran başka bir randomize kontrollü çalışmada (n:764) üç doz da GSM semptomlarını gidermede plaseboya üstün bulunmuştur[71]. Etkinlik dozlar arasında oldukça benzer bulunmuştur. Disparoni her üç dozda da iki haftada düzelme göstermiştir. Vajinal kuruluk 10 ve 25 mcg dozlarla iki haftada 4 mcg dozla ise altı haftada düzeldi. Vajinal irritasyon (kaşıntı) semptomu ise 10 ve 25 mcg dozlarla 12 haftada iyileşti ama 4 mcg dozda bu semptomda düzelme olmadı.

Serum östrojen Emilimi açısından, bazal serum konsantrasyonları yaklaşık 7-8 pg /mL olan menopoz sonrası kadınlarda yapılan 12 haftalık bir çalışmada 10 ve 25 mcg estradiol dozları için 24 saatlik sürede ortalama estradiol konsantrasyonları sırasıyla 11 ve 23 pg/mL idi[66]. Başka bir randomize kontrollü çalışma (n:72) postmenopozal kadınlarda serum estradiol düzeylerini 4,10 ve 25 mcg doz kullanan hastalarla (ilk iki hafta her gün kalan on hafta boyunca haftada iki defa kullanmak süratiyle) plasebo arasında karşılaştırdı[72]. Plasebo ile 4 mcg karşılaştırıldığında serum estradiol ölçümleri arasında fark bulunamadı. 10 mcg lık kullanımda estradiol 1. gün konsantrasyonunda artış göstermiş olup 14. günde göstermemiştir. (1. gün plasebo kan düzeyi 6,6 pg/ mL, 10 mcg kan düzeyi 10,9 pg/mL) 25 mcg kullanan hastalarda ise hem 1. gün hem de 14. günde daha yüksek kan estradiol değeri elde edilmiştir.

1.7.2.3. Vajinal Halka

Vajinaya lokal olarak hormon salgılayan estradiol emdirilmiş elastik bir halkadır[73-75]. Vajinal halka 90 günlük bir süre boyunca vajinaya günde 7,5 mcg estradiol salgılamak üzere tasarlanmıştır. Süre sonunda halka klinisyen ya da hasta tarafından değiştirilebilir.

Halka iyi tolere edilmiştir ve ilişki sırasında vajende bir engel teşkil etmemiştir. Bununla birlikte daha önce histerektomi geçiren kadınlarda halkanın yerinde durmasıyla alakalı sorunlar görülmüştür. Düşük doz (7,5 mcg /day) halka kullanan kadınlarda serum estradiol seviyeleri 5-10 pg/mL arasındadır[57, 64, 65,

76]. Başka bir vajinal halka olan Femring çok daha yüksek dozlarda estradiol (günde 50 ile 100 mcg) serbest bırakır ve sistemik tedavi yerine geçer. Hem vazomotor hem de GSM semptomlarının tedavisinde kullanılır.

1.7.2.4. Krem

Vajinal atrofiyi tedavi etmede vajinal östrojen kreminin etkinliği bilinmektedir. Çalışmalar, günlük 0,5 g konjuge östrojen kullanan postmenopozal kadınlarla premenopozal kadınların vajinal sitolojisinin benzediğini göstermiştir[68, 73, 77].

Amerika Birleşik Devletleri'nde vajinal östrojen tedavisi için iki çeşit krem mevcuttur. Östrojen dozu kullanılan krem miktarına göre değişir; kremler hastanın reçete edilen dozu ayarlayabilmesi için bir aplikatör yardımıyla uygulanır.

Amerika'da kliniklerde ilk iki hafta her gün sonraki on hafta ise haftada iki kere olacak şekilde üç aylık tedavi uygulanmaktadır. Hastalar genellikle üreticinin önerdiği dozlardan daha düşük dozlarda fayda gördüğünü belirtmiştir. Daha şiddetli semptomları olan kadınlar için klinisyen önerilen dozlardan daha yüksek bir dozla başlayabilir ve semptomlar düzeldiğinde daha düşük doz seçeneklerine (tablet, kapsül, halka) geçebilir. Amaç semptomatik rahatlama olduğundan, bu hedefe ulaşıldıktan sonra hasta en düşük ve en etkili dozu belirlemektir.

Konjuge östrojenler (Premarin; 0,625 mg konjuge östrojen /1 gr krem [68]) Doz aralıkları 0,5 ile 2 gr arasındadır. Bu da 0,3 ve 1,25 mg konjuge östrojene denk gelmektedir.

Üretici tarafından GSM için önerilen rejimler; 0,5-2 gr krem devamlı rejimlerde haftada iki kere, siklik rejimde ise 21 gün boyunca her gün sonraki 7 gün bırakma şeklinde uygulanır.

Konjuge östrojenlerin 200'den fazla bileşeni olduğundan serum Emilimini ölçmek zordur. Konjuge östrojen kullanıldıktan sonra plazma estradiolü gerçek aktiviteyi yansıtmaz çünkü bazı bileşenlerin aktivasyonu doku düzeyinde gerçekleşebilir[78].

Estradiol (Estrace;100 mcg /1 gr krem) doz aralığı 0,5 ile 4 gr dır. Bu da 50 ile 400 mcg estradiol denkleme gelir. 200 mcg estradiol krem kullanıldığında yaklaşık 40 pg/mL serum estradiol seviyesi ile sonuçlanır[79]. Üretici tarafından önerilen rejim; bir veya iki hafta boyunca günde bir kez intravajinal olarak 2 - 4 gr krem uygulanmasıdır. Daha sonra benzer süre boyunca kademeli olarak başlangıç dozunun yarısına indirilir. Haftada bir ile üç kez 1 gr krem bakım dozu olarak uygulanabilir.

Prospektüsde belirtilen çeşitli vajinal krem formlarının maksimum dozlarının, estradiolün plazma seviyesini premenopozal kadınlardaki estradiol seviyesiyle aynı düzeye getirdiği göz önünde bulundurulmalıdır[80].Endometrial değerlendirme ve progesterin olmadan uzun süreli kullanılmamalıdır.

Estriol vajinal krem ve fitiller Amerika Birleşik Devletleri dışındaki birçok ülkede mevcuttur[81]. Estriol, estradiolün hidroksillenmiş metabolitidir. Vulvar ve vajinal dokularda estriol zayıf bir östrojen agonistidir. Estriol FDA (Food and Drug Administration)tarafından GSM tedavisi için onaylanmamıştır.

1.7.2.5. Progesterin

Vajinal atrofi tedavisi nedeniyle en düşük dozdaki preparatları kullanan kadınlarda endometrial hiperplazi ya da kansere karşı korunmak için progesterinin gerekli olmadığı düşünülmektedir.[82] Sistemik tedavi için kullanılan östrojen kremler yüksek serum östrojen seviyelerine neden olur. GSM için reçete edilen estradiol krem ve konjuge östrojen krem dozları için karşıt progesterin kullanılmasına gerek yoktur. Endometrial neoplazi üzerine olan total etkinin doz, sıklık ve tedavi süresinden etkilenmesi muhtemeldir.

Vajinal kremlerde bulunana östrojenin sistemik olarak ne kadar emildiği, tahlillerin sınırlamaları ve konjuge östrojen içeren kremlerdeki çoklu östrojenlerin serum seviyesini ölçmedeki zorluk nedeniyle tam olarak belirlenememektedir. Bu preparatların endometrial neoplazi riskini değerlendiren çok az veri vardır ve bir yıldan uzun süren tedaviden sonra düşük doz östrojenin endometrial aktivite üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Ultrasonografi ya da biyopsi ile vajinal östrojen preparatlarının endometrial etkisini değerlendiren çalışmalar;

Prospektif yapılan bir çalışmada; ilk iki hafta boyunca günlük sonraki 50 hafta boyunca haftada iki kere 10 mcg lık estradiol içeren vajinal tablet kullanılmıştır[83].

Tedaviye başlandıktan 52 hafta sonra biyopsi yapılan 386 kadından ilaca yalnızca dokuz gün maruz kalmış bir hastada kompleks atipisiz hiperplazi saptanmış olup başka bir kişide ise endometrioid adenokarsinom saptanmıştır. Tedavi öncesi biyopsi yapılmadığı için bu patolojilerin tedaviye sekonder gelişme olarak değerlendirilmesi tartışmalıdır[65].

Düşük doz estradiol halkası ile yapılan bir çalışmada, postmenopozal 60 kadın vajinal halka tedavisi alanlar ve tedavi almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır ardından 12 ay süreyle takip edilmiştir[64]. Sonografik değerlendirmede her iki grupta da endometrial kalınlıkta anlamlı bir artış bulunmamıştır.

Düşük doz estrogen krem kullanan (altı ay boyunca haftada üç gece vajinal olarak uygulanan 0,3 mg konjuge östrojen) 20 kadınla yapılan bir çalışmada, sonografik olarak endometrial kalınlık normal olmasına rağmen bir kadında biyopside endometrial hiperplazi saptanmıştır[84]. Bu gözlem dikkat gerektirmektedir ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Vajinal östrojen rejimiyle kombine olarak kullanılacak oral progestin ayda 10-12 gün süreyle kullanılmaktadır. Kullanılabilecek progestinler; medroksiprogesteron (10 mg), noretindron asetat (5 – 10 mg) ve mikronize progestin (200 mg) dir.

1.1.8. Yanıt ve Tedavi Süresi

Hastaların iki ile dört haftalık vajinal östrojen tedavisinden sonra semptomlarında iyileşme görülür. Estradiol vajinal tabletlerin 4 mcg ve 10 mcg ını karşılaştıran bir çalışmada iki haftalık tedaviye pozitif yanıt 12. haftada da devam eden yanıtın göstergesi olarak kabul edilmiştir[85]. Semptomları iyileştirmek ve iyileşmeyi sürdürmek için gereken tedavi süresi hastaya göre değişebilir ve kadınların vajinal atrofi semptomlarının derecesine göre kişiselleştirilmelidir. Bugüne kadar yapılmış klinik çalışmaların hiç biri kadınları 1 yıldan fazla takip etmemesine rağmen düşük doz vajinal östrojen tedavisi, yan etki riskinin az olması

nedeniyle süresiz olarak kullanılabilir. Yüksek doz vajinal tedavinin veya sistemik östrojen tedavisinin süresi , tedavinin riskleri ve yararları sürekli göz önünden bulundurularak belirlenmelidir[86].

1.1.9. Sistemik Hormonoterapi

Sadece vajinal atrofi semptomları nedeniyle tedavi verilen hastalarda sistemik östrojen tedavisi (oral, transdermal ya da vajinal yüksek doz uygulama) yerine düşük doz östrojen terapisi (vajinal düşük doz uygulama) önerilmektedir[37]. Bu durum, sadece ürogenital atrofisi olan hastalara genellikle lokal vajinal östrojen tedavisinin önerildiğini ve sistemik terapi ile tedavi edilen kadınlara kalıcı atrofi semptomlarının olup olmadığını sormaları gerektiğini belirten NAMS kılavuzları ile tutarlıdır [82].

Diğer menopozal semptomlar (vazomotor semptomlar vb.) nedeniyle sistemik östrojen terapisi alan kadınlarda, atrofi semptomları yeterince düzelmezse düşük doz vajinal preparatlar tedaviye eklenebilir. Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi sistemik tedavinin bir başka yararlarıdır .Bir çalışmada düşük doz vajinal östrojen tedavisi (7,5 mcg/24 sa) alan kadınlarda kemik rezorpsiyonunda azalma olduğu bildirilmesine rağmen ki bu sistemik etkinin mümkün olduğunu gösterir yine de düşük doz vajinal östrojen tedavisinin osteoporoz üzerine etkisi olması olası kabul edilmez[87].

Vajinal östrojen tedavisini tercih ederken sistemik hormon terapisinin vajinal tedaviye üstünlüğünü ve sistemik tedavinin olası risklerini göz önünde bulundurarak karar verilmelidir. Ürogenital atrofisi olan 58 kadının dahil edildiği karşılaştırmalı bir çalışmanın meta analizinde, ürogenital semptomların hafifletilmesinde vajinal tedavi oral tedaviye anlamlı derece üstün bulunmuştur.[88]Gözlemsel verilere dayalı bildirilen etkinlik oranı vajinal tedavi için yaklaşık % 80-90, sistemik tedavi için %75 tir.[75, 89-91] Ek olarak Kadın Sağlığı Girişimi randomize çalışmasında sistemik östrojen ve progestin kullananlarda plaseboya göre meme kanseri ve tromboz riskinde artış en iyi şekilde gösterilmiştir. Bu riskler progestinin östrojenle birlikte kullanılıp kullanılmamasına bağlı olarak değişmektedir.[92]

1.1.10. Alternatif Tedaviler

GSM tedavisinde kullanılan östrojen dışında alternatif hormonal tedaviler de vardır. Vajinal DHEA, östrojene maruziyetin azalmasını sağlayabilir ancak bu formülasyonda bile serum östrojen seviyelerinde bir miktar artış olduğu görülmektedir. Bazı veriler DHEA ile libidoda iyileşme olduğunu göstermektedir ancak veriler yetersizdir. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan (SERM) oral ospemifen, oral ilaçları tercih eden vajinal ilaç kullanılamayan kadınlar için başka bir seçenektir. Bazı klinisyenler GSM için ruhsatı olmayan vajinal testosteronu tercih ederler. Bundaki amaç eş zamanlı olarak libidoyu artırmaktır.

1.1.10.1. Dihidroepiandrosteron (Prasteron)

Prasteron olarak da adlandırılan vajinal DHEA, GSM ile ilişkili dispareni için bir tedavi seçeneğidir. Prasteron etkilidir ancak dolaşımdaki DHEA, östrojen ve testosteron seviyelerini artırır ayrıca etkinliği vajinal östrojenle karşılaştırılmamıştır.[93] FDA 2016 yılında, menapoza bağlı vulvar veya vajinal atrofi durumunda dispareni tedavisi için günlük vajinal fitil olarak 6,5 mg prasteron kullanımını (% 0,5 formülasyon) onaylamıştır.[94]

Vajinal kayganlaştırıcılar ve nemlendiricilerle iyileşmeyen ve hormonal tedaviye aday olan semptomatik vulvovajinal atrofi olan çoğu kadın için, vajinal DHEA yerine düşük doz vajinal östrojen tedavisi önerilmektedir. Vajinal östrojen hakkında daha fazla klinik deneyim ve veri mevcut ayrıca östrojen tedavisi haftada iki gün, DHEA'nın ise her gün kullanılacak olması sebebiyle vajinal östrojenin DHEA ya göre kullanımı daha kolay ve sürdürülebilir. Östrojen tedavisi için kesin kontrendikasyonu bulunmayan, kullanım kolaylığına daha fazla önem vermeyen kadınlarda vajinal DHEA makul bir seçenek olabilir.

Prasteronun vajina üzerine etkisi androstenedion ve testosteronun intrakrinoloji olarak adlandırılan bir işlemle lokal olarak estron ve estradiole aromatize olmasıyla gerçekleşir.[95]

Yapılan bir çalışmada haftalarca kullanılan vajinal DHEA (6,5 mg) sonucu östrojenin 15-18 pg/ml, estradiolün 2-3 pg/ml yükseldiği tespit edilmiştir.[93] Androjen reseptörleri üzerinden bir mekanizmayla testosteronun da etkili olduğu öne

sürülmüştür. Ancak bu sadece hayvanlar üzerinde yapılmış bir çalışmaya dayanmaktadır.

Postmenopozal dispareni şikayeti olan 12 hafta boyunca bir kısmı prasteron bir kısmı plasebo kullanan 482 hastadan oluşan bir çalışmada, prasteron daha etkili bulunmuştur[95]. Vajinal DHEA ile tedavi sonrası 12. haftada serum DHEA testosteron ve östronida başlangıç düzeyine göre önemli bir artış saptanmıştır. Estradiol düzeyinde değişiklik izlenmemiştir. Artmış hormon seviyeleri ortalama postmenopozal bir kadının hormon aralığında bulunmuştur[96].

Prasteron ile tedavi edilen kadınlarda düşük düzeyde estron yükselmeleri olması nedeniyle özellikle aromataz inhibitörü ile tedavi edilen meme kanseri olan kadınlarda, ayrıca estrogen duyarlı maligniteleri olan veya risk altında olan kadınlarda, tedavide kullanılması endişe uyandırmaktadır.

