

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

**VULVAR VESTİBULİT OLGULARINDA**  
**İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME İLE DOKU**  
**IL-1B ANTİBODY, IL-1 RESEPTÖR2 ANTİBODY VE TNF-A**  
**ANTİBODY BOYANMALARININ SAPTANMASI**

**[UZMANLIK TEZİ]**

**TEZİ HAZIRLAYAN:**  
**DR. ELİF SEÇKİN ALAÇ**

**TEZ DANIŞMANI:**  
**PROF. DR. SÜLEYMAN ENGİN AKHAN**

**İSTANBUL-2011**

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanarak hem teorik hem pratik olarak kendimi geliştirmemde katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Sinan Berkman'a, tezimde emeği olan, bilgi, beceri ve tecrübelerini her zaman paylaşan, rehberliği, danışmanlığı, gösterdiği ilgi, alaka için değerli tez hocam Prof. Dr. Süleyman Engin Akhan'a ve tüm hocalarıma, tezimi hazırlama sürecinde yardımlarını, desteğini, zamanını, ilgi alakasını esirgemeyen Prof. Dr. Ekrem Yavuz'a ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalıya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.*

*Büyük bir sabır ve özveriyle her konuda sabır gösterip destek olan, yardımlarını esirgemeyen, meslekî bilgi ve deneyimlerini her zaman büyük bir özveriyle paylaşan Doç. Dr. S. Topuz, Op. Dr. C. İyibozkurt, Op. Dr. İ. Kalelioğlu, Op. Dr. F. Güngör ve Op. Dr. E. Baştuğ'a;*

*Klinikteki her konuda destek olan, yardımlarını esirgemeyen dostlarım Op. Dr. I. Uzun, Op. Dr. Ö. Takmaz, Op. Dr. T. Gürbüz'e;*

*Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma klinik hemşire, personel, sekreterlerine;*

*Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Sultan Seçkin, sevgili babam Dr. Mehmet Seçkin, kardeşlerim Uzm. Dr. Y. Seçkin, Dt. Fatih Seçkin ve bu meşakatli süreçte her zaman yanımda olan sevgili eşim M. Tezcan Alaç'a*

*sonsuz teşekkürler...*

## İÇİNDEKİLER

|                                          |      |
|------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ.....                               | ii   |
| İÇİNDEKİLER.....                         | iii  |
| TABLoların LİSTESİ.....                  | v    |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....                 | vi   |
| RESİMLERİN LİSTESİ .....                 | vii  |
| KISALTMALAR/SEMBOLLER LİSTESİ.....       | viii |
| ÖZET.....                                | 1    |
| SUMMARY .....                            | 2    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                   | 3    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                    | 4    |
| 2.1.Vulvar Embbriyoloji ve Anotomi ..... | 4    |
| 2.2. Vulvar Vestibulit Sendromu.....     | 6    |
| 2.2.1. Tanım .....                       | 6    |
| 2.2.2. Tarihçe.....                      | 6    |
| 2.2.3. Etyoloji.....                     | 6    |
| A. Kandidiazis .....                     | 6    |
| B. Human Papilloma Virüs .....           | 7    |
| C. İyatrojenik faktörler .....           | 7    |
| D. İmmun fonksiyon .....                 | 8    |
| E.Hormonal faktörler .....               | 8    |
| F. Üretral sorunlar .....                | 9    |
| G. Sempatik distrofi .....               | 9    |
| H. Vaginusmus.....                       | 9    |
| I.Kalsiyum oksalat.....                  | 9    |
| İ.Psikolojik faktörler.....              | 9    |
| 2.2.4. Semptom ve Bulgular.....          | 10   |
| 2.2.5. Tanı.....                         | 12   |
| 2.2.6. Tedavi.....                       | 13   |
| A.Cerrahi tedavi .....                   | 13   |
| B.Medikal tedavi .....                   | 14   |
| C.Ağrı yönetimi.....                     | 15   |

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3. Sitokinler .....                                            | 15 |
| 2.3.1. Tanım .....                                               | 15 |
| 2.3.2. Sitokinlerin sınıflandırılması.....                       | 16 |
| A.Elger't'in aile gruplarına göre sitokinler; .....              | 16 |
| B. Fonksiyonlarına göre sitokinler;.....                         | 16 |
| 2.3.3. Sitokinlerin sentezi, salınmaları ve kaynak hücreler..... | 16 |
| 2.3.4.Sitokinlerin genel özellikleri .....                       | 17 |
| 2.3.5.Sitokinlerin etki mekanizmaları .....                      | 18 |
| 2.3.6.Sitokin inhibitörleri .....                                | 18 |
| 2.3.7.Sitokinler ve tıpta kullanımları.....                      | 18 |
| 2.4. İnterlökin-1 .....                                          | 18 |
| 2.4.1. İnterlökin-1 Sinyal İletimi .....                         | 20 |
| 2.4.2. İnterlökin-1 Reseptör Antagonist (IL-1Ra).....            | 21 |
| 2.5. Tümör nekroz faktör (TNF) .....                             | 22 |
| 2.6. Vulvar Vestibulit ve Sitokinlerin İlişkisi .....            | 23 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                         | 26 |
| 3.1. Hasta Seçimi.....                                           | 26 |
| 3.2.İmmünohistokimyasal Yöntem .....                             | 26 |
| 3.3. İstatistiksel Analizler.....                                | 28 |
| 4. BULGULAR .....                                                | 29 |
| 4.1.TNF- $\alpha$ DEĞERLENDİRİLMESİ.....                         | 29 |
| 4.2. IL-1 DEĞERLENDİRİLMESİ .....                                | 30 |
| 4.3. IL-1 $\beta$ DEĞERLENDİRİLMESİ .....                        | 32 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                | 34 |
| 6. SONUÇ .....                                                   | 36 |
| 7. RESİMLER .....                                                | 37 |
| 8. KAYNAKLAR.....                                                | 41 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ .....                                                | 48 |

**TABLoların LİSTESİ**

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Kullanılan antikorların özelliği .....                          | 28 |
| Tablo 2: TNF- $\alpha$ değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi..... | 29 |
| Tablo 3: TNF- $\alpha$ değerinin Vestskora göre değerlendirilmesi .....  | 29 |
| Tablo 4: IL-1 değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi.....          | 30 |
| Tablo 5: IL-1 değerinin Vestskora göre değerlendirilmesi .....           | 31 |
| Tablo 6: IL-1 $\beta$ değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi.....  | 32 |
| Tablo 7: IL-1 $\beta$ değerinin Vestskora göre değerlendirilmesi .....   | 32 |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Vulva anatomisi .....                                                             | 5  |
| Şekil 2: Vulvar Vestibulitte, vestibulde sınırlı olan ağrı bölgelerinin gösterilmesi ..... | 11 |
| Şekil 3: Vulvar vestibulitte ağrının klinik önemi .....                                    | 11 |
| Şekil 4: Vizüel Analog Skala(VAS).....                                                     | 12 |
| Şekil 5: TNF- $\alpha$ ve vestskor değerlerinin karşılaştırılması.....                     | 30 |
| Şekil 6: IL-1 ve vestskor değerlerinin karşılaştırılması .....                             | 31 |
| Şekil 7: IL-1 $\beta$ ve vestskor değerlerinin karşılaştırılması .....                     | 33 |

## RESİMLERİN LİSTESİ

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1: IL-1 $\beta$ antibodinin (-) boyanması. (x40) .....   | 37 |
| Resim 2: IL-1 $\beta$ antibodinin (-) boyanması. (x200) .....  | 37 |
| Resim 3: IL-1 reseptör antibodinin (-) boyanması. (x100) ..... | 37 |
| Resim 4: IL-1 reseptör antibodinin (-) boyanması. (x400) ..... | 38 |
| Resim 5: TNF- $\alpha$ antibodinin (-) boyanması. (x100) ..... | 38 |
| Resim 6: TNF- $\alpha$ antibodinin (-) boyanması. (x400) ..... | 38 |
| Resim 7: IL-1 $\beta$ antibodinin (+) boyanması. (x100) .....  | 38 |
| Resim 8: IL-1 $\beta$ antibodinin (+) boyanması. (x400) .....  | 39 |
| Resim 9: IL-1 $\beta$ antibodinin (+) boyanması. (x400) .....  | 39 |
| Resim 10: IL-1 reseptör antibodinin (+) boyanması. (x200)..... | 39 |
| Resim 11: IL-1 reseptör antibodinin (+) boyanması. (x400)..... | 39 |
| Resim 12: TNF- $\alpha$ antibodinin (+) boyanması. (x200)..... | 40 |
| Resim 13: TNF- $\alpha$ antibodinin (+) boyanması. (x400)..... | 40 |

**KISALTMALAR/SEMBOLLER LİSTESİ**

|                 |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|
| <b>VVS</b>      | : Vulvar vestibuler sendrom                 |
| <b>Vestskor</b> | : Vestibüler skor                           |
| <b>IL</b>       | : İnterlökin                                |
| <b>IL-1R</b>    | : İnterlökin-1 reseptör                     |
| <b>TNF</b>      | : Tümör nekrosis faktör                     |
| <b>IFN</b>      | : İnterferon                                |
| <b>TGF</b>      | : Tümör growth faktör                       |
| <b>G-CSF</b>    | : Granülosit coloni stimulan faktör         |
| <b>GM-CSF</b>   | : Granülosit-monosit coloni stimulan faktör |
| <b>M-CSF</b>    | : Monosit coloni stimulan faktör            |
| <b>EP</b>       | : Endojen Pirojen                           |
| <b>ACTH</b>     | : Adrenokortikotrophormon                   |
| <b>PTK</b>      | : Protein Tirozin Kinaz                     |
| <b>Ig</b>       | : Immunglobulin                             |
| <b>dk</b>       | : Dakika                                    |
| <b>ml</b>       | : Mililitre                                 |
| <b>kDA</b>      | : Kilodalton                                |
| <b>RAcP</b>     | : Reseptör aksesör protein                  |
| <b>EH</b>       | : Epitel Hücre                              |
| <b>ICE</b>      | : İnterlökin dönüştürücü enzim              |
| <b>ProIL</b>    | : Öncül İnterlökin                          |
| <b>IRAK</b>     | : İnterlökin 1 reseptöre bağlı kinaz        |
| <b>PBS</b>      | : Phosphate buffered saline                 |

## ÖZET

Vulvar Vestibulit Olgularında İmmünohistokimyasal Değerlendirme ile Doku IL-1 $\beta$  antibody, IL-1 Reseptör2 antibody veTNF- $\alpha$  antibody Boyanmalarının Saptanması

**AMAÇ:** Çalışmamızda vulvar vestibulitli hastalar ve sağlıklı insanların vestibuler dokularının IL-1 antibody, IL-1 $\beta$  reseptör antibody ve TNF- alfa antibody ile boyanma düzeylerine bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Etik kurulu onayı alındıktan sonra Şubat 2011-Nisan 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında vulvar vestibulit ön tanısı ile vestibulektomi yapılan 15 olgu çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubunu ise kliniğimiz Jinekoloji servisinde, reproduktif dönemde arka plasti operasyonu yapılan 13 olgu oluşturmaktadır. Vestibuler dokular immünohistokimyasal yöntemlerle boyanarak, IL-1 $\beta$  antibody, IL-1 Reseptör2 antibody ve TNF- $\alpha$  antibody ile boyanma düzeyleri karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** . TNF- $\alpha$  değerlerine bakıldığında TNF- $\alpha$  (+) oranı vulvar vestibulit olgularında anlamlı oranda yüksek saptandı. Vestskor değerleri göz önüne alındığında, Vestskor değerleri yüksek vakalarda TNF- $\alpha$  nın istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı. . IL-1 değerlerine bakıldığında IL-1 (+) oranı vulvar vestibulitli olgularda istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Ancak, . Vestskor değerleri göz önüne alındığında, Vestskor değerleri yüksek vakalarda IL-1 in istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı. .IL-1 $\beta$  değerlerine bakıldığında IL-1 $\beta$  (+) oranı vulvar vestibulitli olgularda istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Ancak Vestskor değerleri göz önüne alındığında, Vestskor değerleri yüksek vakalarda IL-1 $\beta$  nın istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı.

**SONUÇ:** VVS tanısında, klinik gözlemlerin yanında TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-1 $\beta$  nın vestibul dokularında bakılmasının faydası olabilmektedir. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-1 $\beta$  nın VVS hastalarında belirteç olarak kullanılabilmesi için, daha fazla sayıda hasta ve kontrol gruplarını içeren ve daha objektif değerlendirme parametrelerinin sağlanabileceği, daha fazla sayıda araştırma ve yayına gerek duyulduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Vulvar Vestibulit, IL-1 $\beta$ , IL-1Reseptör, TNF- $\alpha$

## SUMMARY

Detection of painting tissue IL-1 beta antibody, IL-1 receptor2 antibody and TNF-alfa antibody in vulvar vestibulitis phenomenons with immunohistochemistry method.

**AİM:** In our study , we purpose to detect and compare painting levels of IL-1 antibody, IL-1 beta receptor antibody and TNF-alfa antibody in healthy group and patients with vulvar vestibulitis

**MATERIAL AND METHOD:** After getting ethical committee acceptance , 15 patients that had vestibulectomy because of vulvar vestibulitis diagnosis accepted for the study between February 2011- April 2011 at İstanbul University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology department . Control group is composed of 13 reproductive age patients that had back plasty operation at our clinic.Vestibular tissues are painted with immunohistochemical methods and IL-1 beta antibody, IL-1 receptor2 antibody and TNF-alfa antibody painting levels are compared.

**FINDINGS:** When we looked for TNF-alfa levels ,TNF-alfa (+) ratio was detected meaningful high in vulvar vestibulitis patients .When vestscor values were considered, TNF -alfa was statisticly meaningful (+) in the patients with high vestscor values. When we checked the IL-1 levels ,IL-1 (+) ratio was statisticly meaningless in vulvar vestibulitis patients. But, when the vestscor values was considered , in the patients with high vestscore levels IL-1 pozitiveness ratio was found statisticly meaningful. When we checked the IL-1beta levels ,IL-1 beta (+) ratio was statisticly meaningless in vulvar vestibulitis patients. But, when the vestscor values was considered , in the patients with high vestscore levels IL-1beta pozitiveness ratio was found statisticly meaningful.

**RESULT:** In the diagnosis of VVS , detecting TNF-alfa,IL-1 and IL-1beta in the vestibuler tissue is helpful with clinical observation. More researchs and publications with more patients and control groups are needed for using TNF-alfa , IL-1 beta and IL-1 as markers of VVS.

**Key Words:**Vulvar vestibulitis, IL-1Beta ,IL-1 Receptor,TNF-alfa

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vulvar vestibülitis sendromu(VVS) vulvodininin majör subtiplerinden biridir ve premenopozal kadınlarda dispareoninin en sık görülen formu olduğu düşünülmektedir. Vulvar vestibülitis, vestibüle dokunma veya cinsel ilişki sırasında şiddetli ağrı olması , vestibüle basınç uygulanması ile hassasiyet olması , vulvada değişik derecelerde eritem olması ile karakterize edilen kronik bir klinik sendromdur (1). VVS aynı zamanda fokal vulvitis, yanan vulva sendromu, vulvanın hiperestezisi, fokal vestibülit adlarıyla da tanımlanmıştır. Günümüzde 1987 yılında Eduard Friederich'in tanımladığı şekliyle 'vulvar vestibülitis sendromu' terminolojide kullanılmaktadır.

Vulvar vestibülitisin tetikleyici nedeni hala bilinmemektedir. Bazı hastalarda human papillomavirüs bulunmasına karşın çoğunlukta bu organizma tespit edilmemiştir. Candida albicans ile gelişen vulvovaginal enfeksiyonlar bazen vestibüler bezleri irrite ederek vulvar vestibülitisi taklit eden semptomlara yol açabilir (2). Halen ,bir çok kadında vulvar vestibülitise enfeksiyonların neden olduğu düşünülmemektedir,çünkü bu sendromun birden çok sebebi olabileceği gibi enfeksiyon sadece bir kısmının tetikleyicisi olabilmektedir. Vulvar epiteldeki bozukluğun pelvik zemindeki kasların destabilizasyonuna neden olduğu öne sürülmüştür. Bu durum da otonomik sinir sistemini disfonksiyonunu uyarak vulvar vasküler değişikliklere,histamin salınımına ,kronik ağrı ve inflamasyona neden olmaktadır (3).

Vulvar vestibülitisli kadınlardan alınan biyopsi örneklerinde interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler yüksek seviyelerde bulunmuştur (2,4). Bu durum histopatolojik incelemede görülen mononükleer lenfoid hücre infiltrasyonu ile uyumludur ve kronik sitokin üretiminin sürekli bir inflamasyona neden olabileceğini göstermektedir. Biz çalışmamızda vulvar vestibulitli hastalar ve sağlıklı insanların vestibüler dokularında IL-1 antibody, IL-1 $\beta$  reseptör antibody ve TNF- alfa antibody ile boyanma düzeylerine bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Vulvar Embriyoloji ve Anatomi

Vulva, kadın dış genital organlarının tümünü içine alan bir terimdir. Mons pubisin ön kısmını, her iki labium minorleri yanlardan örten labium majorleri, klitorisi ve klitoral açıklığı kapsayan vulvanın arkasını labial komissur oluştururken en iç kısmını da üretra ve vajinaya açılan vulval vestibül oluşturmaktadır .Vestibülün posterolateralinde ise bartolin bezleri bulunmaktadır (5).

