

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

**VAJİNAL DOKUDA MELANOKORTİN, OKSİTOSİN, ANDROJEN
RESEPTÖR DÜZEYİ VE SEKSÜEL FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nurdan YURT**

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

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

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,

Asistanlığım süresince mesleğimde yetişmem için yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Salih Burçin Kavak, Prof. Dr. Alpaslan Akyol, Prof. Dr. Remzi Atılğan, Doç. Dr. Şehmus Pala, Doç. Dr. 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.Hilal Balta ve patolojideki asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına ve bugünlere gelmemde büyük emekleri bulunan canım anneme, enişteme ve ablam Şeyda YAVUZKIR'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Nurdan YURT

ÖZET

Cinsellik, cinsel doyum ve iki insanın uyum içerisinde beraberliklerini içeren sosyal kurallar, değer yargıları ve tabularla belirlenmiş biyopsikososyal yönleri olan özel bir yaşantı olarak tanımlanabilir. Kadın cinsel işlevi üzerine yapılan araştırmalar, vajinanın işlevsel anatomisi ve fonksiyonu hakkındaki bilgi eksikliinin altını çizmektedir ve bu düşünceler, insan vajinasının pasif bir kanal olarak değil, daha ziyade, kadınların fiziksel reseptivite ve seksüel cevabı ile klinik olarak kasılma organı olarak rolünü vurgulamaktadır.

Kadın cinsel tepkilerinin kontrolünde yer alan periferik nörokimyasal yollar büyük ölçüde bilinmemektedir ve karakterize edilmemiştir. Klinik çalışmalar, kadın cinsel tepkisinin kontrolünü içerebilecek bir dizi potansiyel nörotransmitter adayını ortaya çıkardı. Melanokortin ve oksitosinerjik nöron sistemlerinin ve androjenik yolların kadın cinsel arzusu ve uyarılmasının düzenlenmesinde çok önemli roller oynadığı düşünülmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda, distal anterior vajinal dokuda melanokortin, oksitosin ve androjen reseptör düzeylerini ve cinsel fonksiyonlarla bağlantısını araştırmayı amaçladık.

Çalışma grubuna, sistosel ve vaginoplasti isteği tanısı ile opere edilen hastaların; kolporafi anterior operasyonu ile çıkarılan ve rutinde patolojik incelemeye gönderilmeyen anterior vajen dokuları dahil edildi, hastaların vajen dokusundaki melanokortin, androjen ve oksitosin reseptör analizi immünohistokimyasal yöntemle araştırıldı. Cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi için Female Sexual Function Index (FSFI) ölçeği operasyondan önce hastalara doldurtularak sonuçlar kayıt edildi. İstatistiksel analiz için Mann Witney U ve Student t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Anterior distal vaginanın immünohistokimyasal değerlendirmesinde Melanokortin reseptörü, sitoplazmik boyanarak; skuamöz epitelde tespit edildi. Oksitosin reseptörü, sitoplazmik ve membranöz boyanarak; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotel hücrelerde, Androjen reseptörü, nükleer boyandı ve stromal ve vasküler endotel hücrelerinde tespit edildi.

Melanokortin reseptörü ve androjen reseptörü boyanma yoğunluğu ile FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmedi. FSFI puanları karşılaştırıldığında Oksitosin reseptörü + 2 boyananların istek, uyarılma, orgazm ve FSFI toplam puanı + 1 boyananların puanından anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç olarak distal ön vaginada oksitosin reseptör yoğunluğunun cinsel fonksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel fonksiyon, vajen, melanokortin, androjen, oksitosin, immünohistokimya, FSFI.



ABSTRACT

RELATIONSHIP WITH MELANOCORTIN, OXYTOCIN, ANDROGEN RECEPTOR LEVEL IN VAGINAL TISSUE AND SEXUAL FUNCTIONS

Sexuality can be defined as a private life with biopsychosocial aspects determined by social rules, value judgments and taboos, including sexual satisfaction and the harmonious coexistence of two people. Research on female sexual function underlines the lack of knowledge about the functional anatomy and function of the vagina, and these considerations emphasize the role of the human vagina not as a passive conduit but rather as a clinically contractile organ of women's physical receptivity and sexual response.

Peripheral neurochemical pathways involved in the control of female sexual responses are largely unknown and uncharacterized. Clinical studies have uncovered a number of potential neurotransmitter candidates that may include the control of female sexual response. Melanocortin and oxytocinergic neuronal systems and androgenic pathways are thought to play crucial roles in regulating female sexual desire and arousal.

In line with this information, we aimed to investigate the levels of melanocortin, oxytocin and androgen receptors in the distal anterior vaginal tissue and its relation with sexual functions.

In the study group, patients who were operated with the diagnosis of cystocele and vaginoplasty request; Anterior vaginal tissues that were removed by colporrhaphy anterior operation and were not routinely sent for pathological examination were included, and the analysis of melanocortin, androgen and oxytocin receptors in the patients' vaginal tissue was investigated by immunohistochemical method. For the evaluation of sexual functions, the Female Sexual Function Index (FSFI) scale was filled in by the patients before the operation and the results were recorded. Mann Whitney U and Student's t test were used for statistical analysis. Statistical significance was evaluated at the $p < 0.05$ level.

In the immunohistochemical evaluation of the anterior distal vagina, Melanocortin receptor, cytoplasmic staining; detected in squamous epithelium.

Oxytocin receptor, cytoplasmic and membranous staining; In muscle tissue, stromal cells, vascular endothelial cells, Androgen receptor was nuclear stained and detected in stromal and vascular endothelial cells.

There was no significant difference in terms of melanocortin receptor and androgen receptor staining intensity, FSFI sub-dimensions and total score. When the FSFI scores were compared, the desire, arousal, orgasm and FSFI total scores of those with Oxytocin receptor + 2 staining were found to be significantly higher than those with + 1staining.

As a result, it can be thought that oxytocin receptor density in the distal anterior vagina is related to sexual functions.

Keywords: Sexual function, vagina, melanocortin, androgen, oxytocin, immunohistochemistry, FSFI.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.2. Kadın Genital Sistem Anatomisi	1
1.2.1. Kadın Pelvis Anatomisi	2
1.2.1.1. Kemik Pelvis	2
1.2.1.2. Pelvik Kaslar	3
1.2.2. Pelvik Diyafram	5
1.2.3. Ürogenital Diyafram	6
1.2.4. Pelvik Taban Kaslarının Görevi	6
1.2.5. Pelvik İnnervasyon ve Vaskülarizasyon	8
1.2.6. Perine Anatomisi	9
1.2.7. Perineal Cisim	9
1.2.8. Perineal Membran	10
1.2.9. Anal Üçgen	10
1.2.10. Endopelvik Fasya	10
1.2.11. Pelvik Ligamentler	12
1.2.11.1. Anterior Vajinal Destek	13
1.2.11.2. Medial Vajinal Destek	14
1.2.11.3. Posterior Vajinal Destek	14
1.2.11.4. Üretra	15
1.3. Vajina Anatomisi	15
1.3.1. Vajenin Damar ve Sinirleri	18

1.3.2. Ön kompartman Prolapsusu	18
1.3.3. Orta Kompartman Prolapsusu	19
1.3.4. Arka Kompartman Prolapsusu	19
1.3.5. Pelvik Organ Prolapsusu	20
1.3.5.1. Pelvik Organ Prolapsusu Etiyolojisi	21
1.3.5.2. Pelvik Organ Prolapsusu Sınıflaması	23
1.4. Vulva Anatomisi	26
1.4.1. Mons Pubis	27
1.4.2. Labia Majör (Büyük Dudak)	27
1.4.3. Labia Minör (Küçük Dudak)	28
1.4.4. Vestibulum (Introitus Vaginae)	28
1.4.5. Orifisyum Üretra Eksterna	28
1.4.6. Skene Gaddeleri (Glandula Vestibularis Minor)	28
1.4.7. Himen	29
1.4.8. Bartholin Bezleri (Glandula Vestibularis Major)	29
1.4.9. Klitoris	29
1.4.10. Bulbus Vestibuli	30
1.5. Melanokortin	30
1.5.1. Melanokortin Reseptörü	31
1.5.2. Melanokortin 4 Serisi	33
1.6. Oksitosin	34
1.7. Androjen Reseptörleri	38
1.8. Kadın Cinsel Fonksiyonu	41
1.8.1. Kadın Cinsel İşlev Fizyolojisi ve Cinsel Yanıt Döngüsü	43
2. GEREÇ ve YÖNTEM	48
2.1. Araştırma Popülasyonu	48
2.2. İmmünohistokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	48
2.3. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği	49
2.4. İstatistiksel Analiz	49
3. BULGULAR	51
3.1. Demografik Bulgular	51
3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	53

4. TARTIŞMA	59
5. KAYNAKLAR	68
6. EKLER	87
7. ÖZGEÇMİŞ	93



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hormonların cinsel işlev üzerine etkisi	47
Tablo 2.	Kullanılan antikorların özellikleri	48
Tablo 3.	Cinsel İşlev İndeksi puanlama tablosu	49
Tablo 4.	Hastaların yaş ve antropometrik ölçümleri	51
Tablo 5.	Hastaların sosyoekonomik durumları ve evlilik ile alakalı özellikleri	52
Tablo 6.	Hastaların doğum ile alakalı özellikleri ve sigara içme durumları	52
Tablo 7.	Hastaların Kadın Cinsel İşlev Ölçeği puanları	53
Tablo 8.	Hastaların immünohistokimyasal bulguları	53
Tablo 9.	Vajen dokusunun melanokortin boyanma durumuna göre FSFI puanlarının karşılaştırılması	54
Tablo 10.	Vajen dokusunun melanokortin boyanma düzeyine göre FSFI puanlarının karşılaştırılması	54
Tablo 11.	Vajen dokusunun oksitosin boyanma durumuna göre FSFI puanlarının karşılaştırılması	55
Tablo 12.	Vajen dokusunun oksitosin boyanma düzeyine göre FSFI puanlarının karşılaştırılması	55
Tablo 13.	Vajen dokusunun androjen boyanma durumuna göre FSFI puanlarının karşılaştırılması	56
Tablo 14.	Vajen dokusunun androjen boyanma düzeyine göre FSFI puanlarının karşılaştırılması	56
Tablo 15.	Doğum şekline göre FSFI puanlarının karşılaştırılması	57
Tablo 16.	Zor doğum öyküsü varlığına göre FSFI puanlarının karşılaştırılması	57
Tablo 17.	Hastaların yaş, BMI, çocuk sayısı ve evlilik süresi ile FSFI ölçek puanlarının ilişkisi	58
Tablo 18.	Hastaların prolapsus derecelerinin boyanma varlıklarına göre karşılaştırılması	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Kadın eksternal genital organları	2
Şekil 2.	Pelvis anatomisi	3
Şekil 3.	Pelvik taban kaslarının üstten görünümü	4
Şekil 4.	Transvajinal apikal askı prosedürleri için sütür yerleştirme yeri (A) Sakrospinöz bağ fiksasyonu için sütür yerleştirme yeri (B) iliococcygeous vajinal kubbe süspansiyonu için sütür yerleştirme yeri	5
Şekil 5.	Pelvik ve ürogenital diyafram	6
Şekil 6.	Normal nullipar 23 yaşındaki bir kadında pelvisin manyetik rezonans görüntüsünden kadın pelvik tabanının dijital olarak geliştirilmiş üç boyutlu rekonstrüksiyonları.	7
Şekil 7.	Pelvik sinir ve damarlar	9
Şekil 8.	Uterus ve vajina üst üçte ikisinin bağ doku desteği	11
Şekil 9.	DeLancey'in vajinal destek mekanizması	12
Şekil 10.	Kadın genital sistem anatomisi	17
Şekil 11.	Vagina ön duvarının arkadan görünümü ve rugae vaginales	18
Şekil 12.	Sagittal kesitte sistosel, rektosel ve enteroselin şematik görünüşü	20
Şekil 13.	Baden-Walker sınıflandırması	24
Şekil 14.	POP-Q evrelemede referans noktalar	26
Şekil 15.	Vulva	27
Şekil 16.	Klitoris ve bulbus vestibuli	30
Şekil 17.	Kadın Cinsel Yanıt Döngüsü	45

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMH	: Anti Müllerian Hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AR	: Androjen Reseptörü
BMI	: Body Mass Index
cAMP	: Adenozin monofosfat
DHT	: Dihidrotestesteron
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA- S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Östradiol
FSFI	: Kadın Cinsel İşlev Ölçeği
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSDD	: Hipoaktif Cinsel İstek Bozukluğu
ICS	: International Continence Society
İHC	: İmmünohistokimya
K	: Potasyum
KCD	: Kadın Cinsel Disfonksiyonu
MC	: Melanokortin
MC-R	: Melanokortin Reseptörü
Na	: Sodyum
NO	: Nitrik Oksit
OT	: Oksitosin
OTR	: Oksitosin Reseptörü
POMC	: Propiomelanokortin
POP	: Pelvik Organ Prolapsusu
POP-Q	: Pelvik Organ Prolapsus-Quantification
SHGB	: Seks Hormon Bağlayıcı Globüline
SUI	: Stres Urinary Incontinence
T	: Testesteron

TDF : Testis Belirleyici Hormon
USG : Ultrasonografi
USL : Uterosakral Ligament



1. GİRİŞ

1.1. Kadın Genital Sistem Embriyolojisi

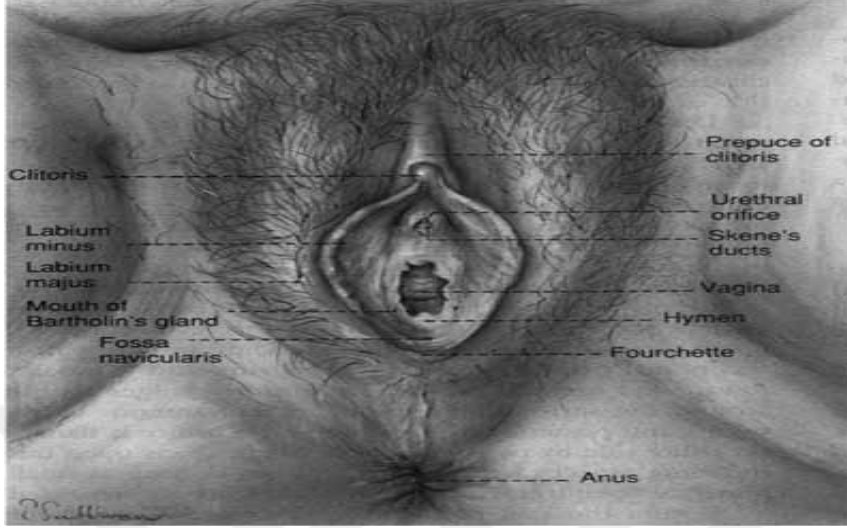
Dişi genital sistemi, aortae'nın dorsalinde her iki tarafında yer alan ürogenital kabartıdan gelişip mezodermden köken alır. Ürogenital kabartı içindeki primordiyal germ hücreleri, beşinci hafta civarında vitellüs kesesi içinde, onuncu torakal vertebra seviyesine doğru göç etmeye başlar, aynı haftalarda mezonefrozlara medialinde gonadal kabartı olarak adlandırılan bir kabartı oluşur ve bu kabartılardan farklanmamış gonadlar gelişir (1). Farklanmamış gonadlardan gonozomun türüne göre cinsiyet belirlenir. Gonadal gelişim, embriyolojik yaşamda beşinci haftada başlar, dişide XX, erkekte ise XY kromozomları bulunur. Y kromozomunun kısa kolunda bulunan SRY geni, Testis Belirleyici Faktör (TDF) salgılar. Başlangıçta her embriyoda da iki çift genital kanal bulunur. TDF'nin olup olmamasına göre (varlığında) medialde bulunan mezonefrik kanallardan (Wolf kanalı) erkek üreme sistemi gelişirken, lateralde bulunan paramezonefrik kanallardan (Müllerian kanalı) dişi üreme sistemi gelişir (2). XY kromozomları bulunması durumunda, intrauterin hayatın 9-12. Haftalarında salgılanan TDF'ye bağlı olarak testiste bulunan sertoli hücreleri anti müllerian hormon (AMH) sentezler, Leydig hücreleri testosteron üretir ve mezonefrik kanal gelişerek Müller kanalı yani paramezonefrik kanalın gelişimi baskılanır. Böylece TDF varlığında testis gelişir ve erkek cinsiyeti belirlenir (2, 3).

TDF'nin olmadığı durumda ise testosteron da olmayacağı için mezonefrik kanallar gerilerken, anti-müllerian hormon yokluğu nedeniyle paramezonefrik kanallar gelişir. Uterus ve tuba uterinalar paramezonefrik kanalların proksimal uçlarından meydana gelirken, uterovaginal kanal ise bu kanalların distal uçlarının birleşmesi ile oluşur. Uterusun iç ve orta tabakasını oluşturan endometrium ve miyometrium ile vaginanın fibromusküler dokusu uterovaginal kanaldan gelişir (3).

1.2. Kadın Genital Sistem Anatomisi

Kadın genital organları, iç ve dış genital organları olmak üzere iki kısma ayrılır. Pelvis minorada yer alan iç genital organlar; ovaricum, tuba uterina, uterus ve vajina'dır. Arcus pubicusun ön-alt kısmında yer alan dış genital organlar ise, mons pubis, labium majus pudendi, labium minus pudendi, clitoris, vestibulum vaginae,

bulbus vestibuli, glandula vestibularis majör ve glandulae vestibulares minorestir (Şekil 1) (4).



Şekil 1. Kadın eksternal genital organları

1.2.1. Kadın Pelvis Anatomisi

Pelvis, mesane, vajen ve rektumu içeren önde simfizis pubis; arkada sakrum; yanlarda ise spina iskiadikalar ile sınırlanmış yapıdır. Pelvis iki bölümden oluşmaktadır; büyük pelvisi iç genital organlar doldurmaktadır, küçük pelvis ise büyük pelvisin aşağı doğru devam eden daha dar kısmıdır. 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. Pelvis tabanı, pelvik organlara musküler kasılma ile aktif, fasya ve ligamentler ile pasif destek sağlar. Pelvis tabanının işlevleri arasında prolapsusu önlemek, kontinansı sağlamak, miksiyon ve defekasyonu kolaylaştırmak, seksüel fonksiyon, doğum kanalının bir parçası olmak vardır (5, 6).

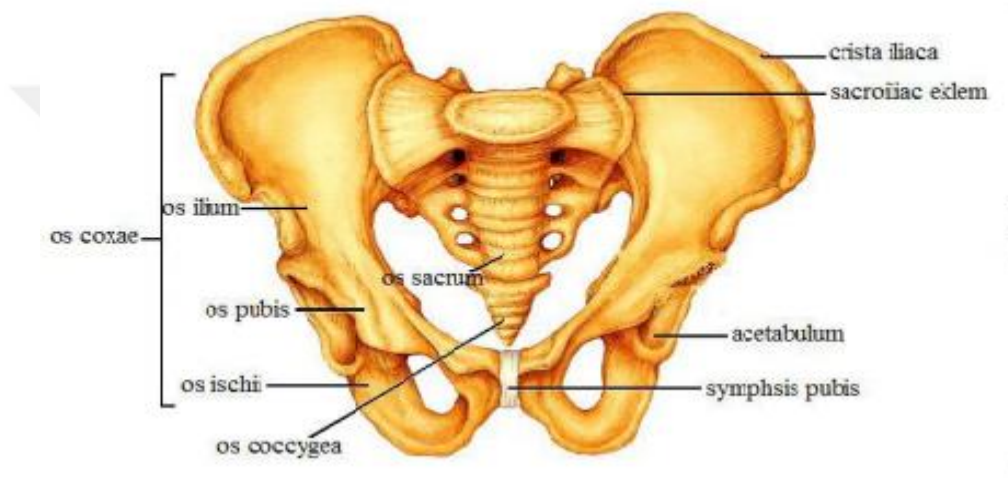
1.2.1.1. Kemik Pelvis

İlium; pelvisin kemik yapısını oluşturan yapılar arasında en üst yerleşimli olanıdır. İliumun üst bölümü, kanat şeklinde yelpaze biçimi oluşturarak alt karın için destek yapı oluşturur. İlium kemiğinin mediali ise pelvik çıkışın yan planını oluşturan iki konkaviteyi içerir.