DHEA postmenopozal kadınlarda libidoyu artırmak için potansiyel bir ilaç olarak çalışılmıştır ancak etkinliği belirsizdir. Ayrıca libido dispareninin herhangi bir tedavisi ile düzelme eğilimine sahiptir.

1.1.10.2. Ospemifen

Ospemifen, vajinada bir östrojen agonisti olarak işlev gören ve endometriyum veya meme üzerinde klinik olarak önemli bir östrojenik etkiye sahip olmadığı görülen bir SERM'dir. Ospemifen, menopozal kadınlarda vulvovajinal atrofisinin neden olduğu orta ila şiddetli dispareninin tedavisi için 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.[97]

Farmakolojik olmayan tedavi ile rahatlamayan semptomatik vulvovajinal atrofisi olan kadınlarda; artrit, obezite, vulvodini nedeniyle vajinal ilaç kullanamayanlar veya vajinal bir ürün kullanmayı tercih etmeyenler için vajinal östrojen tedavisi yerine ospemifen önerilmektedir. Ospemifenin vajinal östrojene kıyasla dezavantajları; günlük kullanım gerektirmesi ve sistemik yan etkileridir. Ospemifenin güvenliği, meme kanseri öyküsü olan, meme kanseri riski yüksek olan ve tromboembolizm riski yüksek olan kadınlarda kanıtlanmamıştır.

Ospemifen, vulvovajinal atrofisi olan menopozal kadınlarda plaseboya kıyasla dispareni ve vajinal kuruluk tedavisinde etkilidir. Bugüne kadar hiçbir çalışma

ospemifeni vajinal östrojen tedavisi ile doğrudan karşılaştırmamıştır. İki randomize çalışma, ospemifenin (60 mg / gün, oral, 12 haftalık terapi) disparoniyi iyileştirmede plasebodan önemli ölçüde daha etkili olduğunu bulmuştur ancak plaseboya göre yararı daha ılımlı tespit edilmiştir[98, 99]. Disparoninin şiddetinin dört puanlık bir skala ile değerlendirildiği bir çalışmada; tedavi alan kadınların % 53'ünde plasebo alanların ise %39'unda disparoni şiddeti ortalama 2 – 3 puan azalmıştır.[99] Disparonisi olmayan veya hafif olan tedavi grubundaki kadınların oranları sırasıyla % 38 ve % 25 iken plasebo grubunda % 28 ve %19 dur. Ek olarak, bir çalışmada 30 veya 60 mg ospemifenin vajinal kuruluğu önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur[98]. Bir başka randomize çalışma ile (n = 919), ospemifenin (60 mg / gün, 12 hafta), FSFI'nın cinsel ağrı, uyarılma ve arzu alanlarında iyileşme sağladığı bulunmuştur[100].Son olarak, 12 haftalık oral ospemifenin 60 mg'ını plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada, ospemifen grubunda vulvar-vestibüler sağlık indekslerinin ve FSFI skorlarının iyileştiğini bildirilmiştir[101].

Sıcak basması, ospemifenin en yaygın yan etkisidir; bir çalışmada, sıcak basma oranı tedavi grubunda %7 iken plasebo grubunda % 3.6 bulunmuştur[99]. Ospemifenin uygun bir endometriyal güvenlik profili vardır. Ospemifen endometriyal kalınlıkta artışa neden olmaktadır (12 haftada 0.4 ila 0.7 mm[98, 99, 102]),ancak bir yıllık kullanım çalışmalarında, atipik endometriyal hiperplazi veya endometriyal karsinom vakası bulunmamıştır[103, 104].

Trombotik yan etkiler SERM'ler için potansiyel bir risktir. Ospemifen ile bu tür komplikasyonlar hakkında rapor yoktur, ancak bunun nispeten nadir görülen komplikasyonu olmadığına kesin kanaat getirmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Hayvan verileri ve klinik öncesi veriler, ospemifenin memedeki karsinogenez üzerinde nötr veya inhibitör bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir[105, 106]. Örnek olarak, bir doku kültürü çalışması da, ospemifenin insan meme dokusu üzerinde antiproliferatif bir etkiye sahip olduğu ancak tamoksifen veya raloksifenden daha az güçlü bir inhibitör olduğunu bulmuştur[107]. Meme kanseri olan kadınlarda ospemifenin güvenliğini ve meme malignitesi riski yüksek olan kadınlar için

koruyucu bir etkisi olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ospemifenin potansiyel bir yararı, kemik döngüsünde bir azalmadır.[107, 108]Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için SERM'lerin kullanımı tartışılmaya devam etmektedir.

1.1.10.3. Testosteron

Mevcut veriler vajinal testosteron kullanımının vajinal mukozayı uyarabileceği ve vajinal atrofi semptomlarını iyileştirebileceği kanısını desteklemektedir. Ancak, hiçbir FDA onaylı değildir. Vajinal testosteronun GSM için kullanılmasının yaygın bir nedeni de düşük libido için testosteron tedavisi görmek isteyen kadınlardır. Aromataz inhibitörü tedavisi alan kadınlarda GSM için vajinal testosteron kullanımına yönelim olmuştur ancak bu yaklaşımın güvenli olup olmadığı belirsizdir.

Çeşitli çalışmalar, testosteronun vajinal epitel üzerindeki terapötik etkilerini bildirmiştir:

- Vajinal dokuda androjen reseptörlerinin varlığını ve yaşla ters bir korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. [109, 110]
- İki çalışma, aromataz inhibitörleri alan kadınlarda vajinal olarak uygulanan androjenin vajinal olgunlaşma parametreleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu çalışmalarda, androjenin östrojene dönüşümünün engellenmesi, etkilerin androjen aracılığıyla olduğu sonucuna varılmasına izin verilmiştir.21 kadından oluşan bir çalışmada, vajinal olgunlaşma indeksi artmıştır ve disparoni ve vajinal kuruluk düzelmiştir.[20]Başka bir çalışmada, vajinal testosteron kolundaki 33 kadın için, ruga, peteşi, elastikiyet ve kuruluk skoru iyileşmiştir, ancak serum testosteron düzeyi 12 haftada ortalama 33 ng / 100 mL'den 171 ng / 100 mL'ye yükselmiştir[111].

Daha Fazla Değerlendirmeye İhtiyaç Duyan Tedaviler

Lazer veya Radyofrekans Cihazları

Lazer ve diğer enerji bazlı cihazlar vulvovajinal atrofinin tedavisi için pazarlanmaktadır, ancak bu cihazların güvenliği ve etkinliği belirsizliğini korumaktadır. Lazer teknolojileri fraksiyonel CO2 lazer enerjisi sağlamaktadır ve bazı sistemler vajinal duvar dokusuna ablatif olmayan fototermal Er: YAG lazer kullanmaktadır.

Lazer tedavisi tipik olarak belirli bir zaman diliminde üç lazer tedavisi seansından oluşur (genellikle dört ila altı haftada bir seans). Vajinal dokunun yeniden şekillenmesi gibi faydalı etkilerin ortaya çıktığı görülmektedir[112].

Lazer veya enerji bazlı cihazlar vulvovajinal atrofinin tedavisi için FDA tarafından netleştirilmemiş ya da onaylanmamıştır. Temmuz 2018’de ,FDA, kadınları bu cihazların kullanımıyla ilgili riskler (vajinal yanıklar, yara izi, cinsel ilişki sırasında ağrı ve tekrarlayan / kronik ağrı) konusunda uyarıcı bir güvenlik uyarısı yayınlamıştır.[113]. Bu durumda güvenlik ve etkinliği değerlendirmek için yapılan randomize çalışmaların sonuçlarını beklemek daha uygun görünmektedir. Başka seçeneği olmayan uygun bir şekilde danışmanlık verilmiş olan hastada, GSM semptomları için düşünülebilir ancak cinsel güçlendirme, liken skleroz ve vulvar vestibulit sendromu gibi durumlarda tedavi seçeneği olarak görülmemelidir.

GSM için lazer tedavisi üzerine yapılan az miktarda randomize çalışma mevcuttur[114, 115]. Gözlemsel çalışmaların iki sistematik incelemesi, lazer müdahalesinin GSM için güvenli ve potansiyel olarak etkili olmayan, non-farmakolojik bir müdahale olduğunu bildirmiştir[116, 117]. Vajinal kuruluk tedavisinde vajinal lazer ve östrojen kremi karşılaştırıldığı 69 hastanın dahil olduğu 2020 çok merkezli randomize bir çalışmada, vajinal kuruluk, cinsel işlev ve idrar sıkıntısı semptomlarının düzeldiği ancak gruplar arasında farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır[114]. Vajinal sağlığın objektif bir ölçüsü olan VMI (Vajinal Maturasyon İndeksi) skoru, östrojen grubunda tedaviden sonra daha yüksek tespit edilmiştir. Genel olarak hasta memnuniyeti skorları her iki grupta da % 70-85 arasında olup ciddi yan etki görülmemiştir. Sonuç olarak vulvovajinal atrofi için

lazer tedavisinin yararlarını, risklerini ve maliyet etkinliğini belirlemek için ek büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Alternatif ve Tamamlayıcı Tedaviler

Oral D vitamini ve vajinal E vitamini önerilmiştir, ancak efikasite ile ilgili veriler sınırlıdır[9, 118, 119]. Vajinal mikrobiyotayı düzenlemek için oral ve vajinal olarak kullanılan probiyotiklerin GSM semptomlarının tedavisi için yararlı olması muhtemeldir ancak validasyon için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.[17]

HORMON DİRENÇLİ SEMPTOMLARIN TEDAVİSİ

Östrojen tedavisinin kanıtlanmış başarısı göz önüne alındığında, tedavi başarısızlığı diğer etyolojiler için değerlendirilmelidir. İleri değerlendirmeye başlamadan önce tedaviye uyum doğrulanmalıdır. Hasta ile tedavi planı gözden geçirilmeli ayrıca VMI ve pH'nın hormonal tedaviye cevabı değerlendirilmelidir.

Diğer Etiyolojileri Değerlendirme

Vulvovajinal ağrı, dispareni, idrar kaçırma, dizüri veya idrar sıklığının GSM ile ilişkili olduğu bilinmektedir ayrıca vulvodini, pelvik taban disfonksiyonu ve mesane ağrısı sendromu ile de ilişkili olabilir. Hastalar bu durumlar için değerlendirilmeli ve uygun tedavi almalıdır.

Yaygın bir klinik senaryo, GSM ve vulvodininin birlikte ortaya çıkması nedeniyle devam eden vulvovajinal rahatsızlık ve disparenidir. Vulvodiniden ilk değerlendirme sırasında şüphelenilmemiş olabilir, ancak atrofi yönetildikten sonra vulvodini nedeniyle ağrı devam edebilir.[10]

Pelvik Fizik Tedavi

Pelvik fizik tedavi, birçok pelvik ağrı sendromunda ayrıca idrar kaçırma ve pelvik organ prolapsusu durumlarında tedavinin bir bileşenidir. Diğer tedavilere cevap vermeyen veya hormon tedavisine kontrendikasyonları olan GSM'li kadınlar, pelvik fizyoterapisteyönlendirilmelidir.

Vajinal Dilatörler

Vajinal dilatörler pelvik fizik tedavinin bir bileşenidir. Bu, darlık nedeniyle nedeniyle ağrısı olan ve cinsel ilişkiden kaçınan kadınlar için özellikle etkili olabilir. Vajinal dilatörler her vajene uygun olacak şekilde mevcuttur ve kademeli şekilde boyutlar artırılarak kullanılmaktadır. Vajinal dilatör kullanımı bir kadına klinisyeni tarafından öğretilbilir ya da pelvik fizyoterapistle yönlendirilebilir.

İntroital stenozu ve vajinal kısılması / stenozu olan kadınlar için vajinal dilatörler kullanılmaktadır. Dilatörler, östrojen tedavisi kontrendike olan, nemlendiricilerin ve kayganlaştırıcıların başarısız olduğu GSM'li kadınlar için de yararlı bulunmuştur[120].

ÖZEL DURUMLAR

Aseptomatik Hasta

Vulvavajinal cerrahinden önce; doku planlarının tanımlanmasını optimize etmek ve yara iyileşmesini teşvik etmek amacıyla sistemik veya vajinal östrojen tedavisi verilir. Bu tarz yaklaşıma ilgili çok az veri vardır ve cerrahın tercihinine bağlı olarak kullanılmaktadır[121, 122].

Pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinans; bazı klinisyenler, semptomatik pelvik organ prolapsusu ve idrar kaçırma semptomu olan kadınları östrojenle tedavi eder, ancak bu yaklaşımın yararı belirsizdir. Bununla birlikte, bu nedenlerin tedavisinde pessier kullanıldığında, pessierin neden olduğu vajinal aşınmaları önlemek için östrojen tedavisi faydalı bulunmuştur[123].

Cinsel olarak aktif olmayan ve cinsel olarak aktif olmayı planlayan menopozal kadında spekulum muayenesinde ve dijital muayenede ağrı varsa vajinal ilişki öncesi tedavi önerilmelidir.

Ciddi Anatomik Değişiklikleri Olan Kadınlar

Hipoöstrojenizm, vulva ve vajinada orta ila şiddetli anatomik değişikliklere neden olabilir. Bunlar arasında labia majora aglütinasyonu, introital daralma, vajinal kısılma / stenoz ve vajinal yapıda değişiklikler olabilir (forniksler silinerek serviks ve vajen aynı hizaya gelir).

Muayenede anormal bulguları olan kadınlar, anatomik distorsiyona neden olabilen vulvovajinal dermatoz veya malignite şüphesini artıran lezyonlar için dikkatle incelenmelidir. Hastaya postmenopozal kanama sorulmalı ve uygun şekilde değerlendirilmelidir.

Labial Aglütinasyon

Semptomatik olan veya vajinal penetrasyon ile cinsel aktiviteye devam etmek isteyen labial aglütinasyonlu kadınlar için, birinci basamak tedavi olarak dört ila altı hafta boyunca vajinal östrojen krem tedavisi uygulanır (ilk iki hafta her gün kalan sürede haftada iki gün olacak şekilde).Hastaya vajinal östrojeni aglütinasyon alanına hafif dijital basınçla uygulaması talimatı verilmesi önerilir. Cerrahi tedavi de bir seçenektir[124].

Vajinal Darlık ve Kısıklık

Semptomatik introital daralması ve / veya vajinal kısılması veya stenoza olan kadınlar için, birinci basamak tedavi vajinal östrojen tedavisi ve dereceli vajinal dilatör kullanımıdır; genişleyen bir dilatör de kullanılabilir. Dilatöre östrojen kremi uygulanabilir. Dört ila altı hafta içinde iyileşme olmazsa, hasta ile cerrahi seçenekler tartışılmalı ve cerrahi tedavi sadece deneyimli bir jinekolojik cerrah tarafından yapılmalıdır[125].

2 Meme Kanseri ve Genitoüriner Sendrom

Meme kanseri dünyada kadınlar arasındaki kanserlerin en sık görülenidir ve Globocan 2012 verilerine göre dünya genelinde yılda 1,7 milyon vaka (tüm kanserlerin %25'i) yeni tanı almaktadır. Ülkemizde ise yaklaşık olarak her yıl 17000 kadın meme kanseri tanısı almaktadır.[126]

Meme kanseri öyküsü olan kadınlarda, anti-östrojen kanser tedavileri ve bu duruma bağlı menopoz gelişmesi nedeniyle GSM belirtileri oldukça yaygındır. Meme kanseri olan 97 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, aromataz inhibitörü kullanan kadınların yüzde 58'inde ve tamoksifen kullananların yüzde 32'sinde orta veya şiddetli vajinal atrofi belirtileri bildirilmiştir.[127]

Meme kanseri tedavisinden bağımsız olarak, GSM semptomları olan meme kanseri kadınlar için hormonal olmayan seçenekler (örn. kayganlaştırıcılar, nemlendiriciler) birinci basamak tedavidir[47, 120].

Meme kanserli bir olguya hormon tedavisi kararı alınırken tümör büyüklüğü, tümör tipi, tümör histolojisi, reseptör pozitifliği ve aksiller lenfadenopati pozitifliği gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Ayrıca hekim tedavi kararı verirken konunun ayrıntılarını hasta ile ayrıntılı bir şekilde tartışmalı ve son tedavi kararını hastaya bırakmalıdır[128].

