

Kadın cinsel disfonksiyonu tanı ve tedavisinde yenilikler: 2016 güncelleme

Doç. Dr. Funda Güngör Uğurlucan, Uzm. Dr. Bahar Yüksel Özgör
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Giriş

Kadın cinsel disfonksiyonu, hem kadın hem de hekim tarafından dile getirilmesi ve yönetilmesi oldukça güç bir konudur. Kadınlar bu konuyu dile getirirken utanç duyabilmektedir. Hekim tarafından bakıldığında ise, bu konu ile ilgili soruları yönelmek ile ilgili çekinceler, yetersiz bilgi ve eğitim, muayene esnasında bu konuya ayıracak yeterli vakit olmaması, kadın cinsel disfonksiyonunun sorgulanmasını engelleyebilmektedir. 1950'lerden önce bu konu nadiren tartışılırken, 1950'lerden sonra giderek önem kazanmıştır (1). 1960'larda Masters ve Johnson kadın cinsel yanıt döngüsünü öne sürmüştü; bu döngü 1970'lerde Kaplan tarafından modifiye edilmiştir (2,3). Basson, bu lineer modelleri modifiye ederek sirküler bir model oluşturmuş ve ilişkinin duygusal boyutlarını da bu modele entegre etmiştir. Ayrıca orgazmı cinsel tatmin için zorunlu olmaktan çıkarmıştır (Şekil 1) (4).

Cinsel disfonksiyon yaşayan kadınların yalnızca %18'inin bunu hekimlerine dile getirdiği düşünüldüğünde, hekimin basit sorular ile bu konuyu sorgulaması oldukça önem kazanmaktadır (5).

Kadın cinsel disfonksiyonu tanısında yenilikler

DSM-IV-TR kriterlerine göre kadın cinsel disfonksiyonu, istek, uyarılma, orgazm ve ağrı alt gruplarına ayrılmaktaydı (6). İstek bozukluklarında, hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD) ve cinsel tiksinti bozukluğu yer almaktaydı. DSM-IV-TR kriterleri, Masters ve Johnson ve Kaplan gibi lineer cinsel döngü modellerine göre oluşturulmuştu. Kadın cinsel yanıt döngüsünün lineer modelden uzaklaşmasıyla birlikte 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te terminolojide değişiklikler yapılmıştır (7). Yeni kriterlere göre kadın hipoaktif istek bozukluğu ile hipoaktif uyarılma bozukluğu kadın cinsel istek/uyarılma bozukluğu olarak tek bir başlık altında sınıflanlandırılmıştır (8). Cinsel tiksinti bozukluğu,

yeterli ampirik destek olmaması, fobi ve anksiyete bozukluklarına daha yakın olduğu için DSM-5'ten çıkarılmıştır. Ayrıca, daha önce farklı başlıklar olan disparoni ve vaginitis tanılarını da genitopelvik ağrı/ penetrasyon bozuklukları olarak tek bir başlık altında sınıflanlandırılmıştır (Tablo 1).

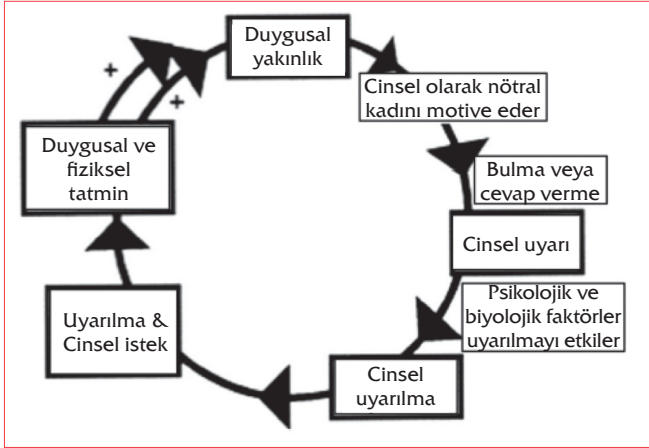
Hipoaktif cinsel istek bozukluğu tedavisinde yenilikler

Kadınlarda HSDD, cinsel fantezi/ cinsel istekte devamlı ya da yineleyici olarak ortaya çıkan ve kişi/ kişiler arasında sorun oluşturan azlık ya da eksiklik olarak tanımlanır. DSM-5 kriterlerinde de yerini almış ve HSDD ile kadın cinsel uyarılma bozukluğu tanımları birleştirilerek "kadın cinsel istek/uyarılma bozukluğu" olarak tek bir başlık altında toplanmıştır (7). Sıklığı çeşitli yayınlarda değişimle birlikte %9–12 civarındadır (9).

Hipoaktif cinsel disfonksiyonunun muhtemel patofizyolojik mekanizmasının prefrontal kortekste serotonin ve noradrenalin düzeylerindeki değişimle ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, bu mekanizmaya yönelik güncel tedaviler önem kazanmıştır (10).

