

Vulvodini

Tarık Altınok, Aytül Çorbacıoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Özet

Vulvodini 'vulva ağrısı' demektir. Günümüzde bu terim, dört klinik tabloyu anlatmakta kullanılmaktadır: Vulvar vestibülitis sendromu (VVS), disestezik vulvodini, siklik vulvovajinit ve vulvar dermatozlar. Tipik olarak VVS'de daha çok noktasal olmak üzere değişik derecelerde eritem, cinsel ilişki veya tampon yerleştirme sırasında ortaya çıkan ağrı ve idrar yaparken batma hissi vardır. Disestezik vulvodini ise sürekli, değişik şiddetlerde yanma, batma ve kaşınma duyusuna yol açar. Siklik vulvovajinitte ağrı, menstrasyon sonrasında ya da hemen öncesinde artış gösterir. Etiyoloji hakkında çok sayıda varsayım olmasına rağmen, henüz ispatlanmış kesin bir neden bulunmamaktadır. Vulvodiniye özgün bir testin olmaması nedeniyle tanı, hastanın anamnezine dayanarak ve vulvada ağrıya yol açan diğer hastalıkların elenmesiyle konur. Birçok hastaya ağrıyı gidermeye yönelik semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Etkili tedavi için değişik yöntemler denenmektedir.

Anahtar kelimeler: Vulvodini, vulvar vestibülitis sendromu, disestezik vulvodini, siklik vulvovajinit, vulvar dermatozlar

Altınok T, Çorbacıoğlu A. Vulvodini. TÜRKDERM 2003; 214-218

Summary

Vulvodinia is a medical term that means 'painful vulva'. Today, this term is frequently used to refer four conditions: Vulvar vestibulitis syndrome (VVS), dysesthetic vulvodinia, cyclic vulvovaginitis and vulvar dermatoses. The classical description of VVS involves redness of the vulvar vestibule, especially with small red spots; pain with intercourse or tampon insertion and stinging pain when urinating. On the other hand, dysesthetic vulvodinia is characterised with a more or less constant itching or tingling sensation in the vulva, ranging from mild to excruciating pain of entire vulva. In cyclic vulvovaginitis the symptoms are getting worse just before or after menstruation. Although there are many hypotheses about the etiology, the exact cause is not found yet. There is no specific test for vulvodinia. The diagnosis is based on medical history, looking for redness, swelling and/or pain, and ruling out other illnesses. For many women, the treatment is symptomatic, to try to reduce the pain. There are several researches aiming to find the effective treatment modality.

Key words: Vulvodinia, vulvar vestibulitis syndrome, dysesthetic vulvodinia, cyclic vulvovaginitis, vulvar dermatoses

Altınok T, Çorbacıoğlu A. Vulvodinia. TÜRKDERM 2003; 214-218

Vulvodini 'vulva ağrısı' demektir. Pubis, clitoris, labia major, labia minor, vestibulum vagina, introitis vagina ve himenden oluşan kadın dış genital organına vulva denir. Labia minora yanlara gerildiğinde, arkada himen ve yanlarda labiaların çevrelediği bir bölge ortaya çıkar. Buna vestibulum adı verilir. Başta enfeksiyon ve deri hastalıkları olmak üzere birçok etken vulvada yanma, batma ve sızlama semptomlarına yol açar. Günümüzde 'vulvodini' terimi, dört klinik tabloyu anlatmakta kullanılmaktadır: Vulvar vestibülitis sendromu, disestezik vulvodini, siklik vulvovajinit ve vulvar dermatozlar^{1,2}. Vulvodiniyi değerlendirmek için jinekolog, dermatolog, psikolog, psikiyatrist, fizik tedavi uzmanı, ağrı bilim dalını kapsayan multidisipliner bir yaklaşım gerekir³.

Vulvar Vestibülitis Sendromu (VVS)

Bu sendrom için fokal vestibülitis, vulvanın hiperestezisi, minör vestibüler adenitis, yanan vulva sendromu, fokal vulvitis ve eritematöz vulvitis gibi değişik isimler kullanılmıştır. Son olarak, 1987 yılında Eduard Friedrich, "Vulvar Vestibülitis Sendromu" olarak isimlendirmiştir ve halen bu isim kullanılmaktadır. Friedrich'in belirlediği kriterler şunlardır:

- 1-Vestibüle dokunma ile ve cinsel ilişkide penetrasyon sırasında ortaya çıkan şiddetli ağrı,
- 2-Vestibüle basınç uygulanması ile hassasiyet,
- 3-Vulvada değişik derecelerde eritem.

