

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**APİKAL PROLAPSUSLU KADINLARIN VAJEN
DOKUSUNDA ASETİLKOLİN VE OKSİTOSİN RESEPTÖRÜNÜN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİ VE CİNSEL
FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Seren ÖZDEN**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Melike ASLAN**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK
KHD Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğ. Üyesi Melike ASLAN _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri olan çok değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Melike ASLAN'a,

Asistanı olduğum için büyük gurur ve mutluluk duyduğum, mesleğimin icrasında benim için çok önemli bir örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK'a,

Asistanlığım süresince mesleğimde yetişmem için yardımlarını esirgemeyen diğer hocalarım Doç. Dr. Alpaslan Akyol, Doç. Dr. Remzi Atılğan, Doç. Dr. Ebru Kavak, Dr. Öğr. Üyesi Şehmus Pala, Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Yavuzkır'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında yardımını esirgemeyen, tezimle ilgili her türlü sorunda içtenliğiyle öneri ve desteğini veren Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN, Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÜÇER ve patolojideki asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan çoğu zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına ve bugünlere gelmemde büyük emekleri bulunan başta ablam Sinem ÖZDEN olmak üzere sevgili aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. Seren ÖZDEN

ÖZET

Pelvik organ prolapsusu (POP), pelvik organların bulundukları anatomik yerleşim yerinden daha alt seviyeye inmesi olarak tanımlanmaktadır. POP hayatı tehdit eden bir hastalık olmasa da hastaların hayat kalitelerini belirgin olarak bozmakta, iş, aile ve cinsel yaşamlarında sınırlılıklara neden olmaktadır.

Pelvik organ prolapsusunun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte, genetik ve çevresel etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. POP'lu hastaların uterosakral ligament ve vajeninde düz kas hücre çekirdeğinin boyutunda önemli ölçüde azalma görülmüştür. Oksitosin ve asetilkolinin de düz kas hücrelerindeki rolü bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da düz kaslar üzerine etkisi ortaya konulmaya çalışılan oksitosin ve asetilkolinin pelvik relaksasyonda rolü olabileceği ve uterin destek dokularındaki ekspresyonlarının prolapsus ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür.

Cinsellik, insan yaşamının en önemli parçalarından biri olan biyopsikososyal bir olaydır. İnsanda cinsel uyarana gösterilen fizyolojik tepkide asetilkolin ve oksitosin görev almaktadır. Biz de çalışmamızda POP'lu hastalardaki asetilkolin ve oksitosin düzeylerine bakarak, cinsellik üzerine etkisini bulmayı planladık.

Bu çalışmaya 27 POP nedeniyle, 29 POP dışında benign jinekolojik sebeplerle opere olan toplam 56 hasta dahil edildi. “International Continence Society”nin (ICS) önerdiği “pelvik organ prolapsus quantification” (POPQ) sistemiyle evrelendirilen hastaların vajen dokusundaki asetilkolin ve oksitosin reseptör analizi immünohistokimyasal yöntemle araştırılırken, bu dokuların asetilkolin ve oksitosin miktarları ise Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay yöntemiyle tayin edildi.

Sonuç olarak, POP'u olan ve olmayan hastalarda asetilkolin ve oksitosin reseptörleri arasında fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak ağrı ve uyarılma dışındaki cinsel fonksiyonların POP olmayan hastalarda daha iyi olduğu gözlemlendi. Asetilkolin ve oksitosin miktarı arttıkça da cinsel fonksiyonlarda iyileşme izlendi. Bu nedenle asetilkolinin ve oksitosinin cinsel fonksiyonlarda iyileşme için kullanılabilecek bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: pelvik organ prolapsusu, vajen, asetilkolin, oksitosin, immünohistokimya

ABSTRACT

THE ANALYSIS OF THE RECEPTOR OF OXYTOSIN AND ACETYLCHOLINE IN THE VAGEN TISSUE OF WOMEN WITH APICAL PROLAPSUS AND THE RELATION WITH SEXUAL FUNCTIONS

Pelvic organ prolapse (POP) is defined as the lower level of the pelvic organs from their anatomical location. Although POP is not a life threatening disease, it significantly impairs the quality of life of patients and causes limitations in their work, family and sexual lives.

Although the pathophysiology of pelvic organ prolapse is not fully known, genetic and environmental factors are thought to play a role. A significant reduction in the size of the smooth muscle cell nucleus was observed in the uterosacral ligament and vagina of POP patients. The role of oxytocin and acetylcholine in smooth muscle cells is also known. In our study, we thought that oxytocin and acetylcholine, whose effects on smooth muscles were tried to be demonstrated, may have a role in pelvic relaxation and their explanations in uterine support tissues may be related to prolapse.

Sexuality is a biopsychosocial event, one of the most important parts of human life. Acetylcholine and oxytocin are involved in the physiological response to sexual stimulation in humans. In our study, we planned to find an effect on sexuality by looking at acetylcholine and oxytocin levels in POP patients.

A total of 56 patients who were operated for benign gynecological reasons other than 29 POP were included in this study. Acetylcholine and oxytocin receptor analysis of the patients staged with the "pelvic organ prolapse quantification" (POPQ) system recommended by the International Continence Society (ICS) are investigated by immunohistochemical method, while the acetylcholine and oxytocin amounts of these tissues are Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay method was determined by.

As a result of the study, there was no significant difference between acetylcholine and oxytocin receptors in POP and non-POP patients. However, sexual functions other than pain and arousal were observed to be better in non-POP patients. As the amount of acetylcholine and oxytocin increased, sexual function improvement was observed. Therefore, it was thought that acetylcholine and oxytocin may be a treatment option that can be used for improvement in sexual functions.

Keywords: pelvic organ prolapse, vagina, acetylcholine, oxytocin, immunohistochemistry



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Pelvik Organ Prolapsusu Epidemiyolojisi	1
1.2. Pelvis Anatomisi	2
1.2.1. Kemik Yapılar	2
1.2.2. Kas Yapıları	3
1.2.2.1. Pelvik Diafram	4
1.2.3. Pelvik Tabanın İnnervasyonu	6
1.2.3.1. Perineal Cisim	7
1.2.4. Endopelvik Fasya	7
1.2.5. Pelvik Ligamentler	8
1.2.5.1. Anterior Vajinal ve Üretral Destek	10
1.2.5.2. Posterior Destek	11
1.3. Pelvik Organ Prolapsusu Etiyolojisi	11
1.3.1. Yaş	12
1.3.2. Body Mass Index	12
1.3.3. Geçirilmiş Jinekolojik Operasyonlar	12
1.3.4. Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi	13
1.3.5. Pelvik Nöropatiler	13
1.3.6. Konjenital Faktörler	14
1.3.7. Diğer Faktörler	14
1.4. Pelvik Taban Bozuklukları ve Histopatolojisi	15
1.5. Asetilkolin Ve Oksitosin	17

1.5.1. Asetil Kolin	18
Muskarinik Reseptörlerin Genel Özellikleri ve Adlandırılması	18
1.5.2. Oksitosin	23
1.6. Klinik Değerlendirme	26
1.6.1. Mekanik Semptomlar	26
1.6.2. Alt Üriner Sistem Semptomları	27
1.6.3. Gastrointestinal Semptomlar	27
1.6.4. Cinsel Fonksiyonla İlgili Semptomlar	28
1.7. Tanım ve Sınıflandırma	28
1.7.1. Baden –Walker Sınıflandırması	29
1.7.2. POP-Q Sınıflama Sistemi	29
1.7.3. Evreleme Sistemi	32
1.8. Pelvik Organ Prolapsusunun Cinsel Fonksiyonlarla İlişkisi	34
2. GEREÇ ve YÖNTEM	39
2.1. Araştırma Popülasyonu	39
2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	39
2.2.1. İmmünohistokimya	39
2.3. İstatistiksel Analiz	40
2.4. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği	40
3. BULGULAR	42
3.1. Demografik Bulgular	42
3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	43
4. TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	55
6. EKLER	79
7. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pelvik organ prolapsuslu hastalarda semptomlar	15
Tablo 2. Hormonların cinsel işlev üzerine etkisi	37
Tablo 3. Kullanılan antikorların özellikleri	39
Tablo 4. Cinsel İşlev İndeksi puanlama tablosu	40
Tablo 5. Tüm hastaların demografik özellikleri	42
Tablo 6. Hastaların immünohistokimyasal bulgularının karşılaştırılması	44
Tablo 7. Vajen dokusu asetilkolin boyanmayan ve 3+ boyanan hastaların FSFI puanlarının karşılaştırılması	46
Tablo 8. Vajen dokusu oksitosin boyanmayan ve 3+ boyanan hastaların FSFI puanlarının karşılaştırılması	46
Tablo 9. POP olan ve olmayan hastaların FSFI puanlarının karşılaştırılması	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Pelvis anatomisi	3
Şekil 2.	Pelvik tabanı oluşturan yapılar	5
Şekil 3.	Ürogenital diafram	6
Şekil 4.	Uterus ve vajina üst üçte ikisinin bağ doku desteğinin şematik çizimi.	8
Şekil 5.	DeLancey'in vajinal destek mekanizması	10
Şekil 6.	Baden-Walker sınıflandırması	29
Şekil 7.	POP-Q evrelemesinde referans noktalar	32
Şekil 8.	Evreleme sistemi	33
Şekil 9.	Cinsel işlevde hormonların üst merkezlerdeki etkileşimi	38
Şekil 10.	Asetilkolinin immünreaktivitesi	43
Şekil 11.	Oksitosinin immünreaktivitesi	44

KISALTMALAR LİSTESİ

BMI	: Body Mass Indeks
FSFI	: Kadın Cinsel İşlev Ölçeği
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
ICS	: International Continence Society
İHC	: İmmünohistokimya
NO	: Nitrik Oksit
OT	: Oksitosin
OTR	: Oksitosin Reseptörü
POP	: Pelvik Organ Prolapsusu
POP-Q	: Pelvik Organ Prolapsus-Quantification
SUI	: Stres Urinary Incontinence
USG	: Ultrasonografi
USL	: Uterosakral Ligament

1. GİRİŞ

1.1. Pelvik Organ Prolapsusu Epidemiyolojisi

Pelvik Organ Prolapsusu'na ait insidans ve prevalansla ilgili epidemiyolojik çalışmalara çok az rastlanılmaktadır ve de pelvik organ prolapsusu ile ilgili toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalar fazla değildir (1, 2). Normal rutin jinekolojik muayene esnasında vajinal ya da uterin destek kaybı kadınların %43-76'sında görülebilmekteyken, himenden aşağı sarkma, hastaların %3-6'sında görülebilmektedir (3, 4).

Pelvik organ prolapsusu prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte yaşam boyu POP veya inkontinansa bağlı cerrahi geçirme olasılığı %11'dir (5). Pelvik organ prolapsusunun insidansı yaş ve parite ile artmakla birlikte, hayat boyu görülme sıklığı %30-50 arasındadır (3). Kadın Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan çalışmada yaşları 50-79 arasında olan kadınların %41'inde prolapsus izlenmiştir. Bu hastaların da %34'ünde sistosel, %19'unda rektosel, %14'ünde uterin prolapsus görülmüştür (6).

Yaşları 18-83 arasında olan 1004 kadın arasında yapılmış çok merkezli bir çalışmada rutin jinekolojik muayenelerinde %24'ü normal destek, %38'inde evre 1, %35'inde evre 2, %2'sinde evre 3 pelvik organ prolapsusu saptanmıştır (7).

Retrospektif epidemiyolojik bir çalışmaya göre 80 yaşına kadar yaşam boyu pelvik organ prolapsusu ve stres inkontinans nedeniyle operasyon geçirme riski %11 olarak bulunmuş ve cerrahi endikasyon insidansının 60-69 yaşlarda pik yaptığı bulunmuştur. Operasyon oranı daha önce prolapsus veya herhangi bir nedenle histerektomi olan kadınlarda daha yüksektir (5).

Slieker-ten Hove ve ark. (8) yaptıkları çalışmada POP'un 45-85 yaş arası kadın popülasyonda prevalansını, %40 olarak saptamıştır. 20-59 yaş grubu arasında genel popülasyonda pelvik organ prolapsusunun prevalansını belirlemek için yapılan bir çalışmada, bu yaş grubundakilerin %30,8'inde herhangi bir derecede pelvik organ prolapsusu saptanmıştır. POP görülme oranı 20-29 yaş grubunda %6,6 iken, 50-59 yaş grubunda %55,6 olarak bulunmuştur (9).

Swift ve ark. (10) yaptıkları çalışmada 80 yaşına kadar cerrahi riskini %7 olarak bulmuşlardır. 60-69 yaşlar arası oranı %42 olarak, 60 yaş altında oranı %58 olarak bulmuşlardır. %13 olguda nükse bağlı reoperasyon gerçekleşmiştir.

Pelvik organ prolapsusu sıklıkla fekal ve üriner inkontinansla birlikte dir. Fekal inkontinanslı hastaların %31'inde aynı zamanda üriner inkontinans ve %7'sinde POP tespit edilmiştir (7). Üriner inkontinans şikâyeti olan kadınların %38'inde bariz POP ve %19'unda fekal inkontinans saptanmıştır (10).

Stres üriner inkontinansı (SÜİ) olan kadınların %63'ünde aynı zamanda sarkma, sarkması olan kadınların %62'sinde eşzamanlı olarak SÜİ gözlenmiştir (11).

Pelvik organ prolapsusu ile üriner inkontinans, sık görülen şikayetler olup, aynı hastada birlikte bulunabilmektedir. Rozenweig ve ark. yaptıkları çalışmada ağır pelvik organ prolapsusu olan ancak üriner inkontinans semptomları olmayan kadınların %60'ında ürodinamik yöntemlerle gizli üriner inkontinanslarının olduğunu saptamışlardır (12). Grady ve ark. yaptıkları çalışmada sistoseli olan kadınların %30'unda yapılan ürodinamik tetkikler sonucunda mesane kasında instabilite olduğu, yapılan cerrahi onarımdan sonra 54 kadından 51'inde SÜİ'nin ortadan kaybolduğu saptanmıştır (13).

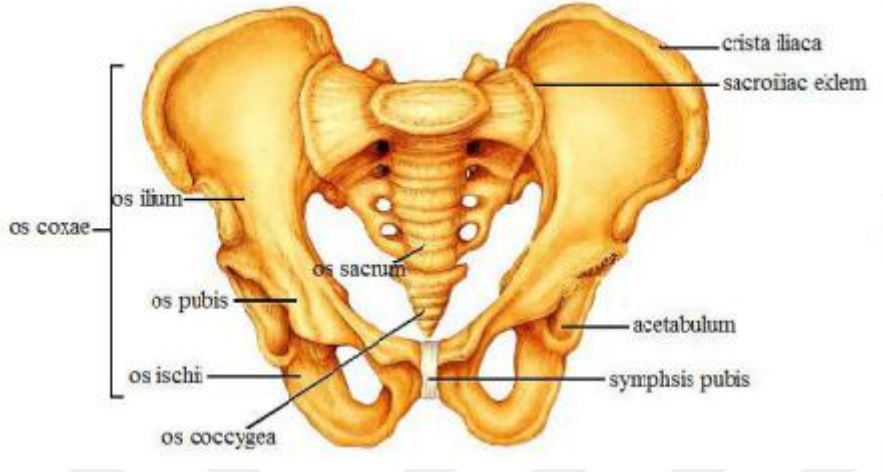
1.2. Pelvis Anatomisi

Pelvis iki bölümden oluşmaktadır. Bunlar; büyük ve küçük pelvistir. Büyük pelvisi abdominal iç organlar doldurmakta, küçük pelvis ise büyük pelvisin aşağı doğru devam eden daha dar kısmını oluşturmaktadır. Pelvik çıkım pelvik tabanı oluşturan yapılar ile kapatılmıştır. Pelvik taban, gövdenin en alt kısmında olup, önde simfizis pubis, yanlarda spina iskiadikalar ve arkada sakrum ile sınırlanan bir yapıdır (14). Pelvik organların en önemli destekleyicileri başlıca kemik pelvis, ligamentler ve bağ dokusudur. Bu destek yapılarındaki bozulma, pelvik organların anatomik konumlarında yer değiştirmeye ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olur.

1.2.1. Kemik Yapılar

Kemik pelvis, kas ve fasyaların yapıştığı pelvik tabana destek sağlayan iskelettir. Kemik pelvis, dört kemiğin birleşmesinden meydana gelir: os coxae (iki tane), os sacrum ve os coccygis. Os coxae üç ayrı kemiğin birleşmesinden oluşmuştur: os ilium, os ischium ve os pubis. Sağ ve sol koksa kemikleri önde ve orta hatta symphysis pubis aracılığı ile birleşirler. Os sacrum ise pelvisin arka duvarında iki os coxae arasında bulunur. Os sacrumun alt ucuna os coccygis tutunmuştur. Os coccygisin alt ucu ise

serbest olarak sonlanmaktadır. Os coxae pelvisin ön ve yan kısımlarını, os sacrum ve os coccygis ise arka kısmını oluşturur (Şekil 1).



Şekil 1. Pelvis anatomisi

1.2.2. Kas Yapıları

Pelvik taban kasları sürekli aktif halde bulunup, değişen şartlara karşı koyabilmek için gerginliklerini ayarlarlar. Bu sayede kendi kendini düzenleyen bir koruyucu ağ gibi dinamik bir destek sağlar (15, 16). Pelvik taban kasları pelvik ve ürogenital diaframın içinde bulunur. Bunlar perinenin alt yapılarıdır. Perinenin topografik anatomisine bakacak olursak ciltten karın içine doğru şu yapılar yer alır:

A- Cilt ve cilt altı yağ dokusu

B- Yüzeysel kas ve fasya tabakası

- a. fascia perinei superficialis (colles fasyası)
- b. kaslar: m. bulbocavernosus, m. ischiocavernosus, m. transversus perinei superficialis, m. sphincter ani externus
- c. fascia perinei profundus

C- Derin kas ve fasya tabakası

- a. interior fasya (membrane perinei)
- b. kaslar: m. transversus perinei profundus, m. sphincter urethra

D- Diaphragma pelvis

- a. interior fasya

b. kaslar: m. levator ani (pubococcygeus, iliococcygeus, puborectalis), m. coccygeus

c. superior fasya

E- Endopelvik fasya

F- Periton

1.2.2.1. Pelvik Diafram

Pelvik yapıları destekleyen fibromusküler yapıdır. Apertura pelvis inferioru arkadan kapatır. Pelvik diafram bir çift m. levator ani, bir çift m. coccygeus ve bunları üstten ve alttan örten fasyalardan oluşmaktadır. Pelvik diaframın altında perineal membran ve perineal cisim de pelvik tabana katkıda bulunur. Huni şeklinde olan pelvik diafram erkekte üretra ve anal kanal, kadında üretra, vagina ve anal kanal ile delinmektedir (17).

M. levator ani ince geniş bir kas olup pelvik diaframın en önemli kasıdır ve pelvik organ desteğinin önemli bir bileşenini oluşturur. Pelvis döşemesinin büyük bir bölümünü kapatarak adeta pelvik organların üzerine oturduğu bir raf gibi görev yapar. Fizyolojik olarak normal levator ani kası, kasılmasını sabit bir durumda devam ettirir. Batın içi zorlamalara karşı abdominopelvik içeriğin yükünü destekleyen solid bir taban sağlar (17).

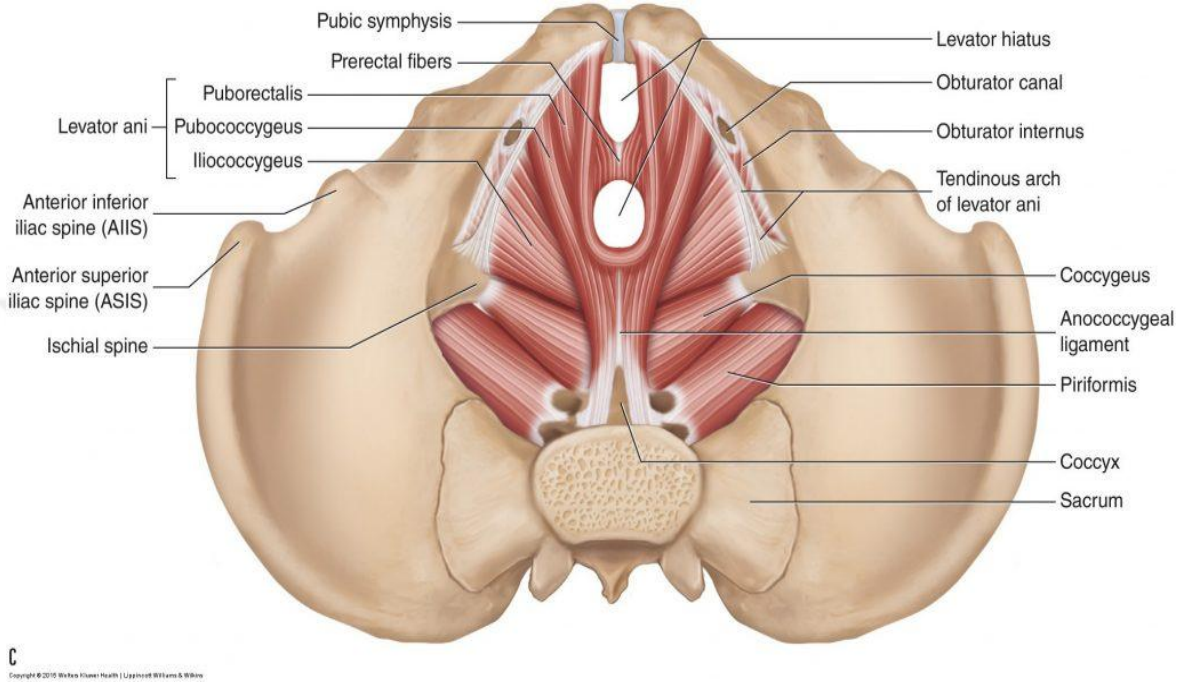
M. levator ani, farklı başlangıçları ve insersiyonları, bu nedenle farklı fonksiyonları olan birkaç kasın birleşiminden oluşan kompleks bir ünedir. Medialde pubococcygeus, lateralde iliococcygeus ve rektumu çevreleyen puborectalis adlı üç kısımdan oluşur (18).

M. pubococcygeus, levator aninin büyük medial kısmını oluşturur ve horizontal şekilde seyrederek ürogenital hiatusun sınırlarını çizer. Ürogenital hiatus üretra ve vajinanın dışarıya açılmasına müsaade eden açıklıktır. Levator aninin medial yüzündeki kas lifleri buradaki organlara tutunduğu için m. pubourethralis, pubovaginalis, puboperinealis, puboanalis olarak isimlendirilir (19).

M. puborectalis ise rektumun arkasından dolanmaktadır.

M. levator aninin arcus tendineusa yapışan ve spina ischiadicaya uzanan iliococcygeal kısmı ise arkada koksikse tutunmakta ve her iki kas lig. anococcygeumu meydana getirmektedir. Bu yapı pelvik organlar için örtü görevi görmektedir (Şekil 2).

Pelvik diafram ayakta dururken yatay konumda olup vajen üst 2/3'ü ve rektumu desteklemektedir. Spina ischiadicadan sakrumun alt bölgelerine ve koksikse doğru uzanan m. coccygeus pelvik diaframın posterior bölümünü oluşturup sakrospinoz ligamentin ön yüzeyine tutunur.



Şekil 2. Pelvik tabanı oluşturan yapılar

Pelvik diafram, fascia superior ve inferior diafram pelvis ile üst ve alttan kapalıdır, pelvik organları yerinde tutar.

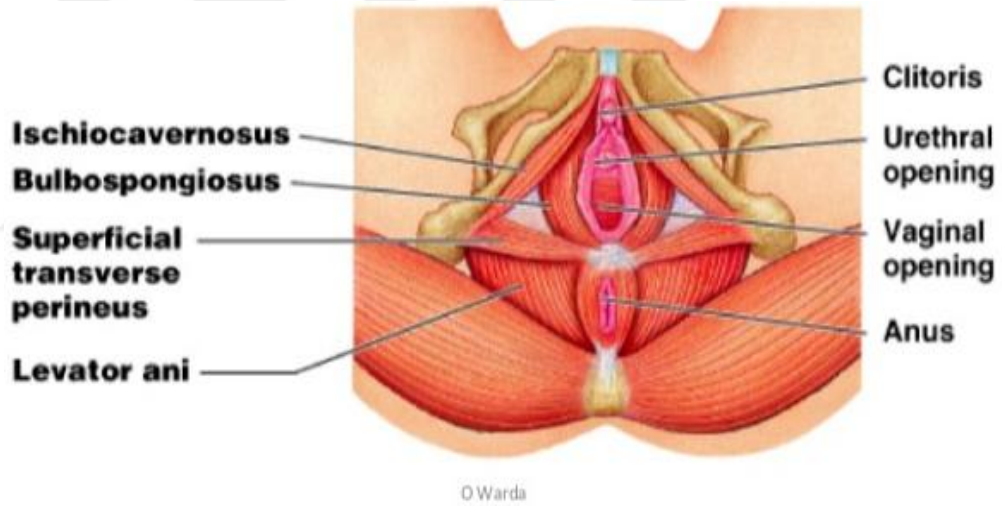
Levator tabaka, esas olarak m.iliococcygeusun insersiyonunun oluşturduğu, anüs ve os coccygis arasındaki bölgeyi tanımlamak için kullanılan klinik bir terimdir. Levator kaslarının bu kısmı rektum, üst vajina ve uterusun geri kalan kısmına destekleyici bir raf oluşturmaktadır.

