

## GEBELİK VE HORMONAL KONTRASEPTİFLERLE GENİTAL MİKOZLARIN İLİŞKİSİ

Dr. Peker Özkara (\*)

Son yirmi yılda çeşitli nedenlerle genital mikozlarda bariz artış müşahade edilmektedir. Antibiotiklerin, corticosteroidlerin ve sitostatiklerle her gün yeni çıkan ilâçların durmadan artan tempo ile kullanılması ve günümüzün en mühim problemi olan doğum kontrolü içinde hormonal kontraseptiflerin geniş ölçüde hastalara verilmesi genital mikozlarda görülen artışın en mühim sebepleri olarak görülmektedir. Bu görüşün ışığı altında bizde Bayrampaşa Sağlık Merkezi Polikliniğine müracaat eden hastalar üzerinde elimizdeki imkânlarla hormonal kontraseptiflerin ve gebeliğin genital mikozlar üzerine olan etkisini araştırdık ve literatürdeki nisbetlerle kendi bulduğumuz değerleri karşılaştırdık.

Genital mikozlar içinde en fazla rastlanana Candida mikozudur. Candidanın çok türü olup en çok görülen türü de Candida albicans'dır. Kimmig J., Rieth ve arkadaşlarının 691 genital mikoz vak'asında yapmış oldukları kültürlerde en çok (% 68,6) candida albicans görülmüştür. Tablo 1.

Candida albicans	474	% 68,6
Candida tropicalis	35	% 5,1
Candida parapsilosis	19	% 2,7
Candida Pseudotropicalis	10	% 1,4
Diğer Candida türleri	17	% 2,4
Torulopsis glabrata	71	% 10,3
Diğer Torulopsis türleri	19	% 2,7
Rhodotorula türleri	31	% 4,5
Perfekt mantarlar	15	% 2,3
<b>Toplam</b>	<b>691</b>	

Literatürde genital mikozlarda tesbit edilen candida albicans nisbeti % 60 ile % 70 arasında değişmektedir.

(\*) Şişli Çocuk Hast. II. Kadın Doğum Kl. Baş Asistanı.

*Candida albicans* 1853 de Robin ilk defa iptidaî bir kültürde üretmeğe muvaffak olmuştur. Patolojik mahsüllerden alınan materyalde *candida albicans*, uçları az çok yuvarlak, teker teker duran veya birkaçı birbiri ardından birleşerek oldukça uzun hif teşkil eden, eni boyundan uzun tomurcuklar halinde görülür. Bunlar 5-7 mikron çapında olup hiflerin nihayetinde veya bunların yanlarında bulunur, bazan salkımlar yapabilirler. *Candida albicans* gram + dir. Bazan aside muvakim olabilir.

*Candida* vücudun pek çok yerinde bulunabilir. Buna rağmen çoğunda klinik herhangi bir şikâyetde yoktur.

Kümmig ve arkadaşları hiç şikâyeti olmayan 565 vak'ının % 14 ünde genital mikoz tesbit etmiş ve bu % 14 ün % 7,3 ünde de *Candida albicans* amil olarak bulmuşlardır. Genital mikroza bağlı şikâyetle gelen 95 hastada ise % 64,3 *candida albicans*; % 9,4 diğer *candida* türleri ve % 26,4 nisbetinde de çeşitli mantar türleri tesbit etmişlerdir. Araştırmamıza esas alınan 210 hastamızın yalnız 18 tanesi klinik olarak vaginal mikoz şikâyeti ile gelmiş (% 7,5) ve bunların da hepsinde *candida* müsbet bulunmuştur.

#### *Materyal ve metod*

Polikliniğimize antenatal kontrol gayesiyle ve çeşitli jinekolojik şikâyetlerle doğum kontrol ilâcı almaya gelen 210 kadının vulvo vaginalından alınan materyalle yayma preparatlar yapılmış ve bunlarda genital mikoz araştırılmıştır. Muayene sahası içine alınan hastalar arasında klinik semptomlara göre bir ayırım yapılmamıştır. Tetkik edilen vak'alar üç grup altında toplanmıştır.