İskium; kemik pelvisin arka ve alt bölümünü oluşturur. İskiumun posterioru, cerrahi işlemlerde işaretlenen iskiyal omurgayı içerir.

Sakrum; kaynaşmış olan beş sakral vertebradan oluşan sakrum, sakral sinirleri içerir. Pelvik çıkışın posteriorunu sakrum oluşturur. Ayrıca sakrumun ortasında geniş bir nörovasküler yapı bulunur.

Pubis; kemik pelvisin anterior ve alt bölümü pubis kemiğinden oluşur. Simfizis pubis orta hatta eklem yapar. Üst ve alt pubik kollar arkadan öne doğru yerleşmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Pelvis anatomisi

1.2.1.2. Pelvik Kaslar

Pelvik kas dokusu pelvisin yan duvarı ve pelvis taban kaslarından oluşur. Yan duvarın kasları; obturator internus ve piriformis kasıdır.

1.2.1.2.1. Pelvik Yan Duvar Kasları

Musculus Obturator İnternus; Obturator membranın süperiorunda yer alan kastır. Obturator internusun origosu, süperior pubik ramusun ve obturator membranın alt kısmında bulunur. Siyatik foramenlerden geçerek uyluğu lateral döndürmek için femurun trokantör fossasında sonlanır. Bu kasın innervasyonu L5 ve S2 den gelen obturator sinir ile sağlanır (6, 7).

Musculus Piriformis; Piriformis kası, pelvisin yan duvar kaslarından diğeridir ve coccygeusun dorsal ve lateralinde bulunur. Anterolateral sakrumdan uzanarak

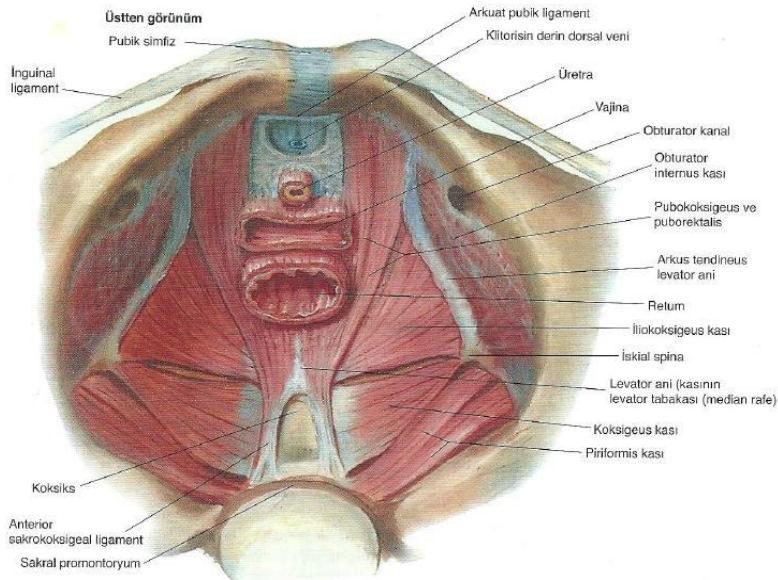
büyük siyatik foramenden geçerek femurun trokantör majörüne tutunur. Lumbosakral pleksus ve büyük bir nörovasküler pleksus da piriformisin üzerinde uzanır (7).

1.2.1.2.2. Pelvik Taban Kasları

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 sağlarlar. Pelvik taban kasları; Levator ani kası, coccygeus kası, derin ve yüzeysel perineal kaslar, çizgili üretral sfinkter ve eksternal anal sfinkterden meydana gelir (8).

Musculus Levator Ani; Bu kas grubu pubococcygeus, puborektalis ve iliococcygeus kaslarından oluşur. Levator ani kas tabakası başta olmak üzere pelvik taban kasları pelvik visseral organları destekleyen bir raf oluşturur ve idrar, defekasyon ve cinsel işlevde önemli rol oynar. Ayrıca levator ani kas tabakası, ayakta dururken normal destek dokusuna sahip bir kadında horizontal planda durur (9). Bu destek yapısı, fasyadaki bağ dokunun ve ligamentlerin aşırı gerilmesini esnemesini engeller.

Obturator internus kasının fasyasındaki kalınlaşmaya arcus tendineus levator ani adı verilir. İschial omurgadan pubik ramusun posterioruna uzanan bu fasyal yapı levator aninin kasları için kaynak oluşturur (Şekil 3).

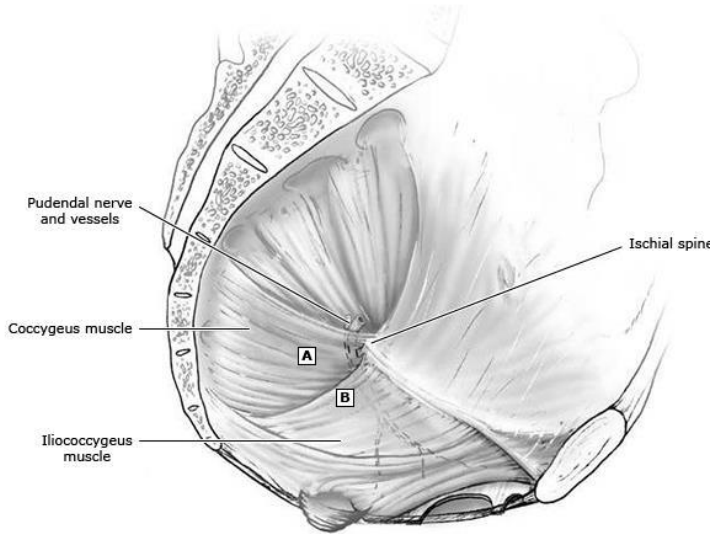


Şekil 3. Pelvik taban kaslarının üstten görünümü (10)

Puborektalis Kası; pubis kemiğinden orijin alır ve lifleri arkadan vajina, rektum ve perineal gövde etrafından U şeklinde bir askı meydana getirir. Bu uzanış anorektal açığı oluşturur ve bu kas ürogenital hiatusun kapanmasında rol oynar. Bu kasın fekal kontinansa rol oynadığı düşünülmektedir (11).

Pubococcygeus Kası; posterior inferior pubik ramiden orijin alır. Koksiks kemiği ve ligamentum anococcygeuma tutunur (12). Bu kasın orta bölümündeki lifler anüs ve vajinayı çevreleyerek perineye bağlanır. Bu lifler kadınlarda pelvik kaslardan birinin kasılması sırasında üretrayı yukarı taşır. Anüse bağlanan lifler de anüsü yükseltir ve ürogenital hiatusun kapanmasında rol oynar (9).

İliococcygeus Kası; başlangıcı arcus tendineus levator anidir. Lifleri mediale ve posteriora doğru uzanarak koksiks ve anokoksigeal ligamente tutunur (13). İliococcygeus kasının fasyası, vajinal kubbe prolapsusu cerrahisinde vajinal apeksi fiske etmek için kullanılır. Sütürler çift taraflı iskiyal omurga ve iliococcygeus fasyasına atılır (12) (Şekil 4).



Şekil 4. Transvajinal apikal askı prosedürleri için sütür yerleştirme yeri (A) Sakrospinöz bağ fiksasyonu için sütür yerleştirme yeri (B) iliococcygeous vajinal kubbe süspansiyonu için sütür yerleştirme yeri (14)

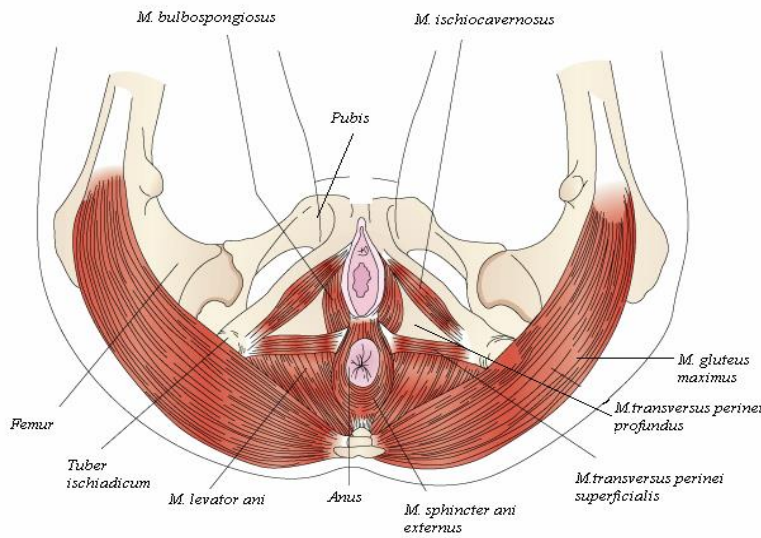
1.2.2. Pelvik Diyafram

Minor pelvisin iç yüzeyine tutunan m. levator ani ve m. coccygeus pelvik muskuler tabanı, karşı taraftaki aynı isimli kaslar ile birleşerek de pelvik diaframı oluşturmaktadır. M. levator ani'nin arcus tendineusa yapışan ve spina ischiadicaya

uzanan iliococcygeal kısım ise arkada koksikse tutunmakta ve her iki kas lig. anococcygeum'u meydana getirmektedir. Bu yapı pelvik organlar için koruyucu örtü görevi görmektedir. Pelvik diafram ayakta dururken yatay konumda olup vajen üst 2/3'ü ve rektumu desteklemektedir. Buradaki herhangi bir zayıflama ya da gevşeklik ürogenital hiatusun açılmasına ve pelvik organların prolapsusuna neden olabilmektedir (15, 16) (Şekil 5).

1.2.3. Ürogenital Diyafram

Pelvik diaframın üstünde anterior pelvik çıkımda bir başka musculofasyal yapı olan ürogenital diafram bulunmaktadır. Daha yüzeyde bulunan m. ischiocavernosus ve m. bulbospongiosus ile m. transversus perinei superficialis lifleri ürogenital diaframın oluşumuna katkı sağlamakta ve bu yapı inferior pubik ramuslar ile perineal cisim arasındaki boşluğu doldurmaktadır; aynı zamanda ürogenital hiatusu kapatarak ve de distal vajinayı destekleyerek sfinkter benzeri bir etki oluşturmaktadır (17) (Şekil 5).



Şekil 5. Pelvik ve ürogenital diyafram (18)

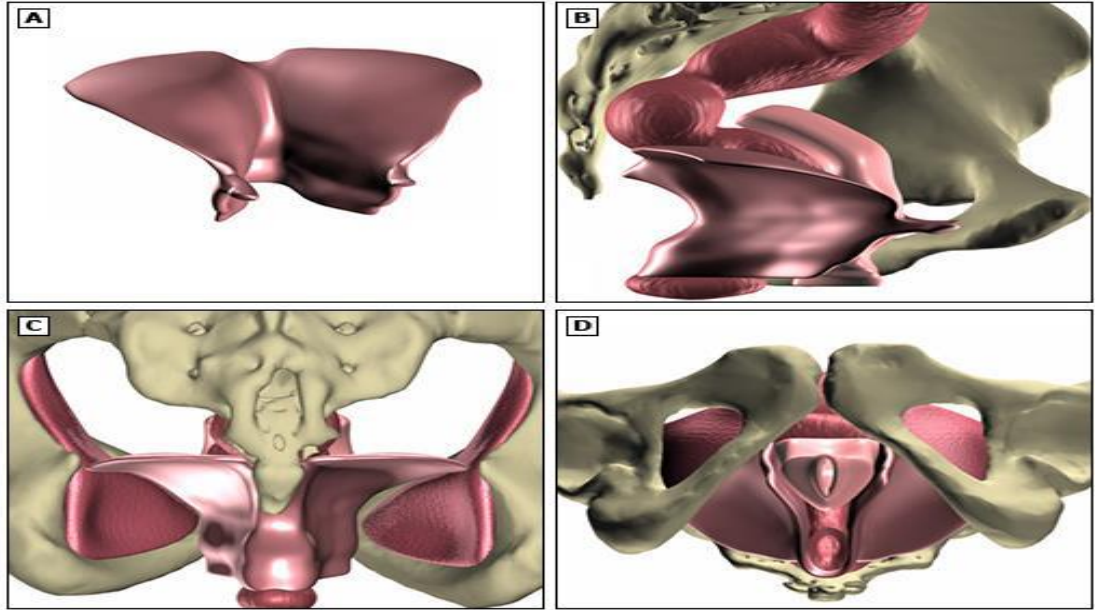
1.2.4. Pelvik Taban Kaslarının Görevi

Pelvik taban kasları defakasyon, miksiyon, valsalva manevrası sırasındaki tonusu haricinde de sabit bir tonusa sahiptir. Bu tonus sayesinde ürogenital boşluğun daraltılması, anal ve üretral sfinkterlerin kapanması gibi için fonksiyonlar gerçekleşir.

Üretral, anal sfinkterler ve levator kaslar öksürük veya hapşırma gibi akut karın içi basıncının arttığı durumlarda ani bir şekilde kasılabilir (19).

Levator ani kasları uzamamış durumda iken kadavra diseksiyonlarında da görüldüğü üzere bir kâse ya da huni şeklinde bulunur. Normalde ise levator ani kasları belli bir tonusta kasılı durumdadır ve karmaşık üç boyutlu bir yapıya sahiptir. Pubococcygeus ve puborectalis kasları; vajina, üretra ve anorektumun çevresinden dikey doğrultuda uzanır. İliococcygeus kası kanat şeklinde yatay ve yukarı doğru uzanır (Şekil 6). Levator aninin posterior grubu pelvik vissera için bir stopaj ya da destekleyici diyafram görevi görürken ön grubu ürogenital hiatusu kapatır ve üretra, vajina, anorektumu pubise doğru çeker (20).

Doğrudan kas liflerindeki travma veya denervasyon nedeni ile levator aninin tonusundaki azalma, daha geniş bir ürogenital hiatus ve levator ani kasının yatay yönelimi ile birlikte daha kubbeleşmiş bir konfigürasyona sebep olur; bilateral veya tek taraflı olabilir. Bu durum pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda desteği normal olan kadınlardan daha fazla görülür (21).



(A) Normal dinlenme tonusunda ile levator ani kasının önden görünümü.(B) Levator ani kası, kemikli pelvis, vajina ve rektumun sagittal görünümü.(C) Levator ani kasının, obturator internus kaslarının ve kemikli pelvisin arkadan görünümü.(D) Litotomi görünümü. (14)

Şekil 6. Normal nullipar 23 yaşındaki bir kadında pelvisin manyetik rezonans görüntüsünden kadın pelvik tabanının dijital olarak geliştirilmiş üç boyutlu rekonstrüksiyonları.

1.2.5. Pelvik İnnervasyon ve Vaskülarizasyon

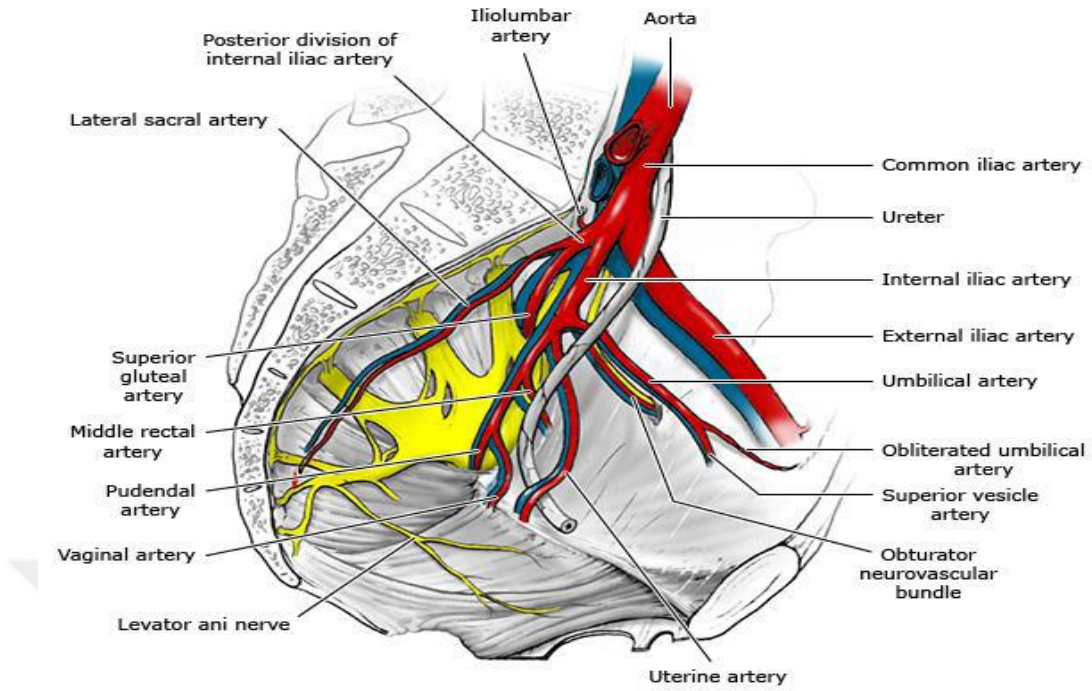
Pelvik taban kasları innervasyonu sakral 2-4 sinirlerin ventral köklerinden, pudental sinir aracılığıyla sağlanır, levator ani siniri S3, S4 ve S5'ten dallanır, levator ani kas grubunu ve coccygeus kasını inerve eder .Bu sinir plexusu sakral foramenden geçer ve iliococcygeus, puborectalis ve pubococcygeus kaslarının üzeri boyunca uzanır. Her kadında değil ama bazı kadınlarda puborektalis kasının innervasyonu için doğrudan S5'ten dal gelir. Pelvik taban kaslarının bir kısmının innervasyonu için de pudental sinirden dal gelip gelmediği ile ilgili tartışmalar da vardır (22).

Konumu itibariyle bazı cerrahilerde ve doğumda, levator ani siniri yaralanmaya açıktır. Sakrospinöz ligament fiksasyonu ve iliococcygeus vajinal kubbe süspansiyonlarında fiksasyon noktaları bu sinirin trasesine yakındır, potansiyel yaralanmalarda bu prosedürlerin etkisi henüz net olarak bilinmemektedir (23).

İnternal pudental arter, perineal bölgenin ana arteridir. Pudental arter, internal iliak arterin frontal gövdesinden köken alarak aşağı doğru seyreder. İnternal pudental arter ve femoral arterden gelen eksternal pudental arter de perine kanlanması için önemli bir kaynaktır. Bu dolgun kollateral anastomoz, martius flebinin kadın doğum cerrahları tarafından kullanılmasını sağlar (24) (Şekil 7).

