



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



VAJİNAL ONARIM CERRAHİSİ ÖNCESİ LOKAL ESTRİOL TEDAVİSİNİN VAJİNAL DOKULAR VE ERKEN POSTOPERATİF PELVİK TABAN İŞLEVLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hatice TÜKENMEZ KURNAZ

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fulya DÖKMECİ**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VAJİNAL ONARIM CERRAHİSİ ÖNCESİ LOKAL ESTRİOL
TEDAVİSİNİN VAJİNAL DOKULAR VE ERKEN
POSTOPERATİF PELVİK TABAN İŞLEVLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Hatice TÜKENMEZ KURNAZ

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fulya DÖKMECİ**

**ANKARA
2025**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Vajinal Onarım Cerrahisi Öncesi Lokal Estriol Tedavisinin Vajinal Dokular ve Erken Postoperatif Pelvik Taban İşlevleri Üzerine Etkisi**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerkere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 14.09.2023 tarihinde, İ08-550-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 25-Haz-2025 16:24 +03
NUMARA: 2705844054
Kelime Sayısı: 23284
Gönderildi: 1

TEZ.docx Hatice Tükenmez tarafından

Benzerlik Endeksi		Kaynağa göre Benzerlik	
%9		İnternet Kaynaklar:	%7
		Yayınlar:	%4
		Öğrenci Ödevleri:	%4



KABUL ONAY SAYFASI



TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Tez Adı	Vajinal Onarım Cerrahisi Öncesi Lokal Estriol Tedavisinin Vajinal Dokular ve Erken Postoperatif Pelvik Taban İşlevleri Üzerine Etkisi.
Uzmanlık Öğrencisi Adı Soyadı	Hatice TÜKENMEZ KURNAZ
Eğitim Kurumu	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Savunması Tarihi	30.06.2025
1.Jüri üyesi değerlendirmesi	(...X...) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ Tez değerlendirme formu eklenecek
2.Jüri üyesi değerlendirmesi	(...X...) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ Tez değerlendirme formu eklenecek
3.Jüri üyesi değerlendirmesi	(...X...) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ Tez değerlendirme formu eklenecek
Tez Savunmasının Sınav Sonucu	(...X...) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ

*Karar oy çokluğuna göre alınır.

1.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI

Prof.Dr.Fulya DÖKMECİ

2.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI

Prof.Dr.Mehmet Murat SEVAL

3.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI

Doç.Dr.Bulut VARLI

ÖNSÖZ

En büyük teşekkürüm; uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi, tecrübe ve akademik rehberliğiyle yolumu aydınlatan, sabırla yönlendiren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; özgün fikirleri ve engin bilgisiyle her zaman ilham kaynağım olan, yalnızca bir danışman değil aynı zamanda bir mentör ve kıymetli bir rol model olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fulya DÖKMECİ'yedir. Onunla bu süreci paylaşmak büyük bir ayrıcalıktı.

Cerrahi bilgi ve deneyimini bizlerle her zaman yorulmadan paylaşan, öğretme arzusu ve desteğiyle bizlere yol gösteren değerli Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ruşen AYTAÇ'a gönülden teşekkür ederim. Ayrıca bilgi ve becerileriyle bana her zaman yol gösteren, her zaman yanımda olduklarını hissettiren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Cem ATABEKOĞLU, Prof. Dr. Bülent BERKER, Prof. Dr. Murat SÖNMEZER, Prof. Dr. Batuhan ÖZMEN, Prof. Dr. Salih TAŞKIN, Prof. Dr. Esra ÇETİNKAYA, Prof. Dr. Yakup KUMTEPE, Prof. Dr. Mehmet Murat SEVAL, Doç. Dr. Yavuz Emre ŞÜKÜR, Doç. Dr. Gülşah AYNAOĞLU YILDIZ ve Doç. Dr. Batuhan TURGAY'a teşekkür ederim. Histopatolojik değerlendirmelerdeki kıymetli katkıları için Doç. Dr. Cevriye CANSIZ ERSÖZ'e de ayrıca içten teşekkür ederim.

Tıbbi bilgi ve deneyimini paylaşmaktan asla çekinmeyen, yol göstericiliği, içtenliği ve desteğiyle eğitim sürecime anlam katan, bu süreçte akademik ve mesleki gelişimime özel katkılar sunan Doç. Dr. Bulut VARLI'ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Cerrahi becerilerimi geliştirmemde katkı sunan Uzm. Dr. Batuhan ASLAN başta olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarım, eğitim sürecime değer katan emekleri için teşekkür ederim.

Asistanlık yolculuğuna birlikte başladığım, bu süreci dayanışma ve dostlukla güzelleştiren sevgili eşkıdemlerim Dr. Yavuz ÇİMEN ve Dr. Musa DOĞRU'ya; her zaman yanımda olan dostlarım Dr. Ezgi AYDIN AYTEMİZ ve Dr. Berk KAPLAN'a ve tüm asistan arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim. Ayrıca bizlerle birlikte fedakârca çalışan hemşire arkadaşlarımıza ve tüm hastane personeline de ayrıca teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, sevgileriyle bana güç veren canım anneme ve babama; sabırları, destekleri ve inançlarıyla bugünlere gelmemi sağladıkları için teşekkür ederim. Her zaman yanımda hissettiren canım kardeşime de ayrıca teşekkür ederim.

Bu süreci sabır, anlayış ve sevgiyle benimle paylaşan, her zaman yanımda olarak en büyük desteğim olan sevgili eşim Mert KURNAZ'a ve kıymetli Kurnaz ailesine en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hatice TÜKENMEZ KURNAZ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller Dizini	xii
Tablolar Dizini	xiii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Vajen	7
4.1.1. Reprodüktif Dönemde Vajen	7
4.1.1.1. Vajen Anatomik ve Histolojik Yapısı	7
4.1.1.2. Östrojenin Vajen Üzerindeki İşlevsel Etkileri	8
4.1.1.3. Vajinal Mikrobiyota	9
4.1.2. Postmenopozal Dönemde Vajen	10
4.2. Vajinal Onarım Cerrahisi	12
4.2.1. Endikasyonlar	12
4.2.1.1. Pelvik Taban Bozuklukları	12
4.2.1.2. Pelvik Organ Prolapsusu	13
4.2.2. Hastanın Preoperatif Değerlendirilmesi	15
4.2.2.1. Pelvik Tabanın Değerlendirilmesi	15
4.2.2.2. Pelvik Organ Prolapsusu Değerlendirilmesi	16
4.2.3. Vajinal Sağlık Değerlendirilmesi	18
4.2.3.1. Reprodüktif Dönemde Vajinal Sağlık Değerlendirilmesi	18
4.2.3.2. Menopozal Dönemde Vajinal Sağlık Değerlendirilmesi	19
4.3. Menopozal Genitoüriner Sendrom	20
4.3.1. Terminoloji	20
4.3.2. Patofizyoloji	21
4.3.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	21
4.3.4. Klinik Bulgular	22

4.3.5. Hastanın Değerlendirilmesi	23
4.3.6. Tanı	24
4.3.7. Tedavi	24
4.3.7.1. Vajinal Nemlendirici ve Lubrikan	25
4.3.7.2. Vajinal Östrojen Tedavisi	26
4.3.7.3. Vajinal Dehidroepiandrosteron	30
4.3.7.4. Ospemifen	31
4.3.7.5. Vajinal Testosteron	31
4.3.7.6. Tibolon	32
4.3.7.7. Lazer veya Radyofrekans Cihazları	32
4.3.7.8. Alternatif ve Tamamlayıcı Tedavi Yaklaşımları	33
4.3.7.9. Pelvik Fizyoterapi ve Vajinal Dilatör Kullanımı	34
4.3.7.10. Eksozomlar	35
4.4. Lokal Estriol Tedavisi	36
4.4.1. Tanım ve Farmakolojik Özellikler	36
4.4.2. Endikasyonlar	36
4.4.3. Etki Mekanizması	37
4.4.4. Kullanım Şekli ve Dozlama	38
4.4.5. Klinik Etkinlik	39
4.4.6. Yan Etki ve Güvenlik Profili	39
4.4.7. Kontrendikasyonlar ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	40
4.4.8. Diğer Lokal Östrojen Preparatlarıyla Karşılaştırılması	41
4.4.9. Güncel Tedavi Kılavuzları ve Önerilen Yaklaşım	43
5. GEREÇ VE YÖNTEM	45
5.1. Araştırma Planı ve Araştırmaya Dahil Edilen Katılımcıların Belirlenmesi	45
5.2. Kullanılan Anket ve Ölçekler	47
5.2.1. Pelvik Taban Bozukluk Envanteri Kısa Formu (Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form; PFDI-20)	47
5.2.2. Pelvik Taban Etki Anketi (Pelvic Floor Impact Questionnaire, PFIQ-7)	48
5.2.3. GSM Semptomlarının Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS)	49
5.2.4. Vajinal Sağlık İndeksi (Vaginal Health Index, VHI)	49
5.2.5. Hasta Memnuniyet Ölçeği (Patient Global Impression of Improvement, PGI-I)	50
5.2.6. Cerrahi Sonrası Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS)	51
5.3. Cerrahi Teknik	51

5.3.1. Kolporafi Anterior	51
5.3.2. Kolporafi Posterior	52
5.4. Vajinal Dokuların Patolojik Değerlendirilmesi	52
5.4.1. Vajinal Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi	52
5.4.2. Vajinal Dokuların İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi	53
5.5. Örneklem Büyüklüğü Hesabı	55
5.6. İstatiksel Analiz	55
6. BULGULAR	56
6.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler	56
6.2. Pelvik Taban Bozukluk Envanteri Kısa Formu-20 (PFDI-20) ile Değerlendirilen Pelvik Taban Fonksiyonlarının Değişimi	60
6.3. Pelvik Taban Etki Anketi-7 (PFIQ-7) ile Değerlendirilen Pelvik Taban Fonksiyonu ile İlişkili Yaşam Kalitesi Değişimi	65
6.4. VAS ile Değerlendirilen GSM Semptom Değişimi	70
6.5. Vajinal Sağlık İndeksi (VHI) ile Değerlendirilen Vajinal Sağlık Değişimi	71
6.6. Hasta Memnuniyeti Değerlendirilmesi	73
6.7. VAS ile Cerrahi Sonrası Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesi	74
6.8. Vajinal Dokuların Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi	74
7. TARTIŞMA	76
7.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	76
7.2. Pelvik Taban Fonksiyonları ve Pelvik Tabanın Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	77
7.3. Menopozal Genitoüriner Sendrom Semptomları ve Vajinal Mukoza Sağlığı Değerlendirilmesi	80
7.4. Hasta Memnuniyeti ve Postoperatif Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesi	82
7.5. Vajinal Doku Üzerine Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Etkilerin Değerlendirilmesi	84
7.6. Çalışmanın Güçlü Yönleri	88
7.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları	89
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	91
9. KAYNAKLAR	93
10. EKLER	108
Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu	108
Ek 2. Hasta Bilgi Formu	109
Ek 3. Pelvik Taban Bozukluk Envanteri Kısa Formu (PFDI -20)	110
Ek 4. Pelvik Taban Etki Anketi (PFIQ –7)	111

Ek 5. GSM Semptomlarının Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS)	112
Ek 6. Vajinal Sağlık İndeksi (VHI)	113
Ek 7. Hasta Memnuniyet Ölçeği (PGI – I)	114
Ek 8. Cerrahi Sonrası Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS)	115



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri (United States of America)
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji)
AI	: Aromatase Inhibitor (Aromataz İnhibitörü)
AR	: Androgen Receptor (Androjen Reseptörü)
BMS	: British Menopause Society (İngiliz Menopoz Derneği)
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate (Siklik Adenozin Monofosfat)
CO₂	: Karbon Dioksit (Carbon Dioxide)
CRADI-8	: Colorectal-Anal Distress Inventory-8 (Kolorektal-Anal Fonksiyon Bozukluğu Envanteri-8)
CRAIQ-7	: Colorectal-Anal Impact Questionnaire-7 (Kolorektal-Anal Etki Anketi-7)
DHEA	: Dehydroepiandrosterone (Dehidroepiandrosteron)
EMAS	: European Menopause and Andropause Society (Avrupa Menopoz ve Andropoz Derneği)
ER	: Estrogen Receptor (Östrojen Reseptörü)
Er:YAG Lazer	: Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet Laser (Erbiyum:İttriyum-Alüminyum-Granat Lazer)
ERK	: Extracellular Signal-Regulated Kinase (Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyici Kinaz)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
gh	: Genital Hiatus (Genital Hiyatus)
GnRH	: Gonadotropin-Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)
GPOR	: G Protein-Coupled Estrogen Receptor (G Protein Bağlantılı Östrojen Reseptörü)
GSM	: Genitourinary Syndrome of Menopause (Menopozal Genitoüriner Sendromu)
H&E	: Hematoxylin and Eosin (Hematoksilen ve Eozin)
H₂ O₂	: Hidrojen Peroksit (Hydrogen Peroxide)
ICS	: International Continence Society (Uluslararası Kontinans Derneği)
IMS	: International Menopause Society (Uluslararası Menopoz Derneği)
ISSWSH	: International Society for the Study of Women's Sexual Health (Kadın Cinsel Sağlığı Araştırmaları Uluslararası Derneği)
İHK	: İmmünohistokimya (Immunohistochemistry)
KOH	: Potasyum Hidroksit (Potassium Hydroxide)
LET	: Local Estrogen Therapy (Lokal Östrojen Tedavisi)
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitojen Aktive Edilen Protein Kinaz)

MMP	: Matrix Metalloproteinase (Matriks Metalloproteinaz)
NAAT	: Nucleic Acid Amplification Test (Nükleik Asit Amplifikasyon Testi)
NAMS	: North American Menopause Society (Kuzey Amerika Menopoz Derneği)
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence (Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü – Birleşik Krallık)
NOS	: Nitric Oxide Synthase (Nitrik Oksit Sentaz)
pb	: Perineal Body (Perineal Cisim)
PFD	: Pelvic Floor Dysfunction (Pelvik Taban Bozuklukları)
PFDI-20	: Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form-20 (Pelvik Taban Bozukluk Envanteri Kısa Formu-20)
PFIQ-7	: Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (Pelvik Taban Etki Anketi-7)
PGI-I	: Patient Global Impression of Improvement (Hasta Memnuniyet Ölçeği)
PKC	: Protein Kinase C (Protein Kinaz C)
POP	: Pelvic Organ Prolapse (Pelvik Organ Prolapsusu)
POPDI-6	: Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory-6 (Pelvik Organ Prolapsusuna Ait Bozukluk Envanteri-6)
POPIQ-7	: Pelvic Organ Prolapse Impact Questionnaire-7 (Pelvik Organ Prolapsus Etki Anketi-7)
POP-Q	: Pelvic Organ Prolapse Quantification System (Pelvik Organ Prolapsus Ölçüm Sistemi)
PR	: Progesterone Receptor (Progesteron Reseptörü)
PTKE	: Pelvik Taban Kas Egzersizi (Pelvic Floor Muscle Exercise)
PTNS	: Posterior Tibial Nerve Stimulation (Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu)
RF	: Radiofrequency (Radyo Frekans)
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulator (Seçici Östrojen Reseptör Modülatörü)
S-POP-Q	: Simplified Pelvic Organ Prolapse Quantification (Basitleştirilmiş Pelvik Organ Prolapsus Ölçüm Sistemi)
TOT	: Transobturator Tape (Transobturator Bant)
TVL	: Total Vaginal Length (Total Vajinal Uzunluk)
TVT	: Tension-Free Vaginal Tape (Gerilimsiz Vajinal Bant)
UDI-6	: Urinary Distress Inventory-6 (Üriner Fonksiyon Bozukluk Envanteri-6)
UIQ-7	: Urinary Impact Questionnaire-7 (Üriner Etki Anketi-7)
VAS	: Visual Analog Scale (Görsel Analog Skala)
VHI	: Vaginal Health Index (Vajinal Sağlık İndeksi)
VIP	: Vasoactive Intestinal Peptide (Vazoaktif İntestinal Peptidi)
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
VMI	: Vaginal Maturation Index (Vajinal Matürasyon İndeksi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prospektif Tek K�r Vaka-Kontrol �alışmasının Akış Diyagramı	47
Şekil 2. Kontrol ve Estriol Gruplarında POPDI-6 Skoru Değişimi	63
Şekil 3. Kontrol ve Estriol Gruplarında CRADI-8 Skoru Değişimi	64
Şekil 4. Kontrol ve Estriol Gruplarında UDI-6 Skoru Değişimi	64
Şekil 5. Kontrol ve Estriol Gruplarında PFDI-20 Skoru Değişimi	65
Şekil 6. Kontrol ve Estriol Gruplarında UIQ-7 Skoru Değişimi	68
Şekil 7. Kontrol ve Estriol Gruplarında CRAIQ-7 Skoru Değişimi	69
Şekil 8. Kontrol ve Estriol Gruplarında POPIQ-7 Skoru Değişimi	69
Şekil 9. Kontrol ve Estriol Gruplarında PFIQ-7 Skoru Değişimi	70
Şekil 10. Kontrol ve Estriol Gruplarında VHI Skoru Değişimi	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Kontrol ve Estriol Gruplarında Demografik Veriler ve Klinik Özellikler	59
Tablo 2.	Kontrol ve Estriol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası PFDI-20 Total ve Alt Skala Değerleri	61
Tablo 3.	Kontrol Grubunda PFDI-20 Total ve Alt Skala Skorlarının Değişimi	62
Tablo 4.	Estriol Grubunda PFDI-20 Total ve Alt Skala Skorlarının Değişimi	63
Tablo 5.	Kontrol ve Estriol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası PFIQ-7 Total ve Alt Skala Değerleri	66
Tablo 6.	Kontrol Grubunda PFIQ-7 Total ve Alt Skala Skorlarının Değişimi	67
Tablo 7.	Estriol Grubunda PFIQ-7 Total ve Alt Skala Skorlarının Değişimi	68
Tablo 8.	Kontrol ve Estriol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası GSM Semptomlarının Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS) Değerleri	71
Tablo 9.	Kontrol ve Estriol Gruplarında VHI Değerleri	72
Tablo 10.	Kontrol Grubunda VHI Skorlarının Değişimi	72
Tablo 11.	Estriol Grubunda VHI Skorlarının Değişimi	72
Tablo 12.	Kontrol ve Estriol Gruplarında PGI-I Değerleri	73
Tablo 13.	Kontrol ve Estriol Gruplarında Cerrahi Sonrası Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS) Değerleri	74
Tablo 14.	Kontrol ve Estriol Gruplarında Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değişkenler	75

1. ÖZET

‘Vajinal Onarım Cerrahisi Öncesi Lokal Estriol Tedavisinin Vajinal Dokular ve Erken Postoperatif Pelvik Taban İşlevleri Üzerine Etkisi’

Giriş ve Amaç: Pelvik organ prolapsusu (POP), özellikle postmenopozal dönemde sık görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Vajinal onarım cerrahisi POP tedavisinde yaygın bir yöntem olmakla birlikte, menopoza sonrası östrojen eksikliğine bağlı vajinal atrofi, doku bütünlüğünde zayıflama ve iyileşme sürecinde gecikmelere neden olabilir. Lokal estriol tedavisinin, mukozal yapıyı destekleyerek cerrahi sonuçları iyileştirme potansiyeli bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, pelvik organ prolapsusu nedeniyle vajinal onarım cerrahisi planlanan postmenopozal kadınlarda, preoperatif dönemde uygulanan lokal estriol tedavisinin vajinal doku yapısı, pelvik taban fonksiyonları ve erken postoperatif iyileşme süreci üzerindeki etkilerini çok yönlü olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2024 – Mart 2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda yürütülen bu prospektif tek kör vaka-kontrol çalışmasına, pelvik organ prolapsusu nedeniyle anterior ve/veya posterior vajinal onarım cerrahisi geçiren 41 postmenopozal hasta dahil edildi. Preoperatif dönemde 4 hafta boyunca haftada iki kez lokal estriol tedavisi uygulanan 20 hasta çalışma grubunu, tedavi almayan 21 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu.

Hastalar cerrahi öncesi birinci ay, operasyon öncesi ve cerrahi sonrası birinci ay olmak üzere üç zaman noktasında PFDI-20, PFIQ-7 ve GSM semptomlarının değerlendirilmesinde VAS ölçekleri ile değerlendirildi. Postoperatif birinci ayda ayrıca, hastaların öznel iyileşme algılarını değerlendirmek amacıyla PGI-I anketi ve cerrahi sonrası vajinal rahatsızlık şiddetinin değerlendirilmesinde VAS uygulandı. Bununla birlikte, preoperatif birinci ay ve operasyon öncesinde Vajinal Sağlık İndeksi (VHI) hesaplandı. Cerrahi sırasında alınan vajinal doku örnekleri histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak analiz edildi.

Bulgular: Estriol grubunda vajinal epitel hücre sayısı, vasküler yapı yoğunluğu, östrojen (ER), progesteron (PR) ve androjen (AR) reseptör ekspresyonu, Ki67, CD34, s100, CD3, CD4 ve CD8 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Klinik değerlendirmelerde ise estriol grubunda postoperatif birinci ayda PFDI-20, POPIQ-7, VAS-GSM skorları (vajinal yanma ve kuruluk) anlamlı düzeyde düşük; PGI-I skorları ise anlamlı düzeyde iyi bulundu ($p<0,05$). Ayrıca cerrahi sonrası vajinal rahatsızlık şiddetini gösteren VAS

skoru da bu grupta daha düşüktü ($p<0,05$). Preoperatif VHI skorlarındaki artış, lokal estriol tedavisinin vajinal mukozayı iyileştirici etkilerini desteklemektedir.

Sonuç: Preoperatif dönemde uygulanan lokal estriol tedavisi, postmenopozal kadınlarda vajinal doku histolojisini, pelvik taban fonksiyonlarını ve vajinal sağlığı olumlu yönde etkilemiştir. Ayrıca hasta konforu ve memnuniyetinde anlamlı iyileşme sağlamıştır. Bu bulgular, estriolün pelvik rekonstrüktif cerrahi öncesinde etkili bir destekleyici tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: lokal estriol tedavisi, pelvik organ prolapsusu, vajinal onarım cerrahisi, VHI, PFDI-20, PGI-I, immünohistokimya

2. ABSTRACT

“The Effects of Preoperative Local Estriol Treatment on Vaginal Tissues and Early Postoperative Pelvic Floor Functions in Vaginal Reconstructive Surgery”

Introduction and Aim: Pelvic organ prolapse (POP) is a common condition, especially in the postmenopausal period, and negatively affects quality of life. Although vaginal reconstructive surgery is a widely used method in the treatment of POP, postmenopausal estrogen deficiency may cause vaginal atrophy, weakening of tissue integrity, and delays in the healing process. Local estriol treatment has the potential to improve surgical outcomes by supporting mucosal structure. The aim of this study is to comprehensively evaluate the effects of preoperative local estriol treatment on vaginal tissue structure, pelvic floor functions, and early postoperative healing in postmenopausal women scheduled for vaginal reconstructive surgery due to pelvic organ prolapse.

Materials and Methods: This prospective single-blind case-control study was conducted between January 2024 and March 2025 at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara University Faculty of Medicine. A total of 41 postmenopausal patients undergoing anterior and/or posterior vaginal reconstructive surgery due to pelvic organ prolapse were included. Twenty patients who received local estriol treatment twice a week for four weeks in the preoperative period formed the study group, while 21 untreated patients comprised the control group.

Patients were evaluated at three time points: one month before surgery, immediately before surgery, and one month after surgery using the PFDI-20, PFIQ-7, and VAS scales for GSM symptom assessment. In the first postoperative month, PGI-I questionnaire was also applied to evaluate patients' subjective perception of recovery, along with VAS for assessing postoperative vaginal discomfort. Additionally, the Vaginal Health Index (VHI) was calculated one month before and immediately before surgery. Vaginal tissue samples collected during surgery were analyzed histopathologically and immunohistochemically.

Results: Vaginal epithelial cell count, vascular density, estrogen (ER), progesterone (PR), and androgen (AR) receptor expression, Ki67, CD34, S100, CD3, CD4, and CD8 levels were found to be significantly higher in the estriol group compared to the control group ($p<0.05$). In clinical evaluations, postoperative first-month PFDI-20, POPIQ-7, and VAS-GSM scores (for vaginal burning and dryness) were significantly lower in the estriol group, while

PGI-I scores were significantly better ($p<0.05$). The VAS score indicating vaginal discomfort after surgery was also lower in this group ($p<0.05$). The increase in preoperative VHI scores supports the mucosa-improving effect of local estriol treatment.

Conclusion: Preoperative local estriol treatment positively affected vaginal tissue histology, pelvic floor functions, and vaginal health in postmenopausal women. It also led to significant improvements in patient comfort and satisfaction. These findings suggest that estriol may be an effective supportive treatment option before pelvic reconstructive surgery.

Keywords: local estriol treatment, pelvic organ prolapse, vaginal reconstructive surgery, VHI, PFDI-20, PGI-I, immunohistochemistry

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Pelvik organ prolapsusu (POP), pelvik taban kasları, bağ dokuları ve destek yapıların zayıflaması sonucu mesane, uterus, rektum veya ince bağırsağın vajinaya doğru veya vajinadan dışarı doğru yer değiştirmesiyle karakterize, kadınlarda sık görülen bir pelvik taban bozukluğudur. Bu durum hem anatomik hem de fonksiyonel bozulmalara yol açarak kadınların yaşam kalitesini belirgin şekilde düşürebilir (1). POP'un yaygın semptomları arasında vajinal dolgunluk veya basınç hissi, pelvik ağrı, vajende ele gelen kitle, idrar kaçırma, fekal inkontinans, cinsel işlev bozukluğu ve bağırsak hareketlerinde zorlanma gibi belirtiler yer alır (2). Özellikle postmenopozal dönemde östrojen seviyelerinin azalması, vajinal dokunun incilmesi, elastikiyet kaybı ve kollajen yapısının zayıflaması gibi faktörlerle prolapsus gelişme riski artar (3). Bu süreçte vajinal dokuların kanlanması azalır, bağ dokusu bileşenlerinde bozulmalar meydana gelir ve immün yanıt zayıflar, bu da vajinal mukozanın zayıflamasına yol açar.

Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen menopozal genitouriner sendrom (Genitourinary Syndrome of Menopause; GSM), vajinal atrofi, kuruluk, yanma, kaşıntı, dispareni, sık idrara çıkma, idrar yaparken ağrı ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar gibi semptomlarla kendini gösterir (4). Bu semptomlar, sadece fiziksel rahatsızlık yaratmakla kalmaz, aynı zamanda cinsel sağlığı ve genel yaşam kalitesini olumsuz etkiler (5). Bu nedenle, GSM semptomlarının yönetimi, POP'lu hastalarda tedavi planının önemli bir parçasını oluşturur.

Lokal estriol tedavisi, GSM'nin yönetiminde yaygın olarak kullanılan, düşük potentli bir östrojen tedavisidir (6). Estriol, vajinal mukozanın kalınlaşmasını, kanlanmasının artmasını, kollajen sentezini ve bağ dokusu organizasyonunu destekleyerek vajinal sağlığı olumlu yönde etkileyebilir. Bu tedavi, vajinal mukozada epitel proliferasyonunu artırarak atrofi belirtilerini azaltır, vaskülarizasyonu artırır ve bağ dokusunu yeniden yapılandırır. Ayrıca, lokal immün yanıtı güçlendirerek vajinal enfeksiyon riskini azaltabilir (7). Sonuç olarak, preoperatif dönemde uygulanan lokal estriol tedavisinin, vajinal dokuyu cerrahi girişime daha iyi hazırlayarak operasyon sonrası iyileşme sürecini hızlandırabileceği ve cerrahi başarıyı artırabileceği öne sürülmektedir (8).

Vajinal onarım cerrahileri, POP'un cerrahi tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemlerdendir ve başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için onarılan dokuların histolojik

bütünlüğü, vasküler desteği, sinirsel bütünlüğü ve bağ dokusunun organizasyonu kritik önemdedir. Bu cerrahiler aynı zamanda, preoperatif dönemde uygulanan tedavilerin vajinal doku üzerindeki etkilerini değerlendirmek için benzersiz bir biyolojik kaynak sağlar. Bu nedenle, vajinal onarım cerrahisi sırasında elde edilen dokular, lokal estriol tedavisinin vajinal doku üzerindeki çok boyutlu etkilerini değerlendirmek için eşsiz bir fırsat sunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, pelvik organ prolapsusu nedeniyle vajinal onarım cerrahisi planlanan postmenopozal kadınlarda, preoperatif lokal estriol tedavisinin vajinal doku özellikleri ve erken postoperatif pelvik taban fonksiyonları üzerindeki etkilerini çok boyutlu olarak değerlendirmektir. Çalışmada, preoperatif lokal estriol tedavisinin, ameliyat sırasında elde edilen vajinal dokularda epitel kalınlığı, bağ dokusu organizasyonu, vaskülarizasyon, sinir lif yoğunluğu ve inflamatuvar hücre varlığı gibi histolojik ve immünohistokimyasal (İHK) parametreler üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. Ayrıca, bu tedavinin GSM semptomları, vajinal sağlık ve erken postoperatif dönemde pelvik taban fonksiyonları ile hasta memnuniyeti üzerindeki etkileri de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.

Bu çalışma, lokal estriol tedavisinin vajinal onarım cerrahisi sırasında elde edilen dokularda çok boyutlu etkilerini analiz ederek, bu tedavinin pelvik taban cerrahilerindeki potansiyel faydalarını daha iyi anlamayı ve klinik pratiğe yönelik bilimsel veriler sağlamayı hedeflemektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Vajen

4.1.1. Reprodüktif Dönemde Vajen

4.1.1.1. Vajen Anatomik ve Histolojik Yapısı

Vajina, vestibülden servikse uzanan, rugal kıvrımlara sahip, distansibl ve fibromusküler bir tüptür. Ön kısmında üretra ve mesane, arka kısmında rektum ve anal kanal ile komşudur. Uzunlamasına kesiti trapezoidal bir form gösterirken, en dar bölgesi introitus olup vajinal apeks ve servikse doğru genişlemektedir. Enine planda, distal uçta (introitusa yakın) kutu benzeri bir konfigürasyon sergilerken, proksimalde daha yassı bir yapı kazanır. Sagittal planda ise belirgin bir açılanma gösterir; üst üçte ikilik kısmı üçüncü ve dördüncü sakral vertebralara açılıdır ve ayakta durma pozisyonunda neredeyse yatay bir seyir izler. Alt üçte birlik kısım perineal membrandan vestibüle geçerken dikey konumlanır. Vajinanın üst ve alt eksenleri arasındaki açı yaklaşık 130°'dir (9).

Vajina uzunluk, genişlik ve çap açısından kadınlar arasında belirgin bir değişkenlik gösterir. Normal anatomik destek yapısına sahip kadınlarda manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarına dayanarak, ön vajinal duvarın ortalama uzunluğu 6,3 cm olarak belirlenmiş olup, bu değer 4,4 ila 8,4 cm arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Benzer şekilde, arka vajinal duvarın ortalama uzunluğu 9,8 cm olup, 5,1 ila 14,4 cm arasında bir dağılım sergilemektedir (10). Enine boyutlarda belirgin farklılıklar gözlenmekte olup, bir çalışmada toplam vajinal yüzey alanının 34 cm² ile 164 cm² arasında değiştiği ve yaklaşık beş katlık bir varyasyon gösterebildiği bildirilmiştir.

Vajenin kanlanması internal iliak arter dalları tarafından sağlanır ve internal iliak vene drene olur. Vajen inervasyonunu hipogastrik pleksus sağlamaktadır.

Histolojik olarak vajinal duvar üç katmandan oluşmaktadır: mukoza, muskularis ve adventisya (11, 12). En iç tabaka olan vajinal mukoza, çok katlı yassı epitel ve lamina propriadan meydana gelmektedir. Lamina propria içerisinde bez bulunmaz; ancak küçük kan damarları içeren bir yapıdadır. Vajinal lubrikasyon, bu damarların transüstasyonu, servikal salgılar ve Bartholin ile Skene bezlerinden gelen sekresyonlar aracılığıyla sağlanmaktadır.

Muskularis tabakası, yoğun şekilde organize olmuş düz kas liflerinden oluşan bir fibromusküler yapı olup, içerisinde daha az miktarda kollajen, elastin ve vasküler doku barındırmaktadır (11, 12). En dış tabaka olan adventisya ise kollajen, elastin ve yağ dokusundan oluşan bir katman olup, kan damarları, lenfatikler ve sinirleri içermektedir. Ayrıca, adventisya, vajinayı ve çevresindeki pelvik organları saran visseral endopelvik fasyanın bir uzantısını oluşturmakta ve bu yapıların bağımsız olarak genişleyip daralmasına olanak tanımaktadır.

4.1.1.2. Östrojenin Vajen Üzerindeki İşlevsel Etkileri

Reproduktif dönemde dolaşımdaki baskın östrojen formu östradiol olup, menstrüel döngü boyunca serum düzeylerinde belirgin dalgalanmalar görülmektedir. Erken foliküler fazda ortalama 50 pg/mL, ovulasyon döneminde 200-350 pg/mL aralığına ulaşmakta, erken luteal fazda 100 pg/mL, orta luteal fazda ise yaklaşık 200 pg/mL seviyesinde seyretmektedir. Menstrüasyonun başlangıcında ise bu değerler 30-50 pg/mL aralığında değişmektedir.

Östrojen etkilerini östrojen reseptörleri aracılığıyla gösterir. Östrojen reseptörleri (ER'ler), steroid hormon reseptör ailesine ait, ligand bağlandığında gen ekspresyonunu düzenleyen nükleer transkripsiyon faktörleridir. Yapılarında altı fonksiyonel bölge bulunur ve bu bölgeler aracılığıyla DNA'ya bağlanarak hedef genleri aktive ederler (13). İnsanlarda iki alt tipi tanımlanmıştır: ER α ve ER β . Bu alt tipler sırasıyla ESR1 ve ESR2 genleriyle kodlanır. Yapısal olarak benzerlik gösterse de, özellikle AF-1 bölgesindeki farklılıklar ER α 'nın gen ekspresyonunda daha güçlü bir transkripsiyonel etki göstermesine, ER β 'nin ise daha modülatör bir rol üstlenmesine yol açar (14). ER α ve ER β reseptörlerinin dokulardaki ekspresyon düzeyleri farklıdır. ER α daha çok uterus, meme ve karaciğer gibi proliferatif dokularda (15); ER β ise ovaryum granuloza hücreleri, prostat, kemik ve beyin gibi düzenleyici işlevlerin öne çıktığı dokularda bulunur (16). Östrojen reseptörleri aracılığıyla östrojen etkisi iki yolla iletilir: genomik ve non-genomik. Genomik yol, östrojen-ER kompleksinin DNA'ya bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatması ile çalışır (14). Non-genomik yol ise çok daha hızlıdır; östrojenin, hücre zarı üzerindeki ER'ler veya G protein bağlantılı östrojen reseptörü (G Protein-Coupled Estrogen Receptor; GPER) aracılığıyla hücre içi ikinci haberci sistemlerini (ör. cAMP, PKC, MAPK/ERK) aktive etmesiyle gelişir (17). Her iki yolun etkileşimi, östrojenin hem uzun vadeli gelişimsel süreçleri hem de hızlı homeostatik tepkileri düzenlemesini sağlar.

Östrojenin vajinal doku üzerindeki biyolojik etkileri, vajinal mukozanın epitelizasyonunun sürdürülmesi ve genital sistemin bütünlüğünün korunması açısından kritik öneme sahiptir. Vajina, vulva, üretra ve mesane trigonu üzerinde östrojen reseptörleri aracılığıyla çeşitli mekanizmalar üzerinden etkili olmaktadır (18):

- Epitelin kolajen içeriğini artırarak kalınlığını ve elastikiyetini korur.
- Mukopolisakkaritler ve hyalüronik asit üretimini destekleyerek epitel yüzeyinin nem dengesini sağlar.
- Genital bölgedeki nitrik oksit sentaz (Nitric Oxide Synthase; NOS) ve vazoaaktif intestinal peptid (Vasoactive Intestinal Peptide; VIP) yolları üzerinden kan akışını düzenleyerek dokuların oksijenlenmesini ve yenilenmesini optimize eder.
- Ayrıca duysal eşik seviyelerini de modüle eder (19).
- Sağlıklı vajinal mikrobiyotayı destekleyerek enfeksiyonlara karşı koruma sağlar (20, 21).
- Kemokinler ve reseptörlerinin ekspresyonunu indükleyerek T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücrelerin dolaşımı ve fonksiyonlarını doğrudan ve dolaylı yollarla düzenler (22).

Bu etkiler doğrultusunda, vajinanın çok katlı yassı epitel dokusu, non keratinize, kalın, rugalı ve glikojen açısından zengin bir yapıya sahip olur. Vajinal epitelin yüzeyinde bulunan glikojen, Döderlein laktobasilleri için bir substrat görevi görmekte olup, bu bakteriler glikozu laktik aside çevirerek vajinal ortamın asidik pH'ını korur. Vajinanın düşük pH seviyesi, normal vajinal flora dengesinin sürdürülebilmesini sağlayarak vajinal ve üriner enfeksiyonlardan korunmada temel bir bariyer oluşturur (21).

4.1.1.3. Vajinal Mikrobiyota

Pubertenin başlangıcından üreme dönemine geçiş sürecinde vajinal mikrobiyota belirgin değişiklikler göstermektedir. Pubertenin erken döneminde Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria türleri baskınken, ilerleyen aşamalarda Firmicutes türleri dominant hale gelmektedir (23). Erken puberte evresinde vajinal mikrobiyota Finegoldia, Anaerococcus, Prevotella, Dialister, Peptoniphilus ve Lactobacillus türlerini içerirken, geç puberte döneminde Lactobacillus türleri baskın hale gelir ve Sneathia, Prevotella, Haemophilus, Atopobium ve Gardnerella gibi anaerob bakterilerin bolluğu azalır. Lactobacillus'un bu dönemde baskın hale gelmesi, vajinal ekosistemin dengelenmesine ve enfeksiyonlara karşı korunmasına katkı sağlamaktadır (24). Ancak, Lactobacillus seviyesinin azalması vajinal

disbiyozise yol açarak bakteriyel vajinozis ve diğer vajinal enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir (23).

Üreme döneminin başlangıcında vajinal mikrobiyota dinamiklerini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Pubertenin erken evresinde, kadın gonadal hormon seviyelerindeki artış, vajinal epitelde glikojen birikimini artırarak mikrobiyal çeşitliliğin artmasına katkıda bulunur (25). Glikojen birikimi, vajinal mikroorganizmalar için bir besin kaynağı sağlayarak mikrobiyotanın çeşitlenmesine ve farklı bakteriyel türlerin çoğalmasına olanak tanır. Üreme döneminin erken aşamalarında ise gonadal hormon seviyelerinin nispeten daha düşük olması, hormonlara bağlı glikojen metabolizmasının Lactobacillus türlerinin büyümesini desteklemesine neden olmaktadır (26). Lactobacillus-dominant vajinal mikroçevre, laktik asit, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve bakteriyosinler gibi antimikrobiyal bileşikler üreterek vajinal pH'ın düşmesini sağlar ve patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engelleyerek vajinal ekosistemin korunmasına katkıda bulunur (27).