Levator tabaka, normal desteği olan bir kadında, ayakta dururken hemen hemen horizontal plana paralel uzanır. Levator tabaka desteğinin görevi, pelvik ligamentler ve fasyadaki bağ dokusunun aşırı gerilme ya da esnemesini önlemektedir. Buna göre, levator kaslarındaki nöromusküler yaralanma er geç levator tabaka ve ürogenital açıklıkta sarkma ya da vertikal eğikliğe neden olabilir. Sonuç olarak, vaginal aks daha

dik olur ve serviks, hiatus açıklığının üzerine yönelir. Bu değişimin mekanik etkisi, pelvik organları destekleyen bağ dokusunda basınç artışıdır. Ürogenital açıklığın boyutundaki artışın, pelvik organ prolapsusunun şiddetindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

1.2.2.2. Ürogenital Diafram

Ürogenital diafram pelvik diyaframın hemen altında ve anterior pelvik çıkımda yerleşmiş musculofasyal yapı olarak tanımlanmaktadır. M. ischiocavernosus, m. bulbospongiosus ile m. transversus perinei superficialisi oluşturan kas lifleri ürogenital diaframdan daha yüzeysel yerleşmiş ve inferior pubik ramuslar ile perineal cisim arasındaki boşluğu kapatarak ürogenital diaframın sağladığı desteğe katkıda bulunmaktadır (21) (Şekil 3).



Şekil 3: Ürogenital diafram

1.2.3. Pelvik Tabanın İnnervasyonu

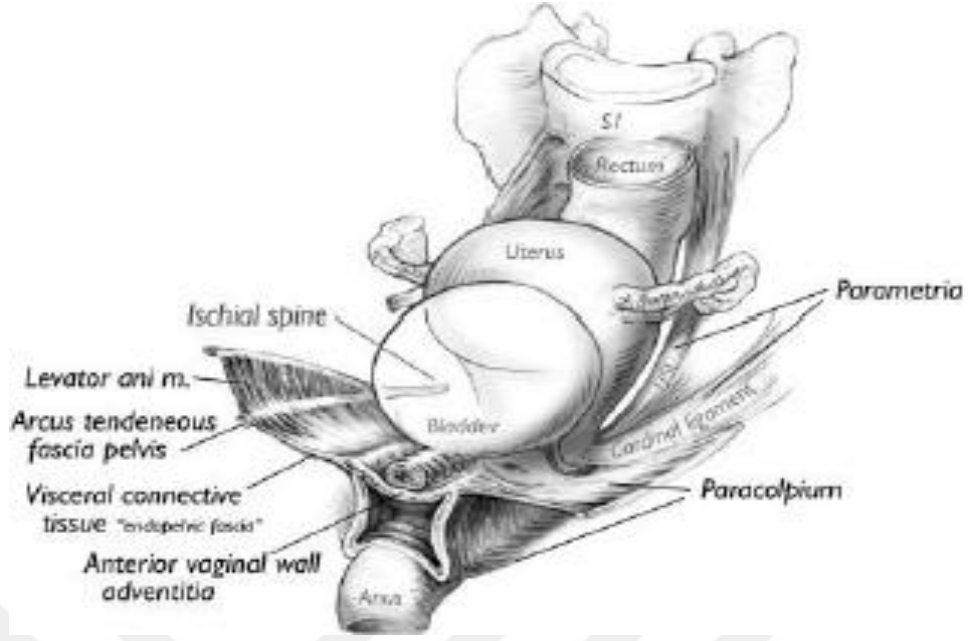
Pelvik taban kasları innervasyonu sakral 2-4 sinirlerin ventral köklerinden, pudental sinir aracılığıyla sağlanır. Levator aninin pelvik yüzeyi ise sakral 3-4 sinirlerin motor kökleri ile direkt olarak innerve edilir. Sinirler kontinans mekanizmasına pelvik taban kasları ve üretrayı innerve ederek katkıda bulunurlar (22).

1.2.3.1. Perineal Cisim

Perineal cisim vestibulum vajina ile anüs arasında, orta hatta yerleşmiş olan fibromuskuler bir yapıdır. Apeksi rektovajinal septum tarafından oluşturulmaktadır. Perineal cisme rektum, m. pubokoksigeus ve m. iliokoksigeus, perine kasları ve anal sfinkteri oluşturan kas lifleri tutunmaktadır. Bununla birlikte perineal cismin yapısında düz kas lifleri, elastik lifler ve sinir yapıları bulunmaktadır. Perineal cismin hemen üzerinde uterus ve vajen bulunmaktadır ve bu yapı pelvik tabanı destekleyen önemli yapılardan birini oluşturmakla birlikte, doğum sırasında bebeğin başının çıkmasına mücadele edecek şekilde gerilebilirken, doğum sonrası dönemde hemen eski haline geri dönmektedir. Perineal cismin herhangi bir nedenle zarar görmesi veya zayıflaması durumunda vajen arka duvarının dahil olduğu rektosel ve/veya enterosel oluşabilmektedir (23-25).

1.2.4. Endopelvik Fasya

Endopelvik fasya, pelvik organları pelvis duvarına bağlayan visserofasyal bir tabakadır. Pelvis tabanının ortasında bulunan uterus ve vajinayı mezentere benzeyen bir kılıfla pelvis yan duvarına bağlar. Bu yapı üstte a. uterina hizasında başlayarak, levator ani kasına kadar uzanır. Bu yapının uterusu komşuluk eden kısmına parametrium, vajinaya yakın bölümüne ise parakolpiyum denir. Uterosakral ve kardinal ligamentler parametriumda yer alan iki önemli yapıdır. Genital organ prolapsusunda parametrium ve parakolpiyum aynı derecede önemli rol oynayan yapılardır. Parametrium ve ligamentler uterusun yerinde tutulmasını sağlarken, parakolpiyum hasarlarında ön arka vajinal duvar prolapsusları (sistosel, rektosel) ve vajinal duvar prolapsuslarına neden olurlar (26). Eksternal servikal os civarında genital traktusu pelvik yan duvara bağlayan doku parakolpiyumdur (Şekil 4).



Şekil 4. Uterus ve vajina üst üçte ikisinin bağ doku desteğinin şematik çizimi

1.2.5. Pelvik Ligamentler

Puboüretral ligamentler: İnferior pubisin iç yüzünü orta üretral bölüme bağlayan levator fasyasının yoğunlaşmış şeklidir. Üretra ve ön vajinal duvarın ilişkili olan kısımlarını stabilize eder ve destek görevi görür (27). Puboüretral ligamentler sanılanın aksine proksimal üretra ve mesane boynuna destek sağlamaz (28).

Puboservikal fasya: Mesane duvarı ile ön vajen duvarı fasyalarının birleşmesinden oluşmuştur. Mesane boynu desteğinin en önemli komponentidir. Bu fasyanın mesaneye olan desteğinin zayıflaması lateral sistosel defektine neden olur. Kardinal-uterosakral bağ kompleksi ön tarafta puboservikal fasyanın orta kısmı ile birleşir. Bu orta hatta oluşabilecek bir defekt santral sistosele neden olur (29).

Kardinal–Uterosakral bağ kompleksi: Uterusun her iki serviko-istmik hizasından başlayarak pelvis yan duvarlarına uzanan pelvik fasyanın yoğunlaşması ile oluşan bir bağdır. Uterus ve vajen apeksine destek görevi yapan en önemli bağdır (29).

Rektovajinal septum: Proksimalde kardinal-sakrouterin ligament kompleksiyle birleşerek vajen arka apeksine destek sağlarlar (26). Pubokoksigeus kası aracılığı ile pelvik yan duvarlara asılırlar, bu şekilde proksimal vajina ve rektumun horizontal anatomik konumu sağlanmış olur (28).

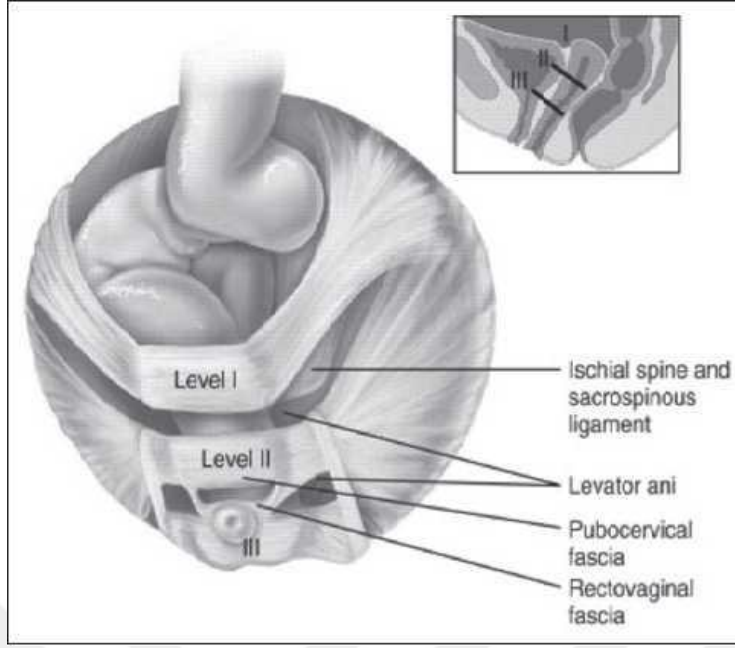
Parakolpiyum iki kısımdan oluşur. Üst kısım (seviye 1) uzun bir doku şeklindedir ve vajinayı uterosakral-kardinal ligament kompleksine benzer bölgede pelvik duvara bağlar ve böylece uterusu alan olgularda üst vajenin prolapsusunu önler. Parakolpiyum vajinayı orta kısmından yanlara, doğrudan pelvik duvara bağlar bu da seviye 2'yi oluşturur (Şekil 5). Bu iki lateral bağ nedeniyle vajina transvers olarak gerilir. Mesaneyi destekleyen ve puboservikal fasya olarak adlandırılan yapı ön vajen duvarı ve bunun endopelvik fasya yoluyla pelvik duvara bağlantısından oluşur (30).

Vajinanın temel desteğini, m. levator ani ve vajinanın yan duvarlarını pelvik duvarlarla birleştiren bağ dokusu arasındaki etkileşim sağlar. DeLancey vajinal bağ dokusu desteğini üç düzeyde tanımlamıştır (31) (Şekil 5).

Seviye 1: Uterosakral ve kardinal ligamentlerin vajen üst 1/3 kısmı ve uterusu, sakrum ve pelvik yan duvarlara astığı seviye olarak tanımlanmaktadır. Seviye 1'de oluşan prolapsus sarkma santral defekt olarak bilinir ve uterus ve/veya vajinal apeks prolapsusuna neden olur.

Seviye 2: Arcus tendineus fasya pelvis ve superior diafragmatik fasyanın vajen orta 1/3'ünü pelvise tutundurduğu seviye olarak tanımlanır ve bu kısım önde puboservikal fasya arkada ise rektovajinal fasya ile sınırlandırılmaktadır. Seviye 2' de oluşan bir defekt klinik olarak sistosel, enterosel ve rektosel gelişimine neden olur.

Seviye 3: Vajen alt 1/3'ünün olduğu seviye olarak tanımlanır ve önde üretra arkada ise perineal cismi ile sınırlandırılmıştır. Genellikle seviye 2 ve 3 birbiriyle devamlılık gösterir ve bu bölümdeki defektler rektosel gelişiminde rol oynar.



Şekil 5. DeLancey'in vajinal destek mekanizması

DeLancey'in pelvik destek kuramına göre pelvik doku desteği üç seviyeden oluşmaktadır (32). Ön kompartman üretra ve mesaneyi, orta kompartman vajen, uterus ve histerektomize kadınlarda vajen apeksini, posterior kompartman ise anüs ile rektumu kapsamaktadır.

1.2.5.1. Anterior Vajinal ve Üretral Destek

Floroskopik incelemelerde üretra ve mesane boynunun normalde mobil yapılar olduğu, distal üretranın ise fiks bir pozisyonda kaldığı görülmüştür (33). Üretranın desteğini pelvik kaslar ve fasyalar belirler. Bu sistemin hasarı ile vajinanın ön duvarı aşağıya sarkar. Vajinanın ön duvarının desteğini belirleyen üretranın kendisinin komşu dokulara olan bağlantıları değil, vajina ve periüretral dokuların pelvik duvarın kas ve fasyalarına bağlantılarıdır. Pelvisin her iki tarafında, pubik kemiğin arkasının alt 1/ 6 kısmında, orta hattın 1cm lateralinden spina iskiadikanın hemen üzerinde iskiyuma yapışan bir bağ dokusu bandı bulunur ve arcus tendineus fasciae pelvis (ATFP) adını alır (34).

Üretral desteği sağlayan doku tabakasının fasyal ve muskuler olmak üzere iki lateral tutunma yeri vardır. Üretral desteğin fasyal tutunma yerleri periüretral dokuları ve vajina ön duvarını ATFP'ye yapıştırır ve paravajinal fasyal bağlantılar adını alır.

Paravajinal dokuların pelvik duvardan lateral ayrılmaları stres inkontinans ve anterior prolapsus ile ilişkilidir.

Muskuler bağlantılar ise aynı periüretal dokuları levator ani kasının mediyal kenarına bağlarlar. Bu muskuler bağlantılar, levator ani kasının normal istirahat tonusu ile fasyal bağlantılarla desteklenen mesane boynu pozisyonunun korunmasını sağlarlar. İşemenin başında kas gevşediği zaman, mesane boynu fasyal bağlantılarının elastisitesinin izin verdiği kadar aşağıya doğru rotasyon yapar, işemenin sonunda ise kasılarak mesane boynunu normal pozisyonuna getirir (34).

1.2.5.2. Posterior Destek

Posterior vajina, kemik pelvis ve levator ani arasındaki bağlantılarla desteklenir. Vajinanın alt 1/3 kısmı, her iki tarafta perineal membrana katılan perineal cisim ile kaynaşır (düzey 3). Bu bağlantı bu bölgede rektumun aşağıya doğru hareketini engeller. Bu bağların liflerinin birbirlerinden ayrılması ile bağırsağın protrüzyonu ve posterior vajinal prolapsus oluşur. Posterior vajinanın orta kısmı (düzey 2) levator ani kasının iç kısmına endopelvik fasya tabakaları ile yapışır. Bu bağlantılar abdominal basınç artışı esnasında vajinanın aşağıya doğru inmesini engellerler. Bu tabakaların en medialinde bulunan kısma rektal pililer adı verilir. Posterior vajina üst 1/3 kısmında parakolpiuma bağlıdır (düzey 1). Bu bölgede vajinanın anterior ve posterior desteğinde farklı sistemler yoktur (35).

1.3. Pelvik Organ Prolapsusu Etiyolojisi

Pelvik Organ Prolapsus patofizyolojisinin genellikle genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir sorun olduğu tahmin edilmektedir.

Vajinal doğum pelvik fasyal desteğe direkt olarak hasar verir; pelvik taban ve üretra kaslarının parsiyel denervasyonuna yol açar (36). Vajinal doğumun, özellikle doğumun ikinci evresinin, mesane ve anorektumun otonomik innervasyonunda, pelvik organların ve pelvik tabanın sinir yapısında negatif etkisi vardır. Bu değişiklik vajinal doğum yapan kadınların % 80'inde izlenmiştir. Doğumun ikinci evresinin uzaması ve yüksek doğum ağırlığı bu değişikliklerin daha şiddetli olmasına neden olur. Elektif sezeryanın koruyucu etkisi vardır (37). Fakat vajinal doğum kararı ile tam dilatasyon sonrası yapılan acil sezeryan doğumda da pelvik taban innervasyonunda hasar söz konusudur. Yazarlar, pek çok kadında vajinal doğumun pelvik tabanda parsiyel

denervasyona neden olduğu kanısına varmışlardır (37, 38). Yapılan incelemelerde doğumun hiatus fonksiyonu ve boyutunu etkilediği gösterilmiştir (37). Doğum yapmış semptomatik kadınlarda puborektalis ve pubococcygeus kompleksinin arkus tendineusun parsiyel olarak ayrıldığı gözlenir. Bu ayrılmanın saptandığı kadınların diğerlerine kıyasla daha yaşlı olmaları, ilk doğumda ileri yaştan doğum şeklinden daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (39).

1.3.1. Yaş

Yaş tek başına POP insidans ve prevelansını artırmaktadır (40). Daha önce yapılan bir çalışmada yaştan ilerlemesiyle birlikte normal doğum sonrasında olduğu gibi pelvik tabanı oluşturan kaslarda bir innervasyon kaybı olduğu gösterilmiştir (41). Yapılan başka bir çalışmada bu sonuçları destekler şekilde 50-59 yaş grubuna göre 60-69 yaş grubunda 1,2 kat, 70-79 yaş grubunda ise 1,4 kat fazla prolapsusun görüldüğü gösterilmiştir (42).

1.3.2. Body Mass Index

Literatürde artmış VKİ (vücut kitle indeksi)'nin POP'da bir risk faktörü olduğu desteklenmiş ve hatta bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (43-47). Fakat yayınlanan verilerde hala bir tutarsızlık mevcuttur (48-50). Women's health Initiative (WHI)'nin yaptığı derlemede postmenopozal kadınlarda POP riski ve VKİ arasındaki bağlantı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (51). Analizi yapılan kadınlardan hormon profilleri alınmış ve VKİ 30 kg/m²'den büyük olanlar çalışmaya dahil edilmiş, sonuçta POP risk artışı %40-75 olarak bulunmuştur (51). İkinci bir çalışmada sadece uterusu intakt ve yüksek VKİ olan kadınlar dahil edilmiş ve 5 yıllık bir süre içinde POP'un ilerlemesi VKİ ile ilişkili bulunmuştur (52). Diğer bir çalışmada WHI derlemesinin seçilmiş gruplarındaki kadınlarda VKİ arasında bir ilişki bulunamamıştır (53). Pelvik organ prolapsus gelişme riski, VKİ 25-30 arasında olan kadınlarda 2,51 kat, VKİ 30'un üzerinde olan kadınlarda ise 2,56 kat daha yüksek bulunmuştur (43, 51).

1.3.3. Geçirilmiş Jinekolojik Operasyonlar

Çalışmalar incelendiğinde uterusun cerrahi olarak çıkarılması, prolapsus riskini önemli ölçüde artırmaktadır, fakat semptomatik hale gelmesi için uzun yılların geçmesi gerektiği belirtilmektedir (54-56). Histerektomiden sonraki ilk 3 yıl prolapsus nedeni ile

cerrahi riski %1 artmaktayken, 15 yıl sonunda bu risk %5'lere çıkmaktadır (57). Prolapsus nedeniyle daha önceden cerrahi geçirmiş olan hastalar bu gruptaki hastalar içinde en yüksek risk taşıyan hasta popülasyonunu oluşturmaktadırlar. Yirmi yaş ve üzerindeki toplam 149554 kadını içeren retrospektif kohort çalışmada, histerektomi sonrası prolapsus nedeni ile ikinci kez cerrahi gereken hastalarda bu sürenin ortalama 19,3 yıl olduğu tespit edilmiştir. (58). Yapılan diğer çalışmaların aksine Kadın Sağlığı Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada, histerektomize olan hastalara göre hiçbir cerrahi operasyon geçirmemiş ve uterusu olan kadınlarda prolapsus görülme ihtimali daha az bulunmuştur (59). Histerektomi sırasında profilaktik olarak yapılacak Mc Call Kuldoplasti operasyonunun daha sonra prolapsus gelişme riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (60).

1.3.4. Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi

Menopoz, prolapsus gelişmesinde bir risk faktörü olarak gösterilmesine rağmen hormonal durum ve prolapsusun birbiri ile olan ilişkisini araştıran çalışmalarda östrojen seviyesi ile prolapsus arasında bir bağlantı kurulamamıştır (61-63).

Östrojen eksikliğine bağlı olarak kollajen miktar ve kalitesinde değişiklikler olduğu gösterilmiş, hormon replasman tedavisiyle (HRT) doku kollajen miktarının artmakta olduğu ve bu durumun da üretral fonksiyonlar üzerine olumlu etki yaparak inkontinansın azalmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (63). Kadın Sağlığı Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada ise histerektomize olan 270 kadının da bulunduğu bir grupta kadınlar ikiye ayrılmıştır. Bir grup kadına hormon replasmanı olarak oral konjuge östrojen ya da medroksiprogesteron asetat, diğer gruba ise hormon replasmanı yerine plasebo verilmiştir. Altı yıllık tedavi sonucunda prolapsus gelişimi gözlenmiş fakat iki grup arasında hiçbir farklılık gösterilememiştir (64, 65).

1.3.5. Pelvik Nöropatiler

Prolapsus, üriner ve fekal inkontinans gibi semptomların nöropatilerle birlikteliği sık görülmektedir. Tekrarlayan ve uzun süren kabızlık pudental sinirde kronik gerilmeler ile hasara yol açarak, pelvik taban kasları ve eksternal anal sfinkterin denervasyonu (sinirsel ileti kaybı) yoluyla pelvik taban relaksasyonuna neden olabilmektedir. Kadınlarda, erkeklerle karşılaştırıldığında pudental sinir denervasyonunun benzer olduğu fakat puborektalis kasındaki denervasyonun daha

dikkat çekici olduğu görülmüştür (66). Bu duruma da vajinal doğumun neden olabileceği ileri sürülmüştür. Pelvik taban zayıflığına yol açan en önemli faktörün sinir hasarı olabileceği ve vajinal duvar sinir lifi profilinin azalmış olması ve innervasyon kaybına bağlı olarak Prot ein Gene Product (PGP) 9,5 pozitifliği, vajinal mukoza sinir uçları ve aksonlarda tanımlanmıştır (66, 67).

1.3.6. Konjenital Faktörler

Kadınlarda prolapsus oluşumuna neden olarak görülen anomalilerin çoğunun edinsel olduğu bilinse de, bazı konjenital anomaliler bu duruma predispozisyon yaratabilmektedir.

Spinal kord ve pelvik sinir köklerini etkileyen durumlar (muskuler distrofi, travma, myelodisplazi, meningomyelosel) pelvik taban kaslarında flask paralizi oluşturarak pelvik taban relaksasyonuna neden olabilmektedirler (68). Spina bifida da POP'a neden olduğu bilinen önemli konjenital faktörlerden biridir. Mesane ekstrofisinde de %10 oranında prolapsusa yatkınlığın olduğu gösterilmiştir (69).

1.3.7. Diğer Faktörler

Yapılmış olan bazı çalışmalar genetik ya da kromozomal faktörlerin prolapsus gelişmesinde rol oynayabileceğini vurgulamaktadırlar. Yapılan bir çalışmada annesinde ya da kız kardeşinde prolapsus tespit edilmiş olan hastalarda prolapsus gelişme riskinin artmış olduğu belirtilmektedir (70). Asya kökenli kadınlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise prolapsus riski daha yüksek bulunmuşken, Afrika ya da Amerika kökenli kadınlarda beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında prolapsus gelişme riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır (71). Sonuç olarak bu etnik farklılıkların nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, Amerika ve Afrika kökenli kadınların pelvik çatılarının dar olmasının bu duruma neden olabileceği yönünde görüşler mevcuttur (72). Kabızlığı olan kadınlarda, ağır yük kaldırma öyküsü olanlarda ve bu tip işlerde çalışan kadınlarda prolapsus görülme ihtimali daha yüksektir (73). Konstipasyon şikayeti açısından bakıldığında ise hafif derece (Evre-0 ve Evre-1) prolapsusu olan kadınlara göre ileri evre (Evre-2 ve üstü) prolapsusu olan kadınlarda konstipasyon şikayetine daha sık rastlanmaktadır (74).

POP evresi ile barsak fonksiyonları arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (75, 76). Ev kadını olan kadınlarda fiziksel aktivite

açısından aktif mesleklerde çalışanlara göre prolapsus gelişme ihtimali daha yüksektir (77). Aynı şekilde ağır yük kaldıran kadınlarda prolapsus ve prolapsus nedeniyle cerrahi operasyon geçirme riski yük kaldırmayanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir (78). Yapılan başka bir çalışmada, yaşlanma ile birlikte lomber lordozun azalması ve torasik kifozun artması nedeniyle karın içi basıncının direk pelvise yönelmesine neden olmakta ve bu durumda pelvik taban relaksasyonu ihtimalini arttırmaktadır (79). Yukarıda da kısaca bahsedildiği gibi pelvik organ prolapsusuna ait risk faktörleri Tablo 1’de özet olarak sunulmuştur ve burada görüleceği gibi vajinal doğum, yaş ve obezite POP’a neden olan kesin risk faktörleridir.

