

T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Ana-Bilim Dalı

POSTMENOPAZAL LOKAL ÖSTROJEN
TEDAVİSİNİN VAJEN EPİTELI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

T369/1-1

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bilal TRAK
Antalya - 1984

İ Ç İ N D E K İ L E R :

	Sayfa No:
Giriş.....	1
Menopoz ve klimakteryum.....	4
Vajina.....	14
Hormonal sitoloji.....	20
Menopozal sitoloji.....	29
Postmenopozal östrojen tedavisi.....	32
Östrojen farmakolojisi.....	34
Materyal ve method.....	36
Bulgular.....	43
Tartışma.....	51
Sonuç.....	87
Özet / Abstract.....	89
Literatür.....	93

G İ R İ Ő

Canlılar yaşaının en ilginç türüdür insan. Yaşaaının mevsimleri andıran dönemeçleri halen çözülmemiş binlerce soruyla doludur. Bunların içinde belkide tek, gelmesi istenmeyen evredir menopoz. Çoğu kez anlaşılmadan, anlaşılmayı hem isteyip, hemde isteyemedi geçeri gider bu dönem...

Özellikle yüzyılımızda tıp biliminin sağladığı başarı insan yaşaının sınırlarını zorladıkça daha da bir önem kazanmaktadır bu geçiş. Şurası anımsanmalıdır ki gelişmiş birçok ülke kendinden yaşlılar toplumu olarak söz etmektedir artık.

Menopozla ortaya çıkan olayın ilerleyici bir endokrinopati olduğunda görüş birliği mevcuttur(5,25,26,47). Ortaya çıkan endokrinolojik değişiklikler kadında çeşitli organik, fonksiyonel değişimlere yol açmakta, hiç kuşkusuz bu değişimde en büyük payı genital traktüs almaktadır(3,5,11,25,26,47). Özellikle vajen dokusu hormonal değişimlere son derece duyarlıdır. Östrojen yetmezliğiyle doğrudan ilişkili atrofik vajinal değişiklikler hem çeşitli yakınmalara yol açmakta, hemde ardında psikolojik sorunlar getirmektedir(5,26,45). Sorunlar her ne kadar ülkemiz kadınlarınca utanç duyusunun ardına gizlense de, gelişmiş ülkelerde bu dönemin yakınmaları geniş ölçüde araştırılmaktadır(5,10,38,45

55).

Vajen epitelinin seks hormonlarına duyarlılığı bir yandan hücre tabakalarında artış, diğer yandan da her tabakada var olan hücre sayısında artış şeklindedir(25,26,47,48,62). Genital kanalın sitolojik örneklerle değerlendirimi her ne kadar yüzyılımızda gelişme göstermişse de bu konudaki çalışmalar 19. yüzyıla kadar uzanmaktadır.Bu açıdan Fransız

Pouchét hormonal sitolojide tartışmasız ilk isim olarak kabul edilmektedir. Ardından yüzyılımızda Papanicolaou ve onu izleyenler hormonal sitolojiyi geliştirici buluşlarını sürdürmüşlerdir. Bugün herkesin görüş birliği içinde olduğu nokta, kadın yaşamının diğer evrelerinde olduğu gibi menopoz ve yaşlılıktada hastanın hormonal durumu ve ovariyal fonksiyonlarının değerlendiriminde vajinal smear tekniğinin verimli, ucuz ve hızlı sonuç verici olduğudur(25,26,48,62).

Hormonal sitolojinin başarısı, kadın yaşamında östrojen tedavisini gündeme getirmiş ve olaya yaşlılığa karşı savaşında yeni bir zafer gözüyle bakılmaya başlanmıştır. T.V.Sedlacek'inde dediği gibi(54) daha on yıl öncesine kadar "sonsuz dek dişilik" adı altında uzun süreçli östrojen tedavisi programları uygulanıyordu. Östrojen tedavisine ilişkin yan etkiler ortaya çıktıkça konu üzerinde tartışmalar yoğunlaşmış ve bu görkemli başarı bir dereceye kadar gölge-lenmiştir(23,24,29,31,44,52,54,65).

Vajen epitelinin lokal olarak östrojen tedavisine

yanıt verici olabilmesi, ilgiyi lokal tedaviye çekmiş, etkin preparatlarla tedavi çalışmaları başlamıştır(3,5,26,31,67). Lokal tedaviyle sistemik etkilerin ortaya çıkabilmesi, sonuca ulaştık demeyi yeniden durdurmuş, sorun tartışma ve araştırmalara açık hale gelmiştir(33,39,41,47,53,67).

Bizi bu çalışmaya iten ana neden, ülkemiz kadınlarının özellikle bu evrede hekime başvurularındaki çekingen tavırlarıydı. Aşırı akıntı, kanama yada benzeri yakınma olmadıkça salt kontrol amacıyla başvurma, belkide bizim henüz alışkanlık edinemediğimiz bir davranış biçimiydi. Bu açıdan sitolojik olarak lokal östrojen etkisinin küçükde olsa postmenopozal normal bir kontrol grubunda araştırmayı, bizi dünyadaki örneklerine paralel sonuçlar almaya götürecekti... Ayrıca sanırız ki bu çalışma lokal östrojen tedavisinin kısa süreli, az yan etkili özelliğinin ön plana çıkaracaktır.

M E N O P O Z ve K L İ M A K T E R Y U M

Bu geçiş evresinin çoğu kez basit bir psikolojik sorunlar karmaşası olarak nitelendirilip sedatiflerle geçirilmeye çalışılması, yada buluşun ilk basamağında takılıp kalınarak yüksek doz östrojen yüklenmesi, olaya çözüm vaadeden kozmetik kremlerin boy gösterisi bu evre ile ilgili artık klasikleşmiş bilgileri yinelememize yol açmaktadır.

Evet, bu uzun klimakteryum evresinde son menstruasyonu(menopoz) izleyerek gelişen olaylar zincirinin temelinde yatan ne olmaktadır...

Bu soruna eyilirken çoğu kez hatalı sözcük kullanımlarıyla karşılaşılmaktadır: Klimakteryum ve Menopoz. Klimakteryum, ilerleyici bir yaşlılık devresine verilen isim olup, bu evrede üreme fonksiyonu giderek azalır ve kaybolur. Menopoz ise, son menstruasyondur ki, klimakteryum içerisinde yer alan bir olaydır(3,5,11,25,26). Premenopoz, klimakteryumun bir bölümü olup, menopozdan önce menstruasyonların düzensizleştiği ve klimakterik yakınmaların başladığı evredir. Post-menopoz ise, menopozdan sonraki evreyi adlandırıyor olup sınırları halen tartışmalıdır(3,5,11,26,47).

Ovariyal işlevin prematür olarak cerrahi, radyasyon,immün, bakteriyolojik, viral, genetik nedenlerle yada

bilinmeksizin sonlanımına prematür menopoz adı verilmektedir.

Çeşitli toplumlarda menopoz yaşı 45-54 arasında değişim göstermekte(26), gelişmiş ülkelerde 50. yaşa doğru kayma eğilimi görülmektedir(5,11,26,47).

Menopozun Fizyolojisi:

Şurası bilinmektedir ki oogenezis doğumdan sonra oluşmamakta, aksine 5 aylık bir fötusta overlerde foliküler atrezi başlamaktadır(5). Doğurganlık çağı boyunca durmaksızın devam eden foliküler atrezi olayı, foliküllere özgü fonksiyonların giderek gerilemesine yol açmakta, böylece 45 yaş civarında yaklaşık 5.000-20.000 oosit kalmaktadır(26). Total folikül sayısı düşünce normal hipotalamus-hipofiz-over fonksiyon dengesi bozulmaya başlamakta, ayrıca kalan foliküllerin gonadotropinlere duyarlılıklarında azalmaktadır(5, 25,26,47). Sonuçta ovulatuvar sikluslar tümüyle ortadan kalkmaya başlamaktadır. Judd'a göre(5) dikkatli histolojik çalışmalarda, post-menopozal overlerde izole oositlere rastlanmaktadır. Novak ve arkadaşlarına görede(47) son menstrasyondan sonra en az bir yıl kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

Yaşlanmayla bağlantılı endokrinolojik değişikliklerin sonucu gelişen olaylar Judd' a göre(30) şöyle sıralanabilmektedir:

-Azalmış östrojen üretimiyle ilgili olarak vazomotor dengesizlik ve genital traktüs atrofisi,

-Defeminizasyon, hirsutizm ve hatta virilizm,
-Devam eden östrojen üretimini düşündüren semptom-
lar:uterus kökenli kanama,

Menopozla bağlantılı hormon metabolizmasındaki
değişiklikler:

Gonadotropinler:Menopozla birlikte hem FSH, hem de
LH düzeyi artmakta, artış FSH da daha fazla olmaktadır(30,34,
25). Gürgüç(26) FSH'un menopozu izleyen 4-5 yılda siklustaki
en yüksek değerinin 15 katına ulaştığını bildirmektedir. Go-
nadotropinlerin bu şekilde artışları metabolik klirensleri-
nin düşmesine değil, fazla salgılanmalarına bağlanmaktadır.
(3,5,11,26,47).

Östrojenler:Genç kadınlarda dolaşımdaki ana östro-
jen 17-beta-östradioldür(3,25,26,30,34,49).Siklus boyunca
normal değeri 35-500pg/ml olarak değişim göstermektedir(30).
Menopozla birlikte östrojen değerleri arasındaki en belirgin
düşüş östradiolde görülmektedir. Metabolik klirensi %30 a-
zalmakta, ortalama üretimi 24 saatte 12mikro g. olmaktadır
(5,3). Post-menopozal en yüksek değeri olan östrojen ise ös-
tron'dur. Klirensindeki %20 düşmeye karşılık üretim oranı 24
saatte 55 mikro g. olmaktadır(5,30).

Androjenler:Doğurganlık çağı boyunca primer ovarı-
yal androjen, androstenedion'dur. Menopozla birlikte değerini-
de yarı yarıya azalma görülür. Bu azalış foliküler aktivite-
nin yokluğuyla ilişkilidir. Bu dönemde asıl kaynak doğrudan

adrenal gland ve az miktarda overdir(3,5,11,25,26,30,61).

Post-menopozal overler daha fazla testosteron salgılamaktadır. Bu ki olay, hilar hücrelerin ve luteinize stromal hücrelerin üretimi ile bağlantılı olmaktadır(5). Ayrıca periferde androstenedion'un yaklaşık %14'ü testosteron'a dönüşmektedir(30). Adrenal glanddan da doğrudan salgılanmaktadır. Bu artmış ovariyal testosteron salgılanımının, östrojen üretiminin düşüşüyle beraber bazı yaşlılarda görülen defeminizasyonu kısmen açıklayabileceği bildirilmektedir(5).

Progesteron:Menopozla birlikte serum progesteron değeri genç kadın foliküler fazının %30'una düşmektedir. Bu az miktardaki progesteron'un kökeninin adrenal gland olabileceği öne sürülmektedir(5,11,25,26,61).

Tüm bu endokrin olayların kadın vücudunda yol açtığı fonksiyonel ve organik değişiklikleri şöyle özetleyebiliriz:

Sıcak basmaları:

Klimakteryumun en yaygın ve karakteristik semptomudur. Nöbetler halinde gelen ani ateş basması ve terleme ana özelliğidir. Tipik tanımlanışı, göğüsten başlayıp yukarı boyun, yüz ve kollara yayılan sıcaklık hissi ve onu izleyen bol terleme şeklindedir. Birçok kadın ateş basmalarınının başta bir ağırlık duygusuyla beraber olduğunu söylemektedir. Olaya paroksizmal taşikardilerde eşlik edebilmektedir. (3,5,11,25,26,47). Judd'a göre(4) fizyolojik menopoza giren kadınların

3/4'ünde bu yakınmaya rastlanır. Olay %75-80 olguda(5,10, 31) en az bir yıl, %25-50 olguda en az beş yıl sürer. Schiff (52) 60 yaşından sonra %30 oranında olaya rastlandığını, tüm guruplarda %10 olgunun yakınmalarının çok ciddi olduğunu bildirilmektedir.

Osteoporoz:

Klimakteryumla birlikte gelişen en tehditkar olaydır. Yapısal kemik materyalinin azalması, sonuçta kemik frajilitesinin artarak kırıkların oluşmasına yol açmaktadır. Post-menopozal kadınlarda kemik fraktürleri daha çok vertebalarda, el bileklerinde, kalçada görülmektedir. Kemik kaybı ilk 3-4 yıl hızlı olmakta, ardından düşüş göstermektedir. Östrojenin kemik rezorpsiyonunu azalttığı, hatta durdurabildiği bildirilmektedir. Buna karşın olay tam çözümlenebilmiş değildir(5,11,25,26,24,31,52).

Kardiyovasküler değişiklikler:

Menopozu izleyerek koroner kalp hastalığının arttığına söylenilebilmesine karşın, nedeni henüz açık olmaksızın uzaktır(11). Bu arada hiperlipidemi, diyabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, sigara, fiziksel aktivasyon yokluğu, psikişik streslerin varlığında anımsanmalıdır(11,47). Genelde yaşla beraber koroner kalp hastalığından ölüm her iki cins- tede artış göstermektedir(5). Sekse ilişkin görülen farklılıkların her ülkede geçerlilik taşımadığı bildirilmektedir(52).

Ayrıca ooferektominin koroner kalp hastalığının mortalite ve morbiditesini arttırdığı öne sürülmekte(11), tersine arada fark olmadığında bildirilmektedir(5). Östrojen tedavisinin proflaktik olduğunun söylenilebilmesine karşın kardiyovasküler değişikliklerle menopoza arasında kanıtlayıcı bağlar kurulamamaktadır(5,11,23,29,31,47,52).

Üriner sistem değişiklikleri:

Mesane, urethra ve genital kanal ortak embriyolojik kökenlidir. Ve bu yapılarda normal yaşlanışın getirdiği değişimlere menopoza ilişkin olanlarında eklenişi karmaşıklık bir ölçüde arttırmaktadır(10,31,45). Vajende olduğu gibi urethra ve mesane trigonumuda hormonal değişimlere duyarlıdır(5,10,25,26,31,62). Bu nedenle bu bölge epitelinde de atrofik değişiklikler oluşmaktadır. Sonuçta abakteriyal sistitler gelişmektedir(45,62). Ayrıca Notelovitz(45) östrojenin konnektif dokuyu etkilediğini, bu dokulardaki değişikliğinde üriner yakınmaları arttırdığını, Gürgüç(26) 45-64 yaş gurubu kadınlarındaki üriner sistem yakınmalarının %57'sini üriner inkontinansın oluşturduğunu bildirmektedirler.

Deri değişiklikleri:

Yaşlanmayla beraber deride genel bir incelme, elastik liflerin kaybı ve sonuçta kırışıklıklar görülür. Histolojik olarak epidermis incelmış ve bazal tabaka aktivasyonunu yitirmiştir(3,5,31). Stumpff(58) otoradyografi ile yaptığı hayvan deneylerinde östradiol'ün farklı deri bölge-

lerindeki affinitelerini araştırarak ,onun perineal derinin bazal hücre tabakası nukleuslarında konsantre olduğunu, kornifiye yüzeye doğru yoğunluğun azaldığını saptaması ilginç bulunmaktadır. Judd(5) kastrasyondan sonra deri vaskülari-zasyonunun azaldığını söylemektedir. Menopozu izleyerek vücut kıl dağılımında da değişimler görülmekte, özellikle pubik ve aksiller bölgede kıl dağılımı azalmakta, terminal kıl oluşumunda artış gözlenmektedir(3,5). Judd ve arkadaşları(31) kesin faydalı etkisi gösterilebilene dek östrojen içerikli kremlerin kullanılmasını önermemektedirler.

Meme değişiklikleri:

Bu evrede genellikle meme involüsyonu görülmektedir. Östrojen ve progesteron'un siklik stimülasyonunun ortadan kalkımıyla alveoler yapı kaybolmakta, tübüler sistem sayıca azalmaktadır.Sekretuar yapıların epiteli atrofiye uğramaktadır(25,26,45). Kronik kistik mastit semptomları da gerilemektedir(5). Küçük bir olgu gurubunda ise hipofizer hormonlara bağlı meme hipertrofisi görülebilmektedir(25).

Hipofiz-hipotalamus değişiklikleri:

Klimakteryumda subventriküler nukleusta belirgin hipertrofi oluşmakta, fakat bunun nedeni ve fizyolojik anlamı bilinmemektedir. Ayrıca MSH ve ACTH salgılayan hücrelerde granülasyon artmaktadır(25,26).

Emosyonel değişiklikler:

Menopozal evrenin psikolojik özellikleri oldukça

iyi tanımlanmaktadır. Judd ve arkadaşları(31)nında dediği gibi, menoz fiziksel olduğu kadar psikolojik anlamda da yaşlanma olayında bir kilometre taşıdır. Bu evrede irritable, yetersizlik duygusu, uyuyamama sık rastlanılan olaylardan olduğu gibi özellikle depresyon dönemin oldukça karakteristik duygu yansımasıdır(5,11,24,25,26,31,52). Psikolojik denge ile ovarial yetmezlik arasında açık ilişki kurulamamaktadır. Klimakterik depresyonu anksiyete nörozu ve melankoli izleyebilmekte, bu tür olaylar hormon tedavisine yanıt vermemektedirler(25,26).

Genital sistem değişiklikleri:

Menstruel siklustaki değişiklikler, klimakteriyumun ilk pozitif göstergelerindedir. Siklus anomalileri çeşitli örnekler halinde gelişmektedir. Arıkan(3), Judd(5), Rakoff(25) menstruasyonların birden kesilmesinin çok ender görüldüğünü bildirmekte, Gürgüç(26) olaya 1/3 olguda rastladığını bildirmektedir. En yaygın örnek ise oligohipomenedir. Menoraji ve metrorajilerede rastlanmaktadır. Bu tip bir kanama genellikle ovulasyonla birlikte, yada ovulasyon olmaksızın devam eden foliküler östrojen üretimini yansıtmaktadır. Bununla beraber atipik endometriyal hiperplazi yada endometriyal karsinom gibi organik bir patolojide düşünülmelidir(5,11,25,26).