4.1.2. Postmenopozal Dönemde Vajen

Menopozla birlikte östrojen üretiminde belirgin bir azalma meydana gelir ve premenopozal döneme kıyasla estradiol seviyelerinde yaklaşık %95'lik bir düşüş gözlemlenir (21). Menopoz sonrası dönemde serum estradiol düzeyleri ortalama 5 pg/mL seviyesinde sabitlenir (28).

Östrojen seviyelerindeki bu keskin düşüş, yaşlanma sürecinin de etkisiyle vajinal atrofiye yol açan değişimlerin temel nedenidir (29, 30). Vajinal atrofik değişiklikler genellikle yıllar içinde kademeli olarak gelişir ve üst yüzeyel epitel tabakasının incilmesi, ruga kaybı, vajinal epitelin elastikiyetinde azalma, vajinal kanalın kısalması ve daralması, subepitelyal bağ dokusunun artışı, vajinal sekresyonların azalması ve vajinal pH'ın ≥ 5 seviyesine yükselmesi gibi çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler içerir (31). Vajinal epitelin incilmesi, dokuyu travmaya daha duyarlı hale getirerek cinsel ilişki veya jinekolojik muayene sırasında kanama, peteşi ve ülserasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca, epitelin incilmesi bağ dokusunu açığa çıkararak inflamasyon ve enfeksiyon riskini artırmaktadır.

Menopoz sonrası vajinal epitelin incilmesiyle birlikte glikojen içeriğinin azalması, Lactobacillus türlerinin laktik asit üretimini düşürmesine ve dolayısıyla vajinal pH'ın yükselmesine neden olmaktadır (32, 33). Vajinal ortamda meydana gelen bu değişimler, asidik

ortamı tolere edemeyen mikroorganizmaların aşırı çoğalmasını teşvik ederek *Lactobacillus* türlerinin azalmasına yol açmaktadır. Vajinal mikrobiyom esas olarak *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Finegoldia*, *Gardnerella*, *Prevotella* ve *Streptococcus*'tan oluşur (34). Bunun sonucunda, *Gardnerella vaginalis*, streptokoklar, stafilokoklar, koliform bakteriler ve difteroidler gibi deri ve rektal flora kaynaklı bakterilerin yanı sıra *Trichomonas* türleri ile enfeksiyon gelişme riski artmaktadır (21). Vajinal mikrobiyotadaki bu değişimler ve buna bağlı inflamatuvar süreçler, eskiden atrofik vajinit olarak adlandırılan klinik tablonun temel nedenlerindendir. Menopoz döneminde vajinal mikrobiyotanın vajinal sağlıkla doğrudan ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, vajinal mikrobiyotayı manipüle ederek vajinal atrofiyi tedavi etmeye yönelik girişimler şu an için sınırlıdır.

Üriner sistem yapıları, embriyolojik kökenleri nedeniyle genital sistemle benzerlik göstermekte ve östrojen reseptörleri içermektedir. Bu nedenle, menopoz sonrası mesane, üretra, pelvik taban kasları ve endopelvik fasyanın hipoöstrojenik durumdan etkilenmesi mümkündür. Üretral rahatsızlık, idrar sıklığında artış, hematüri, dizüri ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları menopoz sonrası vajinal ve üriner atrofik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. POP ve stres tipi üriner inkontinans riski de menopoz sonrası dönemde artış göstermektedir. Östrojen tedavisinin bu durumları iyileştirebileceği düşünülse de yapılan çalışmalar oral östrojen tedavisinin üriner inkontinansı artırabileceğini öne sürmektedir. Buna karşın, vajinal östrojen uygulamaları inkontinansı iyileştirebilir, idrar yapma sıklığını azaltabilir ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarını önleyebilir (35).

Östrojen kaybının ürogenital doku üzerindeki etkileri iyi tanımlanmış olmakla birlikte, androjenlerin de ürogenital sağlıkta önemli bir rol oynayabileceği yönünde yeni veriler ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar, vajinanın mukoza, muskularis ve adventisya tabakalarında androjen reseptörlerinin bulunduğunu göstermektedir (36). Kadın ürogenital sisteminde hem östrojen hem de androjen reseptörlerinin varlığı, androjenlerin dolaylı olarak aromatisasyon yoluyla östrojen üretimini destekleyerek vulvovajinal sağlık üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (37-40). Ancak, mevcut veriler androjenlerin, özellikle testosteronun, vajinal dokular üzerinde doğrudan etki edebileceğini de göstermektedir. Dehidroepiandrosteron (Dehydroepiandrosterone; DHEA), postmenopozal kadınlarda hücre içi androjen ve östrojen üretiminin temel kaynağı olarak öne sürülmektedir (36).

4.2. Vajinal Onarım Cerrahisi

Vajinal onarım cerrahileri, sarkan organları anatomik olarak normal pozisyonlarına getirerek vajinal aksı düzeltmeyi ve buna bağlı üriner, intestinal ve cinsel fonksiyon bozukluklarını gidermeyi hedefler; bu doğrultuda cerrahi girişim ile hem anatomik hem de fonksiyonel iyileşme sağlanması amaçlanmaktadır. Yaygın olarak uygulanan vajinal cerrahi yaklaşımlar arasında, prolapsusun etkilendiği kompartmana göre ön kompartman defektinde anterior kolporafi, arka kompartman defektinde posterior kolporafi sayılabilir.

4.2.1. Endikasyonlar

4.2.1.1. Pelvik Taban Bozuklukları

Pelvik taban bozuklukları (Pelvic Floor Dysfunction; PFD), pelvik taban kaslarının koordineli biçimde görev yapamaması sonucu ortaya çıkan, mesane işlev bozuklukları (idrar retansiyonu, mesane paralizi, stres ya da urge inkontinans), cinsel disfonksiyon (vajinal kuruluk, dispareni, libido kaybı, orgazm güçlüğü), defekasyon sorunları (kabızlık ya da fekal inkontinans), POP ve kronik pelvik ağrı gibi geniş bir semptom spektrumunu içeren bir durumdur (41).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bu durumun toplumda oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde gerçekleştirilen NHANES çalışmasına göre 20 yaş üstü kadınların yaklaşık dörtte biri en az bir PFD belirtmektedir (42).

PFD'nin gelişiminde pek çok faktör rol oynar. Özellikle vajinal doğum, doğum travması, ileri yaş, menopoz, obezite, kronik kabızlık ve öksürük, pelvik cerrahi öyküsü, bağ dokusu zayıflıkları ve kronik pelvik ağrı sendromları önemli risk faktörleri arasında yer alır (41). Pelvik tabanı etkileyen bu risk faktörlerinin bir kısmı değiştirilebilir olduğu için, korunma ve risk azaltımına yönelik stratejiler (örneğin kilo kontrolü, pelvik taban kas egzersizleri (PTKE), kabızlığın önlenmesi) klinik pratikte önem taşır (43).

Tanı sürecinde ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene, işeme-gaita günlüğü ve semptom değerlendirme anketleri kullanılır. Pelvik taban kaslarının gücü, gevşeme kapasitesi ve koordinasyonu klinik muayene ile değerlendirilir. Ayrıca POP varlığı gözle veya vajinal muayene ile saptanabilir. Uygun hastalarda ürodinami, defekografi veya endoanal ultrason gibi ileri tetkikler de tanı sürecine katkı sağlar (41).

Tedavi yaklaşımı semptomların tipine göre bireyselleştirilmelidir. İlk basamakta yaşam tarzı değişiklikleri, PTKE, biofeedback, fizyoterapi ve gerekirse lokal östrojen tedavisi (Local Estrogen Therapy; LET) yer alır. Prolapsus için pessar gibi destekleyici cihazlar da kullanılabilir. Medikal tedaviler, özellikle aşırı aktif mesane ve vajinal atrofiye bağlı yakınmalarda faydalıdır (41). Vajinal lazer tedavisi (CO₂ veya Er:YAG lazer), vajinal kollajen üretimini artırarak stres üriner inkontinans ve vajinal atrofi semptomlarını hafifletmeyi amaçlar; kısa vadeli sonuçları umut verici olsa da uzun dönem etkinlik ve güvenilirliğine dair veriler sınırlıdır (41). Radyofrekans (Radiofrequency; RF) tedavileri de benzer şekilde kollajen sıkılaşması sağlamayı hedefler ancak deneysel aşamadır. Aşırı aktif mesane tedavisinde, mesane duvarına uygulanan botulinum toksini enjeksiyonları ve sakral sinir stimülasyonu (nöromodülasyon) etkili seçeneklerdir. Ayrıca, posterior tibial sinir stimülasyonu (Posterior Tibial Nerve Stimulation; PTNS) gibi daha az invaziv yaklaşımlar da klinik kullanıma girmiştir. Miyofasiyal kaynaklı pelvik ağrılarda ise tetik nokta enjeksiyonları ve akupunktur gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır (41). Cerrahi tedavi ise ileri derecede prolapsus ya da dirençli idrar kaçırma vakalarında uygulanmakta olup; TOT/TVT gibi askı ameliyatları ve kolporafi gibi onarıcı cerrahiler öne çıkar.

Güncel kılavuzlar, konservatif tedaviyi ön planda tutmakta, cerrahiye ise seçilmiş hastalarda önermektedir. Ayrıca, doğum sonrası dönemde erken egzersiz eğitiminin PFD gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Multidisipliner yaklaşımın önemi vurgulamakta; tedavi sonrası düzenli takip ve hasta eğitimi ile semptom kontrolünün sürdürülebilir olduğu belirtmektedir (44).

Menopoz sonrası dönemde östrojen düzeylerinin azalması, ürogenital dokularda atrofiye ve pelvik destek yapıların zayıflamasına yol açarak PFD riskini artırır (8). Bu durum POP, stres tipi idrar kaçırma ve cinsel işlev bozuklukları gibi klinik tabloların daha sık görülmesine neden olur. Menopoz sonrası dönemde PFD yönetimi; egzersiz, hormonal destek, yaşam tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde cerrahi uygulamaları içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu sayede postmenopozal kadınlarda hem fonksiyonel hem de psikolojik iyilik hali desteklenmiş olur.

4.2.1.2. Pelvik Organ Prolapsusu

Pelvik organ prolapsusu (POP), pelvik organların vajinal duvarlara doğru veya onların ötesine herniasyonu ile karakterize yaygın bir durumdur. POP; günlük yaşam aktiviteleri, cinsel

fonksiyon ve egzersiz kapasitesi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Ayrıca, vücut algısı ve cinsellik üzerinde de psikososyal yansımaları bulunmaktadır (45).

POP'un tanımlanmasında kullanılan terminoloji, prolapsusun anatomik lokalizasyonuna göre sınıflandırılmaktadır: anterior kompartman prolapsusu (sıklıkla mesane sarkması, yani sistosel ile ilişkili), posterior kompartman prolapsusu (rektosel), apikal prolapsus (uterus veya vajen kubbesinin sarkması) ve uterin proidentia (üç kompartmanın birlikte vajinal girişten dışarı sarkması) şeklindedir. Literatürde, vajinal topografinin her zaman altta yatan visseral yapılarla birebir örtüşmediği göz önüne alındığında, "anterior/posterior vajinal duvar prolapsusu" gibi anatomik terimlerin "sistosel/rektosel" yerine tercih edilmesi önerilmektedir (46, 47). POP'un anatomik destek yapılarındaki zayıflıklarla ilişkili olduğu bilinmekte olup, DeLancey tarafından tanımlanan üç seviyeli destek sistemi (uterosakral/kardinal ligamanlar, paravajinal yapılar, perineal destek) bu patolojinin anlaşılmasında temel bir model sunmaktadır (48).

Semptomatik POP'un prevalansı %2,9–8 arasında değişirken (49), kadınların yaşam boyu cerrahi müdahale riskinin %11–19 olduğu bildirilmiştir (50). Ancak fizik muayeneye dayalı çalışmalar, asemptomatik olguların oranının çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle POP, kadın sağlığı açısından önemli ve giderek artan bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir.

POP gelişiminde parite, ileri yaş ve obezite temel risk faktörleridir (51). Vajinal doğum sırasında pelvik destek yapılarının hasar görmesi, özellikle levator ani avulsiyonu ve geniş genital hiyatus riski artırır (52). Her doğumla birlikte risk kademeli olarak artmakta, ilk iki doğumdan sonra bu artış belirginleşmektedir (53). İleri yaş ve menopoza, azalan östrojen düzeyleri ve doku desteği nedeniyle POP sıklığını artırır (54). Obezite, özellikle santral obezite, bağımsız bir risk faktörüdür; ancak kilo kaybının hastalığın seyrine etkisi net değildir (55). Aile öyküsü, bağ dokusu hastalıkları, kronik kabızlık ve ağır kaldırma gibi intraabdominal basıncı artıran durumlar da katkıda bulunur. POP'un önlenmesine yönelik kanıta dayalı müdahaleler sınırlı olup, yaşam tarzı değişikliklerinin etkisi daha fazla araştırılmalıdır.

POP, genellikle vajinal veya pelvik baskı hissi ve vajinadan dışarı doğru çıkan bir kitle şeklinde tanımlanan "bulging" şikâyeti ile kendini gösterir. Bu semptomlar POP'un şiddetiyle her zaman paralel olmayabilir ve gün içinde ayakta kaldıkça artabilir (56). Bazı hastalar asemptomatik olup yalnızca fizik muayene sırasında saptanabilir. Semptomatik olgular; idrar

kaçırma, zorlanarak idrar yapma, sık idrara çıkma gibi üriner; kabızlık, dışkılama güçlüğü veya fekal inkontinans gibi defekasyonla ilgili ve cinsel işlev bozuklukları şeklinde çeşitlenebilir. İleri evre anterior ya da apikal prolapsus, üretrayı kısırarak obstrüktif miksiyon semptomlarına neden olabilir. Ayrıca, POP olan kadınlarda aşırı aktif mesane semptomları gelişme riski 2 ila 5 kat artar (57). Posterior kompartman defektleri defekasyonla ilgili semptomlarla ilişkilidir ve bazı olgularda vajinal yoldan dışkılamayı kolaylaştırmak amacıyla manuel destek (splinting) gerekebilir (58). Cinsel işlev bozukluğu ise bazı kadınlarda prolapsusun neden olduğu fiziksel rahatsızlık ve utanma hissi nedeniyle ortaya çıkar.

POP tanısı fizik muayene ile konur ve en yaygın sınıflandırma sistemi olan Pelvik Organ Prolapsus Ölçüm Sistemi (Pelvic Organ Prolapse Quantification System; POP-Q) kullanılarak evrenir. Genellikle ilerleyici bir hastalık olarak kabul edilse de, bazı kadınlarda özellikle menopoz sonrası dönemde gerileme gösterebilir (59).

POP yönetimi, semptomların şiddeti ve hastanın yaşam kalitesine etkisine göre bireyselleştirilir. Tedavi genellikle semptomatik olgulara yöneliktir; obstrüktif miksiyon veya defekasyon, hidronefroz gibi komplikasyonlar varlığında prolapsus derecesinden bağımsız olarak müdahale gereklidir. Semptomatik olgularda konservatif (bekleme, PTKE, vajinal pessas kullanımı, vajinal östrojen) ya da cerrahi tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Vajinal pessarlar, cerrahi dışı yaklaşımda ilk basamak olup yaklaşık yarısı uzun dönem kullanımda da tercih edilmektedir (60). PTKE özellikle kişiye özel ve denetimli uygulandığında prolapsus semptomlarını ve evresini azaltabileceği gösterilmiştir (61). Östrojen tedavisi, vajinal atrofi semptomlarını hafifletse de POP'un primer tedavisinde etkinliği net değildir. Cerrahi tedavi, konservatif yöntemlerle başarılı sonuç alınamayan ya da bu yöntemleri reddeden semptomatik kadınlar için uygundur; ancak rekürrens oranı %30'a kadar çıkabilmektedir (62). Cerrahi başarı, hastalığın evresi, cerrahın deneyimi ve hastanın beklentilerine bağlıdır.

4.2.2. Hastanın Preoperatif Değerlendirilmesi

4.2.2.1. Pelvik Tabanın Değerlendirilmesi

PFD değerlendirilmesinde, hastadan kapsamlı bir anamnez alınması büyük önem taşır. Bu süreçte pelvik ağrı ve baskı hissi gibi genel semptomlar, işemeyi başlatmada gecikme, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi, dizüri, mesane ağrısı ve stres veya urge tipi idrar kaçırma gibi üriner yakınmalar sorgulanmalıdır. Cinsel semptomlar arasında dispareni, vajinal gevşeklik

hissi, cinsel istekte azalma, orgazm olamama ve vajinada doluluk hissi yer almaktadır. Kolorektal sistemle ilişkili olarak dışkılamada zorlanma, ıkınma, tamamlanmamış boşaltım hissi, kabızlık, fekal inkontinans, gaz ya da dışkı kaçırma ve dışkılama sırasında rektal prolapsus varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca, işeme veya defekasyon sırasında elle baskı uygulama gereksinimi gibi belirtiler de dikkate alınmalıdır (63). Klinik değerlendirmeyi bütüncül yapabilmek amacıyla işeme, defekasyon, ağrı ve beslenme günlüklerinin kullanılması önerilir. Pelvik taban fonksiyonuna ait, alt üriner sistem, kolorektal-anal bölge ve pelvik organ prolapsusunun yarattığı bozuklukları ayrı ayrı ölçen üç alt ölçekten oluşan PFDI-20 ve semptomların günlük yaşam üzerindeki etkilerini değerlendirmek için önemli bir yöntem olan PFIQ-7 ölçekleri de kullanılır.

Fizik muayene sırasında vizüel inspeksiyon ve palpasyon ile POP ve bulging değerlendirilir. POP-Q skoru belirlenmeli ve gerekirse hasta yürütülerek ya da tuvalette Valsalva manevrası yaptırılarak prolapsus daha ayrıntılı incelenmelidir. Bimanuel muayene ile pelvik organların pozisyonu değerlendirilirken, spekulum muayenesi serviks ve vajinal mukozada atrofik veya inflamatuvar değişiklikleri ortaya koyar. Pelvik taban kas fonksiyonu, modifiye Oxford skalası ve parmakla palpasyonla değerlendirilmeli; bu sırada ağrı varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Disparoni şikayetinde, urogenital üçgeni oluşturan iskiokavernosus, bulbuspongiosus, transvers perineal kaslar ve perineal cisimcik elle muayene edilmelidir. Ayrıca, sfinkter tonusu rektal muayene ile, anal ve bulbokavernöz refleksler nörolojik muayene kapsamında değerlendirilmektedir. Klinik bulgular doğrultusunda gerekli görülmesi halinde ileri tanısal testlere (ürodinami, sistoskopi, anorektal manometri, endoanal ultrason, defekografi, dinamik MR, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans görüntüleme ve endoskopik yöntemler) başvurulabilir (41).

4.2.2.2. Pelvik Organ Prolapsusu Değerlendirilmesi

POP tanısı, detaylı bir tıbbi öykü ve fizik muayene ile konur. Anamnezde prolapsusa özgü semptomların yanı sıra üriner, defekatuvar ve cinsel işlev bozuklukları da sorgulanmalıdır. Hafif POP olguları için güvenilir tarama anketleri bulunmamakla birlikte, ileri derecede prolapsusu olan bireyleri belirlemek için "vajinal bölgede dışarı doğru bir çıkıntı ya da sarkma hissediyor musunuz?" gibi sorular kullanılabilir (64). Tedavi genellikle yalnızca semptomatik olgularda önerildiğinden, semptomların yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir (65). Fizik muayene sırasında POP-Q sistemi kullanılarak objektif ve tekrarlanabilir ölçümler yapılmalıdır. Muayene bileşenleri; vizüel

inspeksiyon, spekulum muayenesi, bimanuel ve rektovajinal değerlendirme ile nöromüsküler incelemeleri içerir. Muayene, dorsal litotomi ve ayakta pozisyonlarda, hem gevşeme hem de Valsalva manevrası sırasında yapılmalıdır (66). Gerekli durumlarda hastanın evde çektiği fotoğraflar ya da intraoperatif değerlendirmeler de tanıya katkı sağlayabilir.

İlk olarak dorsal litotomi pozisyonunda hastanın vulvar, perineal ve perianal bölgeleri görsel olarak incelenir; hastanın gevşemiş ve ıkınma anındaki durumu gözlemlenir. Vajinal duvarlarda ya da servikste introiti geçen çıkıntılar, perinenin uzunluğu ve durumu, varsa ülserasyonlar veya rektal prolapsus gibi bulgular kaydedilir. Ardından, bivalv spekulum ve gerekirse tek bıçaklı spekulum ile anterior, posterior ve apikal vajinal kompartmanlar ayrı ayrı değerlendirilir. Bimanuel muayene ile eşlik eden pelvik patolojiler araştırılır.

POP değerlendirilmesinde standartlaşmış, objektif ve kantitatif bir yöntem sunan POP-Q, vajinanın anatomik yapısını belirli referans noktalarına göre tanımlayarak sarkmanın derecesini sayısal olarak ifade eder. Sistem, vajinanın ön, arka ve apikal bölümlerinde yer alan altı anatomik noktanın (Aa, Ba, Ap, Bp, C ve D) himen düzlemine göre en distal konumlarının ölçülmesine dayanır (46). Ölçümler santimetre cinsinden kaydedilir; negatif değerler noktanın himen düzleminin proksimalinde olduğunu, pozitif değerler ise distalinde olduğunu gösterir. Buna ek olarak, total vajinal uzunluk (Total Vaginal Length; TVL), genital hiyatus (Genital Hiatus;gh) ve perineal cisim (Perineal Body; pb) ölçümleri de değerlendirmeye dahil edilerek prolapsusun ön, arka ve apikal bileşenlerinin tamamı hakkında kapsamlı bir bilgi elde edilir. Değerlendirme sırasında hastadan ıkınması istenir ve vajinal duvarın maksimum prolapsus yaptığı nokta belirlenir. Bu nokta, hastanın en fazla rahatsızlık duyduğu ya da dışarıya en fazla çıkan doku seviyesini yansıtır. POP-Q sistemi, elde edilen veriler doğrultusunda prolapsusu 4'e kadar evrelendirir. Evre 0'da prolapsus yokken, 4. evre total vajinal eversiyonu ifade eder. Yalnızca yapısal bozukluğun derecesini belirlemekle kalmaz, aynı zamanda apikal destek kaybı, servikal uzama ya da anterior-posterior kompartman ilişkileri hakkında da ipuçları verir. POP-Q sistemine alternatif olarak geliştirilen basitleştirilmiş pelvik organ prolapsus ölçüm sistemi (Simplified Pelvic Organ Prolapse Quantification; S-POP-Q) yöntemi ise daha pratik bir değerlendirme sunar (67). Bu yöntemde her kompartman için yaklaşık 3 cm derinlikteki bir nokta değerlendirilir, hastadan ıkınması istenerek sarkmanın himenal düzleme göre konumu belirlenir. S-POP-Q sistemi, prolapsusu 4'e kadar evrelendirerek klinik karar verme sürecine katkı sağlar. POP-Q sisteminin ayrıntılı ve kantitatif yapısı hem klinik takibi kolaylaştırmakta hem de tedavi etkinliğini objektif olarak değerlendirmeye olanak sağlamaktadır.

POP tanısında fizik muayene temel değerlendirme yöntemi olup, özellikle ayakta yapılan rektovajinal muayene enterosel tanısında ve rektoselle ayrımında etkilidir. Perineal bütünlük, rektal prolapsus varlığı ve pelvik taban kas fonksiyonu da bu muayene sırasında değerlendirilir. Nöromüsküler muayenede vulva-perine duyusu ve sakral refleksler (bulbokavernoz, anokutanöz) test edilmelidir. Pelvik taban kaslarının tonusu ve gücü, vajinal/rektal palpasyonla belirlenip Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society; ICS) sınıflamasına göre değerlendirilir (68). Semptom ve muayene bulguları arasında uyumsuzluk varsa, dinamik MR, perineal ultrasonografi veya defekografi gibi ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir. Ayrıca, ileri evre POP hastalarında “gizli stres üriner inkontinans” riski göz önüne alınmalı ve gerekirse ürodinami ile değerlendirilmelidir. Postmiksyonel rezidüel idrar ölçümü ve barsak şikayetleri olanlarda defekografi gibi testler de tanıya yardımcıdır.

4.2.3. Vajinal Sağlık Değerlendirilmesi

4.2.3.1. Reprodüktif Dönemde Vajinal Sağlığın Değerlendirilmesi

Reprodüktif dönemdeki kadınların vajinal sağlığının değerlendirilmesi hem bireysel sağlık hem de toplum sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Bu dönemde vajinal enfeksiyonlar yaygın olarak görülmekte olup, özellikle bakteriyel vajinozis ve vulvovajinal kandidiyazis en sık rastlanan enfeksiyonlardandır.

Değerlendirme süreci; detaylı bir öykü alma, fizik muayene ve laboratuvar testlerini içermelidir (69). Öyküde, akıntının rengi, miktarı, kokusu ve kıvamı; vajinal kaşıntı, yanma, kanama, dispareni, disüri gibi semptomlar; semptomların döngüsel özellikleri ve cinsel aktivite ile ilişkisi sorgulanmalıdır. Fizik muayenede vulva, vajina ve serviks dikkatle değerlendirilir; spekulum muayenesi ile akıntının tipi, olası yabancı cisim, enfeksiyon odakları ya da malignite şüphesi gözlemlenir. Vajinal pH ölçümü ve mikroskopik inceleme (salin ve KOH ile) yapılması, tanıya katkı sağlar (69). Vajinal pH ölçümü, vajinal yan duvara birkaç saniye temas ettirilen pH çubuğu veya pH kâğıdı ile yapılır. Numune alınırken kan, semen veya servikal mukusla kontaminasyondan kaçınılmalıdır; bu maddeler özellikle posterior fornikte birikebileceği için pH'ı yapay olarak yükseltebilir. Dar aralıklı pH kağıtları (4.0–5.5), geniş aralıklı olanlara kıyasla daha hassas sonuç verir. Ancak, pH ölçümünün tanıdaki güvenilirliği yaşla birlikte değişebilir. Özellikle postmenopozal ve prepubertal dönemlerde östrojen eksikliğine bağlı olarak pH fizyolojik olarak yükselebilir ve enfeksiyonla ilişkili pH değişikliklerini maskeleyebilir. Bu nedenle pH ölçümü mikroskopik inceleme ile

yorumlanmalı, tek başına tanı aracı olarak kullanılmamalıdır. Kültür yöntemi de halen değerli bir araçtır. Bununla birlikte, son yıllarda kültürün yerini hem duyarlılık hem de özgüllük açısından yüksek başarı sağlayan nükleik asit amplifikasyon testleri (Nucleic Acid Amplification Test; NAAT) almaktadır (70).

Vajinit belirtileri olan bireylerde eşzamanlı olarak servisit veya pelvik inflamatuvar hastalık gibi üst genital sistem patolojileri de dışlanmalıdır. Bu bütüncül yaklaşım, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek ve uygun tedaviyi başlatmak açısından önemlidir.

4.2.3.2. Menopozal Dönemde Vajinal Sağlığın Değerlendirilmesi

Reproduktif dönemde olduğu kadar postmenopozal dönemde de vajinal sağlığın değerlendirilmesi, ayrıntılı bir anamnez ve pelvik muayene ile başlamalıdır. Vajinal atrofiye bağlı gelişen GSM tanısında rutin laboratuvar testlerine sıklıkla ihtiyaç duyulmaz. Anamnezde özellikle östrojen eksikliği belirtileri, hastanın obstetrik-jinekolojik öyküsü, menopozal durumu ve iritanlara maruziyeti sorgulanmalıdır. Pelvik muayenede labia minora füzyonu, vajinal ruga kaybı, soluk mukozalar, sekresyon azalması ve elastikiyet kaybı gibi bulgular GSM ile uyumlu olabilir (4). Vajinal pH ölçümü, tanıda destekleyici bir araç olup, özellikle postmenopozal dönemde pH'nın ≥ 5 olması östrojen eksikliğini gösterebilir (71). Ek olarak, vajinal epitelin östrojenik etkilerini değerlendirmede kullanılan maturasyon indeksi, yüzeyel hücrelerde azalma ve parabazal hücrelerde artış şeklinde değişiklikler gösterebilir.

Vajinal Sağlık İndeksi (Vaginal Health Index; VHI), vajinal dokunun genel sağlığını ve vajinal atrofının derecesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan standart bir skorlama sistemidir (72). Robert Wood Johnson Tıp Fakültesi yöntemlerine dayanarak oluşturulan bu indeks; vajinal nem, sekresyon miktarı ve kıvamı, elastikiyet, pH düzeyi ve epitel bütünlüğü olmak üzere beş temel parametreyi içerir (72). Her bir parametre 1 (en kötü) ile 5 (en iyi) arasında puanlanır ve toplam skor 5 ile 25 arasında değişir. Skorun 15'in altında olması, belirgin vajinal atrofi ile ilişkilidir. Puan ne kadar düşükse atrofi o kadar büyüktür (73). Vajinal nemlilik, vajinal duvarı kaplayan sekresyonların görünümü ve yayılımı ile değerlendirilirken; elastikiyet, vajinal dokunun parmakla muayene esnasında gösterdiği esneme kapasitesiyle ölçülür. Epitel bütünlüğü ise dokunun rengi, kalınlığı ve temasla bozulmadan kalma yeteneği dikkate alınarak belirlenir (74). Ancak bu değerlendirme, klinisyenler arası farklılıklar gösterebilecek şekilde subjektif olabilir; özellikle elastikiyet gibi nitelikler "yok, kötü, orta, iyi, mükemmel" gibi geniş yanıt aralıklarında

değerlendirildiğinden, ölçümde standartlaştırma gücüğü yaşanabilir (75). VHI, menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda GSM tanısı ve tedavi yanıtının takibinde klinik olarak yararlı bir araç olarak öne çıkmaktadır.

4.3. Menopozal Genitoüriner Sendrom

Menopozal Genitoüriner Sendrom (GSM), daha önce vajinal atrofi, vulvovajinal atrofi, ürogenital atrofi veya atrofik vajinit olarak adlandırılan ve östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen bir dizi belirti ve bulguyu içeren bir klinik durumdur. Bu sendrom, menopoz sonrası dönemde labia majora/minora, klitoris, vestibül, introitus, vajina, üretra ve mesane üzerinde meydana gelen hipoöstrojenik değişimler sonucu ortaya çıkmaktadır. Vajinal kuruluk, yanma ve irritasyon gibi genital semptomlar, lubrikasyon eksikliği, dispareni ve cinsel işlev bozukluğu gibi cinsel semptomlar, idrar yapma isteğinde artış (urgency), dizüri ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar gibi üriner semptomlar GSM'nin en sık görülen belirtileri arasındadır. Hastalar, bu semptomların bir kısmı veya tamamı ile başvurabilir ve semptomların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen düzeyde olması gerekmektedir.

4.3.1. Terminoloji

GSM terimi, 2014 yılında tanımlanmış olup, o zamana kadar kullanılan vajinal atrofi teriminin yerini almıştır. Ancak, GSM'nin sadece menopoz ile ilişkili olmayan, yaşa bağlı normal değişimleri de kapsadığı yönündeki görüşler nedeniyle terminoloji konusunda bazı tartışmalar devam etmektedir.

GSM'nin klinik araştırmalarda standart bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla, Core Outcomes in Menopause (COMMA) konsorsiyumu tarafından oluşturulan Core Outcome Set, 21 farklı ülkeden menopoz deneyimi olan sağlık hizmeti sağlayıcılarının katılımıyla uluslararası bir mutabakat çerçevesinde geliştirilmiştir (76). Bu set, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (National Institute for Health and Care Excellence; NICE) tarafından da benimsenmiştir. Çalışmalarda kullanılmak üzere belirlenen sekiz temel klinik sonuç ölçütü arasında cinsel ilişki sırasında ağrı, vulvovajinal kuruluk, vulvovajinal rahatsızlık veya irritasyon, idrar yaparken ağrı veya rahatsızlık, en çok rahatsızlık veren semptomda değişiklik, genitoüriner semptomların yaşam kalitesine etkisi, tedavi memnuniyeti ve tedaviye bağlı yan etkiler yer almaktadır (77).

Ancak, bu değerlendirme seti genital bölgenin anatomik ve histopatolojik görünümü, vajinal pH, yüzeysel epitel hücre morfolojisi ve klinisyen tarafından yapılan genital muayene sonuçlarını içermemektedir (78).

4.3.2. Patofizyoloji

Kadınlarda ürogenital atrofi, serum östrojen seviyelerindeki düşüşün en önemli sonucu olup, genellikle doğal veya cerrahi menopoza sonrası gelişmektedir. Bununla birlikte, geçici veya kalıcı hipoöstrojenik durumlarda da geçici veya kalıcı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Ürogenital sistemdeki steroid hormon reseptörlerinin dağılımı farklılık göstermektedir. Östrojen reseptörlerinin yoğunluğu vajinada dış genital bölgeye kıyasla daha yüksektir. Buna karşın, androjen reseptör yoğunluğu vajinada daha düşük olup, dış genital bölgede daha fazladır. Progesteron reseptörleri ise vajina ve vulvovajinal geçiş bölgesinde bulunmaktadır (37, 79).

Menopoz ile birlikte serum östrojen seviyelerinde belirgin bir azalma meydana gelmekte olup, serum estradiol düzeyleri ortalama 5 pg/mL seviyesine ulaşmaktadır (28). Hipoöstrojenik ortam vajinal mukozada epitel tabakasının inceliği, ruga kaybı, elastikiyetin azalması, vajinal kanalın daralması ve sekresyon miktarının düşmesi gibi çeşitli değişikliklere neden olmaktadır (31). Bu süreçte vajinal pH'nın ≥ 5 seviyesine yükselmesi, Lactobacillus türlerinin azalmasına yol açarak Gardnerella vaginalis gibi patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalmasına ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olmaktadır (32, 33).

Hipoöstrojenizm ayrıca üriner sistemde de belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Embriyolojik olarak genital sistem ile ortak kökene sahip olan mesane, üretra, pelvik taban kasları ve endopelvik fasya, östrojen eksikliğinden doğrudan etkilenmektedir. Bunun sonucunda, üretral rahatsızlık, idrar yapma sıklığında artış, hematüri, dizüri ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar gibi semptomlar menopoz sonrası dönemde sıkça gözlemlenmektedir. Vajinal östrojen uygulamalarının idrar yapma sıklığını azaltabileceği ve tekrarlayan üriner enfeksiyonları önleyebileceği gösterilmiştir (35).

4.3.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

GSM, menopoz veya hipoöstrojenik durumlarla ilişkili yaygın bir klinik tablodur. Çeşitli çalışmalarda vajinal kuruluk oranının 40 yaş üstü kadınların %85'ine kadar ulaştığı

belirtilirken, dispareni %29-59, vajinal kaşıntı ve irritasyon ise %26-77 oranlarında bildirilmiştir (80, 81). 27 çalışmayı içeren sistematik bir derlemede, GSM semptomlarının %40-60 oranında görüldüğü ve hastaların önemli bir kısmının birden fazla semptom bildirdiği tespit edilmiştir (82).

GSM, esas olarak peri- ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülmekle birlikte, geçici veya kalıcı hipoöstrojenik durumlar da vajinal atrofik değişikliklere neden olabilir. Menopoz, bilateral ooforektomi, primer over yetmezliği, radyoterapi veya kemoterapiye bağlı over yetmezliği, antiöstrojenik ilaç kullanımı (tamoksifen, aromataz inhibitörleri, danazol, medroksiprogesteron asetat, GnRH agonistleri/antagonistleri), postpartum östrojen düşüşü, hipotalamik amenore ve otoimmün hastalıklar nedeniyle gelişen hipoöstrojenizm GSM'nin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır.

Düşük östrojen seviyelerine ek olarak, diğer faktörler de GSM semptomlarının şiddetini belirleyebilmektedir. Vajinal doğum yapmamış olmak veya geçirilmiş vajinal cerrahi, vajinal atrofi semptomlarını artırabilir (83). Cinsel aktiviteden kaçınma, vajinal epiteldeki değişiklikleri şiddetlendirirken, düzenli cinsel aktivite kan akışını artırarak ve doku elastikiyetini koruyarak vajinal sağlığın sürdürülmesine katkı sağlayabilir. Sigara kullanımı, östrojen seviyelerini azaltarak ve vajinal perfüzyonu düşürerek atrofiyi daha da kötüleştirebilir. Ayrıca, depresyon ve üriner inkontinansı olan hastalar, GSM semptomlarını daha yoğun ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyici şekilde deneyimleyebilirler. Üriner inkontinans durumunda, kronik perineal ped kullanımı da vulvovajinal bölgedeki semptomları kötüleştirebilir (84).

4.3.4. Klinik Bulgular

GSM, semptomatik bir klinik tablo olarak tanımlanmakta olup, pelvik muayenede atrofik değişiklikler saptanan her hasta semptomatik olmayabilir. Semptomları olan hastaların %70'e yakını, bu durumlarını bir sağlık profesyoneli ile paylaşmamaktadır (5). Bu durumun altında, semptomların yaşlanmanın doğal ve kaçınılmaz bir sonucu olduğuna dair yanlış inanışlar, kültürel ve dini faktörler, toplumsal normlar, utanma duygusu ve mevcut tedavi seçenekleri hakkında yeterli bilginin olmaması gibi nedenler yatmaktadır (83). Bu sebeplerle birçok hasta tıbbi yardım aramak yerine, yaşam tarzı değişiklikleri yaparak semptomlarla başa çıkmaya çalışmaktadır (85). Örneğin, vajinal kuruluk, vajinal elastisite kaybı veya levator

spazm nedeniyle gelişen dispareni, bazı hastaların cinsel aktiviteden tamamen kaçınmasına yol açabilmektedir.

GSM'nin başlıca semptomları arasında vajinal kuruluk, cinsel aktivite sırasında lubrikasyon azalması, dispareni, vajinal veya vulvar ağrı, postkoital kanama, labial fissürler, cinsel istekte ve orgazmda azalma, vulvovajinal yanma, kaşıntı, iritasyon ve vajinal akıntı yer almaktadır. Ayrıca, üriner sistemle ilişkili semptomlar arasında idrar yapma sıklığında artış, idrar yaparken yanma (dizüri), üretral rahatsızlık, hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve üretral prolapsus da bulunabilir (4, 83). Menopozal geçişin erken döneminde, hastalar genellikle cinsel uyarılma sırasında vajinal lubrikasyonda azalma fark eder ve bu durum sıklıkla östrojen eksikliğinin ilk belirtilerinden biri olarak kabul edilir. Hipoöstrojenik durumun kronikleşmesiyle, hastalar cinsel aktivite dışında da vajinal kuruluk hissi tanımlayabilirler ki bu, GSM'nin en sık bildirilen semptomudur. Östrojen eksikliğinin devam etmesiyle birlikte, vajinal atrofiye bağlı semptomların şiddetlenmesi ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi kaçınılmaz hale gelmektedir.

4.3.5. Hastanın Değerlendirilmesi

GSM değerlendirmesi, hastanın ayrıntılı tıbbi öyküsünün alınması ve pelvik muayene ile gerçekleştirilir. Laboratuvar testlerine genellikle gerek duyulmaz. Pek çok kadın GSM semptomlarını spontan olarak dile getirmediklerinden, klinisyenlerin bu konuda yönlendirici ve hassas sorular sorması önemlidir (5). Tıbbi öyküde obstetrik ve jinekolojik geçmiş, menstrüel düzen, kullanılan ilaçlar ve cinsel öykü detaylıca sorgulanmalı; özellikle östrojen eksikliğiyle ilişkili risk faktörleri ve semptomların günlük yaşam üzerindeki etkileri değerlendirilmelidir. İrritan madde kullanımı, pelvik radyoterapi öyküsü ve cinsel travma gibi durumlar da mutlaka göz önüne alınmalıdır (86).