Tablo 1. Pelvik organ prolapsuslu hastalarda semptomlar

Pelvik	Üriner	GİS	Seksüel
Sarkma ya da kabarıklık hissi	Sık idrara gitme	Yetersiz boşalma hissi	Anorgazmi
Vajinal, perineal ağrı	İnkontinans	Gaz, sıvı ya da katı madde kaçırma	Duyu kaybı
Vajinal kuruluk	Urgency	Urgency	Vajinal kitle
Basınç hissi	Zayıf ya da uzamış idrar akımı	Defekasyon esnasında ıkınma	Koitus esnasında inkontinans
Ağrılık hissi	Yetersiz boşaltma hissi	Defekasyonu başlatmak ve tamamlamak için vajen veya perineuma elle baskı uygulama	Disparoni
Bel ağrısı	Tereddüt etme hissi	Defekasyon yardımı için parmakla müdahale	
	İşemeyi başlatmak veya sonlandırmak için prolapsusun elle düzeltilmesi ve pozisyon değişikliği		

1.4. Pelvik Taban Bozuklukları ve Histopatolojisi

Pelvik taban; kemik yapılar, bağ doku ve kas dokularından oluşan anatomik yapıların varlığı, bu yapıların innervasyonunu sağlayan santral ve periferik sinir sisteminin sağlıklı çalışması ile miksiyon, defekasyon, cinsel yaşam ve doğum gibi çok önemli fonksiyonları yerine getirmesini mümkün kılmaktadır (80). Pelvik sarkma sonucu pelvik taban anatomisinin bozulması POP, Stres Urinary Incontinence (SUI) ve diğer üriner sistem ve boşaltım bozuklukları, seksüel fonksiyon bozukluğu ve bazı kronik pelvik ağrı sendromlarının oluşmasına neden olmaktadır (81-83). POP’un mekanizmaları ve etiyopatogenezi hala tam olarak anlaşılmış değildir. Yaş, menopozal durum, gebelik, vajinal doğum, obezite, kronik öksürük ve kabızlık, stres, konjenital faktörler ve geçirilmiş histerektomi etiyopatogeneizde suçlanan başlıca sebepler arasındadır (84, 85). POP’un multifaktöryel bir etiyopatogenezinin olduğu kabul

edilmektedir (86). Levator ani kas kompleksi ve bu kompleksin bileşenleri olan pubococygeus, iliococygeus, puborectalis kasları bir bütün halinde istirahat halinde bile tonik olarak kasılı vaziyette genital hiatusu kapalı tutmakta, böylece pelvik organlara destek sağlamaktadır (87). Herhangi bir nedenle levator ani kas tonusunun kaybolması ürogenital hiatusun açılmasına, tanımlanan horizontal düzleminin giderek zayıflamasına ve kase şeklinde çukurlaşmasına yol açmaktadır (88, 89).

Kas travması dışında levator kasta oluşan nörojenik hasar normal doğum sonrasında da oluşabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, ilk gebeliği olan kadınlar çalışmaya dahil edilerek 3. trimesterde, postpartum 6. hafta ve 6. ayda levator ani kası elektromiyografisi yapılmış ve sonuç olarak postpartum 6. hafta sonrasında hastaların %24'ünde, 6. ayın sonunda ise hastaların yaklaşık %29'unda levator ani kasında nöromusküler hasar oluştuğunu göstermişlerdir (90). Yapılan başka bir çalışmada vajinal doğum ve sezaryan sonrası benzer şekilde levator ani kasının lateral bölgesinde daha fazla hasar oluşurken, müdahaleli doğumlarda ise özellikle levator kasın medial liflerinde daha fazla hasar olduğu saptanmıştır. Bu bilgilere ek olarak defekasyon esnasında kronik ıkınma pelvik denervasyonu daha fazla arttırabilmektedir (91). Şiddetli ve sık ıkınma ve perineal sarkma pudental sinirde gerilmeye neden olarak sinirde nöropati oluşmasıyla sonuçlanmaktadır (92). Endopelvik faysa bir konnektif doku ağıdır ve bütün olarak pelvik organları çevreler ve bu organların kemik pelvis ve pelvis kaslarına tutunmasını sağlar. Bu konnektif ağ yapısı uterus ve vajinanın normal anatomik pozisyonunda kalmasını, ayrıca idrar ve gaita kontinansı, koit, defekasyon ve doğumun gerçekleşmesine izin vermektedir. Vajinal doğum, histerektomi sonrasında, kronik ıkınma veya normal yaşlanma sürecinin sonucu olarak konnektif dokunun tutunma noktalarında ayrılmalar oluşabilmektedir (93). Konnektif dokudaki anormallikler veya bu dokudaki hasarların tamiri prolapsus gelişmesi ihtimalini ortaya çıkarmaktadır. Örnek olarak kollajen metabolizmasında oluşan değişiklikler (kollajen tip 1'in azalması, tip 3'ün artması) prolapsus gelişimine yatkınlığı arttırmaktadır (94, 95).

Vajinal duvar incelemesi yapılan çalışmalarda düz kas bütünlüğünün, prolapsusu olan kadınlarda bozulduğunu göstermektedir (96). Bu tip hastalarda vajinal duvar düz kas demetlerinde rastgele olan bir dağılma olduğu, histolojik açıdan incelendiğinde ise

muskularis tabakasında atrofi olduğu ve sinir ve ganglionların sayısal olarak daha az olduğu tespit edilmiştir (97).

Kemik pelvisin şekil ve/veya yapısındaki bozulmalar da prolapsus gelişme ihtimalini artırmaktadır. Transvers pelvik girimi daha geniş olan kadınlarda, karın iç basıncı pelvik tabana göreceli olarak daha geniş bir alanda yansıdığı için prolapsus gelişme ihtimali daha fazladır (98). Normalde, karın içi basıncı öne simfisis pubise doğru yansırken, yaşlanmanın sonucu olarak lomber lordozun kaybı pelvik girimi daha az vertikal pozisyona getirmekte ve basıncın doğrudan pelvik tabana doğru yönelmesine yol açmaktadır (99).

1.5. Asetilkolin Ve Oksitosin

Pelvik Organ Prolapsus patofizyolojisi ile ilgili hipotez, vajende de yer alan ve uterosakral bağları oluşturan bağ dokusuna odaklanır. (100, 101). Uterosakral ligamentler (USL) pelvik taban desteği için gerekli statik (kollajenözler) ve dinamik (düz kas) özelliklere sahiptir. Daha önce yapılan bir çalışmada, POP'lu hastaların uterosakral ligamentlerinin servikal üçte birinde düz kas hücre çekirdeğinde önemli boyutta bir azalma görülmüştür. (102). Asetilkolin ve oksitosinin düz kas hücrelerindeki rolü bilinmektedir. Ayrıca, uterosakral ligament düz kas kompartmanında karbakol ile sürekli perfüzyonla ortaya çıkan bir tonik kasılma bulunmuş, oysa karbakol veya oksitosin ile nabız stimülasyonu düz kasların ritmik kasılmalarına neden olmuştur (103).

Vasküler demetlerin arterleri adrenerjiktir ve adventisyadaki düz kas kolinerjiktir (104). Oksitosin, düz kas hücrelerinin adventisyal tabakalarının kasılmalarına yol açarak arterlerin yavaşça açılmasına neden olur ve bu durumun da pelvik organ prolapsusunda rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden biz de çalışmamızda vajen dokusundaki oksitosin reseptör düzeylerine bakmayı hedefledik. Obstetride iyi bilinen rollere sahip olan oksitosin, ritmik düz kas kasılmasına neden olur (105). Hamilelik sırasındaki rolüne ek olarak, oksitosin ayrıca her iki cinsiyette de genel bir kardiyovasküler fonksiyona sahiptir. Ayrıntılı olarak, oksitosinin kardiyovasküler etkileri arasında natriüresis, kan basıncını düşürme, negatif inotropik ve kronotropik etkiler, parasempatik nöromodülasyon ve nitrik oksit yolunun tetiklediği vazodilatasyon ve aynı zamanda endotelial hücre büyümesi ve antienflamatuar aktivite de yer alır (106).

Uterosakral ligamentin farklı kompartmanlarında asetilkolin (ach) ve oksitosinin düz kas tonusu üzerindeki farmakolojik etkisi düşünüldüğünde, çalışmamızın amacı ach ve oksitosin reseptörlerinin analizi ile POP'la arasında bağlantı kurmaktır.

Uterosakral ligament esas olarak kollajenöz bağ dokusu, düz kas ve kan damarlarından oluşur. Hastaların %84'ünde, USL'ler düz kas hücrelerinin %20'sinden fazlası ile karakterizedir (107).

Uterosakral ligamanın aktif hali, retikulum, kollajen ve düz kas hücre demetleriyle sağlanır. Uterosakral ligamanın pasif tonu kollajenöz bağ dokusu tarafından sağlanır. POP'lu hastaların uterosakral ligamentindeki kollajen ve düz kas içeriklerinde değişiklikler bildirilmiştir (108). Bu değişikliklere göre düz kas hücrelerinde görevleri bilinen oksitosin ve ach arasında ilişki bulunabileceği düşünülmüştür

1.5.1. Asetil Kolin

Asetilkolin reseptörleri muskarinik ve nikotinik reseptörler olarak sınıflandırılmıştır. Muskarinik reseptörler hem merkezi hem de periferik sinir sisteminin nöronlarında ve otonom sinir sisteminin kontrolünde olan kalpte, solunum yollarında, gastrointestinal sistemde, üriner yollarda, göz ve ekzokrin bezlerde bulunur ve birçok önemli temel fizyolojik işlevi içeren düzenlemeye aracılık eder (109-112). Örneğin, muskarinik asetilkolin reseptörleri (mA-ChR) aracılığı ile asetilkolin; kalp atışında, kan basıncının düzenlenmesinde, damarların gevşemesinde, hava yolundaki düz kasların kasılmasında, vücut ısısının ayarlanmasında, gastrointestinal bölgede bulunan organların motilitesinde, ekzokrin ve endokrin bezlerden salgı salınmasında, ayrıca motor ve duyu kontrolünde, hafıza, öğrenme gibi daha karmaşık olayların düzenlenmesinde rol alır (109, 112, 113).

Muskarinik Reseptörlerin Genel Özellikleri ve Adlandırılması

1950-1980 yılları arasında yapılan çalışmalar sonucunda, muskarinik reseptörlerin farklı genler tarafından kodlandığı ve farklı farmakolojik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (109, 110). Yapısal olarak farklı alttiplerin karakteristik doku dağılımları, farmakolojik bağlanma profilleri ve fizyolojik fonksiyonları belirlenmiştir. Birçok dokuda ve hücrede birden fazla tipte mAChR birlikte bulunur (114). İnsanlarda ve diğer memelilerde moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak muskarinik reseptör

alttiplerini şifreleyen 5 farklı intronsuz genin varlığı rapor edilmiştir (110-112, 115-118). Bu genler türler arasında dizi ve yapı homolojisi göstermektedir (114, 118). Bu benzerlik membranı kateden bölgelerde, sitoplazmik ve hücre içi işlevsel bölgelere (domain) göre nispeten daha yüksektir (109, 117).

Muskarin, muskarinik reseptörlerin seçici olmayan agonisti, atropin ise seçici olmayan antagonistidir. Muskarinik reseptör alttipleri, önceleri yapılarına ve amino asit dizilerine göre adlandırılmıştır. Daha önceki adlandırma sistemine göre moleküler olarak küçük “m” harfi ile farmakolojik olarak büyük “M” harfi ile gösterilmiştir (112).

Muskarinik reseptörler farmakolojik ve moleküler alttipler M1-M5 olarak gösterilmektedir (119). M1, M2, M3 ve M4 primer dokularda farmakolojik ve fonksiyonel olarak karakterize edilmiştir (120-122). M5 reseptörünün doku dağılımı belirlenmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Muskarinik reseptör alttiplerinden M1’in, beyin korteksi, striatumda; M2’nin, kalpte, beyincikde; M3’ün, ekzokrin salgı bezlerinde, düz kaslarda; M4’ün, striatumda; M5’in, substantia nigrada ekspresyonları yüksektir (109). Hipokampus, hipotalamik supraoptik çekirdek, striatum, korteks, ventral tegmental alan gibi merkezi sinir sisteminde, kalp, gastrointestinal sistem düz kasları, solunum sistemi, idrar kesesi, uterus gibi periferik dokularda mAChR alttiplerinin dağılımı, alttipte özgü etkenler (agonist ve antagonistler) ile farmakolojik etkileşimleri incelenmiştir. Bunun yanı sıra moleküler, immünohistokimyasal ve immüno çökeltme çalışmaları ile mRNA ve protein ekspresyonları araştırılmıştır (110, 123-125). Beyinde yapılan çalışmalar M1 reseptörünün serebral korteks, hipokampus ve korpus striatumu içeren ön beyin bölgesinde eksprese edildiğini göstermiştir (126-129). Sıçan striatumunda M4 lokalizasyonu immüno çökeltme çalışmaları ile gösterilmiştir (130). Sıçan beyin sapı mAChR’lerinin %84’ü M2’dir (127). Substantia nigra ve ventral tegmental alan gibi orta beyin bölgelerinde çok düşük düzeyde M5 mRNA ve proteinleri belirlenmiştir (129, 130). Kobay safra kesesinde M2 ve M3 mRNA’ları Ters Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile gösterilmiştir (131). mAChR alttip seçici antagonistlerin geliştirilmesi, farklı mAChR alttiplerinin ayırımı sağlamıştır. Bunlardan M1 için, pirenzepin ve “green mamba toxin” (MTK) (121), M2 için metoktramin, AF-DX 116, AF-DX 385 ve tripitramin, M3 için 4-DAMP (4-difenil asetoksi N-metil piperidin metiyodit), p-f-HHSiD (heksa hidro-sila-difenidol hidroklorür

pflora analogu), M4 için tropicamide, himbazin, PD 102807 ve muskarinik toksinler MT1 ve MT3 seçicidir (132). Muskarinik reseptör antagonistlerinin reseptör afinite profilleri farklı alttipler arasında çakışabilmektedir.

Bunun sebebi, antagonistlerin muskarinik reseptör alttiplerini seçici olarak ayıramamasıdır. Bu bileşiklerin seçiciliği söz konusu doku veya hücredeki reseptör ekspresyonlarının düzeyine ve antagonistlerin ilgi sabitlerine bağlıdır.

Muskarinik reseptörler G proteinleriyle kenetli reseptörler ailesinin üyesidirler ve 50-70 kDa moleköl ağırlığında glikoproteinlerdir (133-135). Muskarinik reseptörlerin hücre yüzeyinde ligand bağlama bölgesi, hücre zarının sitoplazmik yüzeyinde G protein bağlama bölgesi vardır (136, 137). Muskarinik reseptörlerin amino ucu hücre dışında, karboksil ucu hücre içindedir (109, 138). Muskarinik reseptörler membranı katederken üçü hücre içinde (i1-i3), üçü hücre dışında (e1-e3) 6 ilmek oluşturur (117, 139, 140). Muskarinik reseptör M1, M3, M5 alttipleri arasında i3 bölgesi, M2 ve M4 reseptörlerine göre birbirlerine daha fazla benzerlik gösterir (141, 142). Bu bölge reseptörün etkileyici sistemleri ile etkileşiminde önemli olup, bu etkileşimleri düzenleyen fosforillenme bölgelerini içermektedir (142). Ayrıca üçüncü sitoplazmik ilmek G proteini ile etkileşir (136).

Muskarinik reseptörlerin amino ucunda bulunan asparajin dizilerinde glikolizlenme kovalent modifikasyonu bulunur (143). Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ikinci haberci bağımlı ve bağımsız yolları uyarabilir. İkinci haberci bağımlı yollarıda muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile adenilat siklaz, fosfolipaz C (PLC), fosfolipaz A2 (PLA2), fosfolipaz D (PLD) ve hücre içi Ca^{+2} salınmasını da içeren farklı sinyal ileti yollarının uyarıldığı gösterilmiştir (117, 142). Muskarinik reseptör aracılı sinyal iletisinde, farklı sistemlerde farklı G proteinleri etkili olabilir (117). Tek bir mAChR bir ya da birden fazla G proteini ile etkileşebileceği gibi, mAChR'lerin farklı alttipleri aynı G proteini ile kenetlenebilmektedir (144). Ayrıca reseptör tek sinyal iletici ile kenetlenerek hücre tipine göre farklı yanıtlar da oluşturabilir (117, 142). Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu, farklı yollar aracılığıyla iyon kanal aktivitesini düzenleyebilir. İkinci haberci bağımlı yolk için, kalpte Gi kenetli mAChR nitrik oksit sentetazın aktivasyonu örnek verilebilir. Nitrik oksidin guanilat siklazı aktive etmesi ile oluşan cGMP, fosfodiesteraz (PDE)'ın aktivasyonuna neden olur. PDE hücre içi cAMP düzeyini azaltır (117). Kobay safra

kesesi düz kas hücrelerinde de muskarinik reseptörler aracılığı ile nitrik oksit oluşumu belirlenmiştir (145). Kalpte, M2 reseptörlerinin ikinci haberciden bağımsız olarak aktivasyonu, G proteinlerinin $\beta\gamma$ altbirimleri aracılığı ile içeriye doğrultucu potasyum kanallarını (GIRK) aktive edebilir (109, 110).

Alttiplerinin dağılımı, alttipe özgü etkenler (agonist ve antagonistler) ile farmakolojik etkileşimleri incelenmiştir. Muskarinik reseptör aktivasyonu, Gi ailesi proteinlerinin $\beta\gamma$ altbirimleri aracılığı ile içeriye doğrultucu N ve P/Q tip potasyum kanallarının inhibe olmasına yol açar (146). Aynı mekanizma ile sempatik gangliyondaki nöronlarda ise M1 ve M4 reseptörleri kalsiyum kanal aktivitesinin inhibisyonuna sebep olabilir (109). Muskarinik reseptörler diğer G protein kenetli reseptörler gibi protoonkogen p21 ras, mitojenle aktive olan kinaz (MAPK) ve stresle aktive olan kinaz (SAPK) yollarını uyararak hücre büyüme, çoğalma ve farklılaşmasını düzenler (109, 117, 147). M1 ve M2 reseptörleri $G\beta\gamma$ aracılı fosforillenme ve guanin nükleotid değişim faktörü ile ras aktivasyonuna neden olmaktadır (117, 146). Ayrıca M2 reseptörü, $G\beta\gamma$ aracılı fosfotidil inositol-3-kinaz aktivasyonu mitojenle aktive olan kinazı (MAPK) aktive edebilir. Bunu takiben src ailesi kinaz, ras ve raf aktive olur (146). Agonistin reseptöre bağlanması reseptörün konformasyonunu değiştirerek G proteini ile etkileşimini sağlar. Reseptörün i3 ilmeği G proteiniyle etkileşim bölgesidir. i3 bölgesindeki 4 amino asidin, G proteinin α altbiriminin karboksil ucundaki beş amino asitle etkileşiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Muskarinik reseptörlerin farklı G proteinleri ile etkileşimi için i3 ilmeğinde farklı bölümler olduğu belirlenmiştir (109, 142).

Muskarinik reseptörlere agonistin bağlanması ile reseptör proteininin üç boyutlu yapısı değişir. Reseptörün aktivasyonu ile G proteininde GDP-GTP değiş tokuşu tetiklenir, GTP bağlı α altbirimi $\beta\gamma$ altbirimlerinden ayrılır ve farklı etkileyici sistemlerle etkileşebilir (117, 121, 143). Muskarinik reseptör alttipleri özgül G proteinleri ile etkileşimlerine göre iki büyük gruba ayrılır (109, 138, 148, 149). M1, M3, M5 reseptörlerinin G protein ailesinden boğmaca toksinine duyarsız $G_{aq/11}$ ve $G_{\alpha 13}$ ile etkileşimi PLC ve PLD'nin aktivasyonuna neden olur. M1, M3, M5 reseptörleri PLC, PLA2 ve PLD ile M2 ve M4 reseptörlerine göre daha fazla kenetlenir (117, 142, 150). Bunlara ek olarak M1, M3, M5 reseptörleri PLC'nin aktivasyonuna, inositol 1, 4, 5-trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) salınmasına neden olur (109). DAG protein

kinaz C'nin uyarılmasını, IP3 ise hücre içi depolardan kalsiyumun (Ca^{+2}) salınmasını tetikler (109, 121). Hücre içi Ca^{+2} artışı; kalmodüline bağımlı adenilat siklazın, kalmodüline bağımlı fosfodiesterazların, kalmodüline bağımlı protein kinazların ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonuna neden olur (109). Model hücre soylarında rekombinant (yeniden birleşme, düzenlenme) M1, M3, M5 reseptörlerinin Gs ve Gi proteinleri ile etkileşimi de gösterilmiştir (144). Sıçan beyninin farklı bölgelerinde öncelikle M1 ve M3 reseptörleri aracılığı ile fosfoinositid (PI) hidrolizinin olduğu belirlenmiştir (151). M2 ve M4 reseptörleri öncelikle boğmaca toksinine duyarlı Gi/o altbirimleri ile kenetlenerek adenilat siklazı inhibe eder ve cAMP sentezi baskılanır (109, 110, 112, 125, 152). Belirli hücre tiplerinde M2 ve M4 reseptörlerinin Gi ailesine kenetlenmesiyle fosfolipaz C β (PLC β) izoformlarının aktivasyonu belirlenmiş ve G proteinlerinin $\beta\gamma$ altbirimleri aracılı yolla adenilat siklaz izoformlarının aktive olduğu saptanmıştır (109). Bunun yanısıra, $\beta\gamma$ altbirimlerinin doğrudan potasyum ve kalsiyum kanallarını düzenlediği belirlenmiştir (110, 153, 154). Muskarinik reseptörlerde doğal ve sentetik ligandlar için bağlanma bölümleri ve reseptörün hücre dışı ilmeklerinde birkaç allosterik bağlanma bölgesi de belirlenmiştir (155-157). Proteinin allosterik özelliği G proteini ile etkileşimi sırasında görülür. Allosterik ligandların bağlanması, klasik bağlanma bölgelerinin bağlanma özelliğini etkilemez. Ancak allosterik ligandlar muskarinik agonist karbakolun yokluğunda doğrudan G proteinlerini uyarırlar. Bu allosterik ligandlarla aktivasyonun muskarinik antagonistlerle önlenemediği belirlenmiştir (110, 158, 159).

M2 Reseptörünün Düz Kaslarda Rolü: M3 reseptörleri, kolinerjik etkenlerle uyarıldıklarında kasılma cevabına aracılık etmektedirler. Bunun yanısıra M2 ekspresyonu da düz kaslarda yüksektir. Farmakolojik çalışmalar M2'nin düz kas kasılmasına katkısının az olduğunu, fakat mesane detrüsör kas kasılmasına aktif olarak katıldığını göstermektedir (119). M2 reseptörlerinin düz kas gevşemesinde rolleri olduğu ve M2'lerin antagonize edilmesiyle düz kas gevşemesinin de inhibe olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda M3 reseptörünün M2 aracılı gevşemeleri ve M2 reseptörünün M3 aracılı kasılmaları da güçlendirdiği bildirilmiştir (160).

1.5.2. Oksitosin

Bir nonapeptid olan oksitosin, hipofizden salınan ve doğum süresince rahim kasılmasını, laktasyon boyunca süt salınımını sağlayan, hipotalamik bir nöropeptidtir (161). Paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerdeki, magnosellüler nörosekretuar hücreler, oksitosini büyük bir öncü molekül olan prepro-oksitosin-nörofizin I' in bir parçası olarak sentezlerler. Bu kompleks oksitosin vermek üzere kırılır, daha sonra da hipofizin arka lobu tarafından kana salınır (162). Oksitosinin (OT) santral salınımının yanında kalbi de içeren, böbrek, timus, pankreas, adipositler, adrenal bezler, uterus, overler, testis gibi birçok periferik dokuda salgılandığı bulunmuştur (163). Bilinen en güçlü uterotonik madde olması, sıklıkla doğumu kolaylaştırmak amacıyla kullanılmasını sağlar. Son yıllarda, oksitosin reseptör geninin hipofiz, böbrek, yumurtalık, testis, timus, kalp, vasküler endotel, adiposit ve birçok tip kanser hücresi gibi birçok farklı yerde eksprese edilmesinin bulunuşu, klasik oksitosin konseptinde gelişmelere sebep olmuştur (164).