Bu menstruel anomalilerin ardında kadın genital sisteminde menozu izleyen ne gibi değişiklikler ol-

maktadır, bu sistemin ana gelişim faktörü olan östrojenin azalışının yansımaları nelerdir:

a. Over ve tuba uterinalar: Her ikisinde boyutlarında küçülme görülür. 60 yaşına ulaşan kadınlarda over ağırlığı yarı yarıya azalmıştır(25,26,47).Bu evrede palpabl bir overin varlığı, tümör açısından araştırma gerektirmektedir. Over korteksi giderek incelmekte, kıvrımlı bir görünüm almakta, medulla göreceli olarak kalınlaşmaktadır. Bazen kortekste kalınlık hücre sayısı artmasıyla lmm. yi geçmekte, olaya kortikal stromal hiperplazi adı verilmektedir(25).

b. Uterus:Gerek myometriyum, gerekse endometriyum içeren atrofi, uterusun boyut ve ağırlığında belirgin azalışa yol açmaktadır. Özellikle olay uterus myomları için tedavi özelliği taşımaktadır.Aynı olay endometriozis içinde geçerli olmaktadır(3,5,11,47,48).

Novak ve Woodruff(48) buradaki endometriyumun özelliklerini şöyle sıralamaktadır:

-En sık rastlanılan, çoğunlukla senil endometriyum olarak adlandırılan ince, atrofik mukoza,

-Belirgin olarak inaktif, çok ince olmayan değişebilir kalınlıkta, İsviçre peyniri görünümünde hiperplazi gösteren endometriyum,

-Diffüz yada daha sık olarak parçalı görünümde, sıklıkla polipoid karakterde aktif hiperplazik endometriyum.

Servikstede atrofik değişiklikler olmakta, genel-

likle boyutu küçülmektedir. Rakoff(25) menopozdan sonraki ilk birkaç yıl boyutlarda küçülme farketmediğini söylemektedir. Serviksin rengi soluklaşmakta, kanal servikali döşeyen epitelin yerini yassı epitel almaktadır(26). Servikal mukusun miktarıda azalmaktadır. Menopozu izleyerek bir süre için servikal mukusta siklik değişiklikler olduğu, pozitif fern testinin gözleendiği bilinmektedir. Zamanla mukusun azalışı vajinal kuruluşuda arttırmaktadır(5).

c.Vulva: Özellikle yaşın ilerlemesiyle birlikte labiumlar silinmekte, vulva cildi incelmekte, cilt altı yağ dokusu azalmaktadır. Klitoris boyut olarak küçülmektedir(26).

Genital sistemde ilgi alanımızın odak noktasını kuşkusuz vajen oluşturacaktır. Soruna post-menopozal değişimler açısından bakabilmek, hormonal sitoloji ile bu organ arasındaki bağlantıları ortaya koyabilmek, sanırız vajinayı ayrı bir bölüm halinde ele almamızı gerektirmektedir.

V A J İ N A

E m b r i y o l o j i s i :

Müller kanalları ilk kez 5.haftada(10 mm.lik bir embrioda) görülmektedir. Müller kanallarının füzyonu, başlangıçta inkomplet gelişmektedir. Yaklaşık 12 haftalık, 56 mm. boyunda bir embriyoda kaviteyi ayıran septum, sonradan dejenere olarak uterovajinal kanalı oluşturmaktadır. Uterovajinal kanalın uç kısmının proliferasyonu, solid vajinal kordu oluşturmaktadır. Bu evrede ortaya çıkan sinovajinal kabartılar, vajinal kordun kaudal ucuna birleşerek vajinal plağı oluşturur. İntrauterin yaşamda daha sonra kaudal olarak gelişen uterovajinal kanal vajinal plak içinde kanalize olmaktadır(11).

A n a t o m i s i :

Vajina, vulva ile uterusu bağlayan muskulomembranöz bir kanaldır. Serviksin vajinanın üst ucuna anterior pozisyonda girim yapması nedeniyle ön duvarı daha kısa olup 8 cm., arka duvarı ise 9-10 cm. uzunluktadır. Serviksin vajen içine girimi nedeniyle çevresinde oluşan kör sonlanmalara forniks adı verilmektedir. Vajinal duvar, mukoza ve kas tabakasından oluşmaktadır. Krantz'a göre(5) düz kas lifleri zor farkedilebilir üç tabaka oluşturmaktadırlar: dışta longitudinal, ortada sirküler ve içte longitudinal kat. Novak

ve arkadaşları(47)na göre kas tabakası içte sirküler ve dışta longitudinal katlardan oluşmakta, en dışta ise pelvik konnektif dokudan farklılaşmış fibröz kat bulunmaktadır. Vajinanın ön ve arka duvarında longitudinal "rugae" adı verilen mukozal çıkıntılar vardır ki, aynı oluşuma duvarlar çevresinde transvers olarak rastlanmaktadır(5,11,47).

V a j e n E p i t e l i H i s t o l o j i s i

Normalde vajen iç yüzeyi çok katlı yassı epitel ve altındaki lamina propria ile örtülüdür(47). Çok katlı yassı epitel birçok tabakalardan oluşmaktadır. En alt tabaka en az olgun, en üstteki tabakalar ise tam gelişmiş olanlardır. Wachtel' e göre(62) en alt katların hücre eksenleri ile dış katların hücre eksenleri 90 derecelik açı oluşturmaktadır. Vajinal epitelde yalnızca yüzey hücreleri eksfoliyel olmaktadır. Kuramsal olarak, maturasyon derecelerine bakılmaksızın sağlıklı bir dokudan normal eksfoliyasyon sonucu görülen hücreler süperfisiyal(yüzeyel) olarak adlandırılmakta ise de, son zamanlarda bu epitelyumdaki gerçek süperfisiyalite yerine süperfisiyal, intermediyer, bazal-parabazal hücreler terimleri kullanılmaktadır(25,48). Bu sıralamaya göre yüksek düzeyde proliferasyon katların matür hücreleri süperfisiyal, daha düşük düzeyde fakat diferansiyasyon katların az matür hücreleri intermediyer, daha derin katlardan çıkan en az matür hücreler ise parabazal-bazal olarak adlandırılmaktadır(3,5, 25,26,47,48,62).

Wied ve Bibbo(25) aslında doğrusunun süperfisiyal tip yassı epitel hücreleri, intermediyer tip yassı epitel hücreleri, parabazal-bazal tip yassı epitel hücreleri terimleri olduğunu söylemektedirler.

Frost(48) yassı yada diğer söylenimiyle "squamous" epitel denilmesini en matür hücrelerin yüzeyde yassı, balık pulu görünümünde uzanmasıyla açıklamaktadır.

Vajinal sitolojide bulunan, onun normal histolojik yapısını oluşturan bu hücre tiplerinin özellikleri şöyle açıklanabilmektedir:

Bazal yada Germinal hücre:

Subepiteliyal stroma tabakasından epiteli ayıran bazal zara(stratum columnum) yapışık, tek bir kat oluşturan küboidal yapıda hücrelerdir. İndiferansiye hücreler olup, epitel rejenerasyonu bu kattan sürdürülmektedir. Çok derin kazımda bile normal vajinal yaymada bulunmamaktadırlar. Ancak ileri dejenerasyon yaratıcı travma yada inflamasyonlarda tanı değeri olabilmektedir(48).

Parabazal hücre:

Çok sıralı, nisbeten büyük çekirdekli, polihedral şekilli hücre tabakasıdır. Eksfoliye olduğu zaman, hücreler arası köprülerini kaybettiğinden yuvarlak yada oval görülmektedirler(48,62). Frost' a göre(48) bu hücrelerin en ayırt edilebilen özelliği, stoplazmasının yoğunluğu olmaktadır. En az matür hücre daha elastik yapıya sahip olduğundan va-

şinal sıvıya geçince daha sferik görülmektedir. Bu hücreler ender olarak dejeneratif piknotik, fakat göreceli olarak büyük veziküler nukleus içermektedirler. Nükleer membran düzenli, seks kromozom cisimciği kolayca farkedilebilmektedir. Nukleusun piknotik olduğu zamanlarda bile, stoplazmasının kalınlığıyla tanınabilmektedirler. Boyanma reaksiyonları genellikle syanofilik, ender olarak eozinofiliktir.

Normal parabazal hücreler, metaplazi yada displazinin immatür veya biraz matür hücreleriyle karıştırılmamalıdır. Bunlar daha büyük bir nukleusa sahip olup, anormal kromatin örneği göstermektedirler(48).

Wied ve Bibbo(25), bazal ve parabazal hücre terimlerini birlikte kullanıma sokarak, bu hücrelerin kesin tanımlanamadığını bildirmektedirler. Bu hücreleri tanımlarken "fizyolojik olarak gelişen, fakat ne süperfisiyal nede intermediyer olan squamous epiteliyal hücreler"den söz etmektedirler. Onlara göre bazal-parabazal terimi, bir hücre tipini temsil etmekte ve fakat, hücrelerin geliştiği hakiki epiteliyal duvardan ayırt edilememektedir. Bazal-parabazal hücre intermediyer hücrede olduğu gibi bakteriyal sitoliz göstermemekte, fakat, nekrotik bir işlev göstererek bir dereceye kadar proteolitik anlamda otolitik dejenerasyon oluşturabilmektedir(25).

Çok sayıda hücre:

İntermediyer hücre:

Matür, genellikle poligonal, eozinofilik yada syanofilik boya alan, veziküler nukleusa sahip hücrelerdir. En ayırt edici özelliğinden biri yuvarlak yada oval şekilde veziküler nukleuslarıdır. Bu nukleus faz mikroskopunda kırmızı parlak renk almaz, yapısal detaylar gösterir(26,48,62).

İntermediyer hücreler, hücre sel kıvrımlar gösterme eğilimi taşımakta ve sıklıkla büyük yada küçük kümelenmeler (26) yapmaktadırlar. daha matür şekilleri yassı ve tek tek görülebilmektedir. Wachtel' e göre(62) nukleusun hücre büyüklüğüyle ilişkisi parabazal hücreye göre daha küçük kalmaktadır. Hücre olarak ise parabazal hücreden daha büyüktürler.

Wied ve Bibbo (25)'a göre intermediyer hücreyi tanımlamak için kullanılan naviküler hücre tabirinin günümüzde değeri kalmamıştır. Çünkü, hangi hücreye naviküler denebileceği tartışma konusu olmaktadır.

Döderlain basillerinin varlığı halinde intermediyer hücre örnekleri sıklıkla sitoliz göstermektedirler. Bu olay ender olarak karyopiknotik hücrelerde de görülebilmektedir(26).

Süperfisiyal hücre:

Matür, genellikle poligonal yassı epitel hücreleridirler. Stoplazması saydam görünümlü, genellikle asidofi-

lik boyanmaktadır. Fiksasyon, yıkama, inflamasyon gibi çok çeşitli nedenler boyamada asidofilik reaksiyona yol açtığından hücre tipini saptarken bu reaksiyon üzerinde durulmamalıdır(48). Stoplazma matürasyonuna ek olarak asıl süperfisiyal hücre kriteri, nukleusunun kesinlikle piknotik olmasıdır(25,26,47,48,62). Piknotik nukleusu diğerlerinden ayırt etmede nükleometrik ölçümler geliştirilmiştir. Ölçümler sonucu 5 mikro m.(26,62) yada 6 mikro m.(25,48) dan küçük olanı piknotik kabul edilmektedir ve rengi siyah görülmektedir. Faz kontrast mikroskobunda, piknotik nukleus parlak kırmızı refle vermekte, veziküler nukleus ise ışık mikroskobuna göre daha koyu ve opak görünmektedir(25,26,47,48,62).

Maturasyonun en üst düzeyindeki süperfisiyal hücreler yassı ve stoplazması belirgin çizgilere sahip olmaktadır. Bu çizgiler prekeratin formasyonuna bağlanmaktadır. İşte bu hücreler tektek görülebilmekte ve eozinofilik boya almaktadır. Daha az matür hücreler küme halinde de görülebilmektedir(25).

Sayıdığımız ve özelliklerini verdiğimiz hücre tipleriyle beraber vajinal epitel çok çeşitli hormonlara ve hiç kuşkusuz endokrinolojik denge değişikliklerine yanıt vermektedir. Bu özelliğidir ki, hormonal sitolojinin doğmasına ve tedavide vazgeçilmez olmasına yol açmıştır.

H O R M O N A L S İ T O L O J İ

Vajinal sitoloji yoluyla hastanın hormonal değerlendiriminin ana prensibi ya hücrelerin proliferasyon derecesini saptama, yada hücre örneklerinin kendilerinin seks steroidlerinin gerçek miktarlarına uygun oranda veya onlarla ilişkide olduğunu saptamaktır. Vajinal epitel çok sayıda ajana karşı ileri derecede duyarlı olduğundan, bu varsayımlar koşullu doğruluk taşımaktadırlar(25,26,47,48,62).

Frost(48)'un dediği gibi "gerçekte tüm canlı dokular kendi endokrin-enzimatik ortamlarına uyum sağlar, kendi morfolojik durumlarında duyarlılıkları ölçüsünde artan bazı değişiklikler yaparlar ve o anda tüm vücuttaki hassas hormonal dengedeki değişimi yansıtırlar". Vajinal epitel bu klinik açıdan önemli olan karşılıklı etkileşimde tam bir ay-nadır. Bu açıdan yanak mukozası, vücut derisi ve üriner sistem epitelide benzeri şekilde fakat daha zayıf ve daha az bağımlı yanıtlar vermektedir.

Endokrinolojik nedenin, vajinal epitelin total kalınlığını etkilemesine karşın, sitohormonal değerlendirim epitelin yüzeyinde bulunan hücrelerin durumuna bağlı olmaktadır. Bu nedenle epitelin yüksekliği dökülen hücrenin tipine göre saptanabilmektedir. Bu açıdan doğal ekfoliye olmuş yada çok nazik bir kazımayla alınan hücrelerin değerlendiril-

mi sonuç vermekte, kazıma tekniğinde aşırı kaçmaya bağlı derin tabaka hücrelerinin varlığı hatalı ve hatta anlamsız sonuçlar vermektedir(26,48,62).

Ayrıca Wachtel(62)'inde dediği gibi, biyopsinin aksine sitolojik muayenede materyalin alınmasından ötürü do-ku yaralanması görülmemekte, buda tekniğin istenildiği kadar yinelenerek hormonal değişimin dinamizmi içine girme olanağı sağlamaktadır.

Hormonal sitolojinin değerlendiriminde bir diğer özellikte hormon etkilerinin kantitatif değerlendiriminin yapılamamasıdır. Ulaşılan belirli bir doza verilen yanıt doz arttıkça değişim göstermemektedir(25,26,62).

Vajen ve serviksin iltihabi hastalıkları, hormonal değerlendirimin yanlış sonuç vermesine yol açmaktadır. Ayrıca alınan yayma örnekleriyle endokrinopatilerin(11,12,14) tanısına yardımcı olunabilmektedir.

Hormonal sitolojik incelemede, vajinal yaymanın alınması ve boyanması değerlendirimi doğrudan etkilediğinden, bu işlemler sırasında kurallara uyulması kesin zorunluluk taşımaktadır. Yayma alınacak hastanın son 48 saat içinde koitusta bulunmamış ve vajinal lavaaj uygulamamış olması gerekmektedir. Koitusun gerek kendisinin travmatik özelliği, gerekse semenin vajinal sıvının karakterini değiştirmesi yaymayı güvenilmez yapmaktadır(62). Bunların dışın-

da hastanın geçmişine ilişkin tam bir öykü, jinekolojik özellikler ve kullandığı ilaçlarda kaydedilmelidir.

Hormonal değerlendirim için vajen yan duvarı yada arka forniks materyali tercih edilmektedir. Alınan yaymalar ya kurumadan hemen %95 etil alkolde en az 15dk. tutularak yada ticari spreylemlerle tesbit edilmektedir(48,62). Rutin uygulamada Papanicolaou boyama yöntemi kullanılmaktadır. Wachtel(62) stoplazmanın diğer yöntemlerle yeterince saydam olmadığını, lökositler ve mukusun epitel hücrelerini gizleyecek kadar koyu boyandığını bildirmektedir.

Vajinal yayma ile hormonal değerlendirmenin yapılabilmesi için, fizyolojik varolanların dışında diğer hücre tiplerinin yorumlanması gerekmektedir. Bu özel hücre tipleri değerlendirimi bir dereceye kadar bozabilmektedir(25, 48,62). Bu hücre tipleri şöyle sıralanabilmektedir(25):

1-Çekirdeksiz yassı epitel hücreleri(genital kanalın çok alt kısımlarından, lökoplaki alanlarından, iltihabi reaksiyonlu dokudan),

2-Metaplastik hücreler,

3-Histiyositler,

4-Glandüler hücreler,

5-Tümör hücreleri.

Bunların dışında yaymalarda mukus, fibrin, bakteri ve protozoal infeksiyon ajanlarının da rastlanmaktadır(62).

Bunlar arasında, özellikle sık karşılaşılması ve koşullara

tam uyulamadan yayma alınması nedeniyle inflamatuvar değişiklikler üzerinde durmak sanırız gerekli olmaktadır. Bu değişiklikler arasında boyanma reaksiyonunda bozulma, nukleolus belirginliği, nukleusta artmış aktivite, hiperkromatozis, makrokaryozis sayılmaktadır. Özellikle olay, östrojen yetersizliğinden ileri gelen atrofi ile yüzeyel katların tahribinden sonra görülen psödoatrofi arasında karışıklığa yol açmaktadır(25,47,48,62).

Tüm bunların ardında vajinal sitolojiyi uzun bir tarihsel süreçten günümüze getiren, bugün bile çok boyutlu tartışmalara yol açan seks steroid hormon etkilerini açıklamak, sanırız menopozal sitolojiyi yorumlamadaki kavram kargaşalarınınada açıklık getirecektir.

V A J İ N A L S İ T O L O J İ D E S T E R O İ D
H O R M O N E T K İ L E R İ :

ÖSTROJEN ETKİSİ :

Östrojen, vajen epitel hücrelerini proliferatif ve olgunlaştırıcı olarak etkilemekte, onların büyüme ve diferansiyasyonunu sağlamaktadır(3,5,11,15,16,25,26,47,48,62). Frost(47,48) östrojen grubunun etkisi altında çok katlı yassı epitelin tüm katlarında proliferasyon ve kalınlaşma görüldüğünü, en belirgin etkilenimin ise intermediyer ve süperfisiyal hücrelerde olduğunu söylemektedir.

Tam atrofik bir vajen epiteli, bazal hücreleri içermektedir. Bu tabakanın üzerinde tek sıra halinde bulunan küçük parabazal hücreler ise, vajinal yaymada görülebilmektedirler. Bu hücreler suda eriyen glikojen içermediklerinden Döderlain basilleri ortamdaki kaybolmakta, sonuçta vajen pH'sı asit karakterini yitirmektedir. Böylece bir kısım patojen mikroorganizmalar ortama yerleşmektedir. Sayılan özellikleriyle ince olan epitel, bu ajanlara yeterince dirençli olmadığından iltihabi değişiklikler sahneye egemen olmaktadır. Böylece yaymada hücrelerde çok sayıda stoplazmik ve nükleer değişikliklere, bol lökosit ve histiyositlere rastlanmaktadır(25,62).