SERM ile tedavi edilen meme kanseri kadınlar, adjuvan endokrin tedavisini tamamlamış kadınlar veya hormon reseptör negatif hastalığı olan kadınlar için; Düşük doz vajinal östrojen ya da vajinal DHEA (praston) hormonal olmayan tedaviye yanıt vermeyen kadınlarda bir sonraki makul seçenektir.[86]

Bununla birlikte, bu ilaçlar sadece hastanın onkoloğuna danıştıktan ve hastanın potansiyel riskler hakkında kapsamlı bir şekilde bilgilendirilmesinden sonra başlanması gerekmektedir.[86]

Sınırlı veriler, meme kanseri öyküsü olan kadınların intravajinal östrojenle tedavi edildiğinde diğer kadınlarla aynı türden faydalar sağladığını göstermektedir. Ayrıca, düşük doz vajinal östrojen tedavisinin kullanımının, meme kanseri nüks riskinin artmasıyla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Düşük doz vajinal östrojen kullanan meme kanseri hastalarında sistemik emilim az miktardadır, ayrıca GSM semptomları düzeldikçe emilim miktarı daha da azalmaktadır[129, 130].

Aromataz inhibitörü ile tedavi edilen kadınlarda; genel olarak vajinal östrojen, DHEA (prasteron) veya testosteron kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte, belirgin GSM semptomları olan ve vajinal hormonal tedavisinin kanser tedavilerinin etkinliğini sınırlayabileceğini kabul eden kadınlar için, kısa süreli maruziyetlerin uzun vadeli kanser sonuçlarını etkilemesi olası değildir. Bu tür hastalar için düşük doz vajinal östrojen veya prasteron makuldür. Alternatif olarak, bazı onkologlar, düşük GSM gelişme riski nedeniyle, kanserin ve hasta tercihlerinin risk özelliklerine bağlı olarak, aromataz inhibitörü yerine tamoksifen tercih edebilmektedirler[86].

Aromataz inhibitörlerinin amacı serum östrojen düzeylerini maksimum şekilde azaltmaktır ki topikal kullanılan östrojen hormonu kan östrojen seviyelerini artırarak tersine bir durum oluşturmaktadır. Bununla birlikte aromataz inhibitörü ve topikal hormon kullanan kadınlarda sağ kalım ve nüks ile ilgili veriler sınırlıdır[131].

Aromataz inhibitörü tedavisi alan meme kanseri öyküsü olan altı kadın 12 hafta süreyle 25 mcg vajinal östrojenle tedavi edilmiştir. Aromataz inhibitörü ile elde edilen serum estradiol konsantrasyonlarının baskılanması ($E_2 < 5$ pmol/L) iki haftada vajinal estradiol tarafından tersine çevrilmiş olup, (ort E_2 : 72 pmol/L) dört haftada ise seviyesi düşse bile yüksek kalmaya devam etmiştir (ort E_2 : 35 pmol/L)[132]. Bu çalışmada kullanılan 25 mcg formülasyonu 2010 yılında durdurulmuştur. Şu an için sadece 10 mcg lik tabletler mevcuttur.

Aromataz inhibitörü kullanan hastalarda güvenli şekilde düşük doz vajinal tablet kullanabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.[86]

Meme (%97) veya jinekolojik kanserli postmenopozal 464 kadına (%64'ü aromataz inhibitörü kullanmakta) vajinal DHEA tedavisinin (prasteron) uygulandığı randomize bir çalışma yapılmıştır. Katılımcılar, 3.25 mg DHEA, 6.5 mg DHEA ve hormonal olmayan vajinal nemlendirici ile 12 haftalık tedavi almışlardır. Hasta tarafından derecelendirilen kuruluk veya dispareni şiddeti her üç grupta da benzer bulunmuştur, ancak daha yüksek DHEA dozuna sahip olanların FSFI skorları daha yüksek bulunmuştur. Vajinal DHEA gruplarında dolaşımdaki DHEA-sülfat ve testosteron seviyeleri artmıştır. DHEA 6,5 mg/gün kullanan grupta estradiol 3,6 pg/ml den 4.0 pg/ml ye yükselmiştir ama 3,25 mg/gün DHEA kullanan grupta yükselme olmamıştır[133, 134].

Vajinal testosteron kullanımı, testosteron tedavisinin serum östrojen seviyelerini artırmayacağı hipotezine göre de değerlendirilmiştir[20, 86]. Bununla birlikte erken evre hormon reseptör pozitif olan aromataz inhibitörü tedavisi alan 76 kadında yapılan bir çalışmada, vajinal testosteron kullanan kadınların %12'sinde serum estradiol düzeyi kalıcı olarak yükselmiş olup vajinal halka kullanan hiçbir kadında estradiol seviyelerinde yükselme olmamıştır. Tüm hastalarda vajinal atrofi ve cinsel ilgi ve işlev bozukluğu düzelmiştir[111].

Meme kanseri öyküsü olan hastalara GSM tedavisi için başka ilaçlar önerilmiştir. Meme kanserli kadınlar için metabolik klerensi daha hızlı olduğu için estradiol yerine estriol kullanımı önerilmiştir[131]. Klerens daha hızlı olmakla birlikte, serum seviyelerinin sürekli olarak yükseltildiği bir şekilde kullanılırsa, estriol sistemik bir östrojen olarak işlev görebilir; bu nedenle, vajinal estradiol kullanımı ile aynı uyarılar estriol için de geçerlidir[86].

Sjögren sendromunu tedavi etmek için kullanılan bir kolinerjik agonist olan pilokarpin, bu endikasyon için araştırılmıştır, ancak 201 kadının randomize bir çalışmasında plaseboya kıyasla vajinal kuruluğu iyileştirmede bulunmuştur[135].

1.3.Plateletten Zengin Plazma (PRP)

Plateletten zengin plazma; tam kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek konsantrasyonda platelet içeren plazma fraksiyonudur[136]. Standart plazmanın hücresel komponenti; %93 eritrosit, %6 platelet ve %1 lökositten meydana gelmektedir. PRP’de ise normal tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda platelet bulunmaktadır. Kandaki trombosit sayısı 150.000/μl ile 350.000 /μl arasında olup ortalama 200.000/μl dir. Kemik ve yumuşak dokuda iyileşmeyi artırıcı etkisi için 5 ml de 1.000.000 platelet/μl bulunması gerekmektedir. [137]

Plateletlerin Biyolojik Özellikleri

Plateletler, periferik kanda bulunan primer olarak hemostazda görev alan küçük ve çekirdeksiz pulcuklardır. Plateletlerin bir diğer önemli görevi de içerdikleri bir takım büyüme faktörleri ve sitokinler ile yara iyileşmesini başlatması ve düzenlemesidir. Plateletler iyileşmenin ilk günlerinde sayıca pik noktasına ulaşır. Hemostazda ve yara iyileşmesinde kritik rol oynarlar. Yara yerinde istirahat halinde diskoid şekilde bulunan plateletler, trombin ile aktive edilmektedirler ve şekil değiştirerek psödopod adı verilen uzantıları oluştururlar. Aktive olan plateletler α-granüllerinde bulunan pıhtılaşma ve büyüme faktörlerini ortama salarlar. Büyüme faktörleri; membran reseptörlerine bağlanarak çeşitli biyolojik yolları başlatan küçük peptidlerdir[138].

PRP ile amaçlanan vücudun tamir mekanizmalarını harekete geçirmektir. PRP’nin etkisi, hücrenin doğal rejenerasyon sürecinde rol oynayan bir dizi büyüme

faktörünün (PDGF, TGF- β , EGF, VEGF, IGF, bFGF) hücrel çoğalmayı, farklılaşmayı ve anjiogenezi uyarması prensibine dayanmaktadır. Ayrıca bu faktörler ekstrasellüler matriksin yenilenmesinde de rol oynamaktadır[8].Plateletlerin dens granülleri serotonin, adenozin, dopamin, kalsiyum, histamin, ADP, ATP ve katekolamin gibi biyoaktif faktörler içermektedir ve bu biyoaktif faktörler doku rejenerasyonunda rol oynamaktadır[139].

İn vitro yapılan bir çalışmada trombosit konsantrasyonu ile insan yetişkin adipoz türevi kök hücrelerin proliferasyonu, fibroblastların proliferasyonu, tip 1 kollajen üretimi, insan derisindeki fibroblastlardan matrix metalloproteinaz 1 ve 2 üretimi arasında doz yanıt ilişkisi olduğu gösterilmiştir[140].

PRP Hazırlanışı

PRP, otolog antikoagülan eklenmiş tam kanın santrifüje edilmesiyle elde edilmektedir. PRP hazırlamak için tam kan santrifüje edilmeden önce sitrat eklenir ve iyonize kalsiyum bağlanarak pıhtılaşma kaskadı inhibe edilir. Santrifüj edildikten sonra tam kan yer çekimine göre 3 katman olacak şekilde ayrılır.: (1) plazma (üst katman) (2) plateletler ve lökositler (“buffy coat” olarak adlandırılan orta katman) ve (3) eritrositler (en alt katman). PRP hazırlama teknikleri standardize edilmemiştir. FDA onayı olan farklı PRP hazırlama kitleri mevcuttur[141].PRP cihazlarının steril olmasına gerek yoktur. Pirojen içermemesi yeterlidir. PRP otolog olması nedeniyle uygulayan hekim ya da yardımcı personel neden olmadığı sürece bulaşıcı hastalık riski taşımamaktadır[137].

PRP Kullanım Alanları

- Kronik tendinopatiler ve entezitler
- Akut/kronik ligament yaralanmaları
- Akut/kronik kas yırtılmaları ve zorlanmaları
- Kıkırdak ve kemik hastalıkları (osteoartrit, osteokondritis dissekans, artroplasti operasyonları, meniskal patoloji, gecikmiş kırık iyileşmesi, intervertebral disk hastalığı, spinal füzyon)
- Cilt bakımı ve kırışıklık tedavisi
- Kronik yara ve yanık tedavisi
- Saç dökülmesi

PRP ve Kanser

Büyüme faktörleri hücrel çoğalmayı uyardığı için, bazı bilim adamları Prp nin kanserleri uyarabileceği konusunda endişe duymaktadır. Aslında hiçbir büyüme faktörü kansere neden olmaz. Tüm büyüme faktörleri hücre çekirdeğine değil de hücre zarına etki etmektedir. Büyüme faktörleri anormal bir gen ifadesini değil, normal bir gen ifadesini destekleyen sitoplazmik sinyal proteinini aktive etmektedirler. Büyüme faktörleri mutajen özellikte değildir. Özellikle PRP ve kanserle ilgili güvenlik durumuna baktığımızda PRP' nin daha fazla trombosit içermesi dışında herhangi bir normal yaradaoluşan kan pıhtısından baş bir şey olmamasıdır[137].

2.MATERYAL VE METOD

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Kasım 2019 ve Mart 2020 tarihleri arasında başvuran opere meme kanseri öyküsü olan, 30 – 55 yaş arasında, henüz menopozda olmayan, evli ve ilişki sırasında atrofik vajinit semptomları tarifleyen 42 hasta seçildi. Tüm kadınlar cinsel aktifti. Hastalar PRP ve vajinal nemlendirici jel tedavisi için 2 gruba ayrıldı. Vajinal nemlendirici jel olarak Ainara® kullanılmıştır. Ancak PRP uyguladığımız 1 kişi eş nedeni cinsel ilişkisi olmadığı için çalışmadan çıkartıldı. Vajinal nemlendirici jel grubundaki 2 kişi ise ilacı düzenli kullanmadığı için çalışmaya dahil edilmedi ve 39 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışma açık etiketli,randomize kontrollü, komperatif (öncesi/sonrası) ve prospektif niteliktedir.

Hastalara uygulanacak tedavi ve kontrol süreci hakkında ayrıntılı bilgi verilerek onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen ilk 20 hastaya PRP (Plateletten Zengin Plazma) tedavisi, kalan 19 hastaya ise Ainara®(Vajinal Nemlendirici Jel) tedavisi uygulanarak randomizasyon sağlanmıştır. Çalışma ilk etapta uygulama ve tedavi başlanması sonrası 1. ve 3. ay kontrolleri şeklinde planlanmış olup; Covid -19 pandemisi nedeniyle 1. ay kontrolleri yüz yüze yapılmış olup 3. ay kontrollerinde jinekolojik muayene dolayısıyla VHI yapılamamış olup sadece FSFI anketi telefon üzerinden hastalarla iletişime geçilerek doldurulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen PRP ve vajinal nemlendirici jel grubundaki hastalara ilk vizitlerinde jinekolojik muayeneleri yapıldı. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği-FSFI ve Vajinal Sağlık İndeksi (VHI) ile bütün hastalar değerlendirildi. 21 hastaya ilk vizitte PRP uygulanmıştır. PRP hazırlamak için CE belgeli RedKit® hematolojik konsantre sistemi 8 ml adlı ürün kullanılmıştır. Bu ürün hastadan venöz kan alıp plazma elde etmeye yaramaktadır. Poliklinik şartlarında hastanın kübital veninden kan alındıktan sonra 3000 rpm de 15 dk boyunca santrifüje edildi. Yine kit içinde bulunan 22 G luk lumbal ponksiyon iğnesiyle buffy coat tabakasını da içerecek şekilde 4 ml plazma enjektöre çekildi. Plazma vajen distal posterior duvarındaki 3 cm² alana intramukozal ve posteror forsete subkutan uygulandı. Uygulama 2 mm lik aralarla 0,1 mm plazma verilerek yapıldı. 26G x ½ lik insülin iğnesi kullanıldı. Uygulamadan önce enjeksiyon bölgesine lokal anestezik (Redekain Pomad ®) uygulandı.

Vajinal nemlendirici jel grubuna dahil olan 20 hastaya ise haftada iki defa düzenli olarak kutu içerisindeki aplikatör yardımıyla 1 gr nemlendirici jeli vajene uygulaması gerektiği anlatıldı.

Her iki grubunda 1. ay ve 3. ay anket sonuçları değerlendirildi. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI) skorundaki değişim kaydedildi. VHI ise sadece PRP grubunda ilk ve 1. ay vizitinde değerlendirilebildi. Covid -19 pandemisi nedeniyle çalışmamız planlarımız doğrultusunda gerçekleştirilememiştir. Çalışmayı hastaların sağlık durumlarını riske atmadan uzaktan iletişimle tamamlamış bulunmaktayız.

Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI)

Kadın Cinsel Fonksiyon Ölçeğinin geçerlik güvenirlik çalışması Rosen ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılmış olup; cronbach alfa katsayısı 0.82, test retest güvenirliği 0.79- 0.86 bulunmuştur[142]. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik analizi Öksüz ve Malhan (2005) tarafından yapılmıştır[143]. Türkçeye uyarlanan bu ölçeğin cronbach alfa katsayısı 0,95 retest güvenilirliği 0,75-0,95 olarak bulunmuştur[144]. Ankette bulunan 19 soru istek, uyarılma, kayganlaşma, orgazm, memnuniyet ve ağrı olmak üzere 6 alt birime ayrılmıştır [142, 144]. 1 ve 2. sorular 1-5 arası puanlanırken kalan sorular ise 0-5 arası puanlanmaktadır. Her alt birimin kendi katsayısı vardır. İstek grubunun katsayısı 0,6 uyarılma ve kayganlaşma grubunun 0,3 diğer 3 grubun ise 0,4' tür. Katsayılarla çarpıldıktan sonra en yüksek

puan 36 en düşük puan ise 2'dir. Yüksek skorlar normal cinsel fonksiyon göstergesidir [142]. Aygin ve Aslan tarafından da Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nin Türk kadınlarının cinsel işlev ölçümünde geçerli ve güvenli bir araç olduğu bildirilmiştir[145].

Vajinal Sağlık İndeksi (VHI)

Vajinal atrofi ayrıntılı bir şekilde değerlendirilirken epitel bütünlüğü, cilt elastikiyeti, turgor basıncı, rugalar, labial yağ içeriği, dispareni varlığı ve intraoitus genişliği değerlendirilmelidir [146]. Vajinal Sağlık İndeksi ile vajen sağlığı nicel olarak değerlendirilir. VHI parametreleri vajinal elastikiyet, sıvı hacmi, pH, epitel bütünlüğü ve nemdir. Bu parametrelere 1-5 arasında puan verilerek vajinal sağlık indeks skoru hesaplanır. En yüksek puan 25 en düşük puan ise 5'tir [147].

İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırma sonunda anket formu aracılığı ile elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma kullanıldı. Karşılaştırmalı analizlere geçmeden verilerin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılmayan bağımlı 2 gruptaki nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılan bağımlı 2 gruptaki nicel verilerin analizinde Paired T testi kullanıldı. 0-1-3. ay şeklinde tekrarlı ölçümlerle elde edilen verilerin analizinde ise Repeated Measure testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'ten daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi. Bağımsız iki grup Student's t test ile karşılaştırıldı. . İstatistiksel analizde p değeri 0,05'ten daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi

3.BULGULAR

Araştırmamıza 39 kişi katılmıştır (**Şekil 1**). Katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba PRP tedavisi uygulanmış, ikinci gruba ise vajinal nemlendirici jel tedavisi uygulanmıştır. PRP grubu 20 kişiden, vajinal nemlendirici jel grubu ise 19 kişiden oluşmaktadır.



Şekil 1. Çalışmaya Katılan Hastaların Grupları

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $46,79 \pm 4,80$ 'dir (**Tablo 1**). En küçük katılımcı 32, en büyük katılımcı ise 54 yaşındadır. PRP grubunun yaş ortalaması $47,40 \pm 4,67$ iken vajinal nemlendirici jel grubunun yaş ortalaması ise $46,16 \pm 4,98$ 'dir

PRP grubunda selektif östrojen reseptör modülatörü kullanan 15 hasta, aromataz inhibitörü kullanan 5 hasta, ilaç tedavisi almayan 2 hasta mevcuttur. 20 hastadan 2'si histerektomi ameliyatı geçirmiştir. Vajinal nemlendirici jel grubunda ise selektif östrojen reseptör modülatörü kullanan 13 hasta, aromataz inhibitörü kullanan 6 hasta mevcuttur. 19 hastadan 2'si histerektomi ameliyatı geçirmiştir. Her iki çalışma grubuna katılan hastaların klinik durumları birbirine benzerdir.

Tablo 1. Hastaların Yaş Bilgileri

	Ortalama	Standart Sapma	Min-Max
PRP	47,40	4,67	37-54
VAJİNAL NEMLENDİCİ JEL	46,16	4,98	32-52
TOTAL	46,79	4,80	32-54

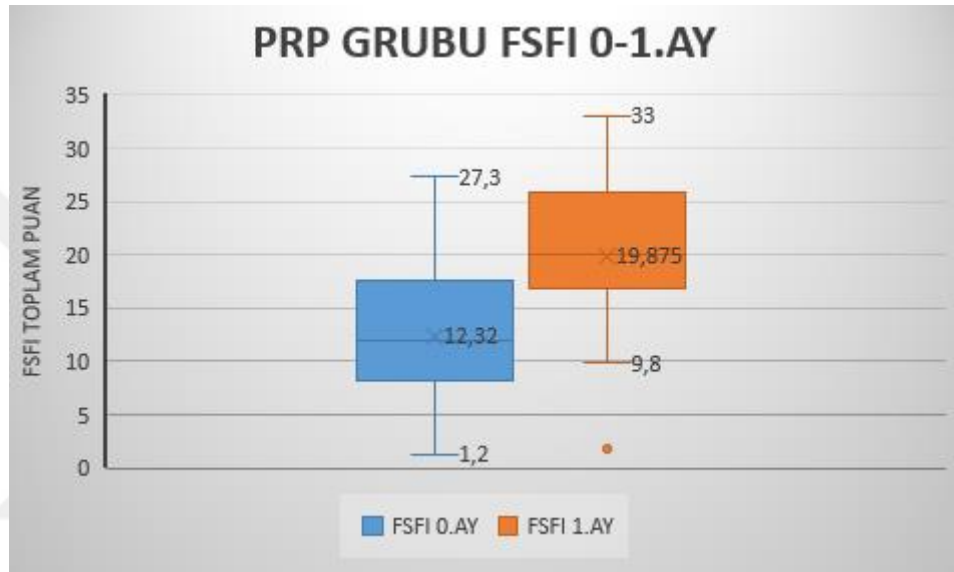
Çalışmaya katılan ve PRP uygulanan 20 hastanın cinsel işlevlerinin 0. ve 1. aydaki durumlarının karşılaştırılması **Tablo 2**'de görülmektedir. Tüm cinsel işlev alt birimlerinde ve toplam puanda 1.ay değerlerinin 0.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. "İstek" alt biriminde 0.ay ortalaması 1,80±0,75 iken 1.ay ortalaması 4,50±7,52'dir (**p=0,001**). "Uyarılma" alt biriminde 0.ay ortalaması 2,02±1,37 iken 1.ay ortalaması 2,87±1,29 olduğu tespit edilmiştir (**p=0,015**). "Lubrikasyon" alt biriminde 0.ay ortalaması 2,17±1,87 iken 1.ay ortalaması 3,61±1,78'dir (**p=0,005**). "Orgazm" alt biriminde 0.ay ortalaması 2,02±1,44 iken 1.ay ortalaması 3,12±1,74 tür (**p=0,005**). "Doyum" alt biriminde 0.ay ortalaması 2,50±1,63 iken 1.ay ortalaması 3,72±1,82 dir (**p=0,002**). Son olarak "Ağrı" alt biriminde 0.ay ortalaması 1,74±1,33 iken 1.ay ortalaması 3,72±1,85 hesaplanmıştır (**p=0,000**).

Tablo 2. PRP Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 0. ve 1. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Cinsel İşlevler	0. Ay		1. Ay		P value
	Ort	Ss	Ort	Ss	
İstek	1,80	0,75	4,50	7,52	0,001*
Uyarılma	2,02	1,37	2,87	1,29	0,015**
Lubrikasyon	2,17	1,87	3,61	1,78	0,005**
Orgazm	2,02	1,44	3,12	1,74	0,005**
Doyum	2,50	1,63	3,72	1,85	0,002**
Ağrı	1,74	1,33	3,72	1,85	0,000**
Toplam	12,32	7,17	19,87	8,47	0,000**

*Wilcoxon testi kullanılmıştır. ** Paired T testi kullanılmıştır. p < 0,05 ise anlamlıdır.

PRP uygulanan hastaların Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nden aldıkları toplam puanların 0. ve 1. Ay değerlerinin karşılaştırılması **Şekil 2**'de görülmektedir. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nden alınan toplam puan ortalamaları 0.ayda $12,32 \pm 7,17$ iken 1.ayda $19,87 \pm 8,47$ olduğu, 1.aydaki toplam puanın 0.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,000$).



Şekil 2. PRP Grubunun 0-1.Ay FSFI Değerlerinin Karşılaştırılması

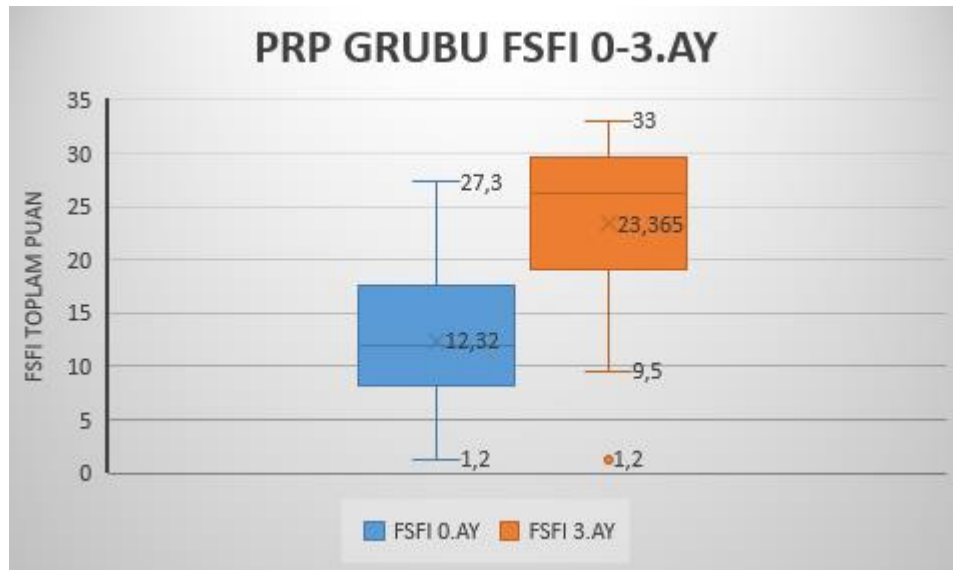
Çalışmamızdaki PRP uygulanan hastaların cinsel işlevlerinin 0.ve 3.aydaki değerlerinin analizi **Tablo 3**'te incelenmiştir. Tüm alt birimler ve ölçeğin toplam puanında 3.ay ortalama değerlerinin 0.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. “İstek” alt biriminin 0.ay ortalaması $1,80 \pm 0,75$ iken 3.ay ortalaması $3,09 \pm 1,29$ olduğu görülmüştür ($p=0,004$). “Uyarılma” alt biriminin 0.ay ortalaması $2,02 \pm 1,37$ iken 3.ay ortalaması $3,44 \pm 1,38$ olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$). “Lubrikasyon” alt biriminde 0.ay ortalaması $2,17 \pm 1,87$ iken 3.ay ortalaması $4,39 \pm 1,73$ ’dir ($p=0,000$). “Orgazm” alt biriminde 0.ay ortalaması $2,02 \pm 1,44$ iken 3.ay ortalaması $3,96 \pm 1,67$ tür ($p=0,000$). “Doyum” alt biriminde 0.ay ortalaması $2,50$ iken 3.ay ortalaması $4,23 \pm 1,67$ dir ($p=0,000$). Son olarak “Ağrı” alt biriminde 0.ay ortalaması $1,74 \pm 1,33$ iken 1.ay ortalaması $4,24 \pm 1,86$ hesaplanmıştır ($p=0,000$).

Tablo 3. PRP Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 0. ve 3. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Cinsel İşlevler	0. Ay		3. Ay		P value
	Ort	Ss	Ort	Ss	
İstek	1,80	0,75	3,09	1,29	0,004*
Uyarılma	2,02	1,37	3,44	1,38	0,001**
Lubrikasyon	2,17	1,87	4,39	1,73	0,000**
Orgazm	2,02	1,44	3,96	1,67	0,000**
Doyum	2,50	1,63	4,23	1,67	0,000**
Ağrı	1,74	1,33	4,24	1,86	0,000**
Toplam	12,32	7,17	23,36	8,70	0,000**

*Wilcoxon testi kullanılmıştır. ** Paired T testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ ise anlamlıdır.

PRP uygulanan hastaların Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nden aldıkları toplam puanların 0. ve 3. Ay değerlerinin karşılaştırılması **Şekil 3**'de görülmektedir Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nden alınan toplam puan ortalamaları ise 0.ayda $12,32 \pm 7,17$ iken 3.ayda $23,36 \pm 8,70$ olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$).



Şekil 3. PRP Grubunun 0-3.Ay FSFI Değerlerinin Karşılaştırılması

PRP uygulanan hastaların cinsel işlevlerinin 1.ve 3.ay değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te görülmektedir. Tüm alt birimler içerisinde sadece ‘‘Orgazm’’ alt biriminde 3. Ay değerlerinin 1.aya göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (**p=0,042**). Ölçeğin diğer alt birimlerinin ve toplam ölçek puanının 1.ay ve 3.ay değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 4. PRP Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 1. ve 3. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

<i>Cinsel İşlevler</i>	1. Ay		3. Ay		P value
	Ort	Ss	Ort	Ss	
İstek	4,50	7,52	3,09	1,29	0,416*
Uyarılma	2,87	1,29	3,44	1,38	0,114**
Lubrikasyon	3,61	1,78	4,39	1,73	0,127**
Orgazm	3,12	1,74	3,96	1,67	0,042**
Doyum	3,72	1,85	4,23	1,67	0,160**
Ağrı	3,72	1,85	4,24	1,86	0,116**
Toplam	19,87	8,47	23,36	8,70	0,118**

*Wilcoxon testi kullanılmıştır. ** Paired T testi kullanılmıştır. p < 0,05 ise anlamlıdır.

Çalışmamıza katılan hastalardan vajinal nemlendirici jel kullanan katılımcıların 0. ve 1.aydaki cinsel işlevlerinin analizi **Tablo 5**'te görülmektedir. Katılımcıların 1.aydaki cinsel işlevlerinin tüm alt birimler ve toplam cinsel işlev puanında 0.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (**p=0,000**).‘‘İstek’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $2,27\pm0,92$ iken 1.ay ortalaması $3,31\pm1,04$ 'dir (**p=0,000**).‘‘Uyarılma’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $2,64\pm1,13$ iken 1.ay ortalaması $3,36\pm1,28$ olduğu tespit edilmiştir (**p=0,002**).‘‘Lubrikasyon’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $3,07\pm1,29$ iken 1.ay ortalaması $4,37\pm1,19$ 'dir (**p=0,001**). ‘‘Orgazm’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $2,63\pm1,17$ iken 1.ay ortalaması $3,97\pm1,30$

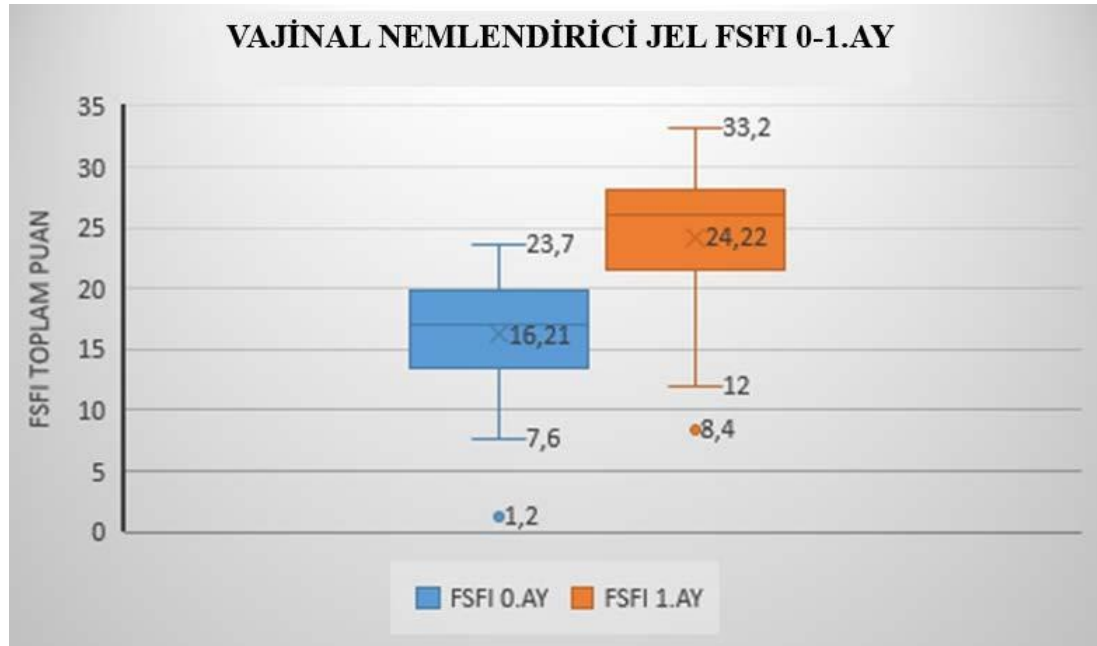
‘tür ($p=0,000$). ‘Doyum’ alt biriminde 0.ay ortalaması $3,36\pm1,39$ iken 1.ay ortalaması $4,48\pm1,12$ dir ($p=0,002$). Son olarak ‘Ağrı’ alt biriminde 0.ay ortalaması $2,21\pm1,06$ iken 1.ay ortalaması $4,40\pm1,56$ hesaplanmıştır ($p=0,000$). Kadın Cinsel İşlev Ölçeği’nden alınan toplam puan ortalamaları ise 0.ayda $16,21\pm5,58$ iken 1.ayda $24,22\pm6,43$ olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$).

Tablo 5. Vajinal Nemlendirici Jel Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 0. ve 1. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

Cinsel İşlevler	0. Ay		1. Ay		P value*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
İstek	2,27	0,92	3,31	1,04	0,000
Uyarılma	2,64	1,13	3,66	1,28	0,002
Lubrikasyon	3,07	1,29	4,37	1,19	0,001
Orgazm	2,63	1,17	3,97	1,30	0,000
Doyum	3,36	1,39	4,48	1,12	0,002
Ağrı	2,21	1,06	4,40	1,56	0,000

* Paired T testi kullanılmıştır. ** $p < 0,05$ ise anlamlıdır.

