VULVAR HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE 2016 AVRUPA REHBERİ

VULVAR HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE 2016 AVRUPA REHBERİ

Çevirenler

Ayşe Kavak
Bilgen Erdoğan
Zeynep Topkarcı

*Aşağıdaki kaynaktan birebir Türkçe'ye çevrilmiştir.

van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel WA, et al. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. JEADV 2017:31;925-41.

Yayınevi: Galenos Yayınevi
Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1, 34093 İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27 **E-posta:** info@galenos.com.tr **Web:** www.galenos.com.tr
Baskı: Creative Basım Ltd. Şti.
Adres: Litros Yolu 2. Matbaacılar Sitesi ZD1 Topkapı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 (212) 709 75 25
Baskı Tarihi: Aralık 2017/December 2017
Yayın Türü: Yerel Süreli/Local Periodical

2016 European Guideline for the Management of Vulval Conditions

W.I. van der Meijden[1], M.J. Boffa[2], W.A. ter Harmsel[3], G. Kirtschig[4], F.M. Lewis[5], M. Moyal-Barracco[6], G.S. Tiplica[7], J. Sherrard[8]

[1]Department of Dermatology, Beatrixziekenhuis, Gorinchem, Netherlands
[2]Department of Dermatology, Sir Paul Boffa Hospital, Floriana, Malta
[3]Department of Gynaecology, Roosevelt Kliniek, Leiden, Netherlands
[4]University Hospital of Tübingen, Tübingen, Germany
[5]St. John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospital, London and Frimley Health NHS Trust, London, UK
[6]Department of Dermatology, Tarnier-Cochin Hospital, Paris, France
[7]Dermatology 2, Colentina Clinical Hospital, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania
[8]Department of Sexual Health, Churchill Hospital, Oxford, UK

Correspondence: W.I. van der Meijden, Department of Dermatology, Beatrixziekenhuis, Gorinchem, Netherlands
E-mail: vandermeijdenwim@gmail.com

Öz

Vulvar antiteler, dermatolog, jinekolog ve aile hekimleri gibi farklı klinisyenler tarafından görülebilir. Bu tablolar, ya disiplinler arası net olarak tanımlanmış, iyi işleyen konsültasyon süreci ya da uzmanlaşmış multidisipliner vulvar kliniklerle en iyi şekilde değerlendirilebilir. Bilgilendirilmiş onam, muayene, tetkik ve tedavinin olmazsa olmazıdır. Onam, özellikle anogenital bölge gibi mahrem alanların muayenesinde özel bir önem taşır. Tüm hastalara yanında bir refakatçi bulundurabilecekleri söylenmelidir. Hastanın onur ve mahremiyeti için gerekli çaba harcanmalıdır. Semptom ve risk faktörlerine göre, cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar açısından tarama göz önünde bulundurulmalıdır. Hastada vulvar pruritus varsa ve vaginal akıntı eşlik ediyorsa, önce vulvovaginal kandidiasis ekarte edilmelidir. Vulvar şikayetle gelen tüm hastalarda cinsel disfonksiyon, semptomların bir nedeni olarak ya da semptomlara sekonder ortaya çıkma olasılığı açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Bu rehber, özellikle vulva kliniklerinde relatif olarak daha sık karşılaşılan vulvar dermatit (egzama), psoriasis, liken simpleks kronikus, liken skleroz, liken planus, vulvodini ve vulvar intraepitelyal neoplazi gibi bazı vulvar antitelerin, tanı ve tedavi gibi farklı açılardan değerlendirilmesini içermektedir.

İçerik

Bu rehber, vulvada daha sık görülen aşağıdaki antiteleri kapsamaktadır:

1. Vulvar dermatit (egzama),
2. Psoriasis,
3. Liken simpleks kronikus,
4. Liken skleroz,
5. Liken planus,
6. Vulvodini,
7. Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN).

Vulva Bakımında Genel Öneriler

Vulvar antiteler; dermatolog, genitoüriner tıp klinisyenleri, jinekolog veya aile hekimleri gibi farklı hekimler tarafından değerlendirilebilir. Ancak vulvar hastalıklar, ya disiplinler arası uygun konsültasyonlarla ya da spesifik multidisipliner vulvar servisler şeklinde organize edildiğinde en doğru şekilde yönetilebilir. Ayrıca, olguların tartışılması ve histopatolojik sonuçların değerlendirilmesine olanak sağlayan klinikopatolojik toplantıların da organize edilmesi gerekir.

Fizik Muayene

Bilgilendirilmiş onam, tüm muayene, tetkik ve tedaviler için mutlak bir ön koşuldur. Onam, genital muayenede ayrı bir önem taşır. Tüm hastalara refakatçi bulundurma olanağı

tanınmalı ve bu durum tıbbi kayıtlarda mutlaka belirtilmelidir. Hastalar hazırlanmadan önce, muayenenin nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak açıklanır. Hastanın onuruna, giyinme ve soyunma sırasında mahremiyetine ve muayene edilmeyecek bölgelerin mümkün olduğu kadar kapatılmasına özen gösterilmelidir. Muayene öncesi ortam ve cihazlar hazırlanır. Muayene odası, iyi aydınlatılmış, ses geçirmeyen ve mahremiyeti koruyacak şekilde düzenlenmelidir. Muayene masasının yüksekliği, ayarlanabilir olmalıdır (1).

Dermatoz ve cinsel yolla bulaşan infeksiyon (CYBİ) birlikte görülebilir ya da mevcut dermatozu olan bir hastada CYBİ de eşlik edebilir. Bu nedenle, tüm hastalarda semptom ve risk faktörleri iyi değerlendirilerek, CYBİ taraması göz önünde bulundurulmalıdır. Hastada vulvar kaşıntı varsa ve özellikle vaginal akıntı eşlik ediyorsa, vulvovaginal kandidiasis ekarte edilmelidir. Semptomlar antikandidal tedavi ile gerilemezse ve kandida kültürü de negatifse, tam bir genital muayene yapılmalı ve diğer nedenler düşünülmelidir. Liken skleroz, liken planus, liken simpleks kronikus, psoriasis ve neoplastik bir durum (genç kadınlarda özellikle HPV ilişkili vulvar intraepitelyal neoplazi) gibi diğer olası ayırıcı tanılar unutulmamalıdır. Hastalarda, semptomun nedeni olarak ya da semptoma sekonder gelişebilecek cinsel disfonksiyonun göz önünde bulundurulması ve gereğinde değerlendirilmesi önemlidir.

Deri hastalıkları, HIV ilişkili immünosupresyonun ilk bulgusu olabildiği gibi, bazı dermatozlar bu hastalarda daha şiddetli seyredebilir. İmmünosupresyonun başlamasıyla, sık görülen bazı dermatozların atipik klinik özellikleri (multipl hiperkeratotik verruka, tedaviye dirençli seboreik dermatit, yeni başlayan ya da ciddi seyreden psoriasis gibi) görülebilir. HIV testi tüm hastalarda, ama özellikle bu tarzda klinik bulguları olan hastalarda istenmelidir.

CYBİ testinin öncelikli olarak istenmesi gereken diğer durum, genital ülserdir. Genital ülsere yol açan bir dermatozun varlığında bile bu testler istenmelidir. Bu hastalarda, herpes simpleks ve sifiliz testleri önerilir. Ülseratif lezyonların standart tedaviyle iyileşmediği durumlarda, eşlik eden CYBİ'yi ekarte etmek için tetkik yapılmalıdır.

Tüm Vulvar Antiteler için Genel Öneriler

(Ayrıca IUSTI hasta bilgilendirme broşürüne bakınız: http://www.iusti.org/regions/Europe/PatientInformation.htm)

- Sabun, şampuan ve köpük banyosundan sakının. Basit nemlendiriciler, sabun yerine ve genel nemlendirici gibi kullanılabilir.
- İrritasyon yapabileceğinden dar giysilerden kaçının.
- Yağlı spermisit kondomlardan sakının.
- Mevcut durum hakkında hastalara ayrıntılı bir açıklama yapılmalıdır. Özellikle hastalığın uzun dönemdeki sonuçları, açık ve doğru bir yazılı bilgilendirme ile daha da pekiştirilmiş olur.
- Hastanın aile hekiminden, hastanın tanı ve tedaviden haberdar edilmesi için onay alınmalıdır.

Topikal Tedaviler

- Anogenital bölgede, pomad bazı tercih edilir. Çünkü daha az koruyucu içerir ve böylece sekonder kontakt alerji riski azaltılmış olur. Krem bazı ise daha çok su içerdiğinden, yanma-batmaya neden olabilir. Mevcut lezyonlara düzenli olarak bariyer nemlendirici uygulamak, lokal irritanlara (idrar ve menstrüel kanama gibi) karşı koruyucu etki gösterir.

Cinsel Partner

- CYBİ bulunmadığı müddetçe partner takibine ihtiyaç yoktur.

1. Vulvar Dermatit (Egzama)

Dermatit (egzama) enflamatuvar bir reaksiyon olup, histolojik olarak spongioz, değişken akantoz ve yüzeysel dermal lenfohistiositik enflamatuvar infiltrasyonla karakterizedir. Asıl semptomu kaşıntı olup, etiyolojide eksojen ve endojen faktörler rol oynayabilir.

Kaşıntılı ve eritemli her durumda dermatit ya da egzama terimini kullanmak uygun değildir. Bu terimler yerine, atopik dermatit ya da irritan/alerjik kontakt dermatit gibi spesifik tanıları kullanmak daha doğrudur (2).

Etiyoloji

Atopik Dermatit: Derinin bariyer fonksiyonundaki defekt nedeniyle ortaya çıktığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (3). Atopik dermatitli çoğu bireyde genital alan lezyonsuzdur. Ancak vulvar liken simpleks kronikus, atopik dermatitin bir bulgusu olarak hem sadece vulvada görülebilir hem de diğer bölgelerdeki atopik dermatite eşlik edebilir (4).

İrritan Kontakt Dermatit: Vulvada en sık görülen egzama formudur. Vulva epitelinin bariyer fonksiyonu, diğer deri bölgelerine göre daha zayıftır (5). Aynı zamanda bu bölge nem, ter, idrar teması ve friksiyona maruz kalır. Temizleyici, parfüm, nemlendirici ve diğer birçok topikal ajan semptomları artırır. İrritan dermatit, özellikle üriner inkontinansta önemli bir problemdir.

Alerjik Kontakt Dermatit: Topikal uygulanan bir ürüne karşı bireysel olarak ortaya çıkan tip IV hipersensitivite reaksiyonudur. En sık parfüm, antibiyotikler, lokal anestezikler ve bazı topikal tedavi ajanları ile oluşur.

Seboreik Dermatit: Saçlı deri, yüz ve daha nadir olarak gövdede görülen enflamatuvar, deskuamatif bir dermatozdur. Seboreik dermatit ve psoriasis, benzer patolojileri olan ve birlikte görülebilen tablolardır. Derideki fungal elemanlar, yatkın kişilerde seboreik dermatit oluşumunda rol oynayabilir (6). Vulvada nadiren görülür ve spesifik klinik özelliği yoktur. Vulvar psoriasisin aksine spesifik bulgusu olmadığından, gerçekten vulvada görülüp görülmediği tartışmalıdır. Bu nedenle seboreik dermatit tanısı, vulvar eriteme yol açan diğer nedenler ekarte edildikten sonra konmalıdır.