Östrojen etkisi ile parabazal hücre sayısı art-

maya ve yüzeye yakın olanları, daha büyük görünmeye başlamaktadır. Hücreler arasındaki bu büyüklük farkı, bu aşamada yaymayı çok hücreli hale sokmaktadır(62).

Epitel olgunlaşması sürdükçe, diferansiyasyon artmakta ve intermediyer hücrelere dönüşüm başlamaktadır. Sayıları arttıkça ayrı bir intermediyer kat oluşmaktadır. Parabazal hücreler tümüyle örtüldüğünden yaymadan çekilmektedir. Intermediyer hücreler glikojenden zengin olduklarından Döderlain basillerinin gelişme koşulları doğmakta ve oluşturdıkları laktik asitle pH 4,5 olmaktadır. Gerek bu olayın etkisi, gerekse kalınlaşan epitel vajeni infeksiyona karşı korumaktadır(25,26,47,62). Böylelikle yaymada başlangıçta soluk-mavi küçük hücreler, ardından geniş eozinofilik hücreler görülmektedir.

Östrojenizasyonun en üst düzeyde sağlanmasıyla vajen epiteli çok katlı yapıya sahip olmaktadır. Artık yüzeyi geniş, düz, piknotik çekirdekli hücreleri içeren süperfisiyal tabaka kaplamaktadır. Bu hücreler Papanicolaou tekniğiyle pembeye boyanmaktadır. Östrojenin servikal mukusu temizleyici ve lökositlerden arındırıcı etkisi olduğundan yaymada zemin temiz olmaktadır. Döderlain basilleride kaybolmaktadır.

Bilimde hiç kuşku yoktur ki, bir etkiyi tanımlayabilmek ortak birimlere gereksinim yaratmaktadır. Bu açıdan vajinal yaymada hormon etkisini gösteren çeşitli indeksler

geliştirilmiştir. Aynı şey, vajinal yaymada bilinen en etkin madde olan östrojen içinde sözkonusudur. Hepsinde ortak olan nokta, yalnızca östrojen etkisi olduğu zaman yöntemlerin güvenilir kalabilmesi, diğer seks hormonlarının ortama katılışının değerlendirmeyi bozmasıdır(25,26,48,62).

Frost'a göre (48), stoplazma rengi parabazal hücrenin yassı hücreden ayırımında yardımcı olamamaktadır. Bununla beraber intermediyer ve süperfisiyal hücre arasında oldukça kaba bir bağlantı kurulabilmektedir. Papanicolaou, Shorr ve Rakoff boyalarında intermediyer hücrelerin yeşil, mavi ve gri stoplazma gösterme eğilimlerine karşın, süperfisiyal hücreler genellikle asidofilik stoplazmaya sahip olup sarı, turuncu, kırmızı renklere eğilimlidirler.

Boyanma reaksiyonuna karşın hücresel yapının incelenimi, endokrin ortama ilişkin kliniğe yönelik çok daha doğru sonuçlar vermektedir. Kalın yada ince olma şeklinde stoplazmik olgunlaşma, veziküler yada piknotik olma şeklinde nükleer olgunlaşma bu amaca yönelik olmaktadır. İşte bunlar, indekslerden en önemlisi olan maturasyon indeksini saptamada yardımcı iki ana özelliği açıklamaktadır.

Bu açıdan östrojen etkisini değerlendirmeye yönelik indeksleri şöyle sıralayabiliriz:(25,26,48,62)

1. Maturasyon indeksi,
2. Eozinofilik indeks,
3. Karyopiknotik indeks.

Maturasyon indeksi:

Yöntemle, eksofoliyasyon zamanındaki hücresel olgunlaşmanın düzeyi, duyarlı, değişebilir bir oranla açıklanmaktadır. Aslında indeks parabazal, intermediyer, süperfisiyal hücrelerin sayısına vermektedir. x40 objektif kullanılarak 200 hücre sayılmaktadır. Hücreler maturasyon düzeyine göre soldan sağa "Parabazal/Intermediyer/Süperfisiyal" olmak üzere yüzde değerleriyle tabloya işlenmektedir. Frost(47,48) değer tablosunun üzerinde oklarla maturasyon düzey ve yönünün belirtilmesini önermektedir. Değerlendirim stoplazmik yoğunluk ve nükleer yapı ile yapılır. Özellikle diskaryotik hücrelerin sayıma girmemesine dikkat edilmelidir.

Eozinofilik indeks:

Değerlendirim, yalnızca olgun hücrelerin eozinofilik boya alması varsayımına dayanmaktadır. Fakat östrojen etkisi dışında pH, infeksiyonlar, semen, vajinal lavajlar, peşer kullanımı ortamı bozabilmektedir.

Karyopiknotik indeks:

İndeksle piknotik çekirdekli yüzeyel hücrelerin yüzde olarak tanımı verilmektedir. Parabazal hücrelerin bu yüzdeye sokulmamasına dikkat edilmelidir. Bunu söylememizin amacı ağır iltihabi olaylar ve radyoterapi sonrası piknotik nükleuslu parabazal hücrelerin yaymada görülebilmesidir(25, 62). Bu olaylarda piknoz, nükleus tahribiyle ortaya çıkmaktadır.

Değerlendirmede ayırım yapılmaksızın en az 200(26, 62) yada 300(48) süperfisiyal ve intermediyer hücre sayılmaktadır. Ve içlerinde piknotik nukleuslu olanların totale göre oranı yüzde olarak verilmektedir. Özellikle menopoz ve feminizan tümör şüpheli olgularda varlığı önem taşımaktadır.

PROGESTERON ETKİSİ:

Atrofik vajen epitelinde hafif bir proliferatif etki oluşturmakta, intermediyer tabakayı geliştiren maturasyon görülmektedir. Hormonun sürekli ve giderek artan dozda verilmesi sonucu değiştirmemektedir(25,26,47,48,62).

Progesteron etkisini ölçmeye yönelik indeksler de geliştirilmiştir:

1. Kalabalık hücre indeksi,
2. Katlanmış hücre indeksi.

Progesteron etkisini değerlendirim çok daha güç ve daha az kesinlik taşımaktadır. Özellikle düşük doz östrojen yada androjen uygulamasında intermediyer hücre proliferasyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır.

ANDROJEN ETKİSİ:

Deneyisel amaçlarla yüksek dozda verildiğinde, vajen epitelinde progesteronunkine benzer tablo oluşturmaktadır(25,62).

Tüm bu maddelerin etkisi vajen epitelinde ya birbirine eklenerek yada frenlenerek yansımaktadır.

M E N O P O Z A L S İ T O L O J İ :

Menopozal olaylar, nasıl klimakteryum sürecinde birbirini izleyen olaylar zinciriyse, sitolojik tablolarda tıpkı böyledir. Klinik menopoz çevresindeki yıllarda, doğurganlık çağının siklik endokrin sitolojik örneklerinde, tedricen ilerleyici değişimler olmaktadır. Değişim bu çağın son yıllarında başlamakta ve klinik menopozdan sonra olguya özgü değişen süreçlerde devam edilmektedir. Bu anlamda siklik vajinal tablolar giderek şiddetini ve sıklığını azaltmaktadır. Vajen sitolojisinin siklik karakterini kaybı, örtülü anlamda klinik göstergesiz gerçekleşmektedir(25,26,47, 48,62). Bu açıdan bu evreyi peri ve post-menopozal olarak iki farklı süreçte incelemek gereği doğmaktadır.

Peri-menopozal evre:

Bu evrede olgular sitohormonal açıdan başlıca iki farklı tabloyla beraber giderler. Bunlar, gözlenebilir bir östrojenik etkinin eksikliğinde gelişen intermediyer hücre atrofisi "estraatrofi", ve vajinal maturasyona ilişkin hiçbir kanıtın bulunmadığı parabazal hücre atrofisi "teleatrofi" olmaktadır.

Estraatrofinin gelişiminde, önemli ölçüde parabazal hücre üretimi olmaksızın, artan sayıda intermediyer hü-

re eksfoliye olmaktadır. Maturasyon indeksi tedricen orta hatta kaymakta ve menopozdan yıllar sonra 0/100/0 tablosu oluşmaktadır. Epitel atrofik oluşunun yanısıra teleatrofideki gibi ince değildir ve infeksiyona daha dirençlidir. Yüzeysel hücre sayısı %10'un altında olmaktadır(48). İnflamasyonla karşılaşırsa gerçek bir etyolojik ajan araştırılmalıdır.

Teleatrofide ise, tedricen artan parabazal hücre eksfoliyasyonu söz konusu olmaktadır. Tam gelişmiş bir olaydamaturasyon indeksinde 100/0/0 şeklinde sağa kayma olmaktadır. Burada klinik olarak tam bir vajinal atrofi vardır ve epitelin travma ve infeksiyona direnci zayıftır. Senil (atrofik) vajinite bu gurup olgularda sık rastlanılmaktadır.

Post-menopozal evre:

Peri-menopozal evre endokrinolojik karmaşasını giderek yitirerek göreceli olarak daha durağan post-menopozal geçmektedir. Estra ve teleatrofi tabloları artık bu evrede görülmektedir. Estraatrofik görünümde epitel oldukça kalın ve proliferatif, bu nedenle genellikle asemptomatik kalmaktadır. Teleatrofik görünüm ise, ince, korunmasız epiteli ile sıklıkla infekte olmakta ve senil vajinit gelişmektedir. Zamanla irritasyon ve rejenerasyon sonucu parabazal hücrelerde değişiklikler görülebilmekte buda diskaryozise neden olabilmektedir.

Sitolojik düzeyde bu değişimler gerçekleşirken,

makroskobik olarak vajende menopozda beklenen olaylar, de-
ğişimlerin yaşamdaki yansımaları neler olmaktadır...

POST-MENOPOZAL VAJİNAL ANATOMİK VE İŞLEVSEL
DEĞİŞİKLİKLER:

Vajen epitelinin incelmesi, rugaların silinmesinin yanı sıra, submukozadaki kas tabakasının yerini bağ dokusunun alması, vajenin kısalıp daralmasına yol açmaktadır. Ayrıca bağ dokusunun artışı, vajenin elastikiyetinide azaltmaktadır. Epitel incelidikçe altındaki kapiller yatak görünür hale gelmekte, buda epitele diffüz yada odaklar halinde kırmızımsı görünüm vermektedir(5). Yüzeyleşen kapillerlerin rüptürü ile düzensiz dağılım gösteren peteşiler görülebilmektedir. Atrofinin dahada ilerlemesi ile kapiller yatak giderek seyrekleşmekte ve düz, soluk bir yüzey ortaya çıkmaktadır. Gelişebilen post-menopozal vajinit tablosu sıvı kıvamda, kanla karışık akıntı, yanma, bölgede aşırı duyarlılık, kaşıntı yapabilmektedir. Disparanö dönemin yaygın yakınması olmaktadır.

Bu verilerin ardından östrojen tedavisini klasik anlamda incelemekle sanırız konumuzu çok daha geniş boyutlarda tartışabileceğiz.

POST-MENOPOZAL ÖSTROJEN TEDAVİSİ:

Günümüzde menopoz sendromunun yol açtığı değişikliklerin tedavisi çok geniş boyutlara incelenmektedir. Olayda öncelikle tartıştığımız östrojen eksikliğine bağlı etkiler, yerine koyma tedavisine yanıt verebilmektedir. Bu nedenle gereğince uygulanabilen östrojen tedavisi, en başta gelen çözüm olmaktadır(3,5,10,11,23,24,25,26,29,31,42,47,52,54,55,65).

Hiç kuşkusuz, östrojen kullanımında sonsuz bir özgürlük anlayışında kabul edilmemektedir. Kullanıldığı zaman bazen sınırlı, bazende olağan dışı ciddi yan etkiler yarattığı gibi, kullanılmaması gereken koşullarda bulunmaktadır.

Bu açıdan östrojen yerine koyma tedavisinde şöyle bir değerlendirim yapmaktayız:

- Komplikasyonları,
- Kontrendikasyonları,
- Tedavi şekilleri.

Komplikasyonları:

1-Endometrial kanser:Östrojen tedavisinin bu konudaki rolü, üzerinde en çok tartışılmış ve tartışılmakta olan konuların başında gelmektedir(5,11,23,24,29,31,51,52).

Riskin kullanılan östrojen süresiyle arttığı, diğer predispozan faktörlerinin unutulmaması gerektiği üzerinde durulmaktadır. Gastel(24) ekzojen östrojen yokluğunda endometriyal kanser sıklığının post-menopozal her yıl için %01 olduğunu, bu oranın 2-4 yıl günde 0,625-1,25 mg. konjuge östrojen kullanımından sonra birkaç kat arttığını bildirmektedir.

2-Meme kanseri: Östrojen kullananlarla kullanmayanlar arasında risk açısından fark bulunamamaktadır(23,29)

3-Kardiyovasküler etkiler, safra kesesi komplikasyonları, jeneralize ödem, memelerde şişlik ve ağrı, migren tipi baş ağrıları sayılabilmektedir(3,5,11,23,24,29,42.).

Kontrendikasyonları:

Tartışmasız kabul edilmekte olan sıralama şöyle verilebilmektedir: Tanı konmamış vajinal kanama, karaciğer hastalıkları, akut vasküler tromboz, nörooftalmolojik vasküler hastalık, endometriyal Ca, memeCa.

Ayrıca östrojenlerin ilerletebileceği hastalıklarda tedavide anımsanmalıdır. Bunlar arasında hipertansiyon, fibrokistik meme hastalığı, uterus myomu, endometriozis, familial hiperlipidemiler, migren tipi baş ağrıları, kr. tromboflebit, safra kesesi hastalığı sayılabilir(5,11,31,52,54).

Östrojenleri tedavide tartışabilmek ve son yıllarda giderek artan üstünlük yarışını irdeleyebilmek onların farmokolojik yapılarının anımsanmasını gerektirmektedir.

ÖSTROJEN FARMAKOLOJİSİ:

Östrojenik etki gösteren maddelerin kimyasal yapıları aynı olmamaktadır. Bir kısmı steroid yapısında değilken, diğerleri doğal yada yapay steroiddirler. Östrojenik maddeler şöyle sınıflandırılabilir(26):

1- Doğal östrojenler:

- a. Östron, östradiol, östriol,
- b. Katekol östrojenler,
- c. Konjuge östrojenler,

2- Yapay östrojenler:

A. Steroid yapısında olanlar:

- a. Etil östradiol,
- b. Etil östradiol esterleri,
- c. Östradiol esterleri,
- d. Östriol ester ve eterleri,

B. Stilbene'ler.

Östron, östradiol ve östriol'ün temel yapısı 18-C içeren bir steroid olan estrane'dir.

Katekol östrojenlerin aromatik halkalarında 2 tane fenolik hidroksil gurubu bulunmaktadır.

Konjuge östrojenler, doğal östrojenlerin metabolitleridir. Bunlar arasında sülfat esterleri şekline dönüşen östradiol, östron, equilin, equilenin, 17-alfa hidroksiequilin, 17-alfa hidroksiequilenin sayılabilir.

Yapay östrojenler, ya temel yapıları estran olan maddelerdir yada steroid yapısında değillerdir. Östrojenik steroidlerden en çok uygulama alanı bulunan 17-alfa-etinil östradiol ve onun 3-metoksi etheri olan mestranoldur.

Non-steroid östrojenler, dietil stilbestrol ve türevleridir.

Ekzojen östrojenler oral, sublingual, vajinal, perkutanöz ve subkutanöz verilebilmektedir.

M A T E R Y A L ve M E T H O D:

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1983-1984 yılları arasında yürütüldü. Bu süreç içerisinde polikliniğe başvuran hastalardan 50 kişi değerlendirime alındı.

Hastaların seçiminde en az bir yıldır menopozda olma ön koşulu uygulandı. Hastaların yaşları 42-67 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 53.5 olarak belirlendi. Östrojen etkisinin çok yönlü değişebilirliği göz önüne alınarak olguların seçim kriterleri çok dar bir çerçevede tutuldu. Buna göre hastaların en az altı aydır östrojen yada bir başka hormon tedavisi görmemiş, jinekolojik açıdan doğal menopozu etkileyebilecek hiçbir medikal yada cerrahi girişime uğramamış olmalarına özel önem gösterildi. Ayrıca hastaların sitolojik değerlendirmelerini etkileyebilecek diyabet, hipotiroidizm, avitaminozlar sahibi olmaması, geniş spektrumlu antibiyotikler, dijital tedavisi görüyor olmamasına dikkat edildi. Östrojenlerin yan etkileri üzerindeki yoğun tartışmaların varlığı dikkate alınarak meme karsinomu, tüm genital maligniteler, menopoz öncesi myom, endometriozis, hiperplazik endometriyum tanısı almış olanlar, aktif yada geçirilmiş karaciğer hastalığı, safra kesesi hastalığı olan-

lar, hipertansiyon, hiperlipidemi, tromboflebit olguları, migren tipi başağrılarına sahip olanlar kapsam dışı bırakıldı. Ayrıca vajinal sitolojik değerlendirimi bozabilecek vulva-vajinal lökoplaki, kronik irritasyonlar ve saptanmış infeksiyonlar tedaviye alınmadılar.

Kontrola alınan hastaların lokal vajinal yakınmaları: -Yanma,

-Beyaz, bazen kahverenkli kokulu akıntı,

-Disparanö olarak belirlendi.

17 olguda ise sıcak basması, üriner sistem yakınmaları, kasık ve yaygın vücut ağrıları şeklinde sistemik klimakterik sorunlar mevcuttu.

Vajinanın lokal makroskobik gözleniminde ise, 5 olguda atrofik vajinite uyar görünüm, 12 olguda vaskülarizasyonda artış ve yaygın peteşiyal görünüm dışında, 33 olguda gözlenebilir patolojiye rastlanmadı.

Kontrola alınacak hastaların vajinal yayma öncesi 48 saat koitusta bulunmamış yada vajinal lavaj uygulamış olmaları istenildi. Vajinal yayma öncesi jinekolojik muayene yapılmaksızın, kuru bir spekulum tatbiki ile vajen arka forniksten tahta spatül ile örnekler alınarak kuru, temizlenmiş lama yayıldı ve bekletmeksizin ticari bir spreyle fikse edildiler.