Vulva, üç embriyonik katmandan köken alan tek anatomik bölge olup ektoderm, endoderm ve mezodermden oluşur. Mons pubis, labiumlar, klitoris ve perineumun kutanöz epiteli ektodermden köken almaktadır. Vestibül mukozası ise kadın genitalyasındaki tek endoderm kökenli yapıdır. Vajina ise mezodermden köken alır (5,6).

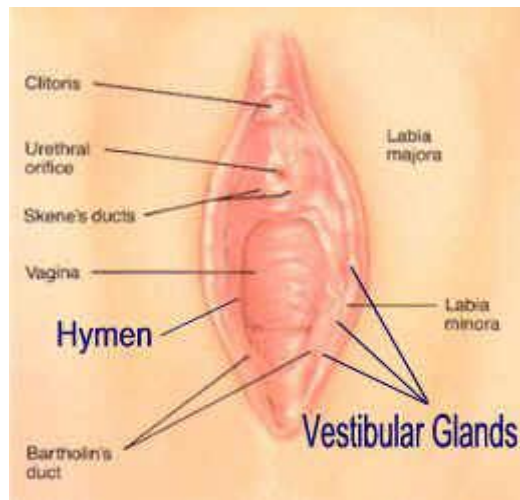
Ön perineal üçgende yer alan vulvayı önde mons pubis, yanlarda pubic ramiler ve arkada da transvers perineal kaslar oluşturur (7). Doğumda anneden geçen östrojenin de etkisi ile kadın genitalleri belirgin ve kısmen pigmentedir. Bebeklik dönemi boyunca, mons pubis ve labia majorler aşamalı olarak adipoz yapılarını kaybederler ve kılsız kalırlar (5,7).

Klitoris ise duyarlı ve erektile bir organdır . Vasküler ve muskuler yapılardan zengin, pudental sinir tarafından yoğun olarak innerve edilen bu yapı cinsel ilişki sırasında büyüme özelliğine sahiptir. Vestibül aslında labiumların bir parçası olup önde üretranın ve skene bezlerinin, posterolateralde bartholin bezlerinin ve ortada ise vajinanın açıldığı bir alandır. Vestibülün arkasında küçük parmaklı çıkıntılar şeklinde papillamatöz yapılar bulunabilir. Vestibülün “bulb=soğan” denilen venöz damarlardan zengin karşılıklı duran iki kısmı ise cinsel tahrik sırasında büyüme özelliğine sahiptir ve gebelikte varikoz bir görünüm oluşturabilir. Vestibül soğanlarının daha da iç kısmında yerleşmiş Bartholin bezleri ise mukus salgılar ve erişkin dönemde 2 cm’lik duktusları şişmeye ve enfekte olmaya eğilimlidir (7).

Vulvanın arterial kanlanması, çoğunlukla, internal iliac arterin terminal dalı olan internal pudental arter tarafından sağlanır. Ayrıca femoral arterin dalları olan yüzeyel ve derin eksternal pudental arterler de vulvanın arterial kanlanmasına yardımcı olurlar (8). Vulvayı besleyen bu damarların oluşturduğu yoğun ağ yapısına, internal iliac venlere drene olan venöz damarlar eşlik etmektedir. Vulva, ön sakrokoksigeal pleksusun en büyük bölümünü oluşturan ve S2-S3-S4 sinir köklerinden oluşan pudental sinir tarafından innerve edilmektedir. Vulvanın lenfatik drenajı ise yüzeyel lenfatik dolaşım ile inguinal lenf nodları tarafından sağlanır (8).

Vulvanın her bir parçası farklı deri eklerini içermektedir. Labia majorler, vajinal açıklığı yanlardan kapatan kalın deriyi oluştururlar. Lateral duvarlarında kıl folikülleri, apokrin ve ekrin ter bezleri bulunur, medial kısımda ise sebace bezler vardır. Labium minörler ise labium majorlerin iç kısmında uzana vasküler yapıdan zengin kıvrımlardır ve gerilerek bakıldığında iç duvarlarında sarımsı papüller şeklinde görülen sebace bezler bulunmaktadır. Kıl foliküllerinden yoksun olan bu yapı erişkin dönemde hiperpigmente olur ve büyüklüğü değişkenlik gösterir. Vestibülde ise hiç pilosebace ünite bulunmamaktadır (9). Labium majör ve minörlerde boynuzsu çok katlı skuamöz epitelyum varken vestibülde ise skuamöz epitelyum yüzeyi boynuzsu değildir. Zeminde yoğun glikojen içeren ve soluk görünen suprabazal hücreler bulunmaktadır ve germinatif tabakadan yukarılara göç sırasında hücrelerin büyüklüğü ve hücre içi organel yoğunluğu değişkenlik gösterir. Piknotik nükleuslu polihedral hücreler bulunur. Mons pubis ve labia majorlarda deri kalınlığı ve keratinizasyon oldukça fazla iken labia minoranın dışından içine ve klitorise doğru kalınlık ve keratinizasyon azalmaktadır (6,7,8).

Vulvanın morfoloji ve fizyolojisi yaşam boyu değişmektedir. En belirgin değişiklikler pubertada, menstruel siklusta, gebelikte ve menapozda olmaktadır (5). Vulva başlangıçta, anneden geçen östrojenlerin etkisinde iken zamanla adrenal ve gonadal maturasyona yanıt vererek bir takım değişikliklere uğrar (5, 7). Üreme çağındaki kadınlarda vulvar deri kalınlığı değişmezken menstruel siklusun da etkisi ile sitolojik düzeyde orto ve para keratoz görülür. Gebelikte ise vulvada, mevcut yüke ve hormonal değişikliklere bağlı bir adaptasyon görülür. Menapozla birlikte dokuda atrofi başlar. Menapoz sonrasında ise derinin bariyer fonksiyonunda ve hidrasyonunda azalma olur (5).



**Şekil 1:** Vulva anatomisi

## **2.2. Vulvar Vestibulit Sendromu**

### **2.2.1. Tanım**

Vulvar vestibülit sendromu premenopozal kadınlarda dispareni'nin en sık görülen şekli ve vulvodininin majör subtiplerinden biridir. Vulvar vestibülit vestibüle dokunma ile veya vaginal giriş ile şiddetli ağrı oluşması ile karakterize kronik sürekli bir sendromdur. Vestibüler bölgenin bir pamuk parçası ile palpasyonu aşırı hassasiyete yol açabilir ve fiziksel bulgular vestibüler eritem ile sınırlıdır.

### **2.2.2. Tarihçe**

Yaklaşık yüzyıl önce Thomas dispareni'nin primer sebebi olarak 'vulvanın hiperestezisi' ni tanımladı (1). Skene aynı yıl (1889) 'Kadın Hastalıkları Üzerine Tezler' kitabında benzer bir tanım kullandı. Kellogg vagen ağzı civarındaki hassas noktaların dispareni'nin sebebi olduğunu ileri sürdü. Dickinson disparenik kadın hastalarının %73 'ünün hastalıklarının sebebinin fiziksel olduğunu çoğunun üretral çıkış, forchette ve himeni içeren bölgede ağrı hissettiğini bildirmiştir. Benzer bir bildirim himenin tamamen yırtılmaması sonucu kronik bir inflamasyon oluştuğunu gözlemleyen O'Donnell tarafından yapılmıştır (10). Peliss ve Hewitt 'plaklı eritematöz vulvit' adıyla 30 vaka sunmuştur. Aynı zamanda Woodruff ve Parmley minör vestibüler bezlerin enfeksiyonu adıyla 15 vaka sunmuşlardır (11). Bütün bu hastalar vestibül etrafı ve himenin yapışma yeri ile ilgili semptomlarla ,dispareni şikayeti ile başvurmuşlardı. Friderich aynı yıl benzer semptomlarla olan durumu vestibüler adenit olarak tanımladı (12). Bütün bu araştırmacıların aynı hastalığı tanımladıklarını tespit etmek imkansız olsa da yaptıkları çeşitli tanımlamaların büyük bir benzerlik içerdiği göz ardı edilemez. Bu sendrom fokal vulvit (14), yanan vulva sendromu (13) ,vulvanın fokal vestibüliti (15) gibi isimlerle de anılsa günümüzde Friderich'in terminolojisinde görüş birliğine varılmıştır ve Vulvar vestibülit Sendromu(VVS) terimi kullanılmaktadır (17).

### **2.2.3. Etiyoloji**

Vulvar vestibülit sendromunun etiyojisini açıklamak için çok sayıda faktör ortaya atılmıştır. Çoğu , kontrollü çalışmalardan ziyade klinik vaka yayınlarından türemiştir.

#### **A. Kandidiazis**

Tekrarlayan kandida öyküsü VVS nin başlangıcında en sık görülen bulgulardan biridir.İki çalışmada vulvar vestibulit hastalarının ve kontrol grubunun jinekolojik geçmipleri

karşılaştırıldı (21,27). Her iki çalışmada da görüldü ki VVS'li hastalar geçmişlerinde kontrol grubuna oranla çok daha fazla kandida enfeksiyonu geçirmişler. Hastaların %80'inde pozitif geçmiş hikayesi olmasına karşın kontrol grubunda oran %21 olarak tespit edilmiş. Bu çalışmalar yalnız hasta anamnezine dayandırılarak yapılmış. Meana ve Bazin 'in her ikisi de örneklerinde kandida enfeksiyonunu kültürde üreterek kanıtlamamışlar (16,21).

Hastaların birçoğu daha önce imidazol grubu anti-fungal ilaç kullanmıştır. Sürekli kullanılan antifungal ilaçların vulvodiniye yol açtığı düşünülebilir. VVS'si olan hastalara en sık yanlılıkla kronik kandida enfeksiyonu tanısı konmaktadır(26).

## **B. Human Papilloma Virüs**

Human papilloma virüs enfeksiyonu uzun süredir VVS'in majör sebeplerinden biri olarak görülmektedir. HPV nin vulvada saptanması serviksde saptanmasına oranla çok az güvenilirdir. PCRın kullanılmaya başlamasıyla sonuçlar daha güvenilir olmuştur. İki vaka-kontrol çalışmasında sonuçlar incelendiğinde HPV VVS tanısı almış kadınların yalnızca %5.3,9.7'inde tespit edilmiştir (28). Kontrol gruplarıyla aralarında bir farklılık bulunamamıştır. Bergeron ve arkadaşları da benzer bir çalışmada VVS tanılı kadınlarda HPV ye ait kanıt bulamamışlardır (29). Bunlara karşıt olarak Umpliere ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vakaların %85'inde PCR ile HPV saptamışlardır (31). Goetsch ise kontrol grubu kullanmadığı çalışmasında vakaların çok azında HPV saptadığını bildirmiştir (30).

Günümüzde HPV'nin VVS ile olan ilişkisi tartışmalıdır. Yapılan bir araştırmada polimeraz zincir reaksiyonu ile olguların %54'ünde HPV saptanmıştır. VVS'li olgulardan alınan biyopsi sonucunda, kronik inflamasyon ve sitokin miktarının yüksek olduğu saptanmıştır. HPV enfeksiyonunda lokal inflamasyona ve yüksek sitokin miktarına rastlanmaz. Bu nedenle HPV'nin VVS'nin nedeni olamayacağı düşünülmeye başlanmıştır. Bir başka varsayıma göre de, VVS'li olguların epitellerinin HPV enfeksiyonuna olan yakınlık olduğundan dolayı yüksek oranda HPV enfeksiyonu saptanmaktadır(26).

## **C. İyatrojenik faktörler**

Bir çok yazar reçete edilen ve vaginal kremlerin ve kullanılan antifungallerin VVS oluşumunda rol oynadıklarını düşünmektedir. Human papilloma virüs enfeksiyonunda ve kondiloma aküminatada kullanılan fluorouracil sendromu ağırlaştırdığından şüphelenilmektedir(32). Sistemik antibiyotikler ve topikal steroidler de vaginit nedenleri olarak zarar vericidirler.

### **D. İmmün fonksiyon**

Ashman ve Ott otoimmünitenin rekürren vaginal kandidiazis ve VVS de rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Bazı hayvan deneylerinde kandida albicans antigenlerinin bazı vulvovaginal doku antijenleri ile çarpaz reaksiyon verdiğini gösterilmiştir. Bu da organizmaya karşı gelişecek olan bir immün cevabın engellenmesine yol açmaktadır. Bu hastaların daha sonra immün sistemleri çarpaz reaksiyon verdikleri antijenlere karşı hiperreaktif hale gelmiş, bunun sonucunda da immün cevap zayıflamış ve lokal inflamatuvar yanıt ortaya çıkmıştır. Araştırmacılara göre bu cevaplar hormonal uyarı ve ya diğer stres faktörleri ile uyarılabilir.

VVS'li hastalardan alınan biyopsi incelemelerinde kronik enflamasyon saptanmıştır. Normal insanlara oranla interlökin- 1 beta, tümör nekroz faktörü ve mast hücresinin daha yüksek miktarda olduğu, ve NK hücrelerinin normal çalışmadığı görülmüştür. Bunlar, VVS'nin otoimmün kökenli olduğunu düşündürüyorsa da, henüz bunu ispatlayacak kadar çok bulgu elde edilememiştir. Yapılan çalışmalarda VVS olgularında IL 1 reseptör antagonist allellerinin dağılımı araştırılmış, 2,2 genotipine sahip olanlarda semptomların, daha erken yaşta başladığı, daha kısa sürdüğü ve HPV'nin bunlarda daha sık bulunduğu görülmüştür(26).

### **E.Hormonal faktörler**

Bazin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 17 yaşından önce oral kontraseptif kullanan kadınlarda sendromun gelişme riskinde 11 kat artış olduğu saptanmıştır(16). Erken menarş da yüksek risk ile ilişkilidir. Vestibüler bezlerden salgılanan mukusun vestibülün hassa epitelyum dokusunu vaginal sekresyonlardan korumak amaçlı rolü vardır. Oral kontraseptivelerde bulunan hormonlar bu mukusun miktarını ve kıvamını etkileyerek vestibül için daha düşük düzeyde bir korumaya neden olurlar.

Menstrüel siklus periyoduna göre semptomlarda değişiklik görülür. Östrojen içeren oral kontraseptifler ve yüksek doz östrojen kandida kolonizasyonunda ve kandidal vaginitte artışa neden olmaktadır. Kandida da VVS e sebep olduğu düşünülen faktörlerin başında gelmektedir. Goetsch'in yaptığı çalışmada sezaryenle doğum olsa bile kadınların %21inde VVS postpartum başladığı tespit edilmiş (30). Ayrıca VVS li hastalar postpartum dönemi ağrının en yoğun olduğu dönem olarak tariflemektedirler.

## **F. Üretral sorunlar**

McCormack ‘ a göre intersisyel sistit ve VVS arasında bir ilişki vardır ve topladığı hastaların çoğunluğunda bu iki durum birlikte saptanmıştır (33). İlginç olarak bu sendromlarda yeralan dokular (mesane,üretra,vestibul) embryonik ürogenital sinüste oluşmuştur.Her iki durum da genç kadınlarda genitoüriner ağrının en önemli sebeplerindendir. Peckam ve arkadaşlarının bulgularına göre kliniklerinde ele aldıkları dokuz kadından altısında önceden geçirilmiş üriner enfeksiyon saptamışlar. Schover ve ark. nin çalışmasında ise kadınların %31’inde tekrarlayan üriner sistem enfeksiyon tespit etmişler (18). Her iki çalışmada hasta anamnezine dayanmaktadır.

## **G. Sempatik distrofi**

VVS’nin, vulvar refleks sempatik distrofinin bir formu olduğu da düşünülmektedir. Buna göre, nosiseptif ‘C’ sinir liflerinin hassasiyetine bağlı olarak, dokunma duyusu yerine ağrı hissedilmektedir.Ayrıca vulvar vestibulitis olgularında sistemik ağrı persepsiyonunda artış olduğu bulunmuştur. VVS olgularında epitel içi sinir uçlarının normalden daha yüksek miktarda olduğu saptanmıştır. Bu, anatomik olabileceği gibi uzun süreli bir inflamatuvar reaksiyonun sonucu olarak da gelişebilir.

## **H. Vaginismus**

Bazı klinisyenler VVS’den şikayetçi olan kadınlarda aynı zamanda vaginismusun da eşlik ettiğini tespit etmişlerdir. Vaginismusun vulvar vestibülitin nedeni mi sonucu mu olduğu henüz net değildir. Vaginismusun eşlik etmesi VVSin vaginal dilatasyon ile tedavisini açıklamaktadır.

## **I.Kalsiyum oksalat**

Araştırmacılara göre idrardaki fazla miktarda oksalat vulvar epiteli irrite ederek şiddetli yanmaya sebep olur (34). Ancak yapılan son çalışmalarda, bunun bir neden olmaktan çok, ağrının şiddetini arttıran bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (26).