Vajinal nemlendirici jel uygulanan hastaların Kadın Cinsel İşlev Ölçeği’nden aldıkları toplam puanların 0. ve 1. Ay değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4’de görülmektedir



Şekil 4. Vajinal Nemlendirici Jel Grubunun 0-1.Ay FSFI Değerlerinin Karşılaştırılması

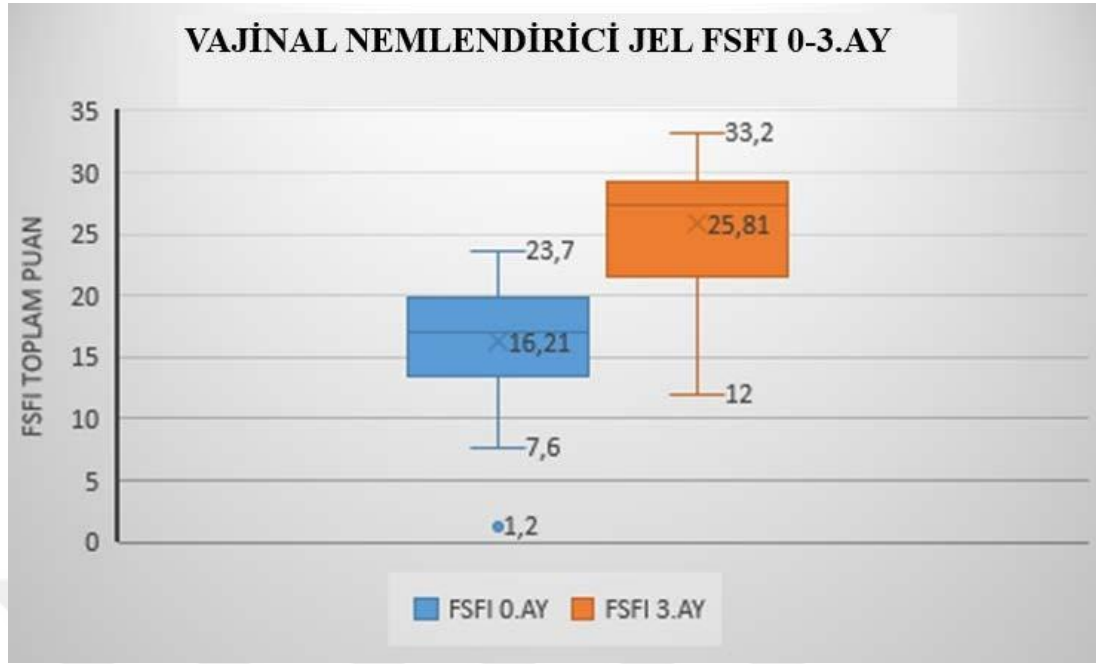
Çalışmamıza katılan hastalardan vajinal nemlendirici jel kullanan katılımcıların 0. ve 3.aydaki cinsel işlevlerinin analizi **Tablo 6**'te görülmektedir. Katılımcıların 3.aydaki cinsel işlev puan ortalamalarının 0.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (**p=0,000**).‘İstek’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $2,27\pm0,92$ iken 3.ay ortalaması $3,28\pm1,25$ 'dir (**p=0,002**).‘Uyarılma’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $2,64\pm1,13$ iken 3.ay ortalaması $3,96\pm1,21$ olduğu tespit edilmiştir (**p=0,002**).‘Lubrikasyon’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $3,07\pm1,29$ iken 3.ay ortalaması $4,83\pm1,05$ 'dir (**p=0,000**). ‘Orgazm’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $2,63\pm1,17$ iken 3.ay ortalaması $4,31\pm1,09$ tür (**p=0,000**).‘Doyum’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $3,36\pm1,39$ iken 3.ay ortalaması $4,69\pm0,74$ dir (**p=0,002**).Son olarak ‘Ağrı’’ alt biriminde 0.ay ortalaması $2,21\pm1,06$ iken 3.ay ortalaması $4,73\pm1,48$ hesaplanmıştır (**p=0,000**). Kadın Cinsel İşlev Ölçeği’nden alınan toplam puan ortalamaları ise 0.ayda $16,20\pm5,58$ iken 3.ayda $25,80\pm5,53$ olduğu tespit edilmiştir (**p=0,000**).

Tablo 6. Vajinal Nemlendirici Jel Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 0. ve 3. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

<i>Cinsel İşlevler</i>	0. Ay		3. Ay		P value*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
İstek	2,27	0,92	3,28	1,25	0,002
Uyarılma	2,64	1,13	3,96	1,21	0,002
Lubrikasyon	3,07	1,29	4,83	1,05	0,000
Orgazm	2,63	1,17	4,31	1,09	0,000
Doyum	3,36	1,39	4,69	0,74	0,002
Ağrı	2,21	1,06	4,73	1,48	0,000

* Paired T testi kullanılmıştır. p < 0,05 ise anlamlıdır.

Vajinal nemlendirici jel uygulanan hastaların Kadın Cinsel İşlev Ölçeği’nden aldıkları toplam puanların 0. ve 3. Ay değerlerinin karşılaştırılması **Şekil 5**'de görülmektedir.



Şekil 5. Vajinal Nemlendirici Jel Grubunun 0-3. Ay FSFI Değerlerinin Karşılaştırılması

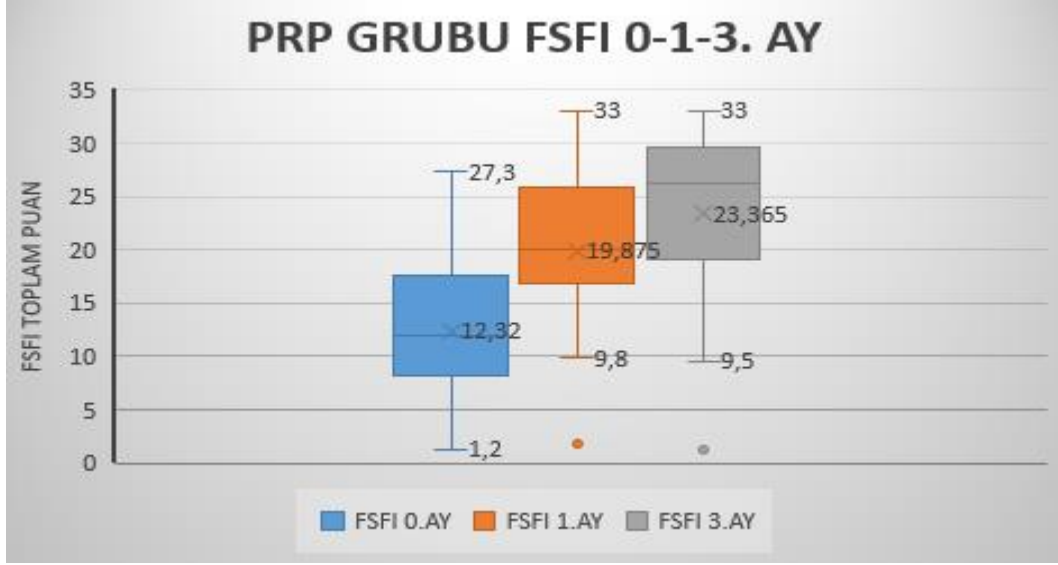
Vajinal nemlendirici jel grubunun cinsel işlevsellik değerlerinin 1. Ay ve 3. Ay verileri **Tablo 7**'de görülmektedir. Cinsel işlevsellik değerlerinin 1. Ay ve 3. Ay açısından anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir.

Tablo 7. Vajinal Nemlendirici Jel Uygulanan Hastaların Cinsel İşlevlerinin 1. ve 3. Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılmalı Analizi

<i>Cinsel İşlevler</i>	1. Ay		3. Ay		P value*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
İstek	3,31	1,04	3,28	1,25	0,853
Uyarılma	3,66	1,28	3,96	1,21	0,171
Lubrikasyon	4,37	1,19	4,83	1,05	0,112
Orgazm	3,97	1,30	4,31	1,09	0,180
Doyum	4,48	1,12	4,69	0,74	0,395
Ağrı	4,40	1,56	4,73	1,48	0,130

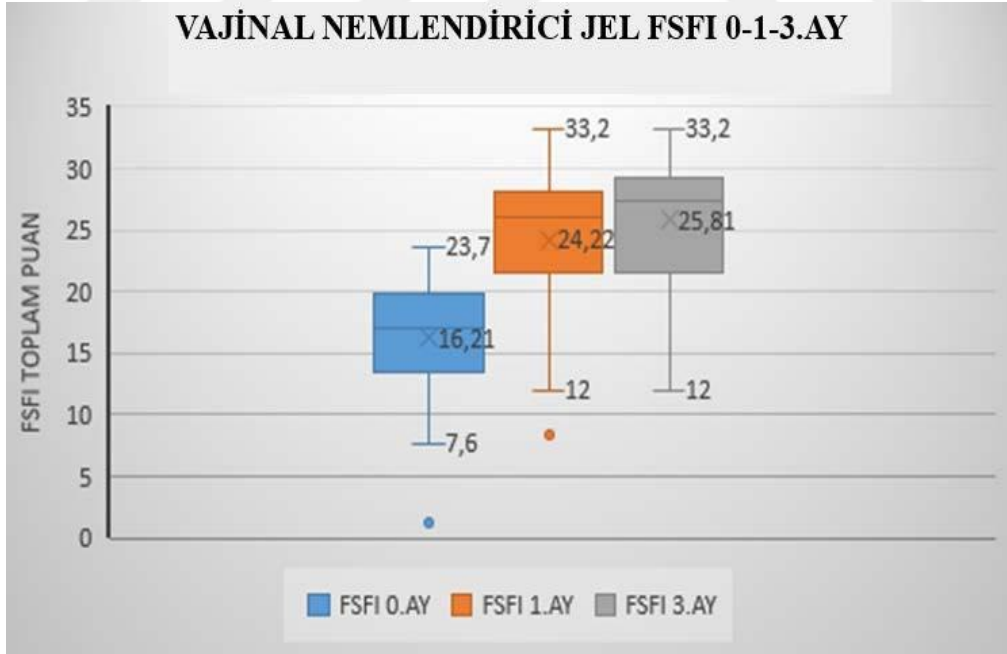
* Paired T testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ ise anlamlıdır.

PRP grubundaki hastaların FSFI toplam puanlarının 0., 1. ve 3. aylar açısından değerlendirilmesi **Şekil 6**'da görülmektedir. FSFI toplam puanlarının 1.ve 3.aylarda 0.aya göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği ancak 1.ay ile 3.ay arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 6. PRP Grubunun FSFI Toplam Puanlarının Aylara Göre Değişimi

Vajinal nemlendirici jel grubundaki hastaların cinsel işlevsellik puanlarının 0., 1. ve 3. aylar arasındaki değişimi **Şekil 7**'de görülmektedir. PRP grubuna benzer bir şekilde 1.ve 3.aylardaki puanların 0.aya göre anlamlı düzeyde arttığı ancak 1.ve 3.ay arasındaki değişimde anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 7. Vajinal Nemlendirici Jel Grubunun FSFI Toplam Puanlarının Aylara Göre Değişimi

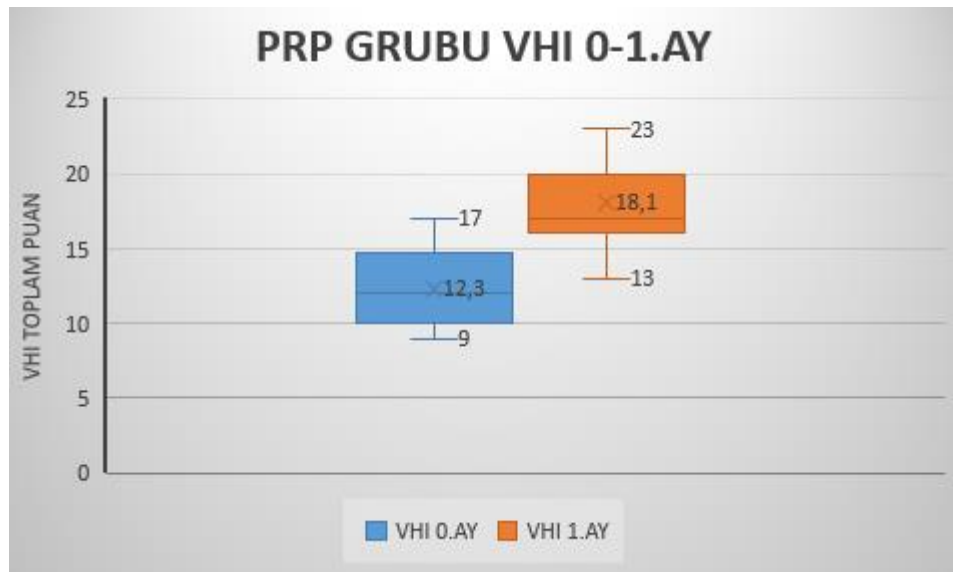
PRP grubu hastalara yapılan VHI Ölçeği'nin 0.ve 1.ay puanların karşılaştırılması **Tablo 8**'da gözlenmektedir. VHI'nin tüm alt birimlerinde 1.ay değerlerinin 0.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 8. PRP Grubu Hastaların 0-1. Ay VHI Puanlarının Karşılaştırılması

<i>Cinsel İşlevler</i>	0. Ay		1. Ay		P value*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Elastikiyet	2,40	0,50	3,30	0,65	0,000
Akıntı Hacmi	2,50	0,60	3,50	0,68	0,000
Ph	2,10	0,55	3,80	0,76	0,000
Epitel Bütünlüğü	2,75	0,85	4,00	0,64	0,000
Nem	2,55	0,75	3,60	0,68	0,000

*Wilcoxon Testi Kullanılmıştır. $p < 0,05$ ise anlamlıdır.

PRP grubu hastaların VHI Ölçeği'nden aldıkları toplam puanın 0 ve 1. Ay değerlerinin karşılaştırılması **Şekil 8**'da görülmektedir. Ölçeğe göre 0.ay ortalaması $12,3 \pm 2,57$ iken, 1.ay ortalaması $18,1 \pm 2,84$ olduğu 1.ay değerlerinin 0.aya göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$).



Şekil 8. PRP Grubunun 0-1.Ay VHI Değerlerinin Karşılaştırılması

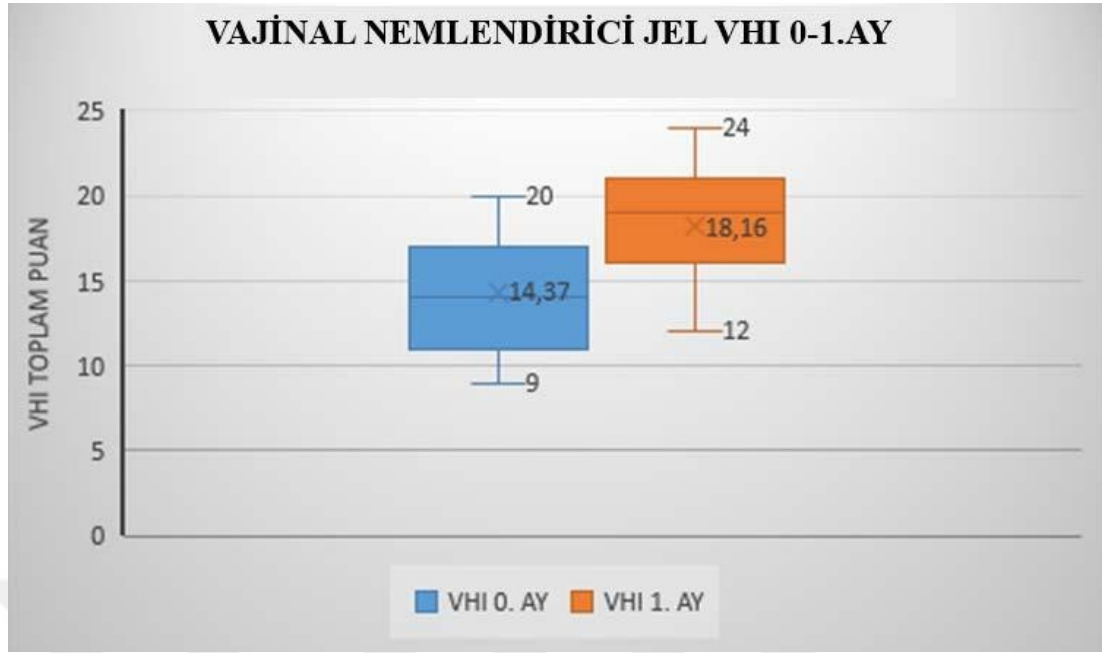
Vajinal nemlendirici jel grubunda yer alan hastaların cinsel işlevlerinin 0 ve 1. Aydaki değişimleri **Tablo 9**'da görülmektedir. Elastikiyet ortalamasının 0.ayda $2,78 \pm 0,63$ iken 1.ayda $3,21 \pm 0,71$ olduğu ve anlamlı bir şekilde 1.ay elastikiyet düzeyinin 0.aya göre daha fazla olduğu tespit edildi ($p=0,007$). Benzer şekilde tüm cinsel işlevlerde 1.ay ortalama puanlarının 0.aya göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,005$).