Yaymanın alınımını izleyerek hastalara onbeş gün süre ile günde 2 g. konjuge östrojen krem "Premarin" verildi. Uygulama şekli hastalara tarif edilerek tedavinin devamı sağlandı.

Verilen preparatın 1 g.'ı 0.625 mg. konjuge östrojen içeriyordu. Bu içeriğin:

%51'i östron sülfat,

%22'si sodyum equilin sülfat,

%16'sı sodyum 17-alfa dihidroequilin ve az miktarda 17-alfa dihidroequilin sodyum sülfat ve 17-alfa östradiol sodyum sülfattan oluşmaktadır.

Onbeş günlük süreç sonunda kontrole gelen hastalardan belirtilen koşullara uyularak yayma tekrarlandı. Sistemik ve jinekolojik muayeneleri ile subjektif yakınmalarındaki değişiklikler kaydedildi.

Hazırlanan preparatlar Papanicolaou yöntemine göre "Harris Hematoxylen, OG 6, EA 36" boyalarında işlem gördü..

OG 6 boyası şunları içerir:

Oranj G kristalleri	10 g.
Damıtık su	100 ml.
Etil alkol %95	1000 ml.
Fosfotungstik asit	0.15 g.

EA 36 boyası şunları içerir:

Eosin Y	10 g.
Bismarck brown Y	10 g.
Light-green SF	10 g.
Damıtık su	300 g.
Etil alkol %95	2400 ml.
Fosfotungstik asit	4 g.
Sature lityum karbonat/ Damıtık su solüsyonu	20 damla

Harris Hematoxylin boyası şunları içerir:

Koyu hematoksilen kristalleri	8 g.
Etil alkol %95	80 ml.
Alüminyum Amonyum sülfat	160 g.
Damıtık su	1600 ml.
Civa oksit	6 g.

Papanicolaou boyama yöntemi, fiksasyon işleminden sonra şöyle yapılmaktadır:

1. Lam önce %80 etil alkolün bulunduğu boyama kabında bırakılır,
2. %70 etil alkole 5 defa,
3. %50 etil alkole 5 defa,
4. Damıtık suya 5 defa batırılıp çıkarılır,
5. Harris Hematoksilen boyasında 6 dk. bırakılır,
6. Damıtık suya 5 defa,

7. Hidroklorik asidin %0.5'lik solüsyonuna 5 defa batırılıp çıkarılır,
8. Akar suda 6 dk. tutulur,
9. %50 etil alkole 5 defa,
10. %70 etil alkole 5 defa,
11. %80 etil alkole 5 defa,
12. %95 etil alkole 5 defa batırılıp çıkarılır,
13. Oranj G'de 1 dk. tutulur,
14. %95 etil alkole 5 defa,
15. %95 etil alkole 5 defa batırılıp çıkarılır,
16. EA 36'da 1 dk. bırakılır,
17. %95 etil alkole 5 defa,
18. %95 etil alkole 5 defa,
19. %95 etil alkole 5 defa,
20. Absolu etil alkole 5 defa,
21. Absolu etil alkole 5 defa,
22. Eşit oranda absolu etil alkol ve ksilol solüsyonuna 5 defa batırılıp çıkarılır,
23. Ksilol'e 5 defa batırılıp çıkarılır,
24. Ksilol'de 3 dk. tutulur.

Boyamadan sonra, lam lamel ile kapatılıp incelenir.

Bu yöntemin sonuçları ve yetersiz boyama hataları şöyle açıklanabilmektedir(62):

Boyama sonuçları:

- Epitel hücreleri: Nukleuslar koyu mavi veya koyu mor, nukleoluslar kırmızı, stoplazma kırmızımsı pembe (eozinofilik hücreler) yada mavimsi yeşil (bazofilik hücreler),
- Eritrositler: Hemolize olmadıkça parlak kırmızı,
- Lökositler: Nukleusları koyu mavi siyah, protoplazmaları soluk mavi,
- Bakteriler: Gri renkte,
- Trikomonas'lar: Açık gri-mavi,
- Monilya: Hifler pembe, sporlar parlak kırmızı,
- Mukus: Soluk mavi veya pembemsi çizgiler.

Yetersiz boyama hataları:

- Fiksasyondan önce havada kurutma (Bütün hücreler soluk pembe görülür ve stoplazma ile nukleus arasında ayırım çok az yada hiç olmamakta),
- Yetersiz fiksasyon,
- Yeteri kadar temizlenmemiş yada yağı giderilmemiş lamaların kullanılması,
- İyi hazırlanmamış boya veya alkollerin kullanılması,
- Boyama zamanlarının yanlış olması,
- Suyunun giderilmesinin yetersiz olması,
- Boyama işlemi sırasında kurumadır.

Preparatların tümünde östrojen etkisi, maturasyon

ve karyopiknotik indekslerinin beraberliğinde yapıldı.

Hastalardan 36 kişi kontrol muayenesi için başvururken, bu kişilerden beşinde lokal yakınmaların şiddetliliği göz önüne alınarak tedavi iki hafta daha sürdürüldü.

B U L G U L A R :

Değerlendirime alınan 50 olgudan 36'sının kontrol muayenesi için, östrojen kremi tanımlandığı şekilde kullanarak başvurduğu görüldü. 14 olgunun ise, yapılan çağrılara karşın gözleme alınmalarına olanak bulunamadı.

Olguların sıralanımında menopoz yaşları esas tutuldu. Buna göre 50 olgunun tedavi öncesi östrojen indeksleri Tablo 1, 2, 3, 4 de görülmektedir.

İndekslerin incelenimi, menopozun ilk iki yılındaki 10 olgunun yüksek maturasyon ve karyopiknotik indeks değerlerine sahip olduğunu göstermektedir.

Ayrıca iki olguda ileri yaşta hiperöstrojenik yayma saptandı (Resim 1). Bu kişilerin ayrıntılı muayenesi bir başka patolojiyi ortaya koyamadı.

Tedavi öncesi 50 olgunun maturasyon indekslerinin incelenimi, 28 kişide parabazal hücre sayısının %50'nin üzerinde, 5 olguda ise tümüyle teleatrofik yayma bulunduğunu göstermektedir. Aynı olguların karyopiknotik indeks değerlerine bakılınca, 30 olguda indeksin %10'un altında olduğu görülmektedir.

Olgu no.	Postmenopozal süre ve Yaş	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
		MI	KPI	MI	KPI
1	1 yıl 44	0/57/43	%12.7	0/21/79	%45.5
2	1 yıl 46	53/31/16	%2.2	0/61/39	%72.4
3	1 yıl 47	0/56/44	%12.7	0/43/57	%15.6
4	1 yıl 47	0/38/62	%16.3	5/37/58	%16.3
5	1 yıl 48	30/40/30	% 1.5	0/42/58	%20.3
6	1 yıl 49	0/57/43	%18.5	8/16/76	%52.5
7	1 yıl 54	44/39/17	%15.6	0/46/54	%17.0
8	2 yıl 52	0/45/55	%19.4	0/20/80	%40.0
9	2 yıl 52	55/24/21	% 3.6	0/51/49	%10.8
10	3 yıl 49	59/31/10	% 2.2	0/31/69	%42.0
11	3 yıl 49	100/0/0	----	28/33/39	%22.2
12	3 yıl 52	82/14/4	% 6.1	5/20/75	%80.9
13	4 yıl 48	0/60/40	% 6.6	0/46/54	%16.3
14	4 yıl 51	60/31/9	% 2.2	0/47/53	%17.7
15	5 yıl 42	60/25/15	% 3.0	0/39/61	%15.0
16	5 yıl 50	100/0/0	----	4/14/82	%80.9

Tablo:(1) Karşılaştırmalı östrojen indeksleri

Olgu no.	Postmenopozal süre ve Yaş	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
		MI	KPI	MI	KPI
17	5 yıl 50	78/17/5	% 2.9	0/75/25	%17.5
18	5 yıl 50	44/36/20	% 7.3	0/40/60	%15.0
19	5 yıl 53	60/25/15	% 6.0	0/46/54	%42.6
20	6 yıl 57	100/0/0	----	6/63/31	%18.2
21	10 yıl 55	69/23/8	% 3.3	0/27/73	%27.6
22	10 yıl 60	0/28/72	%15.6	0/21/79	%18.5
23	10 yıl 65	70/30/0	% 2.2	0/19/81	%42.6
24	11 yıl 55	100/0/0	----	0/27/73	%48.0
25	12 yıl 51	58/24/18	% 3.0	0/18/82	%45.5
26	12 yıl 60	59/23/18	% 3.3	4/43/53	%18.5
27	13 yıl 53	80/15/5	% 5.6	12/17/71	%48.0
28	13 yıl 58	68/27/15	% 3.0	4/38/58	%16.3
29	15 yıl 60	65/5/30	%19.0	0/8/92	%100
30	20 yıl 67	0/100/0	- - -	0/11/89	%33.4
31	30 yıl 65	67/18/15	% 4.5	0/12/88	%73.3

Tablo: (2) Karşılaştırmalı östrojen indeksleri

Olgu no.	postmenopozal süre ve Yaş	Tedavi öncesi	
		MI	KPI
1	1 yıl 49	70/22/8	% 3.5
2	1 yıl 49	7/28/65	%25.7
3	1 yıl 50	100/0/0	- -
4	1 yıl 50	61/39/0	- -
5	1 yıl 50	0/33/67	%23.3
6	1 yıl 50	77/23/0	- -
7	1 yıl 53	3/47/50	%11.2
8	4 yıl 53	73/20/7	% 3.8
9	6 yıl 54	62/21/17	% 3.8
10	9 yıl 51	0/57/43	%13.8
11	11 yıl 51	65/19/16	% 4.2
12	15 yıl 50	6/94/0	- -
13	15 yıl 52	78/12/10	% 7.3
14	16 yıl 55	0/25/75	%60.0

Tablo: (3) Kontrola gelmeyen hastaların tedavi öncesi östrojen indeksleri

İki haftalık tedavi sonrası, olguların tüme yakınında yüksek maturasyon ve karyopiknotik indeks sonuçlarına rastlanmaktadır(Tablo 1 ve 2).

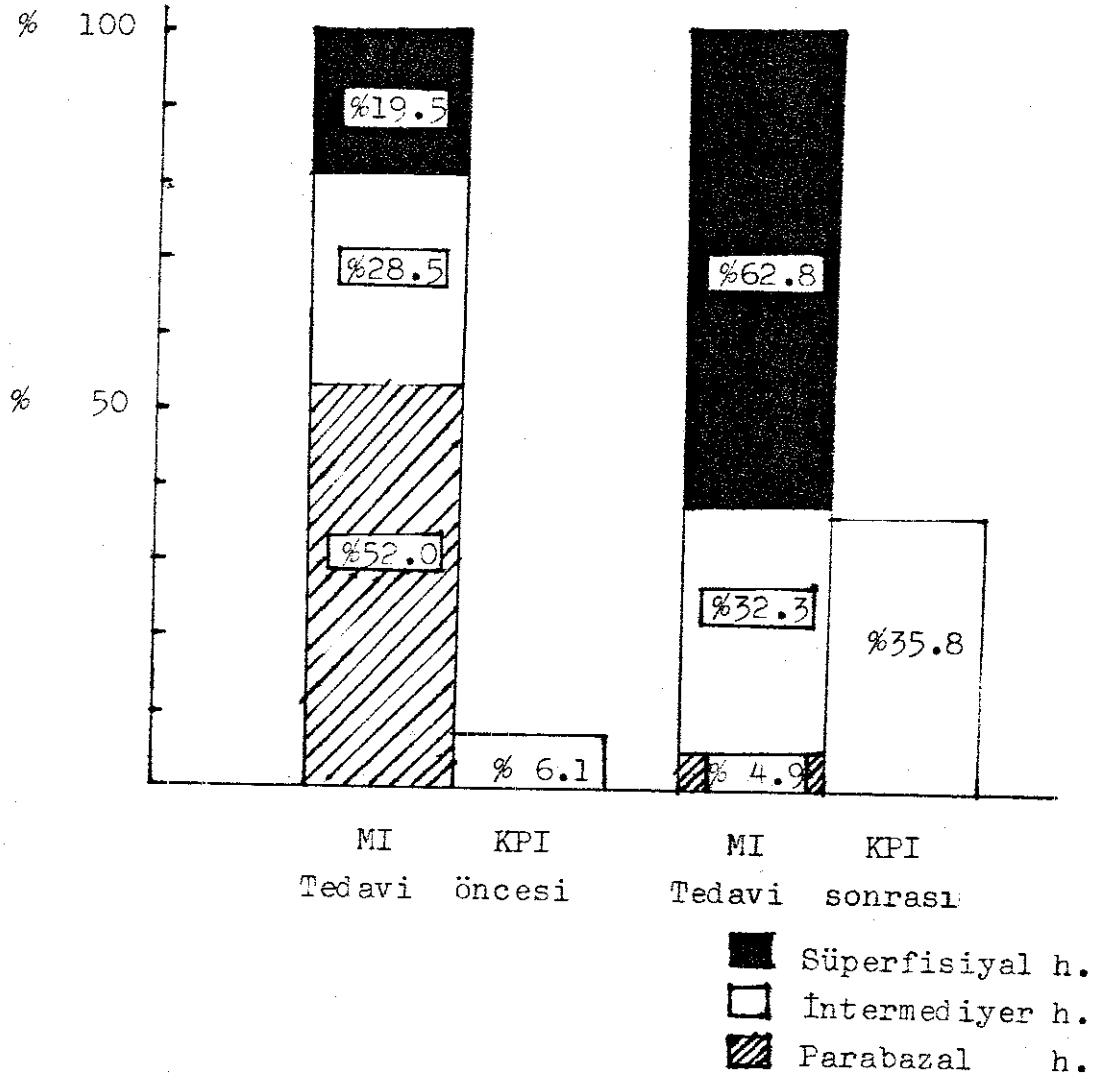
Tedavi öncesi ve sonrası indeks değerlerinin aritmetik ortalamalarının dağılım grafiği şekil-1 de özetlenmektedir. Tedavi öncesine göre karyopiknotik indekste ortalama %29.7 artış sağlanmaktadır. Süperfisiyal hücre ortalaması ise %43.3 yükselmektedir. Sonuçların istatistiksel kıyaslaması ($p < 0.001$ $t=27.2$) yüksek oranda anlamlı bulunmaktadır.

Yüksek östrojenik indeks değerleri gerek estroatrofi, gerekse teleatrofi olgularında gözlenmektedir(Resim 2-3,4-5,6-7,8-9).

Tabloların inceleniminin ortaya koyduğu gibi, maturasyon indekslerine göre, karyopiknotik indekslerin bir kısmında görülen düşük östrojenik değerler, ortamda bol sayıda döderlain basillerinin ve polimorf nükleer lökositlerin varlığının kanıtlanması ile bağlantılı bulundu(Resim 11-12).

Tedavi sonrası ileri yaş olgularında da yüksek östrojenik indeks değerlerinin sağlanabileceği kanıtlandı (Resim 10).

Hastaların lokal vajinal yakınmalarının disparanö



Şekil: (1) tedavi öncesi ve sonrası indeks ortalamaları kıyaslaması

dışında tümüyle kaybolduğu, 11 olguda var olan disparanö yakınmasının ise hiç değişmediği tesbit edildi.

13 olgunun sıcak basması yakınmasında belirgin iyileşme görülürken, 4 olguda bu durumun değişim göstermediği kaydedildi. Hastaların genel vücut ağrılarında azalma gözlenemedi.

Bir olguda tedavinin yedinci gününde vajinal kanama görülmesi üzerine yapılan probe küretaj tetkikinde patolojik anatomik olarak hiperplazik endometriyum varlığı saptandı.

Beş olguda şiddetli lokal vajinal yakınmalarla tedavi iki hafta daha sürdürüldü. Bu olguların karyopiknotik indekslerinde dördüncü hafta sonunda gerileme görüldü (Resim 13-14)

Olgulardan kontrole iki ay gecikmeli gelen birinde teleatrofi gelişimi saptandı (Resim 15).

Beş olgudada dördüncü hafta sonunda görülen östrojenik indeks gerilemelerine karşın, subjektif yakınmalarında azalmanın sürdüğü gözlemlendi (Tablo 4).

Olgu no.	Postmenopozal süre ve Yaş	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası (1)		Tedavi sonrası (2)	
		MI	KPI	MI	KPI	MI	KPI
1	1 yıl 49	0/32/68	%18.5	0/39/61	%25.7	12/44/46	%12.7
2	1 yıl 50	48/52/0	--	0/22/78	%48.8	0/37/63	%27.7
3	3 yıl 51	70/25/5	% 3.0	1/25/74	%28.0	0/27/73	%27.0
4	5 yıl 50	100/0/0	--	100/0/0	--	0/39/61	%22.3
5	10 yıl 63	100/0/0	---	0/26/74	%73.3	100/0/0	--

Tablo: (4) Aylık tedavide karşılaştırmalı östrojen indeksleri

T A R T I Ő M A:

Araştırmamız kuşkusuz hormonal sitolojinin ulaştığı dőzeyi bir kez daha vurgulatırken, lokal sanılan biręok etkinin sistemik bağlantılarının varlığı, sanırım sonuçları ęok boyutlu yorumlamamızı gerektirmektedir. Soruna eyilirken daręeręevede östrojenin oluşturduğu ve herkesce kabul edilen proliferatif etkiyle sınırlı kalmak bugőnkő bilimsel mantıkla bağışlanmaz bir davranış Şekli olmaktadır.

İçinde menopozun yer aldığı klinik olaylar sőreci sitolojik tabloda benzer yansımalara yol açmaktadır. İnsan yaşamının matematikselliğinin mantığa uyarlanımı, yaşam evrelerinin keskin dőnemeęlerini yuvarlaklaştırmakta ve böylece karşımıza bir olaylar zinciri ęıkmaktadır. Schachter ve arkadaşlarının(49) dediği gibi, kadın yaşamının őretkenlik ęađının sonaermesiyle girdiği fizyolojik geğiş dőnemi, ovariyal aktivitenin sőrekli ve geri dőnölmez Şekilde azalışının göstergesi olan önemli sitolojik değişimleri ortaya ęıkmaktadır.

Tedavi öncesi yaymalardan menopozun ilk iki yılınıdakilerin oluşturduğu gurup, Frost(47,48)'un tanımladığı perimenopozal sitolojik tablolar ile uyumlu gőrőlmektedir. Frost'a göre siklik hormonal değişimler gőcőnő ve sıklığını

giderek azaltmakta ve olay menopozdan yıllarca sonra bile sü-
regelebilmektedir.