Üreme ile ilgili fonksiyonlar üzerine olan etkisinin yanı sıra oksitosin, kalp-damar sisteminin ve böbreğin endokrin ve nöroendokrin regülasyonuna katılır (165). Oksitosin, vasküler ve kardiyak gevşemede ve hidromineral dengede önemli bir regülatördür (165-169). Ayrıca seksüel, anneliğe ait davranışlarda, hafıza ve öğrenmede de rol oynar (170, 171). Natriüretik özelliği sebebiyle, atrial natriüretik peptid salgılanmasını stimüle ederek kan basıncında ve hacminde modülatör olarak görev alır. İnsan umbilikal ven endotel hücre kültüründe nitrik oksit (NO) salınımını stimüle etmesi, oksitosinin vasküler fonksiyonlarda önemli bir mediatör olduğunun bir göstergesidir (168, 172). Artmış ozmotik basınç, hemoraji, beslenme gibi faktörler oksitosin salınımını hem erkeklerde hem de kadınlarda stimüle eder (173).

Oksitosin, 6 aminoasitlik bir halkasal yapı ve 3 aminoasitlik yan zincirden oluşan bir nonapeptidtir (174). Oksitosinin etkilerine tek tip oksitosin reseptörü aracılık eder. Bu reseptör, klass I GProtein Coupled Receptor ailesine dahil olup, 7 adet transmembran domain içeren 389 aminoasitlik bir polipeptidtir (164, 175).

Moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak oksitosin ve oksitosin reseptörü genleri, rahim, amnion, kalp, damar ve çeşitli dokularda tanımlanmıştır (176-181). Bu genler tek kopya olup, genetik yapıları yüksek oranda korunmuştur. İnsan oksitosin-nörofizin I geni kromozom 20p13 de lokalize olmuş olup, 2 intron ve 3 ekzon içerir

(181). İlk ekzon oksitosini kodlarken, ikinci ekzon nörofizin I'i kodlar. İnsan oksitosin reseptör geni kromozom 3p26.2 de lokalize durumda olup, 3 intron ve 4 ekzon içerir (182). Reseptörün yüksek afinite de OT bağlaması için iki önemli regülatöre ihtiyacı vardır: Mn^{+2} veya Mg^{+2} gibi divalent katyonlar ile kolesterol. Kolesterol, oksitosin reseptörünü (OTR) ısısal denaturasyona karşı stabilize eder. Aynı zamanda reseptör için allosterik bir modülatör gibi davranıp reseptörü agonist ve antagonistlere karşı yüksek afinite de stabilize eder. Mg^{+2} ise kolesterol benzeri etkiler göstererek, reseptörün OT bağlanma kapasitesini ve ilgi durumunu artırır (164).

GPCR ailesine dahil diğer reseptörlerin aksine, oksitosin reseptörü hücrelere özgü bir şekilde regüle edilir. Örneğin rahimde hamilelik boyunca, oksitosin reseptörlerinin ekspresyonu 2-3 kat artmaktadır. Bu da rahimin oksitosine olan sensitivitesinin artmasına sebebiyet vermektedir (165). Doğumdan sonra ise rahimdeki oksitosin bağlanma bölgelerinde hızlı bir düşüş olurken, meme bezlerindeki oksitosin reseptör ekspresyonu laktasyon için artmaktadır (165, 183). Dokuya özgü olan bu oksitosin reseptör ekspresyonu, sirkülasyondaki OT'nin hedef dokusunu değiştirmesini, ve doğum boyunca rahim kasılması ile laktasyon boyunca süt salgılanmasını sağlar. Uterus, hipofiz, böbrek gibi dokularda OT reseptör ekspresyonu östrojen tarafından stimüle edilir (161). Birçok çalışma östrojen ve glukokortikoidlerin myometrial ve kardiyak oksitosin reseptörlerinin ekspresyon artışları üzerindeki pozitif etkilerini, progesteronun ise oksitosin reseptörleri (OTR) üzerindeki negatif etkilerini göstermiştir (184-186). İnsanlarda hamileliğin sonuna doğru östrojen artışı görülürken, progesteron konsantrasyonunda düşüş görülür. Bu artan östrojen konsantrasyonunun, damar, myometrium ve kardiyak dokularda oksitosin reseptör ekspresyonunu indüklediği kabul edilmektedir.

Rahim myometrial hücreleri veya meme bezi myoepitel hücreleri gibi düz kas hücrelerine lokalize olmuş oksitosin reseptörlerinin aktivasyonu, fosfolipaz C aktivasyonunu sağlar. Bunun sonucunda fosfatidilinozitol 4, 5 bis fosfattan (PIP₂), IP₃ ve DAG oluşur. IP₃ hücre içi depolardan kalsiyum salınımını stimüle ederken, DAG protein kinaz C aktivasyonuna sebep olur. Sonuçta intrasellüler kalsiyumdaki artışa sebep olarak birçok hücre sel olay meydana gelir. Örneğin düz kaslarda, artan kalsiyumun kalmodulin tarafından bağlanması, miyozin hafif zincir kinaz aktivasyonunu sağlayarak uterus veya meme bezi gibi düz kaslarda kasılmaya sebep olur. Fosfolipaz C

üzerindeki oksitosin reseptörlerinin bu stimülasyonu cAMP tarafından inhibe edilir (187,188). Oksitosinin reseptörü ile direk etkileşimi myometrial kasılmanın yanında kardiyak gevşemeye de sebep olur (189). Oksitosin, hızlı bir şekilde intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonu artışını, MAP kinaz aktivasyonunu, prostaglandin E2 sentezini stimüle eder (190-193). Ayrıca artan bu kalsiyum NO sentezi aktive eder. Vasküler ortamda oluşan bu NO, komşu düz kas hücrelerine geçerek, guanilat siklazı aktive ederek relaksasyona sebep olur (172). Makula densa ve proksimal tübül hücrelerine lokalize olmuş OTR'lerinin bulunduğu böbrekte ise; guanilat siklaz aktivasyonunun siklik GMP aracılığı ile sodyum (Na) ve potasyum (K) kanallarının kapanmasında işlev gördüğünü düşündürür (194). Kardiomyositlerde ise, cGMP OTR kaynaklı ANF salınımının olası aracısıdır (178).

Jankowski ve ark. (179) sıçanlarda oksitosinin kalp ve büyük damarlarda sentezlendiğini, Thibonnier ve ark. (172) ise oksitosin reseptörlerinin insan endotel hücrelerinde bulunduğunu göstermişlerdir. Vasküler sistemde oksitosin reseptörünün yaygın olarak bulunması, kardiovasküler fonksiyonda otokrin ve parakrin olarak oksitosinin etkili olduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular, oksitosinin kan hacmi ve basıncında düzenleyici rolü olduğunu ifade etmektedir (178). Oksitosin damar sistemi üzerindeki etkilerini NO'nın yanı sıra ANP aracılığı ile gerçekleştirmektedir. ANP natriüretik peptidler ailesinin bir üyesidir. Bu peptidler renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine zıt olarak çalışırlar ve bu sebeple diürez/natriürez düzenlenmesi, düz kas hücresi tonusu ve proliferasyonunda rol alırlar. Potent bir natriüretik ve vazorelaksant olan ANP ilk olarak rat atriumundan izole edilmiştir, fakat beyin dahil diğer organlarda da bulunmuştur. OT'nin, hem akut hem de kronik uygulamadan sonra, ANP salgılanmasına neden olduğu, bunun da natriüresisi uyardığı ve arteriyel basınçta düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (178).

Oksitosin hem vazodilatasyonu hem de vazokonstriksiyonu indükleyebilmektedir. Oksitosinin bu özelliği, damar yatağının tipine ve tonus derecesine bağlıdır. Plasental umbilikal damarlarda, oksitosin vazopressine göre daha potent bir vazokonstriktördür. Dişi farelerde östrus sırasında oksitosin vazokonstriksiyonu indüklerken, diöstrus sırasında vazodilatasyona aracılık eder. Köpeklerde oksitosin kan basıncında azalmayla birlikte kalp hızında artışa neden olmaktadır, bu etkilerin oksitosinin vazodilatatör etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir.

İnsanlarda, oksitosinin en çok gözlenen etkisi kan basıncında hafif ve kısa süreli (5-10 dakikalık) bir azalmadır. Bu azalma, hamile olmayan kadınlarda hamile olanlara göre daha belirgindir (173). Oksitosinin farklı ve zıt yönlerdeki etkilerinin açıklaması; oksitosin reseptörlerinin her iki endotelial ve vasküler düz kas hücreleri üzerinde lokalize olmaları ve başka hormonlarla olan etkileşimi sonucu olabilir. Oksitosin reseptörlerinin endotelial hücrelerde NO üretimini stimüle ettiği ve vazodilatasyonu indüklediği; düz kas hücrelerinde ise vazokonstriksiyona aracılık ettikleri gösterilmiştir (172).

Yüksek konsantrasyonda oksitosinin ise vazokonstriktör etkisi, vazopressin V1 reseptörlerinin oksitosin tarafından aktivasyonu ile açıklanabilir. İnsanlarda kalp-damar sistemindeki OTR regülasyonu ile ilgili fazla bilgi mevcut değildir. Düz kaslar üzerine etkisi ortaya konulmaya çalışılan oksitosinin pelvik relaksasyonda rolü olabileceği ve uterin destek dokularındaki ekspresyonlarının prolapsus ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

1.6. Klinik Değerlendirme

Prolapsusu olan hastaların değerlendirilmesinde yapısal semptomların yanı sıra alt üriner sistemi, barsakları, seksüel hayatı ve bunların yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini içeren fonksiyonel semptomlar da göz önünde bulundurularak sorgulanmalıdır. Ellerkmann ve arkadaşlarının prolapsusu olan 237 kadını inceledikleri çalışmalarında bu hastalarda %63 sarkmayla, %73 üriner inkontinansla, %86 üriner urgency ve sıklıkla, %62 işeme disfonksiyonu, %31 fekal inkontinansla ilgili semptomlar tespit etmişlerdir (195). Fonksiyonel semptomlar POP'un lokalizasyonu ve büyüklüğü ile her zaman ilgili olmamaktadır ve hatta hastaların bazıları tüm semptomlarının düzeltilmesi gibi bir beklenti içinde dahi bulunabilmektedirler (196).

POP'u olan kadınlar tedaviden önce ve sonra hayat kalitesini belirleyen anket formları ve skorlama sistemlerine tabi tutulmuşlardır ve pek çok kadın, şikayetlerinin haftada bir defadan fazla olduğunda, bu durumun yaşam kalitelerini etkilediğini ifade etmişlerdir (197).

1.6.1. Mekanik Semptomlar

Genellikle prolabe olan kısım himen veya daha aşağıda olduğunda bu durum hastalar tarafından şikâyet konusu olmaktadır. Prolapsusun ağırlaşması ile oluşan

sarkma semptomları vajende yük ya da dolgunluk hissi, vajene bir şey düşme hissi, perineal ya da vajinal bölgede pelvik basınç ve ağırlık hissi olarak algılanmaktadır. Haftada en az bir defa prolabe olan kısmı introitus dışında hisseden hastaların %80'i bu durumun kendilerinin hayat kalitesini kötü etkilediğini belirtmişlerdir (198). Bel ağrısı ya da alt karın bölgesine ait ağırlık hissi gibi şikâyetler pelvik organ prolapsusu için özgül olmayan semptomlardandır (199).

1.6.2. Alt Üriner Sistem Semptomları

Prolapsusu olan kadınlarda işeme ile ilgili problemler de görülebilmektedir (200). Prolapsusu olan kadın eğer işeme fonksiyonunu gerçekleştirebilmesi için prolabe olan kısmı redükte etme ihtiyacı gösteriyorsa bu prolapsusun ileri evrede olduğunu göstermektedir (201). Bununla birlikte prolabe olan kısımla ilişkisiz olarak mesane boşaltımı ile ilgili problemler de gözlenebilmektedir (202). İşeme esnasında tereddüt hissetme, sık sık idrara gitme hissi, işemeyi başlatmak ya da tamamlamak için prolabe olan kısmın elle düzeltilmesi ve idrar retansiyonu daha sık görülmektedir (195, 203-205).

Alt üriner sisteme ait semptomların araştırıldığı çalışmaların neticesinde pelvik organ prolapsusu olan hastaların %13-83 arasında stres inkontinans, %21-73 arasında urge inkontinans bulunmuş iken, prolapsusu olmayan kadınlarda ise bu oranlar %15-20 arasında görülmüştür (200, 202). Buradan da prolapsus ile inkontinansın genellikle bir arada bulunduğu çıkarılmıştır. Pelvik organ prolapsus evresinin ilerlemesi ile birlikte üriner inkontinans bir miktar düzelirken işeme problemleri ise olumsuz yönde etkilenmektedir (198).

Prolapsus tamiri hastaların yarısından fazlasında işeme problemlerini, stres ve urge üriner inkontinansı iyileştirebilmekte ve tedavi edebilmektedir (206). Ancak hangi hasta grubunun bu tedaviden fayda görebileceğinin saptanması konusunda zorluklar yaşanmaktadır. Bunun için hasta seçiminde ürodinami, Q-tip test, floroskopi, spekulum veya pesser ile prolapsusun redükte edilmesi ve USG'den faydalanılmaktadır (207-209).

1.6.3. Gastrointestinal Semptomlar

Prolapsusu olan kadınlar barsak disfonksiyonu ile ilgili semptomlarla gelebilmektedir. Bu semptomlar yetersiz boşaltma hissi, ıkınma hissi, defekasyonu başlatmak ya da tamamlamak için vajene parmakla bası uygulama, urgency ve

inkontinans olarak sayılabilmektedir (195, 203, 204). Yapılan pek çok gözlemsel çalışmalarda fekal inkontinans, üriner inkontinans ve pelvik organ prolapsusunun benzer nedenleri olduğu bildirilmiştir. Doğum, geçirilmiş operasyonlar ve ileri yaşın pelvik destek sistemi ve sinirlere yaptığı hasar gösterilen en önemli risk faktörleridir (210).

Pelvik organ prolapsusu olan kadınların konstipasyondan değişik oranlarda şikâyetçi olmalarının nedeni, konstipasyonu hastaların farklı olarak algılaması gösterilebilir. Ayrıca posterior rektovajinal fasya ve eşlik eden nöromusküler hasardan mı konstipasyon oluşmakta yoksa konstipasyonun mu bu duruma neden olduğu açık değildir (211).

Pelvik organ prolapsusu olan hastaların %10 ile 30'unda sıvı veya katı gıdalara karşı fekal inkontinans bildirilmiştir (212). Prolapsusu olmayanlarda ise bu oran %8 ile 17 arasında bulunmuştur (211). Yine bu durum prolabe olan kısımla ilişkilendirilememiştir (213).

1.6.4. Cinsel Fonksiyonla İlgili Semptomlar

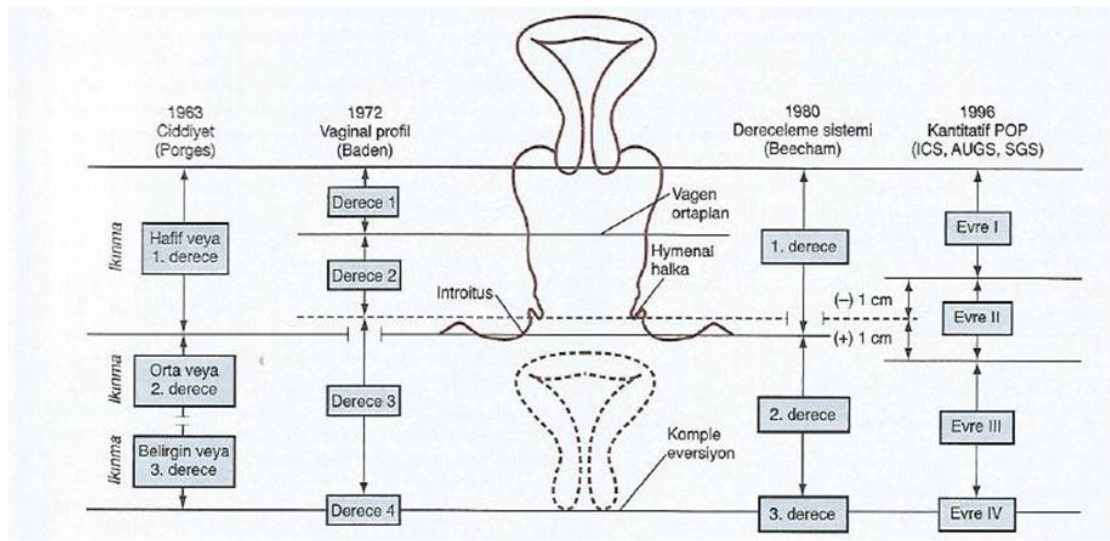
Pelvik organ prolapsusunun ve üriner inkontinansın tedavisi seksüel fonksiyonlardan çok, üriner inkontinansın ve normal anatominin sağlanması üzerine odaklanmıştır. Bu semptomlarla ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğu retrospektif olup, disparoni ve seksüel memnuniyet çerçevesinde değerlendirilmektedir (214). Disparoni multifaktöriyel semptom olup, vajinal kuruluk, atrofi, düşük östrojen seviyeleri nedeniyle ileri yaşlardaki kadınlarda görülmektedir (215). Yaşlı kadınlarda %10 ile 40 oranları arasında seksüel disfonksiyon, %25 oranında da disparoni bildirilmiştir (216). Kontrol grubu ile kıyaslandığında prolapsusu olan kadınlarda seksüel aktivite sıklığı değişiklik göstermemiştir (217, 218). Prolapsusu olan hastalarda cinsel ilişki esnasında oluşabilen idrar kaçırma, utanma duygusu, disparoni ve vajinal kuruluk cinsel memnuniyeti azaltmıştır (219,220).

1.7. Tanım ve Sınıflandırma

Pelvik Organ Prolapsusu mortalite artışıyla ilişkili olmasa da, yaşam kalitesini negatif yönde etkilemektedir ve morbidite artışıyla ilişkili bir hastalıktır. Prolapsusu olan hastaların değerlendirilmesi sırasında tanımlama ve sınıflamanın semptomlara mı yoksa muayene bulgularına mı dayandırılması hakkında henüz bir görüş birliği

sağlanamamıştır. Bu sebeplerden dolayı POP'un tanımlanmasında ve sınıflanmasında problemler vardır.

Bugüne kadar pelvik organ prolapsusunun değerlendirilmesinde, birçok subjektif yöntem kullanılmıştır. 1963'de Porges, 1972'de Baden Walker (2. en sık kullanılan evreleme) (Şekil 6), 1980'de de Beecham tarafından geliştirilen evreleme sistemleri bulunmaktadır. Ancak son yıllarda merkezler arası standardizasyonu sağlamak amacıyla Pelvic Organ Prolapse Questionnaire (POP-Q) sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem 1996 yılında Bump ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır.



Şekil 6. Baden-Walker sınıflandırması

1.7.1. Baden –Walker Sınıflandırması

Prolapsusun düzeyi, vajen alt bölgesinden her birine 0-4 arasında bir rakam verilerek kaydedilir. Bu sistemde, 0 normal pozisyonu, 1 himene olan mesafenin yarısına kadar, 2 himene ulaşan, 3 himenden sonra yarı mesafeye kadar, 4 mümkün olan maksimum prolapsusu temsil etmektedir (221).

1.7.2. POP-Q Sınıflama Sistemi

Bu sistem 1996 yılında Uluslararası Kontinans Cemiyeti (ICS) tarafından Pelvik Organ Prolapsusunu değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu sistem sayesinde

değerlendirmede bir standardizasyon sağlanması amaçlanmış ve bu sayede değerlendirmeciler arası farklılığın minimuma indirilmesi amaçlanmıştır (222, 223).

Postoperatif dönemde objektif bir değerlendirme yapılabilmesi sonuçların yorumlanmasında araştırmacılar arasında ortak dilin oluşturabilmesi, bu sınıflamanın asıl amacıdır (224). Prolapsusun klinik olarak değerlendirilmesinde, standart olarak alınan anatomik referans noktaları bu değerlendirmenin temelini oluşturmaktadır.

Değerlendirmede kullanılan anatomik noktalar belirli referans noktaları ve tanımlanmış referans noktası olarak iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 7).

1- Belirli (Sabit) referans noktası: Anatomik olarak belirlenmiş sabit referans noktası himendir. Himen görsel olarak kullanımı kolay ve uygulanabilir olduğu için, prolapsusun değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir referans noktasıdır. Levator kasının disfonksiyonunun derecesine bağlı olarak himenin düzleminin değişebilmesi bu sabit referans noktasının en önemli dezavantajı olmakla birlikte, himen hala en önemli kılavuz nokta olarak kabul görmektedir.

2- Tanımlanmış noktalar: Himen düzlemi göz önüne alınarak 6 adet tanımlanmış nokta oluşturulmuştur. Bu tanımlanmış noktaların 2 tanesi vajen ön duvarda, 2 tanesi vajen üst duvarda ve 2 tanesi de vajen arka duvardadır.

Vajen ön duvar: Bu bölgede tanımlanmış 2 nokta bulunmaktadır ve yer olarak aşağıdaki şekilde tarif edilmektedir.

Aa noktası: Vajen ön duvarın orta hattında eksternal üretral açıklığın proksimalinde yer almaktadır. Himenin seviyesinin üstünde ve altında olmasına göre -3 ile +3 arasında değerler almaktadır.

Ba noktası: Vajen ön üst duvarın en distal bölümüdür. Tanımlamaya göre prolapsus yokluğunda -3 olmaktadır.

Vajen üst duvar: Bu bölümde alt ürogenital sistemin en proksimal lokalizasyonları tanımlanmaktadır.

C: Serviksin en distal veya histerektomize kişilerde vajinal kafın en uç kenarını ifade etmektedir.

D: Serviksi olan kadınlarda arka fornikte bulunan noktadır. Yer olarak uterosakral ligamanın proksimal arka servikse tutunduğu noktadır. Hastanın serviksinin uzunluğunu ve uterosakral ligamanların destek kaybını göstermede yardımcı olan

noktadır. Sadece serviksi olan hastalarda D noktası ölçülebilir. Serviksi olmayan hastalarda D noktası ölçülmemektedir.

Vajen arka duvar: Bu bölgede tanımlanmış 2 nokta bulunmaktadır ve yer olarak aşağıdaki şekilde tarif edilmektedir.

Ap: Vajen arka duvarda orta hatta himenin 3 cm proksimalidir. Tanıma göre -3 ile +3 arasında değer alabilmektedir.

Bp: Vajen arka üst duvarda bulunan en distal bölümdür ya da Ap noktasından posterior fornikse kadar olan kısmın en distal noktasıdır. Tanımlamaya göre prolapsus yokluğunda -3 olmaktadır.

Diğer tanımlanmış noktalar ve bu noktaların ölçümleri:

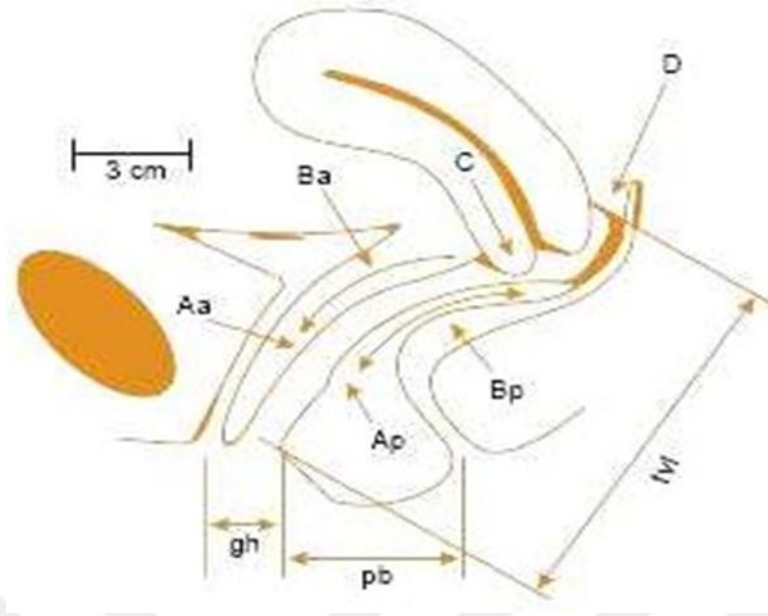
Gh: Eksternal üretral açıklığın ortasından himenin arka orta noktasına kadar olan mesafedir. Gh'nın belirlenmesinde genellikle himen referans nokta alınmakla birlikte, himen altındaki cilt bölgesinde bozukluk varsa himen yerine perineal cisim referans olarak kullanılır.

Pb: Genital hiatusun posteriorundan anal açıklığın ortasına kadar olan bölümdür.