Flibanserin

Flibanserin (Addyi), kadın cinsel disfonksiyon tedavisinde ilk ve tek FDA onayı olan ilaçtır; kullanımı Ağustos 2015'te onaylanmıştır (11). Flibanserin özellikle serotonin 5-HT_{1A}, dopamin D₄ ve 5-HT_{2A} reseptörlerine afinitesi bulunmaktadır. Flibanserin, in vitro 5-HT_{1A} agonisti ve dopamin D₄ reseptörlerinin zayıf parsiyel agonisti ve 5-HT_{2A} antagonisti olarak etki göstermektedir (12). Dopamin ve norepinefrin salınımını artırırken, serotonin salınımını azaltmaktadır (10,13). Flibanserin, çoğu hayvan modelinde antidepresan etki göstermiştir; ancak bu etki kalitatif olarak diğer antidepresanlardan farklıdır (14,15). Nitekim önce antidepresan olarak çalışılmış, ancak FDA onayı alamamış ve bu çalışmalar esnasında cinsel isteği arttırdığı gösterilmiştir. Geniş, çift-kör randomize çalış-



Şekil 1. Basson'a göre cinsel yanıt döngüsü (4)

malarda, hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda her gece alınan 100 mg flibanserin cinsel isteği arttırdığı, distresi azalttığı ve tatmin edici cinsel aktivite sayısını arttırdığını göstermiştir (16–19). Ancak FDA tarafından daha önce etkinlik ve yan etkiler konusundaki endişeler nedeniyle 2 defa reddedilmiş, sonunda Ağustos 2015'te HSDD'de kullanım için onay almıştır (20,21).

Günlük skorlar kullanıldığında, flibanserin ile cinsel istek anlamlı olarak artmamıştır (17,18). Cinsel istek ve cinsel istek ile ilişkili distresin aylık değerlendirmelerinde ise, istatistiksel olarak anlamlı düzelme elde edilmiştir; ancak bu değişiklikler çok fazla değildir ve klinik etkisi minimaldir. 4 haftada, bazal tatmin edici cinsel aktivite sayısında (SSE) flibanserin ile ortalama 1.0–2.5 artış, plasebo ile ise 0.6–1.5 artış görülmüştür; bunun anlamı 4 haftada flibanserin ile plaseboya oranla 0.4–1 daha fazla tatmin edici cinsel aktivite olacaktır. Tedavinin başında ortalama tatmin edici cinsel aktivite sayısı 4 haftada 2.0–3.0'dır. Hasta memnuniyeti değerlendirildiğinde flibanserin kullanan kadınlarda memnuniyet oranı plasebo kullananlara göre daha yüksek

bulunmuştur. (%38–45 ile % 24–35) Bir çalışmada flibanserin etkisinin 4 haftada başladığı öne sürülmüştür (18).

Majör yan etkileri; merkezi sinir sistemi depresyonu (somnolans), hipotansiyon (%29) ve senkop (%0.5) olarak sıralanabilir (16–19). Ciddi yan etkiler, plasebo ile %4 oranında görülürken, flibanserin kullanan kadınların %4–6'sında görülmektedir (22). Bu etkiler, ilaç gün içinde alındığında arttığından, gece yatarken alınması önerilmektedir. Sitokrom P450 enzimi ile yıkıldığından, bazı antiretroviraller, alkol, antibiyotikler, tansiyon ilaçları ve flukonazol gibi sitokrom P450 enzimini inhibe eden ilaçlarla alımı sırasında doz aşımı olacağından dikkatli olunmalıdır (22).

Flibanserin FDA onayına karşı çıkan gruplar, aslında HSDD'nin ilaç marketini aktive etmek için bir hastalık olarak öne sürüldüğünü belirtmektedir (23–25). Ayrıca flibanserin kullanan kadınlarda ortalama aylık cinsel isteğin 4 haftada 1.5 arttığı ifade edilerek, mevcut yan etkileri nedeniyle de kullanımının çok büyük farklar yaratmadığı savunulmaktadır. Bu nedenle kılavuzlarda ve günlük pratikte kullanımını önermeden önce, özellikle ek hastalığı olan kadınlarda yeni çalışmalar yapılmasını savunmaktadırlar.

Oksitosin

Oksitosin, hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler nükleuslarında sentezlenen küçük bir polipeptid hormondur. Oksitosinin bir takım seksüel davranışların oluşmasında, uyarılma ve orgazmda rolünün olması son yılların ilgi çekici konularındandır. Farelerde yapılan deneylerde oksitosin ile uyarılan farelerin normal seksüel davranışlarını gösterecek şekilde hareketlendiğini, oksitosin reseptörü kapatılmış farelerin ise seksüel davranışlarda bulunmadığı gösterilmiştir (26). Sağlıklı kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel ilişki sırasında serum oksitosin düzeylerinin özellikle