Pelvik muayene, GSM'ye özgü vulvovajinal değişikliklerin tespitinde kritik rol oynar. Muayenede labia minora rezorpsiyonu veya füzyonu, doku fragilitesi, fissürler, peteşiler, introital retraksiyon, hymenal kalıntıların kaybı, üretral meatusun belirginleşmesi, üretral eversiyon veya prolapsus, vulvovajinal solukluk veya eritem, vajinal ruga kaybı, vulvovajinal sekresyonların azalması, vajinal elastisite kaybı ve ince, beyaz, kokusuz vajinal akıntı gözlemlenebilir (4). Şiddetli atrofik değişikliklerde muayene ağırlı olabilir; bu nedenle dar spekulum ya da tek parmakla muayene gibi daha nazik teknikler tercih edilmelidir. Spekulum muayenesi mümkün değilse, rektal muayene veya transabdominal ultrason gibi alternatif

yöntemler kullanılabilir. Ofis muayenesinin tamamlanamadığı ve yönetim açısından gerekli görüldüğü durumlarda, anestezi altında muayene yapılması gerekebilir.

Tanıda destekleyici testler genellikle gerekmez; ancak bazı durumlarda yararlıdır. Vajinal pH ölçümü, östrojen eksikliğine bağlı atrofiyi gösterebilir; postmenopozal kadınlarda pH ≥ 5 östrojen eksikliğine işaret eder (71). Maturasyon indeksi ise vajinal epitel hücrelerinin dağılımını değerlendirerek östrojenizasyon düzeyi hakkında bilgi verir. Vajinal atrofide parabazal hücre oranı artarken, yüzeyel hücre oranı azalır (87). Vajinite veya üriner enfeksiyona dair bulgular varsa, uygun mikroskopik ya da laboratuvar testleriyle ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu bütüncül yaklaşım, GSM'nin doğru tanı ve etkin tedavisini mümkün kılar.

4.3.6. Tanı

GSM, hipoöstrojenik durumda olan hastalarda, karakteristik semptomlar ve pelvik muayenede saptanan bulgulara dayanarak klinik olarak tanı konulan bir durumdur. Hastalar, bazı veya tüm belirtilerle başvurabilir ve bu semptomların hastayı rahatsız edici düzeyde olması gerekmektedir. Semptomların başka bir tanı ile daha iyi açıklanamaması da önemlidir.

GSM ayırıcı tanısı, vulvovajinal rahatsızlık, skar oluşumu, vajinal akıntı veya üriner semptomlara yol açan diğer durumları içermektedir (86, 88). Bu durumlar arasında vajinit ve vajinozis (kandidiyazis, bakteriyel vajinozis, trikomoniyazis, deskamatif inflamatuvar vajinit), çevresel ajanlara bağlı vulvar dermatit (parfümler, deodorantlar, sabunlar, pedler, spermisitler, lubrikanlar veya sentetik/dar kıyafetlere bağlı kontakt veya irritan dermatit), vulvar liken sklerozis, vulvovajinal liken planus, genital ülserler veya fissürler (herpes lezyonları veya Crohn hastalığı), genital kanamalar (travma, enfeksiyon veya maligniteye bağlı; özellikle postkoital kanama durumunda servikal kanser açısından değerlendirme gerekliliği), vulvodini ve sık üriner enfeksiyon veya ilişkili semptomlara neden olabilecek diğer etiyolojiler (anatomik veya hijyenle ilgili faktörler, mesane ağrı sendromu) bulunmaktadır. Bu nedenle, GSM tanısı konulmadan önce bu durumların ekarte edilmesi gerekmektedir. Ayırıcı tanının dikkatlice yapılması, hastalara en uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

4.3.7. Tedavi

GSM tedavisindeki temel amaç, menopoz veya diğer nedenlere bağlı olarak azalmış over kaynaklı östrojen üretimi sonucunda gelişen ve hastada rahatsızlık oluşturan semptomları

gidermektir. Tedavi yaklaşımı hastanın semptomlarına, genel sağlık durumuna ve tedavi hedeflerine göre belirlenmektedir.

Vajinal kuruluk, rahatsızlık veya vajinal atrofidan kaynaklanan dispareni semptomlarında birinci basamak tedavi genellikle nonhormonal vajinal nemlendiriciler ve lubrikanlardır. Bu ajanlar, hafif semptomları olan hastalar için etkili olabilir ve östrojene duyarlı neoplazilere sahip hastalar için uygun tek seçenek olabilir. Ancak, ilk basamak tedaviler yetersiz kaldığında ve hastada herhangi bir kontrendikasyon yoksa vajinal östrojen veya diğer hormonal tedaviler önerilebilir (89). Östrojen tedavisi, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları veya stres ve sıkışma tipi inkontinans gibi bazı üriner semptomları da hafifletebilir (35).

GSM semptomlarının çoğu vajinal hormon tedavisi ile kontrol altına alınabilse de bazı hastalar için fizik tedavi veya vajinal dilatörler gibi alternatif tedavi yöntemleri düşünülebilir. Özellikle hormon tedavisinin kontrendike olduğu veya semptomların dirençli olduğu durumlarda bu yöntemler tercih edilebilir.

4.3.7.1. Vajinal Nemlendirici ve Lubrikan

GSM ilk basamak tedavisi, nonhormonal vajinal nemlendiriciler ve lubrikanların kullanımını içermektedir. Vajinal kuruluk semptomları, düzenli olarak kullanılan vajinal nemlendiriciler ve cinsel ilişki sırasında ek olarak uygulanan lubrikanlar ile yönetilebilir (90). Bu ajanlar vajinal nemi artırarak cinsel ilişki sırasında konforu iyileştirebilir, ancak vajinal atrofik değişiklikleri geri döndürmez (91). Bu nedenle, hafif semptomları olan hastalar için etkili bir seçenek olmalarına rağmen, birçok hasta semptomlarının devam etmesi nedeniyle hormonal tedavi veya diğer alternatif tedavilere ihtiyaç duyabilir (79).

Vajinal nemlendiriciler genellikle haftada iki veya üç kez düzenli olarak uygulanmalı ve sadece cinsel ilişki sırasında değil, vajinal dokunun sürekli nemlendirilmesi amacıyla kullanılmalıdır. Bu ürünler genellikle biyoadhezif özellik göstermekte olup, hyaluronik asit içeren formlar yaygın olarak tercih edilmektedir. Lubrikanlar ise yalnızca cinsel ilişki sırasında kullanılır ve su bazlı, silikon bazlı veya yağ bazlı olabilir. Bazı klinisyenler, gliserin içeren lubrikanların vulvovajinal kandidiyazis riskini artırabileceğini öne sürse de mevcut veriler bu iddiayı desteklememekte ve bazı çalışmalar gliserinin kandidal büyümeyi inhibe edebileceğini göstermektedir (92). Bu ürünlerin kullanımıyla ilgili tek kontrendikasyon, spesifik bir ürüne karşı alerjik reaksiyon gelişmesidir.

GSM tedavisinde vajinal östrojen ve nonhormonal ajanlar (nemlendirici/lubrikanlar) arasında etkinlik farkını araştıran en büyük randomize çalışmalardan biri, her üç tedavi grubunda da semptomlarda belirgin azalma gösterse de gruplar arasında anlamlı fark bulamamıştır (89). Ancak, estradiol tablet kullanan grupta yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme gözlemlenmiştir (93). Küçük ölçekli çalışmalar, vajinal nemlendiricilerin kuruluk ve pH düzenlemesi açısından östrojene benzer faydalar sağladığını bildirirse de (94), bu ajanların vajinal epitelde yapısal iyileşme sağlamadığı ve maturasyon indeksini etkilemediği vurgulanmıştır (95). Ayrıca, pH dengesi sağlayan ürünlerin etkinliği konusunda tutarsız bulgular mevcut olup (62) (96), bu nedenle tedavi seçiminde bireyselleştirilmiş yaklaşım ve daha güçlü bilimsel kanıtlar gereklidir.

Ek olarak, ilk basamak tedavi seçenekleri arasında PTK de yer almaktadır. Kegel egzersizleri olarak bilinen bu teknikler, klinik ziyaret sırasında hastalara öğretilmekte ve vajinal sağlığın korunmasına katkı sağlayabilmektedir.

4.3.7.2. Vajinal Östrojen Tedavisi

Vajinal östrojen tedavisi, özellikle nonhormonal tedavilere yanıt vermeyen orta ve şiddetli vajinal atrofi semptomlarının yönetiminde en etkili yaklaşımlardan biridir. Lokal östrojen uygulaması; vajinal epitelin kalınlaşmasını, mukozal sekresyonların artmasını ve normal asidik vajinal pH ile sağlıklı mikrofloranın yeniden oluşmasını sağlayarak vajinal kuruluk, yanma ve dispareni gibi şikayetlerde belirgin rahatlama sağlar. Ayrıca, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarını azaltabilir ve aşırı aktif mesane semptomlarını hafifletebilir. Ancak, stress veya urgency tipi inkontinans semptomlarının kontrolü için ek tedavilere ihtiyaç duyulabilir (97, 98).

Lokal östrojen tedavisi önerilen düşük dozlarda kullanıldığında sistemik Emilimi minimaldir (99). Ulaşılan serum östradiol düzeyleri, genellikle postmenopozal seviyelerin hafif üzerindedir ve premenopozal değerlere ulaşmaz (28, 100). Atrofik mukozada tedavinin ilk günlerinde Emilim geçici olarak artabilir; ancak epitel bütünlüğü sağlandıkça bu Emilim azalmaktadır (101, 102). Kütle spektrometrisi gibi hassas ölçümlerle yapılan çalışmalar, bu tedavinin serum östrojen düzeylerinde klinik anlamlı bir artış yapmadığını ortaya koymuştur (103).

Genel olarak vajinal östrojen tedavisi iyi tolere edilir ve yan etkiler nadirdir (104). Bazı hastalarda lokal irritasyon, hafif vajinal kanama veya meme hassasiyeti görülebilirken, sistemik semptomlar (örneğin baş ağrısı, sıcak basması) oldukça seyrektr. Mevcut gözlemsel çalışmalar, düşük doz lokal östrojen tedavisinin uzun vadeli kullanımında meme kanseri, endometriyal kanser, kardiyovasküler hastalık veya tromboemboli riskinde anlamlı bir artış göstermemiştir (105-107). Buna rağmen, bu tedaviler halen sistemik hormon tedavileriyle aynı güvenlik uyarılarına tabidir.

Östrojen duyarlı kanseri olan bazı hastalarda, sistemik emilim düşük olduğu için lokal östrojen tedavisi teorik olarak düşünülebilir; ancak bu durumlarda mutlaka onkojenik risk– yarar değerlendirilmesi yapılmalıdır (108). Ayrıca, vajinal östrojenin cinsel partner tarafından emiliminin klinik etkilerine dair anlamlı bir veri bulunmamaktadır (109) ve tedavi sonrası cinsel ilişkiden kaçınılmasını gerektiren bir bilimsel gerekçe yoktur (79).

ABD’de **vajinal estradiol tabletleri** 4 mcg (Imvexxy) ve 10 mcg (Vagifem, Yuvaferm, Imvexxy) dozlarında mevcut olup, daha önce kullanılan 25 mcg’lik doz formu 2010 yılında piyasadan çekilmiştir (110-112). Tedaviye genellikle ilk iki hafta boyunca günlük uygulama ile başlanmakta, sonrasında idame tedavi olarak haftada iki kez kullanılmaktadır. Ancak bazı hastalarda semptom kontrolü için haftada üç kez uygulama tercih edilebilmektedir.

Randomize kontrollü çalışmalar, 10 mcg’lik estradiol tabletlerinin vajinal kuruluk, kaşıntı, irritasyon ve dispareni gibi GSM semptomlarını anlamlı düzeyde hafıflettiğini göstermektedir (110-112). 25 mcg’lik dozun başlangıçta epitel maturasyonu ve pH düzenlemesinde daha üstün olduğu bildirilmiştir (111). 4 mcg’lik doz da semptomlarda iyileşme sağlamakla birlikte, bu etkinin ortaya çıkması daha uzun sürmektedir.

Serum östrojen düzeyleri açısından yapılan çalışmalarda, 10 ve 25 mcg’lik dozların kısa süreli olarak estradiol seviyelerinde hafif artışlara neden olduğu, ancak bu artışların menopoz öncesi seviyelere ulaşmadığı gösterilmiştir (113). Özellikle 4 mcg dozunun serum östradiol seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir (114). Bu bulgular, düşük doz vajinal estradiol tabletlerinin etkili olduğu kadar sistemik güvenlik açısından da uygun bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

Vajinal halka, estradiol emdirilmiş silastik bir cihaz olup, lokal östrojen salınımı yoluyla GSM semptomlarının tedavisinde kullanılan etkili bir seçenektir (115). Düşük doz estradiol

içeren Estring, günlük ortalama 7.5 mcg estradiol salarak 90 gün süreyle etki gösterir ve bu sürenin sonunda yeni bir halka ile değiştirilir.

Prospektif çalışmalar, düşük doz vajinal halkanın vajinal atrofi semptomlarını hafifletmede oral östrojen tedavisi kadar etkili olduğunu ve vajinal epitelin premenopozal sitolojik görünümüne yaklaştığını göstermektedir (115, 116). Ayrıca halkalar hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmekte ve cinsel ilişkiyi olumsuz etkilememektedir; ancak bazı histerektomili hastalarda yerinde durma sorunları yaşanabilmektedir.

Düşük doz halka ile elde edilen serum estradiol düzeyleri 5–10 pg/mL civarındadır ve bu durum sistemik emilimin oldukça sınırlı olduğunu göstermektedir (117). Öte yandan, yüksek doz estradiol içeren Femring adlı halka, günde 50–100 mcg estradiol salarak hem vajinal atrofi hem de vazomotor semptomları hedefleyen sistemik bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

Vajinal östrojen kremleri, GSM etkinliği uzun süredir kanıtlanmış, lokal östrojen tedavi seçeneklerinden biridir. Yapılan çalışmalarda, özellikle günlük 0.5 g estradiol kremi kullanımının, vajinal epitelin maturasyonunu artırarak premenopozal hücre dağılımına benzer bir sitolojik görünüm sağladığı gösterilmiştir (118). ABD’de yaygın olarak kullanılan iki krem formu mevcuttur: **konjuge eküin östrojen** içeren krem (0.625 mg/1 g; Premarin) ve **estradiol** içeren krem (100 mcg/1 g; Estrace). Bu kremler, doz ölçümünü kolaylaştıran aplikatörlerle birlikte sunulmakta ve genellikle ilk iki hafta boyunca günlük, sonrasında ise haftada iki kez uygulanacak şekilde reçete edilmektedir.

Doz uygulaması hastanın semptom şiddetine göre bireyselleştirilmelidir. Hafif semptomlarda daha düşük dozlar yeterli olurken, şiddetli belirtilerde tedaviye daha yüksek dozlarla başlanması ve ardından idame dozlara geçilmesi önerilir. Cinsel olarak aktif olmayan, aplikatör kullanımında zorlanan veya tercih etmeyen kadınlar için, kremi parmak ucu yöntemiyle vajinal girişe uygulamak da etkili bir alternatiftir.

Konjuge östrojenli kremlerin sistemik emilimi öngörülemez olabilir çünkü bu preparatlar, estron sülfat ve eküilin sülfat gibi çok sayıda östrojen türevi içerir. Bu maddeler farklı dokularda metabolize olarak biyolojik etkilerini gösterdiğinden, sadece serum östradiol düzeyleriyle etkinliği değerlendirmek yanıltıcı olabilir (119). **Estradiol** içeren kremlerde ise sistemik emilim doz bağımlıdır; örneğin 200 mcg estradiol içeren bir uygulamanın ardından serum

estradiol düzeylerinin 40 pg/mL'ye kadar çıkabildiği bildirilmiştir (120). Bu nedenle uzun süre yüksek doz estradiol krem kullanan postmenopozal kadınlarda, endometriyal güvenlik açısından progestojen eklenmesi ya da endometriyal izlem önerilir (121).

Ayrıca, bazı hastalar kullanılan kremlerde bulunan koruyucu maddelere karşı duyarlılık geliştirebilir. Bu tür hastalar için koruyucu madde içermeyen estradiol kremi özel olarak hazırlanabilir, ancak bu tür bileşikler Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından onaylanmamış olup düzenli denetime tabi değildir.

Estriol içeren vajinal krem ve supozituarlar, ABD dışında birçok ülkede GSM tedavisinde kullanılan seçenekler arasındadır (7). Estriol, estradiolün 16-hidroksillenmiş bir metaboliti olup, vulvar ve vajinal dokularda zayıf bir östrojen agonisti olarak etki göstermektedir. Bu özellikleri nedeniyle, vajinal atrofi semptomlarını hafifletmek için kullanılabilir. Ancak, estriol içeren preparatlar FDA tarafından GSM tedavisi için onaylanmamıştır. Buna rağmen, bazı ülkelerde tedavi olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Düşük doz vajinal östrojen tedavisi, GSM yönetiminde yaygın olarak tercih edilen ve genellikle endometriyal progestojen desteği gerektirmeyen bir yöntemdir (121). Ancak, bir yıldan uzun süreli kullanımda endometriyum üzerindeki etkiler konusunda yeterli veri bulunmamaktadır(122, 123). Konjuge östrojen içeren krem formlarının sistemik emilimi değişkenlik gösterebilir ve serum östrojen düzeylerinin net ölçümü zorluk arz edebilir. Bu nedenle, postmenopozal kanama gelişen hastalarda altta yatan malignite olasılığı mutlaka araştırılmalıdır.

Çeşitli çalışmalarda, düşük doz estradiol tabletleri ve vajinal halkalarla yapılan tedavilerin endometriyal kalınlıkta anlamlı artışa yol açmadığı ve hiperplazi riskinin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (124),(125),(126). Yine de klinik uygulamada her hastanın bireysel risk profili dikkate alınmalı ve uzun süreli tedavi planlanıyorsa düzenli klinik takip önerilmelidir. Semptomatik iyileşme genellikle ilk iki ila dört hafta içinde başlamakta, tedavi süresi ise hastanın şikâyet şiddetine göre bireyselleştirilmelidir.

Düşük doz vajinal östrojen tedavisi, sistemik hormon tedavisine göre daha düşük advers etki riski taşıdığı için süresiz kullanım açısından daha güvenli kabul edilmektedir. GSM semptomları olan ancak sistemik tedavi istemeyen veya alamayan kadınlarda birinci tercih

olarak önerilmektedir. Sistemik hormon tedavisi alan ancak atrofik semptomları devam eden hastalarda da lokal vajinal östrojen desteği eklenebilir.

GSM semptomlarının giderilmesinde vajinal östrojenin sistemik tedaviye göre daha etkin olduğu gösterilmiş (90); 58 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde lokal tedavi uygulanan hastaların semptom iyileşme oranı sistemik tedaviye kıyasla daha yüksek bulunmuştur (127). Bu bulgular, lokal östrojenin özellikle vajinal kuruluk, irritasyon ve dispareni gibi belirtilerde yüksek hasta memnuniyeti ve güvenliğiyle etkili olduğunu desteklemektedir.

4.3.7.3. Vajinal Dehidroepiandrosteron

Vajinal DHEA veya bilinen ticari adıyla prasteron, GSM bağlı dispareninin tedavisinde kullanılan alternatif bir lokal hormonal ajan olarak tanımlanmaktadır. 2016 yılında FDA onayı almış olan bu tedavi, günde bir kez intravajinal olarak uygulanan 6.5 mg'lık vajinal supozituar formda sunulmaktadır. Yapılan sistematik derlemeler, vajinal DHEA'nın vajinal matürasyon indeksini (Vaginal Maturation Index; VMI) artırdığını, vajinal kuruluğu ve dispareniyi azalttığını, cinsel fonksiyon üzerinde iyileşme sağladığını ve vajinal pH'ı düşürdüğünü göstermektedir (104, 128).

Prasteronun etkisi, vajinal dokuda lokal olarak androstenedion ve testosteronun estron ve estradiol dönüşmesi yoluyla gerçekleşmektedir (129). Ancak bu tedavi, doğrudan vajinal östrojen tedavisiyle karşılaştırılmamış olup, etkinliği görece sınırlı verilerle desteklenmektedir (104, 130). Klinik çalışmalarda DHEA kullanımı sonrasında serum DHEA, testosteron ve estron düzeylerinde hafif artışlar gözlenmiş; fakat serum estradiol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (130). Bu hormon seviyeleri, çoğunlukla postmenopozal referans aralıkları içinde kalmaktadır.

Vajinal DHEA tedavisi, özellikle östrojen kullanımından kaçınan ancak sistemik kontrendikasyonu olmayan kadınlar için alternatif bir seçenek olabilir. Ancak günlük uygulama gerektirmesi, hasta uyumunu vajinal östrojene kıyasla sınırlayabilir. Ayrıca, östrojen duyarlı malignite riski taşıyan ya da aromataz inhibitörü (Aromatase Inhibitor; AI) kullanan meme kanseri hastalarında, serum estron düzeyinde bile olsa küçük artışlar, dikkatle değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, vajinal DHEA, hormonal olmayan tedavilerle semptom kontrolü sağlanamayan ve vajinal östrojen kullanmak istemeyen uygun hastalarda düşünülebilecek, lokal etkili, alternatif bir hormon tedavisi seçeneğidir.

4.3.7.4. Ospemifen

Ospemifen, vajinal dokuda östrojen agonisti olarak etki gösteren ve meme veya endometrium gibi dokular üzerinde belirgin östrojenik etki göstermeyen, selektif östrojen reseptör modölatörleri (Selective Estrogen Receptor Modulator; SERM) sınıfında yer alan oral bir ajandır. 2013 yılında FDA tarafından, menopoz sonrası kadınlarda GSM bağlı orta ve şiddetli disparoni ile vajinal kuruluk tedavisinde onaylanmıştır. Vajinal östrojen kullanımı uygun olmayan (örneğin obezite, artrit, vulvodini gibi durumlara sahip) ya da tercih etmeyen hastalarda, nonfarmakolojik tedavilere yanıt alınamaması halinde ospemifen alternatif bir sistemik tedavi seçeneği sunmaktadır.

Klinik çalışmalarda, günde 60 mg dozunda 12 hafta süreyle kullanılan ospemifen, GSM semptomlarını (özellikle disparoni ve kuruluk) plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde azaltmıştır (131, 132). Ayrıca, cinsel işlev değerlendirme ölçeklerinde cinsel istek, uyarılma ve cinsel ağrı skorlarında da olumlu değişiklikler bildirilmiştir (133).

Bununla birlikte, ospemifen tedavisi ile ilişkili bazı sistemik yan etkiler bildirilmiştir. En sık gözlenen advers etkiler arasında sıcak basmaları, vajinal kandidiyazis ve endometriyal kalınlıkta hafif artış yer almaktadır. Ancak, bir yıllık tedavi sürecinde endometriyal hiperplazi veya karsinom vakası rapor edilmemiştir (134). Tromboemboli riski, SERM sınıfı ilaçların ortak bir potansiyel yan etkisi olduğundan, özellikle tromboemboli öyküsü veya riski yüksek hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Preklinik çalışmalar, ospemifenin meme dokusu üzerindeki etkisinin nötr ya da inhibitör olabileceğini düşündürmektedir (135, 136). Ayrıca bazı çalışmalar, ospemifenin kemik döngüsünü yavaşlatarak osteoporoz üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini öne sürmektedir (137). Ancak, günlük kullanım gereksinimi ve sıcak basmaları ile tromboemboli potansiyeli gibi sistemik yan etkileri, vajinal östrojene kıyasla dezavantaj oluşturmaktadır. Özellikle meme kanseri veya tromboemboli riski yüksek hastalarda güvenliği tam olarak belirlenmemiştir.

4.3.7.5. Vajinal Testosteron

Vajinal testosteron, vajinal mukozayı doğrudan uyarak vajinal atrofi semptomlarını iyileştirebilecek potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmekte (138), ancak bu endikasyon için FDA onayı bulunmamaktadır. Özellikle libido azalması şikâyeti olan postmenopozal kadınlarda alternatif bir yaklaşım olarak önerilmekte, ayrıca AI tedavisi

alan östrojen-duyarlı maligniteli hastalarda östrojen içermeyen lokal bir seçenek olarak dikkate alınmaktadır.

Vajinal mukozada androjen reseptörlerinin bulunduğu ve yaşla birlikte bu reseptör yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (139). AI tedavisi gören hastalarda yapılan çalışmalar, androjenin östrojene dönüşümünün engellenmesiyle birlikte etkilerin doğrudan androjenik yolla gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Klinik veriler, vajinal testosteronun vajinal matürasyon indeksini artırdığını, disparoni ve kuruluk semptomlarında azalma sağladığını göstermektedir (38).

Bununla birlikte, bazı çalışmalarda vajinal testosteron kullanımına bağlı olarak serum testosteron seviyelerinde belirgin artış bildirilmiştir. Örneğin, 12 haftalık bir uygulama sonrasında serum testosteron düzeylerinin ortalama 33 ng/100 mL'den 171 ng/100 mL'ye yükseldiği saptanmıştır (40). Bu bulgular, özellikle östrojen tedavisine uygun olmayan ya da sistemik etkilerden kaçınmak isteyen hasta gruplarında dikkatli değerlendirme yapılması gerektiğini göstermektedir.

4.3.7.6. Tibolon

Tibolon, östrojenik, progestojenik ve androjenik özelliklere sahip metabolitleri olan sentetik bir steroiddir. ABD'de bulunmamakla birlikte, Avrupa ve diğer bazı ülkelerde sıcak basmalarını, kemik kaybını ve vajinal atrofiyi önlemek amacıyla kullanılmaktadır (140). Ayrıca, cinsel fonksiyon üzerinde değişken etkiler gösterebilmektedir. Sistemik bir tedavi olup, plaseboya kıyasla daha yüksek oranda düzensiz kanamaya neden olabilmektedir, ancak eşzamanlı progestojen tedavisi gerektirmemektedir. Bununla birlikte, tibolon meme kanseri olan hastalarda kontrendikedir.

4.3.7.7. Lazer veya Radyofrekans Cihazları

Son yıllarda, GSM tedavisinde lazer ve diğer enerji bazlı cihazların kullanımı artmıştır. Bu tedaviler, vajinal mukozaya enerji uygulayarak kollajen yeniden yapılanması, epitel kalınlaşması ve doku restorasyonu gibi mekanizmalarla semptomatik iyileşme hedefler. Genellikle dört ila altı haftada bir uygulanan toplam üç seanslık protokoller tercih edilmekte olup, CO₂ ve Er:YAG lazer ile RF sistemleri en yaygın kullanılan teknolojilerdendir. Ancak mevcut bilimsel kanıtlar bu uygulamaların etkinliği ve güvenliği konusunda sınırlı ve düşük

kalitelidir (141); bu nedenle enerji temelli tedaviler, güncel kılavuzlar tarafından rutin kullanım için önerilmemektedir.

FDA, bu cihazları GSM tedavisi için onaylamamış olup, 2018 yılında yayınladığı güvenlik bildirisi ile vajinal yanık, skar oluşumu ve kronik pelvik ağrı gibi advers etkiler konusunda uyarıda bulunmuştur. Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji (American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG) ve Amerikan Ürojinekoloji Derneği gibi uzman kuruluşlar da benzer şekilde, bu teknolojilerin daha fazla randomize kontrollü çalışmayla değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (142). Klinik uygulamada ise, başka tedavi seçeneği kalmamış ve uygun şekilde bilgilendirilmiş hastalarda dikkatli bir değerlendirme ile kullanılabilir.

Mevcut randomize çalışmalarda, vajinal lazer tedavisi ile vajinal östrojen veya plasebo karşılaştırılmış, semptomatik iyileşmeler benzer düzeyde bulunmuştur. Ancak östrojen grubunda VMI gibi objektif parametrelerde daha üstün sonuçlar elde edilmiştir. Lazer tedavisi alan gruplarda advers etkiler genellikle hafif düzeyde kalmış; en sık bildirilenler vajinal ağrı, akıntı ve üriner yakınmalar olmuştur (143), (144).

Her ne kadar klinik uygulamada semptomatik iyileşme bildirilmiş olsa da hangi hastaların bu tedaviye uygun olduğu, kaç seans gerektiği ve idame tedavisinin nasıl olması gerektiği gibi temel klinik parametreler henüz netlik kazanmamıştır (142).

GSM tedavisinde lazerin rolünü değerlendiren meta-analizlerde, vajinal kuruluk, dispareni ve dizüri gibi semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış, ancak bu çalışmalardaki metodolojik eksiklikler ve kısa takip süreleri nedeniyle klinik anlamlılık ve uzun dönem güvenlik açısından güçlü sonuçlar elde edilememiştir (141). Bu nedenle, enerji bazlı tedaviler güncel klinik rehberlerde standart tedavi olarak yer almamakta; yalnızca özel hasta gruplarında, araştırma protokolleri kapsamında veya diğer tedavilere yanıtızlık durumlarında düşünülmektedir.

4.3.7.8. Alternatif ve Tamamlayıcı Tedavi Yaklaşımları

GSM tedavisinde alternatif ve tamamlayıcı tıp uygulamaları giderek artan bir ilgi görmekte, ancak bu yaklaşımların etkinliği ve güvenilirliği konusundaki kanıtlar sınırlı ve çelişkilidir. Oral vitamin D ve vajinal vitamin E preparatlarının GSM semptomlarını hafifletmede potansiyel faydalar sağlayabileceği öne sürülmüş olsa da bu alandaki çalışmalar

kısıtlı sayıda olup sonuçlar tutarsızdır. Benzer şekilde, fitoöstrojen (örneğin soya, çemen otu) içeren takviyeler ile bitkisel/botanik preparatların kullanımına dair çalışmalar mevcuttur, ancak bunların etkinliğini destekleyen yeterli düzeyde randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (145).

Vajinal mikrobiyotanın modülasyonu yoluyla tedavi sağlamayı hedefleyen oral ve vajinal probiyotikler de GSM tedavisinde önerilen alternatif yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Özellikle Lactobacillus türlerinin baskınlığını artırma hedefiyle geliştirilen bu preparatların, vajinal ekosistemi olumlu yönde etkileyerek semptomları azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu alanda yapılan çalışmalar henüz yeterli sayıda ve kalitede olmadığından, probiyotiklerin etkinliğini kesin olarak ortaya koymak mümkün değildir (145, 146).

Topikal vajinal östrojen tedavisinin, vajinal mikrobiyota kompozisyonunda değişiklik yarattığı; özellikle Lactobacillus baskınlığının arttığı bilinmektedir (147). Bu bağlamda, düşük doz vajinal estriol ve Lactobacillus kombinasyonu bazı ülkelerde onaylanmış bir tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olsa da (örneğin Avrupa ülkelerinde), bu kombinasyonun etkinliğini ve uzun dönem güvenilirliğini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (148).

Alternatif veya tamamlayıcı tedavi kullanan hastalar, ürünlerin içeriklerine dair üretici firmalardan bilgi almalı; bu ürünlerin östrojen ya da başka hormonlar içerip içermediği konusunda dikkatli olunmalıdır. Zira, bu ürünlerin bazıları hormon içeriği bakımından regülasyona tabi değildir ve bilinçsiz kullanım potansiyel riskler barındırabilir.

4.3.7.9. Pelvik Fizyoterapi ve Vajinal Dilatör Kullanımı

Pelvik fizyoterapi, pelvik ağrı sendromları, üriner inkontinans ve POP gibi durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılan tamamlayıcı bir yaklaşımdır. GSM tanılı ve diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen ya da hormonal tedaviye kontrendikasyonu bulunan hastalarda, pelvik fizyoterapist değerlendirmesi ve tedavisi önerilebilir. Disparoni sonrası sık gözlenen levator ani spazmı, atrofik değişikliklerin düzeltilmesini takiben pelvik taban terapisi ve/veya vajinal dilatör uygulamaları ile anlamlı şekilde iyileşme gösterebilir.

Pelvik fizyoterapinin bir parçası olan vajinal dilatörler, özellikle disparoni nedeniyle cinsel ilişkiden kaçınan hastalar için etkili bir tedavi seçeneği sunar. Vajinal dilatörler, çapları kademeli olarak artan setler hâlinde bulunur ve tedaviye dar çaplı bir dilatörle başlanabilir. Bu

uygulama hastalara klinisyen tarafından öğretilbileceği gibi, pelvik taban terapistine yönlendirme de yapılabilir. Klinik uygulamalarda, özellikle introital stenoz veya vajinal kısılma/stenoz vakalarında vajinal dilatörlerden faydalanılmaktadır. Ayrıca, östrojen tedavisine uygun olmayan ve nemlendirici/lubrikant kullanımına rağmen semptomlarında iyileşme gözlenmeyen GSM hastalarında da dilatör kullanımı olumlu sonuçlar verebilmektedir (149).

Bazı çalışmalar, vajinal dilatörlerin vajinal fonksiyonu iyileştirebileceğini ileri sürmektedir (149). Ancak, vajinal atrofi bulunan olgularda hormonal tedavi sonrası mukozal elastisitenin artmasıyla birlikte dilatör tedavisinin daha etkili olabileceği bildirilmiştir. Levator ani spazmı olan hastalarda da dilatörler spazmı gevşetmeye yardımcı olabilir; ancak evde kullanımda başarılı olunamaması hâlinde pelvik taban fizyoterapisine yönlendirme gerekebilir.

4.3.7.10. Eksozomlar

Eksozomlar; protein, lipid, DNA/RNA ve büyüme faktörleri içeren, 30–200 nanometre çapındaki küçük hücresel veziküllerdir (150-152). Özellikle mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozomlar, antiinflamatuvar etkileri, anjiyogenezi teşvik edici özellikleri ve doku yenilenmesini destekleyici biyolojik aktiviteleri ile rejeneratif tıpta dikkat çeken ajanlardır (153-156). Liyofilize formları sayesinde invaziv hücre toplama gerektirmeden klinik uygulamalarda kullanılabilir. (150).

GSM tedavisinde eksozomlar, hormon içermeyen bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Menopoz sonrası azalan östrojen düzeylerine bağlı gelişen vajinal atrofi, kuruluk, dispareni ve elastikiyet kaybı gibi semptomlarda, eksozom uygulamasının olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir. Hem hayvan modellerinde hem de sınırlı sayıda klinik çalışmada vajinal epitel kalınlığında artış, hücre proliferasyonu ve semptomlarda belirgin iyileşme gözlemlenmiştir (150).

Vajinal uygulama genellikle çoklu enjeksiyonlar şeklinde gerçekleştirilmekte; göbek kordonu kaynaklı eksozomlar, vajinal kanal ve vestibül bölgesine enjekte edilmektedir. 2–4 hafta arayla uygulanan 2–3 seanslık protokollerin ardından hastaların büyük kısmında vajinal nem artışı, doku elastikiyetinde iyileşme ve cinsel fonksiyonda belirgin düzeltilmeler bildirilmektedir. Ciddi bir yan etki saptanmamış, tedavi genellikle iyi tolere edilmiştir. Bu

yöntem, özellikle hormon tedavisi alamayan veya tercih etmeyen kadınlar için potansiyel bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (157).

Ancak, eksozom tedavisi halen deneysel bir uygulama olup, uluslararası kılavuzlarda yer almamaktadır. Standart dozaj ve uygulama protokolleri henüz netleşmemiştir. Bu nedenle, eksozom tedavisinin etkinliğini ve uzun vadeli güvenliğini değerlendirmek amacıyla daha fazla sayıda, randomize kontrollü ve geniş örneklemli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (150).

4.4. Lokal Estriol Tedavisi

4.4.1. Tanım ve Farmakolojik Özellikler

Lokal estriol tedavisi, GSM ve ilişkili belirtilerin tedavisi için vajinal yolla uygulanan düşük doz estriol hormonunun kullanımını ifade eder. Estriol, östradiol ve östron ile birlikte kadınlarda bulunan üç doğal östrojen hormonundan biridir (158). Estriol farmakolojik olarak zayıf etkili (düşük potent) bir östrojen olarak kabul edilir; östradiole kıyasla östrojen reseptörlerine daha düşük afiniteyle bağlanır. (159). Estriolün bu özellikleri, sistemik etkilerinin görece sınırlı olmasına yol açar.

Vajinal yolla uygulanan estriol preparatları genellikle 0.5-1 mg civarında günlük dozlarda östrojen sağlar ve bu dozlar lokal etkili olacak kadar yüksek, ancak sistemik etki yaratmayacak kadar düşüktür. Estriol, östradiol ve östrona göre daha güvenli bir profil sergiler; özellikle endometriyal kalınlaşma veya hiperplaziye yol açmadığı gösterilmiştir (160) (161). Ayrıca pıhtılaşma faktörleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığından, koagülasyon sistemi üzerine nötr bir profili olduğu bildirilmiştir (162). Estriolün bu farmakolojik avantajları, lokal kullanımında güvenliği artırır. Bununla birlikte estriol, sistemik dolaşıma minimal miktarda geçse dahi östradiole dönüşmez ve güçlü östrojenik etki oluşturmaz (163, 164). Sonuç olarak, lokal estriol tedavisi vajinal dokuda hedefe yönelik etki gösterirken, diğer organ ve sistemler üzerindeki etkileri oldukça sınırlıdır.

4.4.2. Endikasyonlar

Menopoz sonrası dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen GSM, vajinal kuruluk, yanma, disparoni, dizüri ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar gibi semptomlarla

karakterizedir. Lokal estriol tedavisi, özellikle orta ve ileri düzey GSM vakalarında birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Vajinal epitelin nemlenmesini ve elastikiyetini artırarak hem genital hem de üriner semptomları hafıfletir. Ayrıca vajinal pH'ı düşürerek laktobasil florasını destekler ve enfeksiyon sıklığını azaltabilir. Orta ve ileri düzey GSM olgularında lokal estriol gibi hedefe yönelik östrojen preparatları sistemik yan etkiler oluşturmaktan etkili tedavi seçeneği sunmakta ve güncel kılavuzlar tarafından 'altın standart' olarak önerilmektedir (79).