Semptomlar

- Pruritus,
- Acıma-yanma hissi,
- Ağrı.

Bulgular

- Eritem (Sıklıkla simetrik olup, labia majör ve minör dışında, perianal deri ve gluteal kıvrıma kadar ilerleyebilir. Alerjik kontakt dermatitte lezyonlar bacak üst bölgeye kadar yayılabilir).
- Ekskoryasyon,
- Akut olduğunda erozyon,
- Özellikle sekonder infeksiyon varsa seröz akıntı ve krut,
- Kronik ise likenifikasyon.

Komplikasyonlar

- Sekonder infeksiyon,
- Liken simpleks kronikus gelişimi.

Tanı

Tanı genellikle anamnez ve klinik bulgulara göre konur. Atopik ya da seboreik dermatitin ek bulguları açısından diğer deri bölgelerinin muayenesi yardımcıdır. Ayırıcı tanıda:

- **Psoriasis:** Keskin sınırlı plaklar ve fissürasyon, egzamada nadir ancak psoriasiste sık görülen lezyonlardır. Saçlı deri ve tırnakları da içeren tüm vücut muayenesi yardımcı tanısal ipuçları sağlayabilir.
- **Kandidiasis:** Simetrik, sınırları belirsiz eritem gözlenir, bazen vaginal akıntı eşlik etmez. Vulvar sürüntü tanıda yardımcıdır.
- **Tinea Kruris:** Kadınlarda nadir olmakla birlikte; iyi sınırlı, anüler ya da sirsine eritem ile birlikte, papül/püstüler kenar ve periferik deskuamasyon görüldüğünde şüphelenilmelidir.
- **A Grubu Streptokok İnfeksiyonu:** Primer ya da sekonder olarak (süperinfeksiyon ya da mevcut dermatoz) olarak ortaya çıkabilir, simetrik eritemle karakterizedir.

Tetkik

Biyopsi nadiren gereklidir, atipik klinik özellikler varsa ya da tedaviye yanıt yoksa alınmalıdır (IV, C).

Patch test (III, B), alerjik kontakt dermatit düşünüldüğünde yararlıdır, ancak tüm dermatit tipleri için gerekmez. Patch test, uygulanması ve sonuçların yorumlanması konusunda yetkin olan bir klinikte yapılmalıdır. Standart alerjen serisine ek olarak, hastada vulvaya uygulanan şüpheli herhangi bir ilaç, koruyucu ya da spesifik bir ürün varsa uygun dilüsyonlarda test edilmelidir (7,8). Pozitif bulunan sonuç, her zaman vulvar döküntüden sorumlu olmayacağı için, sonuçların mevcut

durumla ilişkisi dikkatle değerlendirilmelidir. Benzer şekilde, negatif test sonucu, uygulanan topikal ajanın tamamen masum olduğunu göstermeyebilir.

Mikolojik ve bakteriyolojik örneklemeler, kandidiasis, tinea ve bakteriyel infeksiyonu ekarte etmede yardımcıdır.

Tedavi

- Temizleyici, parfüm ve ıslak mendil gibi irritan ve olası alerjenlerden uzak durulmalıdır (IV, C). Üriner inkontinans varsa ürojinekoloji konsültasyonu yardımcıdır.
- Sabun yerine irritasyon yapmayan bir nemlendirici kullanılması (nemlendirici pomad) uygundur.
- Hafif olgularda %1 hidrokortizon pomad, daha şiddetli olgularda mometazon furoat ya da %0,025 betametazon valerat kullanılabilir. Topikal steroidler, semptom ve bulgular düzelene kadar 7-10 gün, günde 1 kez, daha sonra rekürrens olursa gerektikçe uygulanabilir (IV, C).
- Eşlik eden infeksiyonlar, steroid/antifungal ya da steroid/antibakteriyel kombinasyonuyla tedavi edilir (IV, C).
- Gece verilen sedatif bir antihistaminik, kaşımaya bağlı lezyonları azaltır.

Kalsinörin inhibitörleri (IV, C) (topikal takrolimus ve pimekrolimus), dirençli hastalarda denenebilir; ancak yanma yapabileceğinden kullanımı sınırlıdır (9).

Takip

Takip rutin olarak gerekmez, daha potent topikal steroid kullanması gereken ya da semptom kontrolü zor hastalar tekrar gözden geçirilmelidir.

Hasta Bilgilendirme

Hastalara, mevcut durum ve olası rekürrensler açısından açıklama yapılmalıdır. Problemi artırabilecek hijyen alışkanlıkları hakkında faydalı web adresleri önerilebilir.

2. Vulvar Psoriasis

Etiyoloji

Psoriasis, genetik yatkınlığın da rol oynadığı immün aracılı bir hastalıktır. Birçok tetikleyici faktör bildirilmiştir (bunlardan bazıları, CYBİ için riskli gruplar için de geçerlidir) (10): İnfeksiyonlar (örneğin; streptokoksik, HIV), sigara, alkol kullanımı, fiziksel faktörler (örneğin; dövme, piercing) ve ilaçlar (örneğin; sistemik steroidler, beta blokerler, lityum, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar).

Klinik Özellikler

Psoriasiste genital bölge lezyonları %29-46 oranında görülür (11). Vulvar psoriasis, psoriasis vulgariste lokalize hastalık (%2-5) (12) ya da dissemine hastalığın (ekstansör bölge ve gluteal kıvrımı da içeren) bir tutulumu olarak görülebilir. Vulvar lezyonlar, invers psoriasisli (fleksural

kıvrım ve genital tutulumun olduğu nadir form) hastalarda da görülebilir. Generalize püstüler psoriasis (eksüdatif psoriasisin nadir formu) genital bölgeden başlayabilir. İmpetigo herpetiformis, benzer püstüler lezyonlarla karakterize gebeliğin nadir bir dermatozu olup, vulva ve intertriginöz alanlardan başlar. Tipik olarak gebeliğin son trimestrinde ortaya çıkar, postpartum periyotta hızla geriler. Klinik ve histolojik olarak psoriasis ile uyumludur. Eritrodermik psoriasis nadir bir form olup, vücudun %90'ından fazlasını tutar, vulvada da lezyon görülebilir.

Semptomlar

- Vulvar kaşıntı, ağrı ve yanma hissi olabilir.

Bulgular

- Vulvada monomorfik, simetrik eritemli plaklarla karakterize olup; iyi sınırlı ve yuvarlak kenarlıdır. İnce, beyaz skuam olabilir, ancak diğer lokalizasyonlara göre genital bölgede deskuamasyon daha az görülür. Lezyonlar komşu bölgelere (inguinal, perianal, pubik) yayılabilir. Bazen ağrılı fissürler görülür (13).
- Püstüler lezyonlar nadiren, vulva ve diğer fleksural kıvrımlardan tüm vücuda yayılan eritemli maküller üzerinde ortaya çıkar.

Eşlik Eden Hastalıklar

Psoriatik artrit (14), psoriasis vulgaris ya da eksüdatif psoriasisli hastaların %15-30'unda görülür. Kardiovasküler hastalık, hipertansiyon, malignite, diyabet, metabolik sendrom, enflamatuvar barsak hastalığı ya da otoimmün hastalıklar psoriasisle birlikte görülebilen diğer tablolardır.

Tanı

Tanı genellikle anamnez ve fizik muayene ile konur. Muayenede saçlı deri, tırnaklar, gluteal kıvrım ve umblikus gibi, psoriasiste sık tutulan ekstragenital alanlar da unutulmamalıdır.

Tetkik

Histopatoloji oldukça karakteristiktir: Parakeratoz, Munro mikroabseleri (stratum korneumda nötrofiller), granüler tabaka kaybı, epidermal hiperplazi, bazal tabakada sık mitoz ve dermal papillada dilate kıvrıntılı kapillerler (15).

Eşlik eden olası enflamatuvar hastalıklar açısından, gerekirse tetkik yapılmalıdır.

Tedavi

Genel Öneriler: Hastalar parfüm içeren deterjanlar, sentetik iç çamaşırı ve dar pantolon gibi bilinen tetikleyici faktörlerden uzak durmalıdır (13).

Topikal tedavi, lokalize vulvar psoriasiste endikedir. Dissemine ya da generalize psoriasiste kullanılan sistemik tedavi, genital lezyonlar için de etkindir. Bu tedaviler, diğer kılavuzlarda gösterilmiştir (16).

Özellikle irritasyon olmak üzere olası lokal yan etkileri nedeniyle antralin, tazaroten ve ultraviyole tedavisi vulvar psoriasiste önerilmez (II, B) (13).

Önerilen Tedavi Rejimleri: Tedavi ile lezyon kalınlığı, eritem ve skuamı azalmalıdır. Tüm tedavi seçenekleri hastaya göre planlanmalıdır. Pubik kıllar varsa solüsyon, köpük ya da jeller kullanılır (17). Tüm genital alan tedavisi için 0,5 g parmak ucu ünitesi (fingertip unit) yeterlidir (18).

- Ardışık ya da rotasyonel tedavi rejimi olarak planlanan topikal kortikosteroidler (I, B) (19-21): Orta potent topikal steroidlerden sonra düşük potent kullanımı,
- Topikal D vitamini analogları: Monoterapi olarak ya da topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımı (I, B) (22,23),
- Kömür katranı (örneğin; aqueous kremde %1-5 liquor karbonis deterjan), monoterapi olarak ya da topikal kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir (III) (22,24).

Nemlendiriciler, topikal tedavi ile ortaya çıkan irritasyonu azaltmak ve etkinliğin sürdürülmesi için önerilir (I, B) (22,25).

Endikasyon Dışı (Ruhsat Almamış) Tedaviler: Topikal kalsinörin inhibitörlerinin (takrolimus, pimekrolimus) vulvar psoriasiste etkili olduğu bildirilmiştir (III). Kontakt dermatit ve lokal infeksiyonlara (mikotik, viral) yol açabilir (21,26).

Dapson, vulvar püstüler psoriasiste (100 mg/gün, 1 ay) topikal tedavi ile kombine edilerek kullanılabilir (IV) (27).

Gebelik ve Laktasyon

Gebelik ve laktasyonda nemlendiriciler güvenle kullanılabilir (17). Topikal steroid ve D vitamini analogları ile yapılan çalışmalarda, bu iki grup (gebe ve laktasyondaki anneler) alınmamıştır. İlaçların anne sütüne geçişi ile ilgili veriler yetersizdir. Topikal kalsinörin inhibitörleri, gebelik ve laktasyonda ruhsatlı değildir. Gebelik sırasında topikal kömür katranının kısa süreli kullanımı ile sadece düşük bir risk olduğu düşünülmektedir (17,28).

Takip

Aktif hastalık, klinik gerekliliğe göre takip edilmelidir. Stabil hastalık, 1-3 ay sonra tekrar değerlendirilir.

3. Liken Simpleks Kronikus

Anogenital liken simpleks kronikus sık görülür. Ancak, insidens ve prevalansı tam olarak bilinmez. Batı Avrupa ve Amerika popülasyonunda yaklaşık %0,5 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. Vulva kliniklerinde görülen hastaların %10-35'ini oluşturur. Daha çok orta-ileri yaş grubunda ortaya çıkar (4).