Tablo 1. DSM-IV ve DSM-5 sınıflaması farkları

DSM-IV Kategorileri	DSM-5 Kategorileri
İstek bozuklukları	İstek/uyarılma bozuklukları
Hipoaktif cinsel istek bozukluğu	İstek ve uyarılma aynı kategoride birleştirilmiştir
Cinsel tiksinti bozukluğu	Cinsel tiksinti bozukluğu kaldırılmıştır
Uyarılma bozuklukları	
Orgazm bozukluğu	Kadın orgazm bozukluğu
Ağrı	Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu
Disparoni: Koitusta pelvik ağrı	Disparoni ve vaginismus birleştirilmiştir
Vaginismus: Penetrasyonda ağrıya neden olan pelvik taban kas spazmı	

de orgazm sırasında arttığı gösterilmiştir (27). Ancak; insanlarda intranazal oksitosinin gerçekten cinsel ilişkiyi uyarıp uyarmadığı halen kesinleşmemiştir. Arizona Seksüel Dene-yim Skalası kullanılarak yapılan bir çift kör çalışmadan int-ranazal oksitosin kullanan ile kullanmayan çiftler arasında cinsel haz açısından anlamlı fark olmadığı, ancak oksitosin kullanan çiftlerin daha az fiziksel stres hissettiği belirtilmiştir (28). Bu konuda geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bupropion

Bupropion, SSRI olmayan bir antidepresandır. Bupro-pionun cinsel disfonksiyondaki etkisi, zayıf dopaminerjik agonist etkisinden kaynaklanmaktadır. Çeşitli randomize çalışmalarda bupropionun, diğer antidepresanlar ile kar-şılaştırıldığında daha az cinsel disfonksiyona neden oldu-ğu gösterilmiştir (29). Bir prospektif çalışmada, fluoksetin yerine bupropion tedavisine geçildiğinde cinsel disfonksi-yonda %81 oranında düzelme saptanmıştır (30).

Randomize çalışmalarda SSRI tedavisine bupropion eklendiğinde SSRI'lara sekonder cinsel disfonksiyonda düzelme görülmektedir. Yavaş salınımlı bupropion (günde 2 kez 150 mg) ile plasebonun karşılaştırıldığı 3 çalışmanın değerlendirildiği Cochrane derlemesinde bupropion kul-lanan grupta cinsel disfonksiyonda anlamlı düzelme gös-terilmiştir (31).

HSDD olan ve altta yatan depresyonu olmayan 75 pre-menopozal kadında yapılan bir randomize çalışmada, 300 mg/gün bupropion ile cinsel istekte, uyarılmada ve or-gazmda düzelme görülmüştür (32). 232 premenopozal, depresyonu olmayan ve HSDD olan kadını içeren daha geniş bir randomize çalışmada 150 mg/gün yavaş salı-nımlı bupropionun kadın cinsel disfonksiyon tedavisinde etkili olduğu ve plasebo ile karşılaştırıldığında cinsel isteği arttırdığı ve distressi azalttığı saptanmıştır (33).

Buspiron

Buspiron, 5-HT1A reseptörünün parsiyel agonisti olup seksüel yan etkilere neden olmamaktadır (34). Buspiro-nun seksüel yan etkileri azaltan dozu, anksiyete tedavi-sinde kullanılan doz ile aynı olup 15–60 mg/gün olarak önerilmektedir. Michelson ve ark., fluoksetin kullanan hastalarda, plasebo, amantadin ve buspironun cinsel dis-fonksiyon semptomlarına etkisini inceledikleri randomize çalışmalarında, amantadin ve buspironun plaseboya üstün olmadığını saptamışlardır (35).

Genitopelvik ağrı/ penetrasyon bozukluğu tedavisinde yenilikler

DSM-5'te disparoni ve vaginismus alt grupları ge-nitopelvik ağrı/ penetrasyon bozukluğu başlığı altında birleştirilmiştir (7). Disparoni prevalansı genç kadınlarda %14–34, ileri yaş kadınlarda ise %6.5–45 arasındadır (36–38). Dünya Sağlık Örgütü'nün 54 çalışma içeren sistematik derlemesinde 35,973 kadında disparoni pre-valansı %8–22 saptanmıştır (39). Elli yaşın altında en sık görülen genitopelvik ağrı nedeni lokalize uyarılmış ves-tibülodindir, 50 yaşın üstünde en sık görülen neden ise ürogenital atrofidir (40–42).

Vulvovajinal ağrı sınıflaması da 2015 yılında Interna-tional Society for Vulvovaginal Diseases (ISSVD) ve Inter-national Pelvic Pain Society tarafından ortak bir konsensüs ile düzenlenmiştir (43). Vulvovajinal ağrılar; bir patolojiye bağlı vulvovajinal ağrı ve patoloji olmaksızın vulvovajinal ağrı (vulvodini) olarak ikiye ayrılmıştır.

Lokalize vestibülodini

Lokalize vestibülodini, eski adıyla vulvar vestibülit sendromu, yüzyıllardır bilinmektedir; ancak bir tanım ya-pılması 20.yüzyıla dek mümkün olmamıştır. 1991 yılında ISSVD 3 temel tanı kriteri ile bu tabloyu bir sendrom olarak kabul etmiştir (44,45):

1. Vulvar vestibül ± klitoriste ağrı
2. Altta yatan belirgin bir neden olmaması
3. Dokunma ile ağrının ortaya çıkması
4. Bu semptomların en az 3 aydır var olması kriterler ara-sındadır.