4.4.3. Etki Mekanizması

Lokal estriol uygulaması, vajinal dokuda östrojen eksikliğinin yol açtığı dejeneratif değişiklikleri tersine çevirir. Etki mekanizmasını birkaç başlıkta açıklayabiliriz:

- Vajinal epitelin kalınlaşması ve mukoza bütünlüğünün sağlanması: Östrojen vajinal epitel hücrelerinin çoğalmasını ve olgunlaşmasını sağlar. Menopoz sonrası östrojen yokluğunda epitel incelir ve parabazal hücreler baskın hale gelir; estriol tedavisiyle birlikte epitel tabakası yeniden kalınlaşır, yüzeyel ve ara hücrelerin oranı artar (165, 166). Sonuç olarak vajinal mukozanın esnekliği ve direnç kapasitesi artar, mikrotravmalara direnç gelişir.
- Vajinal pH'ın düzeltilmesi ve laktobasil florasının restorasyonu: Östrojen etkisiyle olgunlaşan vajinal epitel hücreleri glikojen depolar. Laktobasiller glikojenden laktik asit üreterek vajinal ortamın pH'ını düşürür (genellikle ~4.0). Menopoz sonrası dönemde östrojen eksikliği nedeniyle pH genellikle >5.0'e çıkar ve koruyucu flora azalır. Estriol tedavisi, bu süreci tersine çevirir; vajinal pH'ı fizyolojik düzeye indirir ve normal mikrobiyotayı yeniden tesis eder (167). Sonuç olarak, vajinanın enfeksiyonlara karşı doğal savunma mekanizması yeniden güçlenir.
- Kan akımı ve vaskülarite: Atrofik mukozada azalmış olan subepitelyal kan akışı, estriol tedavisiyle birlikte artar ve doku trofizmini destekler. Ayrıca östrojenin kollajen sentezini ve elastik lif oluşumunu teşvik ettiği, böylece vajinal duvarın elastikiyetini ve sağlamlığını arttırdığı bilinmektedir. Artan vaskülarite ve dokuların rejenere olması sayesinde hem vajinal kuruluk azalır hem de cinsel ilişki sırasında daha iyi bir lubrikasyon ve esneklik sağlanır.
- Üretra ve mesane boynundaki etkiler: LET, komşu ürogenital yapılarda da benzer şekilde epitel bütünlüğünü ve kan akımını iyileştirir. Üretral mukozanın kalınlaşması ve kanlanmasının artması, idrar yolu enfeksiyonlarına ve irritasyona karşı direnci artırır. Bazı çalışmalarda LET'in stres üriner inkontinans ve aşırı aktif mesane semptomlarında

hafif iyileşmeler sağladığı rapor edilmiştir (35); bu etkiler, üretra altındaki doku desteğinin ve reseptör duyarlılığının artmasına bağlanır.

4.4.4. Kullanım Şekli ve Dozlama

Lokal estriol, çeşitli farmasötik formlarda vajinal yolla uygulanır. Mevcut preparatlar arasında vajinal kremler, tablet veya ovüller ve bazı ülkelerde deneysel olarak çalışılan vajinal halka formları sayılabilir (168). Türkiye’de ve Avrupa’da yaygın olarak bulunan estriol preparatları şunlardır:

- Vajinal krem: Örneğin estriol %0.1 krem formu (Ovestin® gibi). Genellikle aplikatör yardımıyla vajina içine uygulanır. Her uygulamada yaklaşık 0.5-1 mg estriol sağlayacak miktarda krem kullanılır.
- Vajinal ovül/tablet: Estriol içeren vajinal tabletler veya yumuşak ovüller de mevcuttur (ör. Orthogynest® pessar). Bu formlar belirli bir doz estriol (örn. 0.03 mg veya 0.5 mg) içerir ve vajinaya yerleştirilir, eriyerek etkisini gösterir (168).
- Vajinal halka: Östriol içeren vajinal halka henüz yaygın bir ticari ürün değildir, ancak klinik araştırmalarda 21 gün boyunca düşük doz estriol salan halkalar incelenmiştir (165).

Dozaj protokolü hastanın ihtiyacına göre ayarlanır ancak genellikle iki aşamalıdır:

1. Yükleme fazı (başlangıç tedavisi): İlk başlanıldığında vajinal estriol her gece veya her gün düzenli olarak uygulanır (169). Çoğu protokol 2 haftalık bir günlük uygulama öngörür. Örneğin estriol krem için üretici önerisi her gece 0.5-1 g kremi 2-3 hafta boyunca uygulamaktır. Bu yoğun başlangıç, atrofik mukozanın hızla toparlanmasını ve semptomların kontrol altına alınmasını sağlar. Nitekim epitel güçlendikçe ilacın sistemik emilimi de azalır (170).
2. İdame fazı (sürdürme tedavisi): Başlangıç fazının ardından doz sıklığı azaltılır ve haftada 2-3 uygulama olacak şekilde idame tedavisine geçilir (168).

Tedavi süresi konusunda güncel kılavuzlar, semptomlar devam ettiği sürece tedavinin güvenle sürdürülebileceğini belirtmektedir. Vajinal atrofiyi kontrol altında tutmak için çoğu durumda uzun dönem bakım tedavisi gereklidir; tedavi bırakıldığında altta yatan östrojen eksikliği devam edeceği için bulguların tekrarlayacağı unutulmamalıdır.

Uygulama zamanı genellikle gece yatmadan öncedir; böylece krem/ovül uygulanıp yataırken uzun süre vajina içinde kalması sağlanır. Tedavi sırasında düzenli kontroller (örneğin ilk 3-6 ay içinde vajinal muayene) yapılarak atrofi bulgularının gerileyip gerilemediği ve yan etki olup olmadığı değerlendirilir.

4.4.5. Klinik Etkinlik

Lokal estriolün etkinliği, hem randomize kontrollü çalışmalar hem de gözlemsel çalışmalarla iyi belgelenmiştir. Bir Cochrane derlemesi ve diğer sistematik incelemeler, vajinal östrojen prepatlarının GSM semptomlarını gidermede plaseboya belirgin üstünlük sağladığını, objektif parametreleri (örn. vajinal pH, epitel maturasyonu) iyileştirdiğini ortaya koymuştur (171). Estriol özelinde yapılan çalışmalarda da benzer etkinlik sonuçları elde edilmiştir:

- Semptomatik düzelme: GSM’li kadınlarda estriol ile estradiol vajinal prepatlarını karşılaştıran 24 haftalık bir RKC, her iki grupta vajinal semptomların (kaşıntı, tahriş, kuruluk, dispareni) belirgin şekilde düzeldiğini göstermiştir (172). Kuruluk ve ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptanmış; hastaların büyük çoğunluğu tedaviden fayda görmüştür. Ayrıca klinik pratiğe ait veriler, lokal estriol ile tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu insidansının düştüğünü, hastaların üriner semptomlarında iyileşme olduğunu desteklemektedir (173).
- Objektif bulguların iyileşmesi: Tedavi ile VMI yükselmekte ve vajinal pH düşmektedir. Örneğin estriol jel çalışmasında estriol kullanan grupta epitel maturasyonunda belirgin artış izlenirken plasebo grubunda değişim gözlenmemiştir (174).
- Hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesi: Lokal östriol tedavisi alan kadınların genel memnuniyeti yüksektir. Özellikle semptomların birkaç hafta içinde gerilemesiyle birlikte, cinsel ilişkide rahatlama ve günlük yaşamda konfor artışı bildirilmektedir (174).

4.4.6. Yan Etki ve Güvenlik Profili

Lokal estriol tedavisi, genel olarak güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavidir. Sistemik östrojen tedavisine kıyasla yan etki profili oldukça hafiftir çünkü ilacın Emilimi minimaldir. Bununla birlikte, her tedavide olduğu gibi bazı istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir:

- Lokal yan etkiler: En sık bildirilenler vajinal akıntı ve uygulama bölgesinde hafif irritasyondur (168). Bunun dışında, nadiren vajinada hafif yanma veya kaşıntı hissi ilk uygulamalarda görülebilir; genellikle mukozanın iyileşmesiyle bu şikâyet azalır.

- Sistemik yan etkiler: Lokal estriol dozlarının sistemik dolaşıma geçişi çok düşük düzeydedir. Çok hassas bazı kişilerde başlangıçta meme hassasiyeti veya lekelenme tarzı vajinal kanama gibi sistemik etki işaretleri nadiren bildirilmiştir. Krem formu, vajinal tablet ve halkaya göre bir miktar daha fazla sistemik emilim gösterebilir; ancak bu emilimin klinik bir karşılığı olmaz. Uzun vadede estriol tedavisiyle serum seks hormonu seviyelerinde klinik açıdan anlamlı bir değişime yol açmadığı ve dolayısıyla güvenli bir sistemik profil sergilediği gösterilmiştir (164).
- Endometriyal güvenlik: Lokal estriolün en önemli avantajlarından biri, endometrium üzerinde belirgin bir proliferatif uyarı yapmamasıdır. Düşük dozlarda lokal kullanımın, endometrial hiperplazi riskini artırmadığı hem klinik çalışmalarda hem de uzun dönem gözlemlerde saptanmıştır (172). Günümüzde kılavuzlar, düşük doz vajinal östrojen tedavisinde progesteron eklenmesine gerek olmadığını ve endometrial kanser riskinde anlamlı bir artış tespit edilmediğini belirtmektedir (87).
- Diğer güvenlik hususları: Lokal estriol, karaciğer üzerinden metabolize olmadığı için karaciğer fonksiyonları üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. Ancak ileri karaciğer bozukluğu durumunda yine de dikkatli olunmalıdır (171). Ayrıca literatürde estriolün koagülasyon parametrelerini etkilemediği ve venöz tromboz riskini arttırmadığı belirtilmiştir (162).

Genel olarak ciddi advers etkiler son derece nadir olup, çoğunlukla tedavinin kesilmesini gerektirmez. Yine de tedavi sırasında beklenmeyen bir vajinal kanama olursa, altta yatan başka bir nedeni ekarte etmek için hekim değerlendirmesi önerilir (171). Elde edilen uzun vadeli güvenlik verileri ışığında, vajinal östrojen tedavisinin menopoz sonrası kadınlarda yıllarca güvenle sürdürülebileceği ve fayda-risk oranının yüksek oranda fayda lehine olduğu söylenebilir.

4.4.7. Kontrendikasyonlar ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Lokal estriol tedavisi her ne kadar güvenli olsa da bazı durumlarda dikkatle kullanılmalı veya kaçınılmalıdır. Kontrendikasyonlar büyük ölçüde genel östrojen tedavisiyle benzerdir, ancak lokal uygulamanın düşük sistemik emilimi nedeniyle daha az kısıtlayıcı olabilir. Yine de aşağıdaki durumlar klasik kontrendikasyonlar olarak kabul edilir (171):

- Nedeni açıklanmamış anormal vajinal kanama: Postmenopozal bir kadında herhangi bir beklenmedik vajinal kanama varsa, öncelikle bunun nedeni araştırılmalıdır. Tanı

konmamış bir endometrial hiperplazi veya kanser ihtimali dışlanana kadar östrojen preparatları (lokal dahi olsa) kullanılmamalıdır (171).

- Aktif veya geçmişte geçirilmiş östrojen bağımlı kanser: Özellikle meme kanseri veya endometrium kanseri öyküsü olan hastalarda östrojen kullanımı geleneksel olarak kontrendikedir. Lokal vajinal estriolün sistemik etkisi minimal olsa da hormon reseptör pozitif kanser öyküsü bulunan kadınlarda östrojen tedavisi kararı dikkatlice verilmelidir. ACOG'un 2016 Komite Görüşü, östrojen bağımlı meme kanseri öyküsü olan hastalarda vajinal östrojen kullanımının kanser nüks riskini artırmadığına dair veri olduğunu ve non-hormonal tedaviler yetersiz kaldığında doktor-hasta karar süreciyle lokal östrojenin kullanılabileceğini vurgulamıştır (175).
- Aktif veya geçirilmiş venöz tromboemboli: Sistemik östrojenler pıhtılaşma riskini artırdığından, derin ven trombozu veya pulmoner emboli geçirmiş hastalarda genelde kontrendikedir. Vajinal estriol düşük sistemik biyoyararlanım nedeniyle bu riski teorik olarak artırmasa da, özellikle yakın zamanda tromboemboli geçirmiş veya yüksek riskli hastalarda kullanımı konusunda temkinli olunmalıdır (171). Bu durumlarda karar bireyselleştirilmeli ve risk-fayda dengesi değerlendirilmelidir.
- Gebelik ve emzirme: Menopoz sonrası hastalar için geçerli olmasa da estriol preparatlarının gebelerde kullanılmaması gerekir. Emzirme döneminde de östrojen içerikli vajinal preparatlar süt miktarını azaltabileceği için önerilmez.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği: Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda östrojen metabolizması etkileneceği için, sistemik östrojenler kontrendikedir. Lokal estriol bu durumda bile çok az sistemik etki yapacağından görece güvenlidir ancak ileri derecede hepatik yetmezlik durumunda dikkatle ve yakından izlenerek kullanılması önerilir (171).
- İlaç bileşenlerine alerji: Estriol veya vajinal krem/ovülün içeriğindeki diğer maddelere karşı nadir de olsa alerjik reaksiyon gelişebilir. Eğer hasta daha önce böyle bir reaksiyon geçirmişse bu preparatlar kullanılmamalıdır.

4.4.8. Diğer Lokal Östrojen Preparatlarıyla Karşılaştırılması

GSM tedavisinde estriol dışında da çeşitli lokal östrojen preparatları bulunmaktadır: östradiol içeren vajinal tabletler (ör. Vagifem®) ve halkalar (Estring®), konjuge at östrojenleri içeren kremler (ör. Premarin® vajinal krem) bunların başlıcalarıdır (168). Genel olarak tüm bu preparatlar eşdeğer klinik etkililik gösterir ve vajinal semptomları gidermede başarılıdır (171). Ancak aralarında bazı farklılıklar mevcuttur:

- Etkililik ve semptom kontrolü: Cochrane incelemelerine göre, krem, tablet, halka gibi tüm vajinal östrojen formları GSM semptomlarını gidermede etkilidir ve birbirlerine üstünlüğü net değildir (171). Örneğin bir çalışmada estriol krem, estradiol halkaya kıyasla vajinal pH'ı düşürmede ve kuruluğu gidermede benzer başarı göstermiştir (168). Dolayısıyla doğru doz ve kullanımda estriol de dahil tüm lokal östrojenler hastaların büyük kısmında yeterli yanıtı sağlar.
- Sistemik emilim farkları: Preparatlar arasında sistemik dolaşıma geçen östrojen miktarı farklılık gösterebilir. Vajinal östradiol tablet (10 µg) ve halka, konjuge östrojen kremine göre daha düşük oranda sistemik emilim ile ilişkilendirilmiştir (176). Estriol, sistemik dolaşıma minimal miktarda geçse dahi zayıf etkisi nedeniyle bunun klinik açıdan önemsiz olduğu düşünülmektedir (164)
- Hasta tercihi ve kullanım kolaylığı: Farklı formların kullanım pratikliği ve hasta memnuniyeti açısından bazı farklılıkları vardır. Vajinal halkalar, 3 aylık bir dönem için takılı kalıp sürekli salınım sağladığından, günlük uygulama gerektirmez ve birçok kadın tarafından en konforlu seçenek olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (171). Estradiol tabletler de küçük boyutu ve kolay uygulanabilirliği ile hijyenik bulunur. Buna karşılık kremler uygulama sonrasında akıntı yapabildiği için bazı hastalarca daha zahmetli bulunabilir (172).
- Güvenlik karşılaştırmaları: Tüm lokal östrojenler düşük dozda kullanıldığında güvenli kabul edilse de, veriler Premarin (CEE) krem kullananlarda sistemik yan etki (ör. meme ağrısı, uterin kanama) ihtimalinin daha yüksek olabileceğini göstermiştir (171). Estriol ve estradiol preparatları arasında ise güvenlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır; her ikisi de endometrium için güvenli dozlarda kullanılmaktadır. Hatta estriolün endometriumda proliferasyon yapmama özelliği nedeniyle teorik olarak daha da güvenli olduğu ileri sürülmüştür (160).
- Diğer ajanlarla kıyaslama: Son yıllarda vajinal DHEA (prasteron) ve oral ospemifen gibi östrojenik etkili alternatifler de ortaya çıkmıştır. Bu ajanlar özellikle östrojen kullanmak istemeyen veya kullanamayan (örn. meme kanseri öykülü) hastalarda seçenek olabilir. Ancak etkinlik açısından bakıldığında hem DHEA hem ospemifen vajinal estriol kadar etkilidir ancak doğrudan estriol ile kıyaslandığında uzun vadeli verileri daha kısıtlıdır. Vajinal lazer tedavileri de hormon dışı alternatifler olarak araştırılsa da, etkinliklerinin vajinal östrojen kadar olduğu gösterilmekle birlikte uzun dönem güvenlilikleri henüz net değildir (79). Bu nedenle, halen vajinal östrojenler GSM'nin altın standart tedavisi konumundadır.

4.4.9. Güncel Tedavi Kılavuzları ve Önerilen Yaklaşım

Menopoz ve kadın sağlığı alanındaki önde gelen kuruluşlar, GSM yönetiminde lokal östrojen tedavisini güçlü biçimde destekleyen yönergeler yayımlamıştır. Kılavuzlar, tedavi seçimini bireyselleştirirken etkinlik ve güvenlik dengesi açısından estriol gibi lokal vajinal östrojenlerin önemini vurgulamaktadır:

- Kuzey Amerika Menopoz Derneği (North American Menopause Society; NAMS) 2020 Pozisyon Bildirisi: NAMS, GSM tedavisinde öncelikle semptomların şiddetini ve hastanın tercihlerini değerlendirmeyi, hafif semptomlar için nemlendirici ve kayganlaştırıcı gibi reçetesiz ürünleri, orta ve şiddetli semptomlar için ise düşük doz vajinal östrojen tedavisini önerir. 2020 güncellemesinde, vajinal östrojenlerin (ve vajinal DHEA ile ospemifenin) etkin ve güvenli seçenekler olduğu belirtilmiş; özellikle sistemik emilimin minimal olması nedeniyle uzun süreli kullanımda endometrium açısından genellikle güvenli olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca enerji bazlı tedaviler (lazer vb.) için henüz yeterli veri olmadığından rutin önermemiştir (79).
- ACOG: Genel popülasyonda GSM tedavisinde lokal östrojen kullanımını destekler. Özellikle meme kanseri geçirmiş hastalarda 2016 Komite Görüşü #659 ve 2021 Klinik Konsensüs belgelerinde, yaşam kalitesi ciddi etkilenen vakalarda vajinal östrojenlerin non-hormonal tedaviler başarısızsa düşünülebileceğini belirtmiştir. ACOG ayrıca vajinal östrojen kullanan hastalarda progesteron ek korumaya gerek olmadığını ve sadece anormal kanama olursa endometriumun değerlendirilmesi gerektiğini not etmektedir (175).
- Avrupa Menopoz ve Andropoz Derneği (European Menopause and Andropause Society; EMAS): EMAS ve diğer Avrupa menopoz dernekleri (ör. Britanya Menopoz Derneği) da GSM tedavisinde lokal östrojenleri ilk seçenek olarak önerirler. EMAS'ın 2012 ve 2021 kılavuzlarında, düşük doz vajinal estradiol veya estriol preparatlarının etkinliği ve güvenliği vurgulanmış, önerilen dozlarda kullanıldığında progestin eklenmesine gerek olmadığı açıkça belirtilmiştir (6).
- Diğer kuruluşlar: İngiliz Menopoz Derneği (British Menopause Society; BMS), Uluslararası Menopoz Derneği (International Menopause Society; IMS) ve Kadın Cinsel Sağlığı Araştırmaları Uluslararası Derneği (International Society for the Study of Women's Sexual Health; ISSWSH) gibi kuruluşlar da benzer şekilde lokal vajinal östrojenleri GSM tedavisinin temel taşı olarak tanımlarlar. Örneğin ISSWSH 2020

bildirgesinde, GSM'nin kadın cinsel sağlığını olumsuz etkilediği ve vajinal östrojen tedavisinin yüksek fayda oranıyla önerildiği vurgulanmıştır (108).

Sonuç olarak, kılavuzların ortak mesajı, vajinal östrojen tedavisinin GSM yönetiminde yüksek etkinlik ve güvenlik sunan, kaliteli yaşam sürdürmeye yardımcı bir araç olduğudur (177). Bu bağlamda lokal estriol preparatları, özellikle ölkemizde de mevcut olması ve deneyim birikimi nedeniyle, menopoğ sonrası dönemde kadınların genital ve üriñer sorunlarının giderilmesinde vazgeçilmez bir seçenektir.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırma Planı ve Araştırmaya Dahil Edilen Katılımcıların Belirlenmesi

Bu çalışmada, vajinal onarım cerrahisi planlanan postmenopozal kadınlarda, preoperatif dönemde uygulanan lokal estriol tedavisinin vajinal doku özellikleri ile GSM semptomları, vajinal sağlık ve erken postoperatif dönemde pelvik taban fonksiyonları ile hasta memnuniyeti üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, araştırma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan İ08-550-23 numaralı onay alınmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2024 – Mart 2025 tarihleri arasında prospektif tek kör vaka-kontrol tasarımında yürütülen çalışmaya, vajinal prolapsus nedeniyle anterior ve/veya posterior kolporafi planlanan postmenopozal kadın hastalar dâhil edilmiştir.

Çalışmaya katılacak gönüllü bireylerden, araştırmanın amacı, kapsamı ve uygulanacak yöntemler hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır. Onam formunu okuyan veya araştırmacı tarafından kendisine okunan ve içeriğini anlayarak imzalayan katılımcılarla birebir görüşmeler gerçekleştirilmiş, bu görüşmeler sırasında hasta bilgi formu doldurulmuştur. Katılımcıların demografik özellikleri ve klinik bilgileri, ayrıntılı tıbbi öykü ve fizik muayene bulgularına dayalı olarak kaydedilmiştir.

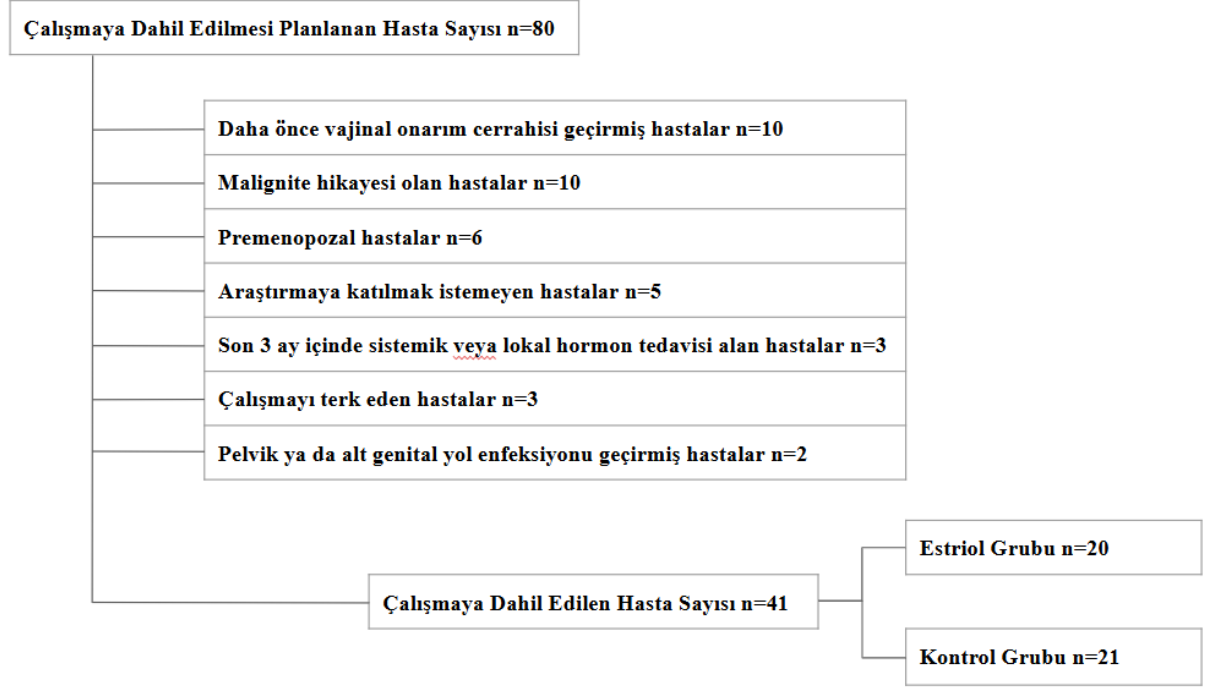
Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar, preoperatif dönemde lokal estriol tedavisi alan ve almayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubunu, ameliyattan önce dört hafta boyunca haftada iki kez, gece yatmadan önce 1 gram estriol içeren vajinal kremi intravajinal olarak uygulayan hastalar oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise aynı klinik özelliklere sahip olup estriol tedavisi almayan hastalar teşkil etmiştir. Vajinal doku örnekleri, cerrahi sırasında alınarak morfolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiş; epitel kalınlığı, bağ dokusu yapısı ve mikrovasküler yoğunluk gibi yapısal parametrelerin yanı sıra steroid reseptör ekspresyonu, immün hücre infiltrasyonu, vaskülarizasyon, sinir lifi yoğunluğu ve hücresel proliferasyon gibi biyolojik süreçler değerlendirilmiştir. Çalışmada randomizasyon uygulanmamış olup, lokal estriol kullanımı hastaların tercihi doğrultusunda belirlenmiştir.

Çalışma kapsamında hem çalışma hem de kontrol gruplarındaki hastalara, cerrahi öncesi birinci ay(tedavi öncesi), operasyon öncesi ve cerrahi sonrası birinci ay olmak üzere üç farklı

zaman noktasında PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form-20), PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire-7) ve GSM semptomlarının değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale; VAS) anketleri uygulanmıştır. Postoperatif birinci ayda ayrıca, hastaların öznel iyileşme algılarını değerlendirmek amacıyla PGI-I (Patient Global Impression of Improvement) anketi ve cerrahi sonrası vajinal rahatsızlık şiddetinin değerlendirilmesinde VAS uygulanmıştır. Bununla birlikte, preoperatif dönemde birinci ay ve operasyon öncesinde gerçekleştirilen iki ayrı muayene ile Vajinal Sağlık İndeksi (Vaginal Health Index, VHI) belirlenmiş ve bu veriler çalışma ile kontrol grupları arasında karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri arasında; mental ve motor fonksiyon olarak disabiliteye neden olan psikiyatrik ve nörolojik hastalık, son üç ay içinde sistemik/lokal hormon replasman tedavisi, son üç ay içine herhangi bir nedenle vulvar/lokal steroid uygulanması, son üç ay içinde pelvik ve/veya alt genital yol enfeksiyon tedavisi, malignite öyküsü, önceden geçirilmiş meşli/meşsiz vajinal onarım cerrahisi yer almaktadır.

İstatistiksel güç analizine göre belirlenen en az 36 kişilik örneklem büyüklüğünü sağlamak amacıyla, başlangıçta toplam 80 hasta değerlendirmeye alınmış; dışlama kriterlerine uyan 31 hasta çalışmadan çıkarılmıştır (vajinal onarım cerrahi öyküsü: 10, malignite hikayesi: 10, premenopozal: 6, son 3 ay içinde sistemik/lokal hormon tedavisi öyküsü: 3, pelvik ya da alt genital yol enfeksiyonu: 2). Beş hasta katılmak istememiş, üç hasta ise çalışmadan çekilmiştir. Nihai analiz 41 hasta ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. Prospektif Tek Kör Vaka-Kontrol Çalışmasının Akış Diyagramı

5.2. Kullanılan Anket ve Ölçekler

5.2.1. Pelvik Taban Bozukluk Envanteri Kısa Formu (Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form; PFDI-20)

Pelvik Taban Bozukluk Envanteri Kısa Formu-20 (Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form-20; PFDI-20), pelvik taban fonksiyonuna ilişkin bozuklukları değerlendirmeye yönelik olarak geliştirilmiş, 20 sorudan oluşan bir öz bildirim anketidir. Ölçek, alt üriner sistem semptomları, kolorektal-anal disfonksiyon ve pelvik organ prolapsusu ile ilişkili yakınmaları ölçen üç alt boyuttan oluşmaktadır. Bu alt boyutlar sırasıyla; Pelvik Organ Prolapsusuna Ait Bozukluk Envanteri (Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory-6; POPDI-6), Üriner Fonksiyon Bozukluk Envanteri (Urinary Distress Inventory-6; UDI-6) ve Kolorektal-Anal Fonksiyon Bozukluğu Envanteri (Colorectal-Anal Distress Inventory-8; CRADI-8) şeklindedir (178). Her bir alt ölçek, ilgili sistemle ilişkili semptomların hastayı ne düzeyde rahatsız ettiğini değerlendirmektedir.

PFDI-20’de her bir soruya verilen yanıt, 0 ile 4 arasında (0: Yakınma yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Ciddi, 4: Çok ciddi) derecelendirilir. Her alt ölçek için cevaplanan soruların ortalaması alınır ve bu ortalama 25 ile çarpılarak 0 ile 100 arasında bir alt ölçek puanı elde edilir. Üç alt

ölçekten elde edilen puanların toplamı, PFDI-20 toplam skorunu oluşturur ve maksimum 300 puana kadar çıkabilir (178). Puan yükseldikçe pelvik taban bozukluğunun şiddeti artmaktadır.

PFDI-20, özgün formuyla anlamlı düzeyde korelasyon gösteren geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracıdır. Türkçe'ye uyarlama ve geçerlilik-güvenirlik çalışması 2010 yılında yapılmış olup, ülkemizde de klinik ve araştırma amaçlı kullanılabilirliği onaylanmıştır (179).

5.2.2. Pelvik Taban Etki Anketi (Pelvic Floor Impact Questionnaire, PFIQ-7)

Klinik öykü alma, hastanın semptomlarını ve bu semptomların günlük yaşam üzerindeki etkilerini değerlendirmek için temel bir yöntem olmakla birlikte, standartlaştırılmış ve tekrarlanabilir bir değerlendirme gerektiğinde, en güvenilir yaklaşım hastaların öznel deneyimlerini ölçen psikometrik temelli, kendi kendine uygulanan anketlerin kullanılmasıdır. Bu bağlamda, hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçeklerine olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu gereksinime yanıt olarak, Barber ve arkadaşları tarafından geliştirilen Pelvik Taban Bozukluk Envanteri (PFDI) ve Pelvik Taban Etki Anketi (PFIQ), kısa formlarına dönüştürülerek PFDI-20 ve PFIQ-7 ölçekleri oluşturulmuştur.

PFDI-20 ve PFIQ-7 ölçekleri arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon gösterilmiş olup, Spearman sıra korelasyon analizleri bu iki ölçek arasında anlamlı ilişki olduğunu ortaya koymuştur (178). Aynı zamanda, anket soruları ile objektif vajinal muayene bulguları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar, anketlerin klinik değerlendirme açısından geçerli ölçüm araçları olduğunu göstermektedir. PFDI-20 ve PFIQ-7'nin Türkçeye uyarlanması ve geçerlilik-güvenirlik çalışması 2012 yılında Kaplan ve arkadaşları tarafından yapılmış; Cronbach alfa katsayıları sırasıyla 0,908 ve 0,30 olarak bildirilmiştir.

PFIQ-7, pelvik organ prolapsusu, alt üriner sistem ve kolorektal-anal fonksiyon bozukluklarına bağlı semptomların kadının günlük yaşamı, sosyal ilişkileri ve duygusal durumu üzerindeki etkisini değerlendiren fonksiyonel bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Üç alt ölçekten oluşur: Pelvik Organ Prolapsus Etki Anketi (Pelvic Organ Prolapse Impact Questionnaire-7; POPIQ-7), Üriner Etki Anketi (Urinary Impact Questionnaire-7, UIQ-7) ve Kolorektal-Anal Etki Anketi (Colorectal-Anal Impact Questionnaire-7; CRAIQ-7). Her birinde yedi soru bulunan bu alt ölçeklerde, yanıtlar 0-3 (0- Hiç 1- Nadiren 2- Orta derecede, 3- Oldukça fazla) arasında puanlanır. Alt ölçeklerin her biri için ortalama puan hesaplanıp 100/3 ile çarpılarak 0 ile 100 arasında bir puan elde edilir. Üç alt ölçekten alınan puanların toplamı ile 0-300

aralığında bir toplam PFIQ-7 skoru hesaplanır. Puanın artışı, yaşam kalitesindeki olumsuz etkilenmenin derecesini yansıtır (179).

5.2.3. GSM Semptomlarının Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS)

GSM kapsamında yer alan semptomların şiddetini değerlendirmek amacıyla bu çalışmada dört parametreye odaklanan bir görsel analog skala (VAS) kullanılmıştır. VAS, hastanın yaşadığı semptomun subjektif şiddetini sayısal olarak ifade etmesine olanak tanıyan, klinik değerlendirmelerde yaygın olarak kullanılan kantitatif bir ölçüm yöntemidir. Çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. Güvenlidir, kolay uygulanabilir (180). Bu skala, genellikle 10 cm uzunluğunda yatay bir çizgi üzerinde yer almakta ve bir ucu “hiç yok” (0), diğer ucu ise “en şiddetli düzeyde” (10) olacak şekilde derecelendirilmiştir.

Bu çalışmada, hastalardan aşağıda belirtilen dört yaygın GSM semptomu için ayrı ayrı VAS değerlendirmesi yapmaları istenmiştir:

- Genital yanma
- Genital kuruluk
- Genital kaşıntı
- İdrar yaparken ağrı (disüri)

Her bir semptom için hastanın işaretlediği değer, 0 ile 10 arasında puanlanarak sayısal veriye dönüştürülmüştür. Bu yaklaşım, semptomların subjektif şiddetinin ölçülmesi ve preoperatif-postoperatif dönemler arası karşılaştırılmasında standardize edilebilir bir yöntem sağlamaktadır. VAS hem klinik semptom takibinde hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde güvenilir ve uygulanabilir bir araç olarak bu çalışmada etkin şekilde kullanılmıştır.

5.2.4. Vajinal Sağlık İndeksi (Vaginal Health Index, VHI)

Vajinal Sağlık İndeksi (VHI), vajinal dokunun genel durumu ile vajinal atrofi düzeyini objektif olarak değerlendirmeyi amaçlayan, klinik kullanımı yaygın, standart bir skorlama sistemidir (72). Robert Wood Johnson Tıp Fakültesi yöntemleri temel alınarak geliştirilen bu indeks; vajinal nem, sekresyon miktarı ve kıvamı, elastikiyet, vajinal pH düzeyi ve epitel bütünlüğü olmak üzere beş temel parametreden oluşur (72). Her bir parametre 1 (en kötü) ile 5

(en iyi) arasında puanlanır ve toplam skor 5 ila 25 arasında değişir. Toplam puanın 15'in altında olması belirgin vajinal atrofiyi düşündürür; puan azaldıkça atrofi derecesi artar (73).

Nemlilik, vajinal duvarı kaplayan sekresyonların görünümü ve yayılımı temelinde değerlendirilirken; elastikiyet, vajinal dokunun parmakla yapılan muayene sırasında gösterdiği esneme kapasitesiyle ölçülür. Epitel bütünlüğü ise vajinal mukozanın rengi, kalınlığı ve temasa karşı dayanıklılığı gibi özellikler göz önünde bulundurularak belirlenir (74). Ancak bu parametrelerin değerlendirilmesi, özellikle elastikiyet gibi niteliksel değişkenlerde, uygulayıcılar arasında subjektif farklılıklar gösterebileceğinden standardizasyon açısından sınırlılıklar barındırabilir (75).

VHI, özellikle menopoz sonrası dönemde görülen GSM tanısında ve uygulanan tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde pratik ve güvenilir bir değerlendirme aracı olarak öne çıkmaktadır.

5.2.5. Hasta Memnuniyet Ölçeği (Patient Global Impression of Improvement, PGI-I)

PGI-I, uygulanan tedavi ya da girişimsel işlemin hasta tarafından nasıl değerlendirildiğini ölçen, hasta merkezli, subjektif bir değerlendirme aracıdır. Bu ölçek, hastaların kendi bakış açılarıyla, tedavi sürecinin sonunda şikâyetlerinde bir iyileşme olup olmadığını ve genel sağlık durumlarında gelişme hissedip hissetmediklerini belirlemelerine olanak tanır. Genellikle tedavi sürecinin tamamlandığı veya takiplerin sonlandığı dönemde hastalardan PGI-I anketini doldurmaları istenir.

PGI-I ölçeği tek sorudan oluşur ve iyileşme düzeyi 'çok daha iyi (1 puan)' ile 'çok daha kötü (7 puan)' arasında sıralanan yedi seçenekli bir skala ile değerlendirilir. Ara cevap seçenekleri sırasıyla 'daha iyi (2 puan)', 'biraz daha iyi (3 puan)', 'değişiklik yok (4 puan)', 'biraz daha kötü (5 puan)' ve 'daha kötü (6 puan)' şeklindedir. "Çok daha iyi" ve "daha iyi" şeklinde yanıt veren hastalar memnuniyet bildirenler olarak değerlendirilmiştir (181, 182).

PGI-I, hastaların iyileşme algısını doğrudan ve öznel olarak ölçmesi nedeniyle klinik araştırmalarda sıkça tercih edilen bir araçtır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine hasta perspektifinden katkı sunarak, yalnızca klinik parametrelere değil, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkilerine de ışık tutar. Bu yönüyle PGI-I hem araştırmacılar hem de klinisyenler için tedaviye yanıtı değerlendirmede ve ileri tedavi planlamasında önemli bir rehberdir.

5.2.6. Cerrahi Sonrası Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS)

Bu çalışmada, vajinal onarım cerrahisi sonrası ortaya çıkabilecek vajinal ağrı veya rahatsızlık hissinin değerlendirilmesi amacıyla Görsel Analog Skala (VAS) kullanılmıştır. Bu doğrultuda, hastalara “Geçirdiğiniz ameliyata bağlı takip eden süreçte vajinal rahatsızlık/ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.” ifadesi yöneltmiştir.

VAS değerlendirmesi, 10 cm uzunluğunda bir çizgi üzerinde “hiç ağrı/rahatsızlık yok” (0) ile “dayanılmaz derecede ağrı/rahatsızlık” (10) uç noktaları arasında derecelendirilmiştir. Her hastadan, cerrahi sonrası ilk ayda yaşadığı vajinal rahatsızlık hissinin şiddetini bu skala üzerinde belirtmesi istenmiştir.

Bu yöntemin temel amacı, preoperatif dönemde lokal estriol tedavisi uygulanan hastalar ile kontrol grubu arasında, cerrahi sonrası erken dönemdeki vajinal ağrı veya rahatsızlık şiddetinin objektif olarak karşılaştırılmasını sağlamaktır. Elde edilen veriler, estriol uygulamasının doku iyileşmesi ve ağrı algısı üzerine potansiyel etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere analiz edilmiştir.

5.3. Cerrahi Teknik

5.3.1. Kolporafi Anterior

Anterior kolporafi (anterior vajinal duvar onarımı), özellikle anterior vajinal duvarda yer alan orta hat defektlerinin onarımı amacıyla uygulanan cerrahi bir işlemdir. Uygulama sırasında hasta dorsal litotomi pozisyonuna alınır, mesane sondası yerleştirilir ve vajinaya ağırlıklı spekulum ya da kendini sabitleyen retraktör yerleştirilerek anterior vajinal duvar görünür hale getirilir. Üretra hizasının yaklaşık 1 cm proksimaline ve daha yukarıda 2–3 cm mesafeyle anterior vajinal duvar üzerine Allis klemp yerleştirilir. İstenirse, diseksiyon planlarını belirlemek ve kanamayı azaltmak amacıyla anterior vajinal duvara serum fizyolojik ya da seyreltik vazopressin enjeksiyonu yapılabilir. Ardından, klemp arası bölgeye vertikal insizyon yapılır ve Metzenbaum makasları ile vajinal epitel alttaki dokulardan iki yana doğru dikkatlice ayrılır. Epitel yeterince serbestleştirildikten sonra, makas yüzeyel tabakanın altına yerleştirilip 2–3 cm ilerletilerek diseksiyon derinleştirilir; çekilirken hafifçe açılarak dokular daha etkin ayrıştırılır. Bu işlem, defektin ötesine veya serviks/vajinal kubbe düzeyine kadar sürdürülür. Epitel kenarlarına ek Allis klemler konarak retraksiyon sağlanır ve mesane üzerindeki tüm

epitel tabaka dikkatlice ayrılır. Diseksiyonun sadece gerekli düzeyde yapılması önemlidir; aşırı diseksiyon, mesane denervasyonu riskini artırabilir. Daha sonra vajinal muskularis ve adventisya tabakaları “figure-of-eight” dikiş tekniği ile plike edilir. Bu dikişler genellikle geç emilen sütürlerle (örneğin 0-0 Vicryl, PDS) gerçekleştirilir ve orta hatta bağlanır. Geniş defektlerde çok katlı kapatma tercih edilebilir. Üretra çevresinde aşırı doku plikasyonundan kaçınılmalıdır, çünkü bu durum obstrüksiyona yol açabilir. Defektin onarımının ardından, fazla vajinal epitel gerekiyorsa eksize edilir; ancak vajinal lümenin aşırı daraltılmamasına özen gösterilir. İşlem sonunda vajinaya rahatça iki parmak yerleştirilebilmelidir. Vajinal insizyon, genellikle 3-0 Monocryl gibi ince, geç emilen bir sütürle kapatılır.