Tvl: Tvl uzunluğu vajenin uzunluğunu belirlemek için kullanılır ve C ve D noktaları normal pozisyonlarına yaklaştırıldıkları durumda vajenin en derin kısmını ifade etmek için kullanılır. Tvl, gh ve pb ölçümleri cm olarak kaydedilmektedir.

Yukarıda tarif edilen Aa, Ba, Ap, Bp, C ve D referans noktası himene göre cm olarak ölçülmelidir. Himen referans noktası 0 kabul edilerek bu 6 nokta eğer himenin üzerinde ise eksi (-), himen seviyesinin altında ise artı (+) olarak kayıt edilmelidir (Şekil 8).

Gh, pb, tvl himene göre pozisyonlarını tanımlamak için eksi (-) veya artı (+) şeklinde belirtilmemelidir. Tanımlanan bu 6 nokta ve gh, pb ve tvl 3x3 şeklinde bir tabloya kaydedilerek değerlendirilmelidir.



Şekil 7. POP-Q evrelemesinde referans noktalar

1.7.3. Evreleme Sistemi

Pelvik Organ Prolapsusu evrelemek için klinik pratikte kullanılan basit bir değerlendirme sistemidir. Sınıflandırma yaparken prolabe olan yapılardan en distal kısmı oluşturan alt ürogenital sistem parçası göz önüne alınmaktadır (Şekil 8).

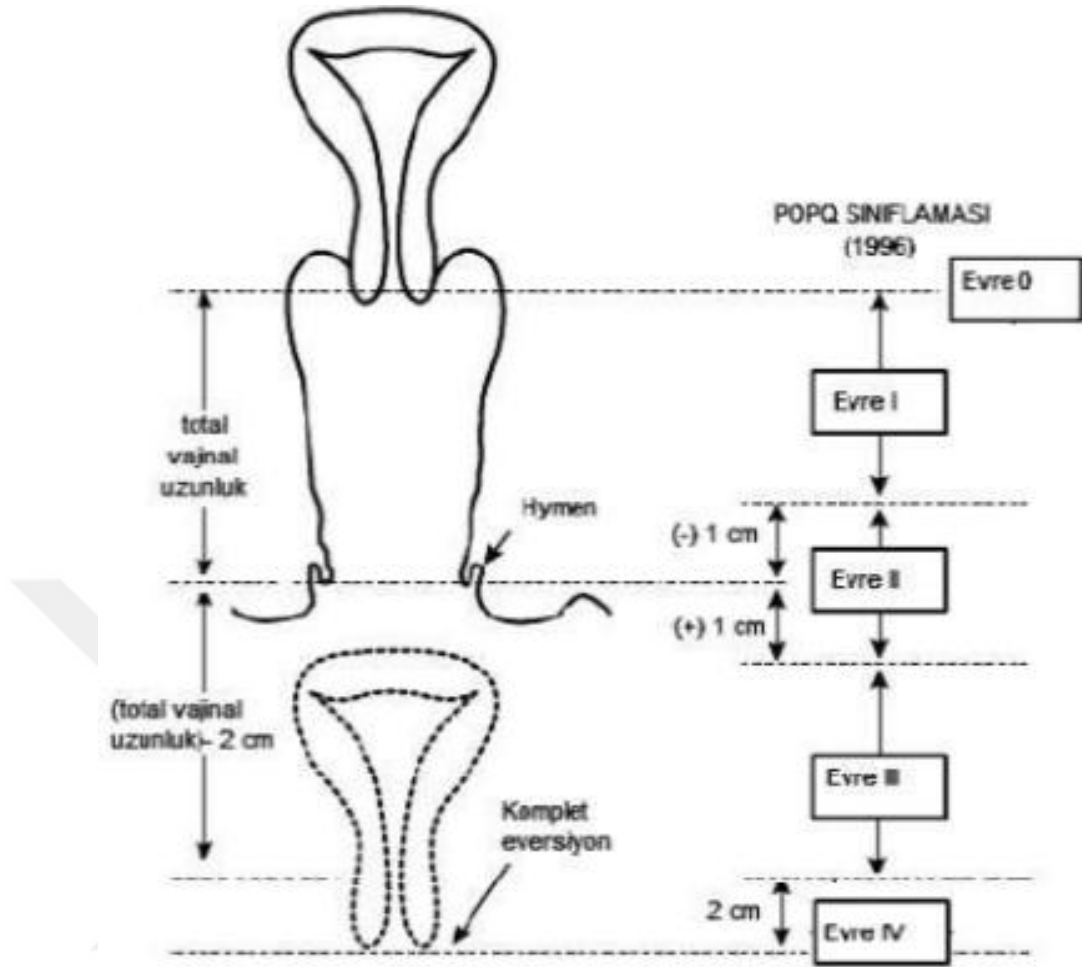
Evre 0: Prolapsus yok.

Evre 1: Prolabe olan en distal kısım himen halkasının 1 cm veya daha fazla yukarısında.

Evre 2: Prolabe olan en distal kısım himen halkasına 1 cm'e kadar yaklaşmıştır (vajenin içinde veya dışında).

Evre 3: Prolabe olan en distal kısım himen halkasının altında ve hymene 1 cm'den daha uzaktır.

Evre 4: Tam eversiyon olma durumudur. Total vajinal uzunluk 2 cm'den kısadır. Evre 4 hastalarda prolabe olan distal kısım en az tvl kadar olmalıdır. Bu durumda çoğu kez prolabe olan üst kısım serviks veya vajinal kubbedir (Şekil 8).



Şekil 8. Evreleme Sistemi

Klinik pratikte basit olması nedeniyle kullanılmış olmasına rağmen, Evreleme Sisteminin hasta tanımı ve takibi için POP-Q sistemi kadar duyarlı olmadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar POP-Q sisteminin daha kullanışlı ve küçük değişimlere karşı daha hassas olduğunu göstermiştir (225). POP-Q sisteminin kullanımı yıllar içerisinde artış göstermiştir. 1999 yılında POP-Q sistemi kullanım oranı %13’lerde iken, 2002 yılında bu oran %28’ler seviyesine çıkmıştır. Bununla birlikte klinik kullanımda hala tam olarak hak ettiği yeri kazanamamıştır (226, 227). POP-Q sisteminin en önemli dezavantajları öğrenilmesinin zor olması, değerlendirmenin uzun zaman alması ve ölçüm yapmanın getirdiği zorluklardır (225). Ayrıca POP-Q sistemi lateral veya santral defektler, üretral mobilite, paravajinal defektler, vajinal çap hakkında bilgi vermemektedir (227). POP-Q sisteminde bu tür defektlerin ayrıca tanımlanması ve belirtilmesi gerekmektedir (225).

1.8. Pelvik Organ Prolapsusunun Cinsel Fonksiyonlarla İlişkisi

Pelvik Organ Prolapsusunda görülen vajinal kuruluk, vajinada ele gelen kitle gibi semptomlar cinsel fonksiyon kayıplarına yol açmaktadır. POP'lu kadınların çoğu; gündelik yaşamlarını, cinsel işlevlerini ve egzersizlerini etkileyen bir dizi semptoma sahiptir. POP'un, beden imgesi ve cinsellik üzerinde yıkıcı etkileri olabilmektedir (228).

Cinsel işlev ise, partnerlerin her ikisinin de psikolojik ve bedensel sağlığını kapsayan karmaşık bir konudur. Genital hiyatusun aşağısına fıtıklaşan prolapsus, beden imgesinin ve özgüvenin bozulmasına yol açabilmektedir. Üriner veya anal inkontinans korkusu bu durumu daha da kötüleştirebilmektedir. Ayrıca, POP'lu kadınların bazıları enürezis veya cinsel birleşme sırasında inkontinans da yaşamaktadır (229).

Prolapsus, cinsel istekte azalma veya dispareni ile ilişkili görünmemesine rağmen, POP'un orgazm ya da cinsel doyum üzerindeki olası olumsuz etkilerine ilişkin farklı bulgular mevcuttur (230). Bazı kadınlar özellikle de cinsel ilişki esnasında üriner veya fekal inkontinans yaşayanlar, POP ile ilişkili olarak rahatsızlık yaşamaktan korktukları veya utandıkları için cinsel aktiviteden kaçındıklarını bildirmektedir (231). Bu amaçla yapılan iki çalışmada, pelvik organ prolapsusu onarımında hasta odaklı ve hasta seçimi hedefleri ele alınmıştır. Elkardy ve arkadaşlarının çalışmasında cinsel faaliyetin rahatlatılması veya iyileştirilmesi hedefi ön plana çıkarken, Hulfish ve arkadaşlarının çalışmasında ise bunlara ilaveten aktivite düzeyinde, sosyal ilişkilerde (cinsel aktivite dahil), benlik imajında ve fiziksel görünümde düzelme gibi hedefler eklenmiştir (232, 233).

Prolapsus, daha vajinal birleşme denemeden redükte edilmeyi gerektirecek kadar belirgin olabilmektedir. Genişlemiş bir genital hiatus, cinsel birleşme esnasında partnerlerin duyumunu azaltabilmektedir. Kadının partneri, ağrıya neden olma, rahatsızlık yaratma, prolapsusu kötüleştirme gibi korkular da duyabilmektedir.

İnsanda cinsel uyarana gösterilen fizyolojik tepkiyi, Masters ve Johnson, dört ayrı evreye ayırmıştır (234).

- 1) Uyarılma evresi
- 2) Plato evresi
- 3) Orgazm evresi

4) Çözölme evresi.

1) Uyarılma evresi: ilk evredir. Temel olarak erotik duygu ve düşüncelerin belirmesi, kadında yaygın olarak vazokonjesyon ve myotoni ile karakterizedir. Herhangi bir bedensel ya da psikolojik uyarı ile ortaya çıkabilir. Cinsel uyarının süre ve yoğunluğuna göre gösterilen tepkinin şiddeti hızlı ya da yavaş biçimde artar. Kişiye uygun düşen, yeterli süre ve yoğunlukta devam eden bir cinsel uyarı karşısında uyarılma evresi çok kısa sürebileceği gibi, kişiye fiziksel ya da psikolojik açıdan uygun düşmeyen cinsel uyarı durumunda ya da cinsel uyarı aralıklarla sürdürülmüşse uzayabilir ya da kaybolabilir.

2) Plato evresi: Aslında uyarılma evresinin bir parçası ve devamı niteliğinde olan bu evrede, etkili cinsel uyarının sürdürülmesi ve cinsel heyecanın artmasıyla birlikte, kadın ya da erkek plato sürecine girer. Bu evrede, haz duygusu ve cinsel gerilim giderek yükselir ve kişinin orgazma geçebileceği noktaya kadar sürer. Orgazm evresine giriş niteliğindedir.

3) Orgazm evresi: Evreler arasında süre açısından en kısa ancak duyumsanan cinsel haz açısından en yoğun evredir. Bu evre, erkekte ejakülasyon, kadında ise perine ve vajina etrafındaki kaslar ile vazokonjesyon sonucu büyüyen dokuların ritmik refleks kasılmaları ile karakterizedir. Öznel olarak pelvisde duyumsanır. Orgazm kadında klitoral bölgede ve vajinada; erkekte ise penis ve prostatta yoğunluk kazanır.

4) Çözölme evresi: Son evredir. Kadın ya da erkekte, orgazm ya da orgazmın gerçekleşmediği durumlarda platoyu takiben genital bölgelerde ve bedenin bütününde önceki aşamalarda oluşmuş olan fizyolojik değişikliklerin dakikalar içerisinde aynı sırayı takip ederek kaybolması ile karakterizedir. Bu evrenin süresi cinsiyete, orgazmın yaşanıp yaşanmadığına, ya da hangi yoğunlukta yaşandığına ve cinsel uyarının sürüp sürmemesine göre çok değişir. Kadınlar, çözölme evresinde cinsel uyarının yeniden başlamasıyla yeniden uyarılıp orgazm olabilme potansiyeline sahipken, erkekler süresi kişiye ve yaşa göre değişen bir refrakter döneme zorunlu olarak girerler. Refrakter dönemin sonuna kadar erkeklerin cinsel bir uyarana yeniden yanıt verip ereksiyon ya da orgazmları mümkün değildir. Bu nedenle, erkeklerin tek tip bir cinsel yanıt döngüsü olmasına karşın, kadınlarda bu çok değişken olabilmektedir.

Kaplan, cinsel yanıtın bifazik niteliğiyle ilgili olarak şöyle diyordu: "Bu formülasyona göre; cinsel yanıt, gerçekte tek ve bağımsız bir bütün oluşturmaktan çok,

birbirlerinden görece bağımsız iki ayrı bölümden oluşmaktadır. A) Erkeklerde ereksiyonu, kadında ise vajinal lubrikasyonu ve kabarmayı sağlayan genital vazokonjeksiyon yanıtı. B) Her iki cinsten de orgazmı sağlayan refleks klonik kas kontraksiyonları". Buna göre ilk bölüm uyarılma ve plato evrelerini içermekte ve parasempatik sistem tarafından innerve edilmekte, ikinci bölüm ise orgazm evresini içermekte ve sempatik sistem tarafından innerve edilmektedir. Cinsel yanıtın birbirinden görece bağımsız bu iki ayrı süreci, her iki cins için de, genital bölgede farklı anatomik bölgeleri etkilemekte, sinir sisteminin farklı bölgelerinden innerve edilmekte, travma, ilaç ve yaş gibi fiziksel etkenlere karşı farklı ölçülerde hassasiyet göstermekte ve farklı psikopatolojik mekanizmalarla birbirinden kesin hatlarla ayrılan farklı klinik sendromlara yol açmaktadır (235).

Uyarılmanın merkezi ve periferik olmak üzere iki ayrı komponenti vardır. Merkezi uyarılma, kişinin "tahrik olduğu duygusudur." Kolinergik sistem ve asetilkolinin uyarılmadan sorumlu olan nörotransmitter sistemi olduğu düşünülmektedir. Uyarılma mesajının beyinde başlayıp, medulla spinalisten aşağıya aktarıldığı, hem sempatik hem de parasempatik periferik otonom sinir liflerine, vasküler ve genital bölgeye aktarılmaktadır. Periferik uyarılma aşaması olan aşamada ise, erkeklerde ereksiyon, kadında ise lubrikasyon ve kabarma oluşmaktadır. Hem asetilkolinin hem de nitrik oksit (NO) bu süreçlerde kilit rol oynadığı artık bilinmektedir (236).

Özellikle son 20 yıl içerisinde gelişen teknoloji ve gerek merkezi sinir sistemi, gerekse endokrin sistem ile ilgili sayısız çalışmanın ardından bugün artık cinsel işlevin nöroendokrin temelleri ile ilgili daha fazla bilgiye sahibiz. Ancak halen bu alanda alınacak çok yol var. Cinselliğin kuşkusuz merkezi beyindir. Sanıldığı gibi aksine en önemli cinsel organ penis ya da vajina değil, beyindir. Merkezi sinir sisteminin çok sayıda bölgesi işin içinde olmakla birlikte, cinsel işlevlerden sorumlu beyin alanları esas olarak limbik sistem ve hipotalamustur. Özellikle anterior hipotalamik medyal preoptik çekirdeğin erkek, posterior hipotalamik ventromedyal çekirdeğin ise kadın cinsel davranışlarını yöneten merkezler olduğu düşünülmektedir.

Cinsel istek, esas olarak mezolimbik dopaminerjik yolağın aracılık ettiği dopaminerjik bir fenomendir (236). Cinsel istek, dürtü, fantezi ve motivasyonun oluşmasında dopamin bilinen en önemli nörotransmitterdir. Bu nedenle, aktif bir cinsel yaşam için iyi çalışan bir dopaminerjik sistem yaşamsaldır. Cinsel istekten sorumlu bir

hormon varsa bu da testosterondur. Yapılan alışmalar, testosteronun sanıldığının aksine, yalnızca erkekler için değil, aynı zamanda kadınlar için de çok önemli olduğunu ortaya koymuştur. Testosteronun, her iki cinsin de cinsel isteğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (237).

Uyarılmayı olumsuz yönde etkileyenlerin başında antikolinerjik ajanlar ve SSRI gibi NO sentetaz inhibitörü olan ilaçlar gelmektedir. İnen spinal noradrenerjik lifler ve genital bölgenin noradrenerjik sempatik innervasyonu orgazm ve ejakülasyonu kolaylaştırıcı bir etki oluştururken, inen serotonerjik lifler ve genel olarak serotonin orgazmı zorlaştırır ya da inhibe eder (236-238).

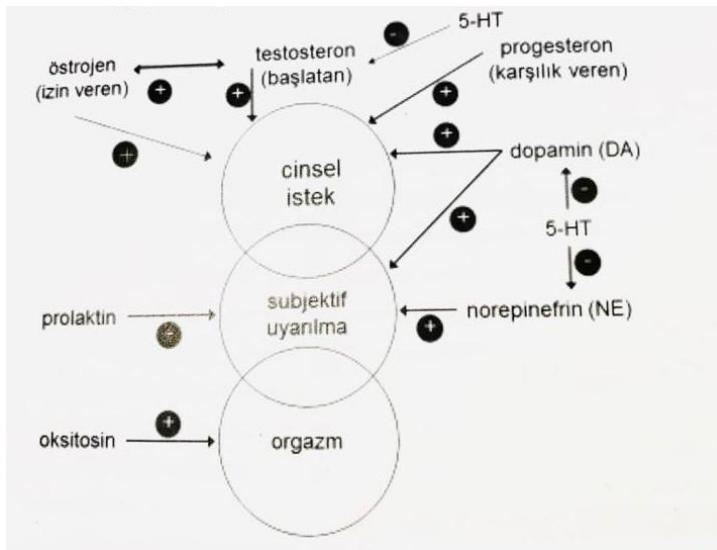
Çok sayıda hormon, nörotransmitter sistemi ve peptid cinsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Genel olarak hormonların cinsel işlevler üzerindeki etkisi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hormonların cinsel işlev üzerine etkisi

Hormonlar	Düzey ya da etkinlikteki değişiklik	Cinsel işleve etkisi
Dehidroepiandrosteron	↑	↑
Testosteron	↑	↑
Östrojen (Kadında)	↑	↑
Büyüme Hormonu	↑	↑
LHRH	↑	↑
Oksitosin	↑	↑
Östrojen (Erkeklerde)	↑	↓
Progesteron	↑	↓
Prolaktin	↑	↓
Tiroid Hormonları	↑ ↓	↓
Kortizol	↑	↓
Melatonin	↑	↓

Oksitosin de genel olarak bir dişi hormonu olarak biliniyorsa da, Murphy ve ark. dolaşım kanında, beyin omurilik sıvısında ve hipotalamustaki immünoreaktif ve bioaktif oksitosin düzeylerinin dişi ve erkeklerde birbirine çok yakın olduğunu belirlemişlerdir (239). Oksitosinin bir takım seksüel davranışların oluşmasında, uyarılma ve orgazmda rolünün olması son yılların ilgi çekici konularındandır (şekil 9). Farelerde yapılan deneylerde oksitosin ile uyarılan farelerin normal seksüel davranışlarını gösterecek şekilde hareketlendiğini, oksitosin reseptörü kapatılmış farelerin ise seksüel davranışlarda bulunmadığı gösterilmiştir (240). Sağlıklı kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel ilişki sırasında serum oksitosin düzeylerinin özellikle de orgazm sırasında arttığı

gösterilmiştir (241). Dişilerdeki OT'nin cinsel davranış ile ilişkisi daha çok sıçanlarda incelenmiş ve lordosis üzerinde yoğunlaşmıştır. Ayrıca dişi ve erkeklerde dolaşımdaki oksitosin düzeyinin cinsel uyarım ve orgazm esnasında arttığı da belirlenmiştir. Sıçanlarda oksitosinin enjeksiyon yoluyla verilmesinin lordosis davranışına neden olduğu, ancak kemirgenlerde gerek intraserebroventriküler ve gerekse intraperitoneal yolla verilmesinin davranışsal bir değişiklik oluşturmadığı söylenmektedir. Öte yandan erkek cinsel davranışlarında olduğu gibi dişide de intraserebroventriküler ve intraperitoneal uygulanan aşırı dozda oksitosin cinsel etkinlikte azalmaya neden olur.



Şekil 9. Cinsel işlevde hormonların üst merkezlerdeki etkileşimi

POP'un tedavisi seksüel fonksiyonlardan çok normal anatominin sağlanması üzerine odaklanmıştır. Bu semptomlarla ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğu retrospektif olup, disparoni ve seksüel memnuniyet çerçevesinde değerlendirilmektedir. Disparoni multifaktöriyel semptom olup vajinal kuruluk, atrofi, düşük östrojen seviyeleri nedeniyle ileri yaşlardaki kadınlarda görülmektedir Yaşlı kadınlarda %10 ile 40 oranları arasında seksüel disfonksiyon, %25 oranında da disparoni bildirilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında POP'u olan kadınlarda seksüel aktivite sıklığı değişiklik göstermemiştir. POP'u olan hastalarda cinsel ilişki esnasında oluşabilen idrar kaçırma, utanma duygusu, disparoni ve vajinal kuruluk cinsel memnuniyeti azaltmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırma Popülasyonu

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 2019 ile 2020 tarihleri arasında başvuran ve benign jinekolojik nedenlerle histerektomi yapılan 27 POP ve 29 kontrol grubu olmak üzere toplam 56 olgu çalışmaya dahil edildi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17.09.2019 tarih ve 13/19 sıra numaralı onayından sonra, tüm olguların biyopsi örneklerinin alınması için konu ile ilgili özel olarak hazırlanmış bilgilendirilmiş onam formu (Ek-1) çalışma popülasyonuna okutularak imzaları alındı.

Hastaların tamamından çalışma ve kontrol grubunda doku örneklerini standardize etmek amacıyla vajinal veya abdominal histerektomi operasyonu sırasında POP-Q klasifikasyonuna göre D noktasına uyan noktadan tüm vajinal katları kapsayacak şekilde yaklaşık 1 cm büyüklüğünde örnekler alındı.

2.2. Biyokimsal Parametrelerin Değerlendirilmesi

2.2.1. İmmünohistokimya

Tanıları doğrulandıktan sonra olgulara ait alınan biopsi örneklerine %10'luk tamponlu formaldehitte fikse edilmiş parafin bloklardan immünohistokimyasal olarak oksitosin ve asetilkolin boyamak için 4 µm kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Bu lamlara Ventana BenchMark Ultra model otomatik immünohistokimya cihazında Ventana marka Ultraview Universal DAB Detection Kit ile Ultra DAB kromojen protokolü ile asetilkolin ve oksitosin antikorları uygulandı (Tablo 3).

Tablo 3. Kullanılan antikorların özellikleri

Antikor adı	Antikor türü	Marka	Dilüsyon oranı	Pozitif kontrol
Asetilkolin	Rabbit poliklonal	Bioss	1:200	Kolon karsinomu
Oksitosin	Rabbit poliklonal	Fine test	1:150	Meme karsinomu

Elde edilen preparatlar Leica DM500 ışık mikroskobu ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı ile fotoğraflandırıldı. Asetilkolin ve oksitosin için sitoplazmik ve

membranöz boyanma paternleri pozitif olarak değerlendirildi. Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, <%25 hücrede +1: az, %25-50 hücrede +2:, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (histoskor= yaygınlık x şiddet).

2.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlenmiş olup, istatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-Way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı. $p<0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İmmünohistokimyasal değerlendirmenin istatistiksel analizi Fisher's exact testi ile yapıldı. $p<0,05$ 'ten küçük değerleri anlamlı kabul edildi.

2.4. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği

Cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi için Female Sexual Function Index (FSFI) ölçeği operasyondan önce hastalara doldurtularak sonuçlar kayıt edildi. Likert tipi, 19 maddeden oluşan ölçeğin istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum ve ağrı olmak üzere 6 alt boyutu vardır. Ölçek kadınların son bir ay içindeki cinsel fonksiyonlarını 6 alt grup puanı ve FSFI puanı hesaplanarak yansıtmaktadır. Alt grup ve FSFI puan hesaplaması ölçeği geliştiren araştırmacılar tarafından oluşturulmuş olup, bir skorlama indeksine göre yapılmaktadır. Alt grup puanları, alt grupta yer alan madde puanlarının toplanıp, alınan puan tabloda yer alan ilgili alt grup katsayı ile çarpılarak hesaplanır. FSFI puanı ise alt grup puanlarının toplanması ile elde edilir (Tablo 4).

Tablo 4. Cinsel İşlev İndeksi puanlama tablosu

Alt gruplar	Sorular	Puan aralığı	Katsayı
İstek	1, 2	1-5	0,6
Uyarılma	3, 4, 5, 6	1-5	0,3
Lubrikasyon	7, 8, 9, 10	0-5	0,3
Orgazm	11, 12, 13	0-5	0,4
Doyum	14, 15, 16	0-5	0,4
Ağrı	17, 18, 19	0-5	0,4
FSFI			

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket 16,0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum kullanılmıştır. Gruplar arası farkı göstermek için MannWhitney U ve Kruskal Wallis, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi göstermek için Spearman Korelasyonu ve ilk görüşme, birinci ve üçüncü ayda cinsel fonksiyon değişiklikleri için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

3.1. Demografik Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan 27 ve kontrol grubunu oluşturan 29 olgunun demografik özellikleri Tablo 5’de verilmiştir. Çalışma grubuna dahil olan olguların median yaşı $53,45 \pm 10,5$ (39 ile 72 arası) iken, kontrol grubundaki olguların median yaşı $50,23 \pm 10,85$ (40 ile 78 arası) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Çalışma grubundaki hastaların median paritesi $6 \pm 3,01$ (2-13), kontrol grubunun ise $3 \pm 0,99$ (1-5) olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Çalışma grubundaki olguların BMI ortalaması $26,5 \pm 3,81$ iken, kontrol grubunda $26,6 \pm 2,9$ idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 5. Tüm hastaların demografik özellikleri

	POP (ort. $\pm$ ss) (n=27)	KONTROL (ort. $\pm$ ss) (n=29)	P DEĞERİ
YAŞ (YIL, MEDİAN)	$53,45 \pm 10,5$	$50,25 \pm 10,8$	$p > 0,05$
PARİTE, MEDİAN	$6 \pm 3,01$	$3 \pm 0,99$	$P < 0,01$
KİLO	$72 \pm 7,45$	$64 \pm 7,14$	$P < 0,01$
BOY	$1,62 \pm 0,028$	$1,60 \pm 0,02$	$P > 0,05$
BMI	$26,5 \pm 3,81$	$26,6 \pm 2,9$	$p > 0,05$
MENOPOZAL SÜRE	$5,45 \pm 8,18$	$3,63 \pm 6,76$	$P < 0,01$
HRT KULLANIMI	0	0	0
SEZARYEN	2/27 (%7,4)	10/29 (34,48)	$P < 0,01$

Çalışma grubundaki olguların kilo ortalaması $72 \pm 7,45$ iken, kontrol grubunda $64 \pm 7,14$ idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,01$).

Çalışma grubundaki olguların boy ortalaması $1,62 \pm 0,028$ iken, kontrol grubunda $1,60 \pm 0,02$ idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Çalışma olgularında doğum şekline baktığımızda olguların tamamında normal vajinal yolla doğum öyküsü vardı ve ayrıca olguların 2’si (%7,84) doğumlarının en az birisini sezaryan ile gerçekleştirmişti. Kontrol grubunda ise 29 olgunun 12’sinde vajinal yolla doğum öyküsü mevcuttu ve ayrıca olguların 10’u (%34,48) doğumlarının en az

birisini sezaryan ile gerçekleştirmişti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,01$).

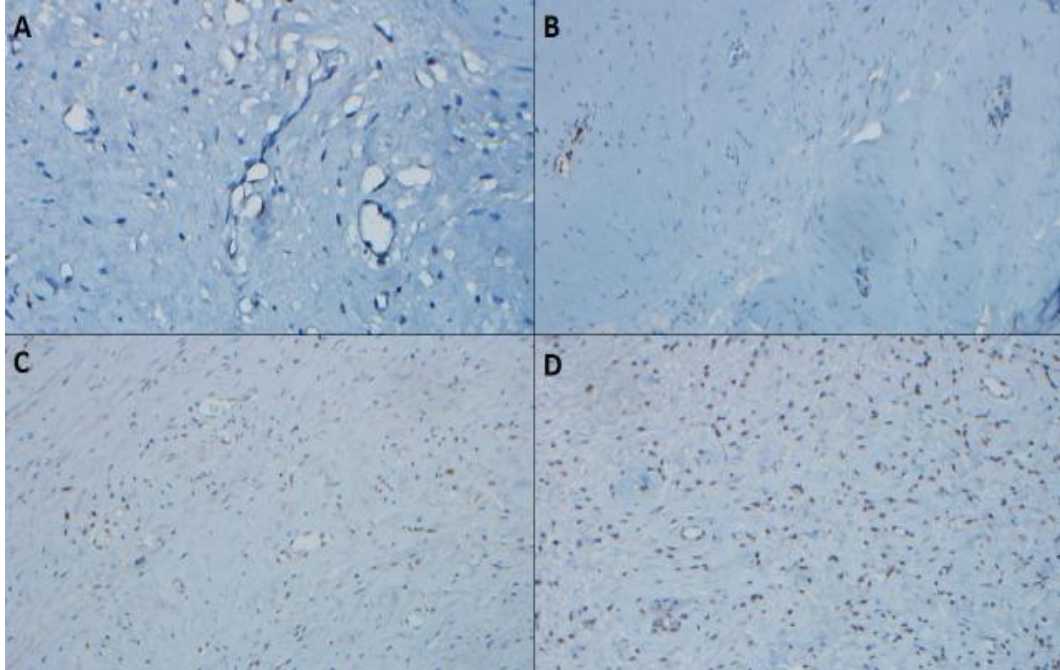
Çalışma grubundaki olgularda menopozal süre ortalama $5,45\pm 8,18$ (min 0 yıl – max 25 yıl) idi. Kontrol grubundaki olgularda ise menopozal süre ortalama $3,63\pm 6,76$ (min 0 yıl – max 25 yıl) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,01$).

İki grup arasında menopozda olan hasta sayısı ve süre bakımından anlamlı bir fark mevcutken, HRT kullanım öyküsü bakımından ise bir fark tespit edilmedi.

3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

İmmünohistokimyasal boyama sırasında incelenen tüm hastalarda, vajen dokusu hem asetilkolin, hem oksitosin için çeşitli derecelerde (0/+/+2/+3) boyanmıştır (Şekil 10, 11).

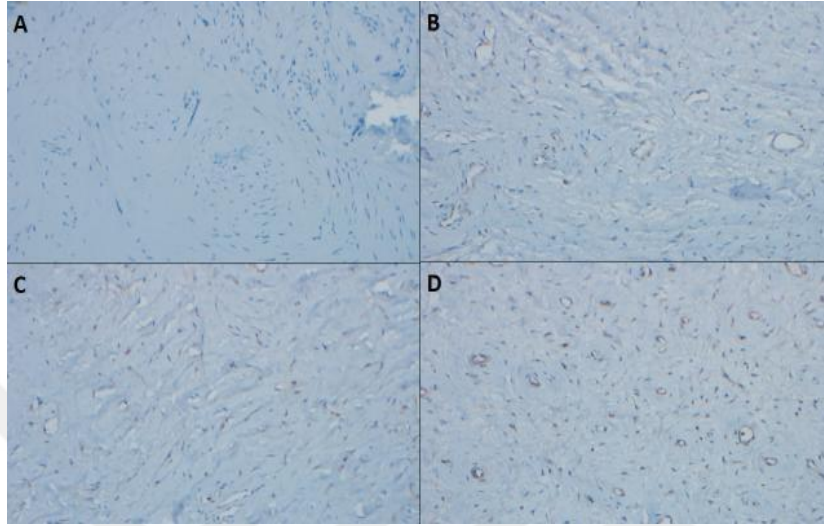
Asetilkolin ve reseptörü, endotelial hücrelerde, düz kas kompartmanlarında ve vasa vasorumda, hem vajende hem arterlerinde hem de venlerinde, retikulumunun düz kas demetlerinde ve sinirlerde boyanmıştır (Şekil 10).



Şekil 10. Asetilkolin immünreaktivitesi (immünperoksidaz x 200)

A: negatif immün reaktivite, B: +1 immünreaktivite C: +2 immünreaktivite D: +3 immünreaktivite

Oksitosin ve reseptörü, endotelial hücrelerde, düz kas kompartmanlarında ve vasa vasorumda, hem vajende hem arterlerinde hem de venlerinde, retikulumunun düz kas demetlerinde ve sinirlerde boyanmıştır (Şekil 11).



Şekil 11: Oksitosinin immünreaktivitesi (immünperoksidaz x 200)

A: negatif immün reaktivite, B: +1 immünreaktivite C: +2 immünreaktivite D: +3 immünreaktivite

Tablo 6. Hastaların immünohistokimyasal bulgularının karşılaştırılması

	POP (++/+++)	POP (-/ +)	KONTROL (++/+++)	KONTROL (-/ +)	P değeri	P değeri
Asetilkolin	6/7	1/10	9/2	3/18	0,467	0,714
Oksitosin	5/8	2/9	11/7	6/8	0,524	0,500

İki grup, asetilkolin ve oksitosinin boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında, çalışma grubu hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,001$) (Tablo 6).

Vajen dokusu ach boyanmayan ve ach 3 pozitif boyanan kadınlar arasında kadın cinsel istek alt boyut puan ortalaması incelendiğinde; cinsel istek alt boyut puan ortalamasının, ach boyanmayan kadınlarda 2,7, asetilkolin 3 pozitif kadınlarda ise 5,17 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 6).

Uyarılma alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu ach boyanmayan kadınlarda 0,6 ; ach 3 pozitif boyanan kadınlarda ise 2,25 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 7).

Lubrikasyon alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu ach boyanmayan kadınlarda 0,33 iken, ach 3 pozitif boyanan kadınlarda ise 2,13 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 7).

Orgazm alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu ach boyanmayan kadınlarda 0,35, ach 3 pozitif olan kadınlarda ise 2,1 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 7).

Doyum alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu ach boyanmayan kadınlarda 0,3 iken, ach 3 pozitif boyanan kadınlarda 1,05 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 7).

Ağrı alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu ach boyanmayan kadınlarda 0,45 iken, ach 3 pozitif boyanan kadınlarda ise 2,25 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Vajen dokusu asetilkolin boyanmayan ve 3+ boyanan hastaların FSFI puanlarının karşılaştırılması

Astilkolin	0	+3	P Değeri
İstek	2,7±1,87	5,17±1,06	P<0,01
Uyarılma	0,6±1,69	2,25±2,43	P<0,01
Lubrikasyon	0,33±0,95	2,13±2,38	P<0,01
Orgazm	0,35±0,98	2,1±2,37	P<0,01
Doyum	0,3±0,84	1,05±1,49	P<0,01
Ağrı	0,45±1,27	2,25±2,43	P<0,01
FSFI	4,73	14,93	

Vajen dokusu oksitosin boyanmayan ve oksitosin 3 pozitif boyanan kadınlar arasında kadın cinsel istek alt boyut puan ortalaması incelendiğinde; cinsel istek alt boyut puan ortalamasının, oksitosin boyanmayan kadınlarda 2,89 asetilkolin 3 pozitif kadınlarda ise 4,68 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 8).

Uyarılma alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu oksitosin boyanmayan kadınlarda 1,85 ; oksitosin 3 pozitif boyanan kadınlarda ise 3,52 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 8).

Lubrikasyon alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu oksitosin boyanmayan kadınlarda 0,92 iken, oksitosin 3 pozitif boyanan kadınlarda ise 2,3 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo 8).

Orgazm alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu oksitosin boyanmayan kadınlarda 0,94, oksitosin 3 pozitif olan kadınlarda ise 2,32 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 8).

Doyum alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu oksitosin boyanmayan kadınlarda 0,76 iken, oksitosin 3 pozitif boyanan kadınlarda 1,8 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 8).

Ağrı alt boyut puan ortalamasının vajen dokusu oksitosin boyanmayan kadınlarda 1,09 iken, oksitosin 3 pozitif boyanan kadınlarda ise 2,47 olduğu ve her iki doğum şeklinde de puan ortalamalarının kesme noktasının altında olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Vajen dokusu oksitosin boyanmayan ve 3+ boyanan hastaların FSFI puanlarının karşılaştırılması

Oksitosin	0	+3	P Değeri
İstek	2,89±2,09	4,68±1,44	P<0,01
Uyarılma	1,85±2,64	3,52±2,49	P<0,01
Lubrikasyon	0,92±1,67	2,3±2,23	P<0,01
Orgazm	0,94±1,69	2,32±2,24	P<0,01
Doyum	0,76±1,34	1,8±1,69	P<0,01
Ağrı	1,09±1,89	2,47±2,29	P<0,01
FSFI	8,45	17,09	

Çalışmamızda POP olan ve olmayan hastalarda FSFI testinin alt boyut puan ortalamalarına bakıldığında uyarılma ve ağrı dışındakilerde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0, 01$) (Tablo 9).

Tablo 9. POP olan ve olmayan hastaların FSFI puanlarının karşılaştırılması

	POP		KONTROL		P DEĞERİ
	ORT	SS	ORT	SS	
İstek	5,32	1,014	2,58	1,473	P<0,01
Uyarılma	2,60	2,73	2,92	2,54	P>0,05
Lubrikasyon	1,2	1,837	1,79	1,947	P<001
Orgazm	1,31	1,96	1,86	2,01	P<0,01
Doyum	0,95	1,41	1,65	1,55	P<0,01
Ağrı	1,5	2,14	2,25	2,15	p>0,0,05
FSFI	12,88		13,88		

4. TARTIŞMA

Pelvik organ prolapsusu, pelvik taban disfonksiyonuna bağlı multifaktöriyel olarak gelişen pelvik organların ürogenital hiatustan dışarı herniasyonudur. Fasya ve kas defektine sekonder olarak gelişen; üriner, barsak ve seksüel fonksiyon bozukluğuna yol açabilen oldukça sık rastlanan bir durumdur. Yaşam süresi uzadıkça pelvik taban bozuklukları ön plana çıkmakta, giderek artan tıbbi ve sosyal bir sorun haline gelmektedir.

POP genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan multifaktöriyel bir problem olmakla birlikte vajinal doğum, ilerleyen yaş, vücut kitle indeksi en önemli risk faktörleridir. Vajinal doğum, forceps ile doğum, ilk doğumun erken yaşta olması, doğumun 2. evresinin uzun sürmesi, 4500 gramın üzerinde doğum ağırlığı, kemik pelvisin biçimi, aile hikayesi, ırk, etnik orjin, ağır kaldırmayı gerektiren meslekler, histerektomi, kronik ıkınma, normal yaşlanma, konnektif doku veya konnektif doku tamir anormallikleri, östrojen yetersizliği pelvik organ prolapsusunun potansiyel risk faktörleri arasındadır (242-245).

Vajina; fibromusküler tüp şeklinde bir boşluktur. Ayakta duran bir kadında vajenin alt 1/3'ü vertikal iken, üst 2/3'ü horizontale yakın planda durmaktadır (246). Normal pelvik destek, pelvik taban kasları ve konnektif doku bağlantıları ile sağlanır. Temelde pelvik kaslar pelvik organlar için primer destektir; istirahatte devamlı ve sabit bir tonusta, sağlam ama elastik bir taban sağlar. Endopelvik fasya, kollajen, elastin, adipöz doku, damar-sinir ağı ve az miktarda düz kas içerir (247).

Fizyopatolojisi henüz net olarak açıklanamayan pelvik organ prolapsusunun oluşum mekanizması histokimyasal ve histomorfolojik yöntemlerle daha detaylı olarak incelenmelidir. Genitoüriner desteği sağlayan en önemli yapılardan biri olan konnektif doku, büyük oranda kollajen, elastik fibriller ile viskoelastik matriksi oluşturan proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşmaktadır (248).

Son yıllarda, pelvik taban hastalıkları ile düz kaslar arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Bazı araştırmacılar bu hastalıklarda pelvik destek yapılarındaki düz kasların çekirdek boyutlarında bir azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır. Vajen duvarında diğer bir doku elemanı olan düz kas lifleri de levator ani kompleksine tutunarak destek sağlamaktadır (249). Prolapsusu olan kadınların vajen ön

duvarı biyopsilerinde düz kas proteinlerinin ekspresyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir (250, 251).

Uterus desteğinden sorumlu konnektif dokuya ait çalışmalar da literatürde çok azdır. Bununla birlikte operasyon esnasında bu ligamentöz ve fasyal yapılar prolapsusu olan ve olmayan kadınlar arasında farklılık göstermektedir. Sistoseli olan vakalarda vajinal elastik dokuda azalma ve fragmantasyon (ayrılma) saptanmıştır (252).

Makinen ve ark. çalışmalarında vajinal fasyadan alınan örnekleri histopatolojik olarak incelemiş ve sonuçta 10 prolapsuslu hastadan 7'sinde, 10 prolapsusu olmayan hastadan 2'sinde normal histolojik yapının kaybolduğunu bulmuşlardır (253).

Boreham ve ark. pelvik organ prolapsusu olan ve olmayan kadınlarda vajen ön duvarının düz kas içeriğini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmalarında, 12 kontrol ile pelvik organ prolapsusu nedeniyle 28 tane abdominal histerektomi uygulanan hastaların vajen ön duvarından aldıkları biyopsileri düz kas aktini (SMA) ile immünohistokimyasal olarak boyayıp karşılaştırmışlardır. Prolapsuslu kadınların vajen düz kaslarındaki nonvasküler alanların kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını bulmuşlardır (254). Bu vajen ön duvar düz kas içeriğindeki azalma yaşla, ırkla ve prolapsus evresiyle ilişkili bulunmamıştır. Prolapsuslu kadınlarda, östrojen replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlara göre vajen düz kas içeriğini azalmış olarak görmüşlerdir. Premenopozal dönemdeki prolapsus olan kadınlarda da muskularis tabakasında düz kas alanlarının önemli ölçüde azalmış olduğunu bulmuşlardır. Öncelikle prolapsusu olan kadınlarda, vajen düz kasında düz kas spesifik proteinlerin salınımının değişmiş olduğunu farketmişlerdir. Bu bulgular POP'un fizyopatolojisi ile ilgili olarak, prolapsuslu vajinal duvarda düz kas hücrelerinin normal olarak kasılma yapmadığını göstermektedir. Bu araştırmanın en büyük bulgusu, vajen ön duvar ile karşılaştırıldığında prolapsuslu hastaların vajinal duvar ön kompartmandaki yapısının önemli ölçüde değişmesi olmuştur (255).

Boreham ve ark. (256)'nın prolapsuslu vajinal ön duvarda gözlemiş oldukları ikinci önemli histolojik özellik, muskularis tabakasında bazı alanlarda düz kas miktarının azalması ve düz kas liflerinin organizasyonunun bozulmuş olarak görülmesi idi. Tüm dokuyla karşılaştırıldığında aktin ile boyanan alanların önemli ölçüde azaldığını görmüşlerdir. Pelvik organ prolapsusunda vajinal duvardaki bu değişiklikleri etkileyen hücresel değişim süreci şu anda bilinmemektedir. Düz kas apoptozisi (hipoksi,

innervasyon kaybı ya da travma sonucu) sonrasında çevredeki fibroblastların proliferasyonu ve göçü olmaktadır. Normal doku tamir mekanizmasından sorumlu olan bu fibroblastlar, anormal kollajen sentezine neden olarak vajen duvarının fibroelastisitesinin değişmesine neden olabilmektedir. Prolabe olan dokuların mekanik bası etkisi sonucunda düz kas hücre miktarı mı azalmaktadır, yoksa düz kas miktarının azalmasının sonucunda mı prolapsus geliştiği tam olarak bilinmemektedir.

POP'lu kadınların vajen duvarı düz kas miktarındaki azalmanın nedeni olarak, vajinal doğum sırasında vajinal dokunun innervasyon kaybına bağlı ya da doğum esnasında oluşan mekanik gücün vajinal doku üzerinde bası etkisi sonucunda bu azalmanın olabileceğini belirtmişlerdir (254). Prolabe vajinal dokunun muskularis tabakasındaki düz kas azalması, vajen tonus ve kontraktilite kaybına, ayrıca ön kompartman prolapsusu için yapılan cerrahi işlemlerin başarısızlığına da neden olabileceğini belirtmişlerdir (254).

Öncelikle, ilerlemiş pelvik organ prolapsuslu kadınlarda lamina propriadaki genişlemiş venüller daha sık görülmüştür. Bu anormal vajinal damarlanma durumu, vajinal rekonstrüktif cerrahi ve kolpoklezis esnasında vajen duvarının ayrılmasında gözlenen hareketli aktif dokunun kaybı ile birlikte de görülmektedir.

Prolapsuslu dokuda lamina propriadaki vasküler değişiklikler yer çekimi ve artan venöz stazın sonucunda da gözlenebilmektedir. Ek olarak prolapsuslu organlarda zayıf kas kontraksiyonu venöz akımın mekanik olarak yavaşlamasına ve venöz staza katkıda bulunabilmektedir.

Vasküler demetlerin arterleri adrenerjiktir ve adventisyadaki düz kas kolinerjiktir. Oksitosin, düz kas hücrelerinin adventisyal tabakalarının kasılmalarına yol açarak arterlerin yavaşça açılmasına neden olur ve bu durumun da pelvik organ prolapsusunda rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden biz de çalışmamızda vajen dokusundaki oksitosin reseptör düzeylerine bakmayı hedefledik.

Oksitosin reseptör düzeyine bakmak amacıyla Schott ve ark. (257)'nin yaptıkları çalışmada oksitosinin düz kasta kasılmalara yol açarak arterlerin yavaş açılmasına sebep olduğunu göstermişler ve oksitosinin POP ile ilişkisini araştırmışlardır. POP olan ve olmayan kadınlar arasında oksitosin reseptörü açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda POP'lu hastaların anterior vajen duvarında düz kas çekirdek

miktarında azalma olduğu gözlenmiştir. Oksitosinin de düz kaslardaki önemli rolü bilinmektedir.

Bu amaçla oksitosin reseptörünün düzeyine baktığımız çalışmamızda POP ve kontrol grubunda oksitosin immünreaktivitesi açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bu açıdan iki çalışma birbiriyle uyumludur. Her iki çalışmanın bu şekilde sonuçlanması küçük örneklem grubu kullanılmasına ve dokuların yalnızca immünohistokimyasal yöntemle araştırılmasıyla ilişkilendirilebilir.

Pelvik taban yetmezliği fizyopatolojisinde nörolojik komponent de önemli bir yer tutar. Primer obstetrik hasar, pelvik taban kaslarını innerve eden sinirlere özellikle de pudental sinire olmaktadır. Pudental sinirin hasar görmesi m. levator aninin özellikle medial bölümünün ve perinenin çizgili kaslarının atrofisine neden olmaktadır. Bu hasar vajinal destekte yetersizlik ve stres anında kontinansa neden olan fast-twitch refleksi pelvik kas kontraksiyonlarının zayıflamasına yol açmaktadır.

Tüm bu innervasyonlarda asetilkolinin rolü bulunmaktadır, somatik sinir sisteminde nikotinik, sempatik sinir sisteminde nikotinik, parasempatik sinir sisteminde ise nikotinik ve muskarinik asetilkolin reseptörü görev almaktadır ve çalışmamızda prolapsusta bu reseptörün rolünü araştırmayı hedefledik (258).

Pudental sinirlerde oluşan bozukluklar pelvik taban kasları ve eksternal anal sfinkterin denervasyonu (sinirsel ileti kaybı) yoluyla pelvik taban relaksasyonuna, bu da prolapsusa neden olmaktadır. Bu konudaki en genel kanı, pelvik taban zayıflığına yol açan en önemli faktörün sinir hasarı olabileceği öngörüsüdür. Sinir liflerinin immünohistokimyasal bir göstergesi olan Protein Gene Product 9,5 pozitifliği, vajinal mukoza sinir uçları ve aksonlarda tanımlanmıştır (66, 67).

Stres inkontinansı mevcut hastalarda, vajen ön duvarında innervasyon kaybı olduğu gösterilmiştir. Genital prolapsusu olan hastalarda vajinal duvar sinir lifi profili azalmış olarak bulunmuştur (67). Pelvis ve pelvik taban vejetatif sinir sisteminin sempatik ve parasempatik yanı sıra somatik (motor ve duyu) sinir sistemi tarafından innerve edilir. Anatomik olarak spinal kordun torakolumbar ve sakral segmentlerinden ikili olarak çıkan spinal sinirler bu innervasyonu sağlar (259).

Zhu ve ark. stres inkontinans etiyolojisi ile vajen ön duvar epitelinin innervasyon ilişkisini göstermek istedikleri çalışmalarında 23 POP'lu, 15 SUI'lı hastayı ve 15 jinekolojik problemi olmayan hastayı ise kontrol grubu oluşturarak, bu hastaların vajen

ön duvarından aldıkları biyopsileri HE ve PGP 9,5 ile boyayarak gruplar arasında karşılaştırmışlardır. Zhu ve ark. histokimyasal çalışmalarında, POP ve SUI’lu kadınlarda pelvik taban kas biyopsilerinde kas lifi hasarı varlığını göstermişler ve sinir hasarının pelvik taban kas zayıflığına neden olduğunu düşünmüşlerdir. Vajen ön duvarı epitel innervasyonun üriner kontinanstaki çok önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir (66).