Genellikle inflamasyon görülmediğinden, ISVVD ta-rafından 2003 yılından itibaren vulvar vestibülit yerine vestibülodini terimi kullanılması daha uygun görülmüştür (46). Lokalize vestibülodini tanısında pamuklu çubuk testi önerilmiştir. Pamuklu çubuk ile vestibulumda saat 3-5-7-9 hizalarına dokunulmakta ve ağrının değerlendirilmesi için görsel analog skala kullanılmaktadır.

Menopozun genitoüriner sendromu

Önceki yıllarda atrofik vaginit olarak adlandırılan terim yerine artık menopozun genitoüriner sendromu terimi kullanılmaktadır (47). Ürogenital atrofisinin eşlik ettiği vagi-nal kuruluk, yanma, akıntı, kanama en sık klinik başvuru şikayetleridir. Vajinal pH 5'in üzerindedir.

Tablo 2. Vaginismus sınıflaması (Lamont ve Pacik'e göre) (54,55)

Evre	Açıklama
Lamont evre 1	Pelvik kaslar kasılıdır; ancak konuşulduktan sonra jinekolojik muayene yapılabilir.
Lamont evre 2	Hasta jinekolojik muayene için gevşeyemez.
Lamont evre 3	Kalçalar jinekolojik masada eleve olur, kaçınma reaksiyonu
Lamont evre 4	Jeneralize kaçınma, kalçalar jinekolojik masada eleve olur, bacaklar kasılır ve hasta yukarı kaçır
Pacik evre 5	Evre 4 + Viseral reaksiyonlar (palpitasyon, hiperventilasyon, terleme, titreme, kontrol edilemeyen titreme, bağıırma, histeri, masadan atlamak isteme, bulantı, kusma vb)

Menopoz dışında, postpartum dönem, laktasyon, hormon tedavileri (depo-medroksiprogesteron asetat, GNRH analogları, tamoksifen, kemoterapötikler, oral kontraseptifler vs) ve hipotalamo-hipofiz aks bozuklukları ile de görülebilir (47).

Vaginismus

Vaginismus, ilk olarak 1861 yılında Sims tarafından tanımlanmıştır (48). Ne sıklıkta görüldüğü bilinmemektedir ve Batı literatüründe %5–17 arasında oranlar bildirilmiştir (49).

Vaginismusun etiyolojisi net olarak bilinmemektedir; ancak cinsel taciz öyküsü, ilk koitus ile ilişkili korkular (ağrı, kanama, yırtılma, penisin çok büyük olması, penisin çok küçük olması, gebelik korkusu) görülebilmektedir. Muhafazakar toplumlarda daha sık görülebildiği öne sürülse de Batı toplumlarında da görülmesi etiyolojide bu faktörü desteklememektedir (49,50).

Lamont, 1978 yılında vaginismus evrelere göre sınıflandırmıştır (51). Pacik ise bu sınıflandırmaya Evre 5 eklemiştir (52) (Tablo 2).

Genitopelvik ağrı/ penetrasyon bozukluğunda tedavi

Vaginismus tedavisinde, progresif vaginal dilatasyon, fizik tedavi yöntemleri, cinsel terapi, psikoterapi ve hipnoterapi kullanılmaktadır (53,54). Botulinum toksin enjeksiyonları da vaginismus tedavisinde küçük çalışmalarda kullanılmıştır (55–58); ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalar yoktur (59).

Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğunda kullanılan mevcut yöntemler arasında topikal lidokain, lokal östrojen, östriol jel ve tablet, ospemifen, DHEA, pregabalın, trisiklik antidepressanlar, pelvik taban fizyoterapisi (reverse Kegel, biofeedback), ağrıyı azaltacak çeşitli pozisyonlar, cinsel ve psikolojik sorunlar için terapiler (çift terapisi, psi-

koterapi, cinsel terapi) yer almaktadır. Bunlardan güncel olanlarına bu derlemede değinilecektir.

Lokal östrojen tedavisi

Östrojen tedavisi, vulvovaginal atrofi tedavisinde altın standarttır. Östrojen varlığında vaginal epitel kalınlaşır, elastisitesi artar, kan akımı artar ve vaginal pH düşer. Östrojen reseptörleri üzerindeki etki dışında, östrojen tedavisi aynı zamanda vaginadaki nosiseptif nöronları da azaltarak vulvovaginal atrofi ile ilişkili ağrı ve rahatsızlığı azaltır (60).

Düşük doz vaginal östrojen kullanımı, vulvovaginal atrofi semptomlarını gidermede etkili iken, sistemik etkileri de minimaldir. Yalnızca vulvovaginal atrofi semptomları olan postmenopozal kadınlarda lokal östrojen tedavisi önerilmektedir (61). Semptomların tamamen ortadan kaldırılması için en az 3 ay tedavi gerekebilir.