Alındığı Tarih: 11.02.2002 **Kabul Tarihi:** 26.06.2003

Yazışma Adresi: Prof.Dr. Tarık Altınok, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Son zamanlarda eritemin yararlı bir diagnostik kriter olmadığı ve bu üç kriterden sadece basınç uygulanması ile ortaya çıkan hassasiyetin, vulvar vestibulitis sendromunu diğer disparoni nedenlerinden ayırdettiği yayınlanmıştır⁴.

VVS'li hastalar tipik olarak vulvaya bası olmadığı dönemlerde rahattırlar. Bu bölgeye basınç etkisi yapacak her türlü girişim (dar pantolonlar, uzun süre oturma, menstruasyon sırasında tampon yerleştirme, cinsel ilişki) rahatsızlığa neden olur. Şikayetler yanma, batma ve ağrı şeklindedir. Disparoni nedeniyle hastaların çoğunda cinsel soğukluk ve isteksizlik gelişir, cinsel fonksiyonları bozulur⁵.

Muayenede, vestibülde fokal ya da difüz eritem görülebilir¹. Tanı, hikayesi VVS'ye uyanlarda, dokunmayla vestibuler alanda hassasiyetin meydana gelmesiyle konur¹. Hastalarda VVS ile birlikte sıklıkla inflamatuvar barsak sendromu ya da fibromyalji görülür⁶.

VVS'nin primer ve sekonder olmak üzere iki değişik formu vardır. Primer formunda ağrı ilk cinsel ilişki sırasında ortaya çıkar ve devam eder. Olguların %44'ü bu formdadır. %56 olguda ise hastanın daha önce yaşadığı normal cinsel ilişkiler vardır.

Disestezik Vulvodini

VVS'nin aksine disestezik vulvodini semptomlar devamlı olarak hastayı rahatsız eder, daha geniş bir alanda ağrı vardır. Esansiyel vulvodini, nörojen kaynaklı vulvodini ve pudental nevralsi şeklinde de isimlendirilir. Pudental sinir patolojisinden kaynaklanan bu durum, vulvada yaygın, çok değişik şiddetlerde, yanma, batma ve kaşınma duyusuna yol açar. Ağrı, zaman zaman artar ve azalır, ancak daha çok sürekli ve ilerleyici olma eğilimindedir. Bu da yine hastada cinsel ilişkiden kaçınmaya yol açar, ancak disparoni VVS'ye göre daha azdır. Muayenede hafif derecede, yaygın bir eritem görüldüğü gibi, hiçbir bulgu bulunmayabilir. Perimenapozal dönemde daha sık görüldüğü öne sürülmektedir..

VVS ve disestezik vulvodini birlikte görülebilir. Bunların, aynı hastalığın farklı dönemleri olduğu, VVS'nin lokalize semptomlarının ilerleyerek daha yaygın ve sürekli olan disestezik vulvodiniye dönüştüğü de düşünülmektedir .

İsrail'li araştırmacıların öne sürdüğü, ancak dünyaca henüz kabul edilmemiş olan, 'vestibulodini' adında, vulvodini kapsamına giren başka bir klinik tablo da vardır. Daha önceden VVS tanısı konmuş kadınlarda sürekli bir ağrı olması ile karakterizedir. Semptomlarının vestibüle lokal-

ze olması ile VVS'nin, sürekli olması ile de disestezik vulvodininin özelliklerini taşır. Diğerlerine göre daha geç yaşlarda görülür. Cerrahi ile tedavi şansı VVS'dekinden düşüktür. Dizüriye yol açabilir. HPV ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür⁷.

Siklik Vulvovajinit

Ağrı tipik olarak siklik olup, menstruasyon sonrasında ya da hemen öncesinde şiddetlenmektedir. Koitus sonrası özellikle de ertesi gününde ağrı artar. Kandida antijenine karşı bir hipersensitivitenin neden olduğu düşünülmektedir. Vajinal smear ve kültürler her zaman pozitif sonuç vermediğinden asemptomatik fazda da fungal kültür ile kandida varlığı araştırılmalıdır.

Vulvar Dermatozlar

Başta allerjik ve kontakt dermatit, liken planus, liken simpleks kronikus olmak üzere çeşitli dermatolojik hastalıklar vulvada ağrı ve kaşıntıya yol açar. Diğer vulvodini tiplerinden farklı olarak eritem, erozyon, ya da vezikül gibi bulgular mevcut olabilir.