Etiyoloji

Anogenital liken simpleks kronikus, en sık atopi yatkınlığı olan bireylerde görülür: Hastaların yaklaşık %75'inde kişisel ya da ailesel atopi anamnezi bulunur (4).

- Primer ya da idiyopatik liken simpleks kronikus genellikle atopik bireylerde, normal vulvar deri üzerinde ortaya çıkar.
- Sekonder liken simpleks kronikus; egzama, psoriasis, liken skleroz (LS) ya da fungal infeksiyonlar gibi kaşıntılı bir dermatoz zemininden gelişir.

Bu tablo anksiyete, depresyon ve obsesif kompülsif bozukluk gibi psikolojik stres durumları ve sıcak, terleme, deri kuruluğu, friksiyon ve uygun olmayan deri bakım ürünleri gibi faktörlerle tetiklenir. Generalize pruritusa yol açan üremi, karaciğer ve tiroid hastalıkları da oluşumuna katkıda bulunabilir. Muhtemelen daha nadir olmakla birlikte, nöropatik kaşıntı da olası bir neden olarak düşünülebilir. Bu durum sakral spinal kompresyon, postherpetik nevralji ve diyabetik nöropati ile ilişkili olabilir (29). Kaşıntı-kaşıma-kaşıntı siklusu, bu tablonun kronikleşmesinde çok önemli rol oynar.

Semptomlar

- Genellikle akşam ya da uyku sırasında ortaya çıkan, kronik ya da intermittent şiddetli pruritus,
- Vulvar erozyon ve ülser varsa acıma ve yanma hissi,
- Vulvar erozyon ve ülser varsa disparoni.

Bulgular

- Sınırları belirsiz, likenifiye plaklar özellikle dominant elin karşı tarafına uyan bölgede daha belirgin olabilir. Deri sert ve kalındır.
- Erozyon, ülser, fissürler,
- Hiper-, hipo- ya da depigmente alanlar,
- Kaşıma-ovma bölgelerinde kırık kıllar.

Komplikasyonlar

- Sekonder infeksiyon,
- Kronik derin kaşıma sonucu deride irreversibl yapısal hasar,
- Vulvar liken simpleks kronikusun, skuamöz hücreli kanser için yüksek bir risk faktörü olmadığı düşünülmektedir (30).

Tanı

Anamnez;

- Hasta ya da 1. derece akrabalarında atopi bulguları,
- Başka bölgede deri problemi? Varsa tanı?

Tanı genellikle klinik muayene ile konur. Başka bir bölgedeki dermatoz varlığı, ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilir.

Tetkik

- Biyopsi (IV, C) nadiren gerekir. Sadece tanıda belirsizlik varsa yapılır. Histopatolojik olarak liken simpleks kronikus ve psoriasis ayırımı zor olabilir.
- Endike ise infeksiyon taraması (*Staphylococcus aureus, Candida albicans* gibi),
- Kontakt alerji şüphesi varsa patch test (III, B) (2),
- Serum ferritin (IV, C) (2) (Düşük demir deposu şüphesi varsa, örneğin; vejetaryen ya da kan bağışı olan kadınlarda).

Tedavi

Önerilen Tedavi Rejimleri;

- Deri bariyer fonksiyonunun düzeltilmesi (serum fizyolojik pansumanı, sonrasında nemlendiriciler -parfümsüz herhangi bir krem olabilir, vazelin bazlı nemlendiriciler çok yağlıdır-) (IV, C) (4),
- Varsa altta yatan hastalığın araştırılması,
- Şiddetli hastalıkta ultrapotent topikal kortikosteroid, örneğin; klobetazol propionat %0,05 pomad, günde 1-2 kez (IV, C),
- Gece kaşıntısı varsa hafif sedatif antihistaminikler (örneğin; hidroksizin) ya da trisiklik (örneğin; amitriptilin) (4,31).

Alternatif Tedavi Rejimleri;

- Topikal kalsinörin inhibitörleri günde iki kez, 12 haftaya kadar (pimekrolimus %1 krem, takrolimus %0,1 pomad) endikasyon dışı, ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir (31,32).
- Dar band ultraviyole B tedavisi, tarak benzeri bir aletle yapılabilir (III, B) (33).
- İpek iç çamaşırı, topikal kortikosteroid ihtiyacını azaltabilir (Ib, A) (34).

Takip

- Hafif hastalık: Klinik olarak gerektikçe takip edilir.
- Şiddetli hastalık (özellikle potent topikal steroidler kullanılırken): Dört haftada bir, sonra gerektikçe takip edilir (IV, C).

4. Liken Skleroz

LS, diğer bölgelere göre anogenital alanda daha sık görülen enflamatuvar bir deri hastalığıdır; tipik olarak vagina tutulmaz, oral mukoza ise nadiren etkilenir. Çocuklarda da görülmekle birlikte, en sık erişkin kadınlarda görülür. Genç kızlarda cinsel istismardan ayırım zor olabilir. LS, muhtemelen bildirilenden daha sıktır. Kadınlarda seyir genellikle kroniktir. Ancak erken tanı ve tedavi, skar oluşumu ve olası malign dönüşümü önler. Spontan remisyon gözlenebilir.

Etiyoloji

LS, etiyolojisi bilinmeyen enflamatuvar bir dermatozdur. Genetik yatkınlık olabilir. Vulvar LS'li hastaların yaklaşık %10'unda pozitif aile anamnezi saptanmıştır. Ekstrasellüler matriks protein 1 ve BP180 antijenine karşı otoantikorlarda insidens artışı bildirilmiştir. Bu sonuçların önemi bilinmemekle birlikte, LS'nin otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini desteklemeleri açısından değerli olabilir (35,36). LS biyopsilerinde oksidatif DNA hasarı saptanmıştır. Bu bulgu lipid, DNA ve proteindeki oksidatif hasarın skleroz, otoimmünite ve karsinogenezde katkısı olabileceğini desteklemektedir. LS'de vulvar kanser gelişiminde TP53 mutasyonunun olası rolü üzerinde durulmaktadır.

Semptomlar

- Pruritus,
- Ağrı-acıma hissi,
- Disparoni ya da aparoni,
- Üriner semptomlar (ağrı, üriner akımda problem),
- Diğer semptomlar (perianal tutulum varsa konstipasyon, özellikle çocuklarda),
- Asemptomatik olabilir.

Bulgular

- Soluk beyaz hipertrofik ya da atrofik alanlar (vulva, perianal, ekstragenital),
- Hiperkeratoz,
- Skleroz,
- Hafif eritem/kızarıklık,
- Purpura (ekimoz) sıktır.
- Anogenital fissürasyon,
- Erozyon görülebilir, ancak bül çok nadirdir.
- Değişiklikler lokalize olabilir ya da perianal bölge tutulumu ile birlikte "8" figürü şeklinde olabilir.
- Skar, yapısal kayıplara (labium minör rezorbsiyonu, orta hatta klitorisin üzerinde birleşir, ancak aslında klitoris kaybı yoktur) yol açar.
- Folliküler tıkaç (ekstragenital).

Komplikasyonlar

- Kendine olan güven kaybı (klitoral görünüm ile ilgili endişe),
- Skuamöz hücreli kanser gelişimi (güncel risk <%5) (37),
- Klitoral psödokist oluşumu,

- Seksüel disfonksiyon,
- Üriner disfonksiyon,
- Dizestezi.

Tanı

Karakteristik klinik bulgularla konur. Tipik olgularda biyopsiye gerek olmayabilir. Ancak çoğu klinisyen biyopsiyi başlangıçta almayı tercih eder. Klinik tanı kesin değilse, displazi/karsinom şüphesi varsa ya da ilk basamak tedaviye yanıt yoksa biyopsi alınmalıdır. Klinik ve patolojik korelasyon esastır. Erken hastalıkta histoloji non-spesifik olabilir.

Önemli histopatolojik bulgular (biyopsi tipik lezyondan alınmış olmalıdır) (38):

- Hiperkeratoz,
- Atrofik epidermis,
- Bazal hidropik dejenerasyon +/- pigment inkontinansı,
- Üst dermiste elastik doku kaybı, hiyalin bant ve lenfohistiositik infiltrasyon,
- Kıllı bölgelerde folliküler tıkaç.

Diğer Tetkikler

Kadınlarda LS ile ilişkili bulunan bazı hastalıklar (tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, vitiligo, diabetes mellitus gibi), klinik olarak otoimmün hastalık şüphesi varsa araştırılmalıdır (IV, C) (36). Bu tablolar asemptomatik olabilir. Bakteriyel, fungal ya da viral sürüntü, sadece eşlik eden bir infeksiyonu dışlamak açısından yararlıdır, destekleyen semptom ya da bulgu varlığında alınmalıdır. Patch test nadiren gerekir, sekonder (ilaca bağlı) alerji şüphesi varsa yapılır. Bu durumda bir dermatolog önerisi alınmalıdır.

Tedavi

Genel Öneriler: Hasta durumu hakkında bilgilendirilmeli ve yazılı bilgilendirme yapılmalıdır. Hastanın neoplastik değişiklikler açısından düşük de olsa bir riski olduğundan, ancak iyi kontrol edilmiş hastalarda bunun çok daha az olduğundan haberdar edilmesi önemlidir (39). Lezyonda herhangi bir değişiklik (şişlik, ülserasyon ve deride sertlik gibi) ya da semptomlarda majör bir değişiklik olduğunda hekime başvurması gerektiği vurgulanmalıdır.

LS tedavi edilmelidir. Hastaların yaklaşık %10'unda pruritus olmaz, ancak LS bulguları vardır ve bu olgular da tedavi edilmelidir (IV, C). Başlangıç tedavisinden (genellikle 3 ay) sonra, bazı hastalar asemptomatik hale gelirken, bir kısmında LS bulguları devam eder ve bazı hastalarda da irreversibl skar oluşumu gözlenir. Başlangıç tedavisi ile semptom ve bulgular baskılandıktan sonra tedavinin sürdürülmesi konusu tartışmalıdır. Çünkü halen aktif hastalığın olup olmadığına karar vermek zor olabilir. Ancak LS, başlangıç tedavisiyle semptomlar kaybolmasına rağmen, progresyonu devam eden ve skar bırakan bir hastalık olduğundan, bazı klinisyenler yıllarca süren koruyucu bir

tedaviyi tercih eder (IV, C). Lee ve ark. (39), yakın dönemde yaptıkları 5 yıllık takip çalışmasında, topikal steroid ile sürekli tedavinin semptomları (%58'e %93,3), skar oluşumunu (%40'a %3,4) ve kanser gelişimini (%0'a %4,7) önleyeceğini göstermişlerdir. Başlangıç steroid tedavisinden sonra kullanılan nemlendiriciler, semptomların gerilemesini sağlayabilir (IIb, B) (40).

Spesifik Tedavi: Mometazon furoat ya da klobetazol propionat gibi potent (41) ya da ultrapotent topikal steroidler (42), genital LS'de ilk basamak tedaviyi oluşturur (Ib, A).