Zhu ve ark. çalışmalarında, POP, SUI ve kontrol grupları arasında sinir profili ve doğum arasında ilişki bulamamışlardır. Bunu da gruplardaki hasta sayılarının az olmasına bağlamışlardır. Bu durum doğumun SUI ve POP gelişmesinde etiyolojide rol oynamayacağı anlamına gelmediğini de belirtmişlerdir. Vajen ön duvar epitelinin arka duvardan daha yoğun olarak innerve olduğunu saptamışlar ve SUI ile POP’lu hastalarda kontrol grubuna göre daha az sayıda sinir lifi olduğunu tespit etmişlerdir. Pelvik taban destek defektinde vajen ön epitelde parasempatik innervasyonda da azalma olduğunu göstermişlerdir. SUI grubundaki bazı hastalarda POP da mevcut olduğu için, sadece SUI’si bulunan hastalardaki innervasyon değişiklikleri tam olarak anlaşılamamıştır (66).

Yapılan çalışmalar POP olan hastalarda kasları innerve eden sinirlerde hasar olduğunu göstermiştir. POP olan hastalarda vajende asetilkolin ve reseptörünün yoğunluğuna bakılması açısından henüz bir çalışma yapılmamıştır. Asetilkolinin innervasyondaki rolü düşünülerek yaptığımız çalışmamızda da POP ve kontrol grubunda asetilkolin immünreaktivitesi açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Pelvik organ prolapsusu kadınların cinsel hayatını da olumsuz yönde etkilemektedir. Çok sayıda hormon, nörotransmitter sistemi ve peptid cinsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (237). Oksitosin ve asetilkolin miktarının artması, cinsel işlevi artırmaktadır. Kaplan, cinsel yanıtın bifazik niteliğiyle ilgili olarak: “Formülasyona göre; cinsel yanıt, gerçekte tek ve bağımsız bir bütün oluşturmaktan çok, birbirlerinden görece bağımsız iki ayrı bölümden oluşmaktadır (235). A) Erkeklerde ereksiyonu, kadında ise vajinal lubrikasyonu ve kabarmayı sağlayan genital vazokonjesyon yanıtı. B) Her iki cinsten de orgazmı sağlayan refleks klonik kas kontraksiyonları” olarak açıklar. Buna göre ilk bölüm uyarılma ve plato evrelerini içermekte ve parasempatik sistem tarafından innerve edilmekte, ikinci bölüm ise orgazm evresini içermekte ve sempatik sistem tarafından innerve edilmektedir. Cinsel yanıtın birbirinden görece bağımsız bu iki ayrı süreci, her iki cins için de, genital

bölgede farklı anatomik bölgeleri etkilemekte, sinir sisteminin farklı bölgelerinden innerve edilmekte, travma, ilaç ve yaş gibi fiziksel etkenlere karşı farklı ölçülerde hassasiyet göstermekte ve farklı psikopatolojik mekanizmalarla birbirinden kesin hatlarla ayrılan farklı klinik sendromlara yol açmaktadır.

Bizim çalışmamızda da POP olan ve olmayan hastalarda FSFI testinin alt gruplarına bakıldığında uyarılma ve ağrı dışındaki parametrelerde anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. POP'un cinsel hayatı olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

Uyarılmanın merkezi ve periferik olmak üzere iki ayrı komponenti vardır. Merkezi uyarılma, kişinin "tahrik olduğu duygusudur". Kolinerjik sistem ve asetilkolinin uyarılmadan sorumlu olan nörotransmitter sistemi olduğu düşünülmektedir. Uyarılma mesajı beyinde başlayıp, medulla spinalisten, hem sempatik hem de parasempatik periferik otonom sinir liflerine, vasküler ve genital bölgeye aktarılmaktadır. Periferik uyarılma aşaması olan aşamada ise, erkekte ereksiyon, kadında ise lubrikasyon ve kabarma oluşmaktadır. Hem asetilkolinin hem de nitrik oksitin bu süreçlerde kilit rol oynadığı artık bilinmektedir (236).

Oksitosin cinsel işlevler üzerinde de etkilidir. Oksitosinin uterus düz kaslarının kasılmasını kolaylaştırdığı ilk olarak 1985'de bulunmuştur (239). Sonradan erkek ve dişi rodentlerde seksüel davranışta anahtar bir rol oynadığı keşfedilmiştir. Erkek rodentlerde oksitosin erektile fonksiyon, ejakülasyon ve çiftleşme aktivitelerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Dişi ratlarda çiftleşme davranışında özellikle östrojen ile oksitosin arasındaki etkileşimler rol oynar (260). Plazma oksitosin seviyesinin artışı seksüel uyarılma ve orgazm seviyelerini önemli derecede yükseltir (241, 261). İntranazal oksitosin inhalasyonu 1 saat içinde oksitosin ve norepinefrin seviyelerini artırır ve mastürbasyon boyunca kişinin seksüel uyarılma algısını artırır.

Saloni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi'ndeki ölçütlerden lubrikasyon ve uyarılma ile plazma oksitosin seviyeleri arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Plazma oksitosin seviyeleri kadınlarda seksüel uyarılma ve orgazm süresince artış göstermiştir (262).

Lee ve ark.'nın (263) farelerde yaptığı deneyde oksitosin ile uyarılan farelerin normal seksüel davranışlarını gösterecek şekilde hareketlendiğini, oksitosin reseptörü kapatılmış farelerin ise seksüel davranışlarda bulunmadığı gösterilmiştir.

Balicher ve ark.'nın sağlıklı kadınlarda yaptığı çalışmada da cinsel ilişki sırasında serum oksitosin düzeylerinin özellikle de orgazm sırasında arttığı gösterilmiştir (241).

Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada asetilkolin ve oksitosin boyanmayan ve 3+ boyanan hastalara uyguladığımız FSFI testine göre asetilkolin ve oksitosin reseptör miktarı fazla olan hastalarda, cinsel fonksiyon anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca FSFI istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum, ağrı, memnuniyet skorları değerlendirildiğinde asetilkolin ve oksitosinin önemli bir rol oynadığı ve reseptör seviyesiyle pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak asetilkolin ve oksitosin reseptörlerinin artışı cinsel işlevde anlamlı düzeyde iyileşme sağlamıştır. Cinsel fonksiyon bozuklukları bulunan hastalarda asetilkolin ve oksitosin tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bu konuda daha geniş hasta popülasyonunda, kan düzeylerinin de incelendiği daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Hunskaar S, Burgio K, Clark A, Lapitan MC, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of Urinary (UI) and Faecal (FI) Incontinence and Pelvic Organ Prolapse (POP). In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence, Vol.I. Plymouth, Health Publication Ltd, 2005: 255-312.
2. Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 723–746.
3. Samuelsson EC, Victor FTA, Tibblin G, Svardsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 of age and possible related factors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999; 180: 299–305.
4. Swift S, Woodman P, O’Boyle A. Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 795-806.
5. Hendrix SL, Clark A Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, Mc Tiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women’s Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1160-1166.
6. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford family planning association study. *BJOG* 1997; 104: 579-85.
7. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 501–505.
8. Slieker-ten Hove MCP, Bloembergen H., Vierhout ME, Schoenmaker G.. Distribution of pelvic organ prolapse (POP) in the general population. *International Congress Series* 1279 (2005) 383-386.
9. Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 372–377.

10. Wei TJ, DeLancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; 47: 3-17.
11. Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, Chung KA, Kim SK, Park KH. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Stres Dysfunct.* 2002; 13 (4): 256-260.
12. Rosenzweig BA, Pushkin S, Blumenfeld D, Bhatia NN. Prevalence of Abnormal Urodynamics Test Results in Continent Women with Severe Genitourinary Prolapse. *Obstetrics and Gynecology* 1992; 28: 79.
13. Grady M, Kazminski M, Delancey J, Elkins T, McGuiri E. Stres Incontinence and Cytocoeles. *The Journal of Urology* 1992; 145: 144-148.
14. Ferner H, Staubesand J. Sobotta Atlas of Human Anatomy. 18th ed. München: Urban & Schwarzenberg, 1982; 2: 221.
15. Parks AG, Porter NH, Melzack J. Experimental study of the reflex mechanism controlling the muscles of the pelvic floor. *Dis Colon Rectum* 1962; 5: 407-414.
16. Zacharin RF. Pulsion enterocele: review of functional anatomy of the pelvic floor. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 135-140.
17. Wei JT, De Lancey JOL. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004, 47 (1): 3-17.
18. Ashton-Miller JA, Howard D, De Lancey JOL. The functional anatomy of the female pelvic floor and stress continence control system. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2001, 35: 1-7.
19. Visco AG, Yuan L. Differential gene expression in pubococcygeus muscle from patients with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 102–112.
20. DeLancey JOL, Hurd WW: Size of the urogenital hiatus in the levator ani muscles in normal women and women with pelvic organ prolapse. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 91 (3): 364-368.
21. Oelrich TM. The striated urogenital sphincter muscle in the female. *Anatomical Record* 1983, 205 (2): 223-232.

22. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campell's Urology. Walsh PD (ed). Philadelphia, WB Saunders 1998: 117.
23. Yvonne Hsu, Luyun Chen, Delancey JOL. Vaginal Thickness. Cross-Sectional Area and Perimeter in women with and those without prolapse. Obstetric Gynecol 2005; 105: 1012-1017.
24. Norton PA: Pelvic floor disorders: role of fascia and ligaments. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 926-938.
25. Gosling JA. The structure of the female lower urinary tract and pelvis floor. Urol Clin North Am 1985; 12 (2): 207–214.
26. Yalçın Ö. Pelvis Taban Anatomisi. Temel Ürojinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi: 2009; 7-19.
27. Güner H. Kadın genital sistemi ve pelvik taban anatomisi. Ürojinekoloji 2000; 1-10.
28. DeLancey JOL. Anatomy and embryology of the lower urinary tract. Obstet Gynecol Clin North Am. 1990; 75: 852-858.
29. Kris Strohbehn Obs.& Gyn. Clin of North Am 1998; 25: 4; 638-705.
30. Lawson JO. Pelvic anatomy. I. Pelvic floor muscles. Ann R Coll Surg Engl. 1974; 54 (5): 244-250.
31. Delancey JOL. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1992; 166 (6): 1717-1728.
32. DeLancey JOL. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 897–909.
33. Westby M, Asmussen M, Ulmsten U. Location of maximum intraurethral pressure related to urogenital diaphragm in the female subject as studied by simultaneous urethrocystometry and voiding urethrocystography. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 408-412.
34. Esen F. Üriner İnkontinans Hastalarında Ekstrakorporal Manyetik İnervasyon (Extracorporeal Magnetic Innervation-ExMI) Tedavisinin Hayat Kalitesi ve Ürodinamik Parametreler Üzerindeki Etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.

35. Weber AM, Abrams P, Brubaker L, Cundiff G, Davis G, Dmochowski RR, et al. The standardization of terminology for researchers in female pelvic stress disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Stress Dysfunct* 2001; 12(3):178-186.
36. Tapp A, Cardozo L, Versi E, Montgomery J, Studd J. The effect of vaginal delivery on the urethral sphincter, *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 142.
37. Dietz HP, Ison PD. Childbirth and pelvic stress trauma. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2005; 9(6): 913-924.
38. Allen RE, Hosker GL, Smith AR, Warrell DW. Pelvic stress damage and childbirth: a neurophysiological study. *Br J Obstet and Gynecol* 1990; 97: 770- 779.
39. Rortveit G, Hunskaar S. The association between the age at the first and last delivery. 2010.
40. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1996; 347: 1658-1661.
41. Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW. The role of partial denervation of the pelvic floor in the etiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A neurophysiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 24–28.
42. Hendrix SL, Clark A, Nygard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1160–1166.
43. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 579.
44. Samuelsson EC, Arne Victor FT, Tibblin G, Svardsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 299–305.
45. Parazzini F. Risk factors for genital prolapse in non-hysterectomized women around menopause. Results from a large cross-sectional study in menopausal clinics in Italy. *Progetto Menopausa Italia Study Group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93 (2): 135-140.

46. Fritel X, Varnoux N, Zins M, Breart G, Ringa V. Symptomatic pelvic organ prolapse at midlife, quality of life, and risk factors. *Obstet Gynecol* 2009; 113 (3): 609-616.
47. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet* 2007; 369 (9566): 1027-1038.
48. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82 (1): 63-67.
49. Rinne KM, Kirkinen PP. What predisposes young women to genital prolapse? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84(1): 23-25.
50. Rortveit G, Brown JS, Thom DH, Van Den Eeden SK, Creasman JM, Subak LL. Symptomatic pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a population-based, racially diverse cohort. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6): 1396-1403.
51. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (6): 1160-1166.
52. Kudish BI, Iglesia CB, Sokol RJ, Cochrane B, Richter H, Larson J, et al. Effect of weight change on natural history of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2009; 113(1): 81-88.
53. Nygaard I, Bradley C, Brandt D. Pelvic organ prolapse in older women: prevalence and risk factors. *Obstet Gynecol* 2004; 104 (3): 489-497.
54. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1997; 89: 501-506.
55. Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *Am J Obstet. Gynecol* 2003; 189: 372-377.
56. Swift SE, Pound T, Dias JK. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 187-192.

57. Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW. The role of partial denervation of the pelvic floor in the etiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A neurophysiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 24–28.
58. Clark AL, Gregory T, Smith VJ, Edwards R. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1261–1267.
59. Hendrix SL, Clark A, Nygard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1160–1166.
60. Cruikshank SH, Kovac SR. Randomized comparison of three surgical methods used at the time of vaginal hysterectomy to prevent posterior enterocele. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 859–865.
61. Nygaard I, Bradley C, Brandt D. Pelvic Organ Prolapse in Older Women: Prevalence and Risk Factors. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 104: 489-497.
62. Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 372–377.
63. Gill EJ, Hurt WG. Pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25 (4): 757-769.
64. Goldstein SR, Neven P, Zhou L, Taylor YL, Ciaccia AV, Plouffe L. Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 91–99.
65. Goldstein SR, Nanavati N. Adverse events that are associated with the selective estrogen receptor modulator levormeloxifene in an aborted phase III osteoporosis treatment study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 521–527.
66. Zhu L, Lang J, Chen J. Study on nerve fiber density in anterior vaginal epithelium for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2004; 15: 272-275.

67. Hilliges M, Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Johansson O. Innervation of the human vaginal mucosa as revealed by PGP 9.5 immunohistochemistry. *Acta Anat* 1995; 153:129-135.
68. Fidas A, MacDonald HL, Elton RA, McInnes A, Wild SR, Chisholm GD. Prevalence of spina bifida occulta in patients with functional disorders of the lower urinary tract and its relation to urodynamic and neurophysiological measurements. *BMJ* 1989; 298 (6670): 357-359.
69. Woodhouse CRJ, Hinsch R: The anatomy and reconstruction of the adult female urethra. *Br J Urol* 1997; 79: 618.
70. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 63–67.
71. Hendrix SL, Clark A, Nygard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1160–1166.
72. Swift SE, Pound T, Dias JK. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 187–192.
73. Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, Hudson CN. Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J ObGynaecol*. 1994; 101: 147–152.
74. Arya LA, Novi JM, Shaunik A, Morgan MA, Bradley CS. Pelvic organ prolapse, constipation, and dietary fiber intake in women: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1687–1691.
75. Weber AM, Walters MD, Ballard LA, Booher DL, Piedmonte MR. Posterior vaginal prolapse and bowel function. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 1446–1449.
76. Jelovsek JE, Barber MD, Paraiso MF, Walters MD. Functional bowel and anorectal disorders in patients with pelvic organ prolapse and incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 2105–2111.

77. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 63–67.
78. Jorgensen S, Hein HO, Gyntelberg F. Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. *Occup Med (Lond)*. 1994; 44: 47–49.
79. Drutz H P, Alarab M. Pelvic organ prolapse: demographics and future growth prospects. *Int Urogynecol J*. 2006; 17: 6-9.
80. Smith ARB. Role of connective tissue and muscle in pelvic floor dysfunction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994; 6: 317–319.
81. Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW, Lubner KM. delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 1253–1260.
82. Burrows LJ, Meyn LA, Walters MD, Weber A. Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 982-988.
83. Ghetti C, Gregory W T, Edwards S R, Otto L N, Clark A L. Pelvic organ descent and symptoms of pelvic floor disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005; 193: 53-57.
84. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 63–67.
85. Dietz HP, Bennett MJ. The effect of childbirth on pelvic organ mobility. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (2): 223-228.
86. Swift SE, Pound T, Dias JK. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 187–192.
87. Kearney R, Sawhney R, DeLancey JOL. Levator ani muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 168–173.

88. Singh K, Jakab M, Reid WM, Berger LA, Hoyte L. Three-dimensional magnetic resonance imaging assessment of levator ani morphologic features in different grades of prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 910–915.
89. DeLancey JO. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1488–1495.
90. Romero AA. Neuropathic injury to the levator ani occurs in 1 in 4 primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1851–1856.
91. Snooks SJ, Barnes PR, Swash M, Henry MM. Damage to the innervation of the pelvic floor musculature in chronic constipation. *Gastroenterology* 1985; 89: 977–81.
92. Lubowski DZ, Swash M, Nicholls RJ, Henry MM. Increase in pudendal nerve terminal motor latency with defaecation straining. *Br J Surg* 1988; 75: 1095–1097.
93. DeLancey JO. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1488–1495.
94. Fornell EU, Wingren G & Kjolhede P. Prevalence of urinary and fecal incontinence and symptoms of genital prolapse in women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82 (3): 280-286.
95. Gabriel B, Denschlag D, Göbel H, Fittkow C, Wermer M, Gitsch G, et al. Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse. *Int Urogyn J* 2005; 16 (6): 475-479.
96. Takano CC, Girao MJBC, Sartori MGF, Castro RA, Arruda RM, Simoes MC, et al. Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J* 2002; 13: 342-345.
97. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaff er JI, Word RA. Morphometric properties of the posterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1501–1508.
98. Handa VL, Pannu HK, Siddique S, Gutman R, VanRooyen J, Cundiff G. Architectural differences in the bony pelvis of women with and without p disorders. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1283–1290.

99. Sze EH, Kohli N, Miklos JR, Roat T, Karram MM. Computed tomography comparison of bony pelvis dimensions between women with and without genital prolapse. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 229–232.
100. Bai SW, Choe BH, Kim JY, Park KH. Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korean women. *J Reprod Med*. 2002; 47: 231–234.
101. Carley ME, Schaffer J. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 1021–1023.
102. Reisenauer C, Shiozawa T, Oppitz M, Busch C, Kirschniak A, Fehm T, et al. The role of smooth muscle in the pathogenesis of pelvic organ prolapse – an immunohistochemical and morphometric analysis of the cervical third of the uterosacral ligament. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008; 19: 383–389.
103. Drews U, Renz M, Busch C, Reisenauer C. Ex vivo pharmacology of surgical samples of the uterosacral ligament. Part I: effects of carbachol and oxytocin on smooth muscle. *Neurourol Urodynam*. 2012; 31: 1294–1299.
104. Drews U, Renz M, Busch C, Reisenauer C. Ex vivo pharmacology of surgical samples of the uterosacral ligament. Part II: effects of oxytocin and relaxin on arteries and vascular plexus. *Neurourol Urodynam*. 2012; 31: 1300–1306.
105. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, McCann SM. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Braz J Med Biol Res*. 2000; 33: 625–633.
106. Gutkowska J, Jankowski M. Oxytocin revisited: it is also a cardiovascular hormone. *J Am Soc Hypertens*. 2008; 2: 318–325.
107. Gabriel B, Denschlag D, Gobel H, Fittkow C, Werner M, Gitsch G, et al. Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2005; 16: 475–479.
108. Lang J, Zhu L, Sun Z, Chen J. Clinical study on collagen and stress urinary incontinence. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002; 29: 180–182.
109. Nathanson NM () Muscarinic acetylcholine receptors. *Encyclopedia of Life Sci* 2001; 19: 1-6.

110. Krejci A, Michal P, Jakubik J, Rıcný J, Dolezal V. Regulation of signal transduction at M2 muscarinic receptors. *Physiol Res* 2004; 53:131-140.
111. Ehlert FJ, Roeske W R, Yamamura HI. Molecular biology, pharmacology and brain distribution of subtypes of the muscarinic receptor. *Neuropsychopharmacol.* 1999; 25: 75-80.
112. Caulfield MP, Birdsall NJM. International Union of Pharmacology XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 279-290.
113. Messer WS, Bohnett Jr, Stibbe J. Evidence for preferential involvement of M1 muscarinic receptors in representational memory. *Neurosci Lett* 1990; 116, 184-189.
114. Bonner TI, Buckley NJ, Young AC, Brann MR. Identification of family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science* 1987; 237: 527-532.
115. Bonner TI, Young AC, Brann MR, Bucley NJ. Cloning and expression of the human and rat M5 muscarinic receptor genes. *Neuron* 1988; 1(5). 403-410.
116. Peralta EG, Ashkenazi A, Winslow JW, Smith DH, Ramachandran J, Capon DJ. Distinct primary structures, ligand binding properties and tissue specific expression of four human muscarinic acethylcholine receptors. *EMBO J* 1987; 9: 3923-3929.
117. Hulme EC, Birdsall NJM, Buckley NJ. Muscarinic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 633-673.
118. Eglen RM, Hedge SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996; 48, 531-565.
119. Scarpero HM, Dmochowski MD. Muscarinic receptors: What we know. *Current Urology Reports* 2003; 4: 421-428.
120. Van Zivieten PA, Doods HN. Muscarinic receptors and drugs in cardiovascular medicine. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1995; 9: 159-167.
121. Wang Z, Shi H, Wang H. Functional M3 muscarinic acethylcholine receptors in mammalian hearts. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 395-408.

122. Nathanson MN. A multiplicity of muscarinic mechanisms: Enough signalling pathways to take your breath away. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 6245-6247.
123. Wei J, Walton EA, Milici A, Buccafusca JJ. M1-M5 Muscarinic receptor distribution in rat CNS by RT-PCR and HPLC. *J Neurochem.* 1994; 63(3): 815-821.
124. Wess J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Crit.Rev. Neurobiol.* 1996; 10: 69-99.
125. Oktay Ş, Cabadak H, İskender E, Gören Z, Çalışkan E, Orun O, et al. Evidence for the presence of M2 and M4 muscarinic receptors in guinea-pig gallbladder smooth muscle. *J Auton Pharmacol* 1998; 18: 195-204.
126. Wall SJ, Yaduda RP, Hory F, Flagg S, Martin BM, Ginns EI, Wolfe BB. Production of antisera selective for m1 muscarinic receptors using fusion proteins: distribution of m1 receptors in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 1991; 39 (5): 643-649.
127. Levey AI, Kitt CA, Simonds WF, Price DL, Brann MR. Identification of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype specific antibodies. *J.Neurosci.* 1991; 11: 3218-3226.
128. Wei J, Walton EA, Milici A, Buccafusca JJ. M1-M5 Muscarinic receptor distribution in rat CNS by RT-PCR and HPLC. *J Neurochem.* 1994; 63(3): 815-821.
129. Vilario MT, Palacios JM, Mengod G. Localization of M5 muscarinic receptor mRNA in brain examined by insituhybridization histochemistry. *Neurosci Letters* 1990; 114(2): 154 -159.
130. Yasuda RP, Cielsa W, Flores LR, Wall SJ Li M, Satkus SA, Weissstein JS, et al. Development of antisera selective for M4 and M5 muscarinic cholinergic receptors: distribution of M4 and M5 receptors in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1993; 43(2): 149-157.
131. Matsui M, Yamada S, Oki T, Manabe T, Taketo MM, Ehlert F. Functional analysis of muscarinic acetylcholine receptors using knockout mice. *Life Sci* 2004; 75: 2971-2981.

132. Jerusalinsky YD, Kornisiuk E, Alfaro P, Quillfeldt J, Ferreira A, Rial VE, et al. Muscarinic toxin: novel pharmacological tools for the muscarinic cholinergic system. *Toxicon* 2000; 38: 747-761.
133. Bany U, Ryzewski J, Maslinski W. Relative amounts of mRNA encoding four subtypes of muscarinic receptors (m2-m5) in human peripheral blood mononuclear cells. *J Neuro Immunol* 1999; 97: 191-195.
134. Birdshall NJ, Farries T, Gharagozloo P, Kobayashi S, Kuonen D, Lazereno S, et al. elective allosteric enhancement of the binding and actions of acetylcholine at muscarinic subtypes. *Life Sci* 1997; 60, 1047-1052.
135. Hosky MM. Diversity of structure is signalling and regulation within the family of muscarinic cholinergic receptors. *FASEB J.* 1992; 0892-6638: 845-851.
136. Bonner TI. The Molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends in Neurosci.* 1989; 12, 148-151.
137. Bonner TI. New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors. *Trends in Pharmacol. Sci.Suppl* 1989; 1: 11-15.
138. Wheatley M, Birshall NJM, Eveleigh P, Pedder EK. The structure and properties of the purified muscarinic acetylcholine receptor from rat forebrain. *Trans Biochem Soc.* 1986; 15: 113-116.
139. Hirota SA. A quick guide to muscarinic acetylcholine receptors. *Biopharma Online Journal* 2001; 5: 6-8.
140. Kostenis E, Zeng FY, Wess J. Structure–function analysis of muscarinic acetylcholine receptors. *J Physiol.* 1998; 92: 265-268.
141. Chen Q, Yu P, De Petris G, Biancani P, Behar J. Distinct muscarinic receptors and signal transduction pathways in gallbladder muscle. *J Pharm Exp Ther* 1995; 273: 650-655.
142. Felder CC. Muscarinic acetylcholine receptors: Signal transduction through multiple effectors. *FASEB J.* 1995; 9: 619-625.