Tablo 9. Vajinal Nemlendirici Jel Grubu Hastaların 0-1. Ay VHI Puanlarının Karşılaştırılması

<i>Cinsel İşlevler</i>	0. Ay		1. Ay		P value*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Elastikiyet	2,78	0,63	3,21	0,71	0,007
Akıntı Hacmi	2,84	0,89	3,47	0,77	0,001
Ph	2,57	0,96	3,78	0,71	0,000
Epitel Bütünlüğü	3,05	0,91	3,84	0,60	0,000
Nem	2,73	0,93	3,68	0,88	0,000

*Wilcoxon Testi Kullanılmıştır. $p < 0,05$ ise anlamlıdır.

Araştırmamıza katılan Vajinal nemlendirici jel grubu hastalarının VHI toplam puanlarının 0.ay ve 1.ay değerlerinin karşılaştırılması **Şekil 9**'da görülmektedir. Hastaların 0.ay VHI ortalaması $14,37 \pm 3,75$ iken 1.ay ortalaması ise $18,16 \pm 3,05$ olduğu ve aralarında anlamlı düzeyde farklılık olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 9. Vajinal Nemlendirici Jel Grubu hastalarının VHI toplam puanlarının 0.ay ve 1.ay değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların FSFI ev VHI değerlerinin aylar içindeki değişiminin her iki grup açısından karşılaştırılması **Tablo 10**'da görülmektedir. Vajinal nemlendirici jel grubunda tüm ölçümlerden elde edilen değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak yapılan analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 10. FSFI ve VHI Değerlerindeki Aylara Göre Değişimin PRP ve Vajinal Nemlendirici Jel Grupları Açısından Karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	PRP		VAJİNAL NEMLENDİRİCİ JEL		P value*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
FSFI 0. AY	12,32	7,17	16,20	5,58	0,061
FSFI 1. AY	19,87	8,47	24,21	6,43	0,054
FSFI 3. AY	23,36	8,70	25,80	5,53	0,667
VHI 0. AY	12,30	2,57	14,36	3,75	0,089
VHI 1. AY	18,10	2,84	18,15	3,05	0,771

*İndependent samples t testi (Student's t-test) kullanılmıştır. $p < 0,05$ ise anlamlıdır.

PRP grubunda FSFI 0.ay ortalama puanı $12,32 \pm 7,17$ iken, vajinal nemlendirici jel grubunda ise $16,20 \pm 5,58$ bulunmuştur. P değeri 0,061 olması nedeniyle fark anlamlı değildir. FSFI 1.ay sonuçlarına baktığımızda PRP grubunda $19,87 \pm 8,47$ iken vajinal nemlendirici jel grubunda ise $24,21 \pm 6,43$ 'tür. P değeri 0,054 saptanmış olup fark anlamlı bulunmamıştır. FSFI 3.ay skorlarında ise PRP grubunda $23,36 \pm 8,7$,vajinal nemlendirici jel grubunda ise 25,80'dir. P değeri 0,667 olup anlamlı fark bulunmamaktadır. İki grubun da başlangıç FSFI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay skorları iki grup içinde artış göstermiştir. PRP ve vajinal nemlendirici jel grubunun 1.ay ve 3.ay skorları Student's t test ile karşılaştırıldığında iki gruptan biri diğerine üstün bulunmamıştır.

VHI indeks değerlendirmesinde ise iki grubun 0. ay karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktur. Ayrıca tedavi sonrası 1. ayda PRP grubunda VHI skoru $18,10 \pm 2,84$ olup, vajinal nemlendirici grubunda ise $18,15 \pm 3,05$ 'tir. P değeri 0,771 dir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İki grubun da VHI skorları anlamlı düzeyde artmış olup, artış sonrası skorları istatistiksel olarak birbirlerinden üstün bulunmamıştır.

Bağımsız iki grubun değişkenlerinin karşılaştırılmasında Student's t-test kullanılmıştır. Karşılaştırmada FSFI (0.1.3.ay) ve VHI (0.1ay) değişkenlerinde herhangi bir grup üstün bulunmamıştır.

Her iki grup için de ilaçların vajen üzerine yaptığı etkiyi sitolojik olarak ifade edebilmek için hastalardan vajinal sürüntü örnekleri alınmış olmakla birlikte çalışmanın bu kısmı Covid-19 pandemisi nedeniyle tamamlanamamıştır.

4.TARTIŞMA

Sağlıklı bir cinsel yaşam, hayat kalitesini belirleyen önemli parametrelerden biridir. Kişilerin cinsel hayatı geçirdiği önemli bir hastalık sonucu olumsuz etkilenebilir. Bu kronik hastalıklardan birisi de kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanseridir. Meme kanseri olan kadınların idame tedavisinde kullanılan ilaçlar (tamoksifen, aromataz inhibitörleri vb.) anti östrojenik etkileri nedeniyle vajinal atrofiye yol açmakta ya da var olan atrofiyi ileri boyuta taşımaktadır. Meme kanseri olan kadınların %50-%70'inde genitoüriner sendrom (GSM) semptomları vardır[147]. Meme kanseri öyküsü olan kadınlarda, GSM'nin nasıl tedavi edileceğine dair karar, reseptör durumu, genetik özellikler, hastalığın kapsamı, tanıdan bu yana geçen zaman aralığı ve önceki tedavilere yanıt gibi birçok faktöre bağlıdır.

Postmenopozal kadınlarda altın standart tedavi hormon replasmanıdır (HT)[7]. Ancak östrojen tedavisinin artmış tromboemboli ve inme riski vardır[148]. Hormon duyarlı meme kanseri olan hastalarda, meme kanseri hücrelerini uyarma ihtimali nedeniyle hormon tedavisi kontrendikedir. Hormon duyarlı olmayan meme kanserli hastalarda ise birçok klinisyen HT kullanmayı tercih etmemektedir.

GSM semptomları olan meme kanserli kadında birinci basamak ve temel tedavi vajinal nemlendirici jeller ve kayganlaştırıcılarıdır[149]. Cinsel aktiviteden bağımsız düzenli kullanıldığında doku bütünlüğünü, elastikiyetini ve esnekliğini korumaktadırlar[150]. Lokal östrojenlerin meme kanserli hastalarda kullanılması tartışmalıdır ve östrojenin FDA onaylı reçete bilgilerinde, kontrendikasyon olarak hastanın meme kanseri öyküsü olması belirtilmektedir[151]. Biz de meme kanserli hasta gruplarımızda en güvenli kategori olan hormonal olmayan tedavilerden PRP ve vajinal nemlendirici jeller arasındaki etkinlik farkını inceledik.

Ayrıca E.D Cook ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların cinsel konulardaki problemlerini ifade etmede çekimser davrandığı, klinisyenlerin de cinsel öyküyü rahatlıkla göz ardı edebilmeleri nedeniyle meme kanseri tanısı sonrası uzun bir yaşam süresi olan hasta grubunda GSM kavramına dikkat çekmeyi ve hormonal olmayan birinci müdahalelerle hastanın cinsel hayat kalitesinin dolayısıyla yaşam kalitesinin artmasını sağlayabileceğimizi göstermeyi de amaçladık[152].

Her iki çalışma grubunda tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay sonunda tedavi öncesine göre Kadın Cinsel İşlev Ölçeği- FSFI (istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum ve ağrı) skorlarında anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Ayrıca her iki çalışma grubunda tedavi öncesine göre VHI skorlarında da anlamlı ölçüde artış saptanmıştır. Birbirleri ile karşılaştırıldığında vajinal nemlendirici jel grubunda tüm ölçümlerden elde edilen değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak yapılan analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

PRP grubundaki 20 hastada hiçbir yan etki gözlenmemiştir. FSFI genel anket puanları 0.ayda $12,32 \pm 7,17$ iken 1.ayda $19,87 \pm 8,47$ ve 3.ayda $23,36 \pm 8,70$ 'dir. FSFI ayrı alt birimleriyle değerlendirildiğinde hastaların istek düzeyi, uyarılma düzeyi, kayganlaşma miktarı, orgazm olma oranları, ilişki doyumları anlamlı düzeyde artmış olup, yine ilişki sırasında hissettikleri ağrı anlamlı ölçüde azalmıştır. PRP grubunun jinekolojik muayene ile yapılan VHI değerlendirmesinde ise 0.ay ortalaması $12,3 \pm 2,57$ iken, 1.ay ortalaması $18,1 \pm 2,842$ 'dir. Vajen sağlığı parametrelerinde akıntı volümü, epitel bütünlüğü ve vajinal nem oranı artmış olup vajinal pH azalmıştır. Bizim çalışmamız hormonal tedavinin kontrendike olduğu ya da hastanın hormonal tedaviyi kabul etmediği durumlarda PRP uygulamasının genitoüriner sendromun tedavisinde iyi bir alternatif olabileceğini vajinal nemlendirici jeller kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Vajinal nemlendirici jel grubumuzda ise 19 hasta değerlendirilmiş olup FSFI 0.ay puanı $16,20 \pm 5,58$ iken, 1.ay $24,21 \pm 6,42$ ve 3.ayda ise $25,80 \pm 5,53$ 'tür. FSFI skorlarında yükselme istatistiksel olarak anlamlıdır. VHI başlangıç skoru $14,36 \pm 3,75$ iken, tedavi sonrası 1.ay skoru $18,15 \pm 3,05$ 'tir. Vajinal nemlendirici jel grubundaki hastaların FSFI 1.ve 3. ay puanları PRP grubuna göre daha yüksektir. VHI skorları da aynı şekilde 1. Ay daha yüksek bulunmuştur. Ama istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu durumda hastaların vajinal nemlendirici jel ve PRP tedavisinden gördüğü yarar benzerdir. PRP tedavisinin invaziv bir işlem olması göz önünde bulundurulmalıdır ancak vajinal nemlendirici jel gibi sürekli uygulama gerektirmez.

PRP ve vajinal nemlendirici jel tedavisinde hormon içermemeleri ve lokal etkili olmaları nedeniyle östrojenin aksine vajinal kanama, pelvik ağrı, memede hassasiyet gibi sistemik yan etkiler görülmez. PRP tedavisinde, otolog elde edilmesi

nedeniyle alerjik reaksiyon oluşmaz. Vajinal nemlendiriciler kadar etkilidir. Ayrıca hormonal ilaçların kullanımına karşı anksiyetesi olan meme kanseri ve endometrial kanser öyküsü olan kadınlarda da GSM tedavisi için uygun olabilir.

Ayrıca FDA onaylı Replens® ile yapılan iki çalışmada vajinal nemlendirici, vajinal östrojen tedavisi ile karşılaştırıldığında vajinal kuruluğun eşdeğer subjektif iyileştiği görülmüştür[44, 45]

Suckling ve arkadaşları tarafından yapılan toplamda 4162 postmenapozalkadının dahil olduğu bir çalışmada GSM semptomlarının tedavisinde östrojenin lokal formlarının eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak tablet formu ile karşılaştırıldığında vajinal krem formunun uterin kanama, meme ağrısı ve perineal ağrı gibi yan etkilere yol açabileceği tespit edilmiştir[41]. Manonai ve arkadaşlarının postmenapozal ürogenital semptomları olan 53 hastayla yaptığı bir çalışmada ise hastalar, 25µg 17 beta estradiol vajinal tablet ve 0,625 mcg vajinal östrojen krem kullanmışlardır. Hastaların 2'si ilacın içeriğinin hormon olması nedeniyle, 1'i de vajinal kanama nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Ayrıca 2 hasta da pelvik ağrı nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.[153]

Sinumeric ve arkadaşlarının ürogenital şikayetleri olan ve en az 6 aydır herhangi bir östrojen tedavisi almamış postmenopozal 1567 kadın ile yaptıkları bir çalışmada hastalar 25µg lık 17β estradiol vajinal tablet kullanmıştır. 11 hasta olumlu etki olmaması, 10 hasta yan etkiler nedeniyle, 19 hasta da kanser korkusu nedeniyle çalışmayı terk etmişlerdir[91].

Seok Hean Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 67 yaşında östrojen tedavisinden yarar görmeyen vulvar atrofi olan bir hastanın labium majorlarına ve labium minör üzerindeki liken sklerozlu alanlara otolog yağ ve PRP enjekte edilmiştir. PRP liken sklerozlu alanların remisyonda ve labium majör restorasyonunda etkili bulunmuştur.[154] PRP'nin vajinal atrofinin yanında vulvar atrofi ve liken skleroz tedavisinde de başarılı olduğuna dair başka yayınlar da mevcuttur.[155]. PRP sadece vajinaya değil, vulvar atrofi için labium majuslara, epizyotomi skar hattına ve liken sklerozlu alanlara uygulanabilmektedir.

Genitoüriner sendromda PRP tedavisi ile ilgili dünyada çok az sayıda çalışma mevcuttur. Barbara Hersant ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada

Postmenopozal meme kanseri öyküsü olan 20 kadının vajen mukozasına PRP ve HA (hyaluronik asit) enjekte edilerek, hastalar 1.3. ve 6. ayda FSFI ve VHI indeksleri ile değerlendirilmiştir. FSFI anket puanlarında, VHI skorlarında anlamlı düzeyde artış saptanmıştır[8] Bu çalışmada doku rejenerasyonu etkisi bilinen HA, PRP ile kombine kullanılmıştır. Hyaluronik asit, VVA tedavisinde kullanılan ve yararı kanıtlanmış bir moleküldür[156, 157] PRP' nin tedavi edici özelliği bu çalışmada netlik kazanmamıştır. Biz çalışmamızda PRP'yi tek başına uygulayarak FSFI ve VHI skorlarında anlamlı yükselme saptamış olup PRP'nin yararını kanıtlar nitelikte sonuçlar elde ettik.

Meme kanserli hastalarda GSM tedavisinde değerlendirilmesi gereken tedavilerden biri de bir SERM olan ospemifendir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ospemifenin duktal karsinomlu hayvanlarda meme hücresi proliferasyonunu azalttığı bulunmuştur[106]. Buna rağmen, Endokrin Derneği Klinik Uygulama Kılavuzu henüz meme kanseri öyküsü olan kadınlarda kullanım için ospemifeni önermemektedir[158].

Meme kanseri öyküsü olan hastalarda hormonal olmayan tedavi yöntemlerinden lazer tedavisini değerlendirdiğimizde, lazer tedavisi pahalı ve kolay ulaşılabilir bir yöntem değildir. Ayrıca vajinal fibrozis ve darlığa sebep olması nedeniyle tehlike arz eder. Güncel metaanalizlerde atrofi tedavisinde yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir. Lazer tedavisinin güvenilirliğini kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır[159]. Vajinal nemlendirici jel ve PRP tedavileri çalışmamızda gösterildiği gibi etkinlik ve yan etki açısından lazer tedavisinden daha uygun bir yaklaşım olabilir.

Mitchell ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada, atrofik vajinit semptomu olan postmenapozal 302 kadından oluşan bir çalışmada 3 farklı tedavi uygulanmıştır. Bu tedavi rejimleri östradiol tablet (10 mcg) ve plasebo jel / vajinal nemlendirici jel ve plasebo tablet / plasebo tablet ve plasebo jel dir. Gruplar arasında çoğu rahatsız edici semptomun şiddetinin azalması açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bulunan tek önemli fark Vajinal Semptom İndeksi skorlarındaydı. Çift plaseboyla kıyaslandığında vajinal nemlendirici jeller penetrasyon sırasında

ağrıyı azaltmada daha etkili bulunmuştur. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği skorlarındaki yükselme 3 grup arasında benzer bulunmuştur[43].

Jinekolojik kanserli 175 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, vajinal nemlendiriciler, yağlayıcılar, pelvik taban egzersizleri, vajinal dilatör tedavisi ve kanser bakımından sonra psikoseksüel eğitim alan hastalar, cinsel işlev, cinsel aktivite, vajinal ve vulvar değerlendirme skorlarında önemli gelişmeler göstermiştir[160]. Vajinal nemlendiriciler hafif ile orta dereceli vajinal kuruluğu olan özellikle östrojene karşı kesin kontrendikasyonu bulunan ya da östrojen tercih etmeyen hastalarda cinsel ilişki sırasında rahatsızlık hissi ve ağrıyı hafifletmede oldukça etkilidir[161].