1 — Kontrol grubu, 2 — Gebe olanlar, 3 — Hormonal kontraseptif kullananlar 1. ci gruptaki kontrol vak'aları ne gebe ve ne de hormonal kontraseptif kullananlardır. 2. ci gruptaki vak'alar çeşitli büyüklükte gebeliği olan kadınlardır. 3. cü gruba dahil edilenlerde uzun zamandır hormonal kontraseptif kullanan ve bize sadece kontrole gelen kadınlardır. Materyal platin öze ile alınmış ve lama yayılarak metilen mavisi ile boyanarak mikroskopta tetkik edilmiştir.

Sağlık merkezinin laboratuvarı ve başka imkânları olmadığı için kültür yapılamamıştır.

#### *Neticeler*

Muayene edilen yekûn 210 kadının 32 sinde *candida* müsbet bulunmuştur. Nisbet % 15,23 dür. Tablo 2.

Tablo 2

	Vak'a ad.	Candida (+)	Candida (—)
Kontrol vak'aları	70	3 (% 5,3)	67 (% 94,7)
Gebe olanlar	70	15 (% 21,4)	55 (% 78,6)
H. Kontraseptif kullananlar	70	14 (% 20 )	56 (% 80,0)
Toplam	210	32 (%15,23)	178 (% 82,8)

Gebelerde ilk trimesterde (1-3 aylık) olan 10 vak'ada yalnız 1 tane candida müsbet bulunmuştur (% 10). 2. ci trimesterde ki 22 vak'anın 3 tanesinde (% 13,2) ve 3. cü trimesterdeki 38 vak'anın 11 tanesinde (% 28,9) Candida müsbet bulunmuştur. Tablo 3.

Tablo 3

	Vak'a ad.	Candida (+)	Candida (—)
1. ci trimester	10	1 (% 10 )	9 (% 90 )
2. ci trimester	22	3 (% 13,2)	19 (% 86,8)
3. cü trimester	38	11 (% 28,9)	27 (% 71,1)
Toplam	70	15 (% 21,4)	55 (% 78,6)

Yukarıdaki tablonun tetkikinden anlaşılacağı üzere gebelik büyüdükçe candida nisbetinin bariz bir şekilde arttığı görülmektedir. Literatürde bu nisbetler % 30-40 arasında değişmektedir.

Jackson (1956) % 33,6; Baum (1958) % 32, Hesseltine (1937) % 37,5, Clark u. Solomons 1959) % 27,3; Holtorff et al. (1970) % 57,6 ve Walsch ve arkadaşları da 668 vak'ada % 33,6 nisbetinde gebelerde candida tesbit etmişlerdir.

Gilleppie (1960) 259 gebenin yapılan kültürlerinde % 31 nisbetinde candida tesbit etmiş olduğu halde doğumdan hemen sonra bu nisbetin % 5 e düştüğünü bildirmektedir.

Gebelikte vagina epitelindeki glikojen konsantrasyonunun artmasının burada candida ve diğer tür mantarların çoğalmasına müsait zemin hazırladığı öne sürülmektedir.

Hesselrine ve Adair gebelikte vagina epitelinin glikojen konsantrasyonunun arttığını Best'in boyaya metodları (karmin boya tekniği) ile demonstre etmişlerdir. Zengin karbonhidratlı vasatta mantarların süratle çoğaldığını ve bu vasatın doğumdan sonra birden ortadan kaybolmasıyla mantarların da kendiliğinden azaldığını böylece colpitis semptomlarında da spontan regresyon meydana geldiğini müşahade etmişlerdir.

Gebelik sırasında vaginada yüksek nisbetlerde candida infeksiyonu bulunmasına rağmen intrauterin candida infeksiyonu çok nadir görülmektedir. 1958 de Benirrschke ve Raphael tarafından; 1968'de de Lopez ve Atermann tarafından birer vak'a neşredilmiştir. Bütün literatürde bugüne kadar sadece 7 vak'a neşredilmiştir.

Götz (1956)e göre amnion zarının yırtılması ile direkt olarak candida penetrasyonu olmakta ve süratle çoğalarak sekonder chorioamnionitis ve umbilical vasculitis ortaya çıkmaktadır. Bu arada mantarın amnios zarı sathında ve göbek kordonu üzerinde yayıldığı da müşahade edilmiştir. Bu yayılma sathından derinlere, doku aralıklarına intişar ederek umbilical infeksiyonlara yol açmaktadır.