Epidemiyoloji

Püberteden post-menopoza kadar her dönemde görülebilen vulvodininin, ortalama görülme yaşı 43'tür. Daha çok çocuk sahibi olmayan, iyi eğitilmiş, gelir durumu yüksek kadınlarda görülür. Dar gelirlilerde az görülmesi, doktora başvurunun az olmasından kaynaklanabilir. Temas ile ağrı yaş ilerledikçe azalırken, kronik yanma ya da batma tarzındaki ağrının her yaşta eşit sıklıkta görüldüğü saptanmıştır⁸.

Etyoloji

İspatlanmış kesin bir etyolojik neden olmamasına rağmen, vulvodiniye yol açtığı düşünülen birçok faktör vardır.

Disestezik vulvodiniyle ilişkili faktörler:

Pudental sinirin direk hasarına bağlı olarak ağrı gelişebilir. Medulla spinalis tümör ve kistleri, sinirin orijinini aldığı köke olan basılar, obstetrik travmalar ve cerrahi girişimler pudental sinirde hasara yol açabilir.

Periferik nevralsiye yol açan diyabet, ateroskleroz, herpes enfeksiyonu ve HIV'in de pudental nevralsiye neden olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan bir araştırmada HIV taşıyan kadınlarda vulvodininin daha sık görüldüğü saptanmıştır⁹.

Santral sinir sistemi patolojileri de periferal nevrالjiye ve fantom ağrılarına yol açar. Normal duyuların beyinde yanlışlıkla ağrı şeklinde algılanmasına bağlı olarak vulvodini gelişebilir.

Herhangi bir nedenden dolayı meydana gelen inflamasyon sonucu, beyin ve medulla spinalisin ağrıyı kontrol mekanizmasında bir bozukluk ortaya çıkabilir. Bunun sonucunda pelvis kaslarında kronik bir gerilim meydana gelir. Bu, inflamasyon varken vücudun kendini ağrıdan korumak amacıyla geliştirmiş olduğu bir mekanizmanın inflamasyon bittikten sonra da devam etmesi nedeniyle ve sonuçta da daha çok ağrıya yol açar.

Vulvar vestibulitis sendromu ile ilişkili faktörler:

Şu ana kadar en çok suçlanan etken HPV'dir, ancak günümüzde HPV'nin VVS ile olan ilişkisi tartışmalıdır. Yapılan bir araştırmada polimeraz zincir reaksiyonu ile olguların %54'ünde HPV saptanmıştır¹⁰. VVS'li olgulardan alınan biyopsi sonucunda, kronik inflamasyon ve sitokin miktarının yüksek olduğu saptanmıştır. HPV enfeksiyonunda lokal inflamasyona ve yüksek sitokin miktarına rastlanmaz. Bu nedenle HPV'nin VVS'nin nedeni olamayacağı düşünülmeye başlanmıştır. Bir başka varsayım göre de, VVS'li olguların epitellerinin HPV enfeksiyonuna olan yatkınlığından dolayı yüksek oranda HPV enfeksiyonu saptanmaktadır¹¹.

Bazı hastalarda vulvodininin herpes virüs enfeksiyonu nedeniyle geliştiğini iddia eden araştırmacılar bulunmasına karşın, genel kanı herpes ve sitomegalo virüslerinin VVS'ye yol açmadığıdır.

Kandida enfeksiyonu ile VVS arasında bir ilişki olduğu görülmüştür^{12,13}. Hastaların birçoğu daha önce imidazol grubu anti-fungal ilaç kullanmıştır. Sürekli kullanılan anti-fungal ilaçların vulvodiniye yol açtığı düşünülebilir. VVS'si olan hastalara en sık yanlışlıkla kronik kandida enfeksiyonu tanısı konmaktadır.

İdrardaki yüksek oksalat miktarı, vulva derisinde iritasyona yol açarak VVS'ye neden olabilir. Ancak yapılan son çalışmalarda, bunun bir neden olmaktan çok, ağrının şiddetini arttıran bir faktör olduğu ileri sürülmüştür.

Yapılan iki araştırmada, genç yaşta cinsel ilişkinin ve oral kontraseptif kullanımının risk faktörü olduğu saptanmıştır. Özellikle de 16 yaşından önce ve yüksek progesteronik, yüksek androjenik ve düşük östrojen potansı olan oral kontraseptif kullanımlarında kullanım süresine bağlı olarak risk artar¹⁴.