Bizim çalışmamızda benzer olarak her iki çalışma grubunda da tedavi sonrası öncesine göre şikayetleri azalmıştır. FSFI ayrı alt birimleri ile değerlendirildiğinde hastaların istek düzeyi, uyarılma düzeyi, kayganlaşma miktarı, orgazm olma oranları, ilişki doyumları anlamlı düzeyde artmış olup, ilişki sırasında hissettikleri ağrı anlamlı ölçüde azalmıştır. Ancak PRP ile karşılaştırıldığında vajinal nemlendirici jel grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da tüm ölçümlerden elde edilen değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür. Vajinal nemlendirici jeller hormonal olmayan tedavi seçenekleri içerisinde ön planda düşünülmelidir.

Çalışmamızda birinci basamak yaklaşım olan vajinal nemlendirici jel tedavisinin başarısı FSFI ve VHI skor artışlarına gösterilmiş olup, PRP' nin de rutin vajinal tedavide kullanılan vajinal nemlendirici jeller kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda her iki tedavi yaklaşımından birinin genitoüriner sendrom GSM semptomlarını düzeltmede üstün olmadığı iki grupta FSFI ve VHI skorlarının artışının istatistiksel olarak benzerdir. PRP'nin sürekli kullanım gerektirmemesi avantaj gibi gözükse de sonuçta invaziv bir işlemdir. Bu çalışmada total FSFI ve VHI skorlarının yüksek olması, invaziv olmayan bir yöntem olması ve kolay ulaşılabilir bir tedavi yöntemi olması nedeniyle vajinal nemlendirici jellerin daha avantajlı olduğu sonucuna vardık. PRP'nin etkinliğinin ve diğer tedavilere üstünlüğünün kanıtlanması için daha geniş çapta araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.SONUÇ

Meme kanseri öyküsü olan kadınlarda GSM tedavi seçenekleri sınırlıdır. Özellikle meme kanserinin reproduktif dönemde görülmesi cinsel hayatı olumsuz etkilemektedir. Bu kadın kohortunda yeterli çalışma olmaması nedeniyle bütün hormonal tedaviler kontrendikedir. Hormonal olmayan tedaviler meme kanseri öyküsü olan hastalarda GSM tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmelidir[162].PRP ve vajinal nemlendirici jel tedavileri hastaların cinsel hayatındaki birçok parametreyi olumlu yönde değiştirmiştir. Her iki tedavi yönteminin hastaların cinsel yaşamı ve vajen sağlığı üzerine olan olumlu etkisi istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Biz çalışmamızda vajinal nemlendirici jellerin noninvaziv olmaları, FSFI ve VHI skorlarının PRP'ye göre daha yüksek olması nedeniyle avantajlı bulduk. Ek olarak PRP tedavisinin de GSM semptomlarını gidermede umut verici bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna vardık.

ÖZET

MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA ATROFİK VAJİNİT TEDAVİSİNDE PLATELETEN ZENGİN PLAZMA VE VAJİNAL NEMLENDİRİCİ JEL UYGULAMALARININ TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bizim bu çalışmadaki amacımız sistemik ya da lokal hormon tedavisini kabul etmeyen GSM semptomu olan meme kanserli hastalarda PRP tedavisi ve vajinal nemlendirici jel tedavisinin Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI) , Vajinal Sağlık İndeksi (VHI) üzerine etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Kasım 2019 ve Mart 2020 tarihleri arasında başvuran opere meme kanseri öyküsü olan, 30 – 55 yaş arasında, evli ve ilişki sırasında GSM semptomları tarifleyen 42 hasta dahil edildi. Hastalar PRP ve vajinal nemlendirici jel tedavisi için eşit 2 gruba ayrıldı. Hastalar tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda Kadın Cinsel İşlev Ölçeği - FSFI ve Vajinal Sağlık İndeksi – VHI ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 39 hasta değerlendirilmiştir. 20 hastada hiçbir yan etki gözlenmemiştir. FSFI genel anket puanları 0.ayda $12,32 \pm 7,17$ iken 1.ayda $19,87 \pm 8,47$ ve 3.ayda $23,36 \pm 8,70$ 'dir. FSFI ayrı alt birimleriyle değerlendirildiğinde hastaların istek düzeyi, uyarılma düzeyi, kayganlaşma miktarı, orgazm olma oranları, ilişki doyumları anlamlı düzeyde artmış olup, ilişki sırasında hissettikleri ağrı anlamlı ölçüde azalmıştır. VHI Jinekolojik muayene ile yapılan VHI değerlendirmesinde ise göre 0.ay ortalaması $12,3 \pm 2,57$ iken, 1.ay ortalaması $18,1 \pm 2,842$ 'dir. Vajen sağlığı yani akıntı volumü, epitel bütünlüğü, vajinal nem artmış olup vajinal pH azalmıştır. 19 hastada hiçbir yan etki gözlenmemiştir. FSFI genel anket puanları 0.ayda $16,21 \pm 5,58$ iken 1.ayda $24,22 \pm 6,43$ ve 3.ayda $25,80 \pm 5,53$ 'dir. FSFI ayrı alt birimleriyle değerlendirildiğinde hastaların istek düzeyi, uyarılma düzeyi, kayganlaşma miktarı, orgazm olma oranları, ilişki doyumları anlamlı düzeyde artmış olup, ilişki sırasında hissettikleri ağrı anlamlı ölçüde azalmıştır.

Sonuç: Genitoüriner sendromu olan kadınlarda birinci basamak tedavi olan vajinal nemlendirici jellerin yararı gösterilmiştir. Her iki tedavi yönteminin hastaların cinsel yaşamı ve vajen sağlığı üzerine olan olumlu etkisi istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. PRP'nin sürekli kullanım gerektirmemesi avantaj gibi gözükse de sonuçta invaziv bir işlemdir. Bu çalışmada total skorların yüksek olması ve invaziv olmayan bir yöntem olması kolay ulaşılabilir olması nedeniyle vajinal nemlendirici daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Genitoüriner Sendrom, Plateletten Zengin Plazma, Vajinal Nemlendirici Jel

ABSTRACT

COMPARISON OF THE TREATMENT ACTIVITIES OF PLATELET-RICH PLASMA AND VAGINAL MOISTURIZING GEL APPLICATIONS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER DIAGNOSIS.

Aim: Our aim in this study is to examine the effect of PRP treatment and vaginal moisturizing gel treatment on the Female Sexual Function Scale (FSFI), Vaginal Health Index (VHI) in breast cancer patients with GSM who do not accept systemic or local hormone therapy.

Material and methods: 42 patients who applied to Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between November 2019 and March 2020 were included in the study. The patients were between 30-55 years of age with a history of breast cancer and described pain during intercourse. The patients were divided into two equal groups for PRP and vaginal moisturizing gel treatment. Patients were evaluated with the Female Sexual Function Scale - FSFI and Vaginal Health Index - VHI in the 1st and 3rd months after treatment.

Findings: In our study, a total of 39 patients were evaluated. No side effects were observed in 20 patients. FSFI general survey scores are 12.32 ± 7.17 in the first month, 19.87 ± 8.47 in the first and 23.36 ± 8.70 in the third. When FSFI is evaluated with separate subunits, the patients' level of desire, level of arousal, the amount of slippage, the rate of orgasm, their satisfaction with the relationship increased significantly, and the pain they felt during the relationship decreased significantly. According to the VHI evaluation performed by VHI Gynecological examination, the average of the month is 12.3 ± 2.57 and the average of the first month is 18.1 ± 2.842 . No side effects were observed in 19 patients. FSFI general survey scores are 16.21 ± 5.58 in the 0th month and 24.22 ± 6.43 in the 1st and 25.80 ± 5.53 in the 3rd. When FSFI is evaluated with its separate subunits, patients' level of desire, arousal, amount of slippage, orgasm rates, relationship satisfaction increased significantly, and the pain they felt during the relationship decreased significantly.

Conclusion: The benefit of primary care vaginal moisturizing gels has been demonstrated in women with severe genitourinary symptoms. The positive effect of both treatment methods on patients' sexual life and vagina health was statistically similar. Although it does seem like an advantage that PRP does not require continuous use, it is an invasive procedure after all. In this study, it was concluded that the vaginal moisturizer is more advantageous because the total scores are high and it is an easily accessible non-invasive method.

Keywords: Breast Cancer, Genitourinary Syndrome, Platelet Rich Plasma, Vaginal Moisturizing Gel



KAYNAKLAR

1. Portman, D.J., M.L. Gass, and V.A.T.C.C. Panel, *Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society*. Climacteric, 2014. **17**(5): p. 557-563.
2. Mac Bride, M.B., D.J. Rhodes, and L.T. Shuster. *Vulvovaginal atrophy*. in Mayo Clinic Proceedings. 2010. Elsevier.
3. Nappi, R. and M. Kokot-Kierepa, *Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA)– results from an international survey*. Climacteric, 2012. **15**(1): p. 36-44.
4. Reis, N., *Jinekolojik kanser ve tedavilerinin kadın cinsel sağılığına etkileri*. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 2003. **7**(2): p. 35.
5. Biglia, N., et al., *Vaginal atrophy in breast cancer survivors: attitude and approaches among oncologists*. Clinical breast cancer, 2017. **17**(8): p. 611-617.
6. Goetsch, M.F., J.Y. Lim, and A.B. Caughey, *A practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(30): p. 3394.
7. Society, N.A.M., *The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society*. Menopause (New York, NY), 2012. **19**(3): p. 257.
8. Hersant, B., et al., *Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study*. Menopause, 2018. **25**(10): p. 1124-1130.
9. Castelo-Branco, C., et al., *Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis*. Maturitas, 2005. **52**: p. 46-52.
10. Stenson, A.L., *Vulvodynia: diagnosis and management*. Obstetrics and Gynecology Clinics, 2017. **44**(3): p. 493-508.
11. Pandit, L. and J.G. Ouslander, *Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis*. The American journal of the medical sciences, 1997. **314**(4): p. 228-231.
12. Lee, J.S., et al., *Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(10): p. 3791-3797.
13. Demers, L.M., et al., *Measuring estrogen exposure and metabolism: workshop recommendations on clinical issues*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(6): p. 2165-2170.
14. Greendale, G.A. and H.L. Judd, *The menopause: health implications and clinical management*. Journal of the American Geriatrics Society, 1993. **41**(4): p. 426-436.
15. Forsberg, J.-G., *A morphologist's approach to the vagina—age-related changes and estrogen sensitivity*. Maturitas, 1995. **22**: p. S7-S15.
16. Miller, E.A., et al., *Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique?* Frontiers in microbiology, 2016. **7**: p. 1936.
17. Muhleisen, A.L. and M.M. Herbst-Kralovetz, *Menopause and the vaginal microbiome*. Maturitas, 2016. **91**: p. 42-50.
18. Castelo-Branco, C., et al., *Characteristics of post-menopausal women with genitourinary syndrome of menopause: implications for vulvovaginal atrophy diagnosis and treatment selection*. Maturitas, 2015. **81**(4): p. 462-469.
19. Labrie, F., C. Martel, and G. Pelletier, *Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens?* Menopause, 2017. **24**(4): p. 452-461.

20. Witherby, S., et al., *Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study*. The oncologist, 2011. **16**(4): p. 424.
21. Fernandes, T., et al., *Hormonal, metabolic, and endometrial safety of testosterone vaginal cream versus estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study*. Menopause, 2018. **25**(6): p. 641-647.
22. Krychman, M., et al., *The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate*. The journal of sexual medicine, 2017. **14**(3): p. 425-433.
23. Huang, A.J., et al., *The day-to-day impact of vaginal aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women*. Menopause (New York, NY), 2015. **22**(2): p. 144.
24. Dennerstein, L., et al., *A prospective population-based study of menopausal symptoms*. Obstetrics & Gynecology, 2000. **96**(3): p. 351-358.
25. Woods, N.F. and E.S. Mitchell, *Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives*. The American journal of medicine, 2005. **118**(12): p. 14-24.
26. Nappi, R.E. and M. Kokot-Kierepa, *Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy*. Maturitas, 2010. **67**(3): p. 233-238.
27. Bachmann, G.A. and N.S. Nevadunsky, *Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis*. American family physician, 2000. **61**(10): p. 3090-3096.
28. Rangiah, K., et al., *Liquid chromatography/mass spectrometry of pre-ionized Girard P derivatives for quantifying estrone and its metabolites in serum from postmenopausal women*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2011. **25**(9): p. 1297-1307.
29. Beard, M.K., *Atrophic vaginitis: can it be prevented as well as treated?* Postgraduate medicine, 1992. **91**(6): p. 257-260.
30. Society, N.A.M., *The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society*. Menopause (New York, NY), 2007. **14**(3 Pt 1): p. 355.
31. Johnston, S.L., et al., *The detection and management of vaginal atrophy*. J Obstet Gynaecol Can, 2004. **26**(5): p. 503-15.
32. Oriba, H. and H. Maibach, *Vulvar transepidermal water loss (TEWL) decay curves. Effect of occlusion, delipidation, and age*. Acta dermato-venereologica, 1989. **69**(6): p. 461-465.
33. Nilsson, K., B. Risberg, and G. Heimer, *The vaginal epithelium in the postmenopause—cytology, histology and pH as methods of assessment*. Maturitas, 1995. **21**(1): p. 51-56.
34. Hood, M.B.W.E., *Clinical application of the vaginal maturation indeks*. Nurse Practitioner, 1999. **24**(9): p. 48-56.
35. Willhite, L.A. and M.B. O'Connell, *Urogenital atrophy: prevention and treatment*. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2001. **21**(4): p. 464-480.
36. Tambouret, R.H. and D.C. Wilbur, *The many faces of atrophy in gynecologic cytology*. Clinics in laboratory medicine, 2003. **23**(3): p. 659-679.
37. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms*. Obstet Gynecol, 2014. **123**(1): p. 202-216.

38. Society, N.A.M., *Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society*. Menopause, 2013. **20**(9): p. 888-902.
39. LEYDEN WIGGINS, D. and D.S. DIZON, *Dyspareunia and vaginal dryness after breast cancer treatment*. Sexuality, reproduction & menopause, 2008. **6**(3): p. 18-22.
40. Strandberg, K.L., et al., *Glycerol monolaurate inhibits Candida and Gardnerella vaginalis in vitro and in vivo but not Lactobacillus*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010. **54**(2): p. 597-601.
41. Mitchell, C.M., et al., *Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial*. JAMA internal medicine, 2018. **178**(5): p. 681-690.
42. Diem, S.J., et al., *Effects of Vaginal Estradiol Tablets and Moisturizer on Menopause- specific Quality of Life and Mood in Healthy Post-menopausal Women with Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial*. Menopause (New York, NY), 2018. **25**(10): p. 1086.
43. Mitchell, C.M., et al., *Sexual frequency and pain in a randomized clinical trial of vaginal estradiol tablets, moisturizer, and placebo in postmenopausal women*. Menopause, 2019. **26**(8): p. 816-822.
44. Bygdeman, M. and M. Swahn, *Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women*. Maturitas, 1996. **23**(3): p. 259-263.
45. Nachtigall, L.E., *Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women*. Fertility and sterility, 1994. **61**(1): p. 178-180.
46. Van der Laak, J.A., et al., *The effect of Replens® on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry*. Journal of clinical pathology, 2002. **55**(6): p. 446-451.
47. Lee, Y.-K., et al., *Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial*. Obstetrics & Gynecology, 2011. **117**(4): p. 922-927.
48. Kim, Y.H., et al., *Effect of a pH-balanced vaginal gel on dyspareunia and sexual function in breast cancer survivors who were premenopausal at diagnosis: a randomized controlled trial*. Obstetrics & Gynecology, 2017. **129**(5): p. 870-876.
49. Usandizaga, R., et al., *Polycarbophilic vaginal moisturizing gel for the relief of severe symptoms of vulvovaginal atrophy*. Maturitas, 2015. **81**(1): p. 160.
50. Suckling, J.A., et al., *Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women*. Cochrane database of systematic reviews, 2006(4).
51. Santen, R.J., et al., *Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(7_supplement_1): p. s1-s66.
52. Guthrie, J.R., et al., *The menopausal transition: a 9-year prospective population- based study*. The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric, 2004. **7**(4): p. 375-389.
53. Stanczyk, F.Z., J.S. Lee, and R.J. Santen, *Standardization of steroid hormone assays: why, how, and when?* Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2007. **16**(9): p. 1713-1719.
54. Santen, R.J., et al., *Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results*. Menopause, 2002. **9**(3): p. 179-187.
55. Pschera, H., A. Hjerpe, and K. Carlström, *Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 β and*