## **İ.Psikolojik faktörler**

Etiyolojik ajan olarak psikolojik faktörlerin literatürde çok az yeri vardır. Psikolojik değişkenlerin VVS’deki rolü hakkında çalışmalar yapılmıştır. Schover ve arkadaşları 27 kadını psikolojik değerlendirmeden geçirmişler (18). Buna göre ağrı atağının başlangıcının

kadının hayatındaki stresli bir döneme denk geldiğini görmüşlerdir. Somatizasyon bozukluğu ve depresif semptomlar da bu kadınlarda yaygın olarak saptanmış.

Meana ve arkadaşları 54 VVS tanılı kadını kontrol grubuyla psikolojik skalalarla karşılaştırmış fakat bir farklılık bulamamışlardır (21).

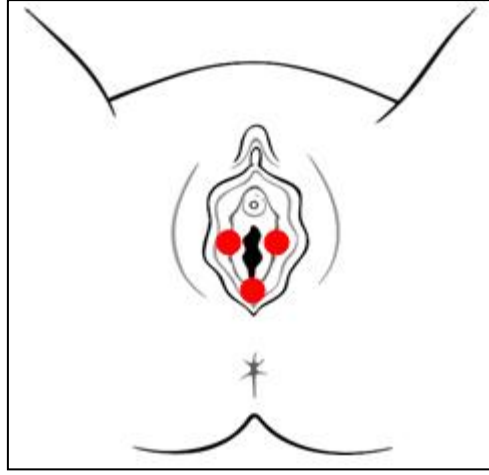
Klinik bulgu olmadığı gerekçesiyle organik bir patolojinin varolmadığı düşünülerek vakaların çoğu psikiyatriye sevkedilmektedir. Ancak vulvodini hastalarının psikolojik olarak diğer kadınlardan farklı olmadıkları ve primer bir psikolojik nedenin vulvodiniye yol açmadığı düşünülmektedir (26).

#### **2.2.4. Semptom ve Bulgular**

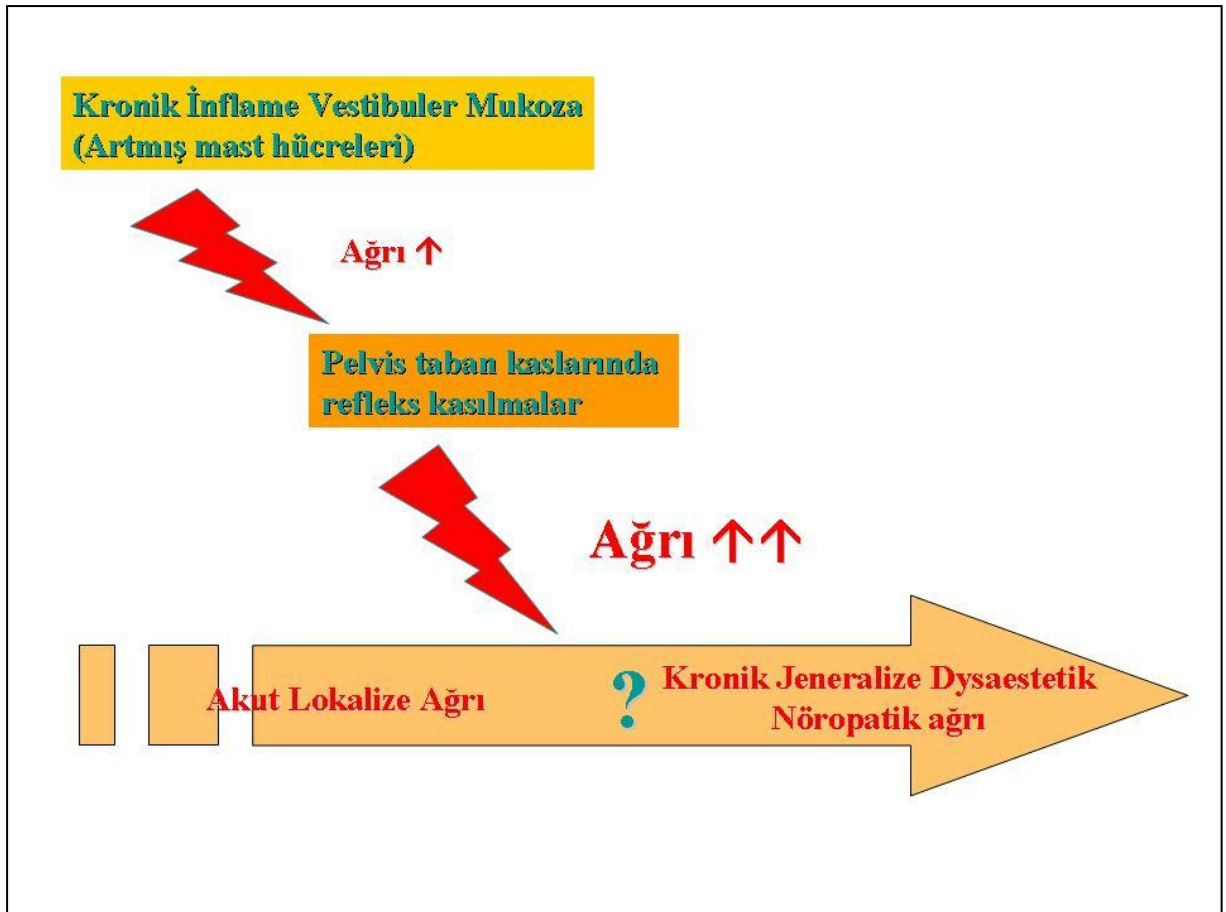
VVS ‘den yakınan kadınların çoğunluğu 20li,30lu yaşlarında ve beyaz ırktan. Tampon kullanımı , jinekolojik muayene ve ilişki sırasında vagen girişinde şiddetli ağrıdan yakınmaktadırlar. Saatler bazen de günler süren postcoital yanma da şikayetler arasındadır. Fiziksel işaretlerin olmaması semptomların, jinekolog tarafından psikolojik olarak değerlendirilmesine yol açabilir (19,20). VVS tanısı konana kadar genelde vaginal kremler tedavi amaçlı kullanılır fakat bunlar çoğunlukla başarısız olurlar.

Tipik olarak vestibüler ağrı ya aniden ya da derece derece artarak gelişir. Ağrısız birleşme sonrası ağrı gelişebileceği gibi ilk birleşme denemesinde de ağrı görülebilir. Ortak görüşe göre VVS ‘in seksüel yaşam üzerinde büyük etkisi vardır. Buna rağmen bununla ilgili çalışma sayısı azdır. Meana ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada VVS ‘li kadınların kontrol grubuna göre çok daha az sayıda cinsel ilişki yaşadığı,coitus sırasında da daha az seviyede arzu, uyarılma ve orgazma ulaşma görülmektedir (21). Schover ve arkadaşlarının çalışmasında ise örneklem grubundaki kadınların %51’i daha az istekli,%57’sinde yetersiz lubrikasyon,%57 sinde anorgasmi,%60’ında ise vaginusmus tespit edildi (18).

Standart pelvik muayenede hastalığa ait bir bulguya rastlanmayabilir. Histopatolojik incelemede kronik inflamasyon bulgularına rastlanır. Vestibüler bezler genelde inflamasyondan etkilenmezler. Bu bezler etkilenmiş vestibüler alanlarda bulunmayabilirler.



**Şekil 2:** Vulvar Vestibulitte, vestibulde sınırlı olan ağrı bölgelerinin gösterilmesi



**Şekil 3:** Vulvar vestibulitte ağrının klinik önemi

### 2.2.5. Tanı

VVS'nin tanısı klinik gözleme dayanmaktadır. Friderich'in tanı kriterleri a) vestibüle dokunma ile ya da vaginal giriş ile oluşan şiddetli ağrı, b) vulvar vestibüle uygulanan basınç ile oluşan hassasiyet ve c) vestibüler eritem ile kendini gösteren fiziksel bulgular (12). Çoğu araştırmacı daha iyi bir tanımlama yöntemi olmadığı için bu kriterleri kullanmaktadır. İlk kriter disparoniye tariflemektedir ve VVS 'nin diğer yüzeysel coital ağrı yapan sebeplerden ayrımını sağlamaz. İkinci kriterde pamuk bir bez vestibülün arkasına sürülerek ağrının lokalize edilmesi sağlanır. Son olarak üçüncü kriter vestibüler eritem görülmesidir ki bir çok vulvar hastalıkta değişik derecelerde eriteme rastlandığı için ayrımı güçtür.

VVS'li hastalar tipik olarak vulvaya bası olmadığı dönemlerde rahattırlar. Bu bölgeye basınç etkisi yapacak her türlü gerilim (dar pantolonlar, uzun süre oturma, menstruasyon sırasında tampon yerleştirme, cinsel ilişki) rahatsızlığa neden olur. Şikayetler yanma, batma ve ağrı şeklindedir. Disparoni nedeniyle hastaların çoğunda cinsel soğukluk ve isteksizlik gelişir, cinsel fonksiyonları bozular. Muayenede, vestibülde fokal ya da difüz eritem görülebilir. Hassas noktaların saptanması için Freiderich tarafından pamuklu çubuk testi önerilmiştir. Bu testte pamuklu çubuk ile vestibulumda saat 3-5-7-9 noktalarına dokunulmaktadır. Bu dokunma sonrası “görsel analog ağrı skalası (VAS)” kullanarak hastanın duyduğu ağrı nümerik değerler şeklinde kaydedilir ve bu rakamların ortalaması alınır. Buna “vestibüler skor” adı verilir. Her dokunma sonrası jinekolog vaginal spazm olup olmadığını gözlemlemelidir. Vaginal spazmdan kasıt tüm pelvik (alt genital bölge kasları) taban kaslarında muayeneyi zorlaştıran istemsiz kasılmaların olmasıdır.

#### Vizüel (Görsel) Analog Skala (VAS):

|          |                 |
|----------|-----------------|
| Ağrı yok | Dayanılmaz ağrı |
| 0        | 100             |

#### Şekil 4: Vizüel Analog Skala(VAS)

Tanı, hikayesi VVS'ye uyanlarda, dokunmayla vestibüler alanda hassasiyetin meydana gelmesiyle konur. Hastalarda VVS ile birlikte sıklıkla inflamatuvar barsak sendromu ya da fibromyalji görülür. VVS'nin primer ve sekonder olmak üzere iki değişik formu vardır.

Primer formunda ağrı ilk cinsel ilişki sırasında ortaya çıkar ve devam eder. Olguların %44'ü bu formdadır. %56 olguda ise hastanın daha önce yaşadığı normal cinsel ilişkiler vardır (26).

Friderich kriterleri bir yana Uluslararası Vulvar Hastalıklar Komitesi tarafından VVS, uygun tedaviyle gerileyen akut inflamatuvar bulgular ya da zamanla azalan postoperatif değişiklikler içermeyen kalıcı bir durumdur (22). Çoğu araştırmacı altı aylık bir semptom periyodunu benimsemiştir.

VVS'nin kendisiyle karıştırılan bir çok vulvar ve koital ağrı sorunlarından ayırımı yapılmalıdır. Sendrom genellikle vulvodininin bir alt grubu olarak görülmektedir. Vulvodini yanma ,kaşıntı,irritasyon ve minimal fiziksel bulguyla birlikte olabilen açıklanamayan kronik vulvar ağrı şeklinde tanımlanmıştır. VVS dışında vulvar dermatozlar, siklik vulvovaginitler, vestibüler papillamatozlar, dizestetik vulvodini genellikle bu kategoride yer alırlar (22,23).

Sendrom coital ağrının önemli bir nedeni olduğu için gitgide daha fazla ilgi çekmekte. Gerçekte bu sendrom psikoloji literatüründe disparoninin organik bir sebebi olarak sınıflandırılmıştır(25). İlişki sırasında ağrıya neden olabilen diğer jinekolojik problemlerden ayrılmalıdır. Mean ve arkadaşları bu problemleri a) postmenopozal kadınlarda öströjen eksikliği nedeniyle vulvar / vaginal mukozanın incilmesi olarak tanımlanan vulvar / vaginal atrofi, b) pelvik sorunlar ,prolapse uterus gibi VVS ve vaginal atrofi dışında fiziksel bulguları olan sorunlar ve c) herhangi bir fiziksel sebep olmaksızın oluşan coital ağrı , şeklinde sınıflandırmışlardır (21). Sonuç olarak siklik vulvovaginit gibi vulvodininin kategorilerinde sınıflandırılan bazı sendromlar ağırlı birleşmenin nedeni olabilir.

Halen bir çok koital ve vulvar ağrı durumlarından VVS'in ayrımını yapmak kafa karıştırıcıdır. Çoğu siklik vulvovaginit ve vestibüler papillomatozis gibi tekrarlar, her ikisi de aynı zamanda vulvar vestibülit atağıyla ilişkili olabilir.

## **2.2.6. Tedavi**

Mevcut bilgiler ışığında VVS tedavisi üç kategoriye ayrılabilir; cerrahi müdahale, medikal müdahale, zihinsel-davranışsal /ağrı terapisi.

### **A.Cerrahi tedavi**

Cerrahi müdahale vestibulektomi ve lazer tedavisini içerir. Vestibulektomi şimdiye kadar bu konuda en sık başvuru olan yöntemdir. Vestibulektomi ilk kez Woodruff ve Parmley tarafından modifiye bir perinoplasti şeklinde uygulanmıştır (11). Hymen ve vestibülün bütün

hassas bölgelerinin çıkarılması esasına dayanır. Vestibüldeki hassas alanlar en çok arka forsette yoğunlaşmıştır ve 2mm derinliğe kadar çıkarılır.Daha sonra çıkarılan bölge vaginal mukoza ile kapatılır (12,19). Bu prosedür hasta genel anestezi altındayken yapılır.Bölgenin iyileşmesi 4-8 hafta alır bu süre içinde oluşan rahatsızlık hissini azaltmak için hastaya oturma banyosu ve buzlu kompres önerilir. Kadınlar prosedürden sekiz hafta sonra yavaş yavaş cinsel yaşamlarına dönebilirler (27,34). Vestibulektomi genellikle medikal tedavinin başarısız olduğu vakalarda önerilmektedir.

Lazer terapisi tartışmalı bir tedavi şeklidir, durumu ağırlaştırıcı etkilerinden şüphelenilmektedir. 1980lerde vestibuler bölgenin 1mm'den 1cm derinliğe kadar ablasyonu için CO2 lazer teknolojisi kullanıldı. Daha yakın bir çalışmada Reid ve arkadaşları kuru lazer tekniği kullandılar (36). Bu tekniğin CO2 lazerden daha az negative sonuçlar doğurduğu düşünüldü.

Tedavide başarı hastanın ilişki sırasındaki ağrı hissini kaybolmasına göre ölçülür.Başarı oranları eksizyonel cerrahide %43-100 ,lazer cerrahide %53-66 olarak rapor edilmiştir. Ne yazık ki bu başarı oranları tartışmalıdır çünkü yapılan çalışmalarda kontrol grupları eksik,izlem süresi değişken,ağrı ölçümü subjektiftir.

Bazı yazarlara göre ortak cinsel danışmanlık ve dilatasyon egzersizleri cerrahi sonuçları olumlu yönde etkilemiştir (18,37). Schover ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperative seks terapisi gören kadınlarda terapiyi reddedenlere göre çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir(18). Bu ek seks terapisinin faydası kas gerilimi (vaginismus) ve yetersiz cinsel istek ( yetersiz lubrikasyon) durumlarının azaltılmasıdır. Böylece uzun süreli dispareni ve vulvar irritasyon sorunları çözülür.

## **B.Medikal tedavi**

Medikal tedavi genellikle topikal antibiotik,anestezik,antifungal merhemleri, sistemik medikasyonu ve interferon gibi diğer tedavi şekillerini içerir(39).

Lidokain jel gibi topikal anesteziklerin rahatsızlık hissini geçici olarak azalttığı düşünülmektedir. Aynı sebeple nemlendiriciler de kullanılmaktadır(40,41). Antifungal, antibiotik, antiviral ve kortikosteroid kremler ile tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

Friderich beş farklı medikasyonu karşılaştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada izotretinoin,dapson ve asiklovir oral olarak progesteron ve capsaisin topikal olarak

kullanılmıştır.Sonuçlarda asiklovir alan hastalarda ağrının şiddetinde ve süresinde azalma tespit edilmiştir. Bir diğer faydalı bulunan ilaç ise capsaisindir(38) . Capsaisin kullanan kadınlarda ağrı ve hassasiyette azalma tespit edilmiştir.Capsaisin kronik ağrı vakalarında da kullanılmaktadır.