Yapılan EMG ölçümlerinde, bazı hastaların pelvis kaslarında dengesizlik saptanmıştır. Bu, otonom sinir sistemini etkileyerek histaminin salınımına, vasküler değişikliklere, kronik ağrı ve enflamasyona yol açmaktadır¹⁵.

Fibromiyalji sendromlu kişilerde, sıklıkla vulvodini de vardır. Fibromiyalji sendromunda, ağrı duyusunu düzenleyen substans P'nin yüksek miktarlarda salgılandığı bulunmuştur. En azından bazı VVS olgularında da ağrı duyusundaki bozukluğun sebebi bu mekanizma olabilir. Vajinal pH değişikliği, hastalarda sık görüldüğü için vulvodininin bir nedeni olarak suçlanabilir.

Vulvodinide immünolojik değişikliklere de rastlanmıştır. VVS'li hastalardan alınan biyopsi incelemelerinde kronik enflamasyon saptanmıştır. Normal insanlara oranla interlekin-1 beta, tümör nekroz faktörü ve mast hücrelerinin daha yüksek miktarda olduğu, ve NK hücrelerinin normal çalışmadığı görülmüştür¹⁶. Bunlar, VVS'nin otoimmün kökenli olduğunu düşündürüyorsa da, henüz bunu ispatlayacak kadar çok bulgu elde edilememiştir. Yapılan çalışmalarda VVS olgularında IL 1 reseptör antagonist allellerinin dağılımı araştırılmış, 2,2 genotipine sahip olanlarda semptomların, daha erken yaşta başladığı, daha kısa sürdüğü ve HPV'nin bunlarda daha sık bulunduğu görülmüş^{15,17}.

Hem disestezik vulvodininin, hem de VVS'nin, vulvar refleks sempatik distrofinin bir formu olduğu da düşünülmektedir. Buna göre, nosiseptif 'C' sinir liflerinin hassasiyetine bağlı olarak, dokunma duyusu yerine ağrı hissedilmektedir. Ayrıca vulvar vestibulitis olgularında sistemik ağrı persepsiyonunda artış olduğu bulunmuştur¹⁸.

VVS olgularında epitel içi sinir uçlarının normalden daha yüksek miktarda olduğu saptanmıştır. Bu, anatomik olabileceği gibi uzun süreli bir inflamatuvar reaksiyonun sonucu olarak da gelişebilir^{19,20}.

Klinik bulgu olmadığı gerekçesiyle organik bir patolojinin var olmadığı düşünülmektedir. Ancak vulvodini hastalarının psikolojik olarak diğer kadınlardan farklı olmadıkları ve primer bir psikolojik nedenin vulvodiniye yol açmadığı düşünülmektedir²¹.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı, vulvodiniye özgün bir testin ve muayene bulgusunun olmaması nedeniyle, hastanın anamneziyle ve vulvada ağrıya yol açan diğer hastalıkların elenmesiyle konur. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek hastalıklar şunlardır:

- 1-Kandida, trikomonas ve bakterilerin yol açtığı vajinal enfeksiyonlar,
- 2-Genital herpes enfeksiyonları,
- 3-HPV enfeksiyonları,
- 4-Bartolin bezi enfeksiyonları,
- 5-Vajinismus,
- 6-Alerjik reaksiyonlar,
- 7-Sürtünmeye, sabun ve deterjan kullanımına bağlı, veya topikal kortikosteroid gibi ilaçların yol açtığı iritasyon,
- 8-Liken sklerozis, liken planus ve kronik liken simpleks gibi deri hastalıkları,
- 9-Peri ve post-menapoz dönemde östrojen eksikliğine bağlı vulva derisinde incelme ve iritasyon,
- 10-Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) ve vulva kanseri,
- 11-Vulvar pemfigus, pemfigoid, dermatitis herpetiformis, linear IgA hastalığı gibi vesikulobüllöz hastalıklar,
- 12-Behçet sendromu, Reiter hastalığı, SLE, pellegra gibi sistemik hastalıklar,
- 13-İnterstisyel sistit veya üretral sendrom.