Lokal östrojen tedavisi kullanılan ve uterusu olan kadınlarda endometriumu korumak için progestin tedavisi önerilmemektedir. Ancak uterusu olan kadınlarda lokal östrojen tedavisinin 1 yıldan uzun kullanımı ile ilgili veriler mevcut olmadığından uzun süre kullanım önerilmemektedir (62). Lokal östrojen tedavisi, vaginal atrofiyi gidermenin yanı sıra üriner semptomlarda da düzelmeye yol açmaktadır (63).

Dehidroepiandrosteron

DHEA ve DHEA-S esas olarak adrenal kortekste üretilmelerinin yanı sıra over, kemik ve beyin gibi dokularda da üretilebilir. Esas fonksiyonunu aromatisasyon ile östrojen türevlerine dönüşerek gösterir. Günlük %50'lik 6.5 mg DHEA'nın krem formunda vaginal olarak kullanımının vaginal atrofiyi giderdiği pek çok randomize kontrollü çalışmada bildirilmiştir (64). Bunun, haftada 2 kez uygulanmasının etkinliği belirgin şekilde azalttığı görülmüştür (65). Bu nedenle haftada 2 kez kullanımla benzer yaşam

kalitesi etkileri vaat eden östrojen uygulamalarına üstün görülmemektedir. DHEA kullanımının en büyük avantajı sistemik östrojen konsantrasyonunu etkilememesidir (66). Dolayısıyla östrojen tedavisinin kontrendike olduğu kadınlarda kullanılabilceği düşünülmektedir.

Ospemifen

Ospemifen, bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. (SERM). North American Menopause Society (NAMS) ve 2013 yılında FDA tarafından orta ve ağır vulvovajinal atrofiye sekonder disparoni tedavisinde onaylanmıştır (67,68).

Ospemifen hem östrojen reseptörü alfa hem de beta üzerine etki göstermektedir; ancak alfa üzerine etkisi hafif daha fazladır (69). Endometrium üzerine stimulan etkisi gözükmemektedir; ancak tamoksifenin de stimulan etkisinin 5 yıl kullanım ile arttığı göz önüne alındığında ospemifenin uzun dönem kullanımı ile ilgili sonuçlar bilinmemektedir. Kemik üzerinde protektif etkisi mevcuttur (70,71).

Ospemifenin etkinliği çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda araştırılmıştır. Bachman ve ark. 826 postmenopozal kadında 30 mg ve 60 mg oral ospemifen ile plasebo tedavisinin etkinliğini karşılaştırmıştır (72). On iki haftanın sonunda, hem 30 mg hem 60 mg kullanılan grupta parabazal hücrelerde ve vaginal pH'ta anlamlı azalma görülürken, disparoni semptomlarında 60 mg kullanılan grupta anlamlı azalma görülmüştür. En sık görülen yan etki sıcak basmalarıdır. Hiçbir hastada endometrial hiperplazi görülmemiştir. Bu çalışmanın 40 haftaya uzatıldığı ikinci bir çalışmada da yan etki profilinde değişiklik olmamıştır (73). Diğer randomize kontrollü çalışmalarda da ospemifen oral 60 mg/gün tedavisi plaseboya üstün bulunmuştur (74,75). Halen vaginal atrofi ile seyreden durumların primer tedavisi lokal östrojen olmakla birlikte ospemifen daha çok lokal ya da sistemik östrojen kullanamayan kadınlara önerilmektedir.

Gelişmekte olan tedaviler:

Testosteron/fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü ve testosteron/serotonin 1a reseptör agonisti (buspiron) kombinasyonları

Fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri erektil disfonksiyonun tedavisinde birinci seçenektir. Cinsel uyarılma, hem erkek hem kadın erektil genital dokusunun sinir uçlarından ve vasküler endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını uyarır (76). Nitrik oksit, vasküler düz kas hücrelerinde siklik gua-

nozin monofosfat (cGMP) artışa neden olur ve erektil dokuda büyüme gerçekleşir. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri de düz kas hücrelerinde cGMP'yi degrade eden fosfodiesteraz tip 5 enzimini inhibe eder (77).

Erektil disfonksiyonu olan erkeklerin %70'i fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ile tedavi edilebilmektedir. Ancak HSDD olan kadınlarda benzer sonuçlar elde edilememiştir (78–80). FDE5 inhibitörlerinin etki gösterebilmesi için cinsel motivasyonda artış olmalıdır. Bu nedenle FDE5 inhibitörlerinin (sildenafil 50 mg) sublingual testosteron (0.5 mg) ile kombine edilmesi (Lybrido) öne sürülmüştür.

Testosteron 0.5 mg ve FDE5 inhibitörü vardenafil ve kombinasyonunun değerlendirildiği randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmada, kombine tedavi, testostero- ne alımından 4 saat sonra plasebo ile karşılaştırıldığında fizyolojik cinsel yanıtında artışa neden olmuştur. Yalnızca PDE5 inhibitörü veya testosteron verilen gruplarda bu etki görülmemiştir (79). Benzer sonuçlar diğer randomize çalışmalarda da elde edilmiştir (80–82).