İntralezyonel alfa interferon enjeksiyonu henüz VVS tedavisinde kullanılmamaktadır fakat HPV de kullanılmaktadır. İmmunmodulator,antiproliferatif ve antiviral özellikleri olan interferon vestibülün etkilenen bölgesine 4 haftada bir bir haftada birkaç kez olmak üzere uygulanır(41). %38-88 arasında değişen başarı oranları sunulmuştur. Bu yöntemin grip benzeri sendrom, subfebril ateş gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Kalsiyum sitrat tabletleri osalat kristalürisini tedavi etmek ve vulvar ağrıyı azaltmak için kullanılmıştır(34). Trisiklik antidepresanlar da ağrı tedavisinde kullanıldığı gibi VVS de de kullanılmaktadır(43).

### **C.Ağrı yönetimi**

VVS’de ağrı tedavisi seks terapisi, biofeedback ,soğuk uygulama ve akupunktur ile yapılır. Abramov çalışmasında seks terapisi uygulanan yedi kadından üçünde vaginal dilatasyonun yararlı olduğunu cinsel hayatlarına geri dönüşün sağlandığını bildirmiştir(37). Glazer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 33 VVS tanılı kadında biofeedback egzersizleri uygulanmış 17sinde ağrısız cinsel ilişki sağlanmıştır(3).

Secor ve Ferrita akupunkturun diğer ağrılı durumlarda olduğu gibi VVS ‘de de etkili olduğunu göstermişlerdir. Soğuk uygulama ise hem kronik ağrıyı azaltmak daha çok da vestibulektomi sonrası hastayı rahatlatmak amaçlı kullanılmaktadır. Hastalar tarafından geçici olarak ağrıyı azaltmaya yarayan etkili bir yöntem olarak tanımlanmaktadır.

## **2.3. Sitokinler**

### **2.3.1. Tanım**

Sitokinler hormonlara benzeyen, inflamatuvar ve immün yanıtın gelişimi ve düzenlenmesinde hematopoietik hücrelere aracılık eden, peptid veya glikoprotein yapıda kimyasal ileti molekülleridir.(46,47) Birçok hücreden salgılanan ve molekül kütleleri 8-110 kDa arasında bulunan sitokinler başlıca T hücreleri ve makrofajlarda üretilmektedir. Salgılandıkları hücreden kan dolaşımı ile hedef hücrelere taşınan sitokinlerin endokrin, parakrin, otokrin ve jukstakrin etkileri bulunmaktadır. Bazı dokularda birbirleriyle sinerjistik

etkili olabilen sitokinler, başka dokularda antagonist etki de gösterebilmekte ve birbirlerini inhibe edebilmektedirler. Sitokinler, hücrelerin çevresel koşullarına göre farklı etkiler gösterebilmektedir. Bir sitokin değişik tip hücreler tarafından yapılabilir ve değişik tip hücreler üzerine etki gösterebilir, başka sitokinlerin sentezlenmesini uyarabilir yada engelleyebilir. Bir sitokinin aynı hedef hücre üzerinde farklı etkileri olabilir. Birden fazla sitokin aynı etkiyi gösterebilir.(46)

Sitokinler hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler.(48) Organizmada immün yanıtın düzenlenmesi, inflamasyon, hematopoiez ve yara iyileşmesi gibi genel sistemik reaksiyonlarda işlev görmektedirler. Sitokinlerin embriyogenez ve organ gelişimlerinde, nöroimmünolojik, nöroendokrinolojik süreçlerde anahtar rolleri bulunmaktadır. Mitoz, farklılaşma, hücre göçleri, hücre yaşamı ve hücre ölümü olaylarında düzenleyicidirler.(46)

### **2.3.2. Sitokinlerin sınıflandırılması**

#### **A.Elkert'in aile gruplarına göre sitokinler;**

İnterlökinler: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-14, IL-15.

Kemokinler: IL-18, Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1).

İnterferonlar: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ .

Sitotoksik/immün düzenleyici/büyüme faktörleri: TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , TGF- $\beta$ .

Koloni uyarıcı faktörler (Hematopoietik büyüme faktörleri): G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7.

#### **B. Fonksiyonlarına göre sitokinler;**

Doğal immüniteye aracılık edenler: Tip I interferonlar, TNF, IL-1, IL-6, kemokinler.

Lenfosit aktivasyonu, çoğalma ve farklılaşmasını düzenleyenler: IL-2, IL-4, TGF- $\beta$ .

İnflamatuvar yanıtı düzenleyenler: IFN- $\gamma$ , lenfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12, Göçü Önleyici Faktör (MIF).

Hematopoiezi uyaranlar: C-Kit ligand (stem cell factor), IL-3, IL-7, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-7, IL-9, IL-11.(46,47)

### **2.3.3. Sitokinlerin sentezi, salınmaları ve kaynak hücreler**

IL-1 ve TNF dışındaki sitokinlerin çoğu diğer polipeptid ve glikoproteinler gibi ropeptid olarak kodlanmaktadır. Sentezlenen sitokin amino ucu ile golgi sistemine yönelmekte ve

glikoprotein yapıda olanlar da glikozillenmekte ve sinyal peptidinin kopması ile düşük molekül ağırlıklı olgunlaşmış protein olarak salgılanmaktadır. Hücre tipine ve gelişme yaşına göre farklılık gösteren sitokinlerin yarı ömürleri çok kısadır.(46) Mast hücreleri ve trombositlerdeki TGF- $\beta$  dışında, hücre içinde depolanmayan sitokinlerin üretimleri geçicidir. Her sitokini çoğu tek gen ürünü bir mRNA kodlamaktadır. Sitokin üretimi ve yanıtın büyüklük derecesi genetik düzeyde kontrol edilmektedir. Sitokin üretimini uyarıcı etkenler arasında; bakteri ve ürünlerinin yüzeylere tutunması, kompleman bileşenleri, konak hücre stres proteinleri, değişikliğe uğramış hücre yüzey adhezinleri bulunmaktadır.(46) Sitokinler, immün sistem ve immün sistem dışı hücrelerden salgılanmaktadır. Sitokinlerin salgılandığı immün sistem hücreleri; Monosit/makrofajlar, T lenfositler, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler, immün sistem dışındaki hücreler; Böbrek peritübüler hücreleri, karaciğer Kupffer hücreleri, hepatositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri, sertoli hücreleri, timik epitel hücreleri, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, beyin hücreleri, hipofiz hücreleri, düz kas hücreleri, keratinositler, osteoblastlar ve osteoklastlardır.(46)

#### **2.3.4.Sitokinlerin genel özellikleri**

Polipeptid veya glikoprotein yapıda olan sitokinlerin molekül kütleleri 8-110 kDa arasındadır. İmmün sistem ve immün sistem dışı hücrelerde üretilen ve depolanmayan sitokinlerin üretimleri transkripsiyon ve translasyon düzeyinde düzenlenmektedir. Üretimleri sürekli olmayan sitokinlerin etki alanları çoğunlukla sınırlıdır. Özgün reseptörlere bağlanan sitokinler, hedef hücrede gen ekspresyonunu değiştirerek etki göstermektedir. Hücre çoğalma hızını etkileyen sitokinler hücrenin farklılaşma durumunu ve/veya farklılaşmış fonksiyonlarından bazılarının ekspresyonu nu değiştirmektedir.(46) Her sitokinin çok geniş ve çeşitli etki spektrumu bulunmaktadır. Sitokinler etkileşimlerini kompleks bir sitokin etkileşim ağı şeklinde düzenlemektedir. Sitokin etkileşim ağı çeşitli yollarla kontrol edilmektedir. Diğer sitokinlerin üretimini uyaran veya engelleyen sitokinler, kendilerinin veya diğer sitokin reseptörlerinin ekspresyonunu düzenlemektedir. Spesifik bir reseptöre bağlanabilen reseptör antagonistleri ileti gönderememektedir. Sitokin bağlayıcı reseptörleri eksprese eden bazı hücreler ligand bağlayabilmekte fakat ileti oluşturamamaktadır. Sitokin reseptörlerinin ayrılan ekstrasellüler bölgeleri çözünmüş sitokin molekülünü bağlayabilmektedir. Çözünmüş reseptörler serum ve idrarda saptanabilmektedir. Sitokin etkileşim ağının bir çok fizyolojik rolü bulunmaktadır. Organlar arasındaki iletişimde çoğunlukla sitokinler aracılık etmektedir. Sitokinler ayrıca immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistemlerin entegrasyonunda işlev

görmektedir. Etkileri çoğunlukla bölgesel olan sitokinler, kan dolaşımına salınarak sistemik etki gösterebilmektedir.(46)

### **2.3.5.Sitokinlerin etki mekanizmaları**

Sitokinler, büyüme faktörlerinin izledikleri hücrel yollarda etki göstere bilmektedir. Sitokine özgün reseptör aileleri bulunmakta ancak büyüme faktörleri reseptörlerinden farklı olarak intrasellüler bölgelerinin katalitik aktiviteleri bulunmamaktadır. Sitokin-reseptör kompleksleri, sitoplazmada bulunan reseptörlere bağlı olan protein tirozin kinazları (PTK) aktive etmektedirler. Aktive olan tirozin kinazlar reseptörün hücre içi bölgesini fosforillenmektedir. Hücrel sinyal iletili molekülünün, fosforillenmiş reseptöre bağlanarak aktiflenmeleri ile hücrel ileti yolu başlamaktadır.(46)

### **2.3.6.Sitokin inhibitörleri**

İnflamatuvar yanıtta düzenleyici mekanizmada önemli rolleri bulunan sitokinlerin aktivasyonları ve hedef hücreleri etkilemeleri çok kısa sürede gerçekleşmekte ve organizma, inflamasyonun yayılmasını ve sitokinlerin istenmeyen etkilerini önlemek veya sınırlamak için doğal inhibisyon mekanizmasını başlatmaktadır. Doğal sitokin inhibisyonunda çeşitli etkenler rol almaktadır. Şiddetli ve kronik inflamatuvar hastalıklarda, organ transplantasyonunda doku reddi durumlarında sitokin inhibitörleri immünosupresif amaçlı kullanılmaktadır. TNF- $\alpha$  ve IL-1 antagonistleri, romatoid artrit, septik şok ve şiddetli malaryada, TNF- $\alpha$  ve IL-1 inhibitörleri olarak etkilidirler. IL-10 genel olarak proinflamatuvar sitokin sentezini inhibe eden sitokin inhibitörleri sınıfında yer almaktadır.(46)

### **2.3.7.Sitokinler ve tıpta kullanımları**

Sitokinlerin kimyasal iletilerdeki, hücre döngüsündeki, farklılaşma ve apoptozdaki düzenleyici rollerinin daha ayrıntılı anlaşılması birçok hastalığın fizyopatolojisinde, tanısında, izlenmesinde, terapötik kararda ve ilaç etkilerinin değerlendirilmesinde yararlı olacaktır. Hücreler arası etkileşimde rol oynayan ve etkili oldukları hücreleri kontrol edebilen moleküller olan sitokinler, immün yanıtta, inflamasyonda, hematopoiezde, yara iyileşmesinde ve doku yaralanmalarında sistemik yanıtta rol oynayan hücrelerden salınmaktadır.(46)

## **2.4. İnterlökin-1**

İnsan vücudunda ateş oluşum sebep ve mekanizması aydınlatılmaya çalışılırken vücuda giren ve vücut için yabancı olarak tanımlanan mikroorganizmalardan endotoksin adı verilen

moleküllerin sentez edildiği belirlenmiştir. Belirlenen endotoksinlerin hem laboratuvar hayvanlarına hem de insanların vücuduna verilmesi vücutta bağışıklık sistemini uyarıp ateşe neden olur. 1948 yılında endotoksin varlığı ile uyarılan bağışıklık sistemi elemanlarından Polimorfonükleer lökositlerin saldığı Endojen Pirojen (EP) adı verilen molekülün ateş oluşumunda rolü olduğu ve EP'nin diyalize olmayan pek çok proteolitik enzim ve ribonükleazlar tarafından kesilmeyen % 1'in altında oranda karbonhidrat içeren akut granulosit sıvıda ve dolaşımda bulunan molekül olduğu belirlenmiştir (49). Ateş etkeni olarak düşünülen EP'nin nötrofillerden ve monositlerden sentezlenen iki farklı çeşitte olması söz konusudur (50). EP sadece ateşe neden olmaz ayrıca hepatik AFP sentezini uyarır, plazma demir (Fe) ve çinko (Zn) seviyesini düşürür, nötrofili, anoreksi, uykuya neden olup, Adrenokortiko Tropik Hormon (ACTH) salınması gibi daha bir çok fonksiyona sahiptir. EP'nin sahip olduğu fonksiyonlar merkezi sinir sistemi, metabolik, hematolojik, vasküler duvar üzerinde sistemik etkileri olarak ayrılabilirdiği gibi T-lenfositleri, B-lenfositleri, doğal katil hücreler, makrofajlar, kemik iliğı hücreleri üzerinde immünolojik etkileri de sınıflandırılabilir EP çeşitli fonksiyonları nedeni ile lökositik endojen medyatör, lenfosit aktive edici faktör, katabolin, mononükleer aktive edici faktör, hemopoyetin-1, osteoklast aktivator faktörü gibi çeşitli isimler ile adlandırılmış ama tüm fonksiyonlarını içeren ve günümüzde anılan adı olan IL-1 adı ile tanımlanmıştır (51). IL-1'nin pek çok biyolojik fonksiyona sahip olması vücuttaki çeşitli hücreleri etkilemesine bağlıdır. Bu hücreler arasında derideki keratinositler, sinoviyal fibroblastlar, langerhans hücreleri, karaciğer mezenşimal hücreleri, beyindeki B-lenfositleri, doğal katil hücreler, astrositler, mikrogliya hücreleri, damar EH, Düz Kas Hücresi, korneya, jinjival, timik epitel hücreleri bulunmaktadır. IL-1 olarak adlandırılan EP proenflamatör özelliğe sahip IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  adı verilen iki çeşittir. Hem IL-1  $\alpha$  hem de IL-1  $\beta$  17 kDa moleküler ağırlığa sahip olup IL-1  $\alpha$  5.3, IL-1  $\beta$  7.2 pI'ya sahiptir. Proenflamatör özelliğe sahip IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  dışında antienflamatör özelliğe sahip olan interlökin-1 Reseptör Antagonist (IL-1Ra) bulunur. IL-1'nin biyolojik fonksiyonları sadece IL-1'nin bağlandığı IL-1Reseptör Tip I (IL-1RI) ve Tip II (IL-1RII) olan IL-1 Reseptörleri (IL-1R) ile açığa çıkar. IL-1RI 80 kDa, IL-1RII ise 68 kDa moleküler ağırlığa sahip üç kısımdan olusan reseptörlerdir. IL-1R kısımlarından hücre dışında kalan kısım IL-1'nin bağlandığı ekstraselüler bölge olup, üç Immunoglobulin G (IgG) benzeri yapıdan oluşur. IL-1R'ün hücre yüzeyine bağliyan kısım transmembran bölge olarak adlandırılır. Hücreye IL-1 bağlandığının sinyalinin intraselüler bölge olarak adlandırılan kısım aktarır. IL-1RI T-lenfositleri, kondrositler, sinoviyal sıvı hücreleri, hepatositler, keratinositler, Düz Kas

Hücresi, EH yüzeylerinde bulunur. IL-1RII'nın ekstraselüler kısmı 329, transmembran kısmı 26, intraselüler kısmı 29 amino asitten oluşur ve B ve T hücre yüzeylerinde konumlanır. Ayrıca IL-1'nin sinyal iletiminde rolü alan IL-1 21 Reseptör Aksasör Protein (IL-1RAcP) bulunur. IL-1'nin biyolojik fonksiyonları bağlandığı hücreyi uyarıp hücre içinde hedef genleri eksprese ettirme veya baskılama olarak açığa çıkar. IL-1'nin eksprese ettiği veya baskıladığı genler arasında sitokinler, GF ve çeşitli proteinler bulunur. IL-1'nin immunolojik fonksiyonları dışında sıtma, bakteri enfeksiyonu, letal radyasyon, hiperoksiya, Enflamasyon Barsak Hastalığına karşı koruyucu etkileri bulunur (52). IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  31 kDa moleküler ağırlığa sahip öncül IL-1 (proIL-1) olarak sentez edilirler. ProIL-1  $\alpha$  lider peptide sahip olmamasından dolayı sentez edildikten sonra hücre dışına salınmaz ve sitoplazmada konumlanırken yaklaşık % 10-15'i miristolizasyona uğratarak hücre yüzeyinde yerleşim gösterir ve Ca'a bağlı hücre zarı ile ilişkili sistein proteaz olan kalpainler tarafından kesilerek ciddi hastalıklarda serbest bırakılır. IL-1  $\beta$  ise 31 kDa moleküler ağırlığa sahip öncül IL-1  $\beta$  (proIL-1  $\beta$ ) olarak sentez edilir ve sadece IL-1'ı kesme özelliğine sahip IL-1 dönüştürücü Enzim (ICE) ile kesilerek olgun IL-1  $\beta$ 'a dönüştürülür ve hücre dışına salınır (53). IL-1Ra öncül halde sentez edilir ve 25 amino asitten oluşan lider peptidin kesilip uzaklaştırılması ve glikolize edilmesi ile olgun hale getirilir ve hücre dışına salınır.

#### 2.4.1. İnterlökin-1 Sinyal İletimi

IL-1'nin sinyal iletiminde ilk basamak IL-1'nin IL-1R'e bağlanmasıdır. Hücre sinyal iletimi IL-1'nin IL-1RI'e bağlanması ile başlarken IL-1RII'e bağlanınca sinyal iletimi gerçekleşmez. IL-1'nin IL-1RII bağlanmasında sinyal iletimi meydana gelmediği gibi IL-1Ra'nın IL-1RI bağlandığında da sinyal iletimi meydana gelmez (52). IL-1Ra IL-1RI bağlanma açısından IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi eşit eğilimde olsa da sinyal iletimi meydana getirmez (54). IL-1Ra IL-1  $\beta$  ile IL-1RII 'ye bağlanmada eşit eğilim gösterir (55-56). Hem IL-1 hem IL-1Ra S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub>, S<sub>5</sub>, S<sub>6</sub>, S<sub>7</sub>, S<sub>8</sub>, S<sub>9</sub>, S<sub>10</sub>, S<sub>11</sub>, S<sub>12</sub> olarak adlandırılan 12  $\beta$  zincirinden ve her iki  $\beta$  zinciri birbirine bağlayan ilmek (L) adı verilen kısa peptitlerden oluşurlar. S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> arasında L<sub>1-2</sub>, S<sub>2</sub>-S<sub>3</sub> arasında L<sub>2-3</sub>, S<sub>3</sub>-S<sub>4</sub> arasında L<sub>3-4</sub>, S<sub>4</sub>-S<sub>5</sub> arasında L<sub>4-5</sub>, S<sub>5</sub>-S<sub>6</sub> arasında L<sub>5-6</sub>, S<sub>6</sub>-S<sub>7</sub> arasında L<sub>6-7</sub>, S<sub>7</sub>-S<sub>8</sub> arasında L<sub>7-8</sub>, S<sub>8</sub>-S<sub>9</sub> arasında L<sub>8-9</sub>, S<sub>9</sub>-S<sub>10</sub> arasında L<sub>9-10</sub>, S<sub>10</sub>-S<sub>11</sub> arasında L<sub>10-11</sub>, S<sub>11</sub>-S<sub>12</sub> arasında L<sub>11-12</sub> adı verilen ilmekler bulunur. Her  $\beta$  zincir ve her ilmek farklı amino asit dizisine sahip olsa da üç IL-1 arasında ortak amino asitler bulunmaktadır. Bu ortak özellikteki amino asitler her üç IL-1'nin aynı reseptöre bağlanmasına olanak sağlayıp

farklı amino asitler ise sinyal ileti mekanizma farkına neden olmaktadır. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  IL-1R'e bölge A ve bölge B adı verilen iki alandan IL-1Ra ise sadece bölge A'dan bağlanır (57).

IL-1 $\beta$ 'nın IL-1RI'a bağlanmada kontak kurduğu önemli amino asitler bölge A'da Gln<sub>15</sub>, His<sub>30</sub>, Gln<sub>32</sub> iken IL-1Ra de Gln<sub>20</sub>, Gln<sub>36</sub>, Tyr<sub>34</sub>'dir. IL-1 $\beta$ 'nın IL-RI'e bağlandığı bölgeB'de bulunan ve bağlanmada rolü olan önemli amino asitler ise Ile<sub>56</sub>, Lys<sub>93</sub>, Glu<sub>105</sub>'dir. IL-1Ra bölge B'ye sahip olmayarak sinyal iletimini gerçekleştiremez (58). IL-1RI hücre dışındaki ekstraselüler kısmı her biri a, b, c, d, e, f, g adı verilen peptitler ve her iki peptiti birbirine bağlayan L'lerden oluşan üç IgG benzeri kısımdan oluşur. IL-1RI'in IL-1Ra ile kontak kurduğu amino asitler kısım1'de Leu<sub>25</sub>, Arg<sub>26</sub>, Asn<sub>27</sub>, Glu<sub>29</sub>, Leu<sub>42</sub>, Pro<sub>130</sub>, kısım 2'de Arg<sub>14</sub>, Trp<sub>16</sub>, Val<sub>18</sub>, Asn<sub>19</sub>, Gln<sub>20</sub>, Ala<sub>127</sub>, Asp<sub>128</sub>, Tyr<sub>147</sub>, Gln<sub>149</sub>, kısım 3'de Ser<sub>8</sub>, Lys<sub>9</sub>, Pro<sub>50</sub>, Ile<sub>51</sub>, Pro<sub>53</sub>, His<sub>54</sub>, Leu<sub>56</sub>, Glu<sub>150</sub>, Asp<sub>157</sub>'dir (59). IL-1  $\beta$  bölge A'da 11, 13-15, 20-22, 27, 29-36, 38, 126- 131,147 ve 149. pozisyonlarındaki amino asitler, bölge B'de 1-4, 6, 46, 48, 51, 53- 54, 56, 92-94, 103, 105-106, 108, 109, 150, 152 pozisyonundaki amino asitler ile IL-1RI'e bağlanır (60). IL-1'nin IL-1RI'a bağlanmasını IL-1/ IL-1R ikili kompleksinin IL-1 ailesi üyesi olan IL-1RacP ile birleşerek IL-1/ IL-1R/ IL-1RacP üçlü kompleksinin meydana gelmesi takip eder. Bu üçlü kompleks oluşumu reseptörün intraselüler kısmında interlökin-1 Reseptöre Bağlı Kinaz (IRAK) aktivasyonunu harekete geçirir (53). IL-1RII'nin sinyal iletememesi intraselüler kısmının bağlanma sinyalini hücre içine iletebilecek uzunlukta olmamasına bağlıdır (53). IL-1 sinyal iletiminde IL-1RacP ve IL-1RI'in intraselüler kısımlarına IRAK'ın bağlanması ile başlar ve transkripsiyon faktörlerinin çekirdekte konumlanıp hedef genlerin ekspresyonunu başlatması ile son bulur (62). IRAK'ın bağlanması TAK1'in aktivasyonunu etkiler ve TAB2'nin NF- $\kappa$ B aktivasyonu ile ilişkilidir (63).

#### 2.4.2. İnterlökin-1 Reseptör Antagonist (IL-1Ra)

Yaralanma, enfeksiyon, yangı, travma gibi durumlarda vücudun bağışık yanıt oluşturmada rol alan IL-1Ra IL-1 sitokinin biyolojik aktivitesini durdurabilme özelliğine sahip molekül olarak ateşli hastaların idrarlarından ve IgG ile uyarılmış monosit hücre kültüründen izole edilen molekül olarak tespit edilmiştir. Elde edilen molekülün IL-1R bağlanmada IL-1 ile eşit eğilimde olduğu ama IL-1 gibi aktiviteye sahip olmadığı, IL-1 aktivitesini inhibe ettiği için IL-1 Ra adı verilmiştir (64). Tespit edilen IL-1Ra ile IL-1  $\beta$  arasında % 26, IL-1  $\alpha$  ile IL-1Ra arasında % 19 amino asit homolojisi bulunur. IL-1Ra 25 amino asitten oluşan lider diziye sahip 177 amino asitten oluşan polipeptit olarak sentez edilir

ve lider dizinin kesilmesi ile 152 amino asitten oluşan hücre dışına salınabilen ve IL-1'nin biyolojik aktivitesini durduran molekül olan salınabilen interlökin-1 Reseptör Antagonist (sIL-1Ra) olarak hücre dışına salınır (65). IL-1RN üzerinden sentez edilen sIL-1Ra'dan başka hücre dışına salınmayan hücre içinde konumlanan intraselüler interlökin-1 Reseptör Antagonist (icIL-1Ra) de sentez edilir. icIL-1Ra lider peptide sahip olmayan 18 kDa moleküler ağırlığa sahip 159 amino asitten oluşan bir sitokindir. Bu sitokin glikolize edilmemesinden dolayı hücre içinde konumlanır. sIL-1Ra nötrofil, monosit hücrelerinden salınırken icIL-1Ra keratinosit, vajinal ve yumurtalık epitel hücreleri, retinal pigment, nazal ve bronsit EH'lerinde sentez edilirler (66). Monositler hem IL-1  $\beta$  hem de IL-1Ra sentez edebilen tek vücut hücreleri olup Lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılınca hem IL-1 hem de IL-1Ra'ın üretimi IgG ile uyarılınca sadece IL-1Ra'ın üretimine neden olurlar (67). İnsan karaciğer hücreleri nötrofil ve monosit hücreleri gibi sIL-1Ra sentez ederler ama icIL-1Ra sentez etmezler (68). sIL-1Ra travma, enfeksiyon, yangı vakalarında konak savunmasında iç dengeyi korumak amacı ile hepatositlerden salınan CRP, Fibrinojen,  $\alpha$ 1- antitripsin, antikimotripsin gibi AFP'dir (69). sIL-1Ra akciğer, karaciğer, dalak, timus, kakum gibi dokularda yüksek seviyede deri, karaciğer, kalp, beyinde düşük seviyede sentez edilirken icIL-1Ra sadece timus, kakum, deri, karaciğerde sentez edilir (70). Monosit ve makrofajlar IL-1Ra sentezi için esas kaynak olan hücreler olup çeşitli sitokin, polisakkarit, protein tabiatlı moleküller ile GF' in uyarması ile sentez edilirler. IL-1Ra 17 kDa moleküler ağırlığa sahip sIL-1Ra, 18 kDa moleküler ağırlığa sahip icIL-1RaI ve 16 kDa moleküler ağırlığa sahip icIL-1RaII olarak üç çeşittir (71). Fazla beyaz adipoz dokusuna sahip olan obez kişilerin serumlarında yüksek seviyede sIL-1Ra varlığı beyaz adipoz dokuların yüksek miktarda sIL-1Ra sentez etmesine bağlıdır (72).

## 2.5. Tümör nekroz faktör (TNF)

Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu ad verilmiştir. Kaşektin olarak da bilinir. TNF, TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  olarak ikiye ayrılır. TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  arasında yaklaşık % 30 oranında benzerlik vardır. 6. kromozom üzerinde yer alan 2 ayrı gen tarafından yapılır. Aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanmak için yarışır. TNF- $\alpha$ 'nın molekül ağırlığı 17 kDa'dır. TNF- $\alpha$  başlıca aktif makrofajlar tarafından yapılır. TNF'nin iki ayrı gen tarafından kodlanan 2 ayrı reseptörü vardır. Tip II reseptör başlıca miyeloid hücrelerde bulunurken Tip I pek çok hücrede mevcuttur.(47) TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik fonksiyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldır. Lökositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin

etki yapar. TNF- $\alpha$ , damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açar. Adezyon molekülleri endotelin önce nötrofiller daha sonra da mononükleer lökositler için yapışkan olmasını sağlar. Böylece inflamatuvar reaksiyondan sorumlu hücreler infeksiyon sahasına toplanır. TNF- $\alpha$ , nötrofil, eozinofil ve mononükleer fagositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder, mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin inflamatuvar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve kemokin gibi sitokinlerin üretimini uyarır.<sup>(47)</sup> TNF- $\alpha$ 'nın genel sistemik etkileri :

1-TNF- $\alpha$ , endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşturur. Bu ateşin nedeni, hipotalamik hücrelerin aşırı prostoglandin sentezlemesidir.

2-TNF- $\alpha$ , mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6, hepatositlerin ise akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu zaman plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan bazılarının konsantrasyonu artarken (C-reaktif protein, serum amiloid-A, alfa-2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman komponent-3 gibi) bazılarınınki düşer (albumin, transferrin gibi).

3-TNF- $\alpha$ , damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.

4-TNF- $\alpha$ , uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir. TNF- $\alpha$ , osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu, kondrositlerin kartilaj turnover'ını, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Aşırı miktarda TNF- $\alpha$  salınımı dolaşım yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile ölüme sebep olabilir.<sup>(47)</sup>

## **2.6. Vulvar Vestibulit ve Sitokinlerin İlişkisi**

Vulvar vestibülit sendromu disparoni ve ya tampon yerleştirme sırasında vulvar vestibülde bir ya da birden fazla odakla ilişkili ağrı oluşmasıyla karakterize bir durumdur. Herpes candida ve phemphigus dışlanmalıdır. Peckham ve arkadaşları (73) fokal vulvit olarak tanımladıkları 67 kadından oluşan bir grupta vulvar vestibülit çalışması yapmışlardır. Vestibüler inflamasyonun çıplak gözle nadiren görülmesinden dolayı yazarlar tanı için klinikte vestibüler hipersensitivitenin ve allodininin gösterilmesini esas almışlar. Dokunmayla oluşan hassasiyet karakteristik olarak fokal , vulva ve vaginanın hassasiyeti

olmayan bölgelerinden milimetrik olarak ayrılmıştır. Hastaların %80'inden fazlasında ağrı merkezi vestibül mukozasının saat 3 ve 9 arası lokalizasyonunda ,keratinizasyon çizgisiyle (Hart çizgisi) ve hymen halkasıyla sınırlandırılmış bölgesinde bulunur. Kalan 20% sinde de belirtilen alanlar arasında hassasiyet bulunur fakat hassasiyet üretral orifise doğru uzanır. Vulvar vestibülün esas prevelansı ve etiyolojisi bilinmemektedir. Multifaktorial olarak tanımlanmıştır. Ağrının olası nedenleri seksüel travma, psikiyatrik hastalık, HPV enfeksiyonu , postherpetik nevralji ,üriner metabolitler , hormonal eksiklik, major vestibüler bezlerin tıkanıklığı , minör vestibüler bezlerin inflamasyonu ve nörojenik ağrıdır.(74-81) Cilt ve mukoza seviyesinde inflamatuvar cevabın regülasyonu inflamatuvar hücreler ,sitokinler,ve nörokinler arasındaki ilişki ile olur ve vulvar vestibülün belirteçlerindendirler. İki sitokin TNF ve IL-1 nörojenik inflamasyon gelişmesinde rol oynayan histamin ,bradikinin ve substance P ile ilişkiye geçerek akut ve kronik inflamatuvar durumları tetiklerler.IL-1'in iki alttipi alfa ve beta fibroblastlar keratinositler , hepatomlar, endotel hücreleri, astroglial hücreler, sinovial hücreler ve B lenfositler tarafından üretilirler(82). İnterlökin 1 alfa inflamatuvar hücre membranına bağlı bulunur IL-1 beta ise ekstraselüler ortamda bulunur.Daha önceki araştırmalarda IL-1 beta' nın lokal injeksiyonu ile kutanöz hiperalejinin uyarılması gösterilmiştir. Bu da periferik sinir C fiberlarından substance P salınımı ile ilişkilidir(83). Primer olarak makrofajlar tarafından üretilen TNF-alfa da inflamatuvar proseste yer alır ve IL-1 beta'nın etkilerini sinerjize eder.Tümör nekroz faktör alfa IL-1 beta'nın ek üretimi için bir pozitif feedback yolağı sağlar ve diğer sitokinlerin salınımını da uyarır. TNF-alfa tarafından ayarlanan inflamatuvar kaskad uzamış periodlardan oluşabilir ,genellikle invazyon ,doku hasarı veya enfeksiyon gibi bir olayla başlatılır.TNF-alfa'ya verilen cevap doku seviyelerine maruziyet süresine ve IL-1 beta gibi sinerjistik sitokinlerin varlığına bağlı olarak değişir(84).

Sitokin-nörokin-kronik ağrı yolağı myelinsiz nociceptörleri içerir, C fiberleri. IL 1 – beta, TNF, K, serotonin, bradikinin, histamin , Pg ve substance P gibi kimyasal aracılar C fiberlerini sensitize ederler. A-fiberleri ve C fiberleri, normalde mekanik stimulusa cevap verirlerken bradikinin, Pg veya histaminin sinir liflerine injeksiyonu ile duyarlı afferentlere dönüşürler (85). Bir diğer çalışmada ise periferik IL-1 beta injeksiyonu ile termal ve mekanik uyarıya karşı kutanöz hiperaleji ve nöral cevap indüksiyonu sağlanmıştır(83). Bir transüretral katater ile oluşturulan mekanik irritasyon nörojenik bir inflamatuvar yanıt oluşturabilir. Bu yanıt vasoaktif nöropeptitler , substance P ve kalsitonin benzeri peptidin lokal salınımı ile oluşur ve hepsi afferent C lifleri ile sağlanır(86). Başka bir çalışmada (87) alt üriner sistemde intersistiyel sistiti olan hastaların mesane mukozasında normal bireylerle

karşılaştırıldığında dikkat çekici derecede daha fazla sayıda substance P pozitif sinir lifleri gözlenmiştir .Daha önceki çalışmalarda (88) gösterilmiştir ki ürogenital sinüs originli dokular eksternal vulva cildinde bulunan afferent sinirlerin tersine serbest sinir uçlarıyla innerve olmaktadırlar. Son zamanlarda vulvar vestibül üzerine yapılan kombine immunositokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalar (81) substance P içeren nöral liflerin serotonin ve chromogranin içeren nöroendokrin hücrelerle yakın ilişkili olduklarını göstermiştir. Henüz sitokin-nörokin-Clifleri bağlantısının vulvar vestibülde olduğu gibi kronik ağrının kesin mekanizması olduğunu söylemek için erken.