Tedavi

Çoğunlukla, ağrıyı dindirmek amacıyla semptomatik tedavi yapılmaktadır. Topikal anestetik ilaçların etkisi sadece birkaç saat sürer ve uzun süre kullanımı vulvanın iritasyonuna yol açar. Bunlar cinsel ilişki sırasında, tampon yerleştirirken ve jinekolojik muayene sırasında hastayı rahatlatmak amacıyla kullanılabilir. Bunun dışında lokal anestetik maddeler enjekte edilebilir. Bunların etkisi birkaç güne kadar uzayabilir, ancak bir süre sonra ağrıyı geçirmemeye başlarlar.

Bazı jinekologlar liken planusun tedavisinde kullanılan östrojeni, tek başına ya da progesteron ve testosteronla birlikte hastalığın olduğu bölgeye topikal uygulamaktadırlar. %0.01'lik östradiol solüsyonunun kan akımını artırarak, deriyi kalınlaştırarak ve iltihabı azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir.

Kaşıntıyı geçirmek için sıklıkla kortikosteroidler kullanılır, ancak bunların pek faydası görülmemektedir.

Bazı çalışmalarda, interferon uygulanmasının başarılı olduğu saptanmıştır. İnterferon burada, olası HPV enfeksiyonunu yok etmek amacıyla değil, anti-inflamatuvar etkisi nedeniyle kullanılmaktadır.

Vajinanın çok asidik olduğu hastalarda sodyum bikarbonat uygulanmasının, etkili bir tedavi olduğu ileri sürülmüştür. Oksalatı düşük dietin ve oksalatı bağlayan kalsiyum sitrat preparatlarının tedavide etkili olduğu saptan-

mıştır. Yüksek miktarda oksalat içeren besinlere örnek olarak bira, çay, domates suyu, biber, çikolata, çilek, fasulye, pancar, yerfıstığı, ıspanak, kereviz verilebilir. Kalsiyum oksalatın kimyasal öncüsü olan C vitamininin de günde 250 miligramdan az alınması tavsiye edilmektedir.

Bol miktarda su içerek idrarı seyreltmek de işe yarayan başka bir yöntemdir. Bu, idrardaki oksalat konsantrasyonunu azaltarak etkili olabileceği gibi, vulvada idrarın kendisinin yol açtığı iritasyonu da önler.

Bazı araştırmacılar pudental nevralkjiye veya vulvodini ile birlikte fibromiyalji olan hastalara, 10-75 mg amitriptilin gibi düşük dozlu trisiklik antidepresan ilaçların faydalı olacağını düşünmektedirler²². Bu ilaçlar, antidepresan etkilerinden bağımsız olarak, ağrı duyusunun medulla spinalise iletimini önleyerek etkili olmaktadır. Yapılan bir çalışmada trisiklik antidepresanla tedavi edilen 32 disestezi vulvodini hastasının %47'si tamamen iyileşirken geri kalanda da semptomlar gerilemiştir²³.

Trigeminal nevralkjide, herpetik nevralkjide ve fantom ağrısında kullanılan anti-konvülzan ilaçlar, denenmekte olan ilaçlar arasındadır. En etkilileri karbamezepin, klonazepam ve gabapentindir²⁴.

“Biofeedback” şeklinde yapılan fizik tedavinin diğerlerine oranla çok daha yüksek bir başarısı olmuştur. Bu şekilde, pelvik kaslardaki kronik gerilimi azaltıp, kasları güçlendirmek mümkündür. EMG eşliğinde yapılmış olan pelvik tabanının rehabilitasyonunda 43 hastadan 38'i tedavi bitiminden sonra hiç ağrı hissetmemiş, diğerleri ise sadece bir veya iki epizod daha geçirmiştir. Tüm hastaların cinsel fonksiyonu düzelmiştir²⁵.

Cerrahi ve lazer de tedavide uygulanabilir. Vestibuloplasti ve perineoplasti şeklinde iki değişik yöntem vardır. Perineoplastide tüm vulvar vestibülün eksizyonu yapılırken, vestibuloplastide vestibüle giden pudental sinir dalları kesilir ve vestibül derisinin büyük bir kısmı sağlam bırakılır. Yapılan bir çalışmada olguların %80'inde perineoplasti sonucunda semptomların yok olduğu ya da azaldığı, sadece %5.7'sinde şiddetli disparenoninin devam ettiği kaydedilmiştir²⁶. Karbondioksit lazer vulvada ciddi yanıklara yol açıp ağrıyı şiddetlendirdiği için boya lazer kullanılmaktadır. 163 hasta ile yapılan bir çalışmada, %43 başarı oranı elde edilmiştir¹⁹. Cerrahi yöntemlerle tedavi şansının; ağrının, bir alana lokalize, akut başlangıçlı, kısa süreli ve hafif şiddetli olduğu olgularda yüksek, ağrının sürekli veya ilk cinsel ilişkiden beri olduğu olgularda düşük olduğu düşünülmektedir²⁷.