Testosteron (0.5 mg) ve 5HT1A reseptör agonisti (buspiron 10 mg) kombinasyonu da (Lybridos) HSDD olup cinsel inhibitör mekanizmaların disfonksiyonel olarak aktive olduğu kişiler için geliştirilmiştir (83). Bunlarda testosteron cinsel motivasyonu artırmakta, 5HT1A reseptör agonisti ise prefrontal kortekste cinsel inhibitör mekanizmaları bastırmaktadır.

Faz II çalışmaları devam eden Lybrido ve Lybridos, etkin bulunduğu takdirde marketlerde yerini alabilir.

Menopozun genitoüriner sendromu tedavisinde lazer kullanımı

Lazer tedavisi günümüze kadar pek çok alanda denenmiş ve FDA tarafından da insizyon, eksizyon, vaporizasyon ve koagülasyon etkileri ile dermatoloji, plastik cerrahi, kulak burun boğaz, nöroşirürji ve jinekolojide pek çok alanda kullanım onayı almıştır (84). Termoablatif fraksiyone CO₂ lazer tedavisi semptomatik vulvar/ vaginal atrofide kullanılmaya başlanmıştır; ancak vaginal atrofide kullanımı nispeten yeni bir alandır.

Salvatore ve ark. postmenopozal kadınlarda elde edilen vaginal spesimenlerde CO₂ fraksiyone lazer uygulaması sonrasında çevre dokuya hasar olmadan doku remodeling olduğunu göstermişlerdir (85). Bunu takip eden pilot çalışmalarında mikroablatif fraksiyone CO₂ lazer tedavisi ile genitoüriner semptomlarda 12 haftalık takipte

anlamli düzelme gösterilmiştir (86). Hayat kalitesinde ve cinsel fonksiyonlarda da anlamli düzelme elde edilmiştir (87). Vajinal mukozanın lazer tedavisi sonrasında restore