Önerilen Tedavi Rejimi: Farklı seçenekler kullanılır. En sık uygulanan tedavi protokolü, ultrapotent topikal steroidin genellikle günde 1 kez, 3 ay boyunca uygulanmasıdır. Diğer kullanım; steroidi ilk 1 ay günde 1 kez, sonra günaşırı 1 kez/gün, 1 ay, sonraki 1 ay haftada 2 kez şeklindedir (bu protokol, özellikle çocuklarda atrofiyi önlemek için tercih edilebilir). Üç ay sonunda hasta tekrar değerlendirilir. Dirençli hastalarda, topikal steroidlerin günde 2 kez kullanımı bazen ek fayda sağlayabilir.

İdame Tedavisi: Haftada 2 kez uygulanan mometazon furoat %0,1 pomad, remisyonu sürdürmede güvenli ve etkin bir proaktif tedavi sağlar; malign dönüşümün engellenmesine de yardım edebilir (Ib, A) (39,43). Ultrapotent steroidin 30 gr miktarı, en az 3 aylık tedavi sağlamalıdır.

Süperinfeksiyonun Tedavisi: Sekonder infeksiyon varsa, antibakteriyel (gentamisin ya da fusidik asit gibi) ve antifungal (nistatin ya da azol grubu antifungaller gibi) ajanlar ile kombine edilen ultrapotent ya da potent topikal steroid preparatları ya da alternatif formulasyonlar kullanılabilir. Bu ilaçlar, infeksiyon düzelene kadar kısa bir süre kullanılmalıdır.

Topikal Preparatlara Alerji Gelişimi: Steroidler de dahil, uzun süre kullanılan topikal ajanların herhangi bir komponentine karşı alerji gelişebilir. Önceleri etkin bir ilacın etkisinde azalma olması durumunda patch test yapılabilir.

Alternatif 2. Basamak Tedaviler: Topikal kalsinörin inhibitörleri, LS tedavisinde ruhsatlı değildir. Ancak topikal takrolimus %0,1; vulvar LS'de (44) (Ib, A), ayrıca erkek ve kadınlardaki genital ve ekstragenital LS'de 16-24 hafta kullanıldığında (45) etkin bulunmuştur (IIb, B). Topikal takrolimus %0,03 pomadın, anogenital LS olan çocuklarda ve idame tedavisinde (haftada 2 kez) olası rekürrensleri azalttığı (46) düşünülmektedir (III, B). Vulvar LS'de pimekrolimus %1 krem ve klobetazol propionat %0,05 krem karşılaştırıldığında, 12 hafta sonunda her iki tedavinin de pruritus ve yanma/ağrıyı iyileştirdiği; ancak klobetazolün inflamasyonda daha etkili olduğu saptanmıştır (Ib, A) (47). Diğer bir çalışmada pimekrolimus %1 krem, hastaların %42'sinde 6 ay sonunda tam remisyon sağlamıştır (IIb, B) (45). Lokal irritasyon, hem takrolimus hem pimekrolimusun en sık yan etkisi olup; genellikle başlangıç döneminden sonra düzelir (48,49). Topikal immünosupresyonun olası artmış malignite riski açısından, uzun dönem riskleri belirleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (50).

Az sayıda hastayla yapılan iki randomize kontrollü çalışma, sistemik retinoidlerin genital LS tedavisindeki etkinliği ile ilgili sınırlı veri sağlamaktadır (51-53). Standart LS tedavisiyle bir gerileme olmazsa, retinoidler bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak sadece, bu ilaçların kullanımı konusunda deneyimli bir dermatolog tarafından verilmelidir. Retinoidler ciddi teratojenik olup,

etkin kontrasepsiyon tedaviden 1 ay önce başlanıp; izotretinoin ya da alitretinoinin kesilmesinden en az 1 ay, asitretin kesilmesinden en az 2 yıl sonrasına kadar sürdürülmelidir (Ib, A). Kontrollü çalışmalarda, topikal hormonal tedavinin (progesteron ya da testosteron) etkinliği gösterilememiştir (IIa, B) (42).

Fototerapi, bazı LS hastalarında etkilidir. Vulvar LS'de topikal kortikosteroidlere yanıt yoksa UVA1 düşünülebilir. Ancak, PUVA ve UVB sonrası iyi bilinen karsinom gelişimi nedeniyle özellikle genital bölgede kullanımı dikkatle düşünülmelidir (Ib, A) (54,55).

Vulvar LS'de cerrahi, sadece eşlik eden VIN/SCC ya da füzyon varlığında endikedir (56). LS, kadınlarda skar çevresinde tekrarlama eğilimindedir (III, B).

Klitoral LS: LS klitoriste izole olarak ortaya çıkabilir, ancak sıklıkla diğer vulvar alanlar da etkilenir. Klitoral LS'nin erken bulgusu prepusyumda ödem olup; bunu beyaz plaklar, fissür ve skar oluşumu takip edebilir. Klitoral prepusyum tutulumu olduğunda, deride füzyon ve klitoriste oluklanmaya yol açar. Klitoris tutulumunda, diğer genital bölge tutulumu için yapılan tetkik ve tedaviler geçerlidir. Mekanik tetikleyiciler hastalıkta önemli olduğundan dar giysilerden kaçınılmalıdır. Topikal preparatlar, masajla uygulanır. Füzyon tedavisi için cerrahi, nadir durumlarda (kendine güven, cinsel fonksiyon ve idrar yapmada ciddi problemler gibi) endikedir. Enflamatuvar süreç azalmayabileceği için, cerrahi sonrası rekürrens olasılığı vardır. Cerrahi; müdahale ayrıntıları, yan etkiler ve olası rekürrensler hakkında uygun bir danışmanlık sonrası, tecrübeli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

Ekstragenital LS: Ekstragenital LS tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. İlk basamak tedavi, UVA1 fototerapidir (Ib, A) (55,57).

Potent topikal steroidler ve topikal kalsipotriol; bazen oklüzyonla, ekstragenital LS'de denenebilir (III, B) (57).

Gebelik ve Laktasyon

- Potent topikal steroidlerin az miktarda kullanımı güvenlidir.
- Gebelik ve laktasyonda, topikal kalsinörin inhibitörleri ruhsatlı değildir.
- Retinoidler ciddi derecede teratojeniktir. Etkin kontrasepsiyon, tedaviden 1 ay önce başlamalı; izotretinoin ya da alitretinoinin kesilmesinden en az 1 ay, asiretin kesilmesinden en az 2 yıl sonrasına kadar sürdürülmelidir. Retinoidler, doğurganlık dönemindeki kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır.

İleri Konsültasyon Kriterleri

Tedaviye yeterli cevap alınamayan aktif hastalığı olan hastalar, bu konuda uzmanlaşmış bir klinisyene yönlendirilmelidir. LS zemininde diferansiye ya da indiferansiye VIN ya da SCC gelişen hastalar, tecrübeli bir klinisyen tarafından değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.

Takip

- Tedaviye yanıt açısından 3 ay sonra değerlendirme uygundur.
- Stabil hastalık yılda bir değerlendirilir. İyi kontrollü hastalıkta, bu takipleri aile hekimi yapabilir.

- Lezyonda şişlik, ağrı, semptomlarda değişiklik ya da görünümde farklılık gibi durumlar hakkında hasta bilgilendirilmeli ve hekime başvurması gerektiği belirtilmelidir.

5. Liken Planus

Etiyoloji

Liken planus; deri, saç, tırnaklar ile genital ve oral mukozanın enflamatuvar bir hastalığıdır. Daha nadiren lakrimal kanal, özefagus ve dış kulak yolunda görülür. Patogenezi bilinmeyen bu tablo, muhtemelen henüz tanımlanmamış antijenler tarafından aktive olan T hücre immünolojik cevabı ile oluşur. Önemi bilinmese de biyopsi ile doğrulanmış vulvar erozif liken planusu olan 56 hastanın %61'inde, dolaşan zayıf bazal membran zon antikorları gösterilmiştir (58). Bazı olgularda, liken planus ve LS birlikte görülebilir (59).

Semptomlar

- Kaşıntı/irritasyon,
- Acıma hissi,
- Disparoni,
- Üriner semptomlar,
- Vaginal akıntı,
- Asemptomatik olabilir.

Bulgular

Anogenital bölgede liken planus lezyonları, klinik görünümlerine göre 3 ana gruba ayrılır:

Klasik: Wickham çizgileri eşlik etsin ya da etmesin, tipik papüller keratinize anogenital deride vulvanın iç yüzünde yerleşir. Özellikle koyu tenli hastalarda, iyileştikten sonra hiperpigmentasyon görülebilir. Bu tip liken planus asemptomatik olabilir. Kutanöz liken planuslu 37 kadının 19'unda vulvar lezyonlar saptanmış, 19 hastanın 4'ünün asemptomatik olduğu bildirilmiştir (60).

Hipertrofik: Bu lezyonlar nispeten daha nadir olup, tanısı zor olabilir. Ülsere, infekte ve ağrılı olabilen kalın verrüköz plaklar şeklinde, özellikle perine ve perianal bölgede görülür. Klinik görünüm malignite ile karışabilir. Vaginal tutulum genellikle eşlik etmez.

Erozif: Vulvar semptomlara en sık neden olan alt tiptir. Erozif liken planuslu 114 kadında, vulvar semptomların ortalama başlangıç yaşı 56,9'dur (61). Mukozal yüzeyler erodedir. Erozyon kenarında epitel kırmızı-mor renkli olup, Wickham çizgilerinin soluk ağ yapısı bazen görülebilir. Skar ve tam stenoza neden olabileceğinden, erozif liken planusun vaginal tutulumunun (izole de olabilir) tanı ve tedavisinin erken başlaması önemlidir. Vaginada görülen frajil telenjiektaziler ve yamasal eritem, disparoni, postkoital kanama ve sıklıkla serohemorajik akıntıya yol açar. Erozyonlar iyileştiğinde

skar ve sineşiler gelişebilir (62). Sineşi nadir olmakla birlikte, liken planusun bu formu oral mukozada da görülebilir. "Vulvo-vaginal-gingival sendrom" terimi, erozif hastalık bu üç bölgede geliştiğinde kullanılır. Başlangıç semptomu, sıklıkla ağrı ve hassasiyettir.

Vulvar erozif liken planus için tanısal kriterler, uluslararası e-Delphi çalıştayında ele alınmıştır (63). Buna göre, aşağıdaki kriterlerden en az 3 tanesinin varlığı tanı koydurucudur: (i) Vaginal introitusta iyi sınırlı erozyon/eritematöz bölgeler (ii) lezyonlarda hiperkeratotik sınır ve/veya çevre deride Wickham çizgilerinın görülmesi (iii) ağrı/yanma gibi semptomlar (iv) skar/normal yapının kaybı (v) vaginal inflamasyon varlığı (vi) diğer mukozal alanların tutulumu (vii) dermoepidermal bileşkede belirgin enflamatuvar bant tarzında infiltrasyon (viii) lenfositlerden zengin enflamatuvar bant varlığı (ix) bazal tabaka dejenerasyonu.

Komplikasyonlar

- Vaginal sineşi de dahil skar gelişimi,
- Skuamöz hücreli kanser gelişimi. Bir çalışmada insidensi %3 bulunmuştur (61). Liken planusa bağlı skuamöz hücreli kanserde; inguinal metastaz, lezyonel mukozada rekürren vulvar kanser ve hastalık ilişkili ölüm daha yüksek oranda bulunmuştur (64).

Tanı

Karakteristik Klinik Görünüm: Vagina tutulumu, LS'yi ekarte eder. Diğer bölgelerdeki deri lezyonları yardımcı olabilir, ancak liken planus ve LS birlikteliği tanımlanmıştır. Sikatrisyel müköz membran pemfigoidi ve pemfigus gibi immünobüllöz hastalıklar, klinik olarak erozif liken planusa benzerlik gösterebilir.

Dermoskopi: Tanıya yardımcı spesifik dermoskopik özellikler; diffüz, kalın, lineer irregüler damarlar, periferik Wickham çizgileri ve zeminde yoğun bir eritemden ibarettir (65).

Vulvar Biyopsi Histolojisi: İrregüler testere dişi akantoz, granüler tabakada kalınlaşma, bazal hücre dejenerasyonu ve çoğu lenfositlerden oluşan bant tarzı dermal infiltrasyon (38).

İleri Tetkikler

- Biyopsi, tanı net değilse ya da eşlik eden intraepidermal neoplazi/skuamöz hücreli kanser şüphesi varsa yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda immünobüllöz hastalık düşünüldüğünde, direkt immünofloresan yapılmalıdır. Biyopsilerin sadece %25'inde klasik bulgular görülür; bu nedenle klinikopatolojik korelasyon önemlidir.
- Tiroid ve diğer otoimmün hastalıklar, nadiren vulvar liken planusla ilişkilidir. Klinik şüphe varlığında, otoimmün hastalıklar açısından tetkik yapılabilir (IV, C) (66).
- Deri sürüntüsü: Özellikle ekskorye lezyonlarda sekonder infeksiyonu dışlamak için yapılır.
- Patch test: İlaca bağlı kontakt alerji şüphesi varsa uygulanır.

Bazı ülkelerde (özellikle Akdeniz ülkelerinde) liken planusla hepatit C ve bazen B ile bir ilişki öne sürülse de İngiltere'de yapılan bir çalışmada 100 vulvar liken planuslu hastada artmış insidense

dair bir bulguya rastlanmamıştır. Bu nedenle rutin taraması önerilmez (67). Bununla birlikte, viral hepatit prevalansının yüksek olduğu toplumlarda tarama gerekli olabilir.

Tedavi

Genel Öneriler: Hastalar, mevcut durum hakkında bilgilendirilmeli ve yazılı bilgi verilmelidir. Hastalar, düşük de olsa uzun dönem malignite riski açısından bilinçlendirilmeli ve eğer yapısal veya görünümde bir değişim (şişlik, deride sertlik ya da iyileşmeyen ülser) fark edilirse, hemen doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Tedavi: Vulvar erozif liken planusun tedavisinde rehber olabilecek sadece bir randomize kontrollü çalışma vardır (68,69).

Topikal Tedaviler

Önerilen Rejimler;

- Ultrapotent topikal steroidler (klobetazol propionat gibi) (IIb, B). Bir çalışmada, vulvar bir klinikteki 114 hastanın 89'u ilk basamak tedavi olarak ultrapotent topikal steroidleri kullanmış ve bunların %75'i iyileşmiş, %54'ü semptomsuz hale gelmiştir. Ancak, hastaların sadece %9'unda inflamasyon bulgularında azalma görülmüştür (61). Optimal tedavi rejimi için henüz yeterli kanıt yoktur.
- İdame tedavisi gerekebilir. Bu durumda ya daha düşük potent steroide geçilir ya da potent steroid kullanım sıklığı azaltılır.
- Vaginal kortikosteroidler: Vaginaya kortikosteroidlerin uygulanması kolay değildir. Hidrokortizon içeren (Colifoam® rektal köpük) bir ürünün, kolaylaştırıcı bir aplikatör yardımıyla vaginaya uygulanması faydalı bulunmuştur. Prednizolon fitilleri, daha şiddetli olgularda kullanılabilir (IV, C).

Alternatif Rejimler;

- Sekonder infeksiyon şüphesi varsa, ultrapotent steroidin antibakteriyel ve antifungal (klobetazol ile neomisin ve nistatin, betametazon ile fusidik asit gibi) kombinasyonları kısa süre için infeksiyon gerileyene kadar kullanılabilir (IV, C).
- Topikal kalsinörin inhibitörleri, pimekrolimus ve takrolimus vulvar liken planus tedavisinde etkili olabilir; pimekrolimus daha iyi tolere edilir (70). Vulvar liken planuslu 16 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada; topikal takrolimus semptomları kontrol altına almış, bir hasta dışında tüm hastalarda lezyonlarda iyileşme görülmüştür. Bu etki geçici olabilir, takrolimusun düzenli kullanımını gerektirebilir. Yine de takrolimus hastalık aktivitesini kontrolde etkili ve güvenli görünmektedir (71).

Sistemik Tedaviler: Sistemik ajanların kullanımı konusunda az sayıda kanıta dayalı bilgi olup, henüz bir görüş birliği yoktur. Vulvo-vaginal-gingival sendromda; azatioprin, dapson, griseofulvin, klorokin ve minosiklin ampirik olarak denenmiş ve düşük etkili ya da etkisiz bulunmuştur. Siklosporin bir seçenek olabilir.

- Hipertrofik olgularda, asitretin faydalı olabilir. Bu ilaç ciddi düzeyde teratojeniktir. Gebelik sırasında kullanımı kesinlikle kontrendikedir. Gebelik, ilaç sonrası 2 yıl boyunca yasaklanmalıdır. Doğurgan dönemdeki kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır.
- Oral steroidler (prednizolon 40 mg/gün), birkaç haftada azaltılıp kesilerek kullanılabilir. Şiddetli ataklarda gerek oldukça tekrarlanabilir.
- Vulvovaginal liken planuslu 131 hastanın 11'inde, metotreksat uzun süre (5-10 mg/hafta) başarıyla kullanılmıştır (72).
- Mikofenolat mofetil etkili olabilir ve dirençli hastalarda tercih edilebilir (73,74).

Yeni biyolojik ilaçlarla farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak, günümüzde çok yaygın kullanılan TNF-alfa inhibitörleri, erozif oral ve vulvar hastalık da dahil liken planus benzeri erüpsiyona neden olabilir (75). Bu nedenle, bu grup ilaçlar mümkünse en dirençli hastalarda kullanılmalıdır. Basiliksimabın erozif oral liken planusta etkili olduğu bildirilmiştir. Fakat vulvar hastalıkta etkinliği henüz değerlendirilmemiştir (76).

Tüm bu potansiyel toksik tedaviler dikkatli bir takip gerektirir ve süreç, özelleşmiş bir klinikte bir dermatolog tarafından en uygun şekilde yönetilir (IV, C).

Cerrahi: Cerrahi, semptomatik vulvar ve vaginal adezyon ve skarların tedavisinde yardımcıdır; fakat aktif, enflamatuvar hastalık döneminde kontrendikedir (77). Liken planusa bağlı skarları olan 11 hastanın, vulvovaginal adezyonlarının cerrahi lizisi sonrası %55'inde cinsel ilişki mümkün olmuş ve %75'inde işeme zorluklarında azalma görülmüştür. Hastaların %91'i cerrahi tedaviden memnun olup, başkalarına tavsiye edeceklerini belirtmişlerdir. Ancak seksüel zorluklar cerrahiden sonra bile devam edebilir (78).

Gebelik ve Emzirme

- Topikal steroidler gebelik ve emzirme döneminde güvenle kullanılabilir.
- Topikal kalsinörin inhibitörleri, gebelik ve emzirme dönemi için ruhsatlı değildir.
- Retinoidler ciddi derecede teratojeniktir ve etkin kontrasepsiyon, tedaviden 1 ay önce başlamalıdır. Retinoidler vücuttan atılana kadar, izotretinoin ve alitretinoin için en az 1 ay, asitretin için en az 2 yıl kontrasepsiyon gerekir. Retinoidler, çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır.

İleri Konsültasyon Kriterleri

Erozif hastalık, tedaviye dirençli ve sistemik tedavi düşünülen hastalar multidisipliner vulva kliniklerine yönlendirilmelidir.

Takip

- Tedaviye yanıtı değerlendirmek için 2-3 ayda bir takip gerçekleştirilmelidir.
- Aktif hastalık, klinik olarak gerektikçe tekrar değerlendirilmelidir. Erozif vulvar liken planus, uzun dönem spesifik bir takip gerektirir (IV, C).

- Semptomlarını iyi takip eden, iyi bilgilendirilmiş hastalar dışında; stabil hastalık yıllık takip edilmelidir. Eğer değerlendirmeyi aile hekimi yapacaksa, hem hasta hem de aile hekimi ile iletişim sürmelidir.
- Hastalar yapısal ya da görünümde bir değişim (şişlik, deride sertlik ve iyileşmeyen ülser) fark ederse, hemen doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

6. Vulvodini

Uluslararası Vulvovaginal Hastalıklar Derneği (ISSVD) 2003 yılı terminolojisine göre vulvodini, görünür bir bulgu veya spesifik klinik olarak tanımlanmış nörolojik bir hastalık yokluğunda, yanma ve ağrı hissinin olduğu vulvar rahatsızlık şeklinde tarif edilir (79). Vulvodini ISSVD'ye göre lokal veya generalize, provoke edilebilir, edilemez ya da mikst (provake edilebilir ve edilemez) olarak sınıflandırılır.

Etiyoloji

Vulvodininin, merkezi ve periferik ağrı yollarının da dahil olduğu, merkezi sinir sistemindeki disfonksiyonel duyu süreci olduğu düşünülmektedir (80-82). Bu mekanizma, vulvodini ile birliktelik gösterebilen diğer ağrılı durumlarda (fibromiyalji, interstisyel sistit/ağrılı mesane, irritabl barsak, temporomandibular disfonksiyon) da gözlenir (83,84). Hem vulvodini hem de diğer ağrılı durumlar için genetik yatkınlıktan şüphelenilmektedir (85). Tetikleyici olarak veya semptomların devamında bazı faktörler tanımlanmıştır: Kandidiasis (86), psikolojik sorunlar (ağrıya sekonder veya önceden var olan) (87-89) ve pelvik tabanın kas disfonksiyonu (90), gibi.

Semptomlar

OPQRST-A akrostişi, vulvar rahatsızlığı tanımlamak ve değerlendirmek için kullanılır.

(Onset) Başlangıç: Kandidiasis sıklıkla vulvodiniyi başlatan tablodur (IIb). Ancak, herhangi bir akut ağrılı vulvar, üriner veya anal durum (infeksiyon, cerrahi uygulama vb.) -özellikle emosyonel stresle birlikte ise- vulvodini gelişimine yol açabilir (IV).

Provokasyon: Bu rahatsızlık provoke edilebilir, edilemez veya mikst olabilir.

- Provoke edilebilir:

a) Seksüel temasla: Penetrasyon (introital disparoni) veya temas. İntroital disparoni, primer (ilk cinsel ilişkiden itibaren) veya sekonder (belli bir süre ağrısız ilişkiden sonra) olabilir.

b) Seksüel olmayan temasla: Tampon kullanımı, dar giysiler, oturma pozisyonu, jinekolojik muayene.

- Provake olmayan: Spontan olarak başlar, temasla ilişkisizdir.
- Mikst: Hem spontan olarak başlayabillir hem de lokal temasla artabilir (seksüel veya non-seksüel).

(Quality) Nitelik: Yanma ana semptomdur, fakat çok sayıda başka duyum da bildirilmiştir (karıncalanma, iğnelenme, irritasyon vb.). Kaşıntı olabilir, ancak ana semptom değildir.

(Region) Bölge: Lokalize veya generalize olabilir.

• Generalize: Tüm vulva (klitoris, labia minör ve majör, vestibül) etkilenir. Hasta, rahatsızlığın bacaklar ve anal bölgeye de yayıldığını tarif edebilir.

• Lokalize: Bir veya birkaç alan etkilenir. En sık vestibül (introitus) -özellikle posterior bölgesi- tutulur. Bu durum, vestibulodini olarak isimlendirilir. Provoke vestibulodini, vulvodininin en sık görülen tekrarlanabilir alt tipidir. Daha nadiren vulvanın diğer bölümlerinde lokalize olur: Labia minör veya majör, klitoris (klitorodini).

(Severity) Şiddet: Çok değişkendir, hem günlük aktiviteyi (normal aktivitelere konsantre olmayı engeller) hem de seksüel aktiviteyi (ağrılı seks, korku ve kaçınmaya ve partner ile ilişkide sorunlara neden olur) etkiler.

(Time) Süre: Vulvodini, tanısı konana kadar sıklıkla aylar ve yılların geçtiği kronik bir ağrı durumudur. Bu rahatsızlığın yoğunluğu zamanla değişebilir. Tedaviyle veya spontan olarak, belirgin iyileşme ya da tam remisyon görülebilir (IIa) (91,92).

(Associated Symptoms) Eşlik Eden Semptomlar: Özellikle interstisyel sistit/ağrılı mesane gibi diğer ağrı durumları (yukarıda belirtilen) tabloya eşlik edebilir (level B) (93). Vulvodinide sfinkter sorunu yoktur.

Bulgular

Vulva inspeksiyonunda, ilgili olabilecek fiziksel bir bulguya rastlanmaz. Bu, vulvanın normal görünümde olduğu anlamına gelir veya bir lezyon görülse bile, bu lezyon (örneğin; siğil diffüz yanma hissine yol açmaz) mevcut durumu açıklayamaz. Provoke vulvodinide, vestibüle nazikçe pamuk uçla dokunulması ile hassasiyet görülür. Nörolojik muayene (özellikle perineal anestezi yoktur) normaldir.

Komplikasyonlar

Kişinin genel ruh hali, özellikle psikoseksüel fonksiyon ve ilişkiler üzerinde etkisi vardır (94).

Tanı

Bulgular ve semptomlara göre tanı, klinik olarak konur.

Ayırıcı Tanı

• İnspeksiyonla tespit edilebilen enflamatuvar, infeksiyöz ya da neoplastik vulvar durumlar.

• Sfinkter bozukluğu ve objektif nörolojik anormallikler varsa, perineal ağrıya yol açan nörolojik durumlardan şüphelenilmelidir. Görüntüleme (pelvik ve lumbosakral MR), tedaviye dirençli spontan, generalize vulvar ağrısı olan hastalarda endikedir (IV).

Tedavi

Bilgilendirme: Hastalar, hem sözlü hem de yazılı olarak bilgilendirilmelidir. Ağrının gerçekliği konusunda şüpheye düşülmemeli ve yaşam kalitesindeki çok önemli etkisi kabul edilmelidir.

Mekanizma, katkıda bulunan faktörler, tedavi ve prognoz hakkındaki bilgiler, hastanın anlayabileceği basit bir dille açıklanmalıdır.

Tedavi: Vulvodini hastalarına multidisipliner yaklaşım önerilir (95,96), ancak kanıt düzeyi düşüktür (97). Tanıda gecikme ve uygun olmayan tedaviler prognozu olumsuz etkiler.

Vulvar Bakım Önerileri;

- İrritan faktörlerden kaçınma (IV, C),
- Nemlendirici sabun kullanımı (IV, C).

Analjezik Tedaviler

Lokal Ağrı Modifiye Ediciler: Lokal anestezikler (örneğin; %5 lidokain krem veya %2 lidokain jel) genellikle provake vestibulodiniden kaynaklanan introital disparoni şikayeti olan hastalarda kullanılır. Lidokain, cinsel ilişkiden 15-20 dakika önce uygulanmalı ve cinsel ilişkiden hemen önce yıkanmalıdır (IV, C). Uzun dönem günlük lidokain kullanımı genellikle pratikte önerilmekle birlikte; randomize kontrollü bir çalışma, 12 hafta, günde 4 kez, %5 lidokain uygulamasının plaseboya göre vestibuler ağrıyı azaltmada daha etkin olmadığını göstermiştir (I, A) (98).

Diğer Seçenekler;

- Botulinum toksin: Plaseboya üstün değildir (Ib, A) (99).
- %2-6 gabapentin krem (III, C) (100),
- %2 amitriptilin krem (III, C) (101),
- %0,025-0,05 kapsaisin krem (III, C) (102,103): Topikal yan etki (yanma) nedeni ile sınırlı kullanım.

Oral Ağrı Modifiye Ediciler: Genellikle provoke edilmeyen vulvodini olgularında kullanılır. Amitriptilin, analjezik özellikleri olan bir trisiklik antidepresandır. Düşük doz amitriptilin (5-25 mg gün) yaygın olarak kullanılsa da bir randomize çalışmada vulvodini tedavisinde yararlı etkisi gösterilmemiştir (Ib, A) (104).

Gabapentin bir antikonvülzan olup, nöropatik ağrı tedavisi için 300 mg/gün dozunda başlanıp 1200 mg'a kadar çıkılabilen diğer bir tedavi seçeneğidir (III, B) (105). Pregabalin kullanımı ile ilgili çok az veri vardır (IIb, B) (106).

Çok seviyeli anestezik sinir blokları (kaudal, pudendal) (III, C) (107,108).

Nöromodülasyon: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) (TENS), hastanın uygulayabileceği bir ev protokolü olabilir (Ib, B) (109,110). Akupunktur (Ib, B) (111).

Fizik Tedavi: Pelvik taban kas disfonksiyonu, özellikle introital disparonisi olan vulvodini hastalarında düşünülmelidir.

- Perineal manual tedavi ve biofeedback (III, B) (112): En iyi sonuçlar, kronik vulvar ağrı tedavisi ve bunun seksüel etkisi konusunda deneyimli fizyoterapist ile elde edilir (IV, C).
- Vaginal trainer (III, B) (113).

Psikoseksüel Müdahaleler: Bilişsel davranış tedavisi (CBT) (III, C) (114,115) başlıca yaklaşımdır ve destekleyici psikoterapiden üstündür (Ib, A) (116). Disparoni, hem hasta hem de partnerinin seksüel iyilik halini etkilediğinden (117), çiftlere CBT tedavisi yapılması mantıklı bir yaklaşımdır (III, C) (118). Farkındalık yöntemi de kullanılmıştır (IV, C) (119).

Cerrahi: Vestibulektomi (posterior veya total; defekti kapatmak için bazen vaginaya da ilerlenebilir), genellikle tüm diğer uygun tedavi seçenekleri başarısız ise son çözüm olarak düşünülür (120). Ne var ki kanıt düzeyi düşüktür (III, C) (121) ve uzun dönem takipte, vestibulektominin CBT'den daha etkin olmadığı gösterilmiştir (115,122). Ek olarak; cerrahi, ağrı sürecindeki disfonksiyonla ilgili olarak ağrıyı alevlendirebilir.

Takip

- İyileşene kadar her 3 ayda bir (IV),
- Multidisipliner uzun dönem takip (IV) gerçekleştirilmelidir.

7. Vulvar İntraepitelyal Neoplazi

Giriş

Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN), skuamöz epitelde displastik değişikliklerle karakterize kronik vulvar bir deri hastalığıdır. VIN premalign lezyon olduğu halde, spontan regresyon bildirilmiştir (123). Vulvanın premalign lezyonları son 100 yılda tanımlanmış olmasına rağmen, her zaman lezyonların klinik ve patolojik karakteristikleri ile ilgili tartışma olmuştur. VIN'nin 1922 yılındaki ilk "dyskeratose erythroplasiforme de la muqueuse vulvaire" tanımından bu yana terminoloji birçok kez değişmiştir (124). ISSVD, premalign vulvar lezyonlar için yeni terminoloji oluşturma sürecinde liderlik etmektedir. Terminolojinin en son versiyonu, ISSVD tarafından 2015 yılında kabul edilmiştir (Tablo 1):

Tablo 1. ISSVD terminolojisinin gelişimi

Friedrich (1976) (126)	Wilkinson ve ark. (1986) (127)	Sideri et al. (2005) (128)	Bornstein et al. (2016) (125)
Vulvar atipi	VIN1	Yassı kondilom veya HPV etkisi	LSIL
Distrofili	VIN2	VIN, klasik tip	HSIL
Distrofisiz			
In situ skuamöz karsinom	VIN3	VIN, klasik tip	HSIL
	Diferansiye VIN	Diferansiye VIN	DVIN, diferansiye tip VIN

VIN: Vulvar intraepitelyal neoplazi, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonları, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar, DVIN: Diferansiye vulvar intraepitelyal neoplazi, HPV: Human papilloma virüsü

• Vulvanın düşük dereceli (low-grade) skuamöz intraepitelyal lezyonları (SIL), bir başka deyişle vulvar LSIL,
• Vulvada yüksek dereceli (high-grade) SIL, bir başka deyişle vulvar HSIL,
• VIN, diferansiye tip (DVIN) (125).

Etiyoloji

En son ISSVD terminolojisine göre, vulvanın skuamöz hücreli karsinomuna ilerleyen, HSIL ve DVIN isimli iki premalign vulvar lezyon bulunmaktadır. Bunlar, etiyoloji, malign potansiyel ve tedaviye göre birbirinden tamamen farklı tablolardır. HSIL, yüksek riskli HPV'nin persistan infeksiyonu ile ortaya çıkar. HSIL insidensi, yılda yaklaşık her 100,000 kadının 5'inde olup giderek artmaktadır (129); 35 ve 49 yaşlar arasında en yüksek orandadır (130). İnsidens artışındaki neden, anogenital HPV infeksiyonlarındaki artış olabilir ve/veya vulvar biyopsinin daha rahat kullanımı ile daha iyi tanı konulmasıdır. Risk faktörleri, sigara ve immünosupresif durumlardır.