- progesterone in postmenopausal women. Gynecologic and obstetric investigation*, 1989. **27**(4): p. 204-207.
56. Holmgren, P.-Å., M. Lindskog, and B. Von Schoultz, *Vaginal rings for continuous low-dose release of oestradiol in the treatment of urogenital atrophy*. Maturitas, 1989. **11**(1): p. 55-63.
 57. Schmidt, G., et al., *Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation*. Gynecologic and obstetric investigation, 1994. **38**(4): p. 253-260.
 58. Falk, S.J. and D.S. Dizon, *Sexual dysfunction in women with cancer*. Fertility and sterility, 2013. **100**(4): p. 916-921.
 59. DeSimone, M., et al., *Sexual dysfunction in female cancer survivors*. American journal of clinical oncology, 2014. **37**(1): p. 101-106.
 60. Krychman, M.L., et al., *Sexual oncology: sexual health issues in women with cancer*. Oncology, 2006. **71**(1-2): p. 18-25.
 61. Ware, M.D., E.K. Thomas, and M. Notelovitz, *Serum hormone levels in men exposed to vaginal oestrogen cream: a preliminary report*. Maturitas, 1985. **7**(4): p. 373-376.
 62. DiRaimondo, C., A. Roach, and C. Meador, *Gynecomastia from exposure to vaginal estrogen cream*. The New England journal of medicine, 1980. **302**(19): p. 1089.
 63. Hurst, B.S., et al., *Absorption of vaginal estrogen cream during sexual intercourse: a prospective, randomized, controlled trial*. The Journal of reproductive medicine, 2008. **53**(1): p. 29-32.
 64. Naessen, T. and K. Rodriguez-Macias, *Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17 β -estradiol in elderly women*. American journal of obstetrics and gynecology, 2002. **186**(5): p. 944-947.
 65. Weisberg, E., et al., *Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet*. Climacteric, 2005. **8**(1): p. 83-93.
 66. Notelovitz, M., et al., *Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women*. Obstetrics & Gynecology, 2002. **99**(4): p. 556-562.
 67. Rioux, J.E., et al., *17 β -Estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis*. Menopause, 2018. **25**(11): p. 1208-1213.
 68. MANDEL, F.P., et al., *Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1983. **57**(1): p. 133-139.
 69. Bachmann, G., et al., *Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial*. Obstetrics & Gynecology, 2008. **111**(1): p. 67-76.
 70. Simon, J., et al., *Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet*. Obstetrics & Gynecology, 2008. **112**(5): p. 1053-1060.
 71. Constantine, G.D., et al., *The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy*. Menopause (New York, NY), 2017. **24**(4): p. 409.
 72. Archer, D.F., et al., *TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol*. Menopause (New York, NY), 2017. **24**(5): p. 510.
 73. Baker, V.L., *Alternatives to oral estrogen replacement. Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants, other methods of delivery*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 1994. **21**(2): p. 271-297.

74. Henriksson, L., et al., *A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estriol vaginal pessaries*



- in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. American journal of obstetrics and gynecology*, 1994. **171**(3): p. 624-632.
75. Smith, P., et al., *Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy*. *Maturitas*, 1993. **16**(2): p. 145-154.
 76. Eugster-Hausmann, M., J. Waitzinger, and D. Lehnick, *Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets*. *Climacteric*, 2010. **13**(3): p. 219-227.
 77. Raz, R. and W.E. Stamm, *A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections*. *New England Journal of Medicine*, 1993. **329**(11): p. 753-756.
 78. Englund, D.E. and E. Johansson, *Plasma levels of oestrone, oestradiol and gonadotrophins in postmenopausal women after oral and vaginal administration of conjugated equine oestrogens (Premarin)*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1978. **85**(12): p. 957-964.
 79. Rigg, L.A., H. Hermann, and S.S. Yen, *Absorption of estrogens from vaginal creams*. *New England Journal of Medicine*, 1978. **298**(4): p. 195-197.
 80. Santen, R.J., et al., *Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens*. *Menopause (New York, NY)*, 2020. **27**(3): p. 361.
 81. Rueda, C., et al., *The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review*. *Climacteric*, 2017. **20**(4): p. 321-330.
 82. The, N., *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause (New York, NY)*, 2017. **24**(7): p. 728.
 83. Simon, J., et al., *Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets*. *Obstetrics & Gynecology*, 2010. **116**(4): p. 876-883.
 84. Handa, V.L., et al., *Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium*. *Obstetrics and gynecology*, 1994. **84**(2): p. 215-218.
 85. Constantine, G., et al., *Early onset of action with a 17β-estradiol, softgel, vaginal insert for treating vulvar and vaginal atrophy and moderate to severe dyspareunia*. *Menopause*, 2019. **26**(11): p. 1259-1264.
 86. Bachmann, G. and R.J. Santen, *Treatment of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy)*. UpToDate. [http://www.uptodate.com/\(Sist oppdatert:\[2017-06-01\]\)](http://www.uptodate.com/(Sist oppdatert:[2017-06-01])), 2018.
 87. Naessen, T., L. Berglund, and U. Ulmsten, *Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17β-estradiol*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1997. **177**(1): p. 115-119.
 88. Cardozo, L., et al., *Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee*. *Obstetrics & Gynecology*, 1998. **92**(4): p. 722-727.
 89. Barnabei, V.M., et al., *Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative*. *Obstetrics & Gynecology*, 2005. **105**(5): p. 1063-1073.
 90. Barlow, D.H., et al., *Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1997. **104**(1): p. 87-91.
 91. Šimunić, V., et al., *Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2003. **82**(2): p. 187-197.

92. Investigators, W.G.f.t.W.s.H.I., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. *Jama*, 2002. **288**(3): p. 321-333.
93. Martel, C., et al., *Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks*. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2016. **159**: p. 142-153.
94. Cabeca, A., *DHEA, a superior treatment option for vaginal atrophy and menopause symptoms in women*. 2016.
95. Labrie, F., et al., *Science of intracrinology in postmenopausal women*. *Menopause*, 2017. **24**(6): p. 702-712.
96. Ke, Y., et al., *Serum levels of sex steroids and metabolites following 12 weeks of intravaginal 0.50% DHEA administration*. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2015. **154**: p. 186-196.
97. Food, U. and D. Administration, *FDA approves Ospemifene for postmenopausal women experiencing pain during sex*. 2013.
98. Bachmann, G.A., J.O. Komi, and O.S. Group, *Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study*. *Menopause*, 2010. **17**(3): p. 480-486.
99. Portman, D.J., et al., *Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy*. *Menopause*, 2013. **20**(6): p. 623-630.
100. Constantine, G., et al., *Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial*. *Climacteric*, 2015. **18**(2): p. 226-232.
101. Goldstein, I., et al., *Effects of ospemifene on genitourinary health assessed by prospective vulvar-vestibular photography and vaginal/vulvar health indices*. *Menopause (New York, NY)*, 2019. **26**(9): p. 994.
102. Rutanen, E.-M., et al., *Effects of ospemifene, a novel SERM, on hormones, genital tract, climacteric symptoms, and quality of life in postmenopausal women: a double-blind, randomized trial*. *Menopause*, 2003. **10**(5): p. 433-439.
103. Simon, J.A., et al., *One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus*. *Menopause*, 2013. **20**(4): p. 418-427.
104. Goldstein, S., et al. *Endometrial safety profile of ospemifene 60 mg when used for long-term treatment of vulvar and vaginal atrophy for up to 1 year*. in *13th World Congress for the International Menopause Society, Rome, Italy*. 2011.
105. Wurz, G.T., L.H. Soe, and M.W. DeGregorio, *Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer*. *Maturitas*, 2013. **74**(3): p. 220-225.
106. Burich, R.A., et al., *Ospemifene and 4-hydroxyospemifene effectively prevent and treat breast cancer in the MTag. Tg transgenic mouse model*. *Menopause (New York, NY)*, 2012. **19**(1): p. 96.
107. Eigeliene, N., et al., *Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue ex vivo*. *Menopause*, 2016. **23**(7): p. 719-730.
108. Komi, J., et al., *Effects of ospemifene, a novel SERM, on biochemical markers of bone turnover in healthy postmenopausal women*. *Gynecological endocrinology*, 2004. **18**(3): p. 152-158.
109. Berman, J.R., et al., *Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5- α reductase in the human vagina with menopausal status*. *Fertility and sterility*, 2003. **79**(4): p. 925-931.

110. Baldassarre, M., et al., *Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions*. International journal of impotence research, 2013. **25**(1): p. 7-11.
111. Melisko, M.E., et al., *Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial*. JAMA oncology, 2017. **3**(3): p. 313-319.
112. Salvatore, S., et al., *Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study*. Menopause, 2015. **22**(8): p. 845- 849.
113. Hashim, P.W., et al., *Noninvasive vaginal rejuvenation*. Cutis, 2018. **102**(4): p. 243- 246.
114. Paraiso, M.F.R., et al., *A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial*. Menopause, 2019.
115. Cruz, V.L., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women*. Menopause, 2018. **25**(1): p. 21-28.
116. Pitsouni, E., et al., *Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis*. Maturitas, 2017. **103**: p. 78-88.
117. Arunkalaivanan, A., H. Kaur, and O. Onuma, *Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence*. International urogynecology journal, 2017. **28**(5): p. 681-685.
118. Costantino, D. and C. Guaraldi, *Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non- controlled clinical trial*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2008. **12**(6): p. 411-416.
119. Yildirim, B., et al., *The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy*. Maturitas, 2004. **49**(4): p. 334-337.
120. Carter, J., D. Goldfrank, and L.R. Schover, *Simple strategies for vaginal health promotion in cancer survivors*. The journal of sexual medicine, 2011. **8**(2): p. 549- 559.
121. D'iakov, V., B. Godunov, and M. Gvozdev, *Ovestin in preparation for transvaginal surgeries*. Urologiia (Moscow, Russia: 1999), 2002(5): p. 34-36.
122. Vesna, A. and B. Neli, *Benefit and safety of 28-day transdermal estrogen regiment during vaginal hysterectomy (a controlled trial)*. Maturitas, 2006. **53**(3): p. 282-298.
123. Reddy, R.A., et al., *Role of sex steroid hormones in pelvic organ prolapse*. Menopause (New York, NY), 2020.
124. Singh, P. and H.C. Han, *Labial adhesions in postmenopausal women: presentation and management*. International urogynecology journal, 2019. **30**(9): p. 1429-1432.
125. Krychman, M. and M. Juravic, *The Final Design: Milli; Introducing the Only Patient Controlled Expanding Dilator [39F]*. Obstetrics & Gynecology, 2018. **131**: p. 74S.
126. ÖZDEMİR, N., *Meme Kanseriinde Epidemiyolojik Veriler, Risk Faktörleri, Risk Azaltıcı Yaklaşımlar*. Türkiye Klinikleri, 2018.
127. Baumgart, J., et al., *Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast cancer*. American journal of obstetrics and gynecology, 2011. **204**(1): p. 26. e1-26. e7.
128. Ertüngealp, E. and H. Seyisoğlu, *Menopoz ve osteoporoz*. İstanbul: Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını, Form Reklam Hizmetleri, 2000.
129. Dew, J., B. Wren, and J. Eden, *A cohort study of topical vaginal estrogen*

therapy in women previously treated for breast cancer. Climacteric, 2003.
6(1): p. 45-52.



130. Le Ray, I., et al., *Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study*. Breast cancer research and treatment, 2012. **135**(2): p. 603-609.
131. Al-Baghdadi, O. and A. Ewies, *Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview*. Climacteric, 2009. **12**(2): p. 91-105.
132. Kendall, A., et al., *Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors*. Annals of Oncology, 2006. **17**(4): p. 584-587.
133. Barton, D.L., et al., *Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance)*. Supportive Care in Cancer, 2018. **26**(2): p. 643-650.
134. Barton, D.L., et al., *Systemic and local effects of vaginal dehydroepiandrosterone (DHEA): NCCTG N10C1 (Alliance)*. Supportive Care in Cancer, 2018. **26**(4): p. 1335- 1343.
135. Loprinzi, C.L., et al., *A Phase III randomized, double blind, placebo-controlled study of pilocarpine for vaginal dryness: NCCTG study N04CA*. The journal of supportive oncology, 2011. **9**(3): p. 105.
136. Paoloni, J., et al., *Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries*. Clinical Journal of Sport Medicine, 2011. **21**(1): p. 37-45.
137. Marx, R.E., *Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?* Implant dentistry, 2001. **10**(4): p. 225-228.
138. Nguyen, R.T., J. Borg-Stein, and K. McInnis, *Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach*. PM&R, 2011. **3**(3): p. 226-250.
139. Foster, T.E., et al., *Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications*. The American journal of sports medicine, 2009. **37**(11): p. 2259-2272.
140. Kakudo, N., et al., *Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts*. Plastic and reconstructive surgery, 2008. **122**(5): p. 1352-1360.
141. Yilmaz, B. and S. Kesikburun, *Platelet-rich plasma applications/Plateletten zengin plazma uygulamalari*. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2013. **59**(4): p. 338-345.
142. Rosen, C.B., J. Heiman, S. Leiblum, C. Meston, R. Shabsigh, D. Ferguson, R. D'Agostino, R., *The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function*. Journal of sex & marital therapy, 2000. **26**(2): p. 191-208.
143. A. McGahuey, A.J.G., Cindi A. Laukes, Francisco A. Moreno, Pedro L. Delgado, Kathy M. McKnight, Rachel Manber, Cynthia, *The Arizona sexual experience scale (ASEX): reliability and validity*. Journal of Sex & Marital Therapy, 2000. **26**(1): p. 25-40.
144. Oksuz, E. and S. Malhan, *Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women*. The Journal of urology, 2006. **175**(2): p. 654-658.
145. AYĞİN, D. and F.E. ASLAN, *Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlaması*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2005. **25**(3): p. 393-399.
146. Davis, S.R. and H.G. Burger, *Clinical review 82: androgens and the postmenopausal woman*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(8): p. 2759- 2763.
147. Bachmann, G., et al., *Long-term nonhormonal treatment of vaginal dryness*. Clin Pract Sexuality, 1992. **8**: p. 3-8.

148. Anderson, G.L., et al., *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. 2004.
149. Kwan, K.W. and R.T. Chlebowski, *Sexual dysfunction and aromatase inhibitor use in survivors of breast cancer*. *Clinical breast cancer*, 2009. **9**(4): p. 219-224.
150. Patterson, J., L. Millheiser, and M. Krychman, *Moisturizers, lubricants, and vulvar hygiene products: issues, answers, and clinical implications*. *Current Sexual Health Reports*, 2016. **8**(4): p. 213-221.
151. Faubion, S.S., et al., *Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health*. *Menopause*, 2018. **25**(6): p. 596-608.
152. Cook, E.D., et al., *Missing documentation in breast cancer survivors: genitourinary syndrome of menopause*. *Menopause (New York, NY)*, 2017. **24**(12): p. 1360.
153. Manonai, J., U. Theppisai, and A. Chittacharoen, *Effect and safety of 17 beta- estradiol vaginal tablet in postmenopausal women with urogenital symptoms*. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmai het thangphaet*, 2001. **84**(7): p. 1015-1020.
154. Kim, S.H., E.S. Park, and T.H. Kim, *Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosis*. *Journal of menopausal medicine*, 2017. **23**(1): p. 63-68.
155. Cohen, P. and R. Riahi, *Platelet-Rich Plasma and Genital Rejuvenation*. *Skinmed*, 2019. **17**(4): p. 272.
156. Grimaldi, E., et al., *Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort*. *Minerva ginecologica*, 2012. **64**(4): p. 321-329.
157. Origoni, M., et al., *Postmenopausal vulvovaginal atrophy (VVA) is positively improved by topical hyaluronic acid application. A prospective, observational study*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016. **20**(20): p. 4190-4195.
158. Stuenkel, C.A., et al., *Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. **100**(11): p. 3975-4011.
159. Donders, G.G., et al., *Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. Expert opinion on pharmacotherapy*, 2019. **20**(7): p. 821-835.
160. Carter, J., et al., *Vaginal and sexual health treatment strategies within a female sexual medicine program for cancer patients and survivors*. *Journal of Cancer Survivorship*, 2017. **11**(2): p. 274-283.
161. Edwards, D. and N. Panay, *Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?* *Climacteric*, 2016. **19**(2): p. 151-161.
162. Weitzman, S., *The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen- dependent breast cancer*. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*, 2016. **3**(27): p. 228-229.