Vulvar vestibülün kronik inflamasyon durumunda inflamatuvar sitokinlerin belirgin yükselişi beklenen bir bulgudur. Bir çok beklenen (öngörülen) bulgunun daha fazla tartışma gerektirdiği de bir gerçektir. Vestibülde tespit edilen iyi lokalize hiperaljeziye rağmen eksternal vulvadaki TNF- $\alpha$  düzeylerinin daha yüksek olması bir paradokstur.Vestibüldeki daha düşük IL-1beta ve TNF-alfa konsantrasyonları sitokinlerin hiperaljezi için pek de son ortak yol olmadıklarını göstermektedir. Buna karşın sitokinler travma veya inflamasyona cevap olarak bölgesel artış gösterebilirler ve substance P gibi nörokinlerin salınımına sekonder olarak vulvar vestibülün tek nöral oluşumu gibi davranabilirler(81).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Etik kurulu onayı alındıktan sonra Şubat 2011-Nisan 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında vulvar vestibulit ön tanısı ile vestibulektomi yapılan 15 olgu bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunu ise kliniğimiz Jinekoloji servisinde, reproduktif dönemde arka plasti operasyonu yapılan 13 olgu oluşturmaktadır.

Hastalar arasında reproduktif çağda, seksüel aktif, akıl sağlığı yerinde, psikiyatrik ve onkolojik herhangi bir tedavi görmeyen, adet görmekte olan olguların çalışmaya alınması amaçlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ek jinekolojik ve endokrinolojik patoloji saptanmadı.

Vulvar vestibulit tanısı, disparoni, vulvodini nedeniyle başvuran hastaların jinekolojik muayenesinde, vestibüle dokunma ile ya da vaginal giriş ile oluşan şiddetli ağrı, vulvar vestibüle uygulanan basınç ile oluşan hassasiyet ve vestibüler eritem ile kendini gösteren fiziksel bulguların oluşturduğu tanı kriterleri ile konuldu.

#### 3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem

Seçilen parafin bloklardan kaplı lamlara 3-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler bir gece etüvde 56 derecede bekletilerek kesitlerin kuruması ve yapışması sağlandı. Deparafinizasyon işleminin ilk basamağı olarak lamalar 30 dk boyunca ksilende bekletildi. Kesitler 5 dk asetonu takiben 15 dk %96 lık alkolde bekletilip, ardından distile suya kadar getirtildi.

Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için IL-1 $\beta$  antibody, IL-1 Reseptör2 antibody veTNF- $\alpha$  antibodyçalışılacak lamalar üzerine %3 lük metanollü hidrojen peroksit damlatıldı ve 10 dk bekletildi.

IL-1 $\beta$  antibody, IL-1 Reseptör2 antibody veTNF- $\alpha$  antibody çalışılacak lamalar pH 8.0 EDTA(Etilen daimin tetraasetik asit)(Bio Optica Corp, EDTA disodium salt( $\times 10$ ), Milano, İTALYA. Cat No:15-M820, 1/10 oranında) solusyonu içinde 4 kere 5'er dk süreyle mikrodalga fırında ısıtıldı. Daha sonra 20 dk oda sıcaklığında tutuldu.

Antijen retrieval işlemi bittikten sonra EDTA buffer içinde bulunan kesitler distile suya alındı. Dokuların etrafı hidrofobik kalem ile çizilerek kesitler PBS(Phosphate buffered saline, pH 7.4) ile dolu şaleler içine alınarak yıkandı.

IL-1 $\beta$  antibody, IL-1 Reseptör2 antibody veTNF- $\alpha$  antibody çalışılacak kesitlere ise dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için bu aşamadan sonra %3 lük hidrojen peroksit damlatılıp 20 dk bekletildi.

Kesitler tekrar PBS ile yıkanıp, ardından non-spesifik bağlanmaları engellemeye yönelik 15 dk blokaj(Biocare, Backrround Sniper, 25 ml, Pike Lane Concord CA, Ref: B5966H, Lot: 01A11)uygulandı.

PBS ile yıkanan kesitlere primer antikor damlatılır. Primer antikorlar ile ilgili ayrıntılar Tablo 17 de yer almaktadır.

IL-1 $\beta$  antibody ve IL-1 Reseptör2 antibody damlatılan kesitler ise +4 derecede buzdolabında bir gece inkübe edilir. Gece inkübasyonunda bırakılan kesitler ertesi sabah 20 dk boyunca oda ısısında bekletilir. TNF- $\alpha$  antibody damlatılan kesitler ise oda sıcaklığında 120 dk bekletilir.

Bu işlemden sonra kesitler PBS dolu şalelere alınarak 5 dk boyunca yıkandı. Kesitler üzerine sekonder antikorlar (20 dk, Biocare MACH 4 Mouse Probe, Ref: 4P534H, Lot:030411 25 ml Pike Lane Concord CA)uygulandı.

Kesitler tekrar 5 dk boyunca PBS ile yıkanıp, işaret(label) olarak 20 dk streptavidin-HRP çözeltisinde(Biocare, MACH4, HRP Polymer, Ref:MRH534H, Lot: 030411 25 ml. Pike Lane Concord CA)bekletildi.

PBS ile yıkanan kesitler üzerine immün reaksiyonu gözlemlemek için AEC kromojen sistemi(Scy Tek, AEC Chromogen/AEC chromogen Ref: ACD030, Lot: 15925, Substrat Ref: ACE1255, Lot.19208) kullanıldı. 20 mikrolitre AEC kromojen 1 ml. AEC substrat ile karşılaştırıldıktan sonra kesitlere uygulanıp, 15 dk inkübe edildi.

Daha sonra kesitler distile suda yıkanıp, zıt boya olarak 5 dk boyunca Mayer hematoksilin ile boyandı. Suda eriyebilen kapatma maddesi damlatılarak kesitler kapatıldı(ScyTek, Logan, UTAH,USA, Aqueuos-Mount(Low viscosity), 30 ml., Ref:AML030, Lot: 17774)

Tüm işlemler oda sıcaklığında yapıldı. Pozitif kontrol olarak IL-1 $\beta$  antibody, IL-1 Reseptör2 antibody veTNF- $\alpha$  antibody için tüberküloz lenfadenitli dokular kullanıldı. Negatif kontrol olarak her bir blok için hazırlanan kesitlere yukarıda tanımlanan yöntemler uygulandı. Yalnızca primer antikor yerine non-immün mouse serumu kullanıldı.

**Tablo 1:** Kullanılan antikorların özelliği

| <b>ANTİKOR VE KLONU</b>                               | <b>ÜRETİCİ</b>                               | <b>SULANDIRMA ORANI</b> | <b>İNKÜBASYON SÜRESİ VE SICAKLIĞI</b> |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| <b>IL-1<math>\beta</math> antibody<br/>GTX22105</b>   | <b>Genetex, San Antonio, USA, Lot: 23547</b> | <b>1/200</b>            | <b>Gece inkübasyonu, +4 derece</b>    |
| <b>IL-1 Reseptör2 antibody<br/>GTX108702</b>          | <b>Genetex, San Antonio, USA, Lot:40016</b>  | <b>1/200</b>            | <b>Gece inkübasyonu, +4 derece</b>    |
| <b>TNF-<math>\alpha</math> antibody<br/>GTX116059</b> | <b>Genetex, San Antonio, USA, Lot:40163</b>  | <b>1/400</b>            | <b>120 dk Oda sıcaklığı</b>           |

### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde SSPS(Statistical Package for the Social Sciences) Windows programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların(Ortalama, standart sapma) yanısıra verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare, Student's T-test testleri kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma Şubat 2011-Nisan 2011 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum servisinde 15 vulvar vestibulit grubu ve 13 kontrol grubu olgusu olmak üzere toplam 28 olgu üzerinde yapılmıştır.

##### 4.1.TNF- $\alpha$ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Tablo 2:** TNF- $\alpha$  değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

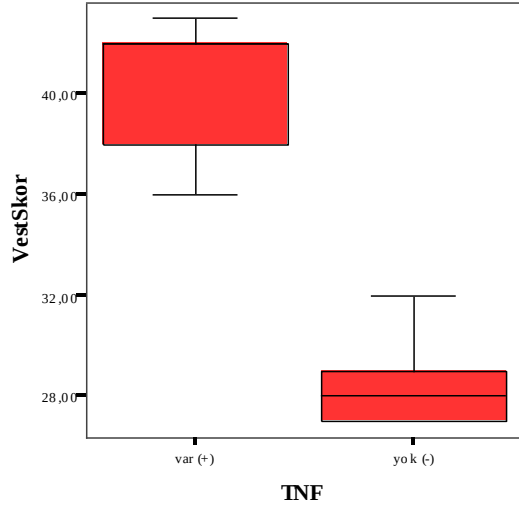
**Crosstab**

|       |               |               | TNF     |         | Total   |
|-------|---------------|---------------|---------|---------|---------|
|       |               |               | var (+) | yok (-) | var (+) |
| grup  | VVS           | Count         | 6       | 9       | 15      |
|       |               | % within grup | 40,0%   | 60,0%   | 100,0%  |
|       |               | % within TNF  | 85,7%   | 42,9%   | 53,6%   |
|       | kontrol       | Count         | 1       | 12      | 13      |
|       |               | % within grup | 7,7%    | 92,3%   | 100,0%  |
|       |               | % within TNF  | 14,3%   | 57,1%   | 46,4%   |
| Total | Count         |               | 7       | 21      | 28      |
|       | % within grup |               | 25,0%   | 75,0%   | 100,0%  |
|       | % within TNF  |               | 100,0%  | 100,0%  | 100,0%  |

**Tablo 3:** TNF- $\alpha$  değerinin Vestskora göre değerlendirilmesi

**Group Statistics**

| TNF      |         | N | Mean    | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|----------|---------|---|---------|----------------|-----------------|
| VestSkor | var (+) | 6 | 40,5000 | 2,81069        | 1,14746         |
|          | yok (-) | 9 | 28,5556 | 1,66667        | ,55556          |



**Şekil 5:** TNF- $\alpha$  ve vestskor değerlerinin karşılaştırılması

Grupların TNF- $\alpha$  değerlendirilmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p:0.49); Vulvar vestibulit grubunda TNF- $\alpha$  (+) oranı %40,0 iken kontrol grubunda %7,7 saptandı. TNF- $\alpha$  (+) olan grubun %85,7 ini vulvar vestibulit grubu oluşturmaktadır.

Vestskor ile değerlendirildiğinde, TNF- $\alpha$  (+) 6 vakanın Vestskor değeri 40,5 +/- 2,81069, TNF(-) 9 vakanın Vestskor değeri ise 28,5 +/- 1,66 saptandı. Vestskor değerleri göz önüne alındığında Vestskor değerleri yüksek vakalarda TNF- $\alpha$  nın istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı.

#### 4.2. IL-1 DEĞERLENDİRİLMESİ

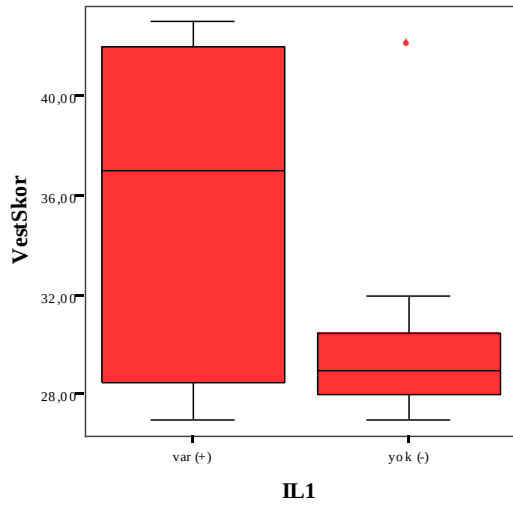
**Tablo 4:** IL-1 değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

##### Crosstab

|       |               |               | IL1     |         | Total   |
|-------|---------------|---------------|---------|---------|---------|
|       |               |               | var (+) | yok (-) | var (+) |
| grup  | VVS           | Count         | 8       | 7       | 15      |
|       |               | % within grup | 53,3%   | 46,7%   | 100,0%  |
|       |               | % within IL1  | 42,1%   | 77,8%   | 53,6%   |
|       | kontrol       | Count         | 11      | 2       | 13      |
|       |               | % within grup | 84,6%   | 15,4%   | 100,0%  |
|       |               | % within IL1  | 57,9%   | 22,2%   | 46,4%   |
| Total | Count         |               | 19      | 9       | 28      |
|       | % within grup |               | 67,9%   | 32,1%   | 100,0%  |
|       | % within IL1  |               | 100,0%  | 100,0%  | 100,0%  |

**Tablo 5:** IL-1 değerinin Vestskora göre değerlendirilmesi**Group Statistics**

| IL1      |         | N | Mean    | Std. Deviation | Std. Error<br>Mean |
|----------|---------|---|---------|----------------|--------------------|
| VestSkor | var (+) | 8 | 35,6250 | 6,78101        | 2,39745            |
|          | yok (-) | 7 | 30,7143 | 5,21901        | 1,97260            |

**Şekil 6:** IL-1 ve vestskor değerlerinin karşılaştırılması

Grupların IL-1 değerlendirilmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.77); Vulvar vestibulit grubunda IL-1 (+) oranı %53,3 iken kontrol grubunda %84,6 saptandı. IL-1 (+) olan grubun %42,1 ini vulvar vestibulit grubu oluşturmakta.

Vestskor ile değerlendirildiğinde, IL-1 (+) 8 vakanın Vestskor değeri 35,6250 +/- 6,781, IL-1 (-) 7 vakanın Vestskor değeri ise 30,714 +/- 5,219 saptandı. Vestskor değerleri göz önüne alındığında Vestskor değerleri yüksek vakalarda IL-1 in istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı. (p:0,144)

### 4.3. IL-1 $\beta$ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Tablo 6:** IL-1 $\beta$  değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

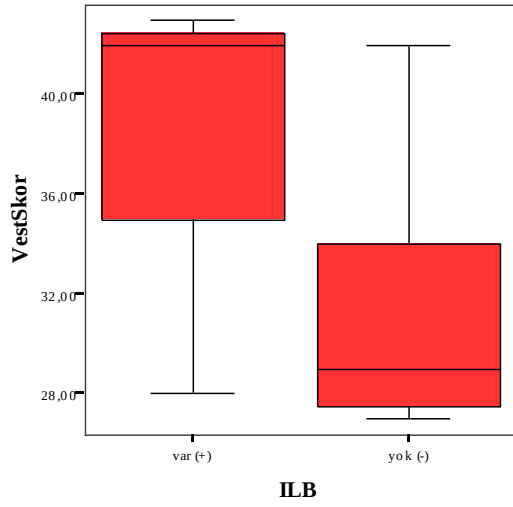
**Crosstab**

|       |               |               | ILB     |         | Total   |
|-------|---------------|---------------|---------|---------|---------|
|       |               |               | var (+) | yok (-) | var (+) |
| grup  | VVS           | Count         | 6       | 9       | 15      |
|       |               | % within grup | 40,0%   | 60,0%   | 100,0%  |
|       |               | % within ILB  | 40,0%   | 69,2%   | 53,6%   |
|       | kontrol       | Count         | 9       | 4       | 13      |
|       |               | % within grup | 69,2%   | 30,8%   | 100,0%  |
|       |               | % within ILB  | 60,0%   | 30,8%   | 46,4%   |
| Total | Count         |               | 15      | 13      | 28      |
|       | % within grup |               | 53,6%   | 46,4%   | 100,0%  |
|       | % within ILB  |               | 100,0%  | 100,0%  | 100,0%  |

**Tablo 7:** IL-1 $\beta$  değerinin Vestskora göre değerlendirilmesi

**Group Statistics**

| ILB      |         | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error<br>Mean |
|----------|---------|----|---------|----------------|--------------------|
| VestSkor | var (+) | 4  | 38,7500 | 7,18215        | 3,59108            |
|          | yok (-) | 11 | 31,3636 | 5,10437        | 1,53902            |



**Şekil 7:** IL-1 $\beta$  ve vestskor değerlerinin karşılaştırılması

Grupların IL-1 $\beta$  değerlendirilmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.122); Vulvar vestibulit grubunda IL-1 $\beta$  (+) oranı %40,0 iken kontrol grubunda %69,2 saptandı. IL-1 $\beta$  (+) olan grubun %40,0 ını vulvar vestibulit grubu oluşturmakta.

Vestskor ile değerlendirildiğinde, IL-1 $\beta$  (+) 4 vakanın Vestskor değeri 38,75 +/- 7,182, IL-1 $\beta$  (-) 11 vakanın Vestskor değeri ise 31,363 +/- 5,104 saptandı. Vestskor değerleri göz önüne alındığında Vestskor değerleri yüksek vakalarda IL-1 $\beta$  nin istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı.(p:0.043)

## 5. TARTIŞMA

Vulvar vestibülit sendromu premenopozal kadınlarda dispareni nin en sık görülen şekli ve vulvodininin majör subtiplerinden biridir. Vulvar vestibülit vestibüle dokunma ile veya vaginal giriş ile şiddetli ağrı oluşması ile karakterize kronik sürekli bir sendromdur.