edildiği de histolojik olarak gösterilmiştir (88). Bu konu ile ilgili uzun dönem randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Wright JJ, O'Connor KM. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin N Am* 99 (2015) 607–628.
2. Masters W, Johnson V. *Human sexual response*. Boston: Little, Brown and Company, 1966.
3. Kaplan H. *Disorders of sexual desire and other new concepts and techniques in sex therapy*. New York: Brunner/Hazel Publications; 1979.
4. Basson R. Human sex-response cycles. *J Sex Marital Ther* 2001; 27(1): 33–43.
5. Nusbaum MR, Helton MR, Ray N. The changing nature of women's sexual health concerns through the midlife years. *Maturitas* 2004; 49(4): 283–291.
6. American Psychiatric Association. *Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
7. American Psychiatric Association. *Sexual dysfunctions. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition.* Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.
8. Sungur MZ, Gunduz A. A comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 definitions for sexual dysfunctions: critiques and challenges. *J Sex Med* 2014; 11(2): 364–373.
9. Rosen RC, Connor MK, Miyasato G, Link C, Shifren JL, Fisher WA, et al. Sexual desire problems in women seeking healthcare: a novel study design for ascertaining prevalence of hypoactive sexual desire disorder in clinic-based samples of U.S. women. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21:505–15.
10. Stahl SM. Mechanism of action of flibanserin, a multifunctional serotonin agonist and antagonist (MSAA), in hypoactive sexual desire disorder. *CNS Spectr* 2015; 20:1–6.
11. Joffe HV, Chang C, Sewell C, Easley O, Nguyen C, Dunn S, Lehrfeld K, Lee L, Kim MJ, Slagle AF, Beitz J. FDA Approval of Flibanserin—Treating Hypoactive Sexual Desire Disorder. *N Engl J Med* 2016; 374 (2):101.
12. Stahl SM, Sommer B, Allers KA. Multifunctional pharmacology of flibanserin: possible mechanism of therapeutic action in hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2011; 8(1): 15–27.
13. Borsini F, Evans K, Jason K, Rohde F, Alexander B, Pollentier S. Pharmacology of flibanserin. *CNS Drug Rev* 2002; 8(2):117.
14. Gelez H, Greggain-Mohr J, Pfaus JG, Allers KA, Giuliano F. Flibanserin treatment increases appetitive sexual motivation in the female rat. *J Sex Med* 2013; 10(5): 1231–1239.
15. Gelez H, Clement P, Compagnie S, et al. Brain neuronal activation induced by flibanserin treatment in female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 230(4): 639–652.
16. Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, Hedges P, Lesko L, Garcia M, and Sand M. Efficacy of flibanserin in women with Hypoactive Sexual Desire Disorder: Results from the BEGONIA trial. *J Sex Med* 2013;10:1807–1815.
17. Derogatis LR, Komer L, Katz M, Moreau M, Kimura T, Garcia M Jr, Wunderlich G, Pyke R, VIOLET Trial Investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med* 2012 Apr;9(4):1074–85.
18. Thorp J, Simon J, Dattani D, Taylor L, Kimura T, Garcia M Jr, Lesko L, Pyke R, DAISY trial investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study. *J Sex Med* 2012 Mar;9(3):793–804.
19. Simon JA, Kingsberg SA, Shumel B, Hanes V, Garcia M Jr, Sand M. Efficacy and safety of flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results of the SNOWDROP trial. *Menopause* 2014; 21(6): 633–40.
20. Grogan K. Sprout resubmits 'female Viagra' to FDA. *Pharma Times*, 27 Jun 2013. http://www.pharmatimes.com/Article/13-06_27/Sprout_resubmits_female_Viagra_to_FDA.aspx
21. Thacker P. How to Handle FDA Rejection. *Slate*, 6 Apr 2014. http://www.slate.com/articles/double_x/doublex/2014/04/female_viagra_and_the_fda_the_agency_s_rejection_of_flibanserin_has_nothing.html.
22. Gellad WF, Flynn KE, Alexander GC. Evaluation of Flibanserin: Science and Advocacy at the FDA. *JAMA* 2015; 314(9):869.
23. Meixel A, Yanchar E, Fugh-Berman A. *J Med Ethics* 2015;41: 859–862]
24. Tiefer L. Female sexual dysfunction: a case study of disease mongering and activist resistance. *PLoS Med* 2006;3(4):178.
25. Moynihan R. The marketing of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ* 2005;330 (7484):192–4.
26. Moynihan R. Merging of marketing and medical science: female sexual dysfunction. *BMJ* 2010; 341:c5050.
27. Lee HJ, Pagani J, Young WS III. Using transgenic mouse models to study oxytocin's role in the facilitation of species propagation. *Brain Res* 2010; 1364:216.
28. Blaicher W, Gruber D, Bieglmayer C, et al. The role of oxytocin in relation to female sexual arousal. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47:125.
29. Behnia B, Heinrichs M, Bergmann W, et al. Differential effects of intranasal oxytocin on sexual experiences and partner interactions in couples. *Horm Behav* 2014; 65:308.
30. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Thieda P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpader U, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011 Dec;155(11):772–85.
31. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, Hughes AR, Johnston JA, Batey SR, Lineberry CG. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry*. 1993 Dec;54(12):459–65.
32. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD003382.
33. Segraves RT, Clayton A, Craft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(3):339.
34. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. *BJU Int* 2010 Sep;106(6):832–9.
35. Norden MJ. Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Depression* 1994; 2:109–112.
36. Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2):239.
37. Harlow, B.L. and E.G. Stewart, A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc*, 2003; 58: 82–8.
38. Laumann, E.O., A. Paik, and R.C. Rosen, Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537–44.
39. Oberg, K., A.R. Fugl-Meyer, and K.S. Fugl-Meyer, On categorization and quantification of women's sexual dysfunctions: an epidemiological approach. *Int J Impot Res* 2004; 16: 261–9.
40. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health* 2006; 6:177.
41. Steege JF, Ling FW. Dyspareunia. A special type of chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20(4):779.
42. Meana M, Binik YM, Khalife S, Cohen DR. Biopsychosocial profile of women with dyspareunia. *Obstet Gynecol* 1997; 90(4 Pt 1): 583.
43. Bachmann GA, Leiblum SR, Kemmann E, Colburn DW, Swartzman L, Shelden R. Sexual expression and its determinants in the post-menopausal women. *Maturitas* 1984; 6(1):19.
44. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, Bergeron S, Pukall C, Zolnoun D, Coady D; consensus vulvar pain terminology committee of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) and the International Pelvic Pain Society (IPPS). 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *Obstet Gynecol* 2016; 127(4):745–51.
45. McKay M, Frankman O, Horowitz BJ, Lecart C, Micheletti L, Ridley CM, Turner ML, Woodruff JD. Vulvar vestibulitis and vestibular papillomatosis. Report of the ISSVD Committee on Vulvodynia. *J Reprod Med* 1991;