5.3.2. Kolporafi Posterior

Posterior kolporafi, geleneksel rektosel onarımı prosedürü olup genellikle bu onarıma perineorafi de eklenir. İşlem öncesi, vajinal mukoza altına lidokain ile dilüe edilmiş epinefrin veya vazopressin enjeksiyonu yapılması hem hidrodiseksiyon sağlar hem de hemostaza katkı sunar. Deri, perineal cisimden ayrıldıktan sonra vajinal epitel orta hatta açılır ve defektin üst sınırını geçecek şekilde insizyon yukarı doğru genişletilir. Vajinal epitel, fibromusküler tabakadan her iki yana diseke edilir ve levator kaslarına ulaşılan kadar lateral diseksiyon sürdürülür. Epitelden sıyrılmış posterior vajinal duvar, fibromusküler dokuya yeterli tutunmayı içeren kesintili vertikal veya transvers sütürlerle orta hatta plike edilir. Plikasyon, defektin üst sınırından hymenal halkaya doğru ilerletilir. Onarım sonrası rektal muayene ile zayıf kalan alanların tespiti, rektal mukozaya kaçmış sütür olup olmadığının kontrolü ve rektal yaralanma varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Vajinal epitel yalnızca gerekli durumlarda eksize edilir ve 2-0 emilebilir sütürle devamlı şekilde kapatılır. Cinsel olarak aktif kadınlarda, rekonstrüksiyon sonunda vajinal açıklığın en az üç parmak genişliğinde olması hedeflenir.

5.4. Vajinal Dokuların Patolojik Değerlendirilmesi

5.4.1. Vajinal Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında, vajinal onarım cerrahisi sırasında elde edilen vajinal doku örnekleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nda histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Her hastadan operasyon sırasında standart boyutlarda (yaklaşık 1 × 0,5 cm) doku örnekleri alınarak %10’luk nötral formalin içerisinde fikse edilmiştir. Takiben, rutin doku takip işlemleri uygulanarak parafine gömülmüş, parafin bloklardan alınan 4 mikron

kalınlığındaki seri kesitler Hematoksilen-Eozin (Hematoxylin and Eosin; H&E) ve Masson Trikrom ile boyanmıştır.

Histolojik değerlendirme üç temel parametre üzerinden gerçekleştirilmiştir:

- Vajinal Epitel Kalınlığı: Vajinal dokunun çok katlı yassı epitel yapısı, yüzeysel tabakadan bazal membrana kadar olan hücre katmanları üzerinden mikroskopik olarak incelenmiştir. Her örnekte üç farklı alandan yapılan hücre sayımları ortalaması alınarak epitel kalınlığı, hücre sayısı üzerinden kantitatif olarak değerlendirilmiştir.
- Subepitelyal Bağ Doku Özellikleri: Epitel altındaki stromada yer alan kollojen içeriği, rutin bir histokimyasal bağ doku boyası olan Masson Trikrom ile boyanarak niteliksel olarak incelenmiştir. Mikroskopik değerlendirme ile kollojen yoğunluğu gözlemlenmiştir.
- Vasküler Yapı Yoğunluğu: Subepitelyal stromada bulunan kan damarlarının yoğunluğu mikroskopik olarak kantitatif şekilde değerlendirilmiştir. Vaskülarizasyon düzeyi, x40'lık objektif büyütmesinde bir büyük büyütme alanında (BBA) yer alan damar yapılarının sayılmasıyla belirlenmiştir.

Tüm histopatolojik incelemeler, gruplama bilgisi araştırmacıdan gizlenmiş (körlenmiş) bir patolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu sayede değerlendirme sırasında gözlemcinin grup bilgisinden kaynaklı önyargılar en aza indirilmiştir.

Bu histopatolojik inceleme ile preoperatif dönemde uygulanan lokal estriol tedavisinin vajinal doku morfolojisi üzerindeki etkilerinin; epitel kalınlığı, bağ doku yapısı ve mikrovasküler yoğunluk gibi ana yapısal parametreler üzerinden ortaya konulması amaçlanmıştır.

5.4.2. Vajinal Dokuların İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Operasyon sırasında elde edilen vajinal doku örneklerinden hazırlanan parafin bloklardan, her biri 4 mikron kalınlığında seri kesitler alınmış ve her lam üzerine altı farklı olguya ait örnekler yerleştirilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamalar, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında tam otomatik Ventana Benchmark XT (Roche) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, vajinal dokunun hormonal, immünolojik, vasküler, nöronal ve proliferatif durumunu değerlendirmek üzere toplam 11 farklı primer antikor kullanılmıştır:

- Steroid reseptörler: Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), androjen reseptörü (AR)
- Lenfoid ve monosit-makrofaj sistemi belirteçleri: CD3 (T-lenfositler), CD20 (B-lenfositler), CD68 (makrofajlar), CD4 (T helper hücreleri), CD8 (sitotoksik T hücreleri)
- Vasküler belirteç: CD34 (endotelyal hücreler ve mikrovasküler yoğunluk)
- Nöronal belirteç: S100 (periferik sinir lifleri ve glial yapı)
- Hücresel proliferasyon belirteci: Ki-67 (proliferatif hücre oranı)

Değerlendirme kriterleri:

Steroid Reseptörler (ER, PR, AR): Vajinal dokunun hormonal yanıt kapasitesini ve tedaviye duyarlılığını belirlemek amacıyla östrojen (ER), progesteron (PR) ve androjen (AR) reseptörleri değerlendirildi. Antijen geri kazanımı sonrası kesitler ilgili primer antikorlarla boyandı. Epitel ve stromal alanlarda en yoğun boyanma gösteren bölgede 100 hücre üzerinden yapılan sayımla pozitif hücre yüzdesi hesaplandı ve yarı kantitatif skorlama yapıldı.

İnflamatuvar Hücreler (CD3, CD20, CD68, CD4, CD8): Lokal immün yanıtın değerlendirilmesi amacıyla her bir belirteç için İHK boyama uygulandı. Pozitif hücreler mikroskopik olarak 3 farklı büyük büyütme alanında (BBA) sayılarak ortalaması alındı ve mm² başına pozitif hücre sayısı hesaplandı.

Vaskülarizasyon (CD34): Subepitelyal stromadaki vaskülarizasyon düzeyi CD34 antikoruna ile boyandıktan sonra değerlendirildi. Her örnekte üç farklı BBA'da sayılan CD34 pozitif damar sayılarının ortalaması alınarak mm² başına mikrovasküler yoğunluk belirlendi.

Nöronal Yoğunluk (S100): Sinir lifi yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla periferik sinir sistemi ve glial hücrelerle ilişkili S100 proteini için İHK boyama yapıldı. Üç farklı BBA'da sayılan pozitif sinir yapılarının ortalaması alınarak mm² başına sinir lifi yoğunluğu hesaplandı.

Hücresel Proliferasyon (Ki-67): Hücre döngüsünün aktif fazlarında (G1, S, G2, mitoz) ekspres edilen Ki-67 proteini, epiteldeki proliferatif aktiviteyi değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Kesitlere antijen geri kazanımı uygulandıktan sonra anti-Ki-67 (klon MIB-1)

antikoru ile boyama yapılmıştır. Pozitif nükleer boyanma, 400x büyütmede değerlendirilmiş; en yoğun boyanmayı gösteren üç alanda toplam en az 500 hücre sayılarak Ki-67 pozitiflik oranı hesaplanmıştır.

Bu kapsamlı immünohistokimyasal analiz ile, lokal estriol tedavisinin vajinal dokuda steroid reseptör ekspresyonu, immün hücre infiltrasyonu, vaskülarizasyon, sinir lifi yoğunluğu ve hücresel proliferasyon gibi biyolojik süreçler üzerindeki etkileri bütüncül bir şekilde değerlendirilmiştir.

5.5. Örneklem Büyüklüğü Hesabı

Çalışmanın temel amacı, vajinal onarım cerrahisi öncesinde uygulanan lokal estriol tedavisinin vajinal doku üzerindeki histolojik etkilerini değerlendirmektir. Bu doğrultuda, tedavi ve kontrol gruplarında östrojen reseptör ekspresyonuna ilişkin ortalama değerlerin sırasıyla 0,97 ve 0,48; ortak standart sapmanın ise 0,5 olduğu varsayılmıştır. %80 istatistiksel güç ve %5 anlamlılık düzeyi ile iki bağımsız grup için gerçekleştirilecek karşılaştırmada (bağımsız örneklem t testi), her bir grupta en az 18, toplamda ise 36 katılımcı ile çalışmanın yeterli güçte olacağı hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğü analizi GPower 3.1 yazılımı kullanılarak yapılmış olup, bu varsayımlar, estriol tedavisinin postmenopozal kadınlarda östrojen reseptör ekspresyonuna etkisini inceleyen bir önceki çalışmadan alınan veriler doğrultusunda belirlenmiştir (183).

5.6. İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmadığı durumda ise Mann Whitney U testi kullanılarak bakıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ise Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanıldı. İki bağımlı nicel değişken arasındaki farka bakmak için normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Paired-t testi, sağlanmadığı durumda ise Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Nicel değişken bakımından zamanlar arası farklara bakmak için Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Ocak 2024 – Mart 2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, vajinal prolapsus nedeniyle anterior ve/veya posterior kolporafi uygulanan postmenopozal kadınlar arasından dışlama kriterlerine uygun toplam 41 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunu, preoperatif dönemde dört hafta boyunca haftada iki kez, gece yatmadan önce 1 g estriol içeren vajinal kremi aplikatör yardımıyla intravajinal olarak uygulayan 20 hasta oluşturmuştur. Aynı klinik özelliklere sahip ancak lokal estriol tedavisi almayan 21 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Kontrol ve estriol grubu demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmış; gruplar arasında farklılık, yalnızca posterior prolapsus evresi bakımından saptanmış olup kontrol grubunda daha yüksek izlenmiştir ($p=0,002$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 45 ile 84 arasında değişmekteydi. Kontrol grubu yaş ortalaması $63,57 \pm 8,73$, ortanca 64 yıl; estriol grubu yaş ortalaması $61,80 \pm 9,83$, ortanca 62 yıl olarak bulunmuştur. Menopoz süresi kontrol grubunda ortalama $13,29 \pm 7,90$ yıl, ortanca 10 yıl; estriol grubunda ise ortalama $15,18 \pm 11,94$ yıl, ortanca 14,5 yıl olarak saptanmıştır.

Doğum sayısı her iki grupta 1 ile 5 arasında değişmekte olup, kontrol grubunun ortalama doğum sayısı $2,67 \pm 1,06$ (ortanca: 2), estriol grubunun ise $2,80 \pm 1,11$ (ortanca: 3) idi. Kontrol grubundaki hastaların %90,4'ü ($n=19$), estriol grubundakilerin ise %84,2'si ($n=16$) vajinal doğum yapmıştı. Maksimum doğum ağırlığı ortalaması kontrol grubunda $3558,10 \pm 305,72$ g, estriol grubunda $3644,00 \pm 459,50$ g olarak hesaplandı.

Kontrol grubunun %85,7'si ($n=18$) ve estriol grubunun %75'i ($n=15$) cinsel olarak aktifti. Vücut kitle indeksi (Body Mass Index; BMI) ortalamaları sırasıyla kontrol grubunda $29,15 \pm 3,66$, estriol grubunda ise $29,79 \pm 6,72$ olarak bulundu. Sigara kullanımı kontrol grubunda %14,3 ($n=3$), estriol grubunda %35 ($n=7$) oranındaydı.

Katılımcıların %80,48'inde en az bir ek hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler; hipertansiyon (%51,2; $n=22$), hipotiroidi (%39,02; $n=16$) ve diyabet (%17,07; $n=7$) idi. Sistemik ilaç kullanım oranı %75,6 ($n=31$) olup, en sık kullanılan ilaçlar antihipertansifler (%51,2; $n=21$), levotiroksin (%39,02; $n=16$) ve antidiyabetikler (%17,07; $n=7$) idi. Herediter

yatkınlık, kontrol grubunda %47,6 (n=10), estriol grubunda %55 (n=11) oranında mevcuttu. Birinci derece kadın akrabalarında POP hikayesi olan 10, üriner inkontinans hikayesi olan 11 ve ventral/inguinal herni hikayesi olan 5 hasta bulunmaktaydı.

Çalışma kapsamında değerlendirilen postmenopozal kadın hastalarda, pelvik organ prolapsusunun anterior, apikal, posterior ve genel kompartmanlara göre evre dağılımı ile uygulanan cerrahi işlemler karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir (Tablo 1).

Pelvik organ prolapsusu evreleri açısından anterior ($p=0,703$), apikal ($p=0,491$) ve genel prolapsus evrelerinde ($p=0,604$) gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak posterior prolapsus evresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$).

Anterior prolapsus yönünden, kontrol grubunda evre 1 (%9,5; n=2), evre 2 (%28,6; n=6), evre 3 (%57,1; n=12) ve evre 4 (%4,8; n=1) hastaya cerrahi uygulanmıştır. Estriol grubunda ise evre 1 (%5; n=1), evre 2 (%40; n=8), evre 3 (%45; n=9) ve evre 4 (%10; n=2) düzeyinde prolapsusu bulunan hastalar cerrahiye alınmıştır.

Apikal prolapsusta kontrol grubunda evre 1 (%38,1; n=8), evre 2 (%9,5; n=2), evre 3 (%38,1; n=8) ve evre 4 (%14,3; n=3); estriol grubunda ise evre 0 (%10; n=2), evre 1 (%50; n=10), evre 2 (%10; n=2), evre 3 (%20; n=4) ve evre 4 (%10; n=2) hastaya cerrahi uygulanmıştır.

Posterior prolapsus açısından kontrol grubunda evre 1 (%23,8; n=5), evre 2 (%57,2; n=12) ve evre 3 (%19; n=4); estriol grubunda ise evre 1 (%75; n=15) ve evre 2 (%25; n=5) düzeyindeki hastalara cerrahi uygulanmış olup, estriol grubunda evre 3 hastaya rastlanmamıştır.

Genel prolapsus evresi kontrol grubunda evre 2 (%23,8; n=5), evre 3 (%61,9; n=13) ve evre 4 (%14,3; n=3); estriol grubunda ise evre 2 (%40; n=8), evre 3 (%50; n=10) ve evre 4 (%10; n=2) düzeyinde izlenmiştir.

Ayrıca çalışma kapsamında hastalara uygulanan cerrahi işlemler değerlendirildiğinde; anterior kolporafi kontrol grubunda %81,0 (n=17), estriol grubunda %90,0 (n=18) hastaya uygulanmıştır ($p=0,663$). Posterior kolporafi kontrol grubunda %76,2 (n=16), estriol grubunda %60,0 (n=12) hastaya yapılmıştır ($p=0,265$).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara vajinal onarım cerrahisi kapsamında anterior, posterior veya kombine kolporafi uygulanmıştır. Bazı olgularda ise bu işlemle birlikte ek cerrahi müdahaleler gerçekleştirilmiştir.

Histerektomi uygulanan toplam 5 hastanın 3'ü kontrol grubunda yer almakta olup, bu hastaların tümüne vajinal histerektomi uygulanmıştır. Estriol grubunda ise 2 hastaya histerektomi uygulanmış olup; bunlardan biri vajinal, diğeri ise abdominal histerektomi ile opere edilmiştir ($p=1,000$).

Pelvik organ prolapsusu (POP) cerrahisi uygulanan toplam 5 hastanın, kontrol grubunda yer alan 2 hastasından biri laparoskopik sakrohisteropeksi, diğeri ise Moschowitz plikasyonu ile opere edilmiştir. Estriol grubundaki 3 hastanın ikisine laparoskopik sakrohisteropeksi, birine ise Manchester ameliyatı uygulanmıştır. Gruplar arasında POP cerrahisi oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,663$).

Cerrahiye Bağlı Hemoglobin Değişiminin Değerlendirilmesi

Cerrahi sonrası olası kan kaybını değerlendirmek amacıyla, yalnızca anterior kolporafi, posterior kolporafi veya her ikisi birlikte uygulanan hastalarda preoperatif ve postoperatif hemoglobin (Hb) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Histerektomi ve POP cerrahisi (örneğin laparoskopik sakrohisteropeksi, Manchester, Moschowitz) uygulanan hastalar dışlanmıştır.

Preoperatif Hb düzeyleri cerrahi öncesi dönemde rutin preanestezik değerlendirme kapsamında ölçülmüş, postoperatif Hb düzeyleri ise tüm hastalarda standart olarak ameliyattan sonraki 6. saatte değerlendirilmiştir.

Preoperatif Hb ortalamaları kontrol grubunda $13,53 \pm 0,88$ g/dL, estriol grubunda $13,53 \pm 0,87$ g/dL olup, anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,995$). Postoperatif 6. saat Hb düzeyleri ise sırasıyla $12,01 \pm 0,98$ g/dL ve $11,80 \pm 1,14$ g/dL olarak izlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,281$). Hb düşüş miktarı kontrol grubunda ortalama $1,68 \pm 0,75$ g/dL, estriol grubunda ise $1,73 \pm 0,83$ g/dL olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,855$).

Tablo 1. Kontrol ve Estriol Gruplarında Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Değişkenler		Grup		p değeri
		Kontrol	Estriol	
Yaş	Ort±SS	63,57±8,73	61,80±9,83	0,545 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	64,00 (47,00-84,00)	62,00 (45,00-78,00)	
Menopoz Süresi	Ort±SS	13,29±7,90	15,18±11,94	0,552 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	10,00 (1,00-28,00)	14,50 (1,00-40,00)	
Parite	Ort±SS	2,67±1,06	2,90±1,02	0,202 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	2,00 (1,00-5,00)	3,00 (0,00-4,00)	
Doğum Şekli, n(%)	Vajinal Doğum	19 (90,4)	16(84,2)	0,793 ^d
	Sezaryen	1 (4,8)	1 (5,0)	
	Vajinal Doğum ve Sezaryen	1 (4,8)	2 (10,0)	
Vajinal Doğum	Ort±SS	2,57±1,21	2,80±1,11	0,321 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	2,00 (0,00-5,00)	3,00 (0,00-4,00)	
Sezaryen	Ort±SS	0,10±0,30	0,20±0,52	0,566 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	
Maksimum Doğum Ağırlığı (g)	Ort±SS	3558,10±305,72	3644,00±459,50	0,483 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	3500,00 (3000,00-4000,00)	3625,00 (3000,00-5000,00)	
Cinsel Aktif, n(%)	İnaktif	3 (14,3)	5 (25,0)	0,454 ^d
	Aktif	18 (85,7)	15 (75,0)	
BMI	Ort±SS	29,15±3,66	29,79±6,72	0,706 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	29,30 (21,80-37,30)	29,05 (17,60-48,50)	
Sigara, n(%)	İçmiyor	18 (85,7)	13 (65,0)	0,159 ^d
	İçiyor	3 (14,3)	7 (35,0)	
Hipertansiyon, n(%)	Yok	9 (42,9)	10 (50,0)	0,647 ^c
	Var	12 (57,1)	10 (50,0)	
Diyabet, n(%)	Yok	18 (85,7)	16 (80,0)	0,697 ^d
	Var	3 (14,3)	4 (20,0)	
Antihipertansif ilaç, n(%)	Kullanmıyor	10 (47,6)	10 (50,0)	0,879 ^d
	Kullanıyor	11 (52,4)	10 (50,0)	
Antidiyabetik ilaç, n(%)	Kullanmıyor	18 (85,7)	16 (80,0)	0,697 ^d
	Kullanıyor	3 (14,3)	4 (20,0)	
Hereditör Yatkınlık, n(%)	Yok	11 (52,4)	9 (45,0)	0,636 ^c
	Var	10 (47,6)	11 (55,0)	
Anterior Prolapsus Evresi, n(%)	1	2 (9,5)	1 (5,0)	0,766 ^d
	2	6 (28,6)	8 (40,0)	
	3	12 (57,1)	9 (45,0)	
	4	1 (4,8)	2 (10,0)	
Apikal Prolapsus Evresi, n(%)	0	0 (0,0)	2 (10,0)	0,491 ^d
	1	8 (38,1)	10 (50,0)	
	2	2 (9,5)	2 (10,0)	
	3	8 (38,1)	4 (20,0)	
Posterior Prolapsus Evresi, n(%)	1	5 (23,8)	15 (75,0)	0,002 ^d
	2	12 (57,2)	5 (25,0)	
	3	4 (19,0)	0 (0,0)	
	4	3 (14,3)	2 (10,0)	
Genel Prolapsus Evresi, n(%)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0,596 ^d
	2	5 (23,8)	8 (40,0)	
	3	13 (61,9)	10 (50,0)	
	4	3 (14,3)	2 (10,0)	
Uygulanan Cerrahi İşlem, n(%)	Kolporafi Anterior	17 (81,0)	18 (90,0)	0,663 ^d
	Kolporafi Posterior	16 (76,2)	12 (60,0)	0,265 ^c
	Histerektomi	3 (14,3)	2 (10,0)	1,000 ^d
	POP Cerrahisi	2 (9,5)	3 (15,0)	0,663 ^d
Preoperatif Hemoglobin (g/dL)	Ort±SS	13,53±0,88	13,53±0,87	0,995 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	13,55 (12,00-15,20)	13,50 (12,00-14,70)	
Postoperatif Hemoglobin (g/dL)	Ort±SS	12,01±0,98	11,80±1,14	0,281 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	12,00 (9,60-13,70)	11,10 (10,60-14,00)	
Hemoglobin Düşüşü (g/dL)	Ort±SS	1,68±0,75	1,73±0,83	0,855 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	1,70 (0,30-2,90)	2,00 (0,00-3,10)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Student t testi, b:Mann-Whitney U testi, c:Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi

Takip süresi boyunca lokal estriol kullanımına bağlı yan etki ve intraoperatif-erken postoperatif komplikasyon izlenmemiştir.

6.2. Pelvik Taban Bozukluk Envanteri Kısa Formu-20 (PFDI-20) ile Değerlendirilen Pelvik Taban Fonksiyonlarının Değişimi

Kontrol ve estriol grupları arasında PFDI-20 ve alt ölçeklerine ait skorlara ilişkin farklar incelenmiştir. Preoperatif birinci ayda (tedavi öncesi), POPDI-6, CRADI-8, UDI-6 ve toplam PFDI-20 skorları açısından estriol ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Ancak preoperatif yapılan değerlendirmede estriol grubunda POPDI-6, UDI-6 ve PFDI-20 alt ölçek skorlarının anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi (POPDI-6 için $p = 0,005$, UDI-6 için $p = 0,007$, PFDI-20 için $p = 0,002$).

Postoperatif birinci ayda ise POPDI-6, UDI-6 ve PFDI-20 toplam skorları bakımından estriol grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük değerler elde edildi (POPDI-6 için $p < 0,001$, UDI-6 için $p < 0,001$, PFDI-20 için $p < 0,001$).

CRADI-8 açısından ise gruplar arasında hem preoperatif hem de postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Her iki grupta da postoperatif dönemde CRADI-8 skorlarında düşüş gözlenmekle birlikte, estriol tedavisinin bu semptomlar üzerindeki etkisi anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir. (Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol ve Estriol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası PFDI-20 Total ve Alt Skala Değerleri

Değişkenler		Grup		p değeri
		Kontrol	Estriol	
Tedavi Öncesi POPDI-6	Ort±SS	65,90±14,94	64,85±23,51	0,713 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	67,00 (25,00-88,00)	69,00 (0,00-100,00)	
Preop POPDI-6	Ort±SS	63,52±16,00	47,90±18,58	0,005 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	63,00 (21,00-88,00)	50,00 (0,00-75,00)	
Postop 1. Ay POPDI-6	Ort±SS	15,57±8,76	2,45±3,90	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	13,00 (4,00-38,00)	0,00 (0,00-13,00)	
Tedavi Öncesi CRADI-8	Ort±SS	22,81±21,22	24,00±16,71	0,538 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	19,00 (0,00-91,00)	19,00 (0,00-66,00)	
Preop CRADI-8	Ort±SS	23,43±22,55	19,65±16,48	0,773 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	22,00 (0,00-94,00)	16,00 (0,00-66,00)	
Postop 1. Ay CRADI-8	Ort±SS	10,67±9,67	8,20±10,35	0,172 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	9,00 (0,00-38,00)	6,00 (0,00-38,00)	
Tedavi Öncesi UDI-6	Ort±SS	56,48±23,87	57,80±18,11	0,763 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	50,00 (21,00-100,00)	56,00 (29,00-100,00)	
Preop UDI-6	Ort±SS	58,86±23,48	40,05±15,99	0,007 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	58,00 (13,00-100,00)	38,00 (13,00-75,00)	
Postop 1. Ay UDI-6	Ort±SS	24,00±15,62	10,50±11,95	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	21,00 (13,00-75,00)	8,00 (0,00-54,00)	
Tedavi Öncesi PFDI-20	Ort±SS	145,05±36,34	146,65±41,75	0,774 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	139,00 (68,00-213,00)	145,00 (69,00-229,00)	
Preop PFDI-20	Ort±SS	145,81±40,02	107,60±34,54	0,002 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	151,00 (50,00-228,00)	104,00 (56,00-178,00)	
Postop 1. Ay PFDI-20	Ort±SS	50,24±26,89	21,25±23,41	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	40,00 (21,00-126,00)	17,00 (0,00-105,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi

Tablo 3'te, kontrol grubunda PFDI-20 ve alt ölçeklerine ait skorların zamana göre değişimi değerlendirilmiştir:

- Kontrol grubunda PFDI-20 ve alt ölçekleri bakımından, preoperatif dönemden postoperatif birinci aya kadar geçen sürede anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.
- POPDI-6 skorları açısından tedavi öncesi, preop ve postop 1. ay olmak üzere üç zaman noktası arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postop 1. ayda gözlenmiştir. Anlamlı farklılığın kaynağı olan ikili karşılaştırmalarda, tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (her ikisi için $p<0,001$).
- CRADI-8 skorları açısından da üç zaman noktası arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). En yüksek ortalama preop dönemde, en düşük ortalama postop 1. ayda tespit edilmiştir. Anlamlı farklılığa neden olan zaman noktaları tedavi öncesi–postop 1. ay ve preop–postop 1. ay olup, her iki karşılaştırma için de $p=0,005$ olarak bulunmuştur.

- UDI-6 skorları açısından da üç zaman arasında anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). En yüksek değer preopta, en düşük değer postop 1. ayda bulunmuştur. Tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay arası farklar anlamlıdır (her ikisi için $p<0,001$).
- PFDI-20 skorlarında da benzer şekilde anlamlı değişim saptanmıştır ($p<0,001$). En yüksek ortalama preopta, en düşük ortalama postop 1. ayda belirlenmiştir. Tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay karşılaştırmaları anlamlı fark göstermiştir (her ikisi için $p<0,001$).

Tablo 3. Kontrol Grubunda PFDI-20 Total ve Alt Skala Skorlarının Değişimi

Değişkenler	Zamanlar	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	p değeri
POPDI-6	Tedavi Öncesi	65,90±14,94	67,00 (25,00-88,00)	<0,001 ^a
	Preop	63,52±16,00	63,00 (21,00-88,00)	
	Postop 1. Ay	15,57±8,76	13,00 (4,00-38,00)	
CRADI-8	Tedavi Öncesi	22,81±21,22	19,00 (0,00-91,00)	0,002 ^a
	Preop	23,43±22,55	22,00 (0,00-94,00)	
	Postop 1. Ay	10,67±9,67	9,00 (0,00-38,00)	
UDI-6	Tedavi Öncesi	56,48±23,87	50,00 (21,00-100,00)	<0,001 ^a
	Preop	58,86±23,48	58,00 (13,00-100,00)	
	Postop 1. Ay	24,00±15,62	21,00 (13,00-75,00)	
PFDI-20	Tedavi Öncesi	145,05±36,34	139,00 (68,00-213,00)	<0,001 ^a
	Preop	145,81±40,02	151,00 (50,00-228,00)	
	Postop 1. Ay	50,24±26,89	40,00 (21,00-126,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi testi

Tablo 4’te, estriol grubunda PFDI-20 ve alt ölçeklerine ait skorların zamana bağlı değişimi değerlendirilmiştir:

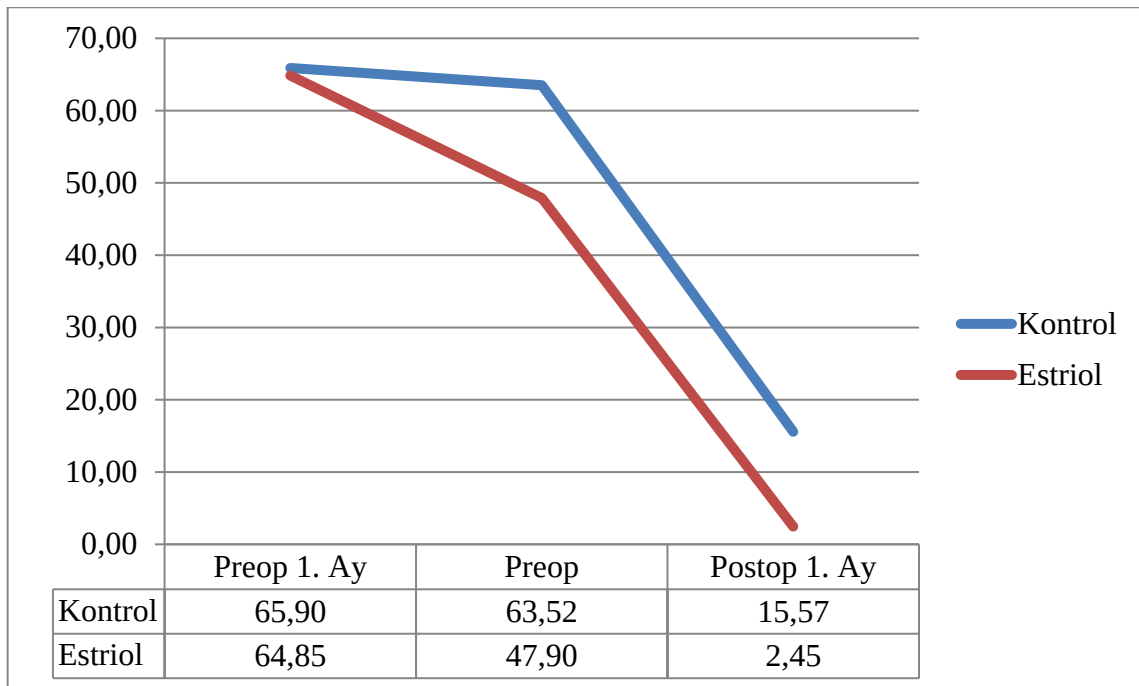
- Estriol grubunda PFDI-20 toplam skoru ve alt bileşenleri açısından yapılan tekrarlı ölçüm analizlerinde, preoperatif dönemde başlatılan lokal estriol tedavisi sonrasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir ($p<0,001$).
- POPDI-6 skorları açısından üç zaman arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postop 1. ayda tespit edilmiştir. Tedavi öncesi –preop, tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay arası farkların tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$).
- CRADI-8 skorlarında da üç zaman noktasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0,002$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postop 1. ayda saptanmıştır. Zamanlar arası ikili karşılaştırmalarda tedavi öncesi –preop ($p=0,042$), tedavi öncesi –postop 1. ay ($p<0,001$) ve preop–postop 1. ay ($p=0,001$) farkları anlamlıdır.

- UDI-6 skorları açısından üç zaman dilimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). En yüksek değer tedavi öncesi, en düşük değer postop 1. ayda saptanmıştır. Tedavi öncesi –preop, tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay arası farkların tümü anlamlı bulunmuştur (her biri için $p<0,001$).
- PFDI-20 skorları açısından da üç zaman noktası arasında anlamlı fark belirlenmiştir ($p<0,001$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postop 1. ayda saptanmıştır. Tedavi öncesi –preop, tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır (her biri için $p<0,001$).

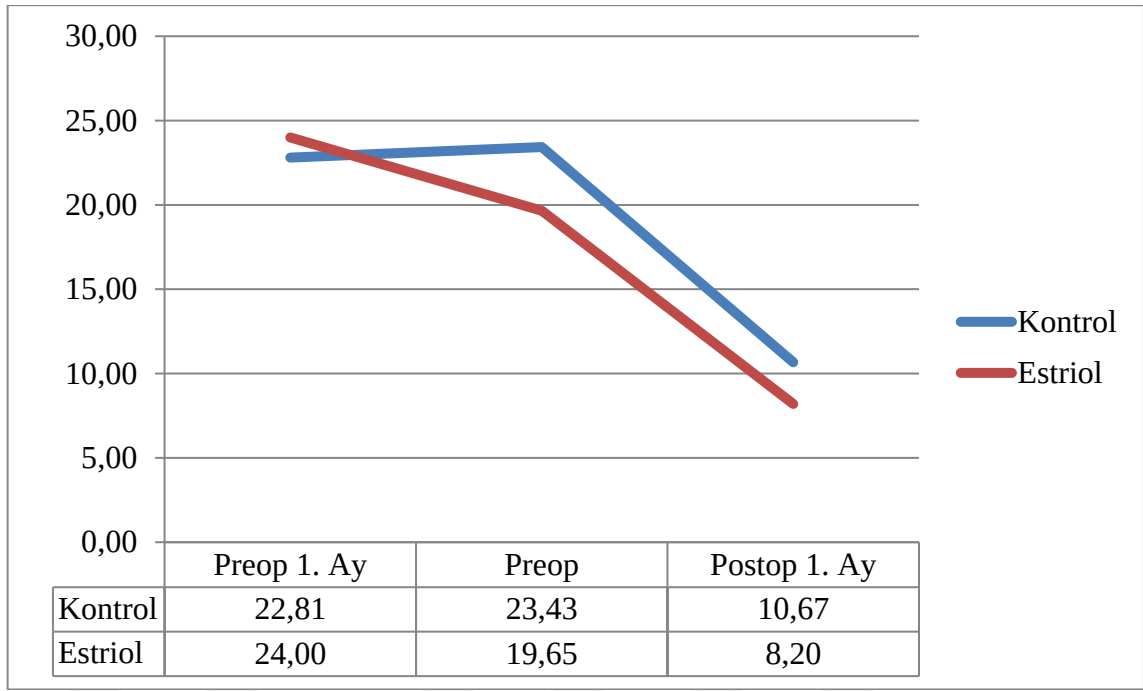
Tablo 4. Estriol Grubunda PFDI-20 Total ve Alt Skala Skorlarının Değişimi

Değişkenler	Zamanlar	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	p değeri
POPDI-6	Tedavi Öncesi	64,85±23,51	69,00 (0,00-100,00)	<0,001 ^a
	Preop	47,90±18,58	50,00 (0,00-75,00)	
	Postop 1. Ay	2,45±3,90	0,00 (0,00-13,00)	
CRADI-8	Tedavi Öncesi	24,00±16,71	19,00 (0,00-66,00)	<0,001 ^a
	Preop	19,65±16,48	16,00 (0,00-66,00)	
	Postop 1. Ay	8,20±10,35	6,00 (0,00-38,00)	
UDI-6	Tedavi Öncesi	57,80±18,11	56,00 (29,00-100,00)	<0,001 ^a
	Preop	40,05±15,99	38,00 (13,00-75,00)	
	Postop 1. Ay	10,50±11,95	8,00 (0,00-54,00)	
PFDI-20	Tedavi Öncesi	146,65±41,75	145,00 (69,00-229,00)	<0,001 ^a
	Preop	107,60±34,54	104,00 (56,00-178,00)	
	Postop 1. Ay	21,25±23,41	17,00 (0,00-105,00)	

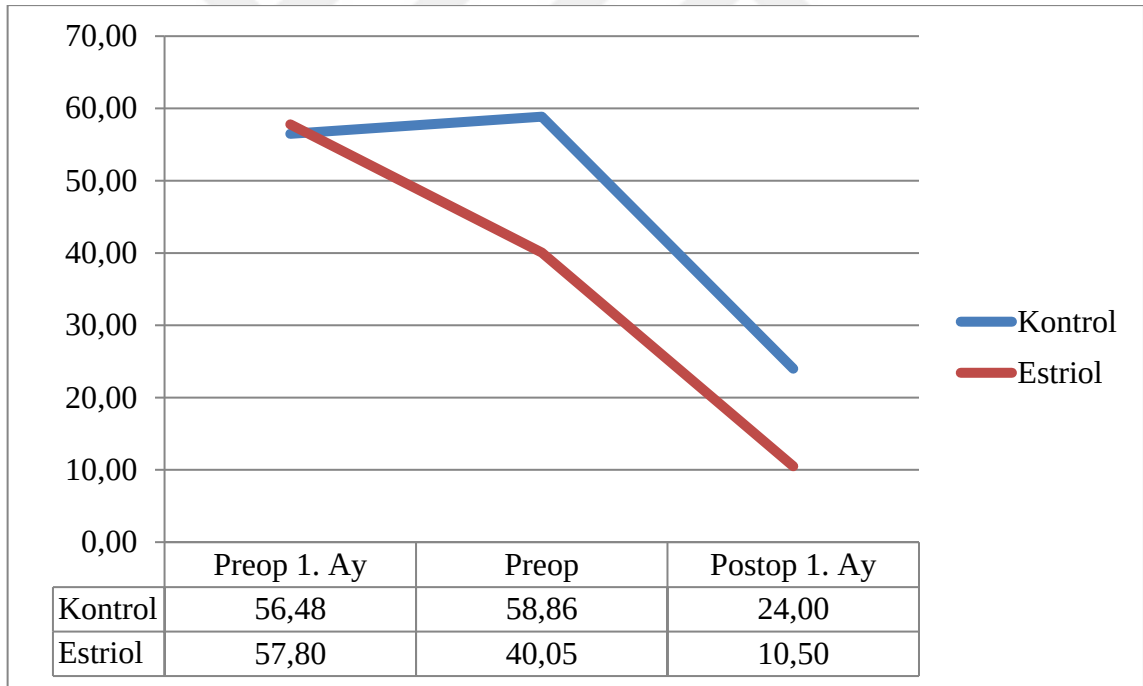
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi testi



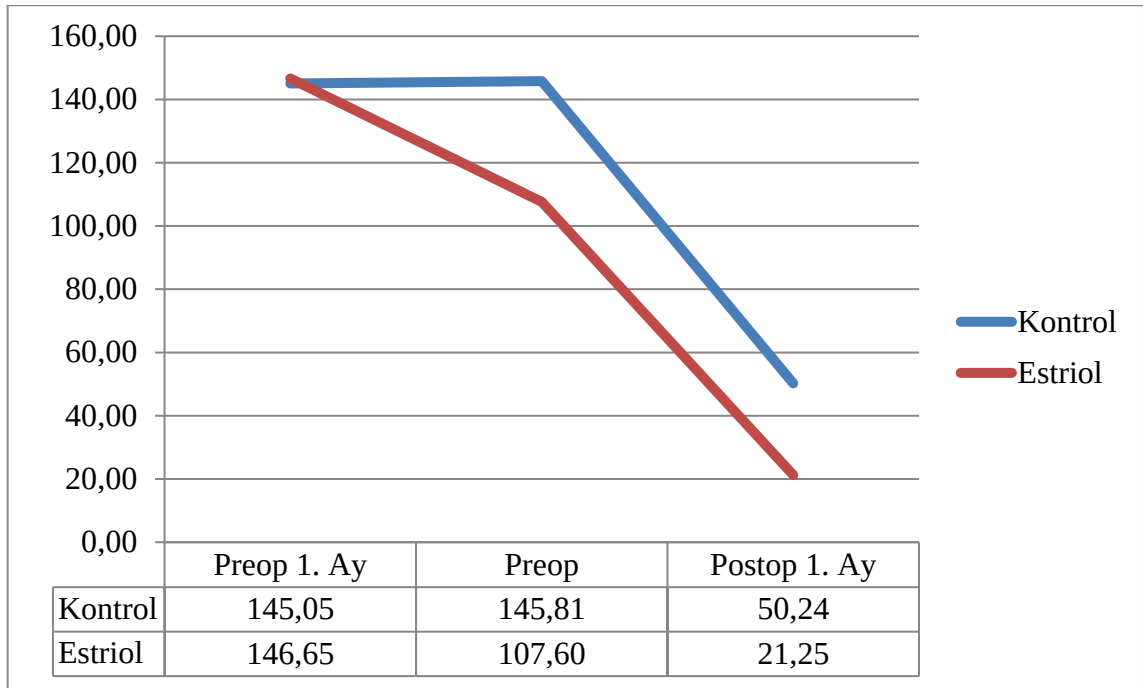
Şekil 2. Kontrol ve Estriol Gruplarında POPDI-6 Skoru Değişimi



Şekil 3. Kontrol ve Estriol Gruplarında CRADI-8 Skoru Değişimi



Şekil 4. Kontrol ve Estriol Gruplarında UDI-6 Skoru Değişimi



Şekil 5. Kontrol ve Estriol Gruplarında PFDI-20 Skoru Değişimi

6.3. Pelvik Taban Etki Anketi-7 (PFIQ-7) ile Değerlendirilen Pelvik Taban Fonksiyonu ile İlişkili Yaşam Kalitesi Değişimi

Kontrol ve estriol grupları arasında PFIQ-7 ve alt ölçeklerine ait skorlara ilişkin farklar değerlendirilmiştir.