Yaklaşık yüzyıl önce Thomas dispareni nin primer sebebi olarak ‘vulvanın hiperestezisi’ ni tanımladı (1) Vulvar vestibülit sendromunun etiyo lojisini açıklamak için çok sayıda faktör ortaya atılmıştır. Çoğu , kontrollü çalışmalardan ziyade klinik vaka yayınlarından türemiştir. Kandidiazis, HPV, İyatrojenik faktörler , immün fonksiyon, hormonal faktörler, üretral sorunlar, sempatik distrofi, vaginismus, Kalsiyum oksalat, psikolojik faktörler etyolojide rol oynayan faktörlerdir.

Skene aynı yıl (1889) ‘Kadın Hastalıkları Üzerine Tezler’ kitabında benzer bir tanım kullandı. Kellogg vagen ağzı civarındaki hassas noktaların dispareni nin sebebi olduğunu ileri sürdü. Dickinson disparenik kadın hastalarının %73 ‘ünün hastalıklarının sebebinin fiziksel olduğunu çoğunun üretral çıkış, forchette ve himeni içeren bölgede ağrı hissettiğini bildirmiştir. Benzer bir bildirim himenin tamamen yırtılmaması sonucu kronik bir inflamasyon oluştuğunu gözlemleyen O’Donnell tarafından yapılmıştır (10). Peliss ve Hewitt ‘plaklı eritematöz vulvit’ adıyla 30 vaka sunmuştur. Aynı zamanda Woodruff ve Parmley minör vestibüler bezlerin enfeksiyonu adıyla 15 vaka sunmuşlardır (11). Bütün bu hastalar vestibül etrafı ve himenin yapışma yeri ile ilgili semptomlarla ,dispareni şikayeti ile başvurmuşlardır. Friderich aynı yıl benzer semptomlarla olan durumu vestibüler adenit olarak tanımladı (12). Bütün bu araştırmacıların aynı hastalığı tanımladıklarını tespit etmek imkansız olsa da yaptıkları çeşitli tanımlamaların büyük bir benzerlik içerdiği göz ardı edilemez. Bu sendrom fokal vulvit (14), yanan vulva sendromu (13) ,vulvanın fokal vestibüliti (15) gibi isimlerle de anılsa günümüzde Friderich’in terminolojisinde görüş birliğine varılmıştır ve Vulvar vestibülit Sendromu(VVS) terimi kullanılmaktadır (17).

VVS’nin tanısı klinik gözleme dayanmaktadır. Friderich’in tanı kriterleri a)vestibüle dokunma ile ya da vaginal giriş ile oluşan şiddetli ağrı, b)vulvar vestibüle uygulanan basınç ile oluşan hassasiyet ve c) vestibüler eritem ile kendini gösteren fiziksel bulgular (12). Çoğu araştırmacı daha iyi bir tanımlama yöntemi olmadığı için bu kriterleri kullanmaktadır.

Cilt ve mukoza seviyesinde inflamatuvar cevabın regülasyonu inflamatuvar hücreler, sitokinler,ve nörokinler arasındaki ilişki ile olur ve vulvar vestibülitin belirteçlerindendirler.

İki sitokin TNF ve IL-1 nörojenik inflamasyon gelişmesinde rol oynayan histamin ,bradikinin ve substance P ile ilişkiye geçerek akut ve kronik inflamatuvar durumları tetiklerler.IL-1'in iki alttipi alfa ve beta fibroblastlar keratinositler , hepatomlar, endotel hücreleri, astroglial hücreler, sinovial hücreler ve B lenfositler tarafından üretilirler(82). İnterlökin 1 alfa inflamatuvar hücre membranına bağlı bulunur IL-1 beta ise ekstraselüler ortamda bulunur.Daha önceki araştırmalarda IL-1 beta' nın lokal injeksiyonu ile kutanöz hiperaljezinin uyarılması gösterilmiştir. Bu da periferik sinir C fiberlarından substance P salınımı ile ilişkilidir(83). Primer olarak makrofajlar tarafından üretilen TNF-alfa da inflamatuvar proseste yer alır ve IL-betanin etkilerini sinerjize eder.Tümör nekroz faktör alfa IL-1 beta'nın ek üretimi için bir pozitif feedback yolağı sağlar ve diğer sitokinlerin salınımını da uyarır. TNF-alfa tarafından ayarlanan inflamatuvar kaskad uzamış periodlardan oluşabilir ,genellikle invazyon ,doku hasarı veya infeksiyon gibi bir olayla başlatılır.TNF-alfa'ya verilen cevap doku seviyelerine maruziyet süresine ve IL-1 beta gibi sinerjistik sitokinlerin varlığına bağlı olarak değişir(84).

Bizim çalışmamızda, TNF- $\alpha$  (+) oran ı vulvar vestibulit olgularında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. IL-1 ve IL-1 $\beta$  (+) oranlarında ise anlamlı farklılık bulunamamıştır. Vestskor değerlerine bakıldığında ise vestskor değerleri yüksek olan vakaların TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$  nın her üçünde (+) oranları anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızdaki hasta ve kontrol vaka sayılarının kısıtlıdır ve immünohistokimyasal olarak subjektif değerlendirilmiştir. Bu nedenle IL-1 ve IL-1 $\beta$  ile ilgili veriler gerçeği yansıtmamaktadır. Vestibulektomi yapılan sadece 15 hastanın vestskor ortalamaları, istatistiksel karşılaştırmaların anlamlı olması için yeterli değildi.

Bu çalışma, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$  düzeylerinin vulvar vestibulit tanısında kullanıma girmesi için daha büyük hasta ve kontrol gruplarını içeren daha fazla sayıda araştırmanın yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## 6. SONUÇ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji servisinde yatan toplam 28 vaka çalışma grubu kapsamına alındı.

1. Araştırmaya dahil edilen 28 olgunun 15'i (%54) vulvar vestibulitli hasta, 13'ü (%46) kontrol grubunu oluşturmaktaydı.

2. Grubun ortalama yaşı hasta grubunda 34,4, kontrol grubunda 42,3. Her iki grupta reproduktif çağıdaki kadınlardan seçildi.

3. Vulvar vestibulitli hastaların Vestskor değerlerine bakıldı. Ortalama Vestskor değerleri 34,2 saptandı.

4. TNF- $\alpha$  değerlerine bakıldığında TNF- $\alpha$  (+) oranı vulvar vestibulit olgularında anlamlı oranda yüksek saptandı. Vestskor değerleri göz önüne alındığında, Vestskor değerleri yüksek vakalarda TNF- $\alpha$  nın istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı.

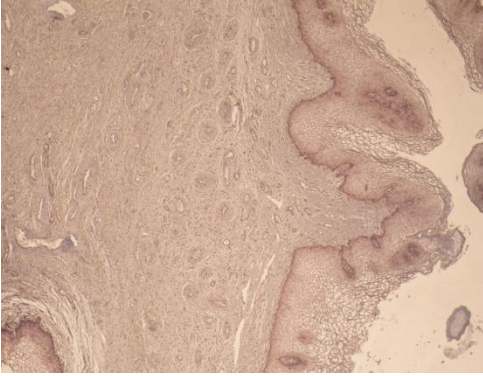
5. IL-1 değerlerine bakıldığında IL-1 (+) oranı vulvar vestibulitli olgularda istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Ancak, . Vestskor değerleri göz önüne alındığında, Vestskor değerleri yüksek vakalarda IL-1 in istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı.

6.IL-1 $\beta$  değerlerine bakıldığında IL-1 $\beta$  (+) oranı vulvar vestibulitli olgularda istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Ancak Vestskor değerleri göz önüne alındığında, Vestskor değerleri yüksek vakalarda IL-1 $\beta$  nın istatistiksel olarak anlamlı oranda (+) olduğu saptandı.

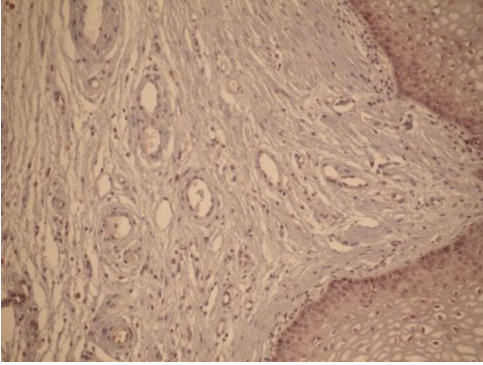
7. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol vaka sayılarının kısıtlıdır ve immünohistokimyasal olarak subjektif değerlendirilmiştir. Bu nedenle IL-1 ve IL-1 $\beta$  ile ilgili veriler gerçeği yansıtmamaktadır.

Sonuç olarak, VVS tanısında, klinik gözlemlerin yanında TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-1 $\beta$  nın vestibül dokularında bakılmasının faydası olabilmektedir. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-1 $\beta$  nın VVS hastalarında belirteç olarak kullanılabilmesi için, daha fazla sayıda hasta ve kontrol gruplarını içeren ve daha objektif değerlendirme parametrelerinin sağlanabileceği, daha fazla sayıda araştırma ve yayına gerek duyulduğunu düşünmekteyiz.

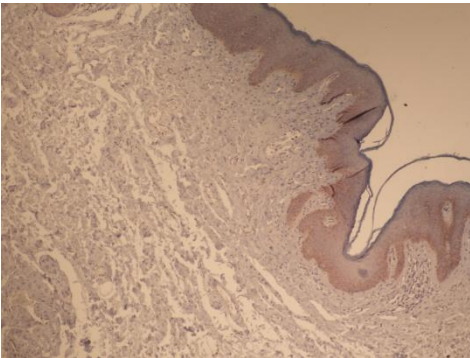
## 7. RESİMLER



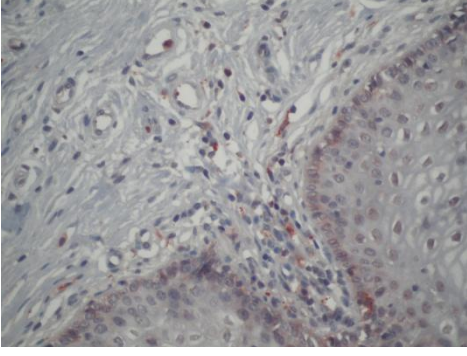
**Resim 1:** IL-1 $\beta$  antibodynin (-) boyanması. (x40)



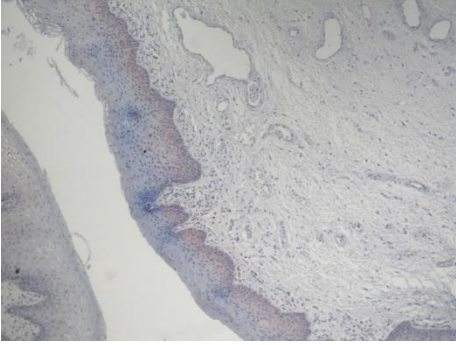
**Resim 2:** IL-1 $\beta$  antibodynin (-) boyanması. (x200)



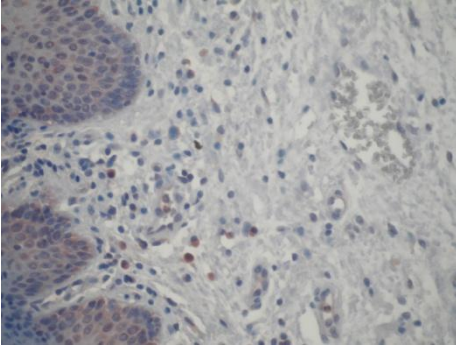
**Resim 3:** IL-1 reseptör antibodynin (-) boyanması. (x100)



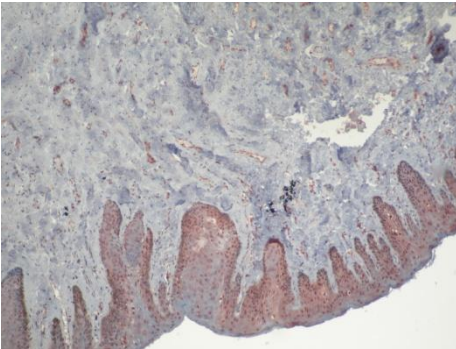
**Resim 4:** IL-1 reseptör antibodynin (-) boyanması. (x400)



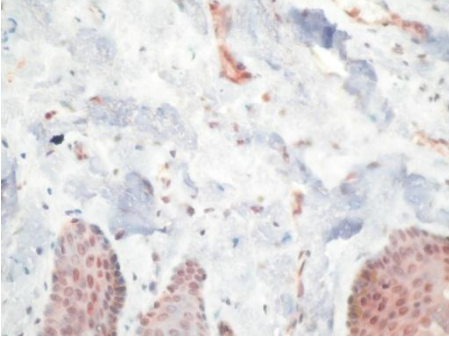
**Resim 5:** TNF- $\alpha$  antibodynin (-) boyanması. (x100)



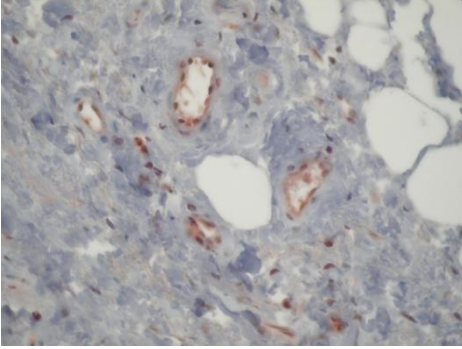
**Resim 6:** TNF- $\alpha$  antibodynin (-) boyanması. (x400)



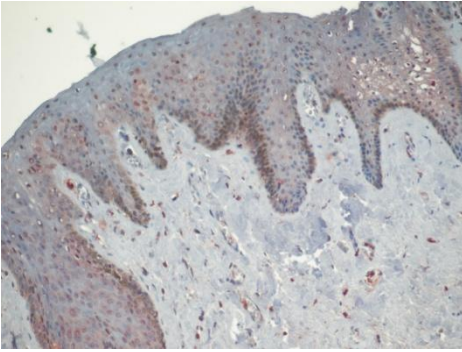
**Resim 7:** IL-1 $\beta$  antibodynin (+) boyanması. (x100)



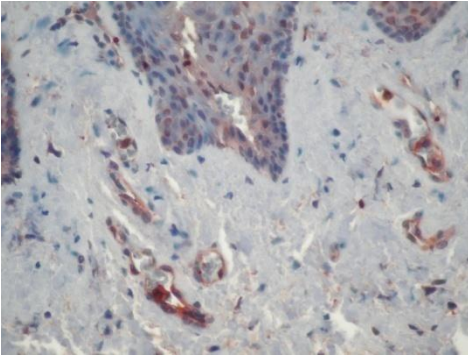
**Resim 8:** IL-1 $\beta$  antibodynin (+) boyanması. (x400)



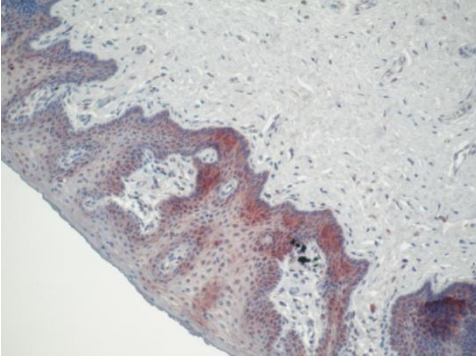
**Resim 9:** IL-1 $\beta$  antibodynin (+) boyanması. (x400)



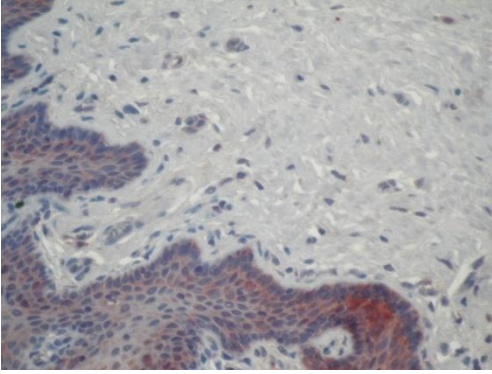
**Resim 10:** IL-1 reseptör antibodynin (+) boyanması. (x200)



**Resim 11:** IL-1 reseptör antibodynin (+) boyanması. (x400)



**Resim 12:.** TNF- $\alpha$  antibodynin (+) boyanması. (x200)



**Resim 13:** TNF- $\alpha$  antibodynin (+) boyanması. (x400)

## 8. KAYNAKLAR

- 1- Bergeron, Sophie BSC, Binik, Yitzchak MPhD, Khalifé Samir MD, Pagidas Kelly MD. Vulvar Vestibulitis Syndrome .October 29, 1996. Canada.
- 2-J eremias j,Ledger WJ,Witkin SS. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis. Am j Obstet Gynecol.2000 Feb;182(2):283-5.
- 3- Glazer HI,Radke G, Swancionis C, Hertz R,Young AW . Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromagnetic biofeedback of pelvic floor musculature. J Reprod Med 1991;46:283-90.
- 4- Foster DC,Hesday JD. Elevated tissue levels of IL-1  $\beta$  and TNF- $\alpha$  in vuvar vestibulitis. Obstet Gynecol 1997 ;89:291-6.
- 5- Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. Arch Gynecol Obstet 2006;273:195-202.
- 6- Foster CD. Vulvar disease. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2002;100(1):145-63.
- 7- Ridley CM, Classification of Cutaneous Vulvar Disorders- International Society for the Study of Vulvovaginal disease (ISSDV). Ed:Black M, McKay M, Braude PR, Jones SAV, Margesson LJ. Obstetric and Gynecologic Dermatology. 2nd edition. London, Mosby 2002.
- 8- MOORE ANATOMY
- 9- LANGE HISTOLOGY
- 10- Davis J, Shapiro L, Baral J. Vulvitis circumscripta plasma cellularis. J Am Assoc Dermatol 1983;8:413-6.
- 11- Woodruff JD, Parmley TH. Infection of the minor vestibular gland. Obstet Gynecol 1983;62:609-12.
- 12- Friedrich EG. The vulvar vestibule. J Reprod Med 1987;28:773-7
- 13- Young, AW. Burning vulvar syndrome: report on the ISSVD task force. J Reprod Med 1984;29:457-8.

- 14- Peckham BM, Maki DG, Patterson JJ, Hafez G-R. Focal vulvitis: a characteristic syndrome and cause of dyspareunia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:855-64.
- 15- Tovell HMM, Young AW. Diseases of the vulva in clinical practice. New York: Elsevier, 1991.
- 16- Bazin S, Bouchard C, Brisson J, Morin C, Meisels A, Fortier M. Vulvar vestibulitis syndrome: an exploratory case-control study. *Obstet Gynecol* 1994;83:47-50.
- 17- McKay M. Vulvodynia: diagnostic patterns. *Dermatol Clin* 1992;10:423-33.
- 18- Schover LS, Youngs DD, Cannata R. Psychosexual aspects of the evaluation and management of vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:630-6.
- 19- Marinoff SC, Turner MLC. Vulvar vestibulitis syndrome: an overview. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1228-33.
- 20- Paavonen J. Diagnosis and treatment of vulvodynia. *Ann Med* 1995;27:175-81.
- 21- Meana M, Binik YM, Khalifé S, Cohen DR. Deconstructing dyspareunia: description, classification and biopsychosocial correlates of a pain disorder [Thesis]. Montréal, Canada: McGill University; 1995.
- 22- McKay M, Frankman O, Horowitz BJ, Lecart C, Micheletti L, Ridley CM, Chanco Turner ML, Woodruff JD. Vulvar vestibulitis and vestibular papillomatus: report of the ISSVD committee on vulvodynia. *J Reprod Med* 1991;36:413-5.
- 23- McKay M. Vulvodynia: diagnostic patterns. *Dermatol Clin* 1992;10:423-33.
- 24- Jones KD, Lehr, ST. Vulvodynia: diagnostic techniques and treatment modalities. *Nurse Pract* 1994;19:34-46.
- 25- Rosen RC, Leiblum SR. Treatment of sexual disorders in the 1990's: an integrated approach. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:877-90.
- 26- Altınok T., Çorbacıoğlu A. Vulvodini. *Türkderm* 2003;214-218.
- 27- Mann MS, Kaufman RH, Brown D, Adam E. Vulvar vestibulitis: significant clinical variables and treatment outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:122-5.

- 28- Wilkinson EJ, Guerrero E, Daniel R, Shah K, Stone IK, Hardt NS, Friedrich EG. Vulvar vestibulitis is rarely associated with human papillomavirus infection types 6,11,16, or 18. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:344-9
- 29- Bergeron C, Moyal-Baracco M, Pelisse M, Lewin P. Vulvar vestibulitis: lack of evidence for a human papillomavirus etiology. *J Reprod Med* 1994;39:936-8.
- 30- Goetsch MF. Vulvar vestibulitis: prevalence and historic features in a general gynecologic practice population. *Am J Obstet Gynecol* 1991;161:1609-17.
- 31- Turner MLC, Marinoff SC. Association of human papillomavirus with vulvodynia and the vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med* 1988;33:533-7.
- 32- Marinoff SC, Turner MLC. Vulvar vestibulitis syndrome. *Dermatol Clin* 1992;10:435-44.
- 33- McCormack WM. Two urogenital sinus syndromes: interstitial cystitis and focal vulvitis. *J Reprod Med* 1990;35:873-6.
- 34- Solomons CC, Melmed MH, Heitler SM. Calcium citrate for vulvar vestibulitis: a case report. *J Reprod Med* 1991;36:879-82.
- 35- Woodruff JD, Friedrich EG. The vestibule. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:134-41
- 36- Reid R, Omoto KH, Prccop SL, Berman NR, Rutledge LH, Dean SM, Pleatman M. Flashlamp-excited dye laser therapy for idiopathic vulvodynia is safe and efficacious. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1684-96.
- 37- Abramov L, Wolman I, David MP. Vaginismus: an important factor in the evaluation and management of vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:194-7.
- 38- Rumsfield JA, West DP. Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *DICP An Pharmacother* 1991;25:381-7.
- 39- Sharp HC. Vulvovaginal conditions mimicking vaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:129-36
- 40- Turner MLC, Marinoff SC. General principles in the diagnosis and treatment of vulvar diseases. *Dermatol Clin* 1992;10:275-81
- 41- McKay M. Vulvodynia versus pruritus vulvae. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:123-33

- 42- Horowitz BJ. Interferon therapy for condylomatous vulvitis. *Obstet Gynecol* 1989;73:446-8.
- 43- McKay M. Dysesthetic ("essential") vulvodynia: treatment with amitriptyline. *J Reprod Med* 1993;38:10-3.
- 44- Lynch PJ. Vulvodynia: a syndrome of unexplained vulvar pain, psychologic disability and sexual dysfunction: the 1985 ISSVD Presidential Address. *J Reprod Med* 1986;31:773-80
- 45- Secor RMC, Fertitta L. Vulvar vestibulitis syndrome. *Nurse Pract Forum* 1992;3:161-8.
- 46- Onat T, Emerk K, Sözmen E. *İnsan Biyokimyası*. 2002;12:557-569.
- 47- Tokgöz G. Sitokinler. *Klinik immünoloji*. 1997;11:85-100.
- 48- Kılıçturgay K. Sitokinler. *İmmünoloji* 2003;10:113-145.
- 49- Atkins, E.: "Pathogenesis of fever", *Physiol.Rev.*, 40 (1960) 580-646.
- 50- Dinarello, C.A.: Goldin, N.P.; Wolff, S.M.: "Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogens", *J.Exp. Med.*, 139 (1974) 1369-1381.
- 51- Dinarello, C.A.: "Biology of interleukin-1" *FASEB. J.* (2) (1988) 108-116.
- 52- Dinarello, C.A.: "Interleukin-1 and Interleukin-1 Antagonism" *Blood* 77 (8) (1991) 1627-1652.
- 53- Dinarello, C.A.: "Interleukin-1", *Cytokine&Growth Factors Reviews*, 8 (4) (1997) 253-265.
- 54- Dripps, D.J.; Verderber, E.; Ray, K.N.; Thompson, R.C.; Eisenberg, S.P.: "Interleukin-1 Receptor Antagonist binds to the type II interleukin-1 receptor on B cells and neutrophils ", *J.Biol. Chem.*, 226 (30) (1991) 20311-20315.
- 55- Granowitz, E.V.; Clark, B.D.; Mancilla, J.; Dinarello, C.A.: "Interleukin-1 Receptor antagonist competitively inhibits the binding of interleukin-1 to the type II interleukin-1 receptor", *J.Biol. Chem.*, 266 (22) (1991)14147-14150.
- 56- Dripps, D.J.; Brandhuber, J.B.; Thompson, R.C.; Eisenberg, S.P.: "Interleukin-1 (IL-1) Receptor Antagonist binds to the 80k-Da IL-1 Receptor but does not initiate IL-1 signal transduction", *J.Biol. Chem.*, 266 (16) (1991) 10331-10336.

- 57- Viger, Guy, P.A.; Caffes, P.; Evans, R.J.; Thompson, R.C.; Eisenberg, S.P.;40 Brandhuber, B.J.: "X-ray structure of Interleukin-1 Receptor Antagonist at 2.0 Å Resolution", J.Biol. Chem., 269 (17) (1994) 12874-12879.
- 58- Evans, R.J.; Bray, J.; Childs, J.D.; Viger, Guy, P.A.; Brandhuber, B.J.; Skalicky, J.J.; Thompson R.C.; Eisenberg, S.P.: "Mapping receptor binding sites in Interleukin-1 (IL-1) Receptor antagonist and IL-1 $\beta$  by site-directed mutagenesis", J.Biol. Chem., 270 (19) (1995)11477-11483.
- 59- Schreuder, H.; Tardif, C.; Trump-Kallmeyer, S.; Soffientini, A.; Sarubbi, E.; Akesson, A.; Bowlin, T.; Yanofsky, S.; Barrett, R.W.: "A new cytokin-receptor binding made revealed by the crystal structure of the IL-1 receptor with an antagonist", Nature, 386 (1997) 194-200.
- 60- Viger, Guy, P.A.; Anderson, L.J.; Caffes, P.; Brandhuber, B.J.: "Crystal structure of the type-1 Interleukin-1 receptor complexed with interleukin-1  $\beta$ ", Nature, 386 (1997) 190-193.
- 61- Wesche, H.; Korherr, C.; Kracht, M.; Falk, W.; Resch, K.; Martin, M.U.: "The Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1 RacP) is essential for Interleukin induced activation of interleukin receptor-associated kinase (IRAK) and stress-activated protein kinases (SAP Kinase)", J.Biol. Chem., 272 (12) (1997) 7727-7731.
- 62- Wesche, H.; Korherr, C.; Kracht, M.; Falk, W.; Resch, K.; Martin, M.U.: "The Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1 RacP) is essential for Interleukin induced activation of interleukin receptor-associated kinase (IRAK) and stress-activated protein kinases (SAP Kinase)", J.Biol. Chem., 272 (12) (1997) 7727-7731.
- 63- Takaesu, G.; Ninomiya-Tsuji, J.; Kishida, S.; Li, X.; Stark, G.R.; Matsumoto, K.: "IL-1Receptor associated kinase leads to activation of TAK1 by inducing TAB2 translocation in the IL-1 signaling pathway", Molecular and cellular Biology., 21 (7) (2001) 2475-2484.
- 64- Hannum, C.H.; Wilcox, C.J.; Arend, W.P.; Joslin, F.G.; Dripps, D.J.; Heimdal, P.L.; Armes, L.G.; Sommer, A.; Eisenberg, S.P.; Thompson, R.C.: "Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor", Nature, 343 (1990) 336-340.
- 65- Eisenberg, S.P.; Evans, R.J.; Arend, W.P.; Verderber, E.; Brewer, M.T.; Hannum, C.H.; Thompson, R.C.: "Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist", Nature, 343 (1990) 341-346.
- 66- Haskill, S.; Martin, G.; VanLe, L.; Morris, J.; Peace, A.; Bigler, C.F.; Jaffe, G.J.; Hammerberg, C.; Sporn, S. A.; Fong,S.; Arend,W.: "cDNA cloning of an intracellular form of

the human interleukin-1 receptor antagonist associated with epithelium", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88 (1991) 3681-3685

67- Arend, W.P.; Smith, M.F.; Janson, R.W.; Joslin, F.G.: "IL-1 Receptor antagonist and IL-1 $\beta$  production in human monocytes are regulated differently", *The Journal of Immunology*, 147 (1991) 1530-1536.

68- Steinkasserer, A.; Estaller, C.; Weiss, H.E.; Sim, R.B.: "Human interleukin 1 receptor antagonist is expressed in liver", *FEBS.*, 310 (1) (1992) 60-62.

69- Gabay, C.; Smith, M.F.; Eidlen, D.; Arend, P.: "Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute phase protein", *J. Clin. Invest.*, 99 (12) (1997) 2930-2940.

70- Matsukawa, A.; Fukumoto, T.; Maeda, T.; Ohkawara, S.; Yoshinaga, M.: "Detection and characterization of IL-1 receptor antagonist in tissues from healthy rabbits: IL-1 Receptor antagonist involved in health", *Cytokine*, 9 (5) (1997) 307-315.

71- Malyak, M.; Smith, M.F.; Abel, A.A.; Hance, K.R.; Arend, W.P.: "The differential production of three forms of IL-1 Receptor antagonist by human neutrophils and monocytes", *The journal of Immunology*, 161 (1998) 2004-2010.

72- Juge-Aubry, C.E.; Somm, E.; Giusti, V.; Pernin, A.; Chicheportiche, R.; Verdumo, C.; Rohner-Jeanrenaud, F.; Burger, D.; Dayer, J.M; Meier, C.A: "Adipose tissue is major source of interleukin-1 receptor antagonist", *Diabetes*, 52 (2003) 1104-1110.

73- Peckham BM, Maki DG, Patterson JJ, Hafez GR. Focal vulvitis: A characteristic syndrome and cause of dyspareunia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:855-64

74- McKay M. Vulvodynia: A multifactorial problem. *Arch Dermatol* 1989;125:256-62

75- Lynch PJ. Vulvodynia: A syndrome of unexplained vulvar pain, psychologic disability and sexual dysfunction. *J Reprod Med* 1986;31:773-80

76- Stewart DE, Whelan CI, Fong IW, Tessler KM. Psychosocial aspects of chronic, clinically unconfirmed vulvovaginitis. *Obstet Gynecol* 1990;76:852-6

77- Byrne MA, Walker MM, Leonard JL, Pryce D, Taylor-Robinson D. Recognizing covert disease in women with chronic vulvar symptoms attending an STD clinic: Value of detailed examination including colposcopy. *Genitourin Med* 1989;65:46-9

78- Sarrel PM, Steege JF, Maltzer M, Bolinsky D. Pain during sex response due to occlusion of the Bartholin's gland duct. *Obstet Gynecol* 1983;62:261-4

- 79- WWoodruff JD, Parmley TH. Infection of the minor vestibular gland. *Obstet Gynecol* 1983;62:609-12
- 80- McKay M Dysesthetic 'essential' vulvodynia, treatment with amitriptyline. *J Reprod Med* 1993;38:9-13
- 81- Warner TF, Tomic S. Chang CK. Neuroendocrine cell-axonal complexes in the minor vestibular gland. *J Reprod Med* 1996;41:397-402
- 82-Kimball ES. Involvement of cytokines in neurogenic inflammation In:Kimball ES, ed. *Cytokines and inflammation*. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc, 1991:169-89
- 83- Fkuoka H, Kawatani M, Hisamitsu T, Takeshige C. Cutaneous hyperalgesia induced by peripheral injection of Interleukin-1 $\beta$  in the rat. *Brain Res* 1994;657:133-40
- 84- Tracey KJ. In: Thompson A, ed. *The cytokine handbook*. San Diego: Academic Press Inc, 1994:289-304
- 85- Meyer RA, Davis KD, Cohen RH, Treede RD, Campbell JN. Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of the monkey. *Brain Res* 1991;561:252-61
- 86- Abelli L, Conte B, Somma V, Parlani M, Gebbetti P, Maggi CA. Mechanical irritation induces neurogenic inflammation in the rat urethra. *J Urol* 1991;146:1624-6
- 87- Pang X, Marchand J, Sant GR, Kream RM, Theoharides TC. Increased number of substance P positive nerve fibers in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995;75:744-50
- 88- Krantz KE. The anatomy and physiology of the vulva and vagina and the anatomy of the urethra and bladder. In:Philipp EE, Barnes J, Newton M, eds. *Scientific foundations of obstetrics and gynecology*. Chicago: Year Book Pub, 1997
- 89- Muhmore AV, Decker JM. Uromoduli: A unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* 1985;229:479-81
- 90- Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belaiso E, Ortolani C, Cozzi E, et al. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 1993;23:2375-8
- 91- Liao Z, Tu JH. Small CB, Schnipper SM, Rosenstreich DL. Increased urine interleukin-1 levels in aging. *Gerontology* 1993;39:19-27

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Dr. ELİF SEÇKİN ALAÇ**

**Doğum Yeri:** Geyve

**Doğum Tarihi:** 22.11.1980

**Unvanı:** Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

**Medeni Durumu:** Evli

**Yabancı Dili:** İngilizce

### EĞİTİM;

**İlkokul:** Geyve Atatürk İlkokulu

**Lise:** Adapazarı Atatürk Süper Lisesi

**Lisans:** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

**Tıpta Uzmanlık:** İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

### SERTİFİKALAR;

1. 11. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi(Jinekolojik Onkoloji Derneği)30 Nisan-4 Mayıs 2008 Belek-Antalya
2. 3. Jinekolojik Endoskopi Kongresi(Jinekolojik Endoskopi Derneği) 7-11 Nisan 2009 Çeşme Sheraton Otel
3. Ürojinekolojide Rekonstrüktif Cerrahi Yaklaşımları Kursu, 29.04.2010, İstanbul Tıp Fakültesi
4. Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulaması(T.C. AnaÇocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü)8-10 Ocak 2008, İstanbul Tıp Fakültesi