DVIN LS ve liken planus ile ilişkili olup, HPV ile bağlantısı yoktur. DVIN, daha çok ileri yaş kadınlarda ortaya çıkar ve VIN lezyonlarının %5'inden azını oluşturur. DVIN malign potansiyeli, HSIL'den daha yüksektir (131,132). DVIN etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Semptomlar ve Bulgular

Tablo 2'ye bakınız:

Tablo 2. Semptom ve bulgular

	HSIL	DVIN
Semptomlar	Kaşıntı, yanma, irritasyon Ağrı Psikososyal şikayetler Asemptomatik	Semptomlar, sıklıkla altta yatan liken skleroz veya liken planusa bağlı
Bulgular	Klinik görünüm çok çeşitli Plaklar; beyazımsı, eritematöz veya pigmente Multifokal	Liken skleroz lezyonlarından ayırmak zor Gri-beyaz veya kırmızı lezyonlar Düzensiz yüzey veya ülserasyon HSIL'den daha sıklıkla unifokal

HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar, DVIN: Diferansiye vulvar intraepitelyal neoplazi

Komplikasyonlar

HSIL ve DVIN;

• Vulvar skuamöz hücreli karsinom gelişimi,
• Yüksek oranda tedavi sonrası rekürrens,
• Psikoseksüel şikayetler.

Tanı

HSIL ve DVIN çoğunlukla multifokaldir. Tüm lezyonlardan biyopsi alınması önemlidir (haritalama).

Tetkikler

HSIL;

• Biyopsi,

• Histopatolojik özellikler: Skuamöz epitelde disorganizasyon, sitolojik atipi, artmış nükleer/ sitoplazmik oran, mitotik figürler.

DVIN;

• Biyopsi: Histopatoloji zordur.

• Histopatolojik özellikler: Hiperplazi, hiperkeratoz, parakeratoz, retelerde uzama ve anastomoz, bazal hücre atipisi, belirgin nukleolus, bazal tabakada atipik mitoz, diskeratoz, retelerde hipermatürasyon.

Tedavi

HSIL: Cerrahi ilk tedavi seçeneğidir; fakat rekürrens oranında yükseklik yanında, yaşam kalitesi ve seksüel fonksiyon üzerine negatif etkileri vardır. Yeni tedavi seçeneği imikimod krem uygulamasıdır, antiviral ve antitümör özellikleri ile immün yanıt düzenleyicidir (133).

• Cerrahi soğuk bıçak (cold knife) eksizyonu,

• CO_2 Lazer tedavisi,

• Loop elektrocerrahi uygulaması (LEEP),

• İmikimod krem,

• Tedavisiz takip (spontan regresyon).

DVIN: Cerrahi soğuk bıçak eksizyonu.

Takip

Ömür boyu yakın takip gereklidir.

HSIL;

• Her 6-12 ayda bir yıllık servikal smear ile takip edilir.

DVIN;

• Altta yatan hastalığa göre değişebilir, ama en az her 6 ayda bir takip edilir.

Aşılama

Farklı oranlarda klinik başarı gösteren, tedavi edici HPV aşılarının birçok tipi geliştirilmiştir. Günümüzde, tedavi edici aşılar rutin klinik kullanım için henüz mevcut değildir.

Profilaktik HPV aşılaması 2007 yılında, servikal (pre) malignitelerin insidensini ve diğer HSIL gibi HPV ilişkili lezyonları azaltmak amacı ile ortaya çıkmıştır. Quadrivalan HPV 6/11/16/18 aşısı, aşılama öncesi HPV-16 veya HPV-18 negatif olan kadınlarda, HPV-16 ve HPV-18 ilişkili yüksek dereceli vulva ve vagina lezyonlarına karşı koruma sağlar (134).

Faydalı Hasta Bilgilendirmesi İçeren Web Siteleri

British Association of Dermatologists.

http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=180&tite

mtype=document

http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=113&tite

mtype=document

International Society for the Study of Vulvo-vaginal Disease

http://issvd.org/wordpress/wp-content/uploads/2014/09/ContactDermatitis-2013-final.pdf

British Contact Dermatitis Society Patient Information on specific allergens

http://www.cutaneousallergy.org/downloads/patient/standard/Proposed review date: 2020

Teşekkür

Kılavuzlara yararlı veri: Dr. Philip Carabot, Dr. Jonathan Ross.

Editörler kurulu (see: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Editorial_Board.pdf)

Katkıda bulunan organizasyonların listesi (bakınız: www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm)

Kanıt Düzeyi ve Öneri Derecelendirme Tabloları

(bakınız: http//:www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Levels_of_Evidence.pdf)

Kaynaklar

1. Radcliffe KW, Flew S, Poder A, et al. 2012 European guideline for the organisation of a consultation for sexually transmitted infections. Int J STD AIDS 2012;23:609-12.
2. Crone AM, Stewart EJ, Wojnarowska F, et al. Aetiological factors in vulvar dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;149:181-6.
3. Jordan HF, Todd G, Sinclair W, et al. Aetiopathogenesis of atopic dermatitis. S Afr Med J 2014;104:706-9.
4. Lynch PJ. Lichen simplex chronicus (atopic/neurodermatitis) of the anogenital region. Derm Ther 2004;17:8-19.
5. Elsner P, Wilhelm D, Maibach HI. Multiple parameter assessment of vulvar irritant contact dermatitis. Contact Dermatitis 1990;25:20.
6. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrhoeic dermatitis: etiology, risk factors and treatments: facts and controversies. Clin Dermatol 2013;31:343-51.

7. Bauer A, Rodiger C, Greif C, et al. Vulvar dermatoses-irritant and allergic contact dermatitis of the vulva. Derm 2005;210:143.
8. Haverhoek E, Reid C, Gordon L, et al. Prospective study of patch tests in patients with vulval pruritus. Australas J Dermatol 2008;49:80-5.
9. Black RJ. Vulval eczema associated with propolis sensitization from topical therapies treated successfully with pimecrolimus cream. Clin Exp Dermatol 2005;30:91-2.
10. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? Arthritis Rheum 1990;33:1574.
11. Meeuwis KA, de Hullu JA, de Jager ME, et al. Genital psoriasis: a questionnaire-based survey on a concealed skin disease in the Netherlands. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:1425-30.
12. Stoof TJ, van der Meijden WL. Psoriasis. In: van der Meijden WI, ter Harmsel WA, eds. Vulvapathologie. Koninklijke Van Gorcum BV, Assen, 2007:137-46.
13. Farber EM, Nall L. Genital psoriasis. Cutis 1992;50:263-6.
14. Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:548-54.
15. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. Braun-Falco's Dermatology, 3rd edn. Berlin, Springer Verlag, 2009:506-26.
16. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009;61:451-85.
17. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol 2009;60:643-59.
18. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit—a new practical measure. Clin Exp Dermatol 1991;16:444-7.
19. Zeichner J, Lebwohl M, Tanghetti E, et al. Optimizing topical therapies for treating psoriasis: a consensus conference. Cutis 2010;86(3 Suppl):5-31;quiz 32.
20. van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. Clin Exp Dermatol 2001;26:356-61.
21. Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, et al. Genital psoriasis: a systematic literature review on this hidden skin disease. Acta Derm Venereol 2011;91:5-11.
22. Bonnetblanc J-M. Psoriasis. Ann Dermatol Venereol 2006;133:298-9.
23. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 2006;154:155-60.
24. Welsh BM, Berzins KN, Cook KA, et al. Management of common vulval conditions. Med J Aust 2003;178:391-5.
25. Paulsen E, Korsholm L, Brandrup F. A double-blind, placebo controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:326-31.
26. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2009;60:120.

27. Guglielmetti A, Conlledo R, Bedoya J, et al. Inverse Psoriasis Involving Genital Skin Folds: successful Therapy with Dapsone. Dermatol Ther (Heidelb) 2012;2:15.
28. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2008;59:295-315.
29. Lambert J. Pruritus in female patients. Biomed Res Int 2014;2014:541867. Epub 2014 Mar 10.
30. Moyal-Barracco M, Wendling J. Vulvar dermatosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28:946-58.
31. Stewart KM. Clinical care of vulvar pruritus, with emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. Dermatol Clin 2010;28:669-80.
32. Goldstein AT, Parneix-Spake A, McCormick CL, et al. Pimecrolimus cream 1% for treatment of vulvar lichen simplex chronicus: an open-label, preliminary trial. Gynecol Obstet Invest 2007;64:180-6.
33. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, et al. Phototherapy for vulvar lichen simplex chronicus: an 'off-label use' of a comb light device. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2014;30:332-4. Epub 2014 Mar 27.
34. Corazza M, Borghi A, Minghetti S, et al. Effectiveness of silk fabric underwear as an adjuvant tool in the management of vulvar lichen simplex chronicus: results of a double-blind randomized controlled trial. Menopause 2015;22:850-6.
35. Oyama N, Chan I, Neill SM, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. Lancet 2003;362:118-23.
36. Meyrick-Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, et al. Lichen sclerosus and autoimmunity – a study of 350 women. Br J Dermatol 1988;118:41-6.
37. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. Trans St John's Hosp Dermatol Soc 1971;57:9-30.
38. Regauer S, Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histological challenge. Histopathology 2005;47:340-7.
39. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: a Prospective Cohort Study of 507 Women. JAMA Dermatol 2015;151:1061-7.
40. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, et al. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. Eur J Dermatol 2013;23:189-94.
41. Virgili A, Borghi A, Toni G, et al. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. Br J Dermatol 2014;171:388-96.
42. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, et al. Topical interventions for genital lichen sclerosus (Review). Cochrane Database Syst Rev 2011;CD008240.
43. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, et al. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study. Br J Dermatol 2013;168:1316-24.
44. Funaro D, Lovett A, Leroux N, et al. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol 2014;71:84-91.
45. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, et al. Multi-centre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. Br J Dermatol 2006;155:1021-8.
46. Li Y, Xiao Y, Wang H, et al. Low-concentration topical tacrolimus for the treatment of anogenital lichen sclerosus in childhood: maintenance treatment to reduce recurrence. J Pediatr Adolesc Gynecol 2013;26:239-42.

47. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, et al. A double blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol 2011;64:99-104.
48. Nissi R, Risteli J, Niemimaa M. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosus. Gynecol Obstet Invest 2006;63:151-4.
49. Edey K, Bisson D, Kennedy C. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosus. Br J Obstet Gynaecol 2006;113:1482.
50. Fischer G, Bradford J. Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosus and the risk of squamous cell carcinoma. J Reprod Med 2007;52:329-31.
51. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a doubleblind, placebo controlled study. J Am Acad Dermatol 1994;30:225-31.
52. Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, et al. Acitretin for severe lichen sclerosus of male genitalia: a randomized, placebo controlled study. J Urol 2010;183:1395-9.
53. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. Br J Dermatol 2010;162:952-63.
54. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, et al. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. Clin Exp Dermatol 2006;31:343-7.
55. Terras S, Gambichler T, Moritz RKC, et al. Ultraviolet-A1 Phototherapy versus Clobetasol Propionate, 0.05%, in the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus – A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2014;150:621-7.
56. Abramov Y, Elchalal U, Abramov D, et al. Surgical treatment of vulvar lichen sclerosus: a review. Obstet Gynecol Surv 1996;51:193-9.
57. Kreuter A, Gambichler T, Sauermann K, et al. Extragenital lichen sclerosus successfully treated with topical calcipotriol: evaluation by in vivo confocal laser scanning microscopy. Br J Dermatol 2002;146:332-3.
58. Cooper SM, Dean D, Allen J, et al. Erosive lichen planus of the vulva: weak circulating basement membrane zone antibodies are present. Clin Exp Dermatol 2005;30:551-6.
59. Marren P, Millard P, Chia Y, et al. Mucosal lichen sclerosis/lichen planus overlap syndromes. Br J Dermatol 1994;131:118-23.
60. Lewis FM, Shah M, Harrington CI. Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. Br J Dermatol 1996;135:89-91.
61. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. Arch Dermatol 2006;142:289-94.
62. Genadry R, Provost TT. Severe vulvar scarring in patients with erosive lichen planus. J Reprod Med 2006;51:67-72.
63. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, et al. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. Br J Dermatol 2013;169:337-43.
64. Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. J Am Acad Dermatol 2014;71:698-707.
65. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, et al. Preliminary study on dermoscopic features of vulvar lichen planus: new insights for diagnosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:1063-5.
66. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:301-7.