- UIQ-7: Her üç zaman noktasında da kontrol ve estriol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).
- CRAIQ-7: Tedavi öncesi, preoperatif ve postoperatif 1. ay ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).
- POPIQ-7: Postoperatif 1. ayda POPIQ-7 skorları, estriol grubunda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p = 0,003$). Diğer zaman noktalarında gruplar arası fark anlamlı değildir ($p > 0,05$).
- PFIQ-7 toplam skorlarında da tedavi öncesi, preoperatif ve postoperatif 1. ay ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak postoperatif 1. ayda estriol grubunda daha düşük ortalama değer gözlenmiştir (17,15 vs. 23,19) (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve Estriol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası PFIQ-7 Total ve Alt Skala Değerleri

Değişkenler		Grup		p değeri
		Kontrol	Estriol	
Tedavi Öncesi UIQ-7	Ort±SS	39,81±30,37	41,20±35,39	0,968 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	38,00 (0,00-90,00)	31,00 (0,00-100,00)	
Preop UIQ-7	Ort±SS	39,38±30,04	32,05±28,61	0,414 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	38,00 (0,00-86,00)	26,00 (0,00-76,00)	
Postop 1. Ay UIQ-7	Ort±SS	15,00±21,02	15,70±20,81	0,933 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	0,00 (0,00-67,00)	2,50 (0,00-67,00)	
Tedavi Öncesi CRAIQ-7	Ort±SS	12,29±25,55	12,65±24,97	0,922 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	0,00 (0,00-95,00)	0,00 (0,00-90,00)	
Preop CRAIQ-7	Ort±SS	10,24±24,12	10,25±19,49	0,795 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	0,00 (0,00-95,00)	0,00 (0,00-76,00)	
Postop 1. Ay CRAIQ-7	Ort±SS	3,62±12,26	1,70±4,22	0,697 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	0,00 (0,00-52,00)	0,00 (0,00-14,00)	
Tedavi Öncesi POPIQ-7	Ort±SS	55,10±22,72	68,15±33,70	0,112 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	57,00 (0,00-100,00)	73,50 (10,00-100,00)	
Preop POPIQ-7	Ort±SS	55,62±25,16	43,70±25,17	0,186 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	62,00 (0,00-100,00)	45,50 (0,00-76,00)	
Postop 1. Ay POPIQ-7	Ort±SS	4,57±8,94	0,00±0,00	0,003 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	0,00 (0,00-38,00)	0,00 (0,00-0,00)	
Tedavi Öncesi PFIQ-7	Ort±SS	107,19±52,22	122,00±55,28	0,481 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	100,00 (14,00-195,00)	100,00 (42,00-261,00)	
Preop PFIQ-7	Ort±SS	105,24±53,18	86,00±46,89	0,183 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	100,00 (14,00-219,00)	67,00 (38,00-228,00)	
Postop 1. Ay PFIQ-7	Ort±SS	23,19±30,64	17,15±20,81	0,530 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	5,00 (0,00-104,00)	7,00 (0,00-67,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi

Tablo 6’da, kontrol grubunda PFIQ-7 ve alt ölçeklerine ait skorların zamana bağlı değişimi incelenmiştir:

- UIQ-7 skorları açısından üç zaman noktası arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postoperatif 1. ayda tespit edilmiştir. Tedavi öncesi-postop 1. ay ve preop–postop 1. ay karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır (her ikisi için $p=0,001$).
- CRAIQ-7 skorları açısından üç zaman arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,022$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postop 1. ayda bulunmuştur. Ancak ikili zaman karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
- POPIQ-7 skorları açısından da üç zaman dilimi arasında anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). En yüksek ortalama preop dönemde, en düşük postop 1. ayda kaydedilmiştir. Tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay karşılaştırmaları anlamlı bulunmuştur (her ikisi için $p<0,001$).

- PFIQ-7 toplam skorları açısından üç zaman arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,001$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postop 1. ayda bulunmuştur. Anlamlı farklılık tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay karşılaştırmalarından kaynaklanmaktadır (her ikisi için $p<0,001$).

Tablo 6. Kontrol Grubunda PFIQ-7 Total ve Alt Skala Skorlarının Değişimi

Değişkenler	Zamanlar	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	p değeri
UIQ-7	Tedavi Öncesi	39,81±30,37	38,00 (0,00-90,00)	<0,001 ^a
	Preop	39,38±30,04	38,00 (0,00-86,00)	
	Postop 1. Ay	15,00±21,02	0,00 (0,00-67,00)	
CRAIQ-7	Tedavi Öncesi	12,29±25,55	0,00 (0,00-95,00)	0,022 ^a
	Preop	10,24±24,12	0,00 (0,00-95,00)	
	Postop 1. Ay	3,62±12,26	0,00 (0,00-52,00)	
POPIQ-7	Tedavi Öncesi	55,10±22,72	57,00 (0,00-100,00)	<0,001 ^a
	Preop	55,62±25,16	62,00 (0,00-100,00)	
	Postop 1. Ay	4,57±8,94	0,00 (0,00-38,00)	
PFIQ-7	Tedavi Öncesi	107,19±52,22	100,00 (14,00-195,00)	<0,001 ^a
	Preop	105,24±53,18	100,00 (14,00-219,00)	
	Postop 1. Ay	23,19±30,64	5,00 (0,00-104,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi testi

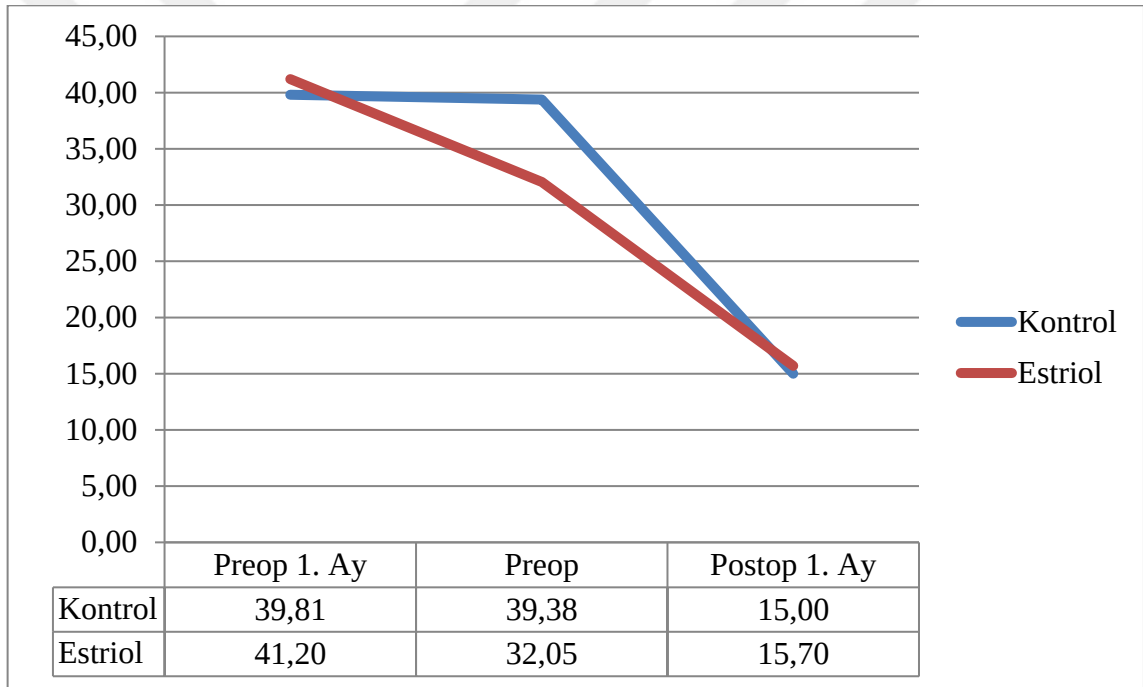
Tablo 7’de, estriol grubunda PFIQ-7 ve alt ölçeklerine ait skorların zamana göre değişimi değerlendirilmiştir:

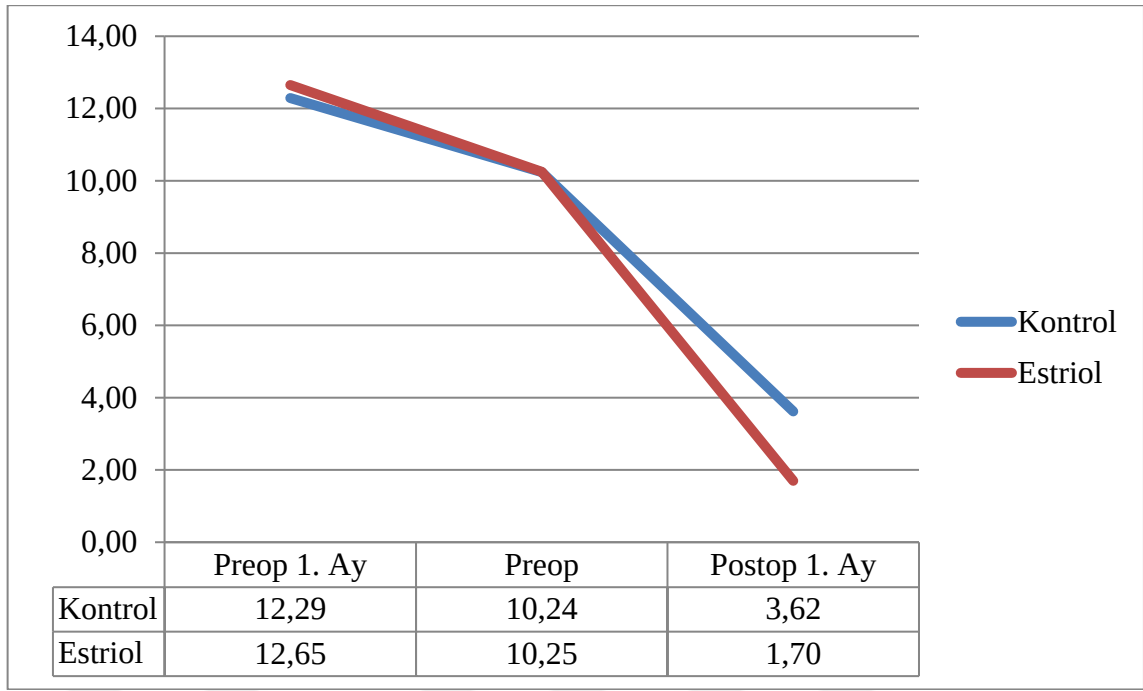
- UIQ-7 skorları bakımından üç zaman arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postop 1. ayda bulunmuştur. İkili karşılaştırmalarda tedavi öncesi –preop ($p=0,005$), tedavi öncesi –postop 1. ay ($p=0,004$) ve preop–postop 1. ay ($p=0,028$) farkları anlamlıdır.
- CRAIQ-7 skorları açısından üç zaman dilimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,059$).
- POPIQ-7 skorları bakımından üç zaman arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük postop 1. ayda bulunmuştur. Tüm ikili zaman karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlıdır: tedavi öncesi –preop, tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay (her biri için $p<0,001$).
- PFIQ-7 toplam skorlarında da üç zaman dilimi arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). En yüksek ortalama tedavi öncesi, en düşük ortalama postop 1. ayda kaydedilmiştir. İkili zaman karşılaştırmalarının tamamı anlamlı bulunmuştur: tedavi öncesi –preop, tedavi öncesi –postop 1. ay ve preop–postop 1. ay (her biri için $p<0,001$).

Tablo 7. Estriol Grubunda PFIQ-7 Total ve Alt Skala Skorlarının Değişimi

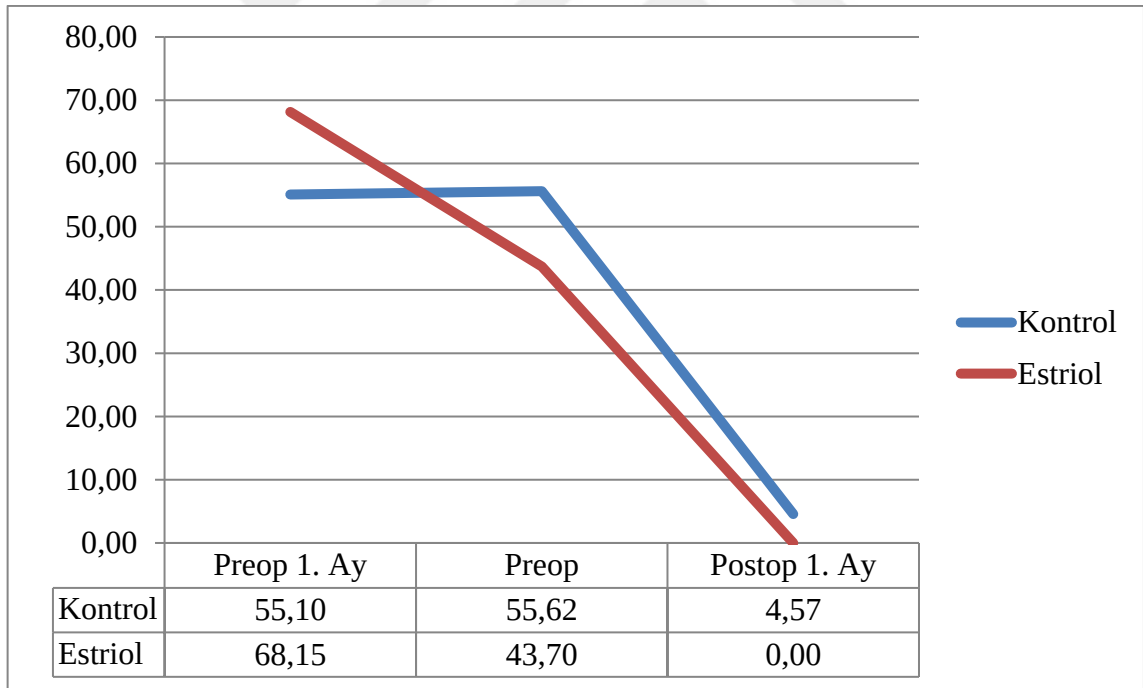
Değişkenler	Zamanlar	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	p değeri
UIQ-7	Tedavi Öncesi	41,20±35,39	31,00 (0,00-100,00)	0,001^a
	Preop	32,05±28,61	26,00 (0,00-76,00)	
	Postop 1. Ay	15,70±20,81	2,50 (0,00-67,00)	
CRAIQ-7	Tedavi Öncesi	12,65±24,97	0,00 (0,00-90,00)	0,059 ^a
	Preop	10,25±19,49	0,00 (0,00-76,00)	
	Postop 1. Ay	1,70±4,22	0,00 (0,00-14,00)	
POPIQ-7	Tedavi Öncesi	68,15±33,70	73,50 (10,00-100,00)	<0,001 ^a
	Preop	43,70±25,17	45,50 (0,00-76,00)	
	Postop 1. Ay	0,00±0,00	0,00 (0,00-0,00)	
PFIQ-7	Tedavi Öncesi	122,00±55,28	100,00 (42,00-261,00)	<0,001 ^a
	Preop	86,00±46,89	67,00 (38,00-228,00)	
	Postop 1. Ay	17,15±20,81	7,00 (0,00-67,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi testi

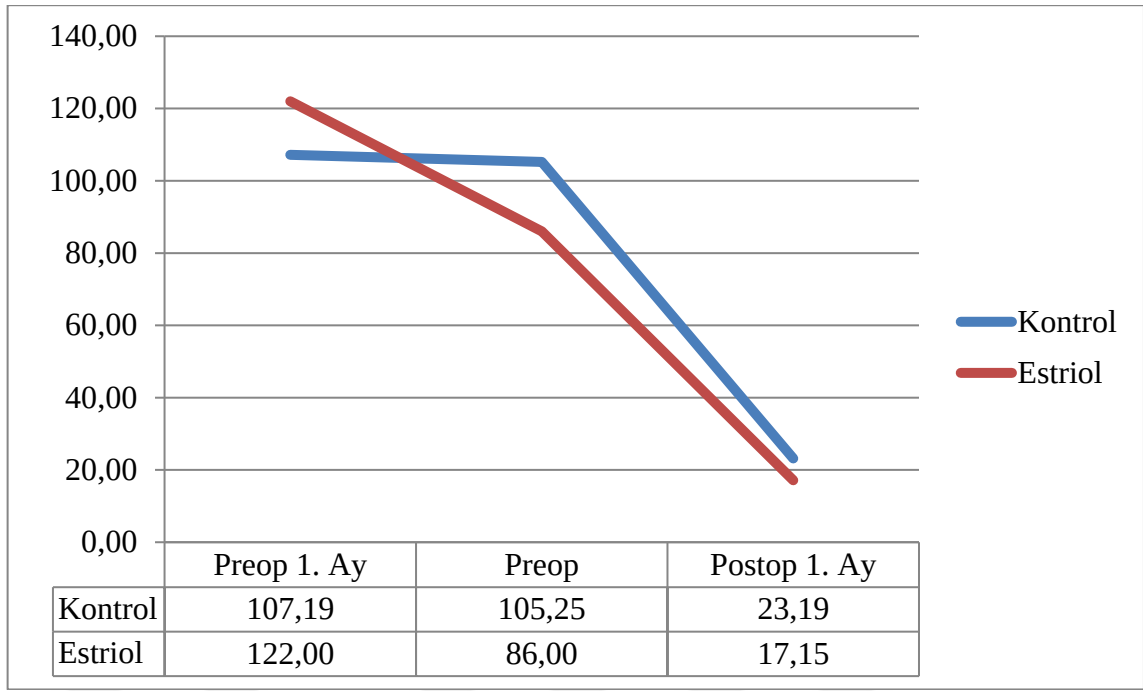
**Şekil 6.** Kontrol ve Estriol Gruplarında UIQ-7 Skoru Değişimi



Şekil 7. Kontrol ve Estriol Gruplarında CRAIQ-7 Skoru Değişimi



Şekil 8. Kontrol ve Estriol Gruplarında POPIQ-7 Skoru Değişimi



Şekil 9. Kontrol ve Estriol Gruplarında PFIQ-7 Skoru Değişimi

6.4. VAS ile Değerlendirilen GSM Semptom Değişimi

Kontrol ve estriol grupları arasında GSM'ye ait semptom şiddetleri Görsel Analog Skala (VAS) skorlarına ilişkin farklar incelenmiştir.

Tedavi öncesi değerlendirmede, estriol grubunda genital yanma ($6,85 \pm 2,76$ vs. $3,86 \pm 2,82$, $p=0,003$), kuruluk ($6,75 \pm 3,09$ vs. $3,76 \pm 3,08$, $p=0,005$), kaşıntı ($6,80 \pm 2,78$ vs. $2,52 \pm 2,69$, $p<0,001$) ve disüri ($6,30 \pm 2,66$ vs. $3,14 \pm 2,71$, $p=0,001$) skorları kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Preoperatif dönemde, estriol tedavisi sonrası genital kuruluk skorları anlamlı şekilde azalmış ($1,25 \pm 0,85$ vs. $3,57 \pm 2,87$, $p=0,023$), diğer semptomlarda ise istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan ancak azalma eğilimi gösteren farklar saptanmıştır.

Postoperatif birinci ayda, estriol grubunda genital yanma ($1,50 \pm 0,51$ vs. $2,81 \pm 1,78$, $p=0,007$) ve kuruluk ($1,25 \pm 0,72$ vs. $2,67 \pm 2,03$, $p=0,022$) skorları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Kaşıntı ve disüri skorları ise her iki grupta benzer düzeyde olup, istatistiksel fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,788$ ve $p=0,880$) (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol ve Estriol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası GSM Semptomlarının Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS) Değerleri

Değişkenler		Grup		p değeri
		Kontrol	Estriol	
Tedavi Öncesi Genital Yanma Semptomu	Ort±SS	3,86±2,82	6,85±2,76	0,003 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	5,00 (0,00-9,00)	7,50 (2,00-10,00)	
Preop Genital Yanma Semptomu	Ort±SS	3,67±2,80	1,95±0,76	0,100 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	4,00 (0,00-8,00)	2,00 (0,00-3,00)	
Postop 1.Ay Genital Yanma Semptomu	Ort±SS	2,81±1,78	1,50±0,51	0,007 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	3,00 (0,00-6,00)	1,50 (1,00-2,00)	
Tedavi Öncesi Genital Kuruluk Semptomu	Ort±SS	3,76±3,08	6,75±3,09	0,005 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	3,00 (0,00-10,00)	8,00 (1,00-10,00)	
Preop Genital Kuruluk Semptomu	Ort±SS	3,57±2,87	1,25±0,85	0,023 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	4,00 (0,00-8,00)	1,50 (0,00-2,00)	
Postop 1.Ay Genital Kuruluk Semptomu	Ort±SS	2,67±2,03	1,25±0,72	0,022 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	3,00 (0,00-7,00)	1,00 (0,00-3,00)	
Tedavi Öncesi Genital Kaşıntı Semptomu	Ort±SS	2,52±2,69	6,80±2,78	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	2,00 (0,00-9,00)	7,50 (2,00-10,00)	
Preop Genital Kaşıntı Semptomu	Ort±SS	2,33±2,44	1,45±1,00	0,561 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	1,00 (0,00-8,00)	1,50 (0,00-3,00)	
Postop 1.Ay Genital Kaşıntı Semptomu	Ort±SS	1,52±1,91	1,00±0,56	0,788 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	1,00 (0,00-6,00)	1,00 (0,00-2,00)	
Tedavi Öncesi Disüri	Ort±SS	3,14±2,71	6,30±2,66	0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	3,00 (0,00-10,00)	6,50 (2,00-10,00)	
Preop Disüri	Ort±SS	2,71±2,76	1,65±0,93	0,440 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	2,00 (0,00-10,00)	2,00 (0,00-3,00)	
Postop 1.Ay Disüri	Ort±SS	1,52±1,44	1,25±0,79	0,880 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	1,00 (0,00-5,00)	1,00 (0,00-2,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi

6.5. Vajinal Sağlık İndeksi (VHI) ile Değerlendirilen Vajinal Sağlık Değişimi

Kontrol ve estriol grupları arasında Vajinal Sağlık İndeksi (VHI) skorları karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi estriol grubunda VHI skoru ortalama 9,40±3,00, kontrol grubunda ise 15,14±3,51 olarak bulunmuştur (p <0,001). Dört haftalık lokal estriol tedavisinin ardından yapılan ikinci ölçümde, estriol grubunun ortalama VHI skoru anlamlı düzeyde artarak 21,85±1,31'e yükselmiştir. Aynı dönemde kontrol grubundaki skor 15,00±3,56 düzeyinde kalmıştır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001) (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol ve Estriol Gruplarında VHI Değerleri

Değişkenler		Grup		p değeri
		Kontrol	Estriol	
Tedavi Öncesi VHI	Ort±SS	15,14±3,51	9,40±3,00	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	15,00 (9,00-21,00)	9,50 (5,00-18,00)	
Preop VHI	Ort±SS	15,00±3,56	21,85±1,31	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	14,00 (10,00-21,00)	22,00 (19,00-25,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi

Tablo 10’da, kontrol grubunda VHI skorlarının zamana göre değişimi değerlendirilmiştir. Preoperatif ve tedavi öncesi VHI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,603).

Tablo 10. Kontrol Grubunda VHI Skorlarının Değişimi

Değişkenler	Zamanlar	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	p değeri
VHI	Tedavi Öncesi	15,14±3,51	15,00 (9,00-21,00)	0,603 ^b
	Preop	15,00±3,56	14,00 (10,00-21,00)	

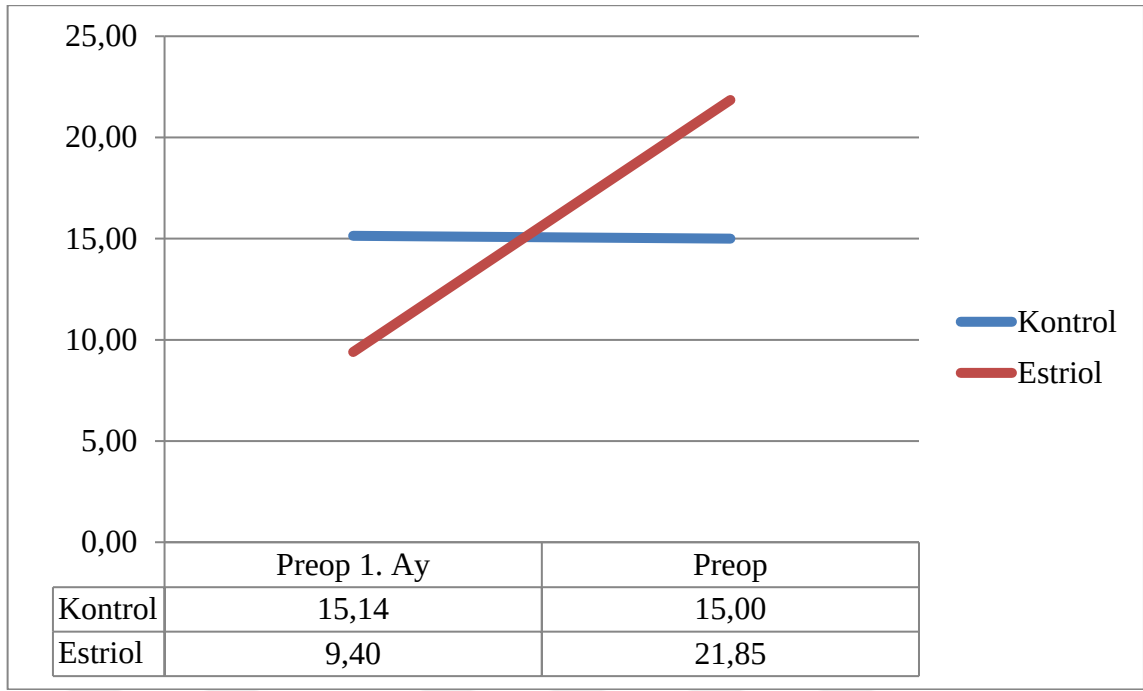
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, b:Wilcoxon İşaret testi

Tablo 11’de, estriol grubunda VHI skorlarının zamana göre değişimi incelenmiştir. Tedavi öncesi ve preoperatif VHI skorları arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Preoperatif dönemde elde edilen VHI ortalaması, tedavi öncesi elde edilen ortalamadan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 11. Estriol Grubunda VHI Skorlarının Değişimi

Değişkenler	Zamanlar	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	p değeri
VHI	Tedavi Öncesi	9,40±3,00	9,50 (5,00-18,00)	<0,001 ^a
	Preop	21,85±1,31	22,00 (19,00-25,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi testi



Şekil 10. Kontrol ve Estriol Gruplarında VHI Skoru Değişimi

6.6. Hasta Memnuniyeti Değerlendirilmesi

Kontrol ve estriol grupları arasında postoperatif dönemde ölçülen PGI-I skorları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Postoperatif PGI-I ortalama puanı kontrol grubunda $2,48 \pm 0,87$, estriol grubunda ise $1,00 \pm 0,00$ olarak bulunmuştur. Ortanca skorlar değerlendirildiğinde, estriol grubundaki tüm hastaların PGI-I skorunun 1 (çok iyi iyileşme) olduğu; buna karşılık kontrol grubunda daha değişken ve yüksek skorların gözlendiği (1,00–4,00 aralığında) görülmektedir. (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol ve Estriol Gruplarında PGI-I Değerleri

Değişkenler		Grup		p değeri
		Kontrol	Estriol	
PGI-I	Ort±SS	2,48±0,87	1,00±0,00	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	2,00 (1,00-4,00)	1,00 (1,00-1,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi

6.7. VAS ile Cerrahi Sonrası Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Kontrol ve estriol grupları arasında cerrahi sonrası vajinal rahatsızlık şiddetinin değerlendirilmesine yönelik Görsel Analog Skala (VAS) skorları karşılaştırılmıştır. Postoperatif dönemde estriol grubunda ortalama VAS skoru $1,45 \pm 0,83$ iken, kontrol grubunda bu değer $4,19 \pm 1,44$ olarak bulunmuş; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0,001$). Ortanca skorlar da benzer şekilde estriol grubunda 1,00 ve kontrol grubunda 4,00 olarak belirlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Kontrol ve Estriol Gruplarında Cerrahi Sonrası Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS) Değerleri

Değişkenler		Grup		p değeri
		Kontrol	Estriol	
VAS	Ort±SS	4,19±1,44	1,45±0,83	<0,001 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	4,00 (2,00-7,00)	1,00 (1,00-4,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi

6.8. Vajinal Dokuların Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Kontrol ve estriol grupları arasında histopatolojik ve immünohistokimyasal parametreler karşılaştırılmıştır. CD68 ve CD20 hariç tüm değişkenlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Epitel hücre sayısı kontrol grubunda $13,05 \pm 2,29$, estriol grubunda ise $15,75 \pm 1,92$ olarak bulunmuştur. Vasküler yapı sayısı ise kontrol grubunda $13,24 \pm 3,43$, estriol grubunda $17,95 \pm 3,50$ idi. Masson trikrom boyasıyla kollojen yoğunluğu her iki grupta da yüksek bulunmakla birlikte, bu değişken için gruplar arası fark gözlenmemiştir. Steroid reseptör ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde hem epitel hem stromal düzeyde AR, ER ve PR ekspresyonları estriol grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. ($p < 0,05$) S100 ortalaması kontrol grubunda $2,76 \pm 1,09$, estriol grubunda $4,15 \pm 1,35$ olarak bulunmuştur. CD34 ortalaması kontrol grubunda $14,10 \pm 7,00$, estriol grubunda $22,60 \pm 5,51$ olarak ölçülmüştür. CD3, CD4 ve CD8 ortalamaları estriol grubunda anlamlı düzeyde yüksektir. (sırasıyla $p = 0,014$; $p = 0,006$; $p = 0,004$) Ki67 proliferasyon indeksi orta düzeyde olan hasta oranı kontrol grubunda %47,6($n=10$) iken, estriol grubunda %95,0 ($n=19$) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol ve Estriol Gruplarında Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değişkenler

Değişkenler		Grup		p değeri
		Kontrol	Estriol	
Epitel Hücre Sayısı	Ort±SS	13,05±2,29	15,75±1,92	0,001^b
	Ortanca (Min-Maks)	13,00 (10,00-17,00)	16,00 (11,00-18,00)	
Vasküler Yapı/mm²	Ort±SS	13,24±3,43	17,95±3,50	<0,001^b
	Ortanca (Min-Maks)	12,00 (10,00-21,00)	19,00 (11,00-23,00)	
Trikrom, n(%)	Yoğun	21 (100,0)	20 (100,0)	-
AR/epitel	Ort±SS	20,95±30,64	61,50±28,15	<0,001^b
	Ortanca (Min-Maks)	0,00 (0,00-80,00)	70,00 (0,00-90,00)	
AR/stroma	Ort±SS	50,95±17,29	70,00±18,64	0,002^b
	Ortanca (Min-Maks)	50,00 (30,00-90,00)	70,00 (30,00-90,00)	
ER/epitel	Ort±SS	73,33±14,61	86,50±4,89	0,001^b
	Ortanca (Min-Maks)	80,00 (50,00-90,00)	90,00 (80,00-90,00)	
ER/stroma	Ort±SS	79,05±11,79	88,00±4,10	0,009^b
	Ortanca (Min-Maks)	80,00 (60,00-90,00)	90,00 (80,00-90,00)	
PR/epitel	Ort±SS	26,19±28,89	51,50±24,34	0,005^b
	Ortanca (Min-Maks)	10,00 (0,00-70,00)	60,00 (0,00-80,00)	
PR/stroma	Ort±SS	57,62±11,36	66,50±15,65	0,011^b
	Ortanca (Min-Maks)	60,00 (40,00-90,00)	70,00 (30,00-80,00)	
s100/mm²	Ort±SS	2,76±1,09	4,15±1,35	0,001^b
	Ortanca (Min-Maks)	3,00 (1,00-5,00)	4,00 (2,00-7,00)	
CD34/mm²	Ort±SS	14,10±7,00	22,60±5,51	0,002^b
	Ortanca (Min-Maks)	11,00 (8,00-29,00)	23,00 (9,00-32,00)	
CD68/mm²	Ort±SS	5,43±1,16	6,60±2,14	0,058 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	5,00 (4,00-9,00)	6,00 (5,00-13,00)	
CD3/mm²	Ort±SS	46,48±7,30	54,00±11,08	0,014^a
	Ortanca (Min-Maks)	48,00 (33,00-59,00)	51,00 (33,00-77,00)	
CD4/mm²	Ort±SS	26,14±6,18	32,80±9,05	0,006^b
	Ortanca (Min-Maks)	25,00 (19,00-44,00)	31,00 (19,00-62,00)	
CD8/mm²	Ort±SS	17,57±4,87	21,85±5,86	0,004^b
	Ortanca (Min-Maks)	18,00 (11,00-32,00)	21,00 (11,00-35,00)	
CD20/mm²	Ort±SS	0,10±0,30	0,05±0,22	0,583 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	
Ki67, n(%)	Hafif	11 (52,4)	1 (5,0)	0,001^c
	Orta	10 (47,6)	19 (95,0)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Student t testi, b:Mann-Whitney U testi, c:Ki-kare testi

7. TARTIŞMA

7.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Bu çalışmada, pelvik organ prolapsusu nedeniyle vajinal onarım cerrahisi planlanan postmenopozal kadınlarda preoperatif lokal estriol tedavisinin vajinal doku özellikleri ve pelvik taban fonksiyonları üzerindeki etkileri çok boyutlu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kontrol ve estriol grupları, demografik ve klinik özellikler açısından genel olarak benzer bulunmuş, böylece gruplar arası karşılaştırmaların güvenilirliği artırılmıştır.

Çalışmada yer alan hastaların yaş aralığı 45–84 olup, her iki grubun yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzer düzeyde saptanmıştır. Bu durum, yaşın vajinal doku özelliklerine ve pelvik taban fonksiyonlarına olan potansiyel etkisini dengelemiş ve tedavi farklarının daha objektif değerlendirilmesine olanak tanımıştır. Benzer şekilde menopoza süresi, doğum sayısı, maksimum doğum ağırlığı, cinsel aktivite durumu ve BMI gibi faktörler de gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Vajinal doğum oranlarının her iki grupta yüksek olması, pelvik taban hasarının ortak bir zeminini oluşturmuş ve çalışmanın dışsal geçerliliğini artırmıştır. Komorbidite dağılımı ve sistemik ilaç kullanımı oranlarının benzer olması, lokal estriol tedavisinin etkilerini yansıtmak açısından uygun bir karşılaştırma zemini sağlamıştır. Ayrıca herediter yatkınlık açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış, bu da pelvik taban zayıflığının genetik temelli etkilerini eşitlemiştir.

Prolapsus evreleri incelendiğinde, yalnızca posterior prolapsus evresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Diğer kompartmanlarda benzer dağılım gösterilmesi, genel karşılaştırmaların içsel geçerliliğini artırmıştır.

Ayrıca çalışma kapsamında her iki gruptaki hastalara benzer oranlarda anterior ve posterior kolporafi, histerektomi ve pelvik organ prolapsusu (POP) cerrahisi uygulanmış olup, işlemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm hastalara vajinal onarım cerrahisi kapsamında anterior, posterior veya kombine kolporafi uygulanmış; bazı hastalarda bu işlemle birlikte histerektomi veya POP cerrahisi gibi ek girişimler de gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubunda POP cerrahisi yapılan iki hastadan biri laparoskopik sakrohisteropeksi, diğeri Moschowitz plikasyonu ile; estriol grubunda ise iki hastaya laparoskopik sakrohisteropeksi, bir hastaya Manchester ameliyatı uygulanmıştır. Histerektomi yapılan üç kontrol grubu hastasında vajinal histerektomi tercih edilirken, estriol grubundaki iki hastanın biri vajinal, diğeri

abdominal yolla opere edilmiştir. Cerrahi yöntemlerin gruplar arasında dengeli dağılmış olması, uygulanan tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak açısından metodolojik güvenilirliği desteklemiştir. Ayrıca cerrahi tekniklerin, hastanın kliniğine ve cerrahın yaklaşımına göre belirlenmiş olması, çalışmanın gerçek yaşam pratiğine uyumunu artırmıştır.