- 36(6):413–5.
45. Akopians AL, Rapkin AJ. Vulvodynia: The Role of Inflammation in the Etiology of Localized Provoked Pain of the Vulvar Vestibule (Vestibulodynia). *Semin Reprod Med* 2015; 33(4): 239–45
 46. Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. *J Reprod Med* 2004; 49(10): 772–7.
 47. Portman DJ et al. Vulvovaginal atrophy terminology consensus conference panel, genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med* 2014; 2865–2872.
 48. Sims JS. On vaginismus. *Trans Obstet Soc Lond* 1861; 3:356–367.
 49. Lahaie MA, Boyer S, Amsel R, Khalife S, Binik YM. Vaginismus: a review of the literature on classification/diagnosis, etiology, and treatment. *Woman's Health* 2010; 6:705–719.
 50. Reissing ED, Binik YM, Khalifé S, Cohen D, Amsel R. Etiological correlates of vaginismus: sexual and physical abuse, sexual knowledge, sexual self-schema, and relationship adjustment. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:47–59.
 51. Lamont JA. Vaginismus. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:633–636.
 52. Pacik PT. Understanding and treating vaginismus: a multimodal approach. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 1613–1620.
 53. Pacik PT. When sex seems impossible. *Stories of vaginismus and how you can achieve intimacy*. Odyne Publishing 2010, Manchester NH.
 54. Pacik PT. Vaginismus: review of current concepts and treatment using Botox injections, bupivacaine injections, and progressive dilation with the patient under anesthesia. *Aesthet Plast Surg* 2011; 35: 1160–1164.
 55. Brin MF, Vapnek JM. Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections. *Lancet* 1997; 349:252–253.
 56. Ghazizadeh S, Nikzad M. Botulinum toxin in the treatment of refractory vaginismus. *Obstet Gynecol* 2004; 104:922–925.
 57. Bertolasi L, Frasson E, Cappelletti JY, et al. Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1008–1016.
 58. Pacik PT. Botox treatment for vaginismus. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124:455e–456e.
 59. Ferreira JR, Souza RP. Botulinum toxin for vaginismus treatment. *Pharmacology* 2012; 89(5–6):256–259.
 60. Griebing TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:630–5.
 61. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888–902.
 62. McLendon AN, Clinard VB, Woodis CB. Ospemifene for the treatment of vulvovaginal atrophy and dyspareunia in postmenopausal women. *Pharmacotherapy* 2014; 34(10):1050–1060.
 63. David D. Rahn, MD, Cassandra Carberry, MD, Tatiana V. Vaginal Estrogen for Genitourinary Syndrome of Menopause A Systematic Review. 2014 by The American College of Obstetricians and Gynecologists.
 64. Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of evidence. *Maturitas* 2011; 70: 22–25.
 65. Bouchard C, Labrie F. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015; 18(4): 590–607.
 66. Suh-Burgmann E, Sivret J, Duska LR, Del Carmen M, Seiden MV. Long-term administration of intravaginal dehydroepiandrosterone on regression of low grade cervical dysplasia – a pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55(1):25–31.
 67. Gennari L, Merlotti D, Valleggi F, Nuti R. Ospemifene use in postmenopausal women. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:839–49.
 68. FDA approves Osphena for postmenopausal women experiencing pain during sex". *FDA News Release (U.S. Food and Drug Administration)*. 2013–02–26.
 69. Kangas L, Unkila M. Tissue selectivity of ospemifene: pharmacologic profile and clinical implications. *Steroids* 2013;78:1273–80.
 70. Unkila M, Kari S, Yarkin E, Lammintausta R. Vaginal effects of ospemifene in the ovariectomized rat preclinical model of menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 138: 107–15.
 71. Komi J, Heikkinen J, Rutanen EM, Halonen K, Lammintausta R, Ylikorkala O. Effects of ospemifene, a novel SERM, on biochemical markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18:152–8.
 72. Bachman GA, Komi JO, Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480–6.
 73. Simon JA, Lin VH, Radovich C, et al. One year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013;20:418–27.
 74. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, et al. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013; 20:623–30.
 75. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Portman GA, Ylikorkala O, Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:173–82.
 76. Hobbs A, Ignarro L. Nitric oxide cyclic GMP signal transduction system. *Nitric Oxide B* 1996;269:134–48.
 77. Corbin J, Francis S. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J Biol Chem* 1999;274:13729–32.
 78. Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomised controlled trial. *BJOG* 2003; 110:1014–24.
 79. van der Made F, Bloemers J, van Ham D, El Yassem W, Kleiverda G, Everaerd W, et al. Childhood sexual abuse, selective attention for sexual cues and the effects of testosterone with or without vardenafil on physiological sexual arousal in women with sexual dysfunction: a pilot study. *J Sex Med* 2009a; 6:429–39.
 80. van der Made F, Bloemers J, Yassem WE, Kleiverda G, Everaerd W, van Ham D, et al. The influence of testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive, affective, and physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009b; 6:777–90.
 81. Poels S, Bloemers J, van Rooij K, Goldstein I, Gerritsen J, van Ham D, et al. Toward personalized sexual medicine (part 2): testosterone combined with a PDE5 inhibitor increases sexual satisfaction in women with HSDD and FSAD, and a low sensitive system for sexual cues. *J Sex Med* 2013;10:810–23.
 82. van Rooij K, Bloemers J, de Leede L, Goldstein I, Lentjes E, Koppeschaar H, et al. Pharmacokinetics of three doses of sublingual testosterone in healthy premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:773–81.
 83. Poels S, Bloemers J, van Rooij K, Koppeschaar H, Olivier B, Tuiten A. two novel combined drug treatments for women with hypoactive sexual desire disorder. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2014;121: 71–79.
 84. US Food and Drug Administration letter to Paolo Peruzzi. September 5, 2014. www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K133895.pdf.
 85. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, Zerbini N. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015; 22(8): 845–849.
 86. Salvatore S, Maggiore U, Zerbini N, et al. Microablative fractional CO2 laser improves dyspareunia related to vulvovaginal atrophy: a pilot study. *J Endometr* 2014; 6(3): 150–156.
 87. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015; 18: 219–225.
 88. Zerbini N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Salvatore S, Lannitti T, Marotta F, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 429–436.