Pudental nörovasküler paket pelvisten çıkarken karmaşık bir seyir izler. Sinirin medialde arterin lateralde uzandığı pudental paket, major siyatik foramenden pelvisi terk ederken sakrospinöz ligamentin arkasına geçer. Bu damar sinir paketi daha sonra minör siyatik foramenden iskioanal fossaya girer ve pudental kanal olan alcock kanalından geçerek her biri perine, klitoris ve kasların içinde biten çeşitli dallara ayrılır (25).

Perineal sinir ve klitorisin dorsal siniri, pudental sinirin anterior dalları arasında bulunmaktadır. Bu ön dallar her iki tarafta da iscial tüborositasın medialinden perineye girer. Posterior dal ise perineal cilt, dış anal sfinkteri inerve eder ve inferior rektal sinir dalını verir. İnterior rektal sinir ve damarlar anüse doğru uzanırken iskioanal fossadan medial olarak geçer (4).



Şekil 7. Pelvik sinir ve damarlar (14)

1.2.6. Perine Anatomisi

Klinikte vajina ve anüs arasındaki bölüme perine denir. Anatomik olarak ise perine, pelvik tabanın altında pelvik çıkışın tamamıdır. Kadınlarda perine bölgesi anatomik sınırları; iskiopubik rami, iskiyal tüberositler, sakrotuberöz ligamentler ve koksikstir. Tüber iskiadikumlari birbirine bağlayan hayali bir çizgi, anterior ürogenital üçgen ile posterior anal üçgeni böler. Dik pozisyonda, ürogenital üçgen yatay olarak durur ve anal üçgen daha posteriora yukarı doğru açılır (4, 26).

1.2.7. Perineal Cisim

Anüs ile vestibulum vaginae arasında, orta hatta bulunan piramidal fibromuskuler bir yapıdır. Bu yapının sefalik apeks kısmını rektovajinal septum oluşturmaktadır. Perineal cisme rektum, pubokoksigeal ve iliokoksigeal kaslar, perineal kaslar ve anal sfinkter tutunmaktadır. Ayrıca perineal cisim yapısında düz kas, elastik lifler ve sinir uçları bulundurulur, hemen üzerinde uterus ve vajenin yer alması nedeniyle bu yapı pelvik tabanın önemli bir kısmını oluşturup doğum esnasında gerilirken doğum sonrası eski halini almaktadır. Perineal cisim zayıflıklarında rektosel ve enterosel gibi vajen arka duvar prolapsusları oluşabilmektedir (18, 27).

1.2.8. Perineal Membran

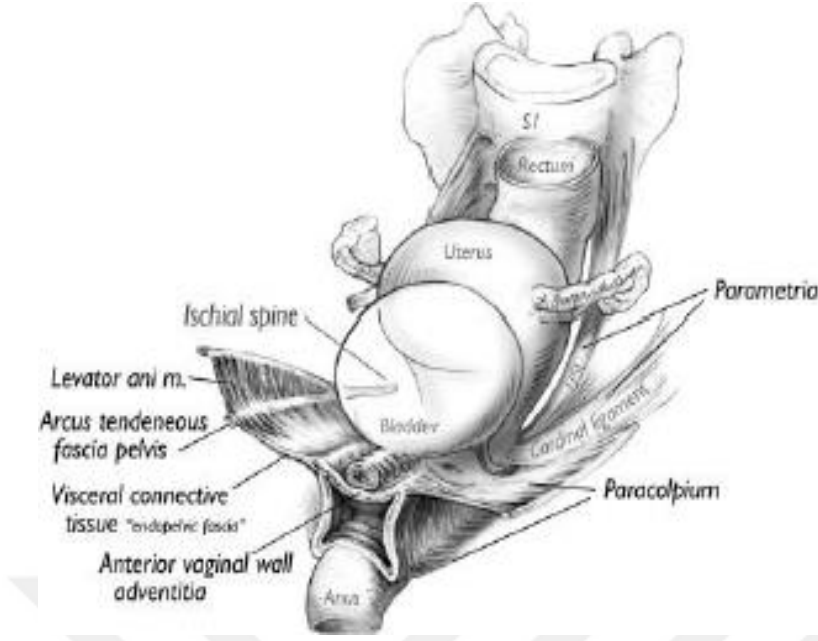
Perineal membran ürogenital üçgeni çevreleyen kalın lifli bölümdür. Pubik arka yandan bağlanır. Klinisyenler ve anatomistler bu yapıyı eskiden ürogenital diyafram olarak adlandırmaktaydı ama kalın bir kas tabakası yerine bir bağ dokusu olduğu için bu isimlendirme artık çok tercih edilmemektedir. Üretra ve vajina perineal membrandan ürogenital hiatttan geçerek vestibülü terk eder, bu yüzden membran; distal üretra, distal vajina ve perineal gövdeyi pubise yaklaştırır ve sabitler, ayrıca levator kaslara pelvik çıkımda destek oluşturur (28).

1.2.9. Anal Üçgen

Lateralde sakrotüberöz ligamanların medial kenarı, önde perineal cisimin alt kenarı, arkada ise koksiks oluşur. Anal üçgenin süperior boyutu levator ani kaslarıdır, anal kanal ve anal sfinkter kasları ise bu üçgenin ortasında bulunur. Her iki tarafta da anal sfinkterin laterali ischioanal fossadır (18).

1.2.10. 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 oluşurlar (13). Eksternal servikal os civarında genital traktusu pelvik yan duvara bağlayan doku parakolpiyumdur (Şekil 8).



Şekil 8. Uterus ve vajina üst üçte ikisinin bağ doku desteği

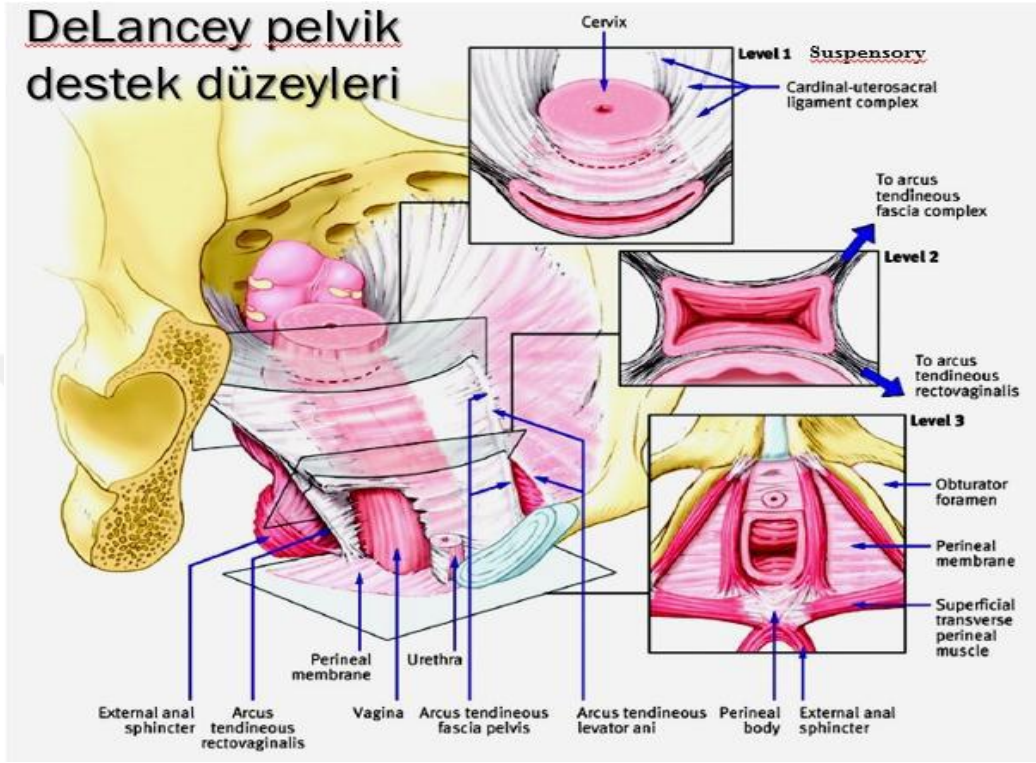
Parakolpiyum iki kısımdan oluşur. Üst kısım (seviye 1) uzun bir doku şeklindedir ve vajinayı uterosakral-kardinal ligament kompleksine benzer bölgede pelvik duvara bağlar ve böylece uterusu alınan olgularda üst vajenin prolapsusunu önler. Parakolpiyum vajinayı orta kısmından yanlara, doğrudan pelvik duvara bağlar bu da seviye 2'yi oluşturur. 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 (29).

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 (30) (Şekil 9).

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 9. DeLancey'in vajinal destek mekanizması (31)

DeLancey'e göre pelvik doku desteği üç bölüme ayrılmaktadır. Ön kompartman üretra ve mesaneyi, orta kompartman vajen, uterus ve histerektomize kadınlarda vajen kubbesini, posterior kompartman ise anüs ile rektumu kapsamaktadır (29, 30).

1.2.11. 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 (32). Puboüretral ligamentler sanılan aksine proksimal üretra ve mesane boynuna destek sağlamaz (33).

Puboservikal fasya: Mesane duvarı ile ön vajen duvarı fasyalarının birleşmesinden oluşmuştur, bu yapı mesane boynu desteğinin en önemli komponentidir. Bu fasyanın mesaneye olan desteğinin zayıflaması lateral sistosel

defektine neden olur. Kardinal-uterusakral bağ kompleksi ön tarafta puboservikal fasyanın orta kısmı ile birleşir, bu orta hatta oluşabilecek bir defekt santral sistosele neden olur (34).

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 (33, 34).

Rektovajinal septum: Proksimalde kardinal-sakrouterin ligament kompleksiyle birleşerek vajen arka apeksine destek sağlarlar (13). Pubokoksigeus kası aracılığı ile pelvik yan duvarlara asılırlar, bu şekilde proksimal vajina ve rektumun horizontal anatomik konumu sağlanmış olur (33).

1.2.11.1. Anterior Vajinal Destek

Üretra, mesane ve vajeni destekleyen bağ dokusu arcus tendineus, pelvik fasya ve pelvik diyaframa kadar uzanmaktadır. Vajen ön duvarı da askı tarzında mesane boynunu ve üretrayı desteklemektedir. Ayrıca puboüretal ligamentler pubise doğru uzanarak üretrayı ve mesane boynunu destekleyip kapalı kalmasını sağlamaktadır, bu ligament, düz kas da içerdiği için miksiyona da yardımcı olmaktadır. Alt 1/3 üretra ve pubis arasındaki bağlantıyı sağlayan iki farklı oluşumun olduğu düşünülmektedir. İlki distalde olan vajinal duvar ve periüretal dokuyu arcus tendineusa bağlayan, ikincisi ise proksimalde mesane boynunda bulunan miksiyonun düzenlenmesine yardımcı olan bağ dokusudur (35). Vajen ön duvarını örten fasyadaki bağ dokusu farklılıklar göstermektedir, vajen duvarı mukoza, muskularis ve adventisya tabakalarını içermekle birlikte yayınlarda başka bir fasyadan da bahsedilmektedir, DeLancey vajen ön duvarında üretranın altında bir fasya olduğunu tanımlamıştır (36). Vajen ön duvarı, subüretal fasya ile birlikte m. levator aninin pubococcygeal kasına ve endopelvik fasyaya olan yan bağlantılarıyla birlikte üretrayı desteklemektedir. Prolapsus ilerledikçe, submukozal katman daha kalınlaşarak hipertrofiye olmaktadır. Mesane boynundaki ve proksimal üretradaki subüretal fasyadan m. levator aniye ve arcus tendinusa uzanan üretropelvik bağlar mevcuttur (37). Mesane tabanında endopelvik fasya çok incedir ve bu bölgedeki asıl destek vajenin arcus tendineus fasciae pelvise uzanan yan bağlantılarından sağlanmaktadır. Puboservikal fasya pubisten başlayıp

vajen ön yüzünde uzanmakta ve serviksi saran fasya ile birleşmektedir. Bu fasya lateralde m. pubococcygeus ile birlikte seyrederek arcus tendineusa bağlanmaktadır.

1.2.11.2. Medial Vajinal Destek

Vajeni saran bağ dokusu parakolpium, uterusu saran bağ dokusu ise parametrium adını almaktadır. Vajen orta kısımda parakolpium pelvik duvar ve fasya ile birleşmektedir. Kardinal ligamentler (Mackenrodt bağı) ise serviks ve vajen dış yanının üst kısmından pelvik duvara kadar uzanmaktadır. Bu ligamentler pelviste geniş bir alandan başlayarak ve broad ligamentinin alt kısmında da kalınlaşarak seyretmektedirler. Yine bu ligamentler lateralde hipogastrik damarları saran bağ dokusuyla, medialde parakolpium ve parametrium ile, ayrıca vajen ön duvarını saran puboservikal fasya ile de devamlılık göstermektedirler. Sakrouterin ligament servikse ve üst vajinal fornikslere arka dış yandan, arkada ise sakroiliak eklemin önündeki presakral fasyaya tutunmaktadır. Sakrouterin ligament serviks çevresinde kardinal ligament ile devamlılık göstermektedir. Bu iki ligament uterusun ve vajenin normal anatomik pozisyonunda kalmasını sağlamakta ve sistosel cerrahisinde mesanenin desteklenmesinde büyük önem taşımaktadırlar (35).

1.2.11.3. Posterior Vajinal Destek

Vajen arka duvarı yan kenarlarından endopelvik fasyaya (bu alanda rektovajinal fasya adını almaktadır) ve pelvik diyaframa tutunan parakolpium ile desteklenmektedir. DeLancey'e göre rektovajinal fasya daha çok lateral kısımlarda bulunur ve bu fasya vajen duvarının ortasında çok incelmıştır. Arkada ise peritondan perineal cisme kadar uzanan fibromüsküler yapıda rektovajinal septum bulunmaktadır. Rektovajinal septum sayesinde vajen ve rektum birbirinden bağımsız hareket edebilmektedir. Vajen distal bölümünde ise, himenin üst 2–3 cm lik kısmında parakolpium dokusu bulunmamaktadır. Bu alanda vajen, önde üretra, perineal membranın bağ dokusu ve ürogenital diafram kasları ile, lateralde levator ani kası ve arkada da perineal cisim ile birleşmektedir. Rektovajinal fasya distal bölümde en kalındır ve bu alanda vajenin mobilitesi kısıtlıdır (36).

1.2.11.4. Üretra

Üretra, mesaneden eksternal açıklığa uzanan kompleks tübüler bir yapıdır. Belirgin musküler yapısı kontinansın sağlanmasında rol oynamaktadır. Üretranın düz kası trigon ve detrusor ile devamlılık göstermektedir. İçteki longitudinal kas belirgin olup dıştaki sirküler kas ise daha incedir. Ucundaki tübüler yapı çizgili ürogenital sfinkter ile çevrilmiştir. Sirküler kaslar lümeni daraltırken, longitudinal kaslar ise işeme esnasında üretranın boyunu kısaltmaktadırlar. Longitudinal ve sirküler kaslar üretranın proksimal 4/5'inde bulunmaktadır. Ürogenital sfinkterin çizgili kasları üretrayı dıştan sararak ve orta 3/5'lik kısmını kaplamaktadır. Üst 2/3'de ise kas lifleri sirkülerdir ve bu bölüm distalinde lifler üretradan çıkarak vajen duvarını sarmakta, üretrovajinal sfinkter ismini alarak ramus inferior ossis pubisden perineal membrana uzanıp üretrayı komprese etmektedirler.

Üretral mukoza, mesane transisyonel epitelinden eksternal açıklığa kadar uzanır ve burada nonkeratinize yassı epitelyum ile kaplıdır. Hormonlara duyarlı olan submüköz dokunun zengin damarlanması mevcuttur. Burada bulunan arteriovenöz anastomozların üretral mukozanın kapanmasında yardımcı olduğu düşünülmektedir (38). Musküler ve damarsal yapılara ek olarak üretra zengin kollagen ve elastik lif içeren bir bağ dokusuna sahiptir. Bu dokunun da üretranın kapanmasında pasif olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca üretranın daha çok orta ve alt vajinal komşuluğunda, submukozal alanda, salgı yapan bir grup bez dokusu da bulunmaktadır (38).

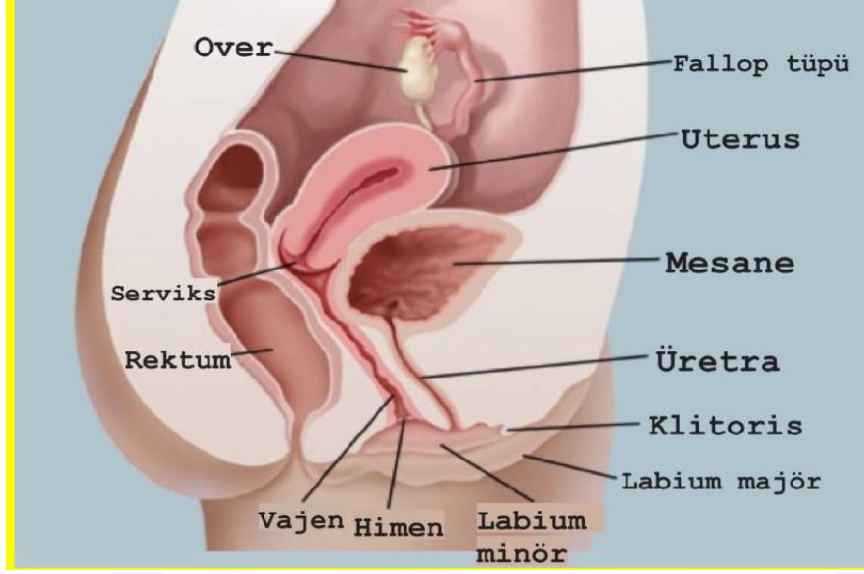
1.3. Vajina Anatomisi

Vajina, yaklaşık 7-10 cm uzunluğunda, serviksten başlayıp perine içinde vajinal açıklığa kadar uzanan ve üretra ile rektum arasında yer alan elastik bir lümendir. Vajina, kadınlarda iç ve dış üreme organları arasında bağlayıcı konumdadır (39). Vestibülden uterus serviksine uzanan fibromusküler bir tüptür. Vajina en dar yerinde bir yamuk şeklini andırır ve servikse doğru genişler (Şekil 10).