Cerrahi güvenlik açısından değerlendirme amacıyla, yalnızca anterior, posterior veya kombine kolporafi uygulanan hastalarda preoperatif ve postoperatif hemoglobin düzeyleri analiz edilmiştir. Histerektomi ve POP cerrahisi gibi daha invaziv girişimlerin hemoglobin düşüşü üzerinde etkili olabileceği göz önünde bulundurularak bu hastalar değerlendirme dışı bırakılmış; böylece karşılaştırma homojen bir hasta grubunda gerçekleştirilmiştir. Ayrıca tüm hastalarda postoperatif hemoglobin değerleri standart olarak ameliyattan sonraki 6. saatte ölçülerek zaman kaynaklı değişkenliğin önüne geçilmiştir. Bulgular, her iki grupta da hemoglobin düşüşü açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Bu durum, lokal estriol tedavisinin cerrahiye bağlı erken dönem kan kaybı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Her ne kadar vajinal östrojenlerin doku düzeyinde vaskülarizasyonu ve hücre yenilenmeyi artırdığı bilinse de, bu etkilerin intraoperatif kanama miktarına anlamlı düzeyde yansımadağı gözlemlenmiştir. Nitekim Weissenbacher ve arkadaşlarının yürüttüğü çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada da, lokal östrojen tedavisi ile plasebo arasında intraoperatif kan kaybı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (184).

Sonuç olarak, grupların demografik, klinik ve cerrahi özellikler açısından homojen olması, preoperatif lokal estriol tedavisinin etkilerine dair elde edilen bulguların yorumlanmasında metodolojik güvenilirlik sağlamış ve çalışmanın içsel geçerliliğini güçlendirmiştir.

7.2. Pelvik Taban Fonksiyonları ve Pelvik Tabanın Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada elde edilen bulgular, pelvik taban semptom skorlarının (POPDI-6, UDI-6, PFDI-20) hem preoperatif hem de postoperatif dönemde lokal estriol tedavisi alan grupta anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu göstermektedir. Lokal estriolün preoperatif kullanımının vajinal doku kalitesini artırarak semptomların şiddetini azalttığı ve postoperatif dönemde daha hızlı iyileşmeye katkı sunduğu düşünülmektedir.

Özellikle üriner semptomları değerlendiren UDI-6 ve UIQ-7 skorlarında, tedavi öncesi yüksek olan şiddetin cerrahi öncesi ve sonrası erken dönemde anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Bu durum, estriolün vajinal ve üretral dokularda oluşturduğu lokal iyileştirici ve destekleyici etkiler sayesinde idrar kaçırma gibi üriner semptomların hafiflemesine olanak tanımaktadır.

Çalışmamızda kolorektal-anal semptomları değerlendiren CRADI-8 ve CRAIQ-7 skorlarında anlamlı farklar sınırlı kalmış; belirgin iyileşme yalnızca CRADI-8 skorlarında gözlenmiştir. Bu durum, lokal estriol tedavisinin pelvik tabanın kolorektal komponenti üzerindeki etkisinin kısıtlı olduğunu, cerrahi müdahalenin ise bu alandaki iyileşmede daha etkin rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca, estriol grubunda posterior prolapsus evrelerinin başlangıçta daha hafif, kontrol grubunda ise daha ileri seviyede olması, postoperatif dönemde iki grup arasındaki anlamlı farkın gözlemlenmemesine katkı sağlamış olabilir. Kontrol grubunda daha ileri derecedeki prolapsusun cerrahiye yanıtı daha belirgin olurken, estriol grubundaki daha hafif prolapsus seviyesi, tedavi etkilerinin sınırlı kalmasına ve gruplar arasındaki farklılığın azalmasına neden olmuş olabilir.

Pelvik organ prolapsusuna bağlı semptomların değerlendirildiği POPDI-6 ve POPIQ-7 skorlarında ise preoperatif ve postoperatif dönemlerde estriol grubunda anlamlı iyileşmeler belirlenmiştir. Postoperatif dönemdeki anlamlı skor düşüşleri, lokal estriol tedavisinin kollajen sentezini artırıcı, inflamasyonu azaltıcı ve vajinal mukozanın iyileşmesini destekleyici biyolojik etkilerinin bir göstergesidir. Böylece, pelvik organ prolapsusunun semptomatik yükünün azalması ve yaşam kalitesinin artması sağlanmaktadır.

Genel olarak, PFDI-20 ve PFIQ-7 toplam skorlarında elde edilen paralel azalma, lokal estriol tedavisinin pelvik taban fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerine çok boyutlu faydalarını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, PFIQ-7'nin bazı alt ölçeklerinde istatistiksel anlamlılığın sınırlı olması, pelvik taban disfonksiyonunun kompleks yapısını ve tedaviye multidisipliner yaklaşımların gerekliliğini vurgulamaktadır.

Literatürde, menopoza sonrası dönemde lokal östrojen uygulamalarının pelvik taban sağlığına olumlu etkileri olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bachmann ve ark. (2005), lokal vajinal östrojen tedavisinin vajinal epitelde matürasyonu artırdığını, atrofi bulgularını azalttığını ve üriner semptomlarda iyileşme sağladığını göstermiştir (83). Benzer şekilde, Robinson ve Cardozo (2003) da, lokal östrojenin idrar kaçırma şikayetlerini ve pelvik

rahatsızlık semptomlarını azalttığını, yaşam kalitesinde anlamlı artış sağladığını vurgulamıştır (185). Rai ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında da 12 haftalık vajinal estriol tedavisi sonrası postmenopozal kadınlarda stres tipi idrar kaçırma semptomlarında anlamlı düzelme gözlenmiş; UDI-6 skorları azalmış ve hastaların önemli bir kısmında öksürükle stres testinde kontinans sağlanmıştır (186).

Ancak literatürde çelişkili bulgular da mevcuttur. Xia Yu ve arkadaşlarının (2022) gerçekleştirdiği sistematik derleme ve meta-analiz, lokal östrojen tedavisinin postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesi ölçütleri (PFIQ-7, PGI-I, PISQ-12) üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermediğini bildirmiştir. Meta-analizde yer alan yedi randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, PFIQ-7 skorlarında lokal östrojen grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur (6. ay: MD=3.60, p=0.29; 12. ay: MD=3.53, p=0.31) (187). Bu farklılık, çalışmamızın kısa vadeli etkileri değerlendirmesiyle açıklanabilir. Ayrıca, bizim çalışmamızda objektif histopatolojik verilerle desteklenen klinik sonuçlar hasta odaklı ölçütlerle birlikte ele alınmış, bu da etkinin daha net gözlemlenmesini sağlamıştır. Literatürdeki çalışmaların heterojenliği, kullanılan östrojen preparatları, dozlar, tedavi süresi ve değerlendirme zamanlarının farklılığı, sonuçlar arasındaki tutarsızlığa neden olabilir.

Rahn ve arkadaşlarının (2024) üç yıllık takip verilerini içeren randomize klinik çalışmasıyla karşılaştırıldığında, dikkat çekici farklar göstermektedir. Rahn ve ark.'nın çalışmasında hem östrojen hem de plasebo gruplarında PFDI-20 ve PFIQ-7 prolapsus alt ölçeklerinde cerrahi sonrası anlamlı iyileşme bildirilmiş, ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (188). Buna karşın, bizim çalışmamızda estriol grubunda kontrol grubuna kıyasla postoperatif 1. ayda hem PFDI-20 hem de POPIQ-7 skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür. Bu farklılık, çalışmamızda kullanılan lokal estriolün özellikle kısa vadede doku desteği sağlayarak semptom kontrolüne katkı sunduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, lokal estriol tedavisinin pelvik taban disfonksiyonunun klinik bileşenlerine farklı düzeylerde etki ettiği, özellikle üriner semptomlar ve pelvik organ prolapsusu yakınmalarında belirgin iyileşme sağladığı; kolorektal-anal semptomlardaki etkinliğinin ise sınırlı kaldığı görülmektedir. Bu farklılıklar, pelvik taban anatomisi ve işlevinin karmaşıklığını yansıtmakta olup, daha kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalarla tedavi stratejilerinin optimize edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

7.3. Menopozal Genitoüriner Sendrom Semptomları ve Vajinal Mukoza Sağlığı Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, menopozal genitoüriner sendroma (GSM) ait semptom şiddeti, Görsel Analog Skala (VAS) kullanılarak kontrol ve estriol gruplarında karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi değerlendirmede, estriol grubunda genital yanma, kuruluk, kaşıntı ve disüri semptomlarının şiddetinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, estriol grubundaki hastaların başlangıçta daha şiddetli GSM semptomlarına sahip olduğunu göstermektedir.

Preoperatif dönemde uygulanan lokal estriol tedavisi sonrası, genital kuruluk semptomunda anlamlı azalma saptanmıştır. Diğer semptomlarda da azalma eğilimi gözlenmekle birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamıştır. Bu sonuç, lokal estriolün vaginal mukoza nemliliği ve dokuların esnekliğini artırarak kuruluk semptomunun düzelmesinde etkin rol oynadığını desteklemektedir.

Postoperatif birinci ayda ise estriol grubunda genital yanma ve kuruluk skorlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, estriol tedavisinin hem cerrahi öncesi hem de sonrası dönemde genital mukozanın iyileşmesine katkıda bulunduğunu ve semptomların kontrolünde süreklilik sağladığını göstermektedir. Klinik gözlemlerimize göre, başlangıçta atrofik vajina mukoza inceliği nedeniyle lokal estriol tedavisine daha hassas olup, tedavinin erken dönemlerinde vajinada yanma hissi ortaya çıkabilir; ancak mukozanın iyileşmesiyle bu şikayetler genellikle azalmaktadır. Bu durum, lokal estriol tedavisi sonrası erken dönemde genital yanma şikayetlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark gözlenmemesine rağmen, postoperatif dönemde genital yanma skorunun azalması ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık oluşmasına yol açmış olabilir.

Öte yandan, kaşıntı ve disüri semptomlarının her iki grupta benzer düzeyde olması, bu semptomların lokal estriol tedavisine karşı daha az duyarlı olabileceğine işaret etmektedir. Bunun nedeni, kaşıntı ve disürinin farklı patofizyolojik mekanizmalarla gelişmesi ya da daha kronik inflamatuvar süreçlere bağlı olması olabilir.

Literatürde, lokal östrojen tedavisinin GSM semptomlarını belirgin şekilde azalttığı uzun süredir bilinmektedir. Suckling ve arkadaşlarının Cochrane derlemesinde de, lokal östrojenin plasebo ile karşılaştırıldığında hem semptomatik rahatlama hem de mukozal iyileşme açısından üstün olduğu vurgulanmıştır (97). Mitchell ve arkadaşlarının (2018) yaptığı randomize

çalışmada, vajinal estradiol tablet ile semptomlarda düzelme gözlenmiştir (89). Kroll ve arkadaşlarının (2018) yaptığı randomize kontrollü çalışmada, düşük doz estradiol içeren vajinal kremin 12 hafta sonunda vajinal pH'ı düşürdüğü, hücresel yapıyı iyileştirdiği ve özellikle disparoni (ağrılı cinsel ilişki) şikayetinde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca vajinal kuruluk, kaşıntı ve irritasyon gibi diğer GSM semptomlarında da iyileşme bildirilmiştir (189). Lindén Hirschberg ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, meme kanseri tedavisi gören postmenopozal kadınlarda uygulanan ultra düşük doz estriol jelinin, pH ve epitel matürasyonu ve vajinal kuruluk gibi GSM semptomlarını anlamlı şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir (174).

Sonuç olarak, elde edilen bulgular lokal estriol tedavisinin menopozal genitoüriner sendromun en temel semptomları olan genital yanma ve kuruluk üzerinde belirgin ve sürdürülebilir bir iyileşme sağladığını ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, GSM tedavisinde lokal estriolün etkinliği ve önemini destekleyen mevcut literatürle uyumludur. Ancak, kaşıntı ve disüri gibi bazı semptomların tedavisinde ek yaklaşımların araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Vajinal mukoza sağlığını değerlendirmek amacıyla kullanılan Vajinal Sağlık İndeksi (VHI), hem gruplar arasında hem de zamana bağlı olarak değerlendirilmiş; preoperatif lokal estriol tedavisinin mukozal sağlık üzerinde anlamlı etkileri olduğu ortaya konmuştur.

Estriol grubunda tedavi öncesinde gözlenen VHI skorunun kontrol grubuna göre daha düşük olması, başlangıçta bu hastalarda vajinal dokunun göreceli olarak daha atrofik veya östrojen yoksun olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, aynı zamanda preoperatif dönemde uygulanan VAS-GSM skorları ile de korelasyon göstermiştir; bu durum, subjektif semptom yükünün objektif vajinal sağlık parametreleriyle uyumlu olduğunu desteklemektedir.

Preoperatif lokal estriol tedavisinin mukozal sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiş; bu etki, VHI skorlarının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasıyla desteklenmiştir. VHI skorunun estriol grubunda anlamlı şekilde artmış olması, bu tedavinin kısa sürede belirgin histolojik ve klinik düzelme sağladığını desteklemektedir. Bu değişim, topikal estriolün hızlı etki profili ile uyumludur. Kontrol grubunda ise VHI skorlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Dolayısıyla, kontrol grubundaki değişimsizlik, estriol grubunda izlenen iyileşmenin tedaviye atfedilebileceğini güçlendirmektedir.

Literatürde, Raghunandan ve ark. (2010) çalışmasında da lokal östrojen uygulaması sonrası 12 hafta sonunda VHI skorlarında anlamlı artış bildirilmiş; bu artış, vajinal atrofi semptomlarında belirgin düzelme ile ilişkilendirilmiştir (190). Garcia de Arriba ve arkadaşlarının (2022) çok merkezli randomize kontrollü çalışmasında, vajinal estriol (%0.1) kremi uygulanan postmenopozal kadınlarda VHI skorlarında anlamlı artış saptanmıştır (191). Vera Cruz ve arkadaşlarının (2018) gerçekleştirdiği randomize kontrollü çalışmada, postmenopozal kadınlarda GSM tedavisinde lokal estriol kremi ile fraksiyonel CO₂ lazer tedavisi karşılaştırılmış; her iki tedavi yöntemi de VHI skorlarında anlamlı artış sağlamıştır. Özellikle estriol tedavisi uygulanan grupta vajinal kuruluk üzerinde belirgin iyileşme gözlenmiştir (192).

Genel olarak, elde edilen sonuçlar, preoperatif lokal estriol uygulamasının cerrahiye hazırlık sürecinde vajinal doku kalitesini iyileştirdiğini ve dolayısıyla postoperatif iyileşmeye zemin hazırladığını göstermektedir. VHI skorlarındaki iyileşme, aynı zamanda VAS-GSM skorları ve hasta memnuniyetini yansıtan PGI-I skorları ile de uyumlu bir seyir göstermiştir. Bu bulgular, lokal estriolün sadece histolojik değil, fonksiyonel ve hasta deneyimine dayalı faydalarını da desteklemektedir.

7.4. Hasta Memnuniyeti ve Postoperatif Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesi

PGI-I ölçeği, postoperatif dönemde hastaların cerrahiden ne ölçüde fayda gördüklerini subjektif olarak değerlendirmelerine olanak sağlamıştır. PGI-I ortalama skoru, kontrol grubunda $2,48 \pm 0,87$ iken estriol grubunda $1,00 \pm 0,00$ olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu bulgu, estriol grubundaki tüm hastaların postoperatif iyileşmeyi “çok iyi” düzeyde algıladığını, yani cerrahiden maksimum memnuniyetle ayrıldığını göstermektedir.

Sun ve arkadaşlarının (2016) yaptığı randomize kontrollü çalışmada, pelvik organ sarkması nedeniyle mesh ile yapılan transvajinal pelvik rekonstrüktif cerrahiden önce lokal östrojen tedavisi verilen kadınlarla verilmeyenler karşılaştırılmış ve PGI-I skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (193). Her iki grupta da PGI-I değerlendirmelerinde yüksek düzeyde memnuniyet bildirilmiş, bu durum, hasta memnuniyetinin cerrahinin etkili sonuçlarıyla ilişkili olduğunu, ancak östrojen tedavisinin bu algıya ek bir katkı sağlamadığını göstermektedir. Buna karşılık, bizim çalışmamızda lokal estriol uygulanan grupta erken postoperatif dönemde PGI-I skorlarının daha iyi olması, bu

tedavinin iyileşme sürecini kolaylaştırarak hasta konforunu artırabileceğini düşündürmektedir. Erken dönemde sağlanan bu subjektif iyilik hali, preoperatif estriol tedavisinin cerrahi deneyime olumlu katkı sunduğunu göstermektedir.

Xia Yu ve arkadaşlarının (2022) gerçekleştirdiği sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, postmenopozal kadınlarda POP tedavisinde lokal östrojen uygulamasının vajinal sağlık ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. PGI-I skorları açısından yapılan analizde, 6. ve 12. aylarda lokal östrojen tedavisi uygulanan gruplarla kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (187). Buna karşılık, bizim çalışmamızda lokal estriol uygulanan grupta erken postoperatif dönemde PGI-I skorlarının daha iyi olması, lokal östrojenin özellikle erken iyileşme sürecinde hasta memnuniyetini artırabileceğini ve bu etkinin zamanla azalabileceğini düşündürmektedir.

Aksine Rahn ve ark. (2023), lokal östrojen kullanımının cerrahi sonrası hasta memnuniyetini artırdığını ve 36 aylık takipte bile PGI-I skorlarının yüksek kaldığını; lokal östrojen gruplarında subjektif iyileşme algısının sürdürülebilir olduğunu rapor etmiştir (188).

Bu bağlamda, çalışmamızda elde edilen bulgular, preoperatif lokal estriol tedavisinin aynı zamanda hasta merkezli sonuç ölçütleri açısından da etkili bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. PGI-I skorlarındaki bu anlamlı fark, lokal estriolün postoperatif dönemde genel memnuniyet gibi hasta deneyimini doğrudan etkileyen faktörlerde güçlü bir katkı sunduğunu desteklemektedir.

Postoperatif dönemde hastaların yaşadığı vajinal rahatsızlık hissi, cerrahi girişimin konfor ve tolere edilebilirliğini değerlendirmede kritik bir parametredir. Bu çalışmada, cerrahi sonrası 1. ayda yapılan VAS ölçümleri, lokal estriol tedavisinin hasta konforunu artırıcı etkisini açık biçimde ortaya koymuştur. Estriol grubundaki hastaların ortalama VAS skoru $1,45 \pm 0,83$ iken, kontrol grubunda bu değer $4,19 \pm 1,44$ olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Ortanca skorların da bu sonucu yansıtır şekilde, estriol grubunda 1,00 ve kontrol grubunda 4,00 olarak saptanması, estriol tedavisinin neredeyse tüm bireylerde rahatsızlık hissini minimal düzeye indirdiğini göstermektedir.

Literatürde, lokal östrojenin cerrahi sonrası mukozal iyileşme ve rahatsızlık algısı üzerindeki etkilerine dair benzer bulgular bildirilmiştir. Marschalek ve arkadaşlarının (2021) çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında, POP cerrahisi geçiren

postmenopozal kadınlarda preoperatif lokal östrojen tedavisinin doku kalitesi ve cerrahi sonuçlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Lokal östrojen grubunda postoperatif dönemde analjezik kullanımı daha düşük ve komplikasyon oranı daha az olarak bildirilmiştir (184).

Lokal estriolün vajinal mukozada epitel kalınlığını artırması, nemlilik ve elastikiyeti iyileştirmesi, kanlanmayı artırarak iyileşmeyi desteklemesi gibi bilinen fizyolojik etkileri, bu bulgularla doğrudan ilişkilendirilebilir. Cerrahi sırasında daha iyi hazırlanmış ve hormonal olarak desteklenmiş bir vajinal doku, postoperatif dönemde daha az ağrı, yanma veya batma hissi yaratmakta, böylece hasta konforunu artırmaktadır.

7.5. Vajinal Doku Üzerine Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Etkilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, preoperatif lokal estriol tedavisinin vajinal doku üzerindeki histopatolojik ve immünohistokimyasal etkileri detaylı olarak incelenmiştir. Bulgular, estriol tedavisinin postmenopozal dönemde cerrahi öncesi uygulandığında vajinal dokuda belirgin rejeneratif, pro-vasküler ve immünomodülatör etkilere neden olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, estriol grubunda epitel hücre sayısının ve Ki-67 pozitif hücre oranının anlamlı düzeyde yüksek bulunması, lokal östrojen tedavisinin postmenopozal vajinal mukozada hem hücresel yenilenmeyi hem de epitel matürasyonunu etkin biçimde desteklediğini göstermektedir. Epitel kalınlığındaki artış, östrojen reseptörleri aracılığıyla uyarılan matürasyon sürecine işaret ederken; Ki-67 artışı, bu yeniden yapılanmanın aktif ve kontrollü bir hücre proliferasyonu ile gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Ki-67 indeksinin genellikle orta düzeyde saptanması, estriolün aşırı proliferatif risk oluşturmada fizyolojik düzeyde bir yenilenme sağladığını düşündürmektedir.

Literatürde lokal östrojenin epitel kalınlığı ve maturasyon üzerine etkileri iyi tanımlanmış olsa da, proliferasyon belirteci Ki-67 ile ilgili bulgular sınırlıdır. Dutra ve arkadaşları (2021) (194) ile Santos ve arkadaşları (2022) (195) tarafından yapılan çalışmalarda, lokal estriol ve promestrien tedavisinin vajinal epitel kalınlığını artırdığı ve mukozal olgunlaşmayı desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca Alvisi ve arkadaşlarının (2017) selektif östrojen reseptör modülatörü ospemifen ile yaptığı çalışmada da epitelde hem kalınlık hem de Ki-67 pozitif hücre oranlarında artış rapor edilmiştir (196). Ancak, lokal estriol tedavisinin Ki-67 üzerinden etkisini doğrudan değerlendiren klinik çalışma sayısı oldukça azdır. Bu yönüyle, mevcut bulgular lokal estriolün

yalnızca yapısal değil, aynı zamanda hücresel düzeyde de rejeneratif süreci desteklediğini göstermekte ve literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

Jackson ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada, altı aylık oral östrojen tedavisinin pelvik kollajen metabolizmasını yeniden şekillendirdiği ve eski, sert yapılı kollajen liflerini yıkarak yerlerine daha esnek ve genç kollajen tiplerinin üretimini teşvik ettiği gösterilmiştir (197). Aynı şekilde, Rahn ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında da cerrahi öncesi uygulanan kısa süreli lokal östrojen tedavisinin özellikle tip 1 kollajen sentezini artırdığı, buna karşılık kollajen yıkımında görevli MMP-9 ve MMP-12 düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (198). Her iki çalışma da, östrojenin bağ dokusu üzerinde hem yıkımı düzenleyen hem de yeni sentezi teşvik eden çift yönlü bir etki oluşturduğunu göstermektedir.

Tezimizde ise, Masson Trikrom boyama ile her iki grupta da yüksek kollajen yoğunluğu saptanmış; ancak bu bulgu kollajenin kalite, matürasyon düzeyi veya alt tipleri hakkında detaylı bilgi vermemektedir. Bu yönüyle çalışmamız, yalnızca miktarsal değerlendirme ile sınırlı kalmıştır. Literatürdeki biyokimyasal analizlerle desteklenmiş çalışmalar, östrojenin kollajen dokuyu hem nicelik hem de nitelik açısından dönüştürebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, gelecekteki araştırmalarda kollajen yapısının içeriği ve biyolojik aktivitesini de değerlendiren yöntemlerin kullanılması, hormonal tedavilerin pelvik taban cerrahisindeki potansiyel katkılarının daha kapsamlı şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızda, estriol grubunda gözlenen artmış CD34 immün boyanma yoğunluğu ve damar sayısı, lokal estriol tedavisinin vajinal mikrovasküler yapı üzerinde anlamlı bir anjiyogenetik etki oluşturduğunu göstermektedir. Artan damar yoğunluğu, cerrahi sonrası doku iyileşmesi açısından kritik rol oynamakta; bu durum daha iyi doku beslenmesi, oksijenlenme ve bağ dokusu organizasyonu ile ilişkilidir.

Bu bulgular, literatürde bildirilen diğer verilerle de tutarlıdır. Lara ve arkadaşları (2014), postmenopozal kadınlarda vajinal damar yoğunluğunun belirgin şekilde azaldığını ve bu azalışın ER α ekspresyonundaki düşüşle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (199). Aynı şekilde, Safonov ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında da yaşla birlikte vajinal vaskülarizasyonun azaldığı, CD34 pozitif damar sayısının düştüğü ve bunun atrofik ve hormonal değişikliklerle ilişkili olduğu ortaya konmuştur (200).

Dolayısıyla, çalışmamızda elde edilen bulgular, lokal estriol tedavisinin postmenopozal dönemde östrojen yetersizliğine bağlı gelişen vasküler gerilemeyi kısmen geri çevirebildiğini ve cerrahi sonrası rejeneratif süreçleri destekleyebilecek şekilde mikrovasküler ortamı iyileştirdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, estriol grubunda hem epitel hem stromal düzeyde AR, ER ve PR ekspresyonlarında anlamlı artış gözlenmiştir. Bu durum, menopoz sonrası azalan steroid reseptör düzeylerinin lokal estriol tedavisi ile yeniden arttığını ve vajinal dokunun hormonal uyarıya duyarlılığının geri kazandırıldığını ortaya koymaktadır. Artan reseptör ekspresyonu, östrojen ve androjen aracılı sinyalleşmenin aktive olduğunu ve bu aktivasyonun epitel-stroma etkileşimini destekleyerek doku düzeyinde biyolojik yeniden yapılanmayı tetiklediğini düşündürmektedir. Bu bulgu, Sawczuk ve ark. (2017) tarafından vajinal östrojen tedavisi sonrası ER α ve ER β ekspresyonlarında bildirilen artışla paralellik göstermektedir (201). Benzer şekilde, Skala ve arkadaşları (2010), lokal östrojen uygulaması ile ER β düzeylerinin özellikle vajinal dokuda anlamlı ölçüde arttığını bildirmiştir (202). Brys ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında ise estriol tedavisi sonrası hem vajinal hem endometrial dokuda östrojen ve progesteron reseptör gen ekspresyonlarının arttığı, ancak endometrial proliferasyonun klinik olarak anlamlı düzeyde artmadığı gösterilmiştir (183). Literatürdeki bu verilerle uyumlu olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular, lokal estriol tedavisinin hedef dokularda hücresel düzeyde reseptör yanıtını güçlendirdiğini ve bu yolla vajinal dokunun biyolojik bütünlüğünü desteklediğini göstermektedir.

Bu çalışmada, estriol tedavisi uygulanan grupta S100 pozitifliği ile gösterilen sinir lifi yoğunluğunda anlamlı artış saptanması, lokal östrojenin yalnızca dokunun yapısal bütünlüğünü değil, aynı zamanda nörolojik fonksiyonlarını da desteklediğini göstermektedir. S100 proteini, özellikle Schwann hücreleri ve bazı duysal sinir liflerini tanımlayan bir belirteç olup, elde edilen bulgular lokal estriol tedavisinin mukozal innervasyonu koruyucu ve yeniden yapılandırıcı etkilerini yansıtmaktadır. Mukozal sinir ağı yoğunluğunun artması, postoperatif dönemde duysal konforun korunması, cinsel fonksiyonların sürdürülmesi ve vajinal hassasiyetin sağlanması açısından klinik olarak önemlidir.

Bu sonuçlar, Griebling ve arkadaşlarının (2012) çalışmasıyla karşılaştırıldığında dikkat çekicidir. Söz konusu çalışmada, lokal ve sistemik östrojen tedavisi uygulanan kadınlarda pan-nöronal ve spesifik sinir alt tipleri (sempatik, parasempatik, duysal) immün belirteçlerle yapılan incelemelerde vajinal sinir lifi yoğunluğunun azaldığı bildirilmiş ve bu azalmanın,

özellikle sempatik ve duyuşal sinirlerdeki gerileme ile vajinal rahatsızlık semptomlarında iyileşmeye katkı sağladığı öne sürölmüştür (203). Ancak bizim çalışmamızda S100 ile gösterilen artış, daha çok destekleyici glial yapıların ve nöronal rejenerasyonun arttığını düşündürmektedir. Bu durum, hormonal tedavinin sinir dokusu üzerindeki etkilerinin sinir alt tipi, reseptör profili ve lokal doku mikroçevresi gibi faktörlere bağılı olarak farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, estriol tedavisinin vajinal dokuda sinirsel yapılanmayı artırıcı ve destekleyici etkileri, sadece histolojik değıl, aynı zamanda fonksiyonel düzeyde de iyileşme sağladığını göstermektedir. Bu bulgular, lokal östrojen uygulamasının cerrahi sonrası iyileşmeyi hem dokusal hem de nörofonksiyonel açıdan destekleyebilecek çok yönlü bir tedavi seçeneğı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, lokal estriol tedavisi uygulanan hastalarda CD3, CD4 ve CD8 pozitif T lenfosit düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunması, bu tedavinin vajinal mukozada hücre aracılı immün yanıtı güçlendirdiğini göstermektedir. Özellikle CD4+ yardımcı T hücre düzeylerindeki artış, mukozal bağışıklığın daha etkin bir şekilde aktive olduğunu ve epitel bariyerinin enfeksiyonlara karşı daha iyi korunabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, CD68+ makrofajlar ve CD20+ B lenfositlerde anlamlı bir fark saptanmamış olması, estriolün daha çok T hücre odaklı bağışıklık yanıtını modüle ettiğini, humoral veya fagositik yanıtlar üzerinde sınırlı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, estriolün yalnızca yapısal değıl, aynı zamanda immünolojik düzeyde de postoperatif iyileşme sürecine katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

Bu sonuçlar, Tyagi ve arkadaşlarının (2019) çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Söz konusu çalışmada, LET uygulanan postmenopozal kadınların vajinal dokularında proinflatuar ve kemotaktik özelliklere sahip 14 sitokin düzeyinde anlamlı artış bildirilmiş ve bu artışın immün hücre infiltrasyonunu artırarak lokal bağışıklık yanıtı güçlendirdiğı ortaya konmuştur. Ayrıca CD45+ lökosit ve CD68+ makrofaj sayılarının artışı ile immün aktivasyon doğrulanmıştır (204). Diğeryandan, Marschalek ve arkadaşlarının (2021) randomize kontrollü çalışmasında, LET uygulanmayan grupta erken postoperatif komplikasyon ve antibiyotik kullanım oranlarının daha yüksek bulunması (184), lokal östrojenin enfeksiyon riskini azaltıcı ve doku iyileşmesini destekleyici dolaylı etkilerine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, elde edilen histopatolojik veriler, preoperatif lokal estriol tedavisinin vajinal doku üzerinde epitelizasyonu artırıcı, vaskülarizasyonu destekleyici, reseptör düzeyinde hormonal yanıtları güçlendirici, nöral bütünlüğü koruyucu ve immün yanıtı modüle edici çok boyutlu etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Bu etkiler, yalnızca cerrahinin anatomik başarısına değil, aynı zamanda iyileşme sürecinin kalitesine ve uzun dönem hasta konforuna da katkı sağlayabilecek potansiyele sahiptir.

7.6. Çalışmanın Güçlü Yönleri

- ***Multidisipliner ve Çok Boyutlu Yaklaşım***

Çalışma; histopatolojik, immünohistokimyasal, semptom skorları, yaşam kalitesi anketleri ve hasta algısı gibi birçok ölçüm yöntemini entegre eden bütüncül bir yaklaşımla tasarlanmıştır. Bu yönüyle yalnızca doku düzeyinde değil, aynı zamanda fonksiyonel ve subjektif iyilik halleri açısından da etkileri değerlendirmiştir.

- ***Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Düzeyde Derinlemesine İnceleme***

Lokal estriol tedavisinin vajinal dokuda epitel hücre sayısı, vaskülarizasyon (CD34), proliferasyon (Ki-67), hormonal reseptör ekspresyonları (ER, PR, AR), immün yanıt hücreleri (CD3, CD4, CD8, CD68, CD20) ve nöronal belirteç (s100) üzerindeki etkileri detaylı şekilde analiz edilmiştir. Bu kapsam, vajinal östrojenin biyolojik etkilerini objektif şekilde gösteren nadir çalışmalardan biri olma niteliğindedir.

- ***Prospektif Tasarım***

Araştırma prospektif olarak planlanmış ve veriler belirlenen zaman dilimlerinde sistematik şekilde toplanmıştır. Bu durum, veri kalitesini ve iç geçerliliği artırmış; zaman içindeki değişimlerin daha güvenilir biçimde yorumlanmasına olanak sağlamıştır.

- ***Homojen Hasta Grubu***

Katılımcılar, aynı merkezde, benzer cerrahi endikasyonlarla tedavi edilmiş postmenopozal kadınlardan oluşmaktadır. Dışlama kriterlerinin titizlikle uygulanması ve gruplar arası temel demografik denklik, içsel validiteyi artıran unsurlardır.

- ***Cerrahi Doku Örneği ile Objektif Değerlendirme***

Tedavi etkinliği, hasta beyanı veya muayene bulgularından ziyade doğrudan cerrahi sırasında elde edilen vajinal doku örneklerinin analiziyle ortaya konmuştur. Bu durum, tedavinin histolojik düzeyde yarattığı değişiklikleri yüksek objektiflikle değerlendirme imkânı sunmaktadır.

- ***Kısa Süreli Tedavi ile Belirgin Etki***

Sadece dört haftalık, haftada iki gün uygulanan düşük doz (1 g) estriol tedavisinin doku ve semptomatik düzeyde anlamlı etkiler oluşturması, lokal hormon tedavisinin etkinliğini ve klinik uygulanabilirliğini desteklemektedir. Bu bulgu, tedaviye uyumu kolaylaştıracak minimal müdahale protokollerine rehberlik edebilir.

- ***Klinik Yönlendirme Potansiyeli***

Elde edilen sonuçlar, preoperatif dönemde lokal estriol kullanımının yalnızca vajinal doku kalitesini artırmakla kalmayıp, cerrahi sonrası fonksiyonel sonuçları da iyileştirebileceğini ortaya koymuştur. Bu yönüyle çalışma, POP cerrahisi öncesinde östrojen tedavisinin klinik karar süreçlerine entegre edilmesine katkı sağlayabilir.

7.7 Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Örneklem Sayısı: Toplam 41 hasta ile yürütülen çalışma, istatistiksel olarak anlamlı farkların ortaya konmasını sağlasa da daha büyük örneklem gruplarında yürütülecek çalışmalarla bulguların genellenebilirliği artırılabilir.
- Randomizasyon Eksikliği: Hasta gruplarının oluşturulmasında randomize dağılım yerine, tedavi tercihi ve uygulama sürecine göre gruplar belirlenmiştir. Her ne kadar gruplar demografik ve klinik özellikler açısından büyük ölçüde benzerlik gösterse de randomizasyon eksikliği müdahalenin etkisini izole etmeyi sınırlamaktadır.
- Plasebo Kontrol Eksikliği: Çalışmada plasebo kontrol grubu bulunmaması, tedavi etkinliğinin psikolojik ve plasebo etkilerinden ayrıştırılmasını zorlaştırmakta ve sonuçların yorumlanmasında sınırlayıcı olmaktadır.
- Takip Süresi: Bulgular erken postoperatif dönemle sınırlıdır. Uzun dönem sonuçlar (örn. 6 ay, 1 yıl) göz önünde bulundurulmamış, lokal estriol tedavisinin geç dönem doku etkileri ve cerrahi başarısı üzerine olan katkısı değerlendirilmemiştir.

- Tek Merkezli Olması: Çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması, elde edilen verilerin farklı hasta popülasyonlarına uygulanabilirliğini sınırlandırabilir.
- Hormon Reseptör Alt Tipleri Ayırımı: ER ve PR reseptörlerinin alfa ve beta alt tipleri ayrılmadan değerlendirilmiştir. Oysa özellikle ER β 'nin estriol ile daha güçlü ilişkili olduğu bilinmektedir; bu alt tip düzeyinde yapılacak analizler çalışmayı biyolojik olarak daha derinleştirebilirdi.
- Subjektif Ölçümlerin Sınırı: VAS ve PGI-I gibi hasta bazlı değerlendirmelerde subjektif yanıtlar, bireyler arası algısal farklılıklardan etkilenmiş olabilir.
- Cinsel İşlevin Araştırma Kapsamı Dışında Bırakılması: Postoperatif dönemde hastalara cinsel ilişki yasağı getirilmiş olması nedeniyle, çalışmada cinsel işlev anketleri uygulanmamıştır. Bu durum, lokal estriol tedavisinin cinsel fonksiyon üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesini engellemiş ve bu önemli alanın araştırma kapsamı dışında kalmasına neden olmuştur.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu prospektif vaka-kontrol çalışması, postmenopozal kadınlarda pelvik organ prolapsusu cerrahisi öncesinde uygulanan lokal estriol tedavisinin, vajinal doku kalitesi, pelvik taban fonksiyonları, yaşam kalitesi, hasta memnuniyeti ve immünohistokimyasal parametreler üzerindeki çok yönlü etkilerini kapsamlı biçimde değerlendirmiştir.

Elde edilen bulgular, lokal estriol tedavisinin, yalnızca semptomatik iyileşme değil, aynı zamanda doku düzeyinde yapısal ve fonksiyonel bir yeniden yapılanma sağladığını güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Tedavi uygulanan grupta:

- GSM semptom şiddeti (vajinal yanma ve kuruluk), vajinal sağlık (VHI) ve pelvik taban bozukluğu ölçekleri (PFDI-20, UDI-6, POPDI-6, PFIQ-7) anlamlı düzeyde düzelmiş;
- Postoperatif dönemde hasta memnuniyeti (PGI-I) belirgin şekilde artmış, vajinal rahatsızlık hissi (VAS) ise anlamlı biçimde azalmış;
- Histopatolojik düzeyde epitel kalınlığı artmış, vaskülarizasyon (CD34) ve sinir lifi yoğunluğu (S100) yükselmiş;
- Steroid hormon reseptörleri (ER, PR, AR) epitel ve stromal dokuda anlamlı artış göstermiş;
- T-lenfosit alt grupları (CD3, CD4, CD8) düzeyindeki artış ve proliferasyon belirteci (Ki67) ekspresyonu, estriolün hem immün modülasyon hem de hücreyel yenilenme süreçlerini aktive ettiğini göstermiştir.

Bu bulgular, lokal estriolün yalnızca semptomatik rahatlama sağlamadığını, aynı zamanda vajinal mukozada trofik, vasküler, nöral ve immünolojik yanıtları destekleyerek cerrahi başarıyı artırabilecek bir biyolojik zemin oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, preoperatif dönemde doku hazırlığı için kısa süreli estriol tedavisinin etkili ve hasta açısından tolere edilebilir olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, lokal estriol tedavisi, postmenopozal kadınlarda yalnızca histolojik düzeyde değil; aynı zamanda semptomatik iyileşme, hasta konforu ve yaşam kalitesinde anlamlı klinik katkılar sağlamaktadır. Özellikle pelvik taban cerrahisi öncesinde uygulandığında, vajinal dokunun biyolojik hazırlığını güçlendirerek cerrahinin başarısını ve postoperatif iyilik halini artırabilecek etkili bir destek tedavi yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır.