M.Efstratiades(17) ve arkadaşlarının 1973-78 yılları arasında 50.700 olguyu tarayarak yaptıkları 597 ve 301 genital kanserli seride, menopozun ilk iki yılında belirgin östrojenik aktivite gördükleri yayınlanmıştır.M.Efstratiades olayı, ilk bir iki yılda henüz inkomplet olan ovariyal fonksiyonla açıklamaktadır.Yinede sağlıklı kadınlar arasında %20 nin üzerinde süperfisiyal hücre görünmesiyle tanımladıkları östrojenik belirgin aktiviteli olgu oranı %4 olmaktadır.

A.Schachter(49) ve arkadaşları 1975-77 yılları arasında 1022 olguluk taramalarına göre beş olağan post-menopozal gurup tanımlamaktadırlar. Onlara göre oldukça iyi sayılan proliferatif aktivite gösteren(MI 0/80/20) başlangıç tip ile intermediyer hücre egemenliğiyle bağlantılı olan(MI 0/100/0 yada 10/80/10) orta düzeyde tip olgularının yarısını (%52.1) oluşturmaktadır. Schachter(49)'de Efstratiades(17)'in yorumuna katılarak ilerleyen yıllarda ovariyal fonksiyonun bir dereceye kadar sürmesiyle bağlantı kurmaktadır.

Wied ve Bibbo(25), Wachtel(62) menopozdan sonra over fonksiyonunun büyük bireysel farklılıklar gösterdiğini bununda tam atrofiden iyi proliferatif etkiye kadar değişik modeller yarattığını söylemektedirler.

Buna karşın Semmens ve Wagner (55) 14 olguluk post-

menopozal olgu gurubunda vajinal fonksiyonu araştırırken, 10 olguda süperfisiyal hücre kanıtının bulunamadığını bildirmektedirler. Kuşkusuz burada olgu gurubunun 51-70 yaş arasında olması ve yaşa göre değerlendirim yapılmaması rol oynamaktadır.

Olgularımızın 10'unda ilk iki yıl içinde tedavi öncesi KPI değerleri %10'un üzerinde, MI'lerinin süperfisiyal egemenliğinde intermediyer ve süperfisiyal hücreleri içermesi, Frost(47,48), Schachter(49), Efstratiades(17)'in yorumlarının bulgularımızla gösterdiği uyumu ortaya koymaktadır. Bunların yanısıra sitolojik sonuçları daha sağlam verilerle kıyaslayarak yorumlama çabaları oldukça ilginç yaklaşımlar da doğurmaktadır. F.Benjamin ve S.Deutch(13) 39 postmenopozal olguda vajinal hormon sitolojisi ile serum östrojen düzeylerini kıyaslamışlardır. Onlara göre KPI'in %10'un, Maturasyon değerinin %40'ın altında olmasıyla beliren atrofik smearler kesin östrojen yetmezliğinin göstergesi olmaktadır. Buna karşın KPI değeri %20-40, Maturasyon değeri %40-60 arasında değişiyorsa östrojen düzeyinin değerlendirmesi tek başına hormonal sitolojiye dayanmamaktadır. Bu açıdanda sitolojik indekslerin postmenopozal östrojen fazlalığından çok belirgin yetmezliği değerlendirmede daha faydalı oldukları öne sürölmektedir. Olgularımızın subjektif yakınmalarında varolan sıcak basması krizleri de, östrojenik indekslerle kesinkes bağlantılı görölmemektedir. Bu da östrojenik düzey

vajinal sitoloji ilişkisinin henüz sağlıklı bağlantılarının kurulmadığını desteklemektedir.

Burada karşımıza çıkan soru, neden tüm hastaların menopozda tek bir modeli izlemediğidir. Frost'a(48) göre vajinal epitelin duyarlılık ve yanıt verme gücünde, feedback'e hipofizer yanıtta, adrenokortikoidler ve seks steroidlerinin üretiminde ve infeksiyona yanıtta kortizonun yardımında büyük bireysel sapmalar görülmektedir. Bu nedenle de menopozda tipik bir sitolojik model bulunmamakta, normallik ölçüleri ileri düzeyde değişebilirlik taşımaktadır. 50 olgumuzda rastladığımız örneklerde bu geniş normallik ölçülerine uygunluk göstermektedir.

A.Rakoff(25), menopozdan hemen sonra ve henüz ileri yaşlarda olmayan kadın overlerinde, kortekslerin kortikal granülom olarak adlandırılan çok nüveli ve iğne şeklinde çatlakları olan yüksek düzeyde kolesterol içerdiği düşünülen hücrelerinin varlığına dikkati çekmekte, ayrıca işaretlenmiş ön maddelerle yapılan çalışmalarda stroma hücrelerinin östrojen sentez edebildiğini bildirmektedir. Tüm bu bulguların menopozdan yıllar sonra bile over stromasının hormon yapma görevini sürdürdüğünün kanıtları olduğunu öne sürmektedir.

Menopozu izleyerek dolaşımda bulunan az miktardaki östradiolün kaynağı sorusunda henüz tam çözümlenmiş

değildir. Adrenal glanddan doğrudan sekresyonu ve periferde testosteronun östrona dönüşümü yolu bu kaynağı açıklayıcı olmaktadır(3,5,11,25,26,30,32,44,47,61). Yine postmenopozal dolaşımda bulunan en yüksek değerli östrojen olan östronun adrenal gland ve az miktarda overlerden salgılanmasının yanısıra, periferde androstenedionun dönüşümüyle gerçekleştiği bilinmektedir(5,11,25,26). Dönüşen androstenedion oranı %1,2 olarak bildirilmektedir(30).

Gerek doğurganlık çağında ve gerekse menopozu izleyerek yapılan kastrasyon ise, estraatrofi tablosu yaratmaktadır(25,47,48,62). Başlangıçta ilk yorumlarla ters düşüyor gibi görünüyorsa da over dışı östrojen üretimini kanıtlaması açısından da bu olay ilginç bulunmaktadır. Olgularımızdan ooferektomi yapılmış olanlarını bu açıdan değerlendirmenin sağlıklı olabilmesi için çıkarmış bulunuyoruz.

Menopozu izleyerek ilk yıllarda rastladığımız teleatrofi olguları serimizde dikkati çeker oranda az(5 olgu) bulunmaktadır. Yinede 50 olgunun 28'inde parabazal hücre oranı %50'nin üzerinde, KPI değeri 30 olguda %10'un altında görülmeside parabazal hücre egemenliğine dikkati çekmektedir. Vajinal maturasyona ilişkin hiçbir kanıtın bulunamadığı teleatrofi, herne kadar yaptığımız tartışmanın ışığında olmaması gerekir sorusunu akla getirsede varlığı tüm yazarlarca benimsenmiş modeldir(25,26,47,48,62). Wachtel(62) olayın ender görüldüğünü, adrenal korteks işlevinin unutul-

maması gerektiğini bildirmektedir. Wied ve Bibbo(25) atrofik hücre modeli olarak adlandırdıkları teleatrofinin seyrekliğine katılmamakta, kişisel değişebilirliğe bağlı olarak bu örneğin azımsanamayacağı görüşüne yer vermektedir. Benzeri yaklaşım Frost'ta da gözlenmektedir(47,48).

Schachter(49) olgularında %38,1 oranında ilerleyici hipoöstrojenik aktivite saptadıklarını, azalmanın 60 yaş döneminden sonra arttığını ve ortalama %15,7 olguda mutlak atrofinin geliştiğini söylemektedir. Efstratiades (17) serisinde %20'nin üzerinde parabazal hücre görünümüyle tanımladığı tam yada ciddi östrojenik yetmezlik olgularının %88'e ulaştığını bildirmektedir. Araştırmamızda yaşla beraber artan hipoöstrojenik smear örneğinin bu boyutlarda olmaması olgu gurubumuzun küçüklüğü ve yaş ortalamasının daha genç oluşu (53,5) olasılıkla söz sahibidir. Ayrıca karşılaştırmalı diğer çalışmalarda da böylesine sonuçlara rastlanamamış olması olayın karmaşasını sürdürdüğünü ortaya koymaktadır(13,34,36,49). Frost(48) teleatrofi olayında östrojenin total eksikliğinin kortizon düzeylerinde karşılanmayan yükselmeler yaratmasına dikkati çekmektedir.

Olgularımızın bir kısmında estroatrofi ileriki yaşlardada sürmektedir. Wachtel (62) 80 yaşındaki olguda bile hafif proliferatif etkinin görülebildiğini bildirmektedir. Wied ve Bibbo (25) intermedier hücre modelinin ya-

şam boyu kalıcı olabilmelerini doğal nitelendirmektedir. Özellikle bu modelin kalıcı olmasında sürrenal hormonların rolü üzerinde durulmaktadır(25,48,62).

Olgularımızın sayısı, sitolojik model ile parite arasında bağlantı kurulamayacak kadar küçüktü. Yine de bu konuda yapılmış çalışmalar paritenin rolü olamayacağı fikrini güçlendirmektedir(49). Kuşkusuz bu konuda epidemiyolojik çalışmaların sınırlı oluşu, kesin yargıya varmayı güçleştirmektedir.

Yaymalardaki süperfisiyal hücre sayısının aşırı düzeyde olmasının, onun hiperöstrojenik olarak adlandırılmasına yol açtığı bilinmektedir(17,49). Schachter (49) ile-ri yaş gurubunda oranı %9,7 olarak vermektedir. Çalışmamızda iki olguda hiperöstrojenik modele rastlamış olmamız bu nedenle bir tesadüf olmamaktadır. Wachtel(62) böyle bir etkide önce iltihabi sorunların olup olmadığının araştırılmasını, olayın aşırı vaskülarizasyon sonrasında gelişebileceğini, bununda hormonal değerlendirimi değersiz kılacağını söylemektedir. Bunun yanısıra tüm yaş guruplarında görülen hiperöstrojenik smear sayısının yaşla artış eğilimi taşımasının ovariyal, endometriyal, memeye ilişkin karsinomlarla beraber gittiği bilinmektedir(17,25,47,48,49,62). Sorunda Schachter(49) ve Efstratiades(17) androjenlerin periferde östrona çeviriminin olası artışına da dikkati çekmektedirler. Frost(47,48) ve Wied-Bibbo(25) östrojenik

aktivitenin östrojen etkisine karşılık geldiğini, buna karşın olaya yol açan diğer patolojilerinde unutulmaması gerektiğini, ama sonuçta bulunabilecek hormonal dönüşümün rolünün yadırganmamasını söylemektedirler.

Özellikle tümöral olaylarda sorunu karıştırıcı ve bazende tanıya götürebilici ilginç gözlemlerde bulunmaktadır. Hastanın yaşına ve dolaşımdaki östrojenlerin biyolojik aktivitesine bağlı olarak hormon salgılayan over tümörlerinin özellikle granuloza hücrelinin, maturasyon indeksini sağa çevirdiği, hormon salgılamayan bazı over tümörlerinde yaşlarına göre teleatrofiden uzak sitohormonal örnekler oluşturabildiği bildirilmektedir(25,47). Frost(48), overin solid ve kistik adenomları, adenokarsinomu ve metastatik tümörlerinin yarısında maturasyon indeksinde anormal sağa kayma yarattığını söylemektedir.

M.Efstratiades ve arkadaşları(17) 167 endometrial adenokarsinom ve 134 invaziv servikal squamoz karsinom içeren serilerinde hiperöstrojenik aktiviteyi endometrium Ca. için %12, serviks Ca. için %4 bulmuşlardır. Kuşkusuz bu bulgular östrojenik smear değerlendiriminin çok boyutluluğunu vurgulamaktadır.

Postmenopozal smearlerin etnik faktörlerle ilişkisi araştırılmış, bu konuda oldukça ilginç sonuçlar alınmıştır. Schachter(49) İsrail çalışmasında hiperöstrojenik aktivitenin batı kökenlilerde daha fazla olduğunu bildirmekte-

dir.Yinede bu konuda kesin konuşabilmek sanırız çok sayıda ülkeyi içeren epidemiyolojik çalışmaların ardından mümkün olabilecektir.

Hiperöstrojenik smearlerin obez kişilerde daha çok görüldüğünde ileri sürülmektedir(49). Burada daha çok perifer-artmış östrojene dönüşüm üzerinde durulmaktadır(5,32,49).

Olgularımızı seçerken diyabetik olanları kapsam dışı bırakmaya özel önem verdik.Açık diyabetiklerde östron ve östradiol kan düzeyleri yüksek bulunmaktadır(5,11,12). Deutch ve Benjamin görülen bu yüksekliklerin postmenopozal normal sınırlar içinde ve fakat üst sınıra yakın olduğunu saptadıklarını söylemekte, olaya neden olarakda metabolik klirensin düşmesine bağlı periferik androstenedion-östron dönüşümünün artmasını önesürmektedirler(12).

Hormonal sitolojik değerlendirimde inflamatuvar değişikliklerin yarattığı sorunlar gerçekten olayı saptırmaktadır. İnfeksiyona bağlı hiperemi, hormon düzeyleriyle ilişkisiz aşırı olgunlaşmaya,epitelde ülserasyona ve derin tabakalardaki hücrelerin dökülmesine yol açmaktadır.Bir olgumuzda rastladığımız bazal hücre erozyonu bu açıdan tipik bir örnek olarak kabul edilebilir.Wachtel(62)'e göre iltihabi ortamlarda parabazal hücrelere ek olarak çok sayıda polimorf nüveli lökosit,histiyosit olmakta,hücre sitolojiside bozulmaktadır. Frost(48),bazı ender inflamatuvar olgularda para-

basal hücre yapısının da değiştiğini bildirmektedir. Böylece turuncu stoplazmalı, piknotik nukleuslu hücreler alana egemen olmaktadır. Bu etkiler hiç kuşku yoktur ki, yüksek maturasyon indekslerinde rastladığımız düşük karyopiknotik indeksleri kısmen açıklamaktadır. Çünkü, bu yaymalarımızda mikroskopik olarak bol sayıda polimorf nüveli lökositte bulunuyordu. Ayrıca yaymada her üç hücre tipinin yaygın dağılımına rastlamamız inflamasyonu akla getirmektedir. Gürgüç(26) Wied ve Bibbo(25) böyle bir yaymaya inflamasyonda rastlanabileceğini (25/50/25 gibi), hiçbir hormonal uyarıda üç hücre tipinin birlikte dağılımının olamayacağını öne sürmektedirler. Özellikle tedavimiz sırasında 2 olgumuzda infeksiyonun saptanabildiği teleatrofi ortaya konan yaklaşımları destekler niteliktedir. '

T.Hall ve arkadaşları(27) izole histiyositlerin inflamasyonla bağlantısına dikkati çekmektedir. M.Efstratiades (16,17,18) inflamasyonun smear'i etkilediğini bildirmektedir.

Ayrıca lökoplaki, vajinal dermatozlar, vulvar kontaminasyon, aşırı östrojen yokluğunda ve inflamasyonun bulunmayışında görülen artmış süperfisiyal hücre sayısını açıklayabilmektedir(25,48,62).

Tüm bu nedenlerle serilerimizden başlangıçta var olan inflamasyon olguları çıkarıldı. Bu hareket sanırız saptanılacak hormonal etkiyi daha doğru kılmak için tüm hormo-

nal sitoloji çalışmalarında zorunluluk taşımaktadır.

Tartıştığımız etkilerden arındırılmış olgularla yaptığımız çalışmada, 15 günlük süreç sonunda sitolojik açıdan çok anlamlı östrojen etkisi sonucu almamız oldukça arındırılmış bir gözlem olmaktadır. Sitolojik açıdan çok katlı yassı epitel hücrelerinin maturasyon yanıtının stoplazmanın artması, nükleusun küçülmesi olduğu bilinmektedir(25,26,47).

Östrojen etkisini değerlendirirken maturasyon ve karyopiknotik indekslerin seçimine özel önem gösterdik. Frost(47,48) endokrin ortamın değerlendirilmesinde en uygun ve objektif yöntem olarak maturasyon indeksini önermektedir. Gürgüç(26) maturasyon indeksiyle değerlendirilmesinde, süperfisiyal ve intermediyer hücrelerin bulunmasının gerekliliğine dikkati çekmekte, parabazal hücrelerin östrojen yokluğunda ve patolojik hallerde varlığına deyinmektedir. Wied ve Bibbo (25) hormonal uyarımın maturasyon indeksi ile değerlendirilmesinde beş farklı grubun elde edilebileceğini bildirmekte bunları da parabazal, parabazal ve intermediyer, intermediyer, intermediyer ve süperfisiyal, süperfisiyal hücreler olarak sıralamaktadırlar. Gürgüç(26),Wachtel(62) diğer seks hormonları olayı bozmadığı zaman östrojen etkisine ilişkin karyopiknotik indekse güvenilirlikte öncelik tanımaktadır. Ayrıca Wachtel indekslerin hiçbirinin ideali yansıtmadığını öne sürmektedir(62). Araştırmacılar KPI ile değerlendirmeye farklı

bakış açıları getirmektedirler. Wied ve Bibbo(25) 200-300 hücrenin gerçeği yansıtması açısından göreceli olarak küçük örnek oluşturduğunu, direkt ışık mikroskopunun nukleus ayırımında kesinlik sağlayamadığını bu nedenlerle yorumlar arasında %10 farklılıklar çıkabildiğini öne sürmektedirler.

Ayrıca, karyopiknotik indeksin vajen epitelinin birden fazla hormonun etkisinde kaldığı olgularda sonuç vermediği de bildirilmektedir(48). Özellikle vajinit hallerinde hiperemi sonucu hızlı proliferasyonun indeksi saptırdığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, dijital kullanımı hallerinde, yüksek doz östrojenle uzun süre tedavide sonuçlarının sınırlı geçerlilik taşıdığı öne sürülmektedir(25,62).

Eozinofilik indeks yalnız boyanma reaksiyonuna dayandırıldığından pek güvenilir bulunmamaktadır. Wied ve Bibbo(25) diğer iki indeksle beraber değerlendiriminin anlam taşıyacağı üzerinde durmaktadır. Wachtel(62) indeksin rutinlik koşullarının çokluğuna dikkati çekmektedir.

M.Efstratiades(15,16) östrojen etkisinin özellikle parabazal hücrelerle değerlendiriminin doğruluğuna deyinmektedir.

Özellikle lokal östrojen etkisini değerlendirimde seçtiğimiz indeksler birçok yazarında tercihi yönündedir(13, 14,17,18,35,36,48,51,55).

Olgularımızın arasında maturasyon ve karyopiknotik indeks sonuçlarının her zaman tutarlı bir uyum göstermemesi dikkati çeker boyutlarda görülmektedir. Maturasyon indeksi ile gözlenen yüksek östrojenik etkiye karşın karyopiknotik indekste karşılaşılan düşük rakamlar, mikroskobik düzeyde saptanan inflamatuvar hücrelere ve döderlain basillerine bağlanmaktadır. Özellikle döderlain basillerinin gösterdiği lizisin çok sayıda piknotik hücrenin oluşumunu etkilediği bilinmektedir(25,62). Özellikle 5 olgumuzda yaygın gözlenen döderlain basilleri, karyopiknotik indeks düşüklüğüyle ters orantılı gelişim göstermektedir.

Aslında östrojenlerin parenteral yada oral yoldan verilmeleri sonucu gebelik dışındaki bütün fizyolojik durumlarda epitel proliferasyonu yarattığı kabul edilmektedir(25, 26,47,48,62). Bu açıdan indekslerle yetinmek yanıltıcı olabilmektedir. Östrojen uyarımının bulunduğu kesin belirtileri tek tabaka halinde yassı yüzeysel hücrelerin görülmesi ve lökositlerden arınmış temiz bir vajen florası bulunması olmaktadır(25).

Vajinal yaymanın nereden alınması gerektiğininde tartışmalar yarattığı görülmektedir. Gürgüç(26) ve Wachtel (62) hormonal değerlendirim için vajen 1/3 üst yan duvarın, ön yada arka forniksi önermektedirler. Frost(47,48) yan vajen duvarının enduyarlı bölge olduğuna dikkati çekmektedir. Wied ve Bibbo(25) benzeri değerlendirmeye katılmaktadırlar.

Buna karşın her iki yazarda arka fornixsin malignite saptama avantajı olduğunu belirtmektedirler.

Wied ve arkadaşları(68) yaptıkları epidemiyolojik çalışmada vajinal yayma ile karsinom in situ olgularında tümör hücrelerine %9,81 oranında rastladıklarını bildirmektedirler. Bir smearin minimum 50.000 hücre içerdiği(68) göz önüne alınırsa tümör hücrelerine rastlama şansı kolayca anlaşılabilir. Artan malignite şansı açısından arka forniks materialide tercih edilmektedir(17,27,66,68).

Salt kontrol amacıyla kişilerin ülkemizde hekime başvurmada gösterdiği çekingenlik bizi malignite kriterlerinde yakalanabildiği arka fornikse itti. Serilerimizde malign hücreye rastlayamamış olmamız, kuşkusuz olgu sayısının sınırlılığıyla ilgili görülmektedir(9).

Lokal östrojen uygulamasında kısa süreli düşük doz tedavi üzerinde durulmaktadır. Ayrıca seçilen preparatında konuda önemi tartışılmaktadır. 2 haftalık konjuge östrojen kremi 1.25mg. lık günlük dozlar halinde uygulayarak aldığımız yüksek karyopiknotik indeks sonuçları ve maturasyon indeksinde görülen belirgin sağa kayma, östrojenin lokal etkinliği açısından anlamlı görülmektedir. Genelde tüm yayınlarda 2 yada 3 haftalık tedavinin yüksek proliferatif etkinliği üzerinde durulmaktadır(4,14,34,36,67,70).

S.Deutch ve arkadaşları(14) 0,3mg.lık konjuge

östrojenin günlük uygulananımıyla 1 hafta sonunda süperfisiyal hücre sayısının %70'in üzerinde olduğunu, süreç sonunda sistemik absorpsiyona rastlamadıklarını belirtmektedirler.

Whitehead ve arkadaşları(66) 0,1-0,4-0,8-1,25 mg. konjuge östrojen kremi günlük uygulayarak arka forniks yamaları ile değerlendirim yaptıklarını, kullanılan tüm dozlarda östrojen indeksinin 1 haftadan sonra belirgin arttığını, maksimal yanıtın 2.haftada alındığını bildirmektedirler.

Kicovic ve arkadaşları(35) 1,25mg. konjuge östrojen dozuyla 3 haftalık süreç sonunda maturasyon değerinde belirgin yükselme saptadıkları görülmektedir.

Judd ve arkadaşları(33) konjuge östrojenlerle 0,3 ve 1,25 mg. dozları günlük uygulayarak 4 hafta sonundaki sitolojik sonuçları kıyaslamışlar, iki dozun sonuç etkilerinin benzediğini, 0,3 mg.lık dozun süperfisiyal hücre sayısında %16,6 artış sağladığını ve ortaya çıkan sonucun premenopozal erken ve geç foliküler fazı ile aynı olduğunu yayınlamışlardır.

Kuşkusuz, 2 haftalık tedavi sonucunda süperfisiyal hücre sayısında sağladığımız %43.3 lük artış bu sonuçlarla uyumlu görülmektedir. Ayrıca araştırmacıların 2 haftalık tedavide ulaştığı yüksek proliferatif etki süreyi kısıtlı tutuşumuzu da haklı çıkarmaktadır.

Son yıllarda, steroid hormon reseptörleriyle ilgili çalışmalar, östrojen etkisinin yeni boyutlarda tartışılmasını gündeme getirmektedir(20,26,69). Özellikle endometriyal, myometriyal, vajinal dokunun hem endojen, hem de ekzojen östrojen uyarımına kantitatif olduğu kadar kalitatif açıdanda farklı yanıtlar verdiği bildirilmektedir. Hedef organda östrojenik etkinin görülebilmesi için, östrojenin spesifik intrasellüler proteine (reseptöre) bağlanması, oluşan östrojen-reseptör kompleksinin hedef hücrenin nukleusuna translokasyonu üzerinde durulmaktadır(50, 55,73). Reseptörün östrojen molekülüne bağlanabilmesi için 2000 mol. Dalton ağırlıklı inhibitör molekülden ayrılması zorunluluk taşımaktadır(26). Bu açıdan östrojen veriminin ardından atrofik vajinal epitelin bazal hücrelerinin hızlı proliferasyonuna karşılık, atrofik endometriyumun çok daha zayıf proliferasyonunun temelinde yatanında reseptör olayı olduğu öne sürülmektedir(26,55,73).

Gürgüç(26) doğal östrojenler arasında reseptör affinitesi en yüksek olanının östradiol, sentetik östrojenler arasında ise 17-alfa-etinil östradiol ve dietilstilbestrol olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle intrauterin dietilstilbestrol etkisinde kalanlarda vajinal ve servikal epitelyumun maturasyonu tartışması halen sürmektedir (20,21,22).

Forsberg(21,22) vajinal epitelyumun ikili orji-

nini açıklamak için yaptığı deneysel çalışmalarda, iki sistem arasındaki geçiş bölgesinde dietilstilbestrol ile görülen değişiklikleri vurgulamaktadır. Özellikle bu bölgede fetal yaşamda anneye verilen dietilstilbestrol ile müller kanalı epitelinin değişmeksizin kalışı, vajinal adenozis ve adenokarsinomların kökenini açıklayabilmektedir.

Ford ve arkadaşları(20) dekstran kaplanmış karbon tekniğiyle servikal, vajinal, vulvar karsinomlarda östradiol ve progesteron stoplazmik reseptörlerini ölçerek genelde vulva ve vajende pozitif kabul edilebilir reseptör aktivitesi saptamadıklarını, serviksde tümör gelişimi ile reseptör aktivitesi arasında bağlantı kurduklarını bildirmektedirler.

Östrojen tipleri arasında da doku duyarlılığı açısından farklılıklar olduğu, uterusun östradiole, vajinanın zayıf östrojen olarak bilinen östriole daha duyarlı olduğu öne sürülmektedir(69). Buna karşılık östradiolün asıl intrasellüler östrojen olduğu, etkisi için subsellüler östrona dönüşümünün gerektiği, burada ise 17-beta steroid dehidrojenazın rol oynadığı üzerinde durulmaktadır(25).

Wiegerinck ve arkadaşları(69) östradiolün en önemli doku östrojeni olduğunu, postmenopozal kadınlarda endometriyum, myometriyum, vajinada nükleer bağlantı yap-

tığını söylemekte, postmenopozal endojen östrojenlerin dağılımında etki yada etkisizliği:doku tarafından östrojenlerin dolaşımdan alınışındaki farklılığa, östradiolün östrona çevrilişindeki farklılığa,dokular arası spesifik reseptör farklılıklarına,spesifik östrojen etkilerine götürücü sub-sellüler ve intranükleer işlemlerdeki farklılığa bağlamaktadırlar.Wiegerinck ve arkadaşlarına göre östrojene histolojik yanıt, primer olarak artmış proliferatif aksiyonun sonucu değil, parabazal hücrenin intermediyer hücreye doğru artmış diferansiyasyonunun sonucu olmaktadır.

Gürgüç(26), östrojen-reseptör kompleksinin yalnızca proteolitik enzimler yada pH'nın asit olması,tuz konsantrasyonunun yüksekliği gibi denatüre edici koşullarda ayrıldığını bildirmektedir.

Sanırız östrojenin dokuda etkisi reseptör düzeyinde çok daha ayrıntılı çalışmalar gerektirmektedir. Özellikle indekslerimizde rastladığımız kişisel yanıt farklılıklarını bu alanda doğacak yeni eğilimleride güçlendirmektedir.

Kvinnsländ (37) yaptığı sıçan deneyleriyle neonatal servikovajinal epitelin gelişiminde östradiolün etkisi konusunda cAMP'nin rolüne dikkati çekmektedir.

Cameron ve arkadaşları(8), ovariyektomize sıçanlarda vajinal epitelin bazal tabaka hücrelerinin stoplazmik element içeriğini ölçerek östradiol veriminden sonra potasyu-

mun intrasellüler artışına deyinmekte, epitel gelişiminde potasyumun veya sodyum/potasyum oranının doğrudan yada dolaylı rolünü öne sürmektedir.

Sitoloji bilgisinin çağın tekniğiyle giderek gelişmesi, insan vücudunda etkilerin ortaya çıkışındaki karmaşıklığı arttırmaktadır.

Başlangıçta yalnızca vajinada rahatlık sağladığı sanılan kremlerin sistemik absorpsiyona uğradıklarına da dikkatler çevrilmektedir(41,47,50,52,53,54,57,59,72,73). Bir olgumuzda tedavi sırasında görülen hiperplazik endometriyuma bağlı vajinal kanama bu kanıyı güçlendirmektedir. Ayrıca tedavi edilen olgularımızın ateş basması yakınmalarında belirgin azalma, sistemik absorpsiyon etkisiyle ancak açıklanabilmektedir.

Sıcak basmalarının etyolojisinin bugün için tartışmalı olduğu bilinmektedir. Notelovitz(47) olayda östrojen düzeyinde düşme, gonadotropinlerin aşırı salgılanışının rolü üzerinde durmaktadır.

Jones ve Wentz(11) olayı total östrojen düzeyinin düşüklüğüyle bağlantılı otonom sinir sistemi dengesizliğiyle açıklamaktadırlar.

Rakoff(25) vazomotor semptomlarla beyin katekolaminlerinin ilgisine dikkati çekmektedir. Tüm bunlara karşın net bir açıklama henüz olanaksız bulunmaktadır(11,25,26,52).

Martin ve arkadaşları(39) gerek östradiol, gerekse konjuge östrojen kremle sıcak basmaları ve terleme nöbetlerindeki azalmaya dikkati çekmektedirler.

Judd ve arkadaşları(33) 0,3 mg. konjuge östrojen krem dozunun vajinal semptomları iyileştirmekte yeterli olduğunu ve bu dozun dolaşımında östron ve östradiol düzeylerinde minimal yükselmeler yaptığını, dozun hepatik fonksiyondaki ölçülebilen değişiklik eşiğinden 4-8 kat düşük olduğunu bildirmektedirler.

Buna karşın verilen östrojenin hemen kana geçerek düzeyleri değiştirebileceğide öne sürülmektedir. Yen ve arkadaşları(72) 1.25 mg. konjuge krem dozunun, östron kan düzeyinde 2 saatte yükselme yapıp 8 saatte pik değer oluşturduğunu, östradiol ken düzeyinde ise 3 saatte yükselme yapıp 6 saatte pik değer oluşturduğunu bildirmektedirler. Aynı araştırmacılar 24 saatlik değer için önemli olmadığını, östron için ise bazal düzeyin 2 katı olduğunu öne sürmektedirler.

Araştırmacılar konjuge östrojen kremin gonadotropin düzeyinde de supresyon yaptığını söylemektedirler(33,36,41).

Gözlemlerinde benzeri sonuçları alan Martin ve arkadaşları(39) östrojen kan düzeylerinde 12. saatte yükselme saptadıklarını, bu düzeyin bile ovulatuvar siklustaki

foliküler faza uyduğunu, 1.25 mg. dozla 8.günde vajinal sitolojide kornifikasyon sağlandığını, 15 günlük uygulama sonucu östrojen kan düzeylerinin değişmediğini, bu nedenle 1.25 mg. dozun kümülatif etki yaratmadığını bildirmektedirler. Biri dışında olgularımızda yan etki görülmemesi bu savın geçerliliği görüşüne katılmamıza yol açmaktadır.

Buna karşılık bazı araştırmacılar yalnızca düşük dozların sistemik absorpsiyon yaratmadığını öne sürmektedirler(14,33,67). Bu doz genellikle 0.1-0.3 mg. olarak bildirilmektedir(33,49).

Konjuge östrojen krem başlıca östron sülfat içerdiğinden, absorpsiyon sonrası sülfat ayrılmakta, östron dolaşıma karışmaktadır.Ayrıca vajinal verimde absorpsiyon sonrası karaciğerde inaktivasyon olmadan kandaki düzeylere ulaşıldığı söylenilmektedir(67). Östrojenlerin sistemik absorpsiyonu lokal östrojen tedavisini yeniden tartışılır hale getirmektedir.

Östrojen etkisinin topikal varsa bile düşük düzeyde olduğu, dolaşıma katıldıktan sonra hedef hücrelere ulaşarak biyolojik aktivitesini gösterdiği öne sürülmektedir (39).

Sistemik absorpsiyonun ilk hafta zayıf olduğu, epitelde östrojenizasyonla birlikte absorpsiyonun hızlandığı absorpsiyon artışında kan damar yapısının iyileşiminin söz

sahibi olduğu öne sürölmektedir(41,67).

Olgularımızdan birinde görölen endometriyal stimölasyon büyük olasılıkla kullanılan dozla ilişkilidir. 1.25 mg. dozla endometriyal stimölasyon olabileceği bazı yazarlarcada öne sürölmektedir(14,39,46,67).

Tartışmanın boyutlarının bu düzeye çıkabilmesi bizi, uzun süreçli tedaviyi genelleştirmekten alıkoydu. Bu konuda muhafazakarlıkla suçlanabilirsek, uzun süreçli tedavinin risklerinin ve etki düzeyinin karanlıkılığı bizi bu davranışa itmekteydi. 5 olguda uyguladığımız bir aylık tedaviye karşın indekslerde görölen gerilemelerde bu kanıyı güçlendirmektedir.

Uzun süreçli tedavinin östrojen indekslerinde belirgin düşmeler yarattığının bilinmesine karşın(25,66,67), olayın nedenine yönelik değişik hipotezler ortaya atılmaktadır. Whitehead (66,67), olayı vajinal epitelde bir tür zehirlenme olarak nitelendirmekte, doku kornifikasyonu yada reseptör mekanizmasındaki regölasyonun düşmesi gibi intrasellöler nedenlerle vajinal duyarlılığın kaybına dikkati çekmektedir.

Bu açıdan belirli aralıklarla kısa süreçli tedavinin faydası kabul edilir olmaya başlamaktadır(52,66,67,39). İşte bunedenlerledir ki, Wied ve Bibbo (25)' nun dedikleri gibi uzun süreçli tedavide eksfoliyatif sitolojinin değeri

sınırlı kalmaktadır.

Yüksek dozla tedavinin sonucu etkilemediği gibi, gerek sistemik absorpsiyonun fazlalığı, gerekse sitolojik indekslerde daha fazla düşüşler yaptığı birçok araştırmada gözlenmektedir(14,33,39,66,72). Whitehead ve arkadaşları(66) 1 aylık tedaviyi izleyerek 1.25 mg. dozla indeksin 7 günde, 0.4 ve 0.8 mg. dozlarla 14 günde tedavi öncesi değerlere indiğini, 0.1 mg. dozla ise indeksin daha 4 hafta yüksek kaldığını bildirmektedir. Kontrol olgularında tedaviye karşın 4.haftada gözlediğimiz indeks gerilemesi, doz ve süre ile bağlantılı indekslerde düşüş fikrini desteklememize yol açmaktadır.

Özellikle 2 ay gecikmeli olarak kontrole gelen bir hastamızda saptadığımız teleatrofi tablosu,uzun süreçli tedavinin terki yolundaki kanıyı güçlendirmektedir.

Konjuge östrojen kremlerle alınan birbirleriyle tutarlı bu sonuçlar,verilen östrojenin tipine ve veriliş ortamının araştırılmasına yol açmakta, bu alanda yeni preparatların denenmesine olanak sağlamaktadır.

Konjuge östrojen kremlere alternatif olarak östradiol ve östriol içeren kremlerde geliştirildiği yayınlanmaktadır(34,35,36,41,49,50,53,72). Schiff ve arkadaşları(50) 0.5 mg. mikronize östradiol ve östronun vajinal verilişinin etkilerini kıyaslayarak, her ikisinde de plazma konsantras-

yonlarında aşırı artış sağladığını, FSH-LH düzeylerinde %30 düşüş gerçekleştirdiklerini bildirmektedirler.

Martin ve arkadaşları(39) 0.2 mg. dozda kullanılan mikronize östradiol kreminin, 1.25 mg. konjuge östrojen kremi ile görülene yakın sitolojik değişiklik yarattığını, bu doz östradiolün hepatik fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda kullanılabileceğini, ayrıca hastanın vazomotor yakınmalarının ortadan kaldırılabilceğini ileri sürmektedirler.

Yen ve arkadaşları(72) 0.2 mg. östradiolün en az sistemik etki oluşturduğu, fizyolojik düzeyi en taklit eder krem olduğunu söylemektedir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda östradiol mikronize vajinal tabletlerinin vajinal sitolojide 2 haftada tam bir östrojenizasyon sağladığı, ilacın hepatik yolu izlemeden doğrudan dolaşıma katılması nedeniyle sistemik yan etkilerin azaldığı, östradiolün östrona dehidrojenasyonunun daha geç ve yavaş olduğu da iddia edilmektedir(41).

Östradiolün yanısıra östriol içeren kremlerin kullanımında da tartışmalar yoğunluk kazanmaktadır. 0.5 mg. östriol dozunun östradiol ve östron kan düzeylerinde yükselmeler yapmadığı, FSH ve LH düzeyini baskılamasının hafif olduğu, östriol kan düzeyinde ise aşırı yükselmeler yaptığı öne sürülmekte, maturasyon değerlerinde 3 haftalık kullanım-

dan sonra tam iyileşme olduğu, lokal yakınmaların kaybolduğu bildirilmektedir(34,35,36). Dahası Kicovic ve arkadaşlarının yaptıkları kıyaslamalı çalışmada endometriyal stimülasyon oluşturmaması nedeniyle östriol kreme üstünlük verilmektedir(35).

Östriolün metabolik ve vasküler risklerinin az olması, gonadotropinleri hafif baskılaması, endometriyumda etkisinin saptanamamasına karşın(52,70), zayıf östrojenik aktivitesi olduğu, östron ve östradiolden daha kısa süreli reseptör bağlantıları yaptığı(26,69)da tartışılmaktadır.

Bugün için bu üç farklı preparatın birbirine kesin üstünlük sağlayamadığı yargısına varmak sanırız, yerinde bir kanı olmaktadır.

Vajinal östrojen tedavisinin lokal amaçların yanı sıra sistematik olarakda oral tedavinin yerini alıp alamıyacağı sorusunda gündeme gelmektedir(52,67).

Östrojenlerin oral alınımında barsak mukozasında dehidrojenaz enzimlerle östrona dönüşüm olduğu, oldukça yüksek oranda östron ve östradiolün genel dolaşım öncesi karaciğerde karşılıklı etkileşime yol açtığı, dozun yaklaşık %30 nun inaktif glukronid formuna dönüşerek klinik etki oluşturmada idrar ve safra ile atıldığı bilinmektedir(25,52,67).

Menopozal semptomları kontrol için 0.625 mg.(52)

yada 1.25 mg.(25,26) konjuge östrojen oral dozu önerilmektedir. Burger(7) yaptığı placebo çalışmasında 1.25 mg. günlük dozu kesin yeterli bulduğunu bildirmektedir. Sedlacek (54) 0.3 mg. konjuge oral dozu yeterli bulmaktadır. Whitehead ve Siddle(67) karaciğer inaktivasyonu nedeniyle oral dozun yeterli etkiyi oluşturabilmek için yükselmesi gerektiği görüşündedirler.

Oral alınan östrojenlerin karaciğerde üretilen bazı lipid ve protein fraksiyonlarının sentez oranını arttırdığı ve bazı hastalıklarda olası faktör rolünü oynamasına yol açtığı bilinmektedir(5,11,52,67). Konjuge östrojenlerin oral veriminin plazma östron düzeyini sekiz kat, östradiol düzeyini üç kat arttırdığı öne sürülmektedir(14).

Schiff ve Ryan(52) etinil östradiol ve mestranolün oral verimde hepatik adenomlar oluşturacak derecede karaciğer toksisitesi taşıdığını bildirmektedirler ve bu açıdanda etinil östradiol dozunu 0.02 mg. olarak vermektedirler. Bu dozun bile safra kesesi taşı riskini arttırdığı öne sürülmektedir.

Yapılan çalışmalarda güç açısından 0.625mg. konjuge östrojenin 0.01 mg. etinil östradiole denk olduğu, konjuge östrojenlerin daha iyi tolere edildiği bildirilmektedir(52,54).

Oral verilen östrojenlerin seks hormon bağlayan

globulin, kortizol bağlayan globulin ve renin substrat miktarını doza bağımlı olarak arttırdığı, antitrombin III aktivitesinin deprese olduğu, derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinin arttığı öne sürülmektedir(5,52,67).

Judd ve arkadaşları(33) vajinal verilen konjuge östrojenlerin uygulama dozlarında bu etkilere yol açmadığını bildirmekte, fizyolojik etki düzeyi açısından 2.5 mg. vajinal dozu 0.15-0.625 mg. oral doza denk görmektedirler. Bu araştırmacılar vajinal konjuge östrojenlerin ancak çok yüksek dozlarda hepatik protein sentezini arttırdığını, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde 2.5 mg. da bile etki görmediklerini savunmaktadırlar.

Vajinal konjuge östrojenlerin 1.25mg.-2.5mg. dozlarında üriner kalsiyum/kreatinin oranını önemli ölçüde azalttığı, bu açıdan 2.5 mg. vajinal dozun uzun sürede osteoporozu koruyucu olamayacağı öne sürülmektedir(33,67).

Bu gözlemlerin ışığında birçok yazar, sistemik etkiler konusunda vajinal yolu, oral yola nazaran daha masum bulmaktadırlar(33,34,35,67).

Östrojenlerin verilen vajinal dozlarda ortaya çıkan sistemik biyolojik etkilerini dahada aza indirme çabaları, vajinal uzun süreçli östrojen salgılayan halkaların gelişmesine dikkatleri çevirmektedir(57). Özellikle kontraseptif amaçlarla yalnızca progesteron yada progesteron

teron-östradiol salgılayan vajinal halkaların geliştirilmeye başlanması bu konuya öncülük etmektedir(59). Stumpf ve arkadaşları(57) polisiloxan halkalarla uzun zaman sabit dozda östradiol salındığını, serum östradiol düzeyinin üç ay için premenopozal evrede tutulduğunu, halkaların pelvik rahatsızlığa yol açmadığını, tek yan etkilerinin ilk hafta gelişip kaybolan meme duyarlılığı olduğunu öne sürmektedirler. Ayrıca 400 mg. östradiol içeren homojen halkalar ile yeterli vajinal kornifikasyon sağlandığına da inanılmaktadır(57).

Olgularımızda rastladığımız endometriyal stimülasyon etkileri östrojen-progesteron kombine tedavisine eyilimi gündeme getirmektedir(5,10,11,23,25,26,31,52,71,73).

Östrojen reseptörü bulunan her dokuda progesteron reseptöründe bulunduğu ve progesteronun östrojen-reseptör kompleksini engellediği bilinmektedir(23,26,71). Progesteronun hedef hücreye ulaşmasıyla oluşan mRNA'nın stoplazmada östradiol dehidrojenaz ve sulfotransferaz yapımı başlattığı, bu enzimlerden dehidrojenazın östradiolü östrona çevirdiği, sulfotransferazın konjuge östrojenleri östrojen sulfata çevirdiği, bununda hücresel olarak inaktif şekil olduğunda görüş birliği mevcuttur(23,71).

Gambrell ve Greenblatt(23) normal menstruel siklusun luteal fazında progesterona bağlı olarak östradiol reseptörlerinin azalmasını normal fizyoloji ile bağlantılı bu-

lurken, Wren (71), sekretuar fazda stoplazmik östrojen reseptör konsantrasyonunun düşmediğini, yalnızca östrojenlerin nukleer aktivitesinin düştüğünü öne sürmektedir. Görülen etkileşimler nedeniyle tedavinin son 7-10 gününe sentetik progesteron eklenmesinin endometriyal proliferasyon ve postmenopozal kanama riskini azaltacağı görüşü taraftar bulmaktadır(23,25,26,31,42,71,73). Uygulamada 5mg. dozun aşılması üzerinde durulmakta, aksi takdirde progesterona bağlı düşük dansiteli lipoproteinlerde artış ve hipertansiyon olasılığının güçleneceği bildirilmektedir(26,71).

Progesteronun koruyucu etkisi, östrojende olduğu gibi postmenopozal olgularda vajinal verilme çabalarının doğmasına yol açmaktadır. Yen ve arkadaşları(73), östrojen etkisinde absorpsiyonlarının çok hızlı ve yüksek düzeyde olduğunu öne sürmekte, bu hızlı emilimde, östrojenlerin vajinal doku vaskülarizasyonunda sağladıkları artış, serumda taşıyıcı protein düzeylerinde artış üzerinde durmaktadırlar.

Vajinal verim yolunun subkutan implantasyon yada kas içi injeksiyon şekillerine karşıda kesin üstünlük taşıdığı kabul edilmektedir. Bu yolların östrojen kan düzeylerinde aşırı yükselmeler yaparak düzensiz kanamalara neden olduğu bildirilmektedir(5,11,25,26,31,57).

Son yıllarda mikronize 17-beta östradiolün sublingual verimi üzerindedeki çalışmalarına rastlanmaktadır.)

0.5 mg. tek dozla gün aşırı tedavinin 28 günde vajinal kor-nifikasyonda belirgin iyileşme sağladığı öne sürülmektedir (40). Bu çalışmaya katılanlardan Dr. Martin, vajinal yolun çok daha fizyolojik olduğuna dikkati çekmekte, bu yolu be-nimsemeyen hastalarda sublingual yolu önermektedir.

Menopozal östrojen eksikliğinin vajen epitelinde atrofinin yanısıra vajinal fizyolojiye de değiştirmesi ve ortaya çıkan subjektif yakınmaların bir kısmının fizyolojik değişikliklerle bağlantıları ve tedavide östrojen etkisinin bu basamaklardaki etkisinin rolüne de dikkatler çevrilmekte-dir(3,5,11,25,26,47,48).

Semmens ve Wagner(55) ortalama postmenopozal va-jen pH'sını 5,4 olarak vermekte, fornikslerde orta kısımla-ra nazaran daha yüksek pH değerlerine rastlandığı bildir-mektedirler. Özellikle de atrofiye paralel glikojen depo yeteneğinin kaybı, döderlain basillerinin ortamdaki çekilme-sinin vajenin asit reaksiyonunu geriletmesi üzerinde dur-maktadırlar.

Menopozal evrede vajinal kan akımında da azalma saptandığı bildirilmektedir(26,46,55). Abrams ve arkadaşla-rının geliştirdiği buz testi ile menstruel siklusta deği-şiklikler olduğu öne sürülmektedir(1,2). Ayrıca seksüel u-yarım sırasında da vajinal kan akımının arttığına deyinil-mektedir(63). Vajinal kan akımındaki bu fizyolojik değişik-

liklerden yola çıkılarak cerrahi menopoza giren hastalarda yapılan deneysel çalışmalarda östrojenlerin vajinal kan akımını arttırdığının kanıtlandığı bildirilmektedir(46).

Ayrıca bu teknikler göz önüne alınarak elektrotlarla ısıtma yöntemiyle vajinal kan akımının menopozda azaldığı, filtre kağıdı yöntemiyle vajinal sıvı ölçülerek sıvının 40 yaşından gençlere göre menopozda %50 düştüğü, vajinal lümen ile interstisyel doku arasındaki transvajinal potansiyel farkında azaldığı belirtilmektedir(55). İşte, östrojen tedavisinin etki yada etkisizliğinde sayılan bu olayların rolü belkide kısmen neden bazı hastalarda farklı sonuçlar alabildiğimizi de açıklayabilmektedir.

11 olguda disparanö yakınmasının tedaviden etkilenmemiş olması, sorunda başka faktörlerin varlığında gündeme getirmektedir. Disparanö olayında lümen daralması söz konusu olabilmektedir(5,11,45).

Notelovitz(45) aktif bir seksüel yaşamı normal vajinal fonksiyonun devamında gerekli görmekte, yokluğunun ilerleyici darlığı arttırdığını söylemektedir.

Leiblum ve arkadaşları(38) seksüel aktivite ile vajinal atrofi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla geliştirdikleri vajinal atrofi indeksi fikrini ortaya atmaktadırlar. Bu indekste deri elastikiyeti ve turgor, pubik

kıllanma, labiyumlar, introitus, vajinal mukoza, vajinal derinlik araştırılmaktadır. Olgular 1-3 arası puanlarla değerlendirilmekte, koitus sıklığı ile skor yüksekliği arasında doğru orantı olduğu bildirilmektedir. Bu araştırmanın en iddialı yanı, indeks ile androstenedion ve testosteron arasında daha çok ilgi bulunması olmaktadır.

Androjenlerin vajinal atrofideki ilgisinin açıklanması sanırız daha çok çalışma gerektirmektedir.

Disparanöde östrojen tedavisinin sonuç vermemesi, sorunun çok boyutlu olduğu ve olayda psikolojik yanın unutulmaması inancını güçlendirmektedir(5,26,38,45).

Sedlacek(54) disparanöde yağlandırıcı jellerin faydasına dikkati çekmektedir.

Stark ve arkadaşları(56) östrojenlerin vajinal rölaksasyonun tedavisinde rolünü saptayamadıklarını bildirmektedirler.

Çözümlerin büyük ölçüde karmaşıklığını koruması, konuya ilişkin kesin yorumlardan kaçınılması, östrojen tedavisinin saptanmış komplikasyonları nedeniyle(3,5,11,23,24,25,26,28,29,31,52,54). Özellikle bu risk endometriyum kanserinde kesinlik kazanmaktadır. Judd(5) obesite, nulliparlık gibi predispozan faktörlerin riski çok az artırma-

sına karşılık, östrojen yerine koyma tedavisi ile endometrijal kanser arasındaki ilişkinin diğer risk faktörlerinden ve kullanılan östrojenin tipinden bağımsız olduğunu, doz ve kullanım süresiyle bağlantılı olduğunu söylemektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda(29) olayın ortaya çıkması için 3-6 yıllık bir dönem gerektiği, iki yıllık ara veriştten sonra bile riskin ilaç kullanmayanlarla aynı düzeyde olduğu, riskin endometrijal kanserin en başlangıç formlarıyla artma gösterdiği öne sürülmektedir.

Meme kanseri için böylesi kesin konuşmalar yapılamamaktadır.(5,11,29). Hulka (29) epidemiyolojik olarak belirli pozitif bir ilişkiye rastlayamadığını bildirmektedir. Olayda latent evrenin 20 yılın üzerine çıkabilmesinin östrojen etkisini saptamak açısından güçlük yarattığı bildirilmektedir(5). Judd (31) meme karsinomu oluşumunda östrojenin kullanım süresinden çok kümülatif etkisi üzerinde durmakta, düşük dozun risk yaratmayacağını, riskin özellikle önceden benign meme hastalığı olanlarda var olabileceğine dikkati çekmektedir.

Östrojenlerin kadiyovasküler etkileri tartışmalarının henüz netlikten uzak olduğu görülmektedir. Hulka (29) postmenopozal östrojenin myokard infarktüsü ve tromboemboli riskini arttırmasının epidemiyolojik kanıtlarının yokluğunu bildirmektedir. Judd(31) yerine koyma tedavisi dozlarında venöz tromboemboli riskinin artmadığını söyle-

mektedir. Ayrıca birçok yazar östrojen tedavisinin koroner kalp hastalığını arttırma riskinin yalnızca angina pektoris ile sınırlı olduğunu ve mortalite şansının değişmediğini ileri sürmektedir(5,11,24,29,31). Yerine koyma tedavisi dozlarında hipertansiyon gelişebildiği yada var olan olayın alevlendiğine dikkat çekilmektedir(5,31). Olayda renin substratın karaciğerdeki sentez ve sekresyonunun artması, bu yollarda angiotensin I ve II, aldosteron üretiminin değişmesinin rolü tartışılmaktadır(5,11,23,24,29,31,42).

Östrojenlerin safra kesesi taşı oluşturmada, özellikle kolesterol düzeylerindeki artış yoluyla etkili olduğu bilinmekte, bu riskin normalin üstünde olduğu öne sürülmektedir(10,11,24,33,52).

Östrojen etkisini dengelemek için verilen progesteronlarında vajinal sitolojiyi karıştırdığı bilinmektedir (25,26,47,48,62). Progesteronun atrofik epitelde orta düzeyde proliferatif etki geliştirdiği, gelişen intermediyer hücrelerin yüksek glikojen içeriği nedeniyle döderlain basillerinin arttığı, servikal mukusun elastikiyetini kaybederek opaklaştığı, ortamın bol sayıda lökosit içerdiği, karyopiknotik ve eozinofilik indekslerde düşme, maturasyon indeksinde orta hatta toplanma eğilimi olduğu bildirilmektedir(25,26,47,48,62).

Androjenlerin sitolojik etkilerinin hormon veril-

mesinden önce bulunan hücre tipine göre değişiklikler gösterdiğine dikkat çekilmektedir(25). Wachtel (62) hiperöstrojenik yaymada geriletici etki yaparak intermediyer proliferasyon oluşturduğunu bildirmektedir. Frost(48) ve Wied-Bibbo(25) ise androjenlerin o anda yaymada bulunan hücre tipine göre değişiklik gösterdiğini ve rastlanılabilen üç hücre tipinden birinin maturasyonuna yol açtığını öne sürmektedirler. Ayrıca bu araştırmacılar yüzdü yüz bir tipe spesifik yanıt değil, daha çok maturasyon indeksinde tam bir yayılma üzerinde durmakta, bu açıdanda inflamasyonla olan benzerliğe dikkati çekmektedirler.

Gürgüç(26), Wachtel(62) kortizonun vajen epitelini etkilemediğini, Frost(47,48) progesterona benzer etkiler oluşturduğunu ileri sürmektedirler.

Hipofizer gonadotropinlerin ise doğrudan over yoluyla etkili olduğu yolunda görüşler mevcuttur(26,62).

Aşırı hipotiroidizmin maturasyon indeksinde sola kaymaya neden olabildiği savunulmaktadır(47,48).

Dijitalin vajen epitelinde olgunlaştırıcı etki yaptığı, karyopiknotik indeksin yükselmesine yol açtığı üzerinde durulmaktadır(25,26,47,48,62). Gürgüç(26) olayı dijitalin yapısının östrojene benzemesiyle açıklamaktadır. Bazı geniş spektrumlu antibiyotiklerinde maturasyon indeksinde orta hatta toplanma eğilimi yarattığı, A avitaminozunun

maturasyon indeksinde sağa kaymaya yol açtığı öne sürülmektedir(47,48).

Tüm bunların dışında suni vajen yapımında kullanılan doku greftlerinin operasyon sonrası hafif düzeyde endokrin yanıt verdikleri, maturasyon indeksinde aşırı sağa kayma, bir dereceye kadar kornifikasyon gösterdikleri de bildirilmektedir(47,48).

Östrojenlerin sistemik etkileri tartışıldıkça ve çözümler karmaşıklığını korudukça salt vajinal atrofinin tedavisine yönelik lokal etkili preparatların gelişimi çabaları da sürmektedir. Son yıllarda Fransız araştırmacıların geliştirdikleri asıl formülü "Oestradiol 3-propyl ether, 17-Beta methyl ether: ICD: Promestriené" olarak bildirdikleri topikal östradiol diether hakkındaki savlar ilginç görülmektedir(70). Wolff ve arkadaşları(70) ilacın maturasyon indeksinde kesin ve doza bağımlı etkisi olduğunu bildirmektedirler. Etkinin hormonal aktif metabolite çevrilmeden diether oksit olarak sağlandığı, serum gonadotropin düzeyini değiştirmedığı, günde 10 mg. dozla 40 gün süreyle bile etkinin lokal kaldığı öne sürülmektedir.