Histolojik olarak vajina; çok katlı yassı non- keratinize epitel ile döşeli, fibromusküler duvarı olan bir organdır. Vajinanın duvarı; mukoza, muskularis ve adventisya olmak üzere üç tabakadır. Mukoza tabakası epitel ve lamina propriadan oluşur, yüzeyde rugalar görülür, mukoza tabakası deskuamasyona uğrar ancak

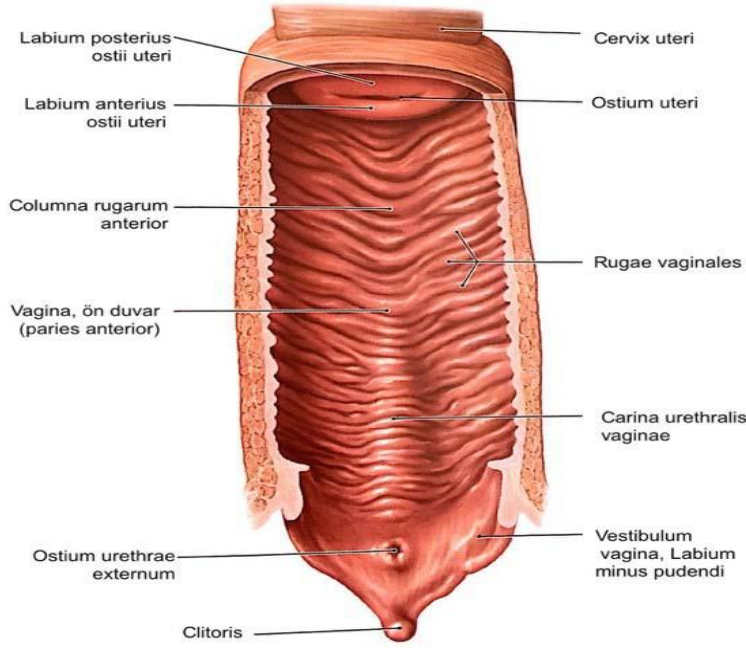
keratinizasyon görülmez. Vajinadaki epitel hücreleri az miktarda keratohiyalin içerabilir, buna rağmen yine de çekirdekler görülür. Vajina epiteli mensturasyon sırasında siklik değişiklik gösterir; proliferatif fazda vajin epiteli proliferasyona uğrar ve glikojen sentezleyip biriktirir, daha sonra glikojen vajina lümeninde depolanır, vajinal bakteriler glikojenden laktik asit oluşturur. Foliküler fazda östrojen etkisiyle vajende süperfisiyal hücreler hakim olur. Vajinadaki bu asidik ortam bazı patojen mikroorganizmalara karşı koruyucu bir etki sağlar. Luteal fazda ise progesteron etkisi ile hücre kenarlarında kırılma görülür ve intermedier hücreler oluşur. Vajen mukozasında bez yapısı bulunmaz, vajinanın lümeninde bulunan mukus, serviks bezlerinden gelir. Vajina; ektodermal vajen epiteli ile ürogenital sinüsten köken alan yapılar arasında himen adı verilen mukozal katlantı içerir. Muskularis tabakasında; içte ince sirküler kaslar, dışta uterus kasları ile devamlılık gösteren kalın longitudinal düzensiz düz kaslar vardır, bu kaslar arasında bolca elastik lif bulunur, vajina açıklığında ise bulbospongiyöz kasın çizgili kasları yerleşmiştir. Adventisya tabakasında; içte bol miktarda elastik lif bulunduran sıkı bağ dokusu, dışta ise kan ve lenf damarları içeren gevşek bağ dokusu vardır (40, 41).

Adventisya, vajina ve çevredeki pelvik organları çevreleyen endopelvik fasyanın bir uzantısını temsil eder. Puboservikal fasya ve rektovajinal fasya, vajinayı mesane ve rektumdan ayıran yapıdır. ‘Fasya’ teriminin kullanımı vajinanın histolojisini doğru bir şekilde yansıtmadığından yanlış bir isimlendirmedir. Vajinal duvarın birçok histolojik analizi farklı bir fasyal tabakayı tanımlayamamıştır (28, 40, 41). Vajinal diseksiyon sırasında cerrahlar tarafından not edilen ‘fasya’ aslında epitelyal dokuyu musküler tabakadan ayırmanın sonucunda gelişen tabakaları ifade eder (40). Vajinayı diğer organlardan ayıran yoğun bağ dokusunun görüldüğü alan distal posterior vajinal duvardır. Perineal gövdenin bağ dokusu, himenal halkadan 2 ila 4 cm yukarıya vajina ve rektumun düz kas tabakaları arasında posterior vajinal duvar boyunca uzanır. Ayrıca, bu tabaka posterior vajinal duvarın totalde uzunluğunu artırmaz (28).



Şekil 10. Kadın genital sistem anatomisi (42)

Vajina, intauterin hayatın 3. ayında uterovaginal kanaldan gelişir (3). Vagina önde fundus vesica ve urethra ile, arkada ise rectum ve canalis analis ile komşudur. Irklara göre değişiklik gösterse de arka duvarı yaklaşık 9 cm iken ön duvarı daha kısadır ve yaklaşık 7,5 cm'dir (43). Urethra, vaginanın ön duvarına gömülü olarak bulunur. Bu nedenle doğum sırasında vaginanın ön-arka çapı arttığı için urethranın da pozisyonu değişir. Üriner inkontinans gelişmesinin sebeplerinden biri de urethranın pozisyonunun değişmesi durumudur. Vagina mukozasının oluşturduğu rugae vaginales adı verilen katlantılar ön ve arka duvar boyunca uzanarak columna rugarum anterior ve posterior'u oluşturur (44) (Şekil 11). Mesane, vagina'ya doğru herniasyon gösterdiğinde (sistosel), rugae vaginales'ler kaybolur ve bu nedenle inspeksiyon ile tanı koymada rugae'ler büyük önem taşır. Doğum sayısındaki artış rugae görüntüsünde bir miktar kayıplara yani düzleşerek silinmelere neden olur (45).



Şekil 11. Vagina ön duvarının arkadan görünümü ve rugae vaginales (46)

1.3.1. Vajenin Damar ve Sinirleri

Vajina; a. iliaca internanın dalı olan arteria vajinalis' ten beslenir, v. Vajinalis yolu ile de v. İliaca interna'ya dökülür. Vajinanın üst 2/3 parçasının innervasyonu; uterovajinal plexus (Frankenhauser ganglionu) olup ağrı duyusunu ileten lifler T11-L2 seviyesinden medulla spinalis'e girerler. Alt 1/3 parçasının innervasyonu ise N. Pudendalis tarafından sağlanıp, ağrı duyusunu ileten lifler S2- S4 seviyesinden medulla spinalis'e girerler (47).

1.3.2. Ön kompartman Prolapsusu

Aktif ve pasif gerim sağlayan yapıların çeşitli faktörlere bağlı olarak zayıflaması sonucu diğer pelvik organlara kıyasla daha öne yerleşmiş olan mesanenin vagina'ya herniasyonu olarak tanımlanır kolpografi anterior (48). Fundus vesicae, vagina'nın ön duvarı ile komşuluk yaptığı için mesane yer değiştirirken vaginanın ön duvarını da beraberinde götürür (Şekil 13). Ön kompartman prolapsusuna sıklıkla sistosel, üretrosel veya sistoüretrosel eşlik etmektedir (49). Ayrıca fascia pubocervicalis, pubis'ten başlar ve vagina ön duvarını sararak ilerler, bu fascia servix'in fasyasına karıştığı için fascia pubocervicalis hasarında, sistosel, üriner inkontinans ve ön duvar prolapsusu birlikte görülür (50). İnspeksiyonda columna rugarum anterior'u

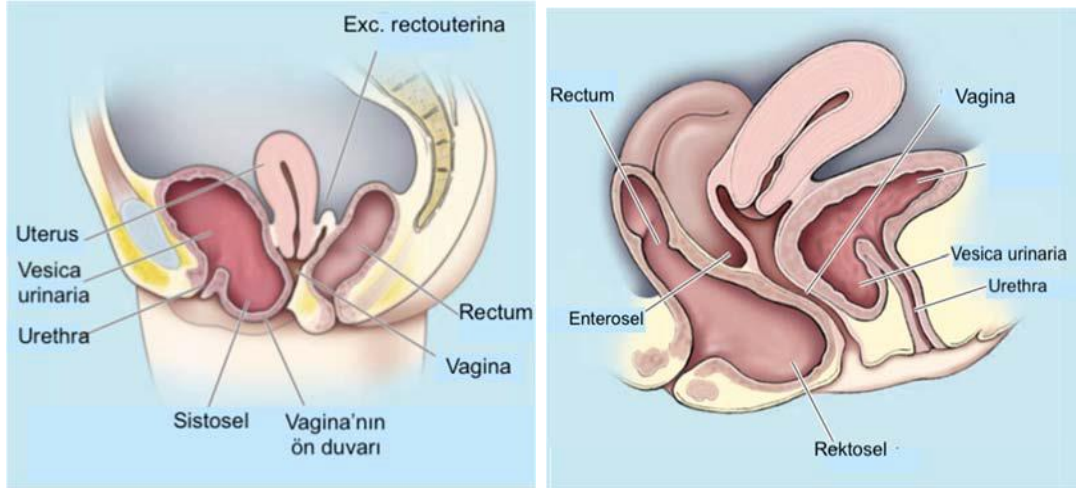
oluşturan rugae vaginales'in kaybolması tanı konmasına yardımcı olur (45). Çünkü mukoza katlantılarından oluşan rugae vaginales mesanenin sebep olduğu gerimin etkisiyle kaybolur. Brown ve ark. (51), yaptığı çalışmada histerektomi ameliyatı geçiren her 1000 kadından 3'ünün üriner inkontinans şikayeti olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte vagina duvarının kendisinde bir hasar varsa buna 'gerilme sistoseli' denirken, vagina'yı pelvis duvarına bağlayan yapılarda bir hasar olması durumunda buna 'ayrılma sistoseli' denilmektedir (52).

1.3.3. Orta Kompartman Prolapsusu

Uterusun veya ince bağırsak kıvrımlarının vagina'ya herniasyonunu ifade eder. Orta kompartman prolapsusuna genellikle enterosel eşlik eder (53). Lig. uterosacrale ile lig. cardinale, vagina apeksi'ni destekler ve bu yapılardaki bir hasarda vagina apeksi desteği bozulur. İntraabdominal basınç arttığında ince bağırsak kıvrımları bu alana herniasyon yaparak enterosele sebep olur. Enterosel, genellikle arka duvar dejenerasyonları ile ortaya çıksa da ön duvar lezyonları ile birlikte de görülebilir. Apikal kompartmana komşu olanlar arasında uterus ve serviks de bulunduğu için uterus prolapsusu da aynı etiyojiye sahiptir ve enterosel ile eş zamanlı ortaya çıkabilmektedir (54).

1.3.4. Arka Kompartman Prolapsusu

Vagina'nın posterior duvarında destek mekanizması bozulduğu zaman kalın bağırsak kıvrımlarının vagina'ya protrüze olması ile oluşur (Şekil 12). Fascia rectouterina'nın oluşturduğu septum rectovaginale'nin dejenerasyonu, arka duvar desteğinin bozulmasında asıl etkindir. Serviks'in posterior'undan başlayan septum rectovaginale, corpus perineale'ye kadar uzanarak vagina'nın arka duvarını adeta boydan boya desteklemektedir. Septum rectovaginale lateralde ise m. levator ani'nin fasyasına tutunur. Corpus perineale lezyonu genellikle septum rectovaginale'nin lezyonunu da beraberinde getirir. Corpus perineale en sık doğum sırasında hasar görür (28).



Şekil 12. Sagittal kesitte sistosel, rektosel ve enteroselin şematik görünüşü (53)

1.3.5. Pelvik Organ Prolapsusu

Pelvik organ prolapsusu (POP), Uluslararası Ürojinekoloji Derneği ve Uluslararası Kıtalar Topluluğu tarafından uterus ve/veya çeşitli vajinal kompartmanların ve bu kompartmanların mesane, rektum veya bağırsak gibi komşu organlarının düşmesi veya aşağı doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanmıştır (55). Mesane ve rektum vajinal duvardan dışarı doğru herniasyona uğrayabilir. Genellikle bazı kombinasyonlar halinde görülür; vajen apeksini, uterusu ön vajinal duvarı ve arka vajinal duvarı etkileyebilir (56). POP, jinekoloji polikliniğine başvuran 20–39 yaş grubundaki kadınların %30'unu, elli yaş üzeri kadınların ise %50'den fazlasını etkileyen yaygın bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (57). Pelvik organ prolapsusu olan hastaların % 34'ünde sistosel, % 19'unda rektosel ve % 14'ünde uterin prolapsus görülmektedir (58). POP genç kadınlarda da görülebilse de semptomların en sık görüldüğü yaş aralığı 70-79 yaş grubundaki kadınlardır. Etnik ve bölgesel değişiklikler göstermesinin yanı sıra gelişmiş ülkelerde daha az görülür ve yaşa bağlı olarak artış göstermektedir. Amerika'daki kadınların yaşamları boyunca POP nedeniyle herhangi bir cerrahi prosedür geçirme riski % 13'tür (59). POP, şişkinlik, basınç hissi gibi prolapsus semptomlarına veya seksüel, üriner, kolonik semptomlara neden oluyorsa patolojik kabul edilmelidir. Hafif prolapsus yaygın görülür ve asemptomatikse patolojik olarak düşünülmemelidir. Kadınlar genellikle prolapsus hymen halkasının 0,5 cm aşağısına ulaştığı zaman septomatik hale gelirler (60). Hastaların obstetrik, jinekolojik, cerrahi ve medikal öyküleri, vajinal şişkinlik hissi ve

hastanın semptomlarının vajinal şişkinlik ile olan ilişkisi dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Hastanın öyküsündeki en önemli nokta prolapsusun, hastanın fiziksel aktivitesini, sosyal yaşantısını veya cinsel fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyip etkilemediğidir. Tedavi sadece semptomatik hastalarda endikedir (59, 60).

1.3.5.1. Pelvik Organ Prolapsusu Etiyolojisi

Pelvik Organ Prolapsusu, hastadan hastaya değişiklik gösteren birden çok faktörün sorumlu tutulduğu bir durumdur. Vajinal doğum, ilerleyen yaş ve artan vücut kitle indeksi en fazla korelasyon gösteren risk faktörleridir. Vajinal doğum prolapsusla en sık ilişkili olan faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Oxford Aile Planlaması Çalışmasında vajinal paritenin artması, 60 yaşından daha genç kadınlarda pelvik organ prolapsusu için en güçlü risk faktörü olarak bulunmuştur. Nullipar bireylerle karşılaştırıldığında, prolapsus gelişme riski göreceli olarak iki çocuğu olan bir kadın için 8,4 ve daha fazla çocuğu olan kadınlar için 10,9 kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bağ dokusu hastalıkları, kronik konstipasyon, menapoz da risk faktörleri arasında yer almaktadır (61).

Her bir vajinal doğum prolapsusun kötüleşme riskini % 10-20 kat arttırmaktadır (58). 3050 kadın üzerinde gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada, bir veya daha fazla vajinal doğum geçirmiş olan kişilerin, yalnızca sezaryen ile doğum yapmış olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek semptomatik pelvik organ prolapsusu riski taşıdığı gösterilmiştir (62). Bunların yanısıra makrozomik bebek doğum öyküsü, doğum eyleminin ikinci evresinin uzaması ve 25 yaşından önce ilk doğumunu yapmış olmak, POP gelişim riskini arttıran diğer obstetrik faktörlerdir (62). Gebeliğin, doğum şeklinden bağımsız olarak pelvik organ prolapsusu riskini değiştirip değiştirmeyeceği tartışmalı bir durumdur. Küçük bir vaka kontrol çalışmasında gebelik, gebe kadınlar gebe olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kötüleşen prolapsusla ilişkili bulunmuştur. Hiç doğum yapmamış gebe kadınların önemli bir kısmında, ilk trimesterde evre 0 veya I iken, üçüncü trimesterde evre I veya II'ye progresyon görülmüştür. Obstetrik faktörler ile pelvik organ prolapsusu arasındaki güçlü ilişkiye rağmen, semptomatik bozukluk vakalarının çoğunda vajinal doğumdan uzun bir süre sonra ortaya çıkar ve çocuk sahibi olan kadınların çoğunda semptomatik prolapsus yoktur.

Vücut kitle indeksinin artmasının da pelvik organ prolapsusu gelişiminde rolü olduğu görülmektedir. Aşırı kilolu ($25-30 \text{ kg/m}^2$ vücut kütle indeksi) ve obez ($> 30 \text{ kg/m}^2$ vücut kütle indeksi) kadınların bu bozukluğu geliştirme riski yüksektir. Benzer şekilde, vücut kitle indeksi 26 kg/m^2 'den daha fazla olan bireylerin prolapsus nedeniyle cerrahi girişim geçirme olasılığı, vücut kitle indeksi daha düşük olanlardan daha yüksektir (63). Pelvik organ prolapsusu insidansı ve prevalansı, ilerleyen yaşla birlikte artar. Yıllık muayenelerine başvuran 18-83 yaşları arasındaki 1004 ABD'li kadının dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, bu hastalığın göreceli prevalansı yaşamın her on yılında % 40 civarında arttığı gösterilmiştir (64).

Histerektomi ameliyatı da prolapsus riskini uzun vadede arttıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalarda semptomatik prolapsus gelişimi ise, tipik olarak bu ameliyat prosedüründen yıllar sonra ortaya çıkar. Pelvik organ prolapsusu için kümülatif cerrahi riski, histerektomi sonrası 3 yılda % 1'den 15 yılda % 5'e yükselmektedir (61). Prolapsus nedeniyle histerektomi yapılan hastalarda daha sonra prolapsus gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Prolapsus dışı sebeplerle yapılan histerektomiler sonrası risk artışı saptanmamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda POP nedeniyle opere olan hastaların reoperasyon oranlarının daha az olduğu gösterilmiştir. Bunun operasyon tekniklerindeki gelişmelerin sonucu olduğu düşünülmektedir (60). 60 yaşından önce POP nedeniyle vajinal operasyon geçirmek, obezite, preop derece 3-4 prolapsus olması, rekürren POP riskini artıran faktörlerdir. Kronik kabızlığı olan hastalarda veya işleri ağır kaldırma gerektiren işçilerde görüldüğü gibi tekrarlayan zorlanma da pelvik organ prolapsusu ile ilişkili bulunan faktörlerdir.

Pelvik organ prolapsusu için bilinen ve potansiyel risk faktörleri;

Bilinen risk faktörleri:

- Vajinal doğum
- İleri yaş
- Obezite

Potansiyel risk faktörleri:

- Obstetrik faktörler
 - Gebelik (doğum şekli ne olursa olsun)
 - Forseps doğum

İlk doğumda genç yaş

Uzamış ikinci evre

Doğum ağırlığı > 4500 g

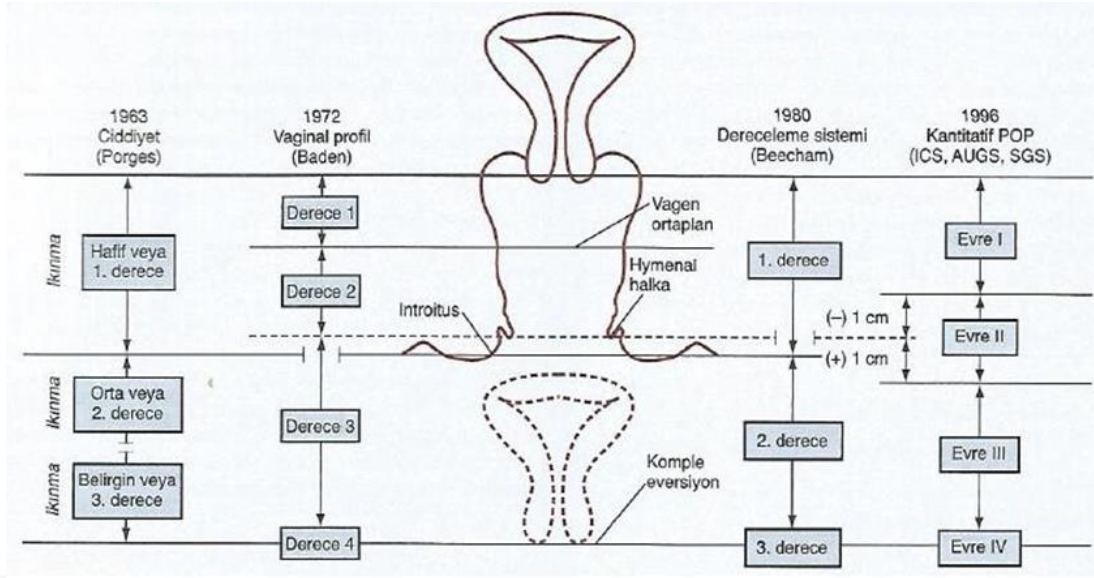
- Kemik pelvisin şekli veya yönü
- Pelvik organ prolapsusunun aile öyküsü
- Etnik köken
- Ağır kaldırma gerektiren meslekler
- Konstipasyon
- Bağı dokusu hastalıkları
- Geçirilmiş histerektomi (POP endikasyonu ile)

1.3.5.2. Pelvik Organ Prolapsusu Sınıflaması

Bugüne kadar pelvik organ prolapsusunun değerlendirilmesinde, birçok subjektif yöntem kullanılmıştır. 1963’de Porges, 1972’de Baden Walker, 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.

1.3.5.2.1. 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 (65) (Şekil 13).



Şekil 13. Baden-Walker sınıflandırması

1.3.5.2.2. POP-Q Sınıflama Sistemi

Bu sistem 1996 yılında Uluslararası Kontinans Cemiyeti tarafından Pelvik Organ Prolapsusunu değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu sistem sayesinde değerlendirmede bir standardizasyon sağlanması amaçlanmış ve bu sayede değerlendirmeciler arası farklılığın minimuma indirilmesi amaçlanmıştır (66, 67).

Postoperatif dönemde objektif bir değerlendirme yapılabilmesi sonuçların yorumlanmasında araştırmacılar arasında ortak dilin oluşturabilmesi, bu sınıflamanın asıl amacıdır (68). 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 14).

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:

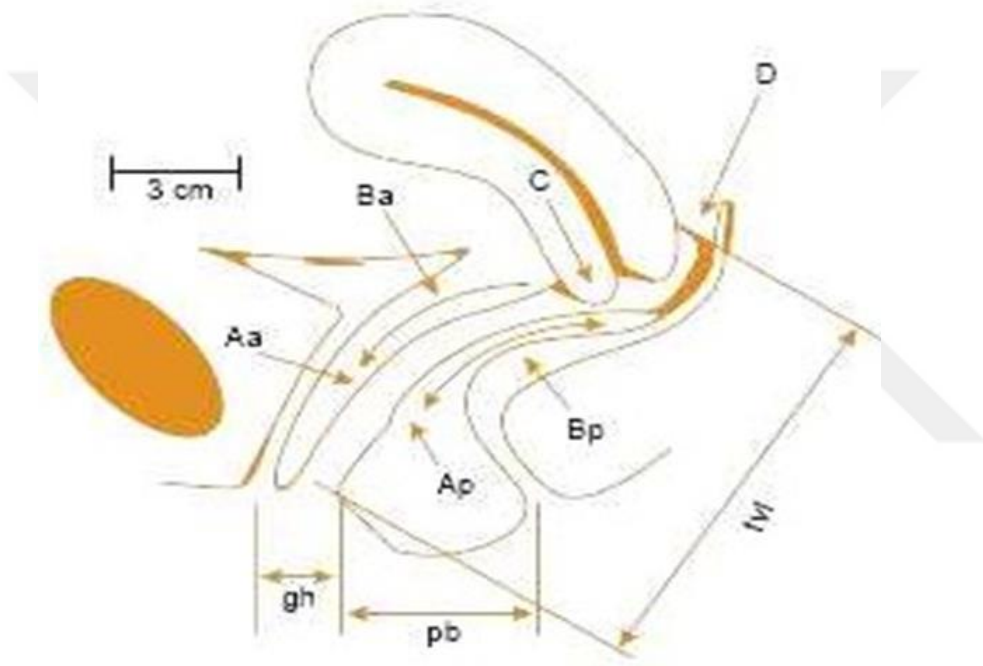
Gh: Eksternal üretral açıklığın ortasından himenin arka orta noktasına kadar olan mesafedir. Gh'nın belirlenmesinde genellikle himen referans nokta alınmakla birlikte, himen altındaki cilt bölgesinde bozukluk varsa himen yerine perineal cisim referans olarak kullanılır.

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.

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 14. POP-Q evrelemesinde referans noktalar

1.4. Vulva Anatomisi

Kadın üreme organları; pelvik kavite içine yerleşmiş, pelvik taban kasları tarafından desteklenen iç üreme organları ve vulva olarak adlandırılmış dış üreme organlarından oluşur. Vulva, labia major, labia minor, vestibül ve klitoristen oluşur (69, 70) (Şekil 15).



A. Mons Pubis, B. Labia Majör, C. Labia Minör, D. Klitoris, E. Vajina, F. Anüs

Şekil 15. Vulva (69)

Vulva yapı olarak karmaşıktır, farklı cilt tipleri vardır, vulvanın görünümü kadının yaşam döngüsü boyunca değişir. Bu değişiklikler hormonlar aracılığı ile ergenlik başlangıcı, adet döngüsü, gebelik ve menopozda görülür. Vulva şikâyeti olan bir kadını değerlendirirken, yaşını ve hormonal durumu göz önünde bulundurulmalıdır (69).

1.4.1. Mons Pubis

Simfiz pubika'nın üzerinde bulunan ve labium majorların önde birleşmesi ile oluşan, esas olarak yağ dokusundan ibaret kılla kaplı bir bölgedir. Puberte dönemine kadar kılsız olan bölge, puberte dönemi ile birlikte kıllanmaya başlar. Pubis kılları göbeğe doğru 1-2 cm uzanarak düz bir hat şeklinde sonlanır. Mons pubiste bulunan kıllar cinsel fonksiyon üzerinde de etkilidir. Bu kıllar, kadınlara özel bir kokunun çabuk yayılmasını önleme ve bu cinsel kokuyu hapsetme özelliği bulunmaktadır. Mons pubis'deki yağ dokusu içinde ligamentum suspensorium klitoris ve ligamentum teres uterinin lifleri bulunmaktadır (71).

1.4.2. Labia Majör (Büyük Dudak)

Orta hat üzerinde bulunan bir çift longitudinal deri kıvrımıdır. Erkekteki skrotuma karşılıktır. Karşılıklı labia majörler önde mons pubiste, simfiz pubis alt sınırı hizasında birleşerek komissura labiorum anterior adını alır. Labia majörler arka tarafta

birleşmez, vajina ile anüs arasında uzanan ve komissura posterior adını alan bir deri tabakası olarak devam eder. Labia majörlerin dış yüzünü örten deri pigmente ve kıllıdır. Ter ve yağ bezleri açısından zengindir. İç yüzü ise düz olup, bol miktarda yağ bezleri içerir. Her iki tabaka arasında ise gevşek bağ dokusu, yağ, kan damarları ve sinirler bulunur. Karşılıklı iki labia majör arasında oluşan yarık "pudental kleft" veya "rima pudendi" adını alır (71).

1.4.3. Labia Minör (Küçük Dudak)

Labia majörlerin arasında, vajinal orifisi çevreleyen iki küçük deri kıvrımından oluşmaktadır. Kıl ve deri altı dokusu bulunmaz fakat kan damarları ve sinir uçları açısından zengindir (70). Arkadaki birleşme bölgesi "furset" (fourchette) adını alır. Önde ise her bir labia minör iki küçük kıvrıma ayrılarak, klitorisin distal ucunun altına ve üstüne uzanır. Bu uzantılar karşı taraftan gelenlerle birleşerek, klitorisin üzerinde prepusiumu, altında ise frenulumu oluşturur (71).

1.4.4. Vestibulum (Introitus Vaginae)

Yukarıda klitoris, yanlarda ve aşağıda labium minuslar arasında kalan yarıktır. Vestibulum; orifisyum üretra eksterna, orifisyum vagina ve Bartholin guddelerinin kanalcıklarının uçları açılır (70). Mukoza yüzeyi geniş olan bir yapıdır.

1.4.5. Orifisyum Üretra Eksterna

Vestibulumda, glans klitorisin 2-3 cm. altında bulunan yarık şeklindeki açıklıktır. Kenarları hafif kabarıktır. Çevresinde skene guddelerinin kanalcıklarının uçları bulunur (71). İdrarın vücuttan atılması için kullanılan açıklıktır.

1.4.6. Skene Guddeleri (Glandula Vestibularis Minor)

Parauretral kanallar adını da alan bu kanallardan oluşan gudde, üretranın alt ve aşağı kısmında sağlı sollu yer alır. Erkek prostatının kadındaki karşılığı olarak kabul edilmektedir. Orifisyum üretra eksterna çevresine küçük delikler şeklinde açılır (71).

1.4.7. Himen

Vajinanın alt kısmında bulunan himen, fibrovasküler ince bir membranöz yapıda olup bağ dokusundan oluşur. Normalde tamamen kapalı olmayıp, muhtelif şekillerde adet kanamalarının geçmesine engel olmayacak delikler bulunur (71).

1.4.8. Bartholin Bezleri (Glandula Vestibularis Major)

Labiumlar arasında ve vestibulumun arkasında yer alan bartholin bezleri, karşılıklı bir çift halinde vulvadaki en büyük glanddır. Kanalları iki taraflı olarak vestibulumu açılır. Erkeklerde bulbouretral bezin (cowper bezi) kadındaki karşılığıdır, bartolin bezleri. Koitus sırasında mukusa benzer bir sekresyon yaparak, vagina alt ucunun lubrikasyonunu (kayganlığını) sağlar. Bazen enfeksiyonların burada yerleşmesi ile bezlerde abseleşme görülebilir (70).

1.4.9. Klitoris

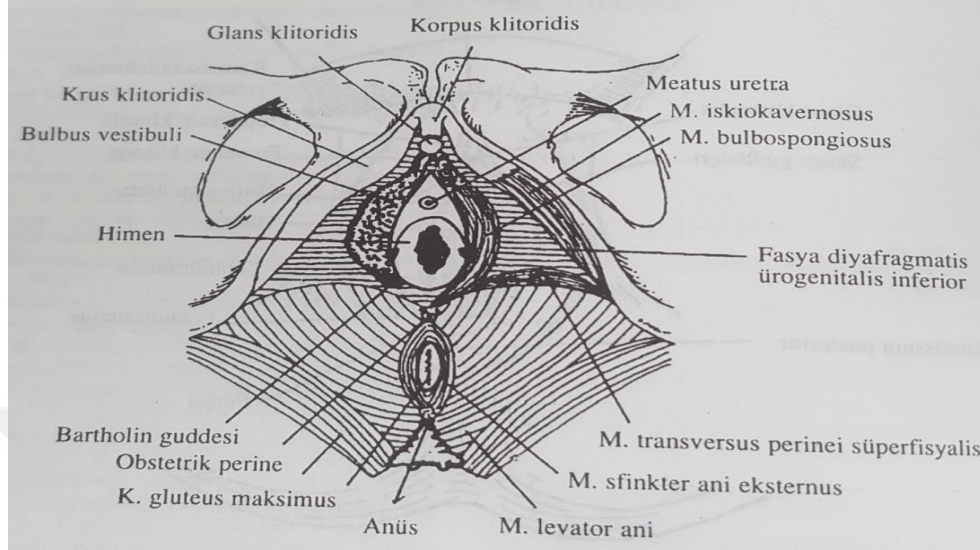
Ürogenital perine üçgenine yerleşen, erkekteki penisin karşılığı olan erektile yapıda bir organdır. Dıştan görünebilen kısmı sadece glans klitoristir. Glans klitoris, komissura labium minus anteriorunda meatus uretra eksternanın üzerinde bulunur (71). Klitorisin anatomik olarak 3 parçası vardır; korpus, krura ve glans olmak üzere (Şekil 16).

Korpus klitoris: Karşılıklı her iki klitorisin orta hatta ve önde birleşmesiyle oluşur. Uzunluğu 2.5 cm. kadar olup, önemli bir bölümü erektile dokudan oluşur. Distal kısma doğru daralarak glans klitoris ile sonlanır. Kuvvetli bir fibröz fasya ile sarılıdır. Penis kökü gibi korpus klitoris kendi üzerinde kıvrılarak perine ile bir açı yapar. Bu açı simfiz pubis ile klitoris arasında uzanan ligamentum suspensorium klitoris ile desteklenir (71).

Krura klitoris (Korpora kavernosa klitoris): Korpusun arkasında, sağlı sollu arkus Pubikus'a paralel olarak yer alan bir çift yapıdır. M. iskiokavernosus tarafından sarılan krura klitoridisler ramus iskiopubikuslara ve perineal membrana tutunur. Krura klitorisler erkeklerden farklı olarak, birbirleri ile ilişkilidir, halbuki erkeklerde kapalıdır (71).

Glans klitoridis: Korpus klitoridisin distal ucunda küçük, yuvarlak bir kabarklık şeklinde erektile doku kitlesidir. Aşırı duyarlı bir epitel ile örtülüdür. Glans

klitoridis ile gizlenmiştir. Alt tarafta da frenulum isimli bir yapı bulunur ve bunların aracılığıyla labium minuslarla devam eder (71).



Şekil 16. Klitoris ve bulbus vestibuli (71)

1.4.10. Bulbus Vestibuli

Vajina ağzının iki tarafında bulunan bir çift erektile dokudur. Arka tarafı daha geniş olup, ön tarafa doğru incelerek üretra önünde dar bir bant aracılığıyla karşı taraf ile birleşir. Ayrıca bir erektile doku bandı ile de glans klitoridis ile ilişkilidir. Bulbus vestibuli m. bulbospongiosuslar tarafından sarılıdır (71).

1.5. Melanokortin

Hipofiz hormonlarından Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve Melanofor Stimulan Hormon'a ait peptidler kısaca melanokortin peptidleri olarak nitelendirilir. Bu hormonların amino asit zincirleri endorfin ile birlikte biyolojik olarak inaktif şekilleri büyük prekürsör polipeptid proopiomelanokortin (POMC) molekülü içinde bulunmaktadır (72, 73).

Melanokortinlerin; adrenal bezden steroid sentezi, vücut ağırlığı regülasyonu, seksüel davranış regülasyonu, inflamasyon regülasyonu, ağrı regülasyonu ve nöronal rejenerasyon gibi görevleri dışında deride de çeşitli etkileri mevcuttur. Deride pigmentasyon, immün yanıt ve ekzokrin bez sekresyon regülasyonunda rol oynamaktadır, melanokortin içeren çeşitli nörotransmitterler seksüel uyarılmayı

kolaylaştırır (72, 74). Melanokortinler, spesifik reseptörlerine bağlanarak etki etmektedirler. Reseptörleri G-protein süper ailesinden 7 transmembran reseptörlerdir ve aktivasyonları adenilat siklaz'ı aktive ederek siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini ve protein kinaz A düzeyini artırmaktadır. Melanokortin reseptörleri (MC-R); MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R ve MC5-R olmak üzere 5 adet tanımlanmıştır (74). Reseptörlerin farklı lokalizasyonları ve fonksiyonları mevcuttur. MC1-R insan derisindeki birçok farklı hücrede saptanmıştır. Bu hücreler; melanositler, keratinositler, dermal fibroblastlar, adipositler, mast hücreleri ve sebositlerdir. Ana görevleri deri pigmentasyonunun düzenlenmesidir. MC2-R büyük çoğunluğu adrenal bezde bulunmaktadır ve stres yanıtında rol oynamaktadır. MC3-R ve MC4-R beyinde bulunur ve iştah kontrolünde, vücut ısısı regülasyonunda ve kardiyovasküler tonus ayarlanmasında rol oynamaktadırlar. MC5-R periferik endokrin ve ekzokrin bezlerde bulunmaktadır (75, 76).

1.5.1. Melanokortin Reseptörü

Melanokortin sistem bir dizi endokrin ve homeostatik süreçte rol alır. Merkezi melanokortin sistemi enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan en iyi tanımlanmış nöronal yoldur (77). Enerji dengesinin homeostatik düzenlenmesindeki temel rol alanlar arasında merkezi melanokortin sistemi, vücut enerji dengesini, enerji tüketimini ve yiyecek alımını kontrol etmek için merkezi enerji homeostazı için kritik olduğu bilinmektedir (78).

Melanokortinler olarak bilinen melanokortin peptidleri, pigmentasyon, steroidogenez, enerji homeostazisi, ekzokrin sekresyon, cinsel fonksiyon, analjezi iltihaplanma, immünomodülasyon, sıcaklık kontrolü, kardiyovasküler düzenleme ve nöromusküler rejenerasyon dahil olmak üzere olağanüstü derecede çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda yer alırlar. Melanokortinler POMC prohormonunun translasyon sonrası ürünleridir. α -MSH'in klasik bir örnek olduğu melanokortinler, POMC geninin ürünleridir. Beynin melanokortin sistemi, POMC'yi ifade eden nöronlardan, melanokortinleri algılayan merkezi sinir sistemi devrelerinden ve melanokortinlerin endojen antagonisti olan AgRP üreten nöronlardan oluşur (79).

Melanokortin reseptörleri klonlanma sıralarına göre melanokortin 1 reseptör (MC1R)'den başlayarak melanokortin 5 reseptör (MC5R)'e kadar isimlendirilirler.

MC3R ve MC4R, beyinde yüksek eksprese edilmeleri nedeniyle nöral melanokortin reseptörleri (MCR'ler) olarak kabul edilir. MC4R'ler, yaklaşık 100 beyin çekirdeğinde bulunduğu için MC3R'lerden daha geniş bir ekspresyon paterni gösterir. En yüksek MC4R ekspresyonu hipotalamusta ve beyin sapında görülür. Bugüne kadar tanımlanmış olan MC4R'leri eksprese eden hipotalamustaki ikinci sıra nöronlar, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde oksitosin, tirotropin salgılatıcı hormon ve CRH sentezleyen nöronları içermektedir. ARC'nin POMC nöronlarından direkt çıkıntılar alan çeşitli beyin sapı bölgeleri de MC4R'leri eksprese eder. Bunlar arasında intermediolateral hücre kolonunda sempatik preganglionik nöronlar (IML), parasempatik preganglionik hücreler içeren vagusun dorsal motor çekirdeği (DMV) ve DMV hücrelerinin çıktısını kontrol eden NTS bulunur. MC4R agonistleri, DMV'deki parasempatik preganglionik nöronların aktivitesini doğrudan inhibe eder ve IML'de sempatik preganglionik nöronların aktivitesini tetikler (79).

Merkezi melanokortinler, stres tepkileri de dahil olmak üzere birçok fizyolojik olayda görev alırlar. Ancak, gıda alımı ve enerji harcamalarının düzenlenmesindeki aktiviteleri daha çok üzerinde durulan çalışma konularını oluşturmaktadır (80, 81). Merkezi MC4R aktivitesi, psikolojik strese karşı davranışsal ve hormonal tepkileri koordine etmek için de önemli bir rol oynayabilir (82). MC4R agonisti RM-493'ün subkutan olarak verildiği hayvanlarda enerji harcamasını artırıp kilo kaybına neden olduğu ve glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir (80).

MC4R'nin stres yanıtında rol oynadığına dair farmakolojik kanıtlara rağmen, kronik MC4R fonksiyon kaybının bazal ve strese bağlı hipotalamo-hipofiz adrenokortikal aks (HPA) tonusu üzerindeki etkisi araştırılmaya devam etmektedir (82).

Melanokortin reseptör agonistlerinin özellikle MC4R için seçici olanların iv enjeksiyonu, hipotalamo-pitüiter-adrenal aksının aktivasyonu ile artan anksiyete ve azalmış gıda alımı gibi stres benzeri endokrin ve davranışsal tepkileri indükler. I.c.v. MC4R antagonistlerinin enjeksiyonu ise stresle indüklenen anksiyojenik ve anorektik etkileri bloke eder. Bu bulgular, merkezi melanokortin sistemi aktivasyonunun strese karşı endokrin ve davranışsal tepkiler içerdiğini düşündürmektedir (82, 83).

Setmelanotid (eski adı RM-493 veya BIM-22493), yüksek afiniteli insan MC4R'sine bağlanan bir sentetik siklik peptittir, nanomolar konsantrasyonlarda (%50

etkili konsantrasyon [EC50] = 0.27 nM) MC4R'yi aktive eder. Diyetle indüklenen obez fareler, sıçanlar, köpekler ve maymunlarda besin alımını ve vücut ağırlığını azaltır ve insülin duyarlılığını iyileştirir. Setmelanotid ile yapılan çalışmalar, bu peptit ile tedavi edilen genetik obez hayvan modellerinde MC4R olmayan farelere göre kıyaslanabilir bir kilo kaybı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durumun da Setmelanotidin MC4R'nin aktivitesinden kaynaklandığını göstermektedir (84).

1.5.2. Melanokortin 4 Serisi

Melanokortinler (MC), hipotalamusun proerektıl merkezlerinde yer alan dopaminerjik nöronlar üzerinden etki ederek santral ve spinal oksitosin salınımını gerçekleştirirler. Etkilerini MC1-R'den MC5-R'ye kadar olan reseptörlere bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler cilt, gastrointestinal sistem, erkek ve kadın reproduktif sistemi, adrenal korteks ve beyinde tanımlanmıştır (85). MC4-R çift etki ile vücut tartısı ve cinsel fonksiyon üzerine etkisi yanında özellikle periferik dokularda eksprese olan MC5-R ise seksüel davranışların santral ve periferik kontrolü arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır (86).

Sildenafil (vardenafil, tadalafil) gibi periferik etkili ajanların nitrik oksit-cGMP yoluyla erektıl fonksiyonu artırmalarının ötesinde MCR agonistlerinin periferik, supraspinal ve spinal düzeylerde erektıl aktivite modüle edebilmeleri, bu reseptör sisteminin hangi biyokimyasal ve farmakolojik yollarla erektıl aktiviteyi kontrol edebildikleri konusunda bir çok farklı sorular ortaya koymaktadır (87). MCR'ye bağlı ereksiyon konusunda gerek NO-cGMP yolu ve gerekse diğer periferik mediator yollar henüz bilinmemekte ve melanokortinlerin penil ereksiyonun santral mekanizmalarıyla ilgisi araştırılmaktadır (88).

Klinik bulgular hayvan çalışmalarında melanokortin agonistlerinin etki alanları ve mekanizmaları konusunda birçok soru işareti olmasına rağmen melanokortin reseptörlerinin periferik ve santral aktivitelerini ayrıca melanokortinlerin proerektıl etkilerinin olduğu hipotezini destekleyen birçok kanıt ve bulgular mevcuttur. Dahası MC4R'nin aktivasyonunun erektıl aktiviteyi module etmek için yeterli olduğu bilinmektedir. Hayvan tür ve örneklerinde melanokortinler kavernoöz düz kasını direkt gevşetmezler ancak intrakavernoöz basııcı direkt olarak arttırırlar veya dokunmayla

uyarılan refleks penil ereksiyonların latens süresini azaltırlar. Bu bulgulara göre melanokortinler cinsel uyarımla oluşan erektil aktiviteyi kolaylaştırırlar (89).

1.6. Oksitosin

Bir nonapeptid olan oksitosin, hipofizden salınan ve doğum süresince rahim kasılmasını, laktasyon boyunca süt salınımını sağlayan, hipotalamik bir nöropeptittir (90). Paraventriküler ve supraoptik çekirdekteki, magnosellüler nörosekretuar hücreler, oksitosini büyük bir öncü molekül olan prepro-oksitosin-nörofizin I' in bir parçası olarak sentezlerler. Bu kompleks oksitosin vermek üzere kırpılır, daha sonra da hipofizin arka lobu tarafından kana salınır (91). Oksitosinin (OT) santral salınımının yanında kalbi de içeren, böbrek, timus, pankreas, adipositler, adrenal bezler, uterus, overler, testis gibi birçok periferik dokuda salgılandığı bulunmuştur. 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 (92). Üreme ile ilgili fonksiyonlar üzerine olan etkisinin yanı sıra oksitosin, kalp-damar sisteminin ve böbreğin endokrin ve nöroendokrin regülasyonuna katılır. Oksitosin, vasküler ve kardiyak gevşemede ve hidromineral dengede önemli bir regülatördür (93, 94). Ayrıca seksüel, anneliğe ait davranışlarda, hafıza ve öğrenmede de rol oynar. 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. Artmış ozmotik basınç, hemoraji, beslenme gibi faktörler oksitosin salınımını hem erkeklerde hem de kadınlarda stimüle eder (94).

Oksitosin, 6 aminoasitlik bir halkasal yapı ve 3 aminoasitlik yan zincirden oluşan bir nonapeptittir. 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 polipeptittir (95). Moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak oksitosin ve oksitosin reseptörü genleri, rahim, amnion,

kalp, damar ve çeşitli dokularda tanımlanmıştır (96). 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. 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 (97). Reseptörün yüksek afinitede 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 antogonistlere karşı yüksek afinitede stabilize eder. Mg^{+2} ise kolesterol benzeri etkiler göstererek, reseptörün OT bağlanma kapasitesini ve ilgi durumunu artırır (92).

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. Doğumdan sonra ise rahimdeki oksitosin bağlanma bölgelerinde hızlı bir düşüş olurken, meme bezlerindeki oksitosin reseptör ekspresyonu laktasyon için artmaktadır (93, 98). 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 (90).

Birçok çalışma östrojen ve glukokortikoidlerin myometrial ve kardiyak oksitosin reseptörlerinin ekspresyon artışları üzerindeki pozitif etkilerini, progesteronun ise oksitosin reseptörleri (OTR) üzerindeki negatif etkilerini göstermiştir (99).

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 bi fostattan, 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 hücrenel 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. Oksitosinin reseptörü ile direk etkileşimi myometrial kasılmanın yanında kardiyak gevşemeye de sebep olur (100, 101). Oksitosin, hızlı bir şekilde intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonu artışını, MAP kinaz aktivasyonunu, prostaglandin E2 sentezini stimüle eder (102). 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. 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 (103). Kardiomyositlerde ise, cGMP OTR kaynaklı ANF salınımının olası aracısıdır. Jankowski ve ark. Sıçanlarda oksitosinin kalp ve büyük damarlarda sentezlendiğini, Thibonnier ve ark. ise oksitosin reseptörlerinin insan endotel hücrelerinde bulunduğunu göstermişlerdir (94).

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 (104). 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 (104).

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. 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 (105).

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 erkekte birbirine çok yakın olduğunu belirlemişlerdir (90). Oksitosinin bir takım seksüel davranışların oluşmasında, uyarılma ve orgazmda rolünün olması son yılların ilgi çekici konularındandır. Farelerde yapılan deneylerde oksitosin ile uyarılan farelerin normal seksüel davranışlarını gösterecek şekilde hareketlendiğini, oksitosin reseptörü kapatılmış farelerin ise seksüel davranışlarda bulunmadığı gösterilmiştir (90, 106). Sağlıklı kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel ilişki sırasında serum oksitosin düzeylerinin özellikle de orgazm sırasında arttığı gösterilmiştir. Dişilerdeki OT'nin cinsel davranış ile ilişkisi daha çok sıçanlarda incelenmiş ve lordozis üzerinde yoğunlaşmıştır. Ayrıca dişi ve erkeklerde dolaşımdaki oksitosin düzeyinin cinsel uyarım ve orgazm esnasında arttığı da belirlenmiştir. Sıçanlarda oksitosinin enjeksiyon yoluyla verilmesinin lordozis 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 (106).

1.7. Androjen Reseptörleri

Dolaşımda bulunan androjenlerin kaynağı, overler ve adrenal bezlerdir. Temel androjenik steroidler; testosteron (T), androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve dihidrotestosterondur (DHT). Androjenik potansiyeli belirleyen temel steroid hormon testosterondur.

Testosteronun yaklaşık % 50'si androstenedionun periferik aromatzasyonu sonucu oluşurken, geriye kalan testosteron adrenal bezler ve overlerin ortak ve eşit katkısıyla oluşur. Ancak, adet döngüsünün ortalarında overlerin katkısı % 10–15 civarında artar (107). Menopozla birlikte, plazma androstenedion seviyesi menopoz öncesinin yaklaşık yarısına iner. Postmenopozal androstenedionun büyük bir kısmı adrenal kaynaklı olup, overlerin buna katkısı sınırlıdır (108). Diğer taraftan, plazmadaki DHEA-S'ın plazma seviyesi, adrenal androjen üretimini gösteren temel gösterge olarak kabul edilir ve menopozdan bağımsız olarak, yaşlanma ile düşer. Premenopozal kadınların günlük ortalama testosteron üretimi 200–300 µg'dır (109). Testosteron, 5α-redüktaz ile daha potent androjen olan DHT'a ya da aromataz aktivitesi ile östrojene dönüşür. Dolaşımdaki testosteronun önemli bir kısmı (%97–99) seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) veya albümine bağlıdır ve sadece %1–3 gibi az bir kısmı serbest testosteron şeklinde olup, hedef organlarda hücresele reseptörlere bağlanabilir.

Kırkly yaşların ortalarına gelindiğinde, total testosteron seviyesi önceki düzeyinin yaklaşık yarısına iner ve ilerleyen yaşla birlikte daha da düşer (110). Kadınlarda SHBG seviyesi de yaşla birlikte azaldığından, serbest testosteron seviyesinde anlamlı bir düşme gözlenmeyebilir. Doğal menopoz sürecinin aksine, cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi ile menopoz oluşturulduğu zaman, fonksiyonel overyan doku hiç kalmaz ve bu da çok daha düşük testosteronseviyeleri ile sonuçlanır (111). T ve diğer androjenler etkilerini androjen reseptörleri (AR) üzerinden gösterir. İnsan AR geni, sistin, adenin ve guanin (GGC ve CAG) tekrarı içeren iki kısa kol içerir. Birçok çalışma, bu tekrarların AR fonksiyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir meta-analizde, androjenik alopesi Stu1 polimorfizmi ile androjenik alopesi arasında ilişki bulunmuştur (112). Wang ve ark., polikistik over sendromlu kadınların 2/3'ünde granüloza hücrelerinin DNA zincir bağlanma bölgesinde iki AR gen ek varyantı

saptayıp, bu gen ek varyantlarının androjen metabolizmasında etkin rol aldığını göstermişlerdir (113).

Birçok çalışma, kadın cinsel disfonksiyonu ile androjen düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde, T'nin intranazal kullanımının cinsel işlevlere olumlu etkisi olduğu ve üç günde bir uygulamayla bile bu olumlu etkinin sürdüğü gösterilmiştir (114). Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada, yaşları 19–65 arasında değişen 560 kadının androjen düzeyleri ile kadın seksüel fonksiyon indeksi ile ölçülen cinsel istekleri karşılaştırılmış ve T düzeyleri ile cinsel istek arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (115). Randolph ve ark., T düzeyleri ile mastürbasyon sıklığı, cinsel istek ve uyarılma arasında pozitif anlamlı ilişki saptamışlardır (116).

Avusturya'da, yaşları 18–75 arasındaki 1423 kadının dahil edildiği bir çalışmada, T ile cinsel fonksiyonlar arasında ilişki gözlemlenmemiştir. Buna rağmen bu çalışmada, 45 yaş üstü kadınlarda azalmış cinsel isteğin yaşa göre DHEA-S düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (107). Bu üç çalışmada, kadınlarda androjen düzeyleri ile cinsel fonksiyonlar arasında ilişki saptanmasına rağmen, normal cinsel isteği olan kadınlar ile azalmış cinsel isteği olan kadınları ayıracak kesin T düzeyi belirlenememiştir. Östrodiol (E2) ve testosteron kullanan altı cerrahi menopozal kadın ile beş premenopozal kadının, cinsel uyarıya cevap olarak beyin aktivitelerindeki değişimin manyetik rezonans görüntüleme ile kaydedildiği çalışmada, E2 ve T'un cinsel uyarı süresince limbik sistemde artmış aktivite oluşturduğu gözlenmiştir (117). Bir başka çalışmada, 76 postmenopozal E2 ve T kullanan kadın, randomize olarak iki gruba bölünüp, gruplardan birinde aromataz inhibitörü olan letrozole başlanıp, 16 hafta takip edilmiştir. On altı hafta sonunda, iki grupta da benzer şekilde T artışı ve cinsel fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır. Bu çalışmayla, postmenopozal kadınlarda testosteronun cinsel fonksiyonlar üzerine etkisinin, aromatazasyondan bağımsız olduğu anlaşılmıştır (118).

Cerrahi olarak menopoza giren ve cinsel istek bozukluğu bulunan kadınlarla yapılan iki büyük çalışma, transdermal T bant (300 µg/dl) ile beraber eşzamanlı oral östrojen alanlar sadece östrojen alanlarla kıyaslandığında, kadınların cinsel istekte artışın yanı sıra doyurucu cinsel aktivitenin sıklığında istatistiksel anlamlı bir artış yaşadıklarını göstermiştir. Bu çalışmalarda ayrıca, T bant kullanan kadınlarda,

uyarılma, orgazm, haz, ilgi, endişe düzeylerinde anlamlı düzelmeler de görülmüştür. Androjenik yan etkilerin genel insidansı az olmakla beraber, tes testosteron grubunda hafifçe daha yüksek gözlenmiş ve yan etkiler testosteron ve plasebo grupları arasında genel olarak benzer bulunmuştur (119).

Günümüze kadar yapılmış çalışmalar, postmenopozal kadınlarda T kullanımının östrojen terapısından bağımsız olarak cinsel istek, cinsel uyarılma, vajinal kan akımı, orgazm sıklığı ve cinsel tatmini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmaların en büyüğü ve en uzun süreni, östrojen tedavisi almayan 814 cerrahi veya doğal yolla menopoza girmiş kadının randomize 150 µg transdermal T uygulanan, 300 µg transdermal T uygulanan ve plasebo olarak üç gruba bölünmesiyle yapılmıştır. Hastalar iki yıl takip edilmiştir. Cinsel tatmin artışı, 300 µg transdermal T alan grupta plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Transdermal T uygulamasının etkinliğinin, 3. aya kadar arttığı sonrasında plato yaptığı gözlenmiştir (120). İki geniş katılımlı çalışmada, cinsel disfonksiyon tedavisinde transdermal T kullanımının olumlu etkisi gösterilememiştir (121).

Yapılan çalışmalarla, cinsel disfonksiyonu olan kadınlarda, transdermal T yanı sıra transvajinal T uygulamasının da tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir. Androjen reseptörleri, vajinal mukoza ve submukozada yoğun olarak bulunur (122). Bu yoğunluğun yaş ile azaldığı bilinmektedir. T, vazodilatör etkisiyle vajinal kan akımını arttırabilmektedir. Bu etkisi, vajinal atrofi olan hastalarda lubrikasyonu arttırıcı etki ortaya çıkarır. Seksen sağlıklı postmenopozal kadınla yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, transvajinal T kullanan kadınlarda cinsel istek, lubrikasyon, cinsel tatmin ve dispareni düzelme, plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (123). Bir diğer çalışmada ise, meme kanseri sebebiyle aromataz inhibitörü tedavisi alan 21 postmenopozal kadın, vajinal atrofi tedavisi için 150 ve 300 µg transvajinal T uygulanan iki gruba bölünmüş ve 300 µg uygulanan grupta atrofik vajinit semptomlarında azalma saptanmış, ayrıca bu grupta vajinal pH'ın 5,5'ten 5'e gerilediği ve ortalama vajinal matürasyon indeksinin %20'den %40'a yükseldiği gözlenmiştir (124). T güvenilirliği üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, menopozal kadınlarda T kullanımının yan etkisinin az olduğu gözlenmiştir. Suprafizyolojik dozlarda T kullanımının, akne, hirsutizm, ses kalınlaşması ve androjenik alopesi gibi yan etkileri olabilmektedir. Transdermal T ile

tedavi edilen kadınların kan lipit, glukoz düzeyleri ve karaciğer fonksiyonlarında plaseboya göre anlamlı değişim saptanmamıştır (125). Ayrıca, yapılan çalışmalarda endometrial yan etki ve mamografik yoğunluk değişimi saptanmamıştır. Yapılan birçok çalışma, T kullanımının meme kanseri üzerine etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

1.8. Kadın Cinsel Fonksiyonu

Cinsellik, cinsel doyumu ve iki insanın uyum içerisinde beraberliklerini içeren sosyal kurallar, değer yargıları ve tabularla belirlenmiş biyopsikososyal yönleri olan özel bir yaşantı olarak tanımlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre cinsellik; fiziksel, duygusal, entelektüel ve sosyal yönlerin kişiliği, iletişimi ve aşkı zenginleştirici etkilerinin bileşiminden oluşmaktadır. DSÖ'ne göre cinsel sağlık: Sadece hastalık, fonksiyon bozukluğu veya sakatlığın olmaması değil, duygusal, zihinsel ve sosyal olarak cinsellikle ilgili iyilik halidir (126). Cinselliğin insanın bireysel varlığını devam ettirmek için yaşamsal bir işlevi olmasa da yaşam kalitesini oluşturan öğeler arasında ve evlilik ilişkisinin sürdürülmesinde önemli bir yeri vardır ve çok boyutlu, multidisipliner ve interaktif bir süreç olmasından dolayı pek çok faktörden etkilenmektedir (127).

Cinsellik yalnızca üreme ve çoğalmanın gerekliliği olmayıp doğum öncesi başlayıp ömür boyu devam eder, tüm bedeni, aklı ve cinsel organları etkiler. Cinsellik bireyin yaşadığı çevre, inançlar, duygular, toplumsal değerler ve kültürel yapıya göre şekil almaktadır. Psikolojik, sosyal, ekonomik, politik, kültürel, hukuki, tarihi, dini, biyolojik ve ruhsal gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Cinsellik: cinsel bir varlık olarak insanın sadece bedensel değil; duygusal, düşünsel ve toplumsal bütünlüğü sağlayan, kişilik gelişimi, iletişim ve sevginin paylaşımını olumlu yönde zenginleştiren ve arttıran sağlıklılık hali olarak tanımlanmaktadır (128).

Cinsel sağlık; cinsellik ve cinsel ilişkilerde zorlama, ayrımcılık ve şiddetten arınmış hem keyifli hem de güvenli cinsel deneyimlere sahip olma olasılığının sonucu olarak, olumlu ve saygılı bir yaklaşım gerektirir. Cinsel sağlığın elde edilmesi ve bakımı; tüm kişilerin cinsel haklarına saygı gösterilmesi, korunması ve yerine getirilmesini gerekli kılar. Sadece üreme çağını değil, gençlik ve yaşlılık da dâhil bireyin tüm yaşamını kapsar. Farklı cinsellik ve cinsel ifade biçimleri aracılığı ile ifade

edilebilir, eleştirel toplumsal cinsiyet değerleri, rolleri, beklentileri ve güç dinamikleri tarafından etkilenmektedir (128).

Cinsel sağlık, insanın yaşam kalitesinin en önemli göstergelerinden biridir, kadın cinsel disfonksiyonu, kadınların %38–63'ünü etkileyen yüksek prevalanslı bir problemdir (129). Kadın cinsel disfonksiyonu; kadın hayat kalitesini bozan, cinsel istek, uyarılma, orgazm ve cinsel ağrı gibi problemlerin tamamını bir arada bulunduran psikoseksüel hastalıklar topluluğudur (130). Cinsel fonksiyon bozukluklarını sınıflandıran sistemler Master ve Johnson tarafından 1970'de tanımlanmış ve Kaplan tarafından 1974'de geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma cinsel yanıt siklus modelleri üzerine yapılandırılmıştır. Bu modeller cinsel yanıtın istek, uyarılma ve orgazmı içeren fazlarının koordinasyonu ve birbirini izlediği üzerinde durur (130, 131).

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini; "Kişinin, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi beklentileri, endişeleri, amaçları ve standartları açısından yaşamdaki durumu ile ilgili kişisel algısı" olarak tanımlanmaktadır. Yaşam kalitesinde etkili rol oynayan ana faktörlerden biri de şüphesiz cinsel yaşamdır. Cinselliğin kişinin varlığını sürdürebilmek için yaşamsal bir işlevi olmasa da yaşam kalitesini oluşturan unsurlar içerisinde önemli bir yapı taşı olmuştur (132, 133).

Cinsel yaşam kalitesi; kişinin cinsel yaşantısından hoşnut olma durumunu ifade eder. Ayrıca cinsel yaşam kalitesi, "bireyin cinsel ilişkisinin olumlu ve olumsuz yönlerini öznel olarak değerlendirmesi ve bu değerlendirme sonrası verdiği duygusal tepkisi" olarak da tanımlanmaktadır (134).

Cinsel yaşam kalitesi bir bütün olarak cinselliğin fiziksel, duygusal ve ilişkisel yönleriyle ilgilidir. Cinsel zevk alma, orgazm olma ve cinsel ilişki sıklığı gibi durumlar cinsel yaşam kalitesinin fiziksel yönleri ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Utanç, suçluluk, kaygı, hayal kırıklığı veya öfke duyguları gibi durumlar ise cinsel yaşam kalitesinin duygusal özellikleri olarak kabul edilir. Bir partnerle iletişim kurabilmek, paylaşabilmek ve yakın hissetmek gibi durumlar da cinsel yaşam kalitesinin ilişkisel yönünü ilgilendiren faktörler olarak kabul edilmiştir (135).

1.8.1. Kadın Cinsel İşlev Fizyolojisi ve Cinsel Yanıt Döngüsü

Cinsel sorunları anlama ve sorunları çözme açısından cinselliğin fizyolojisi ve cinsel yanıt döngüsünün bilinmesi son derece önemlidir. Sağlıklı bir kadın cinsel uyarılmaya karşılık bir dizi fizyolojik/bedensel yanıt verir. Beynin tüm bölgeleri cinsel işlev üzerinde etkili olsa da özellikle hipotalamus merkezi ve limbik sistem bu konuda başrolde. Testosteron hormonu erkek için olduğu kadar kadının libidosu üzerinde de etkilidir. Östrojen kadınlarda cinsel birleşme ve sevişme isteğinden sorumluyken, progesteron hormonu ise sevişme arzusunu ve cinsel isteği bastırır, annelik ve sarılma gibi duyguları arttırır. Kadının cinsel yanıt verebilmesi ve cinsel istek kapasitesini kullanabilmesi için normal biyolojik yapı ve hormon işleyişi önemlidir. Fakat cinsel istek ve davranışın üstünde biyolojik unsurlar kadar bilişsel faktörler de çok etkilidir. İnsan bilinçli bir şekilde cinsel fantezilerin, anıların ve uyaran karşısında verdiği cinsel yanıtın farkındadır (136, 137).

Kadında gerçekleşen cinsel yanıt döngüsü, verdiği tepkinin hem yoğunluğu hem de süresiyle ilişkili olup, sonsuz derecede çeşitlilik gösterebilmektedir. 1906 yılında ilk olarak Havelock Elis tarafından cinsel yanıt döngüsünün tanımı yapılmış ve iki aşamalı model olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları 1966 yılında Masters ve Johnson cinsel yanıt döngüsünü dört aşamalı olarak tanımlayarak yeni bir yön kazandırmışlardır (136, 138). Modele göre cinsel yanıtın aşamaları;

1. Uyarılma (Heyecan) Evresi
2. Plato Evresi
3. Orgazm Evresi
4. Çözülme Evresidir (137) (Şekil 17)

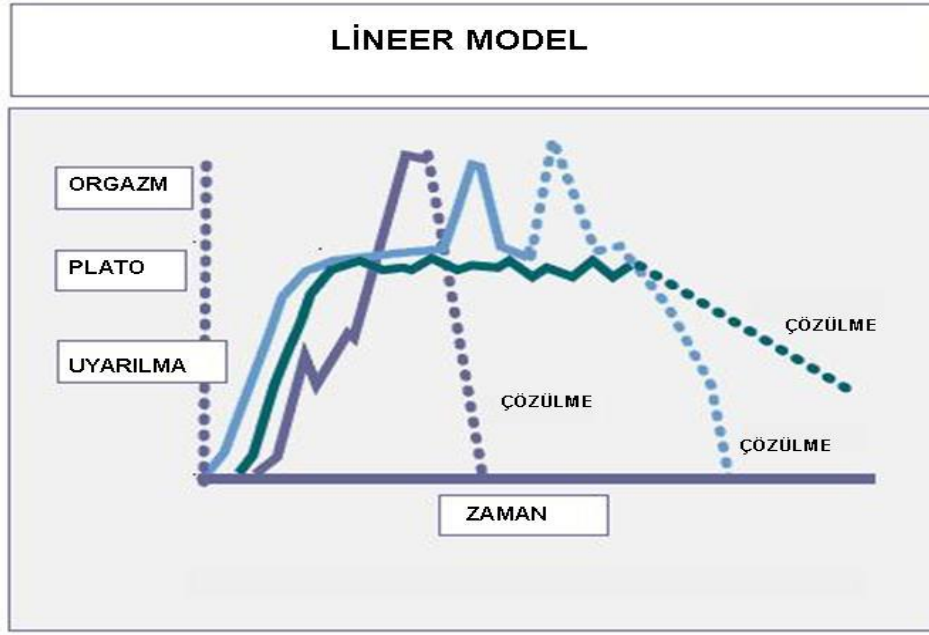
Uyarılma (Heyecan) evresi: Masters ve Johnson' a göre cinsel yanıtın ilk evresi olan uyarılma evresi herhangi bir psikojenik ve somatojenik uyarılma sonucu ortaya çıkabilir. Sürecin ilerlemesi adına gerekli olan cinsel gerilimin yeterli oranda artması uyarıcının verdiği etki durumuna bağlıdır. Uyarı, kişinin gereksinimi karşılayacak düzeyde ise yanıtın yoğunluğu genellikle kısa süre içinde artış gösterir. Uyarı yaklaşımı psikolojik ya da fiziksel olarak uygun değil ise veya uyarıya ara verilmiş ise kadında uyarılma evresi uzayabilir hatta kaybolabilir (140).

Plato evresi: Cinsel uyarının etkili devam etmesi durumunda ikinci aşamasında kadın plato evresine girer. Bu evrede kadındaki haz duygusu ve cinsel

gerilim giderek yükselir ve orgazm evresine geçebileceği uç noktaya kadar sürer. Bu evrenin süresi uyarının etki düzeyine ve cinsel gerilim artışının bireysel dürtü ile desteklenmesi faktörüne bağlıdır. Günümüzde plato evresi uyarılma fazı içinde yer almaktadır (141).

Orgazm evresi: Evreler içinde en kısa olan ancak duyumsama açısından cinsel hazzın en yoğun olan evresidir. Masters ve Johnson'a göre orgazm, cinsel uyarı sonucu oluşan vazokonstriksiyon (kasılma) ve myotoninin (gevşeme) rahatladığı birkaç saniye ile sınırlı evre olarak tanımlanmıştır. Vazokonjesyonla birlikte perine ve vajina kaslarının refleks kasılmaları ile oluşmaktadır. Kadın perinide ve üreme organları çevresinde ritmik kasılmalar hisseder. Kardiovasküler ve solunum değişiklikleriyle birlikte cinsel gerilimin düşmesi ile cinsel haz doruk noktasına ulaşmış olur. Kadın orgazmı öznel olarak pelviste odaklanmış şekilde duyumsar. Orgazm hissi özellikle kadının klitoral bölgesinde ve vajinasında yoğunluk kazanır. Orgazmın yoğunluğu ve süresi bireysel olarak farklılıklar gösterir (139, 142).

Çözülme evresi: Cinsel döngünün orgazm evresinden sonra ortaya çıkan son evresidir. İstem dışı oluşan bu gerilim kaybı sırasında kadının genital bölgelerinde ve bedeninin bütününde önceki aşamalarda oluşmuş olan fizyolojik değişiklikler dakikalar hatta saniyeler içerisinde aynı sırayı takip ederek uyarılmamış hale gelmektedir. Bu evrenin süresi cinsel uyarı, cinsiyet, orgazm ve orgazmın yoğunluğu gibi etmenlerden etkilenmektedir. Kadınlar, çözülme evresinde etkili bir cinsel uyarı ile tekrardan uyarılıp orgazm olabilme özelliğine sahiptir (139, 143, 144).



Şekil 17. Kadın Cinsel Yanıt Döngüsü

1974 yılında H. Singer Kaplan, Masters ve Johnson modelinde yaptığı yenilik ile cinsel yanıt evrelerini klinik açıdan tekrardan sınıflandırmış ve bu evrelere cinsel isteği de eklemiştir (145). Cinsel yanıt evresini; cinsel istek, uyarılma ve orgazm olarak üç aşamalı bir model haline getirmiştir. Kaplan, modelinde platodan söz etmemektedir. Bu modele göre kadınlarda cinsel ilişki süreci, kadının kendi içsel arzusuyla başlayabileceği gibi partnerinin duygusal yakınlığı, fiziksel uyarısı ya da bilişsel güdüsü sonrası arzunun harekete geçmesi ile de başlayabilir (146).

Kaplan'ın modelinde göz ardı edilen psikosoyal boyutları Basson dikkate almıştır. Basson; spontan cinsel düşüncelerin ve arzuların varlığı, eşin duygusal yaklaşımı ve fiziksel uyarıları gibi etmenlerle kadının cinsel yanıt fazlarının birbirinden bağımsız değil iç içe olması gerekliliğini savunmuştur. Kadının istekliliğindeki ana etken olarak cinsel uyarı kabul edilmiştir. Cinsel arzunun ise kadında nadiren doğuştan var olabildiğini, çoğunlukla cinsel uyarıya sekonder olarak geliştiğini vurgulamıştır (147). 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 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, erkekte ereksiyon, kadında ise lubrikasyon ve kabarma oluşmaktadır. Hem asetilkolinin hem de nitrik oksit (NO) bu süreçlerde kilit rol oynadığı artık bilinmektedir (148). 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. Sanıldığıının 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 (148).

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 çalışmalar, testosteronun sanıldığıının 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 (149).

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 (148).

Çok sayıda hormon, nörotransmitter sistemi ve peptid cinsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Şekil 17). Genel olarak hormonların cinsel işlevler üzerindeki etkisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hormonların cinsel işlev üzerine etkisi

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

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırma Popülasyonu

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 2020 ile 2021 tarihleri arasında idrar torbasında sarkma şikayeti ile başvuran ve sistosel tanısı ile opere edilen 41 olgu çalışmaya dahil edildi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18.03.2021 tarih ve 2021/04-03 oturum sayısının 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 doku örneklerini standardize etmek amacıyla kolporafi anterior operasyonu sırasında çıkarılan dokudan POP-Q klasifikasyonuna göre Aa noktasına uyan noktalardan tüm vajinal katları kapsayacak şekilde yaklaşık 1 cm büyüklüğünde örnekler alındı.

Çalışmadan dışlama kriterleri hormonal kontrasepsiyon kullanımı, malignite öyküsü, psikiyatrik hastalık ve cinselliği etkileyecek antihipertansif, SSRI, antihistaminik vb ilaç kullanımı olarak kabul edildi.

2.2. İmmünohistokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

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 melanokortin, androjen ve oksitosin antikorları uygulandı (Tablo 2).

Tablo 2. Kullanılan antikorların özellikleri

Antikor adı	Antikor türü	Marka	Dilüsyon oranı	Pozitif kontrol
Androjen Reseptörü	Rabbit poliklonal	Bioss	1: 200	Testis/Prostat
Oksitosin Reseptörü	Rabbit poliklonal	Bioss	1: 200	Meme karsinomu
Melanokortin Reseptörü	Rabbit poliklonal	Bioss	1: 200	Melanom

Elde edilen preparatlar Leica DM500 ışık mikroskobu ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı ile fotoğraflandırıldı. Melanokortin, andojen 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: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (histoskor= yaygınlık x şiddet).

2.3. 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 skorum indeksiye 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 3).

Tablo 3. 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			

2.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik

verilerin karşılaştırılması için kıkare analizi yapılmıştır. Sürekli değışkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerdendirilmiştir. İki grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılması için normal dağılım gösterenlerde Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi uygulanmıştır. İkidenden fazla verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde One-Way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyenlerde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerinin birbirleri ile olan ilişkisinin incelenmesi için normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerdendirilmiştir.



3. BULGULAR

3.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması $41,1 \pm 6,6$ (min=24-maks=50) olan toplam 41 hasta dahil edilmiştir. Hastaların boy ortalaması $160,5 \pm 3,1$ olarak, kilo ortalaması $72,8 \pm 7,5$ olarak ve BMI ortalaması ise $28,3 \pm 3,2$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların yaş ve antropometrik ölçümleri

	Ort $\pm$ SS	Min-Maks
Yaş	41,1 $\pm$ 6,6	24-50
Boy	160,5 $\pm$ 3,1	154-166
Kilo	72,8 $\pm$ 7,5	58-98
BMI	28,3 $\pm$ 3,2	19,2-36

Hastaların 3'ü (%7,3) çalışıyor iken eşlerinin 39'u (%95,1) çalışmaktadır. Hastaların eğitim durumları incelendiğinde 19'unun (%46,3) ilkokul, 10'unun (%24,4) ortaokul ve 12'sinin (%29,3) lise mezunu olduğu bunun yanında eşleri değerlendirildiğinde ise 9'unun (%22) ilkokul, 12'sinin (%29,3) ortaokul, 14'ünün (%34,1) lise ve 6'sının (%14,6) üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Hastaların 7'sinin (%17,1) ekonomik durumu iyi, 29'unun (%70,7) orta ve 5'inin (%12,2) kötü olduğu belirlenmiştir. Hastaların 5'inin (%12,2) evlilik süresi 10 yıldan az, 13'ünün (%31,7) 10-20 yıl arası ve 23'ünün (%56,1) 20 yıldan fazla olduğu ve çocuk sayısı ortalamasının ise $3,1 \pm 1,3$ olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların sosyoekonomik durumları ve evlilik ile alakalı özellikleri

		Sayı	%
Çalışma durumu	Çalışıyor	3	7,3
	Çalışmıyor	38	92,7
Eğitim durumu	İlkokul	19	46,3
	Ortaokul	10	24,4
	Lise	12	29,3
Eşin çalışma durumu	Çalışıyor	39	95,1
	Çalışmıyor	2	4,9
Eş eğitim durumu	İlkokul	9	22,0
	Ortaokul	12	29,3
	Lise	14	34,1
	Üniversite	6	14,6
Ekonomik durum	İyi	7	17,1
	Orta	29	70,7
	Kötü	5	12,2
Evlilik süresi	<10 yıl	5	12,2
	10-20 yıl	13	31,7
	>20 yıl	23	56,1
Çocuk sayısı, Ort±SS		3,1±1,3	

Hastaların 26'sı (%63,4) normal doğum, 11'i (%26,8) normal ve sezaryen doğum, 4'ü (%9,8) sezaryen doğum yaptığı ve 12'sinin (%29,3) zor doğum öyküsü olduğu belirlenmiştir. Hastaların 7'si (%17,1) sigara içmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların doğum ile alakalı özellikleri ve sigara içme durumları

		Sayı	%
Doğum şekli	Normal	26	63,4
	Normal ve sezaryen	11	26,8
	Sezaryen	4	9,8
Zor doğum öyküsü	Var	12	29,3
	Yok	29	70,7
Sigara	Var	7	17,1
	Yok	34	82,9

Hastaların Kadın Cinsel İşlev Ölçeği puanları Tablo 7'te gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Kadın Cinsel İşlev Ölçeği puanları

	Ort±SS	Min-Maks
İstek	3,8±1,0	2,4-5,4
Uyarılma	3,9±1,2	2,4-6,0
Lubrikasyon	4,4±1,0	2,4-6,0
Orgazm	3,8±1,2	2,0-6,0
Doyum	3,9±1,0	2,4-6,0
Ağrı	4,8±1,0	2,4-6,0
FSFI	24,6±6,0	14,0-35,4

3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

İmmünohistokimyasal boyama sırasında incelenen tüm hastalarda, vajen dokusu hem melanokortin, hem oksitosin hem de androjen için çeşitli derecelerde (0/+1/+2/+3) boyanmıştır. Melanokortin ve reseptörü, sitoplazmik boyanmış olup; skuamöz epitelde boyanmıştır. Oksitosin ve reseptörü, sitoplazmik ve membranöz boyanmış olup; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotel hücrelerde boyanmıştır. Androjen ve reseptörü, nükleer boyanmış olup; stromal ve vasküler endotel hücrelerinde boyanmıştır.

Hastaların immünohistokimyasal incelemeleri değerlendirildiğinde; hastaların 29'unda (%70,7) melanokortin pozitifliği görülmedi, 7'sinde (%17,1) 1 pozitiflik, 3'ünde (%7,3) 2 pozitiflik ve 2'sinde (%4,9) 3 pozitiflik görülmüştür. Hastaların 16'sında (%39) oksitosin pozitifliği görülmedi, 17'sinde (%41,5) 1 pozitiflik ve 8'inde (%19,5) 2 pozitiflik görülmüştür. Yine hastaların 27'sinde (%65,9) androjen pozitifliği görülmedi 9'unda (%22) 1 pozitiflik ve 5'inde (%12,2) 2 pozitiflik görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların immünohistokimyasal bulguları

		Sayı	%
Melanokortin	0	29	70,7
	1+	7	17,1
	2+	3	7,3
	3+	2	4,9
Oksitosin	0	16	39,0
	1+	17	41,5
	2+	8	19,5
Androjen	0	27	65,9
	1+	9	22,0
	2+	5	12,2

Melanokortin boyanma durumları arasında FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Vajen dokusunun melanokortin boyanma durumuna göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	Melanokortin boyanma		p
	Var (n=12)	Yok (n=29)	
İstek	3,9±1,0	3,7±1,0	0,745*
Uyarılma	4,3±1,3	3,8±1,2	0,227*
Lubrikasyon	4,4±1,2	4,4±1,0	0,966*
Orgazm	4,1±1,3	3,7±1,2	0,313**
Doyum	4,2±1,2	3,8±,9	0,436*
Ağrı	4,4±1,2	5,0±,9	0,216*
FSFI	25,2±6,9	24,4±5,7	0,689**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır. Ort±SS ile gösterilmiştir.

Vajen dokusunda melanokortin boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında 1 pozitifliği olanlar ile 2 veya 3 pozitifliği olanlar arasında FSFI alt boyutla ve toplam puan açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 10).

Tablo 10. Vajen dokusunun melanokortin boyanma düzeyine göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	Melanokortin pozitifliği		p
	1+ (n=7)	2 veya 3+ (n=5)	
İstek	4,0±,6	3,6±1,4	0,530*
Uyarılma	4,4±1,0	4,1±1,8	0,755*
Lubrikasyon	4,5±,8	4,3±1,7	0,639*
Orgazm	4,2±,6	3,9±1,9	0,747**
Doyum	4,2±,6	4,1±1,8	0,755*
Ağrı	4,6±,8	4,1±1,6	0,639*
FSFI	26,0±4,0	24,0±10,1	0,691**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır. Ort±SS ile gösterilmiştir.

Oksitosin boyanma durumları arasında FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Vajen dokusunun oksitosin boyanma durumuna göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	Oksitosin boyanma		p
	Var (n=25)	Yok (n=16)	
İstek	3,6±1,0	4,1±,9	0,154*
Uyarılma	3,8±1,3	4,1±1,0	0,435*
Lubrikasyon	4,3±1,1	4,6±,9	0,347*
Orgazm	3,6±1,3	4,1±1,1	0,294**
Doyum	3,9±1,0	4,0±,9	0,500*
Ağrı	4,7±1,2	5,0±,7	0,606*
FSFI	23,9±6,5	25,8±5,2	0,331**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır. Ort±SS ile gösterilmiştir.

Vajen dokusunda oksitosin boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında 2 pozitifliği olanların istek, uyarılma, orgazm ve FSFI toplam puanı 1 pozitifliği olanların puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$)(Tablo 12).

Tablo 12. Vajen dokusunun oksitosin boyanma düzeyine göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	Oksitosin pozitifliği		p
	1+ (n=17)	2+ (n=8)	
İstek	3,2±1,0	4,3±,7	0,019*
Uyarılma	3,4±1,2	4,6±1,2	0,027*
Lubrikasyon	4,0±1,1	4,9±1,0	0,057*
Orgazm	3,2±1,2	4,5±1,1	0,024**
Doyum	3,6±1,0	4,4±1,1	0,194*
Ağrı	4,4±1,2	5,3±,9	0,124*
FSFI	22,0±6,2	27,9±5,2	0,037**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır. Ort±SS ile gösterilmiştir.

Androjen boyanma durumları arasında FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Vajen dokusunun androjen boyanma durumuna göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	Androjen boyanma		p
	Var (n=14)	Yok (n=27)	
İstek	4,2±1,1	3,6±,9	0,071*
Uyarılma	4,4±1,4	3,7±1,0	0,143*
Lubrikasyon	4,7±1,2	4,3±1,0	0,121*
Orgazm	4,3±1,5	3,6±1,0	0,083**
Doyum	4,3±1,2	3,7±,8	0,204*
Ağrı	5,0±1,0	4,7±1,0	0,391*
FSFI	26,8±6,9	23,5±5,3	0,094**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır. Ort±SS ile gösterilmiştir.

Vajen dokusunda androjen boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında 1 pozitifliği olanlar ile 2 pozitifliği olanlar arasında FSFI alt boyutla ve toplam puan açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Vajen dokusunun androjen boyanma düzeyine göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	Androjen pozitifliği		p
	1+ (n=9)	2+ (n=5)	
İstek	4,1±1,1	4,2±1,2	0,898*
Uyarılma	4,2±1,3	4,7±1,8	0,438*
Lubrikasyon	4,4±1,2	5,3±1,0	0,190*
Orgazm	4,2±1,4	4,4±1,8	0,797**
Doyum	4,1±1,0	4,6±1,4	0,518*
Ağrı	4,7±1,1	5,5±,7	0,190*
FSFI	25,6±6,8	28,8±7,2	0,425**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır. Ort±SS ile gösterilmiştir.

Doğum şekilleri arasında FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 15).

Tablo 15. Doğum şekline göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	Doğum şekli			p
	Normal	Normal ve sezaryen	Sezaryen	
İstek	3,5±1,0	4,0±1,0	4,5±,8	0,114*
Uyarılma	3,6±1,1	4,2±1,2	5,0±1,3	0,086*
Lubrikasyon	4,3±1,1	4,6±,9	4,9±1,2	0,444*
Orgazm	3,6±1,1	3,9±1,3	5,0±1,2	0,097**
Doyum	3,7±,9	4,0±1,0	5,0±1,2	0,153*
Ağrı	4,8±1,2	4,9±,7	4,8±1,0	0,994*
FSFI	23,5±5,9	25,5±5,7	29,3±6,5	0,165**

*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA testi uygulanmıştır. Ort±SS ile gösterilmiştir. ^{a,b,c}Farklılığın kaynaklandığı grup

Zor doğum öyküsü varlığı arasında FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 16).

Tablo 16. Zor doğum öyküsü varlığına göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	Zor doğum öyküsü		p
	Var	Yok	
İstek	3,8±,9	3,7±1,0	0,745*
Uyarılma	4,0±1,0	3,9±1,3	0,682*
Lubrikasyon	4,5±,9	4,4±1,1	0,682*
Orgazm	4,0±1,0	3,7±1,3	0,572**
Doyum	3,8±,7	4,0±1,1	0,899*
Ağrı	4,9±1,1	4,7±1,0	0,601*
FSFI	25,0±5,0	24,4±6,4	0,765**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır. Ort±SS ile gösterilmiştir.

Yaş ve evlilik süresi arttıkça istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum ve ağrı alt boyutları ile FSFI toplam puanı anlamlı şekilde azalmaktadır (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların yaş, BMI, çocuk sayısı ve evlilik süresi ile FSFI ölçek puanlarının ilişkisi

		Yaş	BMI	Çocuk sayısı	Evlilik süresi
İstek	r	-,907	-,661	-,212	-,712
	p	,000	,000	,184	,000
Uyarılma	r	-,886	-,640	-,149	-,676
	p	,000	,000	,352	,000
Lubrikasyon	r	-,892	-,596	-,195	-,615
	p	,000	,000	,222	,000
Orgazm	r	-,905	-,665	-,304	-,774
	p	,000	,000	,053	,000
Doyum	r	-,872	-,591	-,277	-,683
	p	,000	,000	,080	,000
Ağrı	r	-,774	-,435	,021	-,518
	p	,000	,004	,897	,001
FSFI	r	-,949	-,671	-,225	-,709
	p	,000	,000	,157	,000

Evre 0 prolapsus olanların %88,9’unda, Evre 1 olanların ise %50’sinde melanokortin boyanması görülmüş iken Evre 2 ve Evre 3’te melanokortin boyanması görülmemiştir. Prolapsus derecesi arasında melanokortin varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Evre 0 prolapsus olanların %100’ünde, Evre 1 olanların ise %62,5’inde, Evre 2 olanların %81,8’inde ve Evre 3 olanların ise %15,4’ünde oksitosin boyanması görülmüştür. Prolapsus derecesi arasında oksitosin varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Prolapsus derecesi arasında androjen varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,131$)(Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların prolapsus derecelerinin boyanma varlıklarına göre karşılaştırılması

		Prolapsus derecesi								p*
		Evre 0		Evre 1		Evre 2		Evre 3		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Melanokortin	Var	8	88,9	4	50,0	0	,0	0	,0	<0,001
boyanma	Yok	1	11,1	4	50,0	11	100,0	13	100,0	
Oksitosin	Var	9	100,0	5	62,5	9	81,8	2	15,4	<0,001
boyanma	Yok	0	,0	3	37,5	2	18,2	11	84,6	
Androjen	Var	6	66,7	3	37,5	2	18,2	3	23,1	0,131
boyanma	Yok	3	33,3	5	62,5	9	81,8	10	76,9	

*Kikare analizi yapılmıştır.

4. TARTIŞMA

Anterior distal vaginanın immunohistokimyasal değerlendirmesinde Melanokortin reseptörü, sitoplazmik boyanarak; skuamöz epitelde tespit edildi. Oksitosin reseptörü, sitoplazmik ve membranöz boyanarak; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotelyal hücrelerde, Androjen reseptörü, nükleer boyandı ve stromal ve vasküler endotel hücrelerinde tespit edildi.

Melanokortin reseptörü ve androjen reseptörü boyanma yoğunluğu ile FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmedi. FSFI puanları karşılaştırıldığında Oksitosin reseptörü + 2 boyananların istek, uyarılma, orgazm ve FSFI toplam puanı + 1 boyananların puanından anlamlı yüksek bulundu.

Cinsellik, cinsel doyumu ve iki insanın uyum içerisinde beraberliklerini içeren sosyal kurallar, değer yargıları ve tabularla belirlenmiş biyopsikososyal yönleri olan özel bir yaşantı olarak tanımlanabilir (126). Cinsel sağlık, insanın yaşam kalitesinin en önemli göstergelerinden biridir, kadın cinsel disfonksiyonu, kadınların %38–63'ünü etkileyen yüksek prevalanslı bir problemdir (129). Kadın cinsel disfonksiyonu; kadın hayat kalitesini bozan, cinsel istek, uyarılma, orgazm ve cinsel ağrı gibi problemlerin tamamını bir arada bulunduran psikoseksüel hastalıklar topluluğudur (130). KCD, yaştan bağımsız yaşamın bütün safhalarında görülebilmekle beraber etkisi ilerleyen yaşla beraber endokrinolojik değişikliklerle artmaktadır. Fakat, etkisi genellikle ilk safhalarda göze çarpmayabilir. KCD toplumda sık görülen hastalıklardan biri olup, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), 18 yaş üstünde 31581 kadında yapılan çalışmada, kadınların %44'ünde cinsel problemin bulunduğu saptanmıştır. Bu hastaların %38.7'sinde hipoaktif cinsel arzu bozukluğu olduğu bulunmuştur (150). ABD ve İngiltere kaynaklı geniş serili epidemiyolojik çalışmalarda cinsel fonksiyon bozukluklarının kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak 1.5 kat fazla saptandığını ortaya koymuşlardır (151, 152).

Cinsel sorunları anlama ve sorunları çözme açısından cinselliğin fizyolojisi ve cinsel yanıt döngüsünün bilinmesi son derece önemlidir. Sağlıklı bir kadın cinsel uyarılmaya karşılık bir dizi fizyolojik/bedensel yanıt verir. Beynin tüm bölgeleri cinsel işlev üzerinde etkili olsa da özellikle hipotalamus merkezi ve limbik sistem bu konuda başroldedir. Bununla beraber vajina, klitoris, labia minora, vestibüler ampuller, pelvik

taban kasları ve rahim, kadın cinsel işlevine katkıda bulunur. Cinsel uyarılma sırasında genital kan akımı ve duyusu artar. Vajinal lubrikasyon meydana gelir. Orgazm sırasında uterus ve pelvik taban kaslarında ritmik kasılma olur. İnsan yetişkin vajinası, mesanenin arkasında ve rektumun önünde yer alan elastik, fibromüsküler bir kanaldır. Duvarları normalde H-şekilli bir enine kesit ile temas halindedir. Uterus serviksinden vulvar vestibüle kadar uzanır; uzunluğu ön duvar boyunca 6-7.5 cm ve arka duvar boyunca 9 cm'dir. Yukarıya ve geriye doğru yönlendirilir, eksen uterusla 90'dan fazla bir açı oluşturarak öne açılır. Ön duvar mesane ve üretranın tabanı ile ilişkilidir, yanlar levator ani kasları arasında çevrelenmiştir ve arka yüzey rektumdan rektovezikal fasya ile ve anal kanaldan perineal cisim ile ayrılır. Arteriyel kan akımı, proksimal kısım için uterin arterin vajinal dalları ve hipogastrik arter tarafından, distal kısım için orta hemoroidal ve klitoral arterler tarafından oluşturulur (153).

Vajina tek tip bir yapı değildir çünkü proksimal ve distal kısımlar kökenlerine göre farklı özelliklere sahiptir ayrıca ön ve arka duvarlar arasında önemli yapısal farklılıklar tespit edilmiştir. Gerçekten de, son yirmi yılda, kadın orgazm işlevi üzerine yapılan araştırmalar, vajinanın işlevsel anatomisi ve bu organ ile kadın hazzını tetikleyen diğer yapılar, özellikle klitoris, üretra ve vajina arasındaki ilişki hakkındaki bilgimizde şaşırtıcı bir eksikliğin altını çizdi. Yoğun bir hassasiyet ile karakterize edilen ünlü Gräfenberg ("G") noktasının tartışmalı varlığı ve rolü, artan sinir yoğunluğuna sahip ön vajinal duvar içinde ayrı bir alan üzerinde araştırma yapılmasına yol açtı. İnsan vajinasının innervasyonundaki bölgesel farklılıklar hala tartışılrsa da, immünohistokimyasal çalışmalar, vajina duvarının distal bölgelerinde proksimal ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda lifin saptanabildiğini ve distal ön vajinal duvarın, vajinanın ön duvarına göre belirgin şekilde daha kalın olduğunu bildirmiştir (154). Ayrıca, O'Connell ve ark.'nın dinamik görüntüleme tekniklerine dayalı çalışmasında distal vajina ve üretranın; klitoris ve bulbus gibi erektile dokulara uzaysal, morfolojik ve fonksiyonel olarak benzer olduğunu öne sürmüştür (154). Genel olarak, bu düşünceler, insan vajinasının pasif bir kanal olarak değil, daha ziyade, kadınların fiziksel reseptivite ve seksüel cevabı ile klinik olarak kasılma organı olarak rolünü vurgulamaktadır.

Son on yılda, büyük ölçüde laboratuvar hayvanlarında yürütülen, ancak az sayıda klinik çalışmayla desteklenen çalışmalar, dişi cinsel tepkisini kontrol eden mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte, kadın cinsel tepkilerinin kontrolünde yer alan periferik nörokimyasal yollar büyük ölçüde bilinmemektedir ve karakterize edilmemiştir. Klinik çalışmalar, kadın cinsel tepkisinin kontrolünü içerebilecek bir dizi potansiyel nörotransmitter adayını ortaya çıkardı. Melanokortin ve oksitosinerjik nöron sistemlerinin kadın cinsel arzusu ve uyarılmasının düzenlenmesinde çok önemli roller oynadığı düşünülmektedir (78, 92, 107, 145).

Bu nedenle cinsel fonksiyonlarla doğrudan bağlantılı, periferik genital uyarılma yanıtında anahtar bir organ olan vajen dokusunun ön distal vagina bölgesindeki melanokortin, oksitosin ve androjen düzeylerini araştırdık ve FSFI skoru ile arasındaki bağlantıyı inceledik.

Melanokortinler, ana molekül proopiomelanokortinin (POMC) translasyon sonrası işlenmesinden türetilen bir endojen nöropeptid ailesidir. Melanokortinler, merkezi sinir sistemi (SSS) dahil olmak üzere vücutta bulunan MCR'lere bağlanır ve bunları aktive eder. MCR'lerin beş alt tipi (MC1R'den MC5R'ye) tanımlanmıştır ve farklı bağlanma afiniteleri ile dokuya özgü ekspresyon paternleri gösterir (155). MC1R'den MC5R'ye kadar, protein kinaz A ve protein kinaz C için tanıma bölgelerine sahip yedi transmembran G-protein bağlı reseptördür (156). Cinsel işlev, pigmentasyon, iltihaplanma, enerji homeostazı, steroidogenez ve ekzokrin işlev gibi çeşitli etkilerle ilişkilendirilirler. En çok cinsel istek için önemli MCR'ler MC3R ve MC4R'dir (157). MC4R, omurilik, beyin sapı, hipotalamus ve korteks dahil olmak üzere CNS'de eksprese edilir ve cinsel işlev için önemli olduğu gösterilmiştir. Hem sıçanlarda hem de insanlarda yapılan çalışmalar, MCR agonistlerinin cinsel isteği uyardığını ve dişi sıçanların mPOA'sına bir melanokortin agonistinin infüzyonunun, artan talep ile sonuçlandığını göstermiştir (158).

Bremelanotid, cinsel tepkilerde yer alan beyin yollarını modüle etmek için öncelikle MC4R reseptörleri üzerinde hareket eden seçici olmayan bir melanokortin reseptör agonistidir (157, 159). Bremelanotid, Hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD) için FDA onaylı en son tedavidir.. Bremelanotid, HSDD'den muzdarip kadınlarda cinsel tepkileri iyileştirmede etkinlik göstermiştir. Bir plasebo grubuyla

karşılaştırıldığında, bremelanotid alan kadınlar artan cinsel istek ve genital uyarılma duygularına daha olumlu tepkiler bildirmiştir (160). Ek olarak, bremelanotid alan kadınlar, cinsel ilişkiye girerken uyarılma düzeylerinde artan memnuniyet bildirmişlerdir. Kadın cinsel istek ve motivasyonunun düzenlenmesinde melanokortinerjik nörotransmisyonun kritik rolü, hem seksüel disfonksiyonlu kadınlarda hem de dişi sıçanlarda gösterilmiştir (160). Tüm bu verileri bir araya getirerek, MC4-R'nin cinsel uyarılma sırasında klitoris ve vajinada meydana gelen fizyolojik değişikliklerin kontrolünde tercihen rol oynadığı düşünülmüştür (161).

Çalışmamızda distal ön duvar vajen dokusunda Melanokortin reseptörü, sitoplazmik boyanarak; skuamöz epitelde tespit edildi. Melanokortin boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında boyanma dereceleri arasında FSFI alt boyut ve toplam puan açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Androjenlerin, östrojenlere aromatisasyonlarından en azından kısmen bağımsız olarak, vajinal fizyoloji üzerinde faydalı etkiler gösterdikleri gösterilmiştir. Vajinadaki ve diğer genitoüriner dokulardaki androjen eksikliği, vulvovajinal atrofi ve menopozun genitoüriner sendromunun gelişimine katkıda bulunur, bu da uyarılma ve lubrikasyon bozukluğu ve disparoni ile sonuçlanır (162). Androjenler vajina, klitoris, labia, vestibül, mesane ve pelvik tabanın destekleyici yapıları gibi genitoüriner dokularda tespit edilmiştir. Androjenler vajinada vasküler olmayan düz kas fonksiyonunu ve klitoriste ise vasküler düz kas fonksiyonunu korur ayrıca vajinal sinir yoğunluğu üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir. Vajinal lubrikasyon, bazal müsin üretimi ile vajinal vasküler transudatın bir kombinasyonudur. Seks steroid hormonları, vajinal epitelin müsifikasyonunu, keratinizasyonunu ve geçirgenliğini düzenler. Vajinal epitelin müsifikasyonu androjenik bir etkidir Bu nedenle, müsin üretimi androjen tarafından düzenlenirken, vajinal vasküler transudasyon östrojene bağımlı bir etkidir (163, 164).

1998'de, kadın genital derisinde seks steroidi etkisinin potansiyel hedef hücrelerini belirlemek için insanlarda ilk AR lokalizasyon çalışmalarından biri yapıldı. Araştırılan AR, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda özellikle labia majoranın epidermal keratinositlerinde ve dermal fibroblastlarında bol