Maudsley 1966 senesinde 494 vak'ada % 0.8 nisbetinde placenta sathında candida tesbit etmişlerdir. Yalnız placenta sathında tesbit edilen candidaların doğum sırasında vaginadan direkt temasla mı yoksa intrauterin bir yayılma ile mi yerleştikleri bilinmemektedir.

#### *Hormonal kontraseptif kullananlar grubu:*

Bu grupta da 70 kadın tetkik edilmiş ve % 20 nisbetinde candida müsbet bulunmuştur. Bizim vak'alarımız 6 aydan daha fazla süredir hormonal kontraseptif kullananlardan seçilmiştir.

Hormonal kontraseptiflerin kullanılmaya başlanmasından bu yana genital mikozlarda hasıl olan artma mevzuunda çok geniş literatür mevcuttur. Literatürde görülen neticeler oldukça birbirinden farklı olup % 3 ten % 52,2 ye kadar değişmektedir.

Jensen 80 vak'ada % 3 nisbetinde bulurken Walsch ve arkadaşları 1968 de 46 vak'ada % 52,2 oranında candida tesbit etmişlerdir. Tablo 4.

Tablo 4

Araştırmacı	Sene	Kontraseptif alan hasta ad.	Candida (+)
Wied	1966	1628	139 (% 8,5)
Morris	1967	104	14 (% 13,5)
Walsch	1968	46	24 (% 52,2)
Davis	1969	195	21 (% 10,8)
Diddle	1969	3179	181 (% 5,7)
Neuman	1969	150	12 (% 8 )
Gruber	1970	77	16 (% 20,7)
Jansen	1970	80	8 (% 10 )
H. Eimer	1972	113	24 (% 21,2)

Kontraseptiflerle genital mikozların artışı arasındaki münasebet epey araştırma mevzuu olmuş ve bu artışa sebep olacak birçok nedenler ortaya çıkarılmıştır.

Kontraseptif (hormonal) alanlarda yapılan titiz araştırmalarda bu şahıslarda karbonhidrat metabolizmasında regülasyon değişiklikleri görülmüştür. 1968 de Walsch ve arkadaşları, 1960 da Diddle ve arkadaşları hormonal kontraseptiflerin kullanılması sırasında glikoz toleransında bir azalma olduğunu tesbit etmişler ve bu azalmanın vaginal mikozlar için optimal üreme vasatı hazırladığını öne sürmüşlerdir. Diğer taraftan Büchler ve Warren 1966 da östrojen-gestagen kombinasyonlarının barsaktan glikoz resorpsiyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Buna benzer bir müşahade de hiç bir şikâyeti olmayan gebelerde görülmüştür.

Diddle ve arkadaşlarıyla Carlson ve Spallacy de hormonal kontraseptiflerin insülin-plasma konsantrasyonunda değişiklik yaptığını ve bunun da candidanın çoğalmasına sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Nussbaum (1970) hormonal sebeple teşekkül eden vaginal akıntının patogenezi araştırmış ve lokal faktörlerin mevcudiyetini ortaya koymuştur. Hormonal kontraseptif kullanmayan kadınların vagina PH sı 3.0 - 4.5 iken bu ilâçları devamlı kullananlarda bu değer

5.5 dan 6.5 a kadar yükseldiği görülmüştür. Vagina pH sındaki bu değişikliğin sebebi halen tam manasıyla aydınlatılmış değildir. Vagina vasatının buna benzer bir değişikliği ile Döderlein basillerinin çoğalma ve yaşaması için elverişsiz bir alkalen ortam hazırlanırken, patojen elemanlar için de aksine müsait bir zemin teşkil etmiş olur. Nussbaum da hormonal kontraseptifleri kullananlarda vagina muhtevasında glikoz konsantrasyonunun almayanlara göre % 60 - % 80 arttığını ve bunun da vagina pH sını alkalen tarafa kaydırıldığını göstermiştir.

Bazı otörler tarafından hormonal kontraseptif kullananların vagina epitelindeki değişiklikler sitolojik olarak tetkik edilmiştir. Buna göre hormonal kontraseptiflerle vücutta östrojen-gestagen nisbetleri değişmekte ve bu da vagina epiteli hücrelerinde cyto-hormonal tesirlerle glikojeni artırmakta dolayısıyla da desquamationla vagina içine dökülen yüklü hücreler pH yı alkalen tarafa kaydırmaktadırlar.

Luteal hormon yüklemesi yapılmış olan kadınların vagina epiteliyle menstrüasyonun luteal fazında olan kadınların vagina epitelleri sitolojik olarak büyük benzerlikler gösterir. Her ikisinde de epitel hücrelerinde glikojen artmıştır. Bu yüzden de siklusun ikinci yarısında candida tesbit edilen kadınların adetten hemen sonra yapılan tetkiklerinde hiç bir tedavi yapılmadığı halde candidanın kaybolması, genital mikozlarda hormonal tesirleri bize gösterir.

Hormonal kontraseptiflerin uzun zaman kullanılması sırasında ortaya çıkan genital mikozlar tedavi ile bir müddet ortadan kaldırılmakta fakat kısa bir müddet sonra residivler görülmektedir. Bunun için biz oral kontraseptiflerin uzun zaman aralıksız kullanılmasının aleyhindeyiz. Bilhassa genital mikoz tesbit edilenlerin de en aşağı 4 ay fasıla verilmeli tekrar başlandığında da hastanın hiç bir şikâyeti olmasa bile ayda bir vaginal ifrazında candida aranmalıdır.

### Özet

70 gebede, oral kontraseptif kullanan 70 kadında ve kontrol grubu olarak herhangi bir fluor vaginal şikâyeti olmayan ve kontraseptif kullanmayan 70 hastada vaginal ifrazatın mikotik infeksiyon yönünden mikroskopik tetkiki yapılmıştır. Gebelerde ortalama % 21.4, oral kontraseptif kullananlarda da % 20 nisbetinde vaginada candida albicans tesbit edilmiştir. Bu nisbet kontrol grubunda % 5.3 dür.

*Summary*

The vaginal discharge of 70 pregnant women, 70 women on oral contraception and a control group of 70 patients was examined microscopically for yeast. The mean incidence for pregnancy was 21.4% on combined oral contraception, 20% of the patients were found to have candida albicans in the vagina. The control group only showed yeast in the vagina in 5.3% of the cases.

**LITERATUR**

- 1 — Baum, F. H.: Z. Geburtsh. 149; 339 (1968).
- 2 — Clark; D. H.; Solomons, E. Amer. J. obs.-gyn. 95, 479 (1966).
- 3 — Carter; B., Jones, C. P., Ross, M. D. Amer. J. obs.-gyn. 39, 213 (1940).
- 4 — Davis; B. A. Obstet. and Gynec. 34, 40 (1969).
- 5 — Diddle; A. W.; Gordner, W. H. Abstet. and Gynec. 34, 373 (1969).
- 6 — Ekrem Kadri Onat: Tibbi mikoloji 62 (1955).
- 7 — Gillespie, H. L. Inman, W. B, Slater. W. Obstet. and Gynec. 16, 185 (1960).
- 8 — Grüber; W., Zeibekis, N. Golob, E. Wien. med. Wschr 48, 898 (1970).
- 9 — Holtorff, J, Blaschke-Helmessen. Zbl. Gynaek. 92, 137 (1970).
- 10 — H. Eimer. Geburtshilfe und Frauenheilk. 32, 221 (1972).
- 11 — H. Martius. Lehrbuch der Gynaekologie 273 (1964).
- 12 — Jackson J. L. Amer. J. obstet. gynec. 72, 648 (1956), 101, 1134 (1968).
- 13 — Kimmig; J., Rieth. H. Archiv Gynaek. 195, 31 (1961).
- 14 — K. Thomsen; W. Humke: Gyn. und Geburtsh. Band 3, 54 (1972).
- 15 — Maudsley, R. F., Brix, G. A.: Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 648 (1966).
- 16 — Mettler; L., Luh, W., Anger. H.: Geburtsh. und. Gynaek. 173, 168 (1970).
- 17 — Novak. Textbook of Gynecology 789 (1961).
- 18 — Rütter, E., Rieth. H.: Geburtsh. und. Frauenheilk. 18, 22 (1958).
- 19 — Spitzbarth. H.: Zhl. Gynaek. 82, 523 (1960).
- 20 — V. Patt. M. Niesen und W. korte: Der Gynaek. 5, 217 (1972).
- 21 — Walsch. H., Hildebrand. R. /.: Amer. J; obstet. and Gynec 101, 99 (1968).
- 22 — Wied. G. L, Davis, M. E. Frank. R.: Obstet. and Gynec. 27, 327 (1966).