143. Liu J, Blin N, Conklin BR, Wess J. Molecular mechanisms involved in muscarinic acetylcholine receptor-mediated G protein activation studied by insertion mutagenesis. *J Biol Chem.* 1996; 271, 6172-6178.
144. Eglen RM, Nahorski SR. The muscarinic M5 receptor: a silent or emerging subtype? *Br J Pharmacol.* 2000; 130: 13-21.
145. İskender E, Cabadak H, Akıcı A, Gören MZ, Karaalp A, Ulusoy NB, et al. Carbachol induces nitric oxide generation in guinea-pig gallbladder. *Marmara Medical Journal* 2002; 15(1): 7-14.
146. Lopez-Ilasaca M, Crespo P, Pellici PG, Gutkind JS, Wetzker R. Linkage of G protein coupled receptors to the MAPK signaling pathway through PI 3-kinase ganuna. *Science* 1997; 275: 394-397.
147. Felsch JS, Cachero TG, Peralta EG. Activation of protein tyrosine kinase PYK2 by the m1 muscarinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95: 5051-5056.
148. Jones SV, Heilman CJ, Brann MR. Functional responses of cloned muscarinic receptors expressed in CHO-K1 cells. *Mol Pharmacol* 1991; 54: 242-247.
149. Jones SV. Muscarinic receptor subtypes: modulation of ion channels. *Life Sci* 1993; 52: 457-464.
150. Caufield MP. Muscarinic receptors-characterization, coupling and function. *Pharmacol Rev* 1993; 50: 279-290.
151. Cabadak H, Kan B. Muscarinic receptor-mediated phosphoinositide hydrolysis in rat brain. *Marmara Medical Journal* 1999; 12(1): 25-28.
152. Nathanson NM. A multiplicity of muscarinic mechanisms: Enough signalling pathways to take your breath away. *Proc Natal Acad Sci.* 2000; 97, 6245-6247.
153. Hille B. G protein-coupled mechanisms and nervous signalling. *Neuron* 1992; 9, 187-195.
154. Herltze S, Garcia De, Mackie K, Hille B, Scheuer T, Catterall WA. Modulation of Ca²⁺ chanells by G-protein beta gamma subunits. *Nature* 1996; 380, 258-262.

155. Lazareno S, Popham A, Birdshall NJ. Allosteric interaction of staurosporine and other indolecarbazoles with N-methyl 3H scopolamine and acetylcholine at muscarinic receptor subtypes: identification of a second allosteric site. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 194-207.
156. Lazareno S, Birdshall NJM. Detection, quantitation and verification of allosteric interactions of agent with labeled and unlabeled ligands at G protein coupled receptors. *Mol Pharmacol*. 1995; 48: 362-378.
157. Birdshall NJ, Lazareno S, Popham A, Saldanha J. Multiple allosteric sites on muscarinic receptors. *Life Sci*. 2001; 68, 2517- 2524.
158. Jakubik J, Haga T, Tucek S. Effects of an agonist, allosteric modulator, and antagonist on guanosine-gamma 35S thiotriphosphate binding to liposomes with varying muscarinic receptor/ Go protein stoichiometry. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 899-906.
159. Jakubik J, Bacakova L, Lisa V, El-Fakahany EE, Tucek S. Activation of muscarinic acetylcholine receptors via their allosteric binding sites. *Proc Natl Acad Sci*. 1996; 93: 8705-8709.
160. VanKoppen CJ, Kaiser B. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signalling. *Pharmacol Ther*. 2003; 98: 197-220.
161. Ehlert FJ, Sawyer GW, Esqueda EE. Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal muscle. *Life Sci*. 1999; 64(6-7): 387-394.
162. Hans H, Zingg, Stephane A. Laporte. The oxytocin receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism Vol*. 2003; 14: 5.
163. Brownstein MJ, Russel JT, Gainer H. Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science* 1980; 207: 373–378.
164. Hossein Pournajafi-Nazarloo, Adam Perry, Leila Partoo, Eros Papademetriou, Fereidoun Azizi, C. Sue Carter, Bruce S. Cushing. Neonatal oxytocin treatment modulates oxytocin receptor, atrial natriuretic peptide, nitric oxide synthase and estrogen receptor mRNAs expression in rat heart. *Peptides* 2007; 28: 1170– 1177.
165. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev*. 2001; 81: 629–683.

166. Soloff MS, Alexandrova M, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors: Triggers for parturition and lactation? *Science* 1979; 204: 1313–1315.
167. Russell JA, Leng G. Sex, parturition and motherhood without oxytocin? *J Endocrinol* 1998; 157: 343–359.
168. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11704–11709.
169. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, McCann SM. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Braz J Med Biol Res* 1997; 33: 625–633.
170. Conrad KP, Gellai M, North WG, Valtin H. Influence of oxytocin on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. *Am J Physiol* 1986; 251: 290–296.
171. Argiolas A. Neuropeptides and sexual behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23: 1127–1142.
172. Pedersen CA, Ascher JA, Monroe YL, Prange AJ. Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science* 1982; 216: 648–650.
173. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 1999; 140: 1301–1309.
174. Marria Petterson. Cardiovascular effects of oxytocin. *Progress in Brain Research* 2002: 139.
175. Hideki Shojo and Yuji Kaneko. Characterization and Expression of Oxytocin and the Oxytocin Receptor. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002; 71: 552–558.
176. Kimura T, Tanizawa O, Mori K, Brownstein MJ, Okayama H. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 1992; 356: 526–529.
177. Lefebvre DL, Giaid A, Bennett H, Larivie´re R, Zingg HH. Oxytocin gene expression in rat uterus. *Science* 1992; 256: 1553–1555.
178. Lefebvre DL, Lariviere R, Zingg HH. Rat amnion: A novel site of oxytocin production. *Biol Reprod* 1993; 48: 632–639.

- 179.** Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11704–11709.
- 180.** Jankowski M, Wang D, Hajjar F, Mukaddam-Daher S, Mc- Cann SM, Gutkowska J. Oxytocin and its receptors are synthesized in the rat vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6207–6211.
- 181.** Jeng YJ, Lolait SJ, Strakova Z, Chen C, Copland JA, Mellman D, et al. Molecular cloning and functional characterization of the oxytocin receptor from a rat pancreatic cell line (RINm5F). *Neuropeptides* 1996; 30: 557– 565.
- 182.** Sausville E, Carney D, Battey J. The human vasopressin gene is linked to the oxytocin gene and is selectively expressed in a cultured lung cancer cell line. *J Biol Chem* 1985; 260: 10236–10241.
- 183.** Inoue T, Kimura T, Azuma C, Inazawa J, Takemura M, Kikuchi T, et al, Structural organization of the human oxytocin receptor gene. *J Biol Chem* 1994; 269: 32451–32456.
- 184.** Breton C, Scala-Guenot D, Zingg HH. Oxytocin receptor gene expression in rat mammary gland: structural characterization and regulation. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 175–189.
- 185.** Cicutti NJ, Smyth CE, Rosaeg OP, Wilkinson M. Oxytocin receptor binding in rat and human heart. *Can J Cardiol* 1999; 15: 1267–1273.
- 186.** Engstrom T, Bratholm P, Christensen NJ, Vilhardt H. Upregulation of oxytocin receptors in non-pregnant rat myometrium by isoproterenol: Effects of steroids. *J Endocrinol* 1999; 161: 403–411.
- 187.** Zhang J, Weston PG, Hixon JE. Role of progesterone and estradiol in the regulation of uterine oxytocin receptor in ewes. *J Reprod Fertil* 1992; 94: 395–404.
- 188.** Sanborn BM, Dodge K, Monga M, Qian A, Wang W, Yue C. Molecular mechanisms regulating the effects of oxytocin on myometrial intracellular calcium. *Adv Exp Med Biol* 1998; 449: 277–286.

- 189.** CY Ku, Qian A, Wen Y, Anwer K, Sanborn BM. Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase- C activities via coupling to G α q/11. *Endocrinology* 1995; 136: 1509–1515.
- 190.** Yazawa H, Hirasawa A, Horie K, Saita Y, Iida E, Handa K, Tsujimoto G. Oxytocin receptors expressed and coupled to Ca signalling in a human vascular smooth muscle cell line. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 799–804.
- 191.** McKillen K, Thornton S, Taylor CW. Oxytocin increases the Ca sensitivity of human myometrium during the falling phase of phasic contractions. *Am J Physiol* 1996; 276: 345–351.
- 192.** Ohmichi M, Koike K, Nohara A, Kanda Y, Sakamoto Y, Zhang ZX, et al. Oxytocin stimulates mitogen- activated protein kinase activity in cultured human puerperal uterine myometrial cells. *Endocrinology* 1995; 136: 2082–2087.
- 193.** Guinn DA, Goepfert AR, Christine M, Owen J, Hauth JC. Extra- amniotic saline, laminaria, or prostaglandin E (2) gel for labor induction with unfavorable cervix: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 106– 114.
- 194.** Soares TJ, Coimbra TM, Martins AR, Pereira AGF, Carnio L, Branco WIC, et al. Atrial natriuretic peptide and oxytocin induce natriuresis by release of cGMP. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96, 278–283.
- 195.** Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, Nihira MA, Leffler K, Bent AE. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1332–1337.
- 196.** Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Robinson D, Salvatore S. P-QOL: a validated questionnaire to assess the symptoms and quality of life of women with urogenital prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16(3): 176-181.
- 197.** Mouritsen L, Larsen JP. Symptoms, bother and POPQ in women referred with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14(2): 122-127.
- 198.** Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 372–377.

199. Tegerstedt G, Miedel A, Maehle-Schmidt M, Nyren O, Hammarström M. A shortform questionnaire identified genital organ prolapse. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(1): 41-46.
200. Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, Chung KA, Kim SK, Park KH. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002; 13(4): 256-260.
201. Romanzi LJ, Chaikin DC, Blaivas JG. The effect of genital prolapse on voiding. *J Urol* 1999; 161 (2): 581-586.
202. VL, Harris TA, Ostergard DR. Protecting the pelvic floor: obstetric management to prevent incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 470-478.
203. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965-76.
204. Barber M, Walters MB, Bump R. Association of the magnitude of pelvic organ prolapse and presence and severity of symptoms. *J Pelvic Med Surg* 2003; 9: 208.
205. Romanzi LJ. Management of the urethral outlet in patients with severe prolapse. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 339-344.
206. Nguyen JK, Bhatia NN. Resolution of motor urge incontinence after surgical repair of pelvic organ prolapse. *J Urol* 2001; 166(6): 2263-2266.
207. Cogan SL, Weber AM, Hammel JP. Is urethral mobility really being assessed by the pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) system? *Obstet Gynecol* 2002; 99(3): 473-476.
208. Kenton K, Shott S, Brubaker L. Vaginal topography does not correlate well with visceral position in women with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8(6): 336-339.
209. Colombo M, Maggioni A, Zanetta G, Vignali M, Milani R. Prevention of postoperative urinary stress incontinence after surgery for genitourinary prolapse. *Obstet Gynecol* 1996; 87(2): 266-271.
210. Weber AM, Walters MD. Cost-effectiveness of urodynamic testing before surgery for women with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (6): 1338-1346.

211. Kenton K, Shott S, Brubaker L. The anatomic and functional variability of rectoceles in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10(2): 96-99.
212. Meschia M, Buonaguidi A, Pifarotti P, Somigliana E, Spennacchio M, Amicarelli F. Prevalence of anal incontinence in women with symptoms of urinary incontinence and genital prolapse. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (4): 719-723.
213. Rinne KM, Kirkinen PP. What predisposes young women to genital prolapse? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 23-25.
214. Tunuguntla HS, Gousse AE. Female sexual dysfunction following vaginal surgery: myth or reality *Curr Urol Rep* 2004; 5 (5): 403-411.
215. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1610-1615.
216. Rogers GR, Villarreal A, Kammerer-Doak D, Qualls C. Sexual function in women with and without urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12 (6): 361-365.
217. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, Siddique SA, Kjerulff KH. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(3): 751-756.
218. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, Coates K, Qualls C. A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(4): 552-558.
219. Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D, Khalsa S, Qualls C. A short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14 (3): 164-168.
220. Ozel B, White T, Urwitz-Lane R, Minaglia S. The impact of pelvic organ prolapse on sexual function in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17(1): 14-17.
221. Persu C, Chapple CR, Cauni V. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q)—a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life* 2011; 4(1): 75–81.

222. Hall AF, Theofrastous JP, Cundiff GW, Harris RL, Hamilton LF, Swift SE, et al. Interobserver and intraobserver reliability of the proposed International Continence Society, Society of Gynecologic Surgeons, and American Urogynecologic Society pelvic organ prolapse classification system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(6): 1467-1470.
223. Kobak WH, Rosenberger K, Walters MD. Interobserver variation in the assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996; 7(3): 121-124.
224. Steele A, Mallipeddi P, Welgoss J, Soled S, Kohli N, Karram M. Teaching the pelvic organ prolapse quantitation system. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1458-1463.
225. Visco AG, Wei JT, McClure LA, Handa VL, Nygaard IE; Pelvic Floor Disorders Network. Effects of examination technique modifications on pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14 (2): 136-140.
226. Auwad W, Freeman RM, Swift S. Is the pelvic organ prolapse quantification system (POPQ) being used? A survey of members of the International Continence Society (ICS) and the American Urogynecologic Society (AUGS). *Int Urogynecol Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15 (5): 324-327.
227. Muir TW, Stepp KJ. Adoption of the pelvic organ prolapse quantification system in peer-reviewed literature. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (6): 1632-1635.
228. Lowder JL, Ghatt C, Nikolajski C, Oliphant SS, Zyczynski HM. Body image perceptions on women with pelvic organ prolapse: a qualitative study. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 441.
229. Tok EC, Yasa O, Ertunc D. The effect of pelvic organ prolapse on sexual function in a general cohort of women. *J Sex Med* 2010; 7: 3957.
230. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1610.
231. Novi JM, Jeronis S, Morgan MA, Arya LA. Sexual function in women with pelvic organ prolapse compared to women without pelvic organ prolapse. *J Urol* 2005; 173: 1669.

232. Elkadry EA, Kenton SK, FitzGerald MP. Patient-selected goals: A new perspective on surgical outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1551-1558.
233. Hullfish KL, Bovbjerg VE, Gibson J, Steers WD. Patient-centered goals for pelvic floor dysfunction surgery. What is success, and is it achieved? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 88-92.
234. Kinsey AC. Sexual behavior in the human male. Philadelphia, W.B. Saunders. 1948; 348-350.
235. Kaplan HS. The anatomy and physiology of the sexual response, Kaplan HS (Ed), *The New Sex Therapy*. New York: Brunner/Mazel 1974; 27-56.
236. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Taneli B, Taneli Y (Çev. Ed.), Istanbul, Yelkovan Yayınevi, 2003; 416-420.
237. Crenshaw TL, Goldberg JP. Sexual aspects of neurochemistry. *Sexual Pharmacology*. New York, W.W.Norton & Company. 1996; 497-501.
238. Hallward A, Ellison JM. Antidepressants and Sexual Function. London, Harcourt Health Communications, 2001; 28-57.
239. Sheldrick EL, Flint AP. Endocrine control of uterine oxytocin receptors in the ewe. *J Endocrinol* 1985; 106(2): 249-258.
240. Lee HJ, Pagani J, Young WS III. Using transgenic mouse models to study oxytocin's role in the facilitation of species propagation. *Brain Res* 2010; 1364: 216.
241. Blaicher W, Gruber D, Bieglmayer C. The role of oxytocin in relation to female sexual arousal. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 125.
242. Wall L. Birth trauma and the pelvic floor: lessons from the developing floor. *J women's health* 1999; 8: 149-155.
243. Conolly AM, Thorp Jr JM. Childbirth related perineal trauma: clinical significance and prevention. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 820-835.
244. Neiminen K, Huhtala H, Heinonen PK. Anatomic and functional assessment and risk factors of recurrent prolapse after vaginal sacrospinous fixation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982: 471-478.

245. Bump RC, Norton PA, Epidemiology and natural history of pelvic floor disfunction. *Obstet, Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 723-7246.
246. Nichols DH, Milley PS, Randall CL. Significance of restoration of normal vaginal depth and axis. *Obstet Gynecol* 1970; 36: 251-256.
247. Norton PA. Pelvic floor disorders: The role of fascia and ligaments. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 926-938.
248. Makinen J, Soderstrom KO, Kiilholma P, Hirvonen T, Polan M L. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without prolapse. *Arch Gynecol* 1986; 239: 17-20.
249. DeLancey JOL, Starr RA. Histology of the connection between the vagina and levator ani muscles. *J Reprod Med* 1990; 35: 765-771.
250. Boreham MK, Miller RT, Schaffer JI, Word RA. Smooth muscle myosin heavy chain and caldesmon expression in the anterior vaginal wall of women with and without pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 944-952.
251. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaffer JI, Word RA. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 56-63.
252. Makinen J, Soderstrom KO, Kiilholma P, Hirvonen T, Polan M L. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without prolapse. *Arch Gynecol* 1986; 239: 17-20.
253. Makinen J, Soderstrom KO, Kiilholma P, Hirvonen T, Polan M L. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without prolapse. *Arch Gynecol* 1986; 239: 17-20.
254. Boreham MK, Miller RT, Schaffer JI, Word RA. Smooth muscle myosin heavy chain and caldesmon expression in the anterior vaginal wall of women with and without pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 944-952.
255. Ozdegirmenci O, Karshoglu Y, Dede S, Karadeniz S, Haberal A, Günhan O. Smooth muscle fraction of the round ligament in women with pelvic organ prolapse: a computer based morphometric analysis. *Int Urogyn J* 2004; 16 (1): 39-43.

256. Schott S , Reisenauer C, Busch C. Presence of relaxin-2, Oxytocin and their receptors in uterosacral ligaments of pre-menopausal patients with and without pelvic organ prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 1993 (10): 991-996.
257. Walters MD, Newton ER, Maile DW, Michey MK. *Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery*, 2. Ed. Mosby. 1999; 217-220.
258. *Atlas of Human Anatomy Book by Frank H. Netter 5th edition*, 2010.
259. Witt DM. Oxytocin and rodent sociosexual responses: from behavior to gene expression. *Neurosci Biobehav Rev.* 1995; 19 (2): 315-24.
260. Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64 (1): 27-31.
261. Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, Kruger TH. The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33 (5): 591-600.
262. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, D'Averio R, Smeraldi A, Briganti A, et al. Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 2005; 47 (2): 164-169.
263. Lee HJ, Pagani J, Young WS III. Using transgenic mouse models to study oxytocin's role in the facilitation of species propagation. *Brain Res* 2010; 13(64): 216.

6. EKLER

Ek-1 Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu

Sayın katılımcımız;

Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde yürütülmesi planlanan bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır.

Çalışmayı reddetme, çalışmanın herhangi bir yerinde ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu durum herhangi bir cezai işleme veya tedaviniz için herhangi bir olumsuzluğa yol açmayacaktır.

Çalışma sırasında doktorunuzun uyguladığı tedavi dışında başka herhangi bir tedavi yapılmayacaktır.

Ameliyatta alınan doku örneklerinin patoloji bölümünde incelenmesi sırasında normal incelemelere ek olarak araştırma amaçlı farklı incelemeler yapılacaktır.

Çalışmayı kabul eden hastalarımızın kimlik bilgilerinin, tıbbi ve cerrahi özgeçmişleri, adet düzenleri, ultrason, varsa doppler ultrason bulguları, tümör belirteçleri ve endometrial biopsi sonuçlarının öğrenilmesi gerekmektedir. Elde edilen tüm sonuçlar hakkında size bilgi verilecektir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar kimliğiniz bildirilmeden sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. Bu onam formunun bir örneği size verilecektir.

Çalışmamız hastanemiz etik kurulundan izin alınarak gerçekleştirilmektedir. Çalışma Dr. Öğr. Üyesi M.BAŞPINAR gözetiminde As. Dr. Seren ÖZDEN tarafından yürütülecektir.

Sorularınız için Dr. Seren ÖZDEN'in cep telefonu : 055548556526. 24 saat ulaşabilirsiniz.

Katılımınız için teşekkür ederiz

Tarih: Katılımcının adı:

Katılımcının imzası: Tanık Adı:

Tanık imzası:

Ek-2: Kadın Cinsel İşlev Ölçeği- (FSFI)

Sayın katılımcı; son dört haftada süregelen cinsel işlevlerinizi belirlemeye yönelik olarak hazırlanan bu ölçekte 19 madde bulunmaktadır. Sizden istenen her bir maddede size uyan tek bir seçeneği işaretlemenizdir. Lütfen tüm sorulara cevap veriniz.

Teşekkür ederiz.

* Cinsel aktivite : Cinsel birleşme, sevişme ve kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler.

** Cinsel ilişki : Kadın ile erkeğin cinsel birleşmesi (sertleşmiş kamışın/erkeklik organının kadının haznesine girmesi)

*** Cinsel uyarılma: Sevişme, şehvet duygu ve düşüncelerin belirmesi ile vajinanın ıslanması ve benzeri durumlar

**** Orgazm : Bızır, hazne, rahim, makat ve alt karın ve tüm vücudu saran kuvvetli ritmik kasılmalar olması.

Tüm sorularda yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

1. Son 4 hafta içinde, ne sıklıkta cinsel istek duydunuz?

- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

2. Son 4 hafta içinde, cinsel istek veya ilgi düzeyinizi (derecenizi) nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

3. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında ne sıklıkta uyarıldığınızı hissettiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)

- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

4. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasındaki uyarılma düzeyinizi nasıl derecelendirirsiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

5. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında cinsel bakımdan uyarılacağınızdan ne derecede emindiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok emindim
- ☐ Emindim
- ☐ Oldukça emindim
- ☐ Az emindim
- ☐ Çok az / hiç emin değildim

6. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında uyarılma durumunuz sizin için ne sıklıkta tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

7. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında hazneniz ne sıklıkla ıslandı / kayganlaştı ?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

8. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında haznenizin ıslanması / kayganlaşmasındaki zorluk derecesi nasıldı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok çok zor veya imkansızdı
- ☐ Çok zordu
- ☐ Zordu
- ☐ Biraz zordu
- ☐ Hiç zorluk çekmedim

9. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişkiniz** bitene kadar cinsel organınızın ıslaklığını /kayganlığını ne sıklıkta koruyabildiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

10. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişkiniz** bitene kadar haznenizin ıslaklığını /kayganlığını koruyabilme zorluğunuzun sıklığı neydi?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

11. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma*** veya cinsel ilişkide** ne sıklıkta orgazm**** oldunuz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

12. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma*** veya cinsel ilişki** sırasında orgazma**** ulaşmak sizin için ne kadar zordu?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok çok zordu / imkansızdı
- ☐ Çok zordu
- ☐ Zordu
- ☐ Biraz zordu
- ☐ Hiç zorluk çekmedim

13. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma*** veya cinsel ilişki** sırasında orgazma**** ulaşmanız ne kadar tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında tatminkar değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

14. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişkiniz** sırasında siz ve eşiniz arasındaki duygusal yakınlık ne kadar tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı

- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında tatminkar değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

15. Son 4 hafta içinde, eşinizle cinsel ilişkiniz** sizin için ne kadar tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında tatminkar değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

16. Son 4 hafta içinde, genel olarak cinsel hayatınız sizin için ne kadar tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında tatminkar değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

17. Son 4 hafta içindeki, cinsel ilişkinizde haznenize giriş sırasında ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık duydunuz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

18. Son 4 hafta içindeki, cinsel ilişkinizde haznenize girişten sonra ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık duydunuz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.

- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

19. Son 4 hafta içindeki, hazneye giriş sırasında veya sonrasında duyduğunuz ağrı / rahatsızlığın derecesini nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

7. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Ankara’da doğdum. İlkokulu Kıbrıs Çamlıbel İlkokulu’nda okudum. Ortaokulu Kıbrıs Güzelyurt Türk Maarif Koleji’nde okudum. Liseyi İzmir Bornova Anadolu Lisesi’nde okudum. 2015 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2016 yılı Nisan ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitime başladım.