Öneriler:

- Cerrahi Öncesi Yaklaşım Entegrasyon: Postmenopozal kadınlarda POP cerrahisi öncesi lokal estriol uygulamasının, cerrahi başarının artırılması ve iyileşme sürecinin hızlandırılması açısından değerlendirilerek klinik rehber önerilerine katkı sağlayabilir.
- Daha Geniş Örneklem Gruplarıyla Çok Merkezli Çalışmalar: Mevcut çalışmanın sınırlı örneklem büyüklüğü, bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Lokal estriol tedavisinin etkinliğini daha güçlü şekilde ortaya koymak ve popülasyonlar arası farklılıkları değerlendirmek amacıyla, farklı merkezlerde yürütülecek çok merkezli, randomize kontrollü ve büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Uzun Dönem Takip Çalışmaları: Lokal estriolün orta ve uzun vadede nüks oranı, yaşam kalitesi ve pelvik taban fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendiren ileriye dönük takip çalışmaları planlanmalıdır.
- Moleküler Seviyede Analizler: Histolojik bulgulara ek olarak, estriolün hücresel mekanizmalarını açıklamaya yönelik gen ekspresyonu, sitokin profili ve kollajen düzenlenmesi gibi moleküler düzeydeki etkiler incelenmelidir.
- Farklı Doz ve Sürelerin Karşılaştırılması: Farklı estriol dozlarının ve uygulama sürelerinin histolojik ve klinik etkiler üzerindeki farklarını araştıran kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.
- Psikoseksüel ve Yaşam Kalitesi Değerlendirmeleri: Cinsel işlev, genital benlik algısı ve genel yaşam kalitesi gibi parametreleri daha geniş ölçeklerde değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma, preoperatif lokal estriol tedavisinin POP cerrahisi geçirecek postmenopozal kadınlar için potansiyel olarak faydalı bir yaklaşım olduğunu göstermekte ve bu alanda yapılacak daha büyük ölçekli ve uzun dönemli çalışmalara zemin hazırlamaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Pizarro-Berdichevsky J, Hitschfeld MJ, Pattillo A, Blumel B, Gonzalez S, Arellano M, et al. Association between pelvic floor disorder symptoms and QoL scores with depressive symptoms among pelvic organ prolapse patients. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56(4):391-7.
2. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet*. 2007;369(9566):1027-38.
3. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet*. 1996;347(9016):1658-61.
4. Portman DJ, Gass ML. 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. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
5. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2010;67(3):233-8.
6. Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I, Depypere H, Erel T, Lambrinoudaki I, et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas*. 2012;73(2):171-4.
7. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321-30.
8. Rahn DD, Richter HE, Sung VW, Hynan LS, Pruszyński JE. Effects of preoperative intravaginal estrogen on pelvic floor disorder symptoms in postmenopausal women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3):309.e1-.e10.
9. Funt MI, Thompson JD, Birch H. Normal vaginal axis. *South Med J*. 1978;71(12):1534-5, 52.
10. Luo J, Betschart C, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. Quantitative analyses of variability in normal vaginal shape and dimension on MR images. *Int Urogynecol J*. 2016;27(7):1087-95.
11. Weber AM, Walters MD. Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. *Obstet Gynecol*. 1997;89(2):311-8.
12. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaffer JI, Word RA. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(1):56-63.
13. Ruff M, Gangloff M, Marie Wurtz J, Moras D. Estrogen receptor transcription and transactivation Structure-function relationship in DNA- and ligand-binding domains of estrogen receptors. *Breast Cancer Research*. 2000;2(5):353.

14. Lee HR, Kim TH, Choi KC. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER α and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse. *Lab Anim Res.* 2012;28(2):71-6.
15. Lane PH. Estrogen receptors in the kidney: lessons from genetically altered mice. *Gend Med.* 2008;5 Suppl A:S11-8.
16. Weiser MJ, Foradori CD, Handa RJ. Estrogen receptor beta in the brain: from form to function. *Brain Res Rev.* 2008;57(2):309-20.
17. Feldman RD, Limbird LE. GPER (GPR30): A Nongenomic Receptor (GPCR) for Steroid Hormones with Implications for Cardiovascular Disease and Cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2017;57:567-84.
18. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005;52 Suppl 1:S46-52.
19. Al-Azzawi F, J. B, U. B, C. C-B, A. G, P. K, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric.* 2010;13(2):103-20.
20. Auriemma RS, Scairati R, Del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, et al. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:686167.
21. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci.* 1997;314(4):228-31.
22. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol.* 2015;294(2):63-9.
23. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. *Front Microbiol.* 2020;11:551.
24. Santos AG, da Rocha GO, de Andrade JB. Occurrence of the potent mutagens 2-nitrobenzantrone and 3-nitrobenzantrone in fine airborne particles. *Sci Rep.* 2019;9(1):1.
25. Buchta V. Vaginal microbiome. *Ceska Gynekol.* 2018;83(5):371-9.
26. Miller K, Sobel J. Dynamics of the Vaginal Ecosystem: Hormonal Influences. *Infectious Diseases: Research and Treatment*, 23, 10-14. 2010.
27. Farage MA, Maibach HI. *The vulva: Physiology and clinical management*: CRC Press; 2017.
28. Lee JS, Ettinger B, Stanczyk FZ, Vittinghoff E, Hanes V, Cauley JA, et al. Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3791-7.
29. Greendale GA, Judd HL. The menopause: health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(4):426-36.

30. Forsberg JG. A morphologist's approach to the vagina--age-related changes and estrogen sensitivity. *Maturitas*. 1995;22 Suppl:S7-s15.
31. Cox S, Nasser R, Rubin RS, Santiago-Lastra Y. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Med Clin North Am*. 2023;107(2):357-69.
32. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol*. 2016;7:1936.
33. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87-94.
34. Gliniewicz K, Schneider GM, Ridenhour BJ, Williams CJ, Song Y, Farage MA, et al. Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women. *Front Microbiol*. 2019;10:193.
35. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1147-56.
36. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause*. 2017;24(4):452-61.
37. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein L, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*. 2018;25(7):837-47.
38. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist*. 2011;16(4):424-31.
39. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, Baccaro LF, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2016;23(7):792-8.
40. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, De Luca A, Fang S, Esserman LJ, 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 Oncol*. 2017;3(3):313-9.
41. Grimes WR, Stratton M. Pelvic Floor Dysfunction. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
42. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, Redden DT, Burgio KL, Richter HE, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):141-8.
43. National Guideline A. NICE Evidence Reviews Collection. Risk factors for pelvic floor dysfunction: Pelvic floor dysfunction: prevention and non-surgical management: Evidence review B. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE, 2021.; 2021.

44. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Pelvic floor dysfunction: prevention and non-surgical management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021.; 2021.
45. Lowder JL, Ghetti C, Nikolajski C, Oliphant SS, Zyczynski HM. Body image perceptions in women with pelvic organ prolapse: a qualitative study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):441.e1-5.
46. Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):10-7.
47. Kenton K, Shott S, Brubaker L. Vaginal topography does not correlate well with visceral position in women with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1997;8(6):336-9.
48. Barber MD. Contemporary views on female pelvic anatomy. *Cleve Clin J Med.* 2005;72 Suppl 4:S3-11.
49. Rortveit G, Brown JS, Thom DH, Van Den Eeden SK, Creasman JM, Subak LL. Symptomatic pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a population-based, racially diverse cohort. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1396-403.
50. Smith FJ, Holman CD, Moorin RE, Tsokos N. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1096-100.
51. Vergeldt TF, Weemhoff M, Int'Hout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2015;26(11):1559-73.
52. DeLancey JO, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):46-53.
53. Sze EH, Sherard GB, 3rd, Dolezal JM. Pregnancy, labor, delivery, and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):981-6.
54. Sze EH, Hobbs G. A prospective cohort study of pelvic support changes among nulliparous, multiparous, and pre- and post-menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160(2):232-5.
55. Si K, Yang Y, Liu Q, Wang Q, Yin S, Dai Q, et al. Association of Central and General Obesity Measures With Pelvic Organ Prolapse. *Obstet Gynecol.* 2025;145(1):108-14.
56. Swift S, Woodman P, O'Boyle A, Kahn M, Valley M, Bland D, et al. Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):795-806.
57. de Boer TA, Salvatore S, Cardozo L, Chapple C, Kelleher C, van Kerrebroeck P, et al. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):30-9.
58. Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, Nihira MA, Leffler K, Bent AE. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(6):1332-7; discussion 7-8.

59. Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):27-32.
60. Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2012;119(4):852-60.
61. Hagen S, Stark D, Glazener C, Dickson S, Barry S, Elders A, et al. Individualised pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9919):796-806.
62. Lavelle RS, Christie AL, Alhalabi F, Zimmern PE. Risk of Prolapse Recurrence after Native Tissue Anterior Vaginal Suspension Procedure with Intermediate to Long-Term Followup. *J Urol.* 2016;195(4 Pt 1):1014-20.
63. Good MM, Solomon ER. Pelvic Floor Disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(3):527-40.
64. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *Jama.* 2008;300(11):1311-6.
65. Hullfish KL, Bovbjerg VE, Steers WD. Patient-centered goals for pelvic floor dysfunction surgery: long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):201-5.
66. Barber MD, Lambers A, Visco AG, Bump RC. Effect of patient position on clinical evaluation of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):18-22.
67. Parekh M, Swift S, Lemos N, Iskander M, Freeman B, Arunkalaivanan AS, et al. Multicenter inter-examiner agreement trial for the validation of simplified POPQ system. *Int Urogynecol J.* 2011;22(6):645-50.
68. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, Abramov Y, Almeida FG, Berghmans B, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2017;28(2):191-213.
69. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187.
70. Danby CS, Althouse AD, Hillier SL, Wiesenfeld HC. Nucleic Acid Amplification Testing Compared With Cultures, Gram Stain, and Microscopy in the Diagnosis of Vaginitis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(1):76-80.
71. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause--cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas.* 1995;21(1):51-6.
72. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas.* 1995;22 Suppl:S1-s5.
73. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):922-7.

74. Manonai J, Songchitsomboon S, Chanda K, Hong JH, Komindr S. The effect of a soy-rich diet on urogenital atrophy: a randomized, cross-over trial. *Maturitas*. 2006;54(2):135-40.
75. Weber MA, Limpens J, Roovers JP. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J*. 2015;26(1):15-28.
76. Lensen S, Archer D, Bell RJ, Carpenter JS, Christmas M, Davis SR, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852-8.
77. Lensen S, Bell RJ, Carpenter JS, Christmas M, Davis SR, Giblin K, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859-66.
78. Christmas MM, Song B, Bell RJ, Iliodromiti S, Mitchell C, Hickey M. Variation in outcome reporting and measurement tools in clinical trials of treatments for genitourinary symptoms in peri- and postmenopausal women: a systematic review. *Menopause*. 2020;27(9):1070-80.
79. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-92.
80. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *J Sex Med*. 2017;14(3):425-33.
81. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, Brown JS, et al. 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*. 2015;22(2):144-54.
82. Mili N, Paschou SA, Armeni A, Georgopoulos N, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Genitourinary syndrome of menopause: a systematic review on prevalence and treatment. *Menopause*. 2021;28(6):706-16.
83. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000;61(10):3090-6.
84. Hunter MM, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, Kuppermann M, Huang AJ. Predictors of impact of vaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2016;23(1):40-6.
85. Kingsberg SA, Schaffir J, Faught BM, Pinkerton JV, Parish SJ, Iglesia CB, et al. Female Sexual Health: Barriers to Optimal Outcomes and a Roadmap for Improved Patient-Clinician Communications. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(4):432-43.
86. Beard MK. Atrophic vaginitis. Can it be prevented as well as treated? *Postgrad Med*. 1992;91(6):257-60.
87. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy*. 2001;21(4):464-80.

88. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):355-69; quiz 70-1.
89. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, et al. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681-90.
90. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16.
91. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151-61.
92. Strandberg KL, Peterson ML, Lin YC, Pack MC, Chase DJ, Schlievert PM. Glycerol monolaurate inhibits *Candida* and *Gardnerella vaginalis* in vitro and in vivo but not *Lactobacillus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(2):597-601.
93. Diem SJ, Guthrie KA, Mitchell CM, Reed SD, Larson JC, Ensrud KE, et al. Effects of vaginal estradiol tablets and moisturizer on menopause-specific quality of life and mood in healthy postmenopausal women with vaginal symptoms: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2018;25(10):1086-93.
94. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23(3):259-63.
95. van der Laak JA, de Bie LM, de Leeuw H, de Wilde PC, Hanselaar AG. The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. *J Clin Pathol*. 2002;55(6):446-51.
96. Kim YH, Park S, Lee M, Hahn S, Jeon MJ. 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. *Obstet Gynecol*. 2017;129(5):870-6.
97. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):Cd001500.
98. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
99. Dorr MB, Nelson AL, Mayer PR, Ranganath RP, Norris PM, Helzner EC, et al. Plasma estrogen concentrations after oral and vaginal estrogen administration in women with atrophic vaginitis. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2365-8.
100. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric*. 2004;7(4):375-89.
101. Pschera H, Hjerpe A, Carlström K. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 beta and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest*. 1989;27(4):204-7.

102. Holmgren PA, Lindskog M, von Schoultz B. Vaginal rings for continuous low-dose release of oestradiol in the treatment of urogenital atrophy. *Maturitas*. 1989;11(1):55-63.
103. Stanczyk FZ, Lee JS, Santen RJ. Standardization of steroid hormone assays: why, how, and when? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(9):1713-9.
104. Danan ER, Sowerby C, Ullman KE, Ensrud K, Forte ML, Zerzan N, et al. Hormonal Treatments and Vaginal Moisturizers for Genitourinary Syndrome of Menopause : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2024;177(10):1400-14.
105. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603-10.
106. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11-20.
107. Meaidi A, Pourhadi N, Løkkegaard EC, Torp-Pedersen C, Mørch LS. Association of vaginal oestradiol and the rate of breast cancer in Denmark: registry based, case-control study, nested in a nationwide cohort. *BMJ Med*. 2024;3(1):e000753.
108. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Chism LA, Kagan R, 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):596-608.
109. Hurst BS, Jones AI, Elliot M, Marshburn PB, Matthews ML. Absorption of vaginal estrogen cream during sexual intercourse: a prospective, randomized, controlled trial. *J Reprod Med*. 2008;53(1):29-32.
110. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, Ropka M, Wisniewski L, Demers L, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause*. 2002;9(3):179-87.
111. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):67-76.
112. Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1053-60.
113. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):556-62.
114. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, et al. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-6.
115. Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulmsten U. Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Maturitas*. 1993;16(2):145-54.

116. Bachmann G. The estradiol vaginal ring--a study of existing clinical data. *Maturitas*. 1995;22 Suppl:S21-9.
117. Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;38(4):253-60.
118. Baker VL. Alternatives to oral estrogen replacement. Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants, other methods of delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1994;21(2):271-97.
119. Englund DE, Johansson ED. Plasma levels of oestrone, oestradiol and gonadotrophins in postmenopausal women after oral and vaginal administration of conjugated equine oestrogens (Premarin). *Br J Obstet Gynaecol*. 1978;85(12):957-64.
120. Rigg LA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med*. 1978;298(4):195-7.
121. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-70.
122. Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019;26(4):431-53.
123. Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review. *Menopause*. 2020;27(3):339-60.
124. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, Eugster-Hausmann M, Gut R. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):876-83.
125. Naessen T, Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17beta-estradiol in elderly women. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):944-7.
126. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1994;84(2):215-8.
127. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):722-7.
128. Casiano Evans EA, Hobson DTG, Aschkenazi SO, Alas AN, Balgobin S, Balk EM, et al. Nonestrogen Therapies for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):555-70.
129. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, Martel C, Archer DF, Utian WH. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause*. 2017;24(6):702-12.
130. Martel C, Labrie F, Archer DF, Ke Y, Gonthier R, Simard JN, et al. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily

- 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;159:142-53.
131. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause.* 2010;17(3):480-6.
 132. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2013;20(6):623-30.
 133. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. 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):226-32.
 134. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. 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):418-27.
 135. Wurz GT, Soe LH, DeGregorio MW. Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer. *Maturitas.* 2013;74(3):220-5.
 136. Burich RA, Mehta NR, Wurz GT, McCall JL, Greenberg BE, Bell KE, et al. Ospemifene and 4-hydroxyospemifene effectively prevent and treat breast cancer in the MTag.Tg transgenic mouse model. *Menopause.* 2012;19(1):96-103.
 137. Komi J, Lankinen KS, DeGregorio M, Heikkinen J, Saarikoski S, Tuppurainen M, et al. Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(4):314-8.
 138. Davis SR, Robinson PJ, Jane F, White S, White M, Bell RJ. Intravaginal Testosterone Improves Sexual Satisfaction and Vaginal Symptoms Associated With Aromatase Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4146-54.
 139. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, Armillotta F, Battaglia C, Costantino A, et al. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res.* 2013;25(1):7-11.
 140. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):Cd008536.
 141. Filippini M, Porcari I, Ruffolo AF, Casiraghi A, Farinelli M, Uccella S, et al. CO₂-Laser therapy and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2022;19(3):452-70.
 142. Alshiek J, Garcia B, Minassian V, Iglesia CB, Clark A, Sokol ER, et al. Vaginal Energy-Based Devices. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020;26(5):287-98.
 143. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, 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.* 2020;27(1):50-6.

144. Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, Nesbitt-Hawes E, Budden A, Nguyen K, et al. Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(14):1381-9.
145. Ullman KE, Diem S, Forte ML, Ensrud K, Sowerby C, Zerzan N, et al. Complementary and Alternative Therapies for Genitourinary Syndrome of Menopause : An Evidence Map. *Ann Intern Med*. 2024;177(10):1389-99.
146. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50.
147. Micks E, Reed SD, Mitchell C. The Postmenopausal Vaginal Microbiome and Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2024;67(1):79-88.
148. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140-7.
149. Carter J, Goldfrank D, Schover LR. Simple strategies for vaginal health promotion in cancer survivors. *J Sex Med*. 2011;8(2):549-59.
150. Zhang T, Li D, Wang Y, Zhang C, Yang W, Gao G. Delivering umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes through hydrogel ameliorates vaginal atrophy in ovariectomized rats. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(23):14292-305.
151. Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):63.
152. Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Madrid F, Mittelbrunn M. Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol*. 2014;28:3-13.
153. Lai X, Wang Y, Wang X, Liu B, Rong L. miR-146a-5p-modified hUCMSC-derived exosomes facilitate spinal cord function recovery by targeting neurotoxic astrocytes. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):487.
154. Li Z, Zhang M, Zheng J, Tian Y, Zhang H, Tan Y, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve Ovarian Function and Proliferation of Premature Ovarian Insufficiency by Regulating the Hippo Signaling Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:711902.
155. Zhang Y, Xie Y, Hao Z, Zhou P, Wang P, Fang S, et al. Umbilical Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Encapsulated Hydrogels Accelerate Bone Repair by Enhancing Angiogenesis. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021;13(16):18472-87.
156. Zhang Y, Zhu Z, Hua K, Yao L, Liu Y, Ding J. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation in vaginal replacement in vitro and in a rat model. *Am J Transl Res*. 2018;10(11):3762-72.
157. Sultania A, Brahadeeswaran S, Kolasseri AE, Jayanthi S, Tamizhselvi R. Menopause mysteries: the exosome-inflammation connection. *Journal of Ovarian Research*. 2025;18(1):12.
158. Head KA. Estriol: safety and efficacy. *Altern Med Rev*. 1998;3(2):101-13.

159. Delgado JL, Estevez J, Radicioni M, Loprete L, Moscoso Del Prado J, Nieto Magro C. Pharmacokinetics and preliminary efficacy of two vaginal gel formulations of ultra-low-dose estriol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(2):172-80.
160. Nakayama H, Yano T, Sagara Y, Kikuchi A, Ando K, Wang Y, et al. Estriol add-back therapy in the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomata. *Gynecol Endocrinol*. 1999;13(6):382-9.
161. van der Vies J. The pharmacology of oestriol. *Maturitas*. 1982;4(4):291-9.
162. Toy JL, Davies JA, McNicol GP. The effects of long-term therapy with oestriol succinate on the haemostatic mechanism in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978;85(5):363-6.
163. Pitkin J. BMS - Consensus statement. *Post Reprod Health*. 2018;24(3):133-8.
164. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric*. 2024;27(2):137-53.
165. Oliveira Filho RV, Antunes NJ, Ilha JO, Moreno RA, Wedemeyer RS, Warnke A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three dosages of oestriol after continuous vaginal ring administration for 21 days in healthy, postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(3):551-62.
166. van Haaften M, Donker GH, Sie-Go DM, Haspels AA, Thijssen JH. Biochemical and histological effects of vaginal estriol and estradiol applications on the endometrium, myometrium and vagina of postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11(3):175-85.
167. Moore KH, Ogdenovska S, Chua XY, Chen Z, Hicks C, El-Assaad F, et al. Change in microbiota profile after vaginal estriol cream in postmenopausal women with stress incontinence. *Front Microbiol*. 2024;15:1302819.
168. Da Silva AS, Baines G, Araklitis G, Robinson D, Cardozo L. Modern management of genitourinary syndrome of menopause. *Fac Rev*. 2021;10:25.
169. Vooijs GP, Geurts TB. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;62(1):101-6.
170. Donders G, Neven P, Moegele M, Lintermans A, Bellen G, Prasauskas V, et al. Ultra-low-dose estriol and *Lactobacillus acidophilus* vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):371-9.
171. Nothnagle M, Taylor JS. Vaginal estrogen preparations for relief of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician*. 2004;69(9):2111-2.
172. Dugal R, Hesla K, Sørđal T, Aase KH, Lilleidet O, Wickstrøm E. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(4):293-7.

173. Jongjakapun A, Somboonporn W, Temtanakitpaisan T. Effectiveness of vaginal estriol with lactobacilli on urinary symptoms in postmenopausal women: a randomized-controlled trial. *Menopause*. 2023;30(4):441-6.
174. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2020;27(5):526-34.
175. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):e93-e6.
176. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric*. 2015;18(2):121-34.
177. Hocké C, Diaz M, Bernard V, Frantz S, Lambert M, Mathieu C, et al. [Genitourinary menopause syndrome. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021;49(5):394-413.
178. Barber MD, Walters MD, Bump RC. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):103-13.
179. Kaplan PB, Sut N, Sut HK. Validation, cultural adaptation and responsiveness of two pelvic-floor-specific quality-of-life questionnaires, PFDI-20 and PFIQ-7, in a Turkish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(2):229-33.
180. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13(4):227-36.
181. Veit-Rubin N, Dubuisson J, Constantin F, Lange S, Eperon I, Gomel V, et al. Uterus preservation is superior to hysterectomy when performing laparoscopic lateral suspension with mesh. *Int Urogynecol J*. 2019;30(4):557-64.
182. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):98-101.
183. Bryś M, Szyłło K, Romanowicz-Makowska H, Dobrowolski Z, Masłowska I, Krajewska W. Expression of estrogen and progesterone receptor genes in endometrium, myometrium and vagina of postmenopausal women treated with estriol. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(3):128-33.
184. Marschalek ML, Bodner K, Kimberger O, Morgenbesser R, Dietrich W, Obruca C, et al. Surgical Assessment of Tissue Quality during Pelvic Organ Prolapse Repair in Postmenopausal Women Pre-Treated Either with Locally Applied Estrogen or Placebo: Results of a Double-Masked, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Clin Med*. 2021;10(11).
185. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(5):754-7.

186. Te West NID, Harris K, Jeffrey S, de Nie I, Parkin K, Roovers JP, et al. The effect of 12 weeks of estriol cream on stress urinary incontinence post-menopause: A prospective multinational observational study. *Neurourol Urodyn.* 2023;42(4):799-806.
187. Yu X, He L, Wang Y, Wang L, Yang Z, Lin Y. Local Estrogen Therapy for Pelvic Organ Prolapse in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2022;51(8):1728-40.
188. Rahn DD, Richter HE, Sung VW, Pruszynski JE. Three-year outcomes of a randomized clinical trial of perioperative vaginal estrogen as adjunct to native tissue vaginal apical prolapse repair. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;231(2):263.e1-.e10.
189. Kroll R, Archer DF, Lin Y, Sniukiene V, Liu JH. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause.* 2018;25(2):133-8.
190. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med.* 2010;7(3):1284-90.
191. Garcia de Arriba S, Grüntkemeier L, Häuser M, May TW, Masur C, Stute P. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. *PLoS One.* 2022;17(5):e0266633.
192. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, 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):21-8.
193. Sun Z, Zhu L, Xu T, Shi X, Lang J. Effects of preoperative vaginal estrogen therapy for the incidence of mesh complication after pelvic organ prolapse surgery in postmenopausal women: is it helpful or a myth? A 1-year randomized controlled trial. *Menopause.* 2016;23(7):740-8.
194. Dutra P, Heinke T, Pinho SC, Focchi GRA, Tso FK, de Almeida BC, et al. Comparison of topical fractional CO2 laser and vaginal estrogen for the treatment of genitourinary syndrome in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2021;28(7):756-63.
195. Santos LPA, Bonduki CE, Dardes RCM, Heinke T, Patriarca MT. Effects of oxytocin versus promestriene on genitourinary syndrome: a pilot, prospective, randomized, double-blind study. *Clinics (Sao Paulo).* 2022;77:100116.
196. Alvisi S, Baldassarre M, Martelli V, Gava G, Seracchioli R, Meriggiola MC. Effects of ospemifene on vaginal epithelium of post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):946-50.
197. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *Bjog.* 2002;109(3):339-44.

198. Rahn DD, Good MM, Roshanravan SM, Shi H, Schaffer JI, Singh RJ, et al. Effects of preoperative local estrogen in postmenopausal women with prolapse: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3728-36.
199. Lara LA, Ribeiro da Silva A, Rosa-e-Silva JC, Silva-de-Sá MF, Rosa-e-Silva AC. Estrogen receptor expression and vessel density in the vagina wall in postmenopausal women with prolapse. *Tissue Cell.* 2014;46(2):159-64.
200. Safonov RA, Prokopiuk VY, Hryshchenko OV, Prokopiuk OS, Lazurenko V, Hryshchenko MH, et al. Immunohistochemical age changes of vagina tissues in women with pelvic prolapse. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY.* 2023:84-8.
201. Sawczuk B, Gołębiewska M, Mazurek A, Chyczewski L. Immunohistochemical evaluation of oestrogen receptors α and β in epithelium of the vaginal mucous membrane in women after oestrogen therapy. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(1):12-8.
202. Skala CE, Petry IB, Albrich SB, Puhl A, Naumann G, Koelbl H. The effect of hormonal status on the expression of estrogen and progesterone receptor in vaginal wall and periurethral tissue in urogynecological patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;153(1):99-103.
203. Griebeling TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause.* 2012;19(6):630-5.
204. Tyagi T, Alarab M, Leong Y, Lye S, Shynlova O. Local oestrogen therapy modulates extracellular matrix and immune response in the vaginal tissue of post-menopausal women with severe pelvic organ prolapse. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2907-19.

10. EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın gönüllü,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülen "Vajinal Onarım Cerrahisi Öncesi Lokal Estriol Tedavisinin Vajinal Dokular ve Erken Postoperatif Pelvik Taban İşlevleri Üzerine Etkisi" başlıklı araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu form araştırma sorumlusu olarak bizler tarafından size sözel olarak aktarılan bilgilendirmenin yazılı şeklini içermektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Dr. Hatice TÜKENMEZ KURNAZ

Kolporafi anterior ve/veya posterior, ön ve/veya arka vajinal duvar sarkmalarında tercih edilen ameliyatlardan biridir. Yapılan vajinal onarım ameliyatının amacı şikayetlerinizi azaltmak ve yaşam kalitenizi iyileştirmektir. Ancak yeni ameliyat tekniklerine rağmen şikayetlerin tekrarlaması yaygındır. Yapılan vajinal onarım ameliyatının sonuçlarını iyileştirmenin yollarını bulmak önemlidir. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası kısa dönemdeki takiplerinde, pelvik taban fonksiyonlarını her yönüyle değerlendirip, ameliyat öncesi lokal estriol kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkilerini gözlemleyen çalışma sayısının az olduğu gözlenmiştir. Biz bu çalışma ile ameliyat öncesi uygulanan lokal estriolün ameliyat sırasında rutin olarak çıkarılan vajen dokusu üzerine etkilerini, pelvik taban fonksiyonları üzerine etkileri ve yaşam kalitesinin buna bağlı olarak ne şekilde etkilendiğini, ayrıca ameliyatla ilgili memnuniyet ve vajinal sağlık üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla bu çalışmaya sizin de gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz. Araştırmaya sizin gibi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde menopozal dönemde idrar kaçırma ve/veya vajinal sarkma nedeniyle vajinal onarım ameliyatı planlanan toplam 36 hastanın dahil edilmesi planlanmaktadır. Çalışma kapsamında ameliyat sırasında rutin çıkarılan vajen dokusunda patolojik incelemeler yapılacak, daha önce Türk toplumu üzerinde de geçerliliği kanıtlanmış değerlendirme ölçekleri yani anketler kullanılacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde sizden bu anketlerde yer alan soruları cevaplamanız beklenecektir. Bunun için rutin ameliyat öncesi hazırlık sırasında ve ameliyat günü harcayacağınız fazladan süre 15 dakikadır. Ameliyattan sonra 1.ay kontrolünde yöneltilen anketleri tekrar cevaplamanız istenecektir. Bu anketleri cevaplamanız için bize ilettiğiniz telefon numarası ile tarafıma aranarak hastaneye davet edileceksiniz. Hastaneye gelmeniz mümkün olmayacak ise görüşmelerimiz telefon üzerinden ilerleyecektir. Görüşmeleri tarafıma yapılacaktır. Ameliyat sonrası takip döneminde hastane ziyaretiniz veya telefon görüşmemiz sırasında, anket cevaplamak için ayırmanız gereken süre 15 dakikadır. Aynı zamanda ameliyat öncesi uygulanan estriol kremin vajinal sağlığa etkisi ameliyattan 1 ay önce ve hemen öncesi yapılan vajinal muayeneler doğrultusunda değerlendirilecektir. Ameliyata hazırlık prosedürleri ve ameliyat için yatışınız esnasında muayene için ayırmanız gereken süre 10 dakikadır. Bu araştırma toplam 2 ay sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya sizden başka 35 hasta daha katılacaktır. Araştırmaya katılmanız halinde karşılaştığınız bir risk yoktur. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz halinde herhangi bir olumsuz sonuçla karşı karşıya kalmayacaksınız veya araştırmaya katılmama kararı aleyhinizde kullanılmayacaktır.

Bu araştırmada yer almak tümüyle gönüllük esasına dayanmaktadır. Bu çalışma size ve bağlı olduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumunuza herhangi mali bir yük getirmeyecektir. Size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da başladıktan sonra yarıda bırakabilirsiniz. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, tarafınızca imzalanan bu formun kopyası saklamanız için size verilecektir. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır.

Merak ettiğiniz bir şey olursa veya bir yan etkiden şüphelendiğinizde mesai saatleri içinde ve günün 24 saatinde numaralı telefondan tarafıma arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanaatindeyim. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Katılımcının Adı / Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmacının Adı / Soyadı :

Tarih:

İmza:

Ek 2. Hasta Bilgi Formu

ADI SOYADI:

PROTOKOL NO:

YAKINMA:

ENDİKASYON:

OPERASYON TARİHİ:

YAPILAN OPERASYON (EK OPERASYON VARSA EKLENECEK):

TEL NO:

YAŞ:

YAŞADIĞI YER:

MEDENİ HALİ EVLİ BEKAR CİNSEL AKTİF

MESLEK:

BOY /KİLO:

BMI:

SİĞARA /ALKOL / DİĞER ALIŞKANLIKLAR:

EK HASTALIK:

MALİGN HASTALIK VAR MI?

KULLANDIĞI İLAÇ:

GEÇİRİLMİŞ OPERASYON:

GEÇİRİLMİŞ PELVİK CERRAHİ ÖYKÜSÜ:

KEMORADYOTERAPİ ÖYKÜSÜ:

AİLE ÖYKÜSÜ:

MENOPOZ:

SÜRE:

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ:

TOPİKAL ÖSTROJEN:

G P A E D/C Y

DOĞUM ŞEKLİ NVD- SMLE – OPERATİF DOĞUM-C/S (ELEKTİF – ACİL -TARAVAY VAR/YOK)

DOĞUM SAYISI:

EPİZYOTOMİ:

PERİNE LASERASYONU (VAR İSE):

MAKSİMUM DOĞUM AĞIRLIĞI:

Ek 3. Pelvik Taban Bozukluk Envanteri Kısa Formu (PFDI -20)

Aşağıda sıralanan tüm soruları cevaplayınız. Bu anket sizin mesane, barsak veya pelvik yakınmalarınız ve eğer bu yakınmalarınız varsa bu yakınmalarınızın derecesini sorgulamaktadır. Cevap için uygun gördüğünüz kutucuğu işaretleyin: (0 - Yakınma Yok 1 - Önemsiz 2 - Az 3 - Orta 4 - Çok)

Pelvik Taban Bozukluk Envateri Kısa Formu	0	1	2	3	4
POPDI-6					
1. Karnınızın alt bölgesinde sıklıkla baskı hissediyor musunuz?					
2. Kasık bölgesi ve aşağısında sıklıkla ağırlık veya sıkıntı hissediyor musunuz?					
3. Vajinal bölgenizde sıklıkla bir şişkinlik veya dışarı çıkan bir şey görüyor veya hissediyor musunuz?					
4. Büyük tuvaletinizi başlatmak için veya tamamlamak için vajinal veya makat çevresine itme yapmak zorunda kalıyor musunuz?					
5. İdrarınızı yaptıktan sonra tamamlanmadığı hissini sıklıkla yaşıyor musunuz?					
6. İdrar yapmanızı başlatmak veya tamamlamak için parmaklarınızla vajinal bölgedeki şişliğe itme yapmak zorunda kalıyor musunuz?					
CRADE-8					
7. Büyük tuvaletinizi yapmak için fazla ıkınma ihtiyacı hissediyor musunuz?					
8. Büyük tuvaletiniz bittiğinde barsaklarınızı tamamen boşaltmadığınızı hissediyor musunuz?					
9. Büyük tuvaletiniz normal iken, kontrolünüz dışında sıklıkla dışınızı kaçırıyor musunuz?					
10. Büyük tuvaletiniz yumuşak veya sıvı iken, kontrolünüz dışında sıklıkla dışınızı kaçırıyor musunuz?					
11. Kontrolünüz dışında sıklıkla barsaktan gaz kaçırıyor musunuz?					
12. Büyük tuvaletinizi yaparken sıklıkla ağrınız oluyor mu?					
13. Kuvvetli sıkışma hissi yaşıyor ve büyük tuvaletinizi yapmak için banyoya koşturmak zorunda kalıyor musunuz?					
14. Büyük tuvaletinizi yapma sürecinde veya sonrasında barsağınızın bir parçası makattan dışarı çıktı veya dışarı doğru şişkinleşti mi?					
UDI-6					
15. Sık sık idrara çıkmayı sıklıkla yaşıyor musunuz?					
16. Sıkıştığınızda sıklıkla idrar kaçırıyor musunuz? Diğer bir deyişle acil banyoya gitme ihtiyacınız oluyor mu?					
17. Öksürme, hapsirme veya gülme ile birlikte sıklıkla idrar kaçırmamız oluyor mu?					
18. Az miktarda (damlama tarzında) idrar kaçırmamız sıklıkla oluyor mu?					
19. İdrar torbanızı boşaltmada zorluk sıklıkla oluyor mu?					
20. Alt karın veya cinsel bölgenizde ağrı veya rahatsızlık sıklıkla oluyor mu?					

Ek 4. Pelvik Taban Etki Anketi (PFIQ –7)

Bazı kadınlar mesane, bağırsak veya vajinal semptomlarının aktivitelerini, ilişkilerini ve duygularını etkilediğini fark eder. Her soru için, son 1 ay içerisindeki faaliyetlerinizin, ilişkilerinizin veya duygularınızın mesaneniz, bağırsaklarınız veya vajinal semptomlarınız veya koşullarınızdan ne kadar etkilendiğini en iyi açıklayan yanıtı işaretleyin.

Lütfen her soru için 3 sütunun tamamında bir yanıt işaretlediğinizden emin olun.

Aşağıda belirtilen durumlar genellikle sizi nasıl etkiler?	İdrar kaçırma (UIQ-7)	Bağırsak şikayetleri (CRAIQ -7)	Pelvik organ sarkması (POPIQ-7)
1. Günlük ev işlerinizi yapmanızda problem yaratıyor mu? (yemek pişirme, çamaşır, ev temizliği gibi)	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐
2. Yürümek, yüzmek veya diğer egzersizler gibi fizik aktiviteleri yapmanıza engel oluyor mu?	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐
3. Eğlence aktivitelerinin (sinema, konser gibi) katılmanıza engel oluyor mu?	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐
4. 30 dakikadan uzun sürecek bir yolculuk yapmanıza engel teşkil ediyor mu?	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐
5. Ev dışındaki sosyal aktivitelere katılmanıza problem yaratıyor mu?	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐
6. Duygusal sağlığınızda problem yaratıyor mu?	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐
7. Hayal kırıklığına uğramanıza sebep oluyor mu?	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐	Hiç 0 ☐ Nadiren 1 ☐ Orta derecede 2 ☐ Oldukça Fazla 3 ☐

Ek 5. GSM Semptomlarının Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS)

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

1.Genital yanma şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.

Hiç yanma olmaması

Dayanılmaz şiddetli yanma



2. Genital kuruluk şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.

Hiç kuruluk olmaması

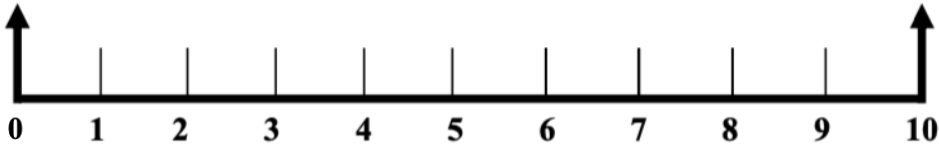
Dayanılmaz şiddetli kuruluk



3. Genital kaşıntı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.

Hiç kaşıntı olmaması

Dayanılmaz şiddetli kaşıntı



4. İdrar yaparken ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



Ek 6. Vajinal Sağlık İndeksi (VHI)

ADI SOYADI:

T.C. KİMLİK / PROTOKOL NO :

1. GENEL ELASTİKİYET

1. Yok
2. Zayıf
3. Orta
4. İyi
5. Mükemmel

2.SIVI SALGI TİPİ VE KIVAMI

1. Yok
2. Yetersiz, ince sarı
3. Yüzeysel, ince beyaz
4. Ilıman, ince beyaz
5. Normal (beyaz topaklayıcı)

3.VAJİNAL pH

1. 6.1
2. 5.6-6.0
3. 5.1-5.5
4. 4.7-5.0
5. <4.6

4.EPİTELYAL MUKOZA

1. Peteşi temastan önce fark edildi
2. Hafif temasla kanama
3. Kazıma ile kanama
4. Kırılgan değil, ince mukoza
5. Kırılgan değil, normal mukoza

5.NEM

1. Yok, mukoza inflame
2. Yok, mukoza inflame değil
3. Minimal
4. Ilıman
5. Normal

Ek 7. Hasta Memnuniyet Ölçeği (PGI – I)

Lütfen aşağıda sıralanan tüm soruları cevaplayınız. Bu anket geçirdiğiniz ameliyat sonrası yakınmalarınızı sorgulamaktadır.

Şu anki halinizi ameliyat öncesi durumunuz ile karşılaştırarak, ameliyat sonrası yakınmalarınızı en iyi tarif eden numaraya işaret koyunuz (vajinal onarım cerrahisi) .

1. Çok daha iyi ☐
2. Daha iyi ☐
3. Biraz daha iyi ☐
4. Değişiklik yok ☐
5. Biraz daha kötü ☐
6. Daha kötü ☐
7. Çok daha kötü ☐

PUAN :

Ek 8. Cerrahi Sonrası Vajinal Rahatsızlık Şiddetinin Değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS)

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

1.Geçirdiğiniz ameliyata bağlı takip eden süreçte vajinal rahatsızlık/ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı

