

Kaşıntılı beyaz vulva üzerine ilgili en eski çalışmalar 1875 yılında Wier tarafından yayımlanmıştır(1). Daha önceleri ve de o zamandan beri bu tür lezyonlar saatler süren prurutik agoniye neden olmuş ve çaresizlik içinde kalan kadınlar nedeni bilinmeyen bu hastalığı tedavi etmeye uğraşan hekimlere koşmuşlardır. Graves ve Smith 1929 yılında, Krauroris Vulva üzerine önceki literatür ve kendi bulgularını özetleyen bir bildiri yayınlamışlardır(2). Bu araştırmacılarla birlikte birçok otör bu lezyonların prekanseröz natüründe durmuşlardır.

1961 yılında Jeffcoate ve Woodcock, konuyu inceleyerek, vulvadaki bütün nedeni anlaşılmayan deri değişimlerine kronik epitelial distrofi adının verilmesini önerdiler(3). Jeffcoate ayrıca beyaz lezyonlarla kanser ilişkisine değinerek, 98 beyaz lezyonlu kadını 25 yıl süreyle takip ederek kanser gelişmediğini bildirmiştir. Bu espiriden esinlenerek böyle lezyonların tedavisinde vulvektominin gereksizliğine değinmiştir.

Kesin olarak 1970 yılında lökoplaki ve kraurosis vulva terimleri terk edilerek, distrofi kavramı FIGO ca kabul edilmiştir.

Vulvar distrofiler iki ana gruba ayrılır, histolojik olarak, akantoz ve hiperkeratoz ile karakterize olan, beraberinde epitel atipisi olan veya olmayan hiperplastik distrofiler ve ince bir epitel tabakasının altında, homojen bir dermal tabaka ile derin lenfosit infiltrasyonu gösteren lichen sclerosus. Üstelik her iki tipinde beraberce görüldüğü mikst tipi bir distrofi de tanımlanmıştır.

### HİPERPLASTİK DİSTROFİLER

Hiperplastik distrofiler, epitel proliferasyonu sonucunda akantoz (rete peglerin derinleşmesi ve kalınlaşması) hiperkeratoz (keratin tabakasında kalınlaşma) ve derin inflamatuvar infiltrasyon ile karakterizedir. Genel olarak histolojik değişikliklerin intrensek veya ekstrensek irritasyonlara cevap olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.

Vulvar epitelden su transferinin, vücudun diğer bir çok bölgelerine oranla çok daha fazla olduğu gösterilmiştir(4). Vulva vücutta aksilladan sonra en çok terleyen bölgedir. Psikojenik faktörlerin etkileşimi ile daha da artan bu fizyolojik olayın bile epitelde irritasyon yapıcı etkisi vardır. Terlemeyi engellemek için kullanılan çoğu deodorant maddenin de bizzat irritan etkileri görülmüştür(5).

Vulvadaki kaşıntıyı engellemek amacı ile kullanılan birçok lokal preparatın içeriğindeki parfüm türü maddeler de dermatit nedeni olabilmektedir(6). Çoğu deterjanlar arsenik bileşikleri içerdiklerinden iyi durulanmayan iç çamaşırlarda kalarak dermatozlara neden olabilmektedir. Ayrıca sentetik iç çamaşırlar (nylon-poliester) teri emmedikleri gibi, otodegradasyonu uğrayıp irritan etkisi olan formaldehid gazı oluşturmaktadır^).

Tüm bunlara rağmen klinikte çoğu vak'ada hiperplastik distrofilerin asıl nedeni aydınlatılamamaktadır.

Klinik olarak, hiperplastik distrofi bir vulva gri beyaz keratin tabakası ile altında pembe-kırmızı renktedir. İntradermal ödem nedeni ile deri çizgilerinde belirginleşme ve kaşıntıya bağlı olarak ekzoriyasyonlar ve fissürler vardır.

Tanıda, klinik görünüm, pap test, kolposkopi ve kolposkopik yönlendirilmiş biopsiye başvurulmaktadır. Kolposkopi sonucu negatif ise toludin mavisi ile vulva boyanır ve kuruduktan sonra asetik asit ile yakınıp varsa mavi noktalardan biopsi alınır. Bu dokuların histolojik olarak incelenmesi ile kesin tanı konur.

• Histolojik tanıyı takiben tedaviye geçilir. Etkin tedavi öncelikle vulva çevresindeki bütün olası irritanların ortadan kaldırılması ile başlar. Bu noktadan olmak üzere spreyleyler, parfüm ve deodorantlar, sentetik giyim malzemeleri ve naylon çorapların kullanılmaması önerilmektedir. Ayrıca iç çamaşırların emici olması, vulvanın sürekli kuru tutulması, iyi havalandırılan minderlerde oturmak, ıslak mayo ile geçirilen zamanların kısaltılması, alınması gereken

\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

önlemlerdir. Hastaya pamuklu iç çamaşırların kullanılması ve bunların beyaz sabun ile yıkanması önerilmelidir.

Bu genel önlemlerin yanı sıra kaşıntının giderilmesi çok önemlidir. Bu da crotamiton içeren bir pomadın, hidrokortizon ile 3:7 oranında karıştırılarak kullanılması ile mümkündür(7). Günde iki defa uygulamakla ödem ve eritem 6 hafta içinde ortadan kaybolur. Kural olarak bu 6 hafta içinde hiperkeratoz da ortadan kalkacağı için daha uzun süreli tedavi fayda yerine zarar verir. Uzun süreli kortikosteroid deride atrofiye neden olacağından hastalığın sadece akut döneminde kullanılmalıdır.

Prematür intrasellüler keratinizasyon, nükleer tanecikler ve multinükleer anöplid hücreler gibi atipi kriterleri içerenlerde, daha şiddetli derecelerde anaplaziye gitme eğilimi vardır(8). Bununla beraber çoğu vak'ada böyle bir değişim ve kanser oluşumu normal popülasyona oranla farklılık göstermemektedir(9). Buna rağmen tedavi sonunda sebat eden lezyonlar tekrar değerlendirilmeli ve mutlaka biopsi alınmalıdır. Biopsiden sonra atipi içermeyen kalınlaşmış beyaz lezyonlar tekrar lokal kortikosteroid ile tedavi edilmelidir.

Lokal tedaviye alternatif olarak lokalize lezyonlarda laser ve cerrahi uygulanırken, intradermal triamcinolon enjeksiyonundan da yararlanılmaktadır(8)".

Hafif veya orta derecede atipi içeren hiperplastik alanlar, yukarıda sayılan tedavilerden yarar görürler ve kural olarak atipi kaybolur.

### LİCHEN SCLEROSUS (LS)

Vulvar distrofilerin diğer ana şekli lichen sclerosusdur. Generalize bir deri hastalığı olan LS en çok olarak genital organları tutmaktadır.

"0,1 ml. Triamcinolon süspansiyonu l'er cm. aralıklarla hasta bölgeye enjekte edilir ve masajla alttaki dokuya yayılır.

Erkeklerde de görülebilen bu hastalık Balantitis Xerotica Obliterans'a neden olmaktadır(9).

Her yaşta görülebilen bu hastalık, çoğu kez çocuklarda moniliasis veya urethra-vaginal enfeksiyon tanısı ile yanlış tedavilere neden olmaktadır(10).

Çamaşırların sürtünmesi ile oluşan travmanın lichen sclerosus oluşumunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür(11). Üç kadında, çamaşır bantlarının baskı yaptığı yerlerde, göğüste ve sırtta hastalık görülmüştür(11). Vulvada benzer irritasyonlar sürtünme, silme ve masturbasyonla oluşabilmektedir.

Hastalığın kökeninde genetik faktörlere de yer verilmektedir. Nitekim lichen sclerosuslu 15 ailede bu durum gözlenmiştir. Böyle ailevi ilişkilerin saptanması risk altındaki bireylerin daha yakından takibi açısından önemlidir(12).

Bir otoimmün mekanizmanın söz konusu olabileceği yolundaki veriler artmaktadır. Lichen sclerosuslu hastalarda organa özgül antikor sayılarının ve otoim-

mün hastalıkların normal popülasyona göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu noktadan hareket edilerek yapılan bir çalışmada dermiş altında sıklıkla bulunan lenfositlerin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(13). Histolojik seviyede direkt immün floresan çalışmalarla incelenen spesimenlerin yüzde 75'inde dermoepidermal bileşkede fibrin birikimi olduğu gösterilmiştir(14).

İndirekt floresan çalışma ile, IgM ve C3 un epitel bazal laminası boyunca çok miktarda yoğunlaştığı saptanmıştır(15). Keza, Sauder ve arkadaşları T-Lenfositleri harekete geçiren ve epidermal hücreler tarafından yapılan bir faktör izole edip tanımlamışlardır(16). ET AF (Epidermal tymocyte activating factor) diye bilinen bu madde, uyanılmamış epidermal hücreler tarafından salgılanmakta, fakat bu hücreler bazı kimyasal maddeler veya adjuvanlarla uyarılırsa bu salgı miktarında artma gözlenmektedir. Eğer lichen sclerotic epidermisin anormal hücreleri bu maddeyi aşırı miktarda yapıyorsa, bununla gözlenen otoimmün olaydan sorumlu olan karakteristik lenfosit infiltrasyonunun varlığını açıklamak mümkündür.

Godeau ve arkadaşları lichen sclerosuslu dokulardan alınan fibroblastlarda, elastaz tipi lir proteazm varlığını gösterdiler(17). Bu maddenin oldukça sık görülen elastik doku kaybından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.

Di Paolo ve arkadaşları lichen sclerosus ile beraber olan bir vulva kanseri vak'asında yapılan rakidal vulvektomiden sonra, uyluktan alınan gracilis greftinde de hastalığın tekrarladığını göstermişlerdir(18). Bu olay hastalığın mekanizmasında yerel bölge değişiklikleri ile beraber sistemik bir neden düşündürmektedir.

Tanıda hiperplastik distrofide olduğu gibi hareket edilir. Lichen sclerosus-kanser ilişkisine değinen yayınlara göre insidans normal popülasyondan farklı değildir. Nitekim 1356 LS'lu olgudan ancak yüzde 4,1'inde kanser saptanmıştır(19). Bu kanserlerinde daha çok, az etkilenmiş veya sağlam bölgelerden kaynaklandığı dikkati çekmiştir.

Bir zamanlar hastalığın geleneksel tedavisi vulvektomi idi. Bunun nedeni ise sonuçtaki kaçınılmaz kanser gelişimi korkusundan kaynaklanıyordu. Vulvektomiden sonra yüzde 52'ye varan rekürrensler yöntemin geçersizliğini ortaya koymuştur(20).

LS'ta cryotherapy ve laser tedavisinden de çok iyi sonuçlar alınamamıştır(21).

Bunun üzerine çalışmalar lokal tıbbi tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Nitekim yüzyılın başına lokal vitamin preparatları kullanılmış ve hatta cıva sülfat ile dövme yapılması bile denenmiştir. Kortikosteroidlerin kullanımı birçok klinisyen tarafından, kaşıntı, ağrı ve ülserasyonu, immünoşüpresif etkiyle azalttığı ortaya konmuştur. Ancak hastalığın histolojik görünümünde bir değişiklik olmadığı ve atrofinin daha da derinleştiği gözlenmiştir(9).

İlk kez 1945 yılında Cinberg, lichen sclerosusta lokal testosteron kullanımının etkin olduğunu göstermiştir(22). Bunun altında yatan gerçek, vulva derisinin ektodermal kökenli olup androjenlere iyi cevap vermesidir. Sonradan yapılan biopsi kontrollü çalışmalarda testosteronun hastalığın oluşturduğu histolojik değişimleri iyileştirdiği ve semptomatik iyilik sağladığı gösterilmiştir(23). Kaybolan rete kıvrımları yerine gelmekte, neovaskülarizasyon ve sağlıklı kollagen liflerin oluşumu gerçekleşmektedir. Kaşıntının düzelmesi genellikle bu değişimlere paralel gitmektedir. Histolojik iyileşmenin belirgin hale gelmesi için 3-9 ay günde en az iki defa testosteron propionat uygulanması gerekmektedir(24). Kontrol grubu olan bu çalışmada testosteron plasebo ile karşılaştırılmış ve arada istatistik! yönden çok önemli bir fark gözlenmiştir. Hastalığın testosterona verdiği cevap yüzde 93 civarında bulunmuştur.

Testosteronun pazarlanmış preparatı olmayıp eczacılar tarafından hazırlanmaktadır. Bazı kilinisyenler premenapozal kadınlarda testosteron etkisinin daha az olduğunu ve çocukluktaki kullanımı ise, maskülinizan yan etkilere neden olduğunu göstermişlerdir. Testosteronun, klitoral hipertrofi, ses kalınlaşması, hirsutizm ve libido artışı gibi yan etkileride vardır. Yan etkilerin yoğun olarak ortaya çıktığı bu gibi olgularda progesteron kremleri önerilmektedir.

Progesteron tedavisi için 100 mg. progesteron bir baz içinde eritilerek günde iki defa lokal olarak kullanılmaktadır. Yetişkinlerde cevap testosteron tedavisine oranla daha yavaştır, ancak çocuklarda çok yararlı olup, iyi tolere edildiği zaman kaşıntıyı gidermekte ve vulvanın dış görünümünü düzeltmektedir. Puberteden sonra hastalığın kendiliğinden geçme olasılığı olduğundan bir yıl kadar tedaviye ara verilebilir. Alevlenmeler olursa tekrar kreme başlamalı ve uzun süre devam edilmelidir.

## MİKST DİSTROFİ

Mikst distrofilerde lichen sclerosus alanları içinde hiperplastik bölgeler vardır. Birçok seride mikst distrofili hastaların oranı yüzde 15 kadardır. Çoğunlukla ince buruşuk epitelden oluşan büyük alanlarla çevrili, kalın beyaz hiperkeratoz alanları vardır. Her iki değişimi de gösteren alanlardan kati tanı için biopsi alınmalıdır^).

Tedavi için öneriler farklılık göstermektedir. Bazıları hidrokortizon ve testosteronu tek baz içinde birleştirip günde iki kez uygulamayı önermektedir(25). Bazıları ise önce hiperplaziyi tedavi edip daha sonra uzun süreli lichen sclerosus tedavisine başlamaktadırlar.

Mikst distrofili hastalarda yakın gözlem şarttır. Hastalar 6 aylık aralarla izlenmelidir. Bu gruptaki hastalarda atipi insidansı daha fazladır. Seri fotoğraflar, şüpheli değişim gösteren yeni alanların takibinde faydalıdır.

Kolposkopik biopsi ve toludin mavisi testi sık sık yapılmalı ve asetik asit dekolorizasyonundan sonra boya tutan yerlerden yeni biopsiler alınmalıdır.

Sonuç olarak vulvar distrofiler her yaşta gözlenir. Tanı kolposkopik olarak yönlendirilmiş biopsi veya toludin mavisi tutan bölgelerden alınan biopsi spesimenlerinin histolojik incelenimi ile konmaktadır. Kanser ilişkisi normal popülasyona göre yüksek değildir.

Tedavi histolojik tipe göre özellik göstermektedir. Vulvektomi gibi cerrahi girişimler yerlerini lokal tıbbi tedavilere bırakmıştır.

Tedavi sonunda olgular kolposkopi ve toludin testi ile yakından takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Weir RF. Ichthyosis of the tongue and vulva. New York State Med J 1875:21:240.
2. Graves WP, Smith GWP. Krauroris vulvae. JAMA 1929: 92: 1244.
3. Jeffcoate TNA, Woodcock AS. Premalignant conditions of the vulva, with particular reference to chronic epithelial dystrohias. Br Med J 1961:2:127.
4. Britz MB, Maibach HI. Human labia majora skin: trans-epidermal water loss in vivo. Acta Dermatovenereol 1979 59 (Suppl 85): 23.
5. Borgatta L. Sensitivity to deodorant sanitary pads (Letter to editor). JAMA 1978: 240:1239.
6. Britz MB, Maibach HI. Human cutaneous vulvar reactivity to irritants. Contact Dermatitis 1979:5:375.
7. Friedrich EG, Mac Laren NK. Genetic aspects of lichen sclerosus. Am J Obstet Gynecol In Press,
8. Kaufmann RH. Hyperplastic Dystrophy R Reprod Med 1976 17:137.
9. Eduard G, Friedrich Jr. Vulvar Dystrophy. Clin Obstet Gynecol. 1985:28:178-87.
10. Clark JA, Muller SA. Lichen sclerosus et atropicus in children: a report of 24 cases. Arch Dermatol. 1967 95:476.
11. Panet-Raymond G, Girard C. Lichen sclerosus et atropicus. CanMedAssocJ 1979:106:1332.
12. Friedrich EG, Mac Laren NK. Genetic aspects of lichen sclerosus. Am J Obstet Gynecol. In press.
13. Goolomali SK, Barnes EW, Irvine WJ, Shuster S. Organ specific antibodies in patients with lichen sclerosus. Br Med J 1974: 4: 78.

14. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104: 563.
15. Dickie RJ, Nome CH, Suthcland HW, Bewsher PD, Stankle I. Direct evidence of localised immunological damage in vulvar lichen sclerosus et atrophicus. *J Clin Pathol* 1982; 35:1395.
16. Sauder DN, Carter CS, Katz SI, Oppenheim JJ. Epidermal cell production of T cell activating factor (ETAf). *J Invest Dermatol* 1982; 79: 34.
17. Godeau G, Francaes C, Hornebeck W, Brechemier D, Robert L. Isolation and partial characterization of an elastase protease in human vulva fibroblasts: its possible involvement in vulvar elastic tissue destruction of patients with lichen sclerosus et atrophicus. *J Invest Dermatol* 1982; 78:270.
18. Di Paolo GR, Rueda-Leverone NG, Belardi MG. Lichen sclerosus of the vulva recurrent after myocutaneous graft: a case report. *J Reprod Med* 1982; 27: 666.
19. Lejarcegui JA, Puig-Tintore LM. Distrophias de la vulva. In: Gonzalez-Merlo J, ed. *Diagnostico precoz del cancer genital femenino*. Barcelona: Salvat Editores, S.A., 1981; 105: 10.
20. Figueroa-Cases PR, Sapenne C, Malamud L. Evaluacion de la vulvectomia simple en el tratamiento de las distrophias de la vulva. *Rev Argent Ginecol Obstet* 1973; 4: 179.
21. August PJ, Milward TM. Cryosurgery in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva. *Br J Dermatol* 1980; 103:667.
22. Cinberg BL. Postmenopausal pruritus vulvae. *Am J Obstet Gynecol* 1945; 49: 647.
23. Friedrich EG. Topical testosterone for benign vulvar dystrophy. *Obstet Gynecol* 1971; 37: 677.
24. Williams GA, Richardson AC, Hatchcock EW. Topical testosterone in dystrophic diseases of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96:21.