İşte tüm bu tartışmalar östrojenin lokal etkisini vurgulatırken, çok boyutlu bir düzende çalıştığımızı unutmamamız gerektiğini ortaya koymaktadır.

S O N U Ç :

Vajen epitelinde doğumdan menopoza kadar olduğu gibi, menopozdan sonrada fizyolojik hücre değişiklikleri görülmektedir. Bu değişikliklerin eksfoliyatif sitoloji ile değerlendirimi, geçirdiği tarihsel süreç sonunda ulaştığı aşama, hormon etkisine tam yanıtın ötesinde koşullu bir bağımlılığın bulunduğu ortaya çıkmasıdır.

Klinik menopozun sitolojik düzeydeki gösterisi, onun kadar kesinlik taşımamakta, olaylar hücre fizyolojisinde aşamalı gerilemeler yaratmaktadır. Menopozu izleyen ilk iki yılda epitelde orta düzeyde östrojen etkisi sürmektedir. Yaştan bağımsız olarak epitel tam atrofi göstermesizin yaşam boyu kalabilmektedir. Buda, koşullu bağımlılık kuramının kesinleşmesine yol açmakta, östrojen etkisine bugün kişisel yanıt verme yeteneği dediğimiz açıklamaya bizi götürmektedir. Östrojen etkisinde kesinleşen tam proliferatif etkinin, diğer hormon ve maddelerin varlığında gösterebildiği değişebilirlik, epitelin östrojen etkisini değerlendirmede tartışmasız bir birim olmasını kısmen gölgelemektedir.

Östrojen etkisini değerlendirmede en doğru sonuçlar maturasyon ve karyopiknotik indekslerin birlikteliği

halinde gerçeğe en yakını yansıtabilmektedir.

Menopozda östrojen etkisine artık tek yönlü görüşlerin ötesinde bakılması zorunluluk taşımaktadır. Konuda ne aşırı bir iyimserliğin, nede koyu bir muhafazakarlığın yeri bulunmamaktadır. Vajinal yolla östrojen verimi, doza ve tipine bağımlı olarak absorpsiyona uğramakta, sistemik sonuçlar doğurmaktadır. Bu açıdan bugün için etkisi lokal yönlendirilmiş, herkezce kabul edilen bir östrojen preparatı bulunmamaktadır.

Kısa süreçli, düşük doz preparatlarla tedavi, vajinal atrofi olgularında yeterli olmakta, tedavinin uzatılmasının sitolojik ve klinik faydası görülmemektedir.

Östrojenin vajen epiteline etki yoluna ilişkin hiçbir görüş bilimsel açıdan tam onaylanmış değildir. Bu konuda reseptör ve hücre yapısı düzeyindeki çalışmalar, gelecekte kesin kanıtlar ortaya koyabilmeye adaydırlar.

Ö Z E T :

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 50 postmenopozal olgu, vajinal östrojen etkisi açısından değerlendirime alındı. Olguların seçiminde, tedavinin riskleri göz önüne alınarak çok dar bir çerçeve esas tutuldu.

Tedavide iki hafta süreyle konjuge östrojen krem, 1.25 mg. günlük dozla uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası yaymalar, vajen arka forniksinden alınarak Papanicolaou yöntemine göre boyandı.

Epitelde östrojen etkisi, maturasyon ve karyopiknotik indekslerin beraberliğinde değerlendirildi. Tedavi öncesi yaymalarda, genelde epitel atrofisinin yaşla tedricen artış göstermesinin yanısıra, bazı olgularda aksine ileri yaşta bile hiperöstrojenik yaymaların varolabileceği saptandı.

Lokal tedavinin kısa süreli, yüksek proliferatif etkisi indekslerle gösterildi. Süperfisiyal hücre sayısında %43.3 , karyopiknotik indekste %29.7 artış saptandı. Uzun süreli tedavinin klinik ve sitolojik etkisizliği gözlemlendi. Östrojenlerin vajinal yoldan verilşte absorbe olarak sistemik etkilere yol açabilmesi olumsuzluğunun dozla bağımlı olabileceğine karar verildi. Sistemik menopozal

yakınmalarda da vajinal tedavinin daha güvenilir olabileceği yolundaki eyilime ilişkin olumlu sonuçlar alındı.

Östrojenin vajen epiteline etki yoluna bugün için kesin bir açıklık getirilememesine karşın, düşük doz kısa süreli tedavinin uygun olgularda sonuç vereceği görüşü onaylandı.

A B S T R A C T :

In the Hospital of the Medical School of Akdeniz University, 50 patients were observed for the effects of vaginal estrogen. Considering the risks of the treatment the number of appropriate patients was not high.

1.25 mg. conjugated estrogen cream per day was applied during the two-week treatment. The smears taken before and after the treatment from the posterior fornix, were procedured by Papanicolaou staining method.

The effect of estrogen on the epithelium was measured on the basis of maturation and karyopyknotic indicies. Although in general, there is a gradual increase in epithelial atrophy with age in the pretreatment smears, it has been seen some hyperestrogenic smears.

The high proliferative effects of shortterm local treatment were represented with the indicies. It has been found that there is an increase of 43.3% and 29.7% in the number of superficial cells and in the karyopyknotic index, respectively. The clinical and cytological observations revealed that there is no usefull effect of longterm treatment. It has been also concluded that the negative systematic effects of estrogens absorbed during direct applica-

tion on vagina are due to the dosage given. Systematic menopausal complaints has found to be safer as supporting the general tendency.

It is still not clear how the estrogen affects the epithelium of vagina. But it is concluded that the short-term treatment gives satisfactory results for appropriate patients.

L I T E R A T Ü R:

1. Abrams R.M., Notelovitz M., Wilcox C.J., Cantor E., Dockery J.L.: Cold pressor test in women, effect on vaginal blood flow. Am.J.Obstet.Gynecol. 127:525,1977.
2. Abrams R.M., Kalra P.S., Wilcox C.J.: Vaginal blood flow during the menstrual cycle. Am.J.Obstet.Gynecol. 132:396, 1978.
3. Arısan K.: Kadın Hastalıkları. p:109-129, İstanbul, 1983.
4. Babuna C., Aksu F., Erez R.: Management of lower genital tract atrophy with a vaginal cream containing estriol. Med.Bull.İstanbul. 15:108,1982.
5. Benson R.C.(ed): Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, p:14-59, 510-530, California, Lange Med.Pub.1980.
6. Bhavnani B.R., Sarda R.I., Woolever C.A.: Radioimmunoassay of plasma equilin and estrone in postmenopausal women after the administration of premarin. J.Clin.Endocrinol. Metab. 52:741,1981.
7. Burger G.H., Rennie G.C., Scheneider M., Nelson J.B., Hailes J.D.: Conjugated equine oestrogen versus placebo in the management of menopausal symptoms. The Medical Journal of Australia. Oct:340,1981.
8. Cameron I.L., Pool T.B., Smith N.K.R.: Intracellular concentration of potassium and other elements in vaginal

- epithelial cells stimulated by estradiol administration. *J.Cell.Physiol.*,104:121-125,1980.
9. Colon V.F.:Cervical cytology. *J.Fam.Pract.* 16(2):224,1983.
 10. Council on Scientific Affairs:Estrogen replacement in the menopause. *JAMA*,249(3):359,1983.
 11. Danforth D.N.(ed):Obstetrics and Gynecology,Fourth ed., p:46-79,112-127,157-182,Philadelphia,Harper and Row Pub. 1982.
 12. Deutsch S.,Benjamin F.:Effect of diabetic status on fractioned estrogen levels in postmenopausal women. *Am.J. Obstet.Gynecol.*,130(1):105,1978.
 13. Deutsch S.,Benjamin F.:Immunoreactive plasma estrogens and vaginal hormone cytology in postmenopausal women. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 17:546,1980.
 14. Deutsch S.,Ossowski R.,Benjamin I.:Comparison between degree of systemic absorption of vaginally and orally administered estrogens at different dose levels in postmenopausal women. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 139(8):967,1981.
 15. Efstratiades M.,Batrinos M.:The diagnostic significance of parabasal cells I.Correlation with the clinical diagnosis in 209 patients. *ACTA Cytologia.* 19(2):97,1975.
 16. Efstratiades M.,Batrinos M.:The diagnostic significance of parabasal cells II.Rate of their disappearance and reappearance under estrogen administration and withdrawal. *ACTA Cytologia*,19(2):100,1975.

17. Efstradiades M., Tamvakopoulou E., Papatheodorou B., Batri-
nos M.: Postmenopausal vaginal cytohormonal pattern in
597 healthy women and 301 patients with genital cancer.
ACTA Cytologia. 26(2):126, 1982.
18. Efstratiades M., Panitsa-Faflia C., Batrinos M.: Vaginal
cytology in endocrinopathies. ACTA Cytology, 27(4):421,
1983.
19. Fahraeus L., Larsson-Cohn U.: Oestrogens, gonadotrophins,
and SHGB during oral and cutaneous administration of
oestradiol-17 Beta to menopausal women. ACTA Endocrinol.
101:592, 1982.
20. Ford L., Berek J.S., Lagasse L.D., Hacker N.F., Heins Y.L.,
Delange R.J.: Estrogen and progesterone receptor sites
in malignancies of the uterine cervix, vagina and vulva.
Gynecol. Oncol., 15:27-31, 1983.
21. Forsberg J-G.: Estrogen, vaginal cancer and vaginal devel-
opment. Am. J. Obstet. Gynecol. 113(1):83, 1972.
22. Forsberg J-G.: Cervico-vaginal epithelium: Its origin and
development. Am. J. Obstet. Gynecol. 115(7):1025, 1973.
23. Gambrell R.D., Greenblatt R.B.: Hormone therapy for the
menopause. Geriatrics. 36(7):53, 1981.
24. Gastel B., Cornoni-Huntley J., Brody J.A.: Estrogen use
and postmenopausal women, a basis for informed decisions.
J. of Fam. Pract. 11(6):851, 1980.
25. Gold J.J. (ed): Gynecologic Endocrinology., p:117-155,

- 356-376., Second ed., Illinois, Harper and Row Pub., 1975.
26. Gürgüç C.A.: Jinekolojik Endokrinoloji., p:171-183, 145-166, Ankara, 1983.
 27. Hall T.E., Stapleton J.J., McCance J.M.: The isolated finding of histiocytes in Papanicolaou smears from postmenopausal women. *J. Rep. Med.* 27(10):647, 1982.
 28. Helgason S., Schoultz B.V.: Estrogen replacement and the mixed lymphocyte reaction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 141(4):393, 1981.
 29. Hulka B.: Effect of exogenous estrogen on postmenopausal women, The epidemiologic evidence. *Obstet. Gynecol. Surv.* 35(6):389, 1980.
 30. Judd H.L.: Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 19(4):775, 1976.
 31. Judd H.L., Cleary R.E., Creasman W.T., Figge D.C., Kase N., Rosenwaks Z., Tagatz G.E.: Estrogen replacement therapy. *J. Obstetrics and Gynecology.*, 58:267, 1981.
 32. Judd H.L., Shamonki I.M., Frumar A.M., Lagasse L.D.: Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 59(6):680, 1982.
 33. Judd H.L., Mandel F.P., Geola F.L., Meldium D.R., Lu J.H.K., Eggena P., Sambhi M.P., Hershman J.M.: Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:133, 1983.
 34. Kicovic P.M., Cortes-Prieto J., Milojevic S., Haspels A.A.,

- Aljinovic A.:The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas*. 2:275-282,1980.
35. Kicovic P.M., Franchi F., Luisi M.:A group comparative study of effects of Ovestin cream versus Premarin cream in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas*. 2:311-319,1980.
36. Kicovic P.M., Luisi M., Haspels A.A.:Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas*. 3:321-327,1981.
37. Kvinnsland S.:Effects of d-Propranol and Estradiol on the cervicovaginal epithelium. *Cell.Tiss.Res.* 173:325-334,1976.
38. Leiblum S., Bachmann G., Kemmann E., Colburn D., Swartzman L.:Vaginal atrophy in the postmenopausal women, the importance of sexual activity and hormones. *JAMA*. 249(16):2195-2198,1983.
39. Martin P.L., Yen S.S.C., Burnier A.M., Hermann H.:Systemic absorption and sustained effects of vaginalestrogen creams. *JAMA*. 242(24):2699-2700,1979.
40. Martin P.L., Burnier A.M., Yen S.S.C., Brooks P.:Sublingual absorption of micronized 17-beta estradiol. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 140(2):146,1981.

41. Martin F.L., Greaney M.O., Eurnier A.M., Ebrooks P.M., Yen S.C.S., Ted Quigley M.E.: Estradiol, estrone and gonadotropin levels after use of vaginal estradiol. *Obstet. Gynecol.* 63:441, 1984.
42. NIH Consensus Development: Estrogen/Postmenopausal women. *J. of Kansas Med. Soc.* p:511-513, Oct. 1982.
43. Noller K.L., Townsend D.E., Kaufman R.H., Barnes A.B., Robboy S.J., Fish C.R., Jefferies J.A., Bergstralh E.J., O'Brien P.C., McGorray S.P., Scully R.: Maturation of vaginal and cervical epithelium in women exposed in utero to diethylstilbestrol (DESAD Project). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 146:279, 1983.
44. Nordin B.E.C., Crilly R.G., Marshall D.H., Barkworth S.A.: Oestrogens, the menopause and the adrenopause. *J. Endocr.* 89:131-143, 1981.
45. Notelovitz M.: Gynecologic problems of menopausal women: Part 3. Changes in extragenital tissues and sexuality. *Geriatrics.* p:51-58, Oct. 1978.
46. Notelovitz M., Carter R., Stanley H., Abrams R.M.: Effect of conjugated estrogens on vaginal blood flow in surgically menopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 143(4):375, 1982.
47. Novak E.R., Jones G.S., Jones H.W.: *Novak's Textbook of Gynecology.* Ninth Ed. p:1-17, 708-721, 782-813. Baltimore, Williams and Wilkins Com. 1979.
48. Novak E.R., Woodruff J.D.: *Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology.* Eighth Ed. p:689-783, Baltimore, W.B.

- Saunders Com. 1979.
49. Schachter A., Segall A., Avram E., Bahary C.: Cytologic evaluation of hormonal dynamic in the postmenopause. *Maturitas*. 1:269-277, 1979.
 50. Schiff I., Tulchinsky D., Ryan K.J.: Vaginal absorption of estrone and 17-beta estradiol. *Fertil.Steril*. 28(10): 1063, 1977.
 51. Schiff I., Wentworth B., Koos B., Ryan K.J., Tulchinsky D.: Effect of estriol administration on the hypogonadal woman. *Fertil.Steril*. 30(3):278, 1978.
 52. Schiff I., Ryan K.J.: Benefits of estrogen Replacement. *Obstet.Gynecol.Sur*. 35(6):400, 1980.
 53. Schiff I., Tulchinsky D., Ryan K.J., Kadner S., Levitz M.: Plasma estriol and its conjugates following oral and vaginal administration of estriol to postmenopausal women: Correlations with gonadotropin levels. *Am.J.Obstet. Gynecol*. 138:1137, 1980.
 54. Sedlacek T.V.: Postmenopausal estrogen therapy. *afp.Clinical pharmacology*. 125th in a series. p:207-208, July, 1983.
 55. Semmens J.P., Wagner G.: Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA*. 248(4):445-448, 1982.
 56. Stark M., Adoni A., Milwidsky A., Gilon G., Palti Z.: Can estrogens be useful for treatment of vaginal relaxation in elderly women. *Am.J.Obstet.Gynecol*. 131(5):585, 1978.

57. Stumpf P.G., Maruca J., Santen R.J., Demers L.M.: Development of a vaginal ring for achieving physiologic levels of 17-beta estradiol in hypoestrogenic women. *J.Clin. Endocr.Metab.* 54(1):208,1982.
58. Stumpf W.E., Sar M., Joshi S.G.: Estrogen target cells in the skin. *Experientia.* 30/2,196-199,1974.
59. Toivonen J.: Pituitary and gonadal function during the use of progesterone or progesterone-estradiol releasing vaginal rings. *Int.J.Fertil.* 25(2):106,1980.
60. Utian H.W., Semmens J.: Vaginal function in postmenopausal women. *JAMA.* 249(2):194,1983.
61. Vermeulen A.: The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J.Clin.Endocr.Metab.* 42:247,1976.
62. Wachtel E.G.: Exfoliative Cytology in Gynaecological Practice. *Çev.Atasü T.* 1974.
63. Wagner G., Ottesen B.: Vaginal blood flow during sexual stimulation. *Obstet.Gynecol.* 56:621,1980.
64. Wallentin L., Larsson-Cohn U.: Estrogen and menopause. *Fertil.Steril.* 38(5):635,1982.
65. Weinstein M.C.: Estrogen use in postmenopausal women—costs, risks and benefits. *N.Eng.Med.J.* 303:308,1980.
66. Whitehead M., Dyer G.I., Young O., Townsend P.T., Collins W.P.: Dose related changes in vaginal cytology after topical conjugated equine oestrogens. *British Med.J.* 284:789,1982.
67. Whitehead M., Siddle N.: Flexible prescribing of estro-

- gens. Contemporary OB/GYN. p:137, Nov. 1983.
68. Wied G.L., Bartel P.H., Bibbo M., Keebler C.M.: Frequency and reliability of diagnostic cytology of the female genital tract. ACTA Cytologia. 25(5):543, 1981.
 69. Wiegerinck M.A.H.M., Poortman J., Donker T.H., Thijssen J.H.H.: In vivo uptake and subcellular distribution of Tritium-labeled estrogens in human endometrium, myometrium and vagina. J.Clin.Endocr.Metab. 56:76, 1983.
 70. Wolff J.P., Cachelou R., Guéritee N.: Absence of systemic hormonal effects in an oestradiol diether topically active on the vaginal mucosa. Maturitas. 4:239, 1982.
 71. Wren B.G.: Minimal dose combined hormonal replacement therapy for menopausal women. Med.J.Australia. 1:353, 1981.
 72. Yen S.S.C., Rigg L.A., Hermann H.: Absorption of estrogens from vaginal creams. N.Eng.J.Med. 298(4):195, 1979.
 73. Yen S.S.C., Casper R.F., Villanueva B.: Intravaginal administration of progesterone: enhanced absorption after estrogen treatment. Fertil.Steril. 35:433, 1981.