Kaynaklar

1. Metts JF.: Vulvodynia and vulvar vestibulitis: Challenges in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1999 March 15; 59 (6): 1547.
2. Fisher M, Traube KM, Marsh WC: Vulvodynia. *Hautarzt* 2000 March; 51(3) :147.
3. De Belilovsky: *Presse Med* 2000 June 17; 29(21): 1191.
4. Bergeson S., Binik YM., Pagidas K., Glazer HI.: Vulvar vestibulitis syndrome: reliability of diagnosis and evaluation of current diagnostic criteria. *J Sex Marital Ther* 2001 October- December; 27(5):503.
5. Harlow BI, Wise LA, Stewart EG: Prevalence and predictors of chronic lower genital tract discomfort. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 545.
6. Gordon AS, Panahian Jand M, Mecombe F, Melegari C, Sharp S: Characteristics of women with vulvar pain disorders: responses to a web-based survey. *J Sex Marital Ther* 2003; 29 Supp: 1;45.
7. Bornstein J, Zarfatti D, Goldschmid N, Stolar Z, Lahat N, Abramovici H: Vestibulodynia-A subset of vulvar vestibulitis or a novel syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1439.
8. Harlow BI, Stewart EG: A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc* 2003 Spring; 58(2): 82.
9. Raiteri R, Sinicco A, Pippione M, Tomasini C, Solaroli C, Vitale L, Morticelli L, Gioannini P: Vulvodynia and HIV: causal or casual association? *Genitourin Med* 1997 Dec; 73(6):545.
10. Bornstein J, Schapiro S, Rahat M, et al: Polymerase chain reaction search for viral etiology of vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:139.
11. Morin C, Bouchard C, et al: Human papilloma viruses and vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol* 2000; 95:683.
12. Pagano R: Vulvar vestibulitis syndrome; an often unrecognized cause of dyspareunia. *Aust NZ J Gynecol* 1999; 39:79.
13. Nyirjesy P: Vulvar Vestibulitis Syndrome : A post-infectious entity? *Curr Infect Dis Rep* 2000 Dec; 2(6) :531.
14. Bouchard C, Brisson J, Fortier M, Morin C, Blanchettw C: Contraceptive pills and vulvar vestibulitis; a case-control study. *Am J Epidemiol* 2002 Aug 1;156(3):254.
15. Jeremias J, Witkin SS, Ledger WJ: Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis. *Am J Gynecol* 2000 Feb;182(2):283.
16. Foster DC, Hasday JD: Elevated tissue levels of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol* 1997; 89:291.
17. Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ: Differential characterization of women with VVS. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Sep 1;187(3):589.
18. Granot M, Friedman M, Yarnitsky D, Zimmer EZ: Enhancement of the perception of systemic in women with vulvar vestibulitis. *BJOG* 2002 Aug; 109(8):863.
19. Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C, Rylader E: Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46:256.
20. Weström L V, Willen R: Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 91:572.
21. Reed BD, Haefner HK, Punch MR, Roth RS, Gorenflo DW, Gillespie BW: Psychosocial and sexual functioning in women with vulvodynia and chronic vulvar pain. A comparative evaluation. *J Reprod Med* 2000 Aug; 45(8): 624.
22. Bohl TG: Vulvodynia and its differential diagnoses. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:189.
23. Munday PE: Response to treatment in dysesthetic vulvodynia. *J Obstet Gynecol* 2001;21(6):610.
24. Bates CM, Timmins DJ: Vulvodynia- new and more effective approaches to therapy. *Int J STD AIDS* 2002Mar; 13(3) :210.
25. Glazer HI: Dysesthetic vulvodynia. Long term follow up after treatment with surface EMG assisted pelvic floor muscle rehabilitation. *J Reprod Med* 2000 October;45(10):798.
26. McCormack WM, Spence MR: Evaluation of the surgical treatment of vulvar vestibulitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999 Oct; 86(2):135.
27. NIH Holds First Symposium on Vulvodynia: *NVA News*, Vol. III Issue II. Spring, 1997.