67. Cooper SM, Kirtschig G, Jeffery KJM, et al. No association between hepatitis B or C viruses and vulval lichen planus in a UK population. Br J Obstet Gynaecol 2004;111:271-3.
68. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, et al. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD008092.
69. Helgesen AL, Warloe T, Pripp AH, et al. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2015;173:1156-62.
70. Goldstein AT, Thaci D, Luger T. Topical calcineurin inhibitors for the treatment of vulvar dermatosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;146:22-9.
71. Byrd JA, Davis MD, Rogers RD 3rd. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: response to topical tacrolimus. Arch Dermatol 2004;140:715-20.
72. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. J Low Genit Tract Dis 2013;17:28-32.
73. Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. Br J Dermatol 2012;167:36-43.
74. Deen K, McMeniman E. Mycophenolate mofetil in erosive genital lichen planus: a case and review of the literature. J Dermatol 2015;42:311-4.
75. Worsnop F, Wee J, Natkunarajah J, et al. Reaction to biological drugs: infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus. Clin Exp Dermatol 2012;37:879-81.
76. Rebora A, Parodi A, Marialdo G. Basiliximab is effective for erosive lichen planus. Arch Dermatol 2002;138:1100-11.
77. Stalburg CM, Haefner HK. Vaginal stenosis in lichen planus. Surgical treatment tips for patients in whom conservative therapies have failed. J Pelvic Med Surg 2008;14:193-8.
78. Suzuki V, Haefner HK, Piper CK, et al. Postoperative sexual concerns and functioning in patients who underwent lysis of vulvovaginal adhesions. J Low Genit Tract Dis 2013;17:33-7.
79. Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. J Reprod Med 2004;49:772-7.
80. Pukall CF, Binik YM, Khalife S, et al. Vestibular tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome. Pain 2002;96:163-75.
81. Hampson JP, Reed BD, Clauw DJ, et al. Augmented central pain processing in vulvodynia. J Pain 2013;14:579-89.
82. Hoffman D. Central and Peripheral Pain Generators in Women with Chronic Pelvic Pain: patient Centered Assessment and Treatment. Curr Rheumatol Rev 2015;11:146-66.
83. Reed BD, Harlow SD, Sen A, et al. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. Obstet Gynecol 2012;120:145-51.
84. Nguyen RH, Veasley C, Smolenski D. Latent class analysis of comorbidity patterns among women with generalized and localized vulvodynia: preliminary findings. J Pain Res 2013;6:303-9.
85. Heddini U, Bohm-Starke N, Grönbladh A, et al. Serotonin receptor gene (5HT-2A) polymorphism is associated with provoked vestibulodynia and comorbid symptoms of pain. J Sex Med 2014;11:3064-71.
86. Falsetta ML, Foster DC, Woeller CF, et al. Identification of novel mechanisms involved in generating localized vulvodynia pain. Am J Obstet Gynecol 2015;213:38.e1-12.
87. Landry T, Bergeron S. Biopsychosocial factors associated with dyspareunia in a community sample of adolescent girls. Arch Sex Behav 2011;40:877-89.

88. Harlow BL, Stewart EG. Adult-onset vulvodynia in relation to childhood violence victimization. Am J Epidemiol 2005;161:871-80.
89. Khandker M, Brady SS, Vitonis AF, et al. The influence of depression and anxiety on risk of adult onset vulvodynia. J Womens Health (Larchmt) 2011;20:1445-51.
90. Hartmann D. Chronic vulvar pain from a physical therapy perspective. Dermatol Ther 2010;23:505-13.
91. Reed BD, Haefner HK, Sen A, et al. Vulvodynia incidence and remission rates among adult women: a 2-year follow-up study. Obstet Gynecol 2008;112:231-7.
92. Nguyen RH, Mathur C, Wynings EM, et al. Remission of vulvar pain among women with primary vulvodynia. J Low Genit Tract Dis 2015;19:62-7.
93. Gardella B, Porru D, Nappi RE, et al. Interstitial cystitis is associated with vulvodynia and sexual dysfunction–a case-control study. J Sex Med 2011;8:1726-34.
94. Bergeron S, Likes WM, Steben M. Psychosexual aspects of vulvovaginal pain. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28:991-9.
95. Edwards SK, Bates CM, Lewis F, et al. 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions. Int J STD AIDS 2015;26:611-24.
96. Brotto LA, Yong P, Smith KB, et al. Impact of a multidisciplinary vulvodynia program on sexual functioning and dyspareunia. J Sex Med 2015;12:238-47.
97. Andrews JC. Vulvodynia interventions–systematic review and evidence grading. Obstet Gynecol Surv 2011;66:299-315.
98. Foster DC, Kotok MB, Huang LS, et al. Oral desipramine and topical lidocaine for vulvodynia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;116:583-93.
99. Petersen CD, Giraldi A, Lundvall L, et al. Botulinum toxin type A-a novel treatment for provoked vestibulodynia? Results from a randomized, placebo controlled, double blinded study. J Sex Med 2009;6:2523-37.
100. Boardman LA, Cooper AS, Blais LR, et al. Topical gabapentin in the treatment of localized and generalized vulvodynia. Obstet Gynecol 2008;112:579-85.
101. Pagano R, Wong S. Use of amitriptyline cream in the management of entry dyspareunia due to provoked vestibulodynia. J Low Genit Tract Dis 2012;16:394-7.
102. Murina F, Radici G, Bianco V. Capsaicin and the treatment of vulvar vestibulitis syndrome: a valuable alternative? MedGenMed 2004;6:48.
103. Steinberg AC, Oyama IA, Rejba AE, et al. Capsaicin for the treatment of vulvar vestibulitis. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1549-53.
104. Brown CS, Wan J, Bachmann G, et al. Self-management, amitriptyline, and amitripyline plus triamcinolone in the management of vulvodynia. J Womens Health (Larchmt) 2009;18:163-9.
105. Spoelstra SK, Borg C, Weijmar Schultz WC. Anticonvulsant pharmacotherapy for generalized and localized vulvodynia: a critical review of the literature. J Psychosom Obstet Gynaecol 2013;34:133-8.
106. Jerome L. Pregabalin-induced remission in a 62-year-old woman with a 20-year history of vulvodynia. Pain Res Manag 2007;12:212-4.
107. McDonald JS, Rapkin AJ. Multilevel local anesthetic nerve blockade for the treatment of generalized vulvodynia: a pilot study. J Sex Med 2012;9:2919-26.
108. Rapkin AJ, McDonald JS, Morgan M. Multilevel local anesthetic nerve blockade for the treatment of vulvar vestibulitis syndrome. Am J Obstet Gynecol 2008;198:41.e1-5. Epub 2007 Oct 22.

109. Murina F, Bianco V, Radici G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat vestibulodynia: a randomised controlled trial. BJOG 2008;115:1165-70.
110. Murina F, Graziottin A, Felice R, et al. Vestibulodynia: synergy between palmitoylethanolamide + transpolydatin and transcutaneous electrical nerve stimulation. J Low Genit Tract Dis 2013;17:111-6.
111. Schlaeger JM, Xu N, Mejta CL, et al. Acupuncture for the treatment of vulvodynia: a randomized wait-list controlled pilot study. J Sex Med 2015;12:1019-27.
112. Murina F, Bernorio R, Palmiotto R. The use of amielle vaginal trainers as adjuvant in the treatment of vestibulodynia: an observational multicentric study. Medscape J Med 2008;10:23.
113. Gentilcore-Saulnier E, McLean L, Goldfinger C, et al. Pelvic floor muscle assessment outcomes in women with and without provoked vestibulodynia and the impact of a physical therapy program. J Sex Med 2010;7:1003-22.
114. ter Kuile MM, Weijenborg PT. A cognitive-behavioral group program for women with vulvar vestibulitis syndrome (VVS): factors associated with treatment success. J Sex Marital Ther 2006;32:199-213.
115. Bergeron S, Binik YM, Khalife S, et al. A randomized comparison of group cognitive–behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. Pain 2001;91:297-306.
116. Masheb RM, Kerns RD, Lozano C, et al. A randomized clinical trial for women with vulvodynia: Cognitive-behavioral therapy vs. supportive psychotherapy. Pain 2009;141:31-40.
117. Lemieux AJ, Bergeron S, Steben M, et al. Do romantic partners' responses to entry dyspareunia affect women's experience of pain? The roles of catastrophizing and self-efficacy. J Sex Med 2013;10:2274-84.
118. Corsini-Munt S, Bergeron S, Rosen NO, et al. Feasibility and preliminary effectiveness of a novel cognitive-behavioral couple therapy for provoked vestibulodynia: a pilot study. J Sex Med 2014;11:2515-27.
119. Basson R. The recurrent pain and sexual sequelae of provoked vestibulodynia: a perpetuating cycle. J Sex Med 2012;9:2077-92.
120. Stockdale CK, Lawson HW. 2013 Vulvodynia Guideline update. J Low Genit Tract Dis 2014;18:93-100.
121. De Andres J, Sanchis-Lopez N, Asensio-Samper JM, et al. Vulvodynia-An evidence-based literature review and proposed treatment algorithm. Pain Pract 2016;16:204-36.
122. Bergeron S, Khalife S, Glazer HI, et al. Surgical and behavioural treatments for vestibulodynia: two-and-one-half year follow-up and predictors of outcome. Obstet Gynecol 2008;111:159-66.
123. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. Obstet Gynecol 2005;106:1319-26.
124. Hudelo ML, Oury C. Dyskeratose erythroplasiforme de la musqueuse vulvaire. Bull Soc Franc Dermatol Et Syph 1922;29:139-42.
125. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Lower Gen Tract Dis 2016;20:11-4.
126. Friedrich EG. Report of the committee on terminology. New nomenclature or vulvar disease. Obstet Gynecol 1976;49:122-4.
127. Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD terminology committee. Reprod Med 1986;31:973-4.
128. Sideri M, Jones RW , Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med 2005;50:807-10.

129. Joura EA. Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:39-43.
130. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, et al. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. Obstet Gynecol 2006;107:1018-22.
131. Roma AA, Hart WR. Progression of simplex (differentiated) vulvar intraepithelial neoplasia to invasive squamous cell carcinoma: a prospective case study confirming its precursor role in the pathogenesis of vulvar cancer. Int J Gynecol Pathol 2007;26:248-53.
132. Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. Crit Rev Oncol Hematol 2008;68:131-56.
133. Van Seters M, van Beurden M, ten Kate F, et al. Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia with Topical Imiquimod. N Engl J Med 2008;358:1465-73.
134. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomovirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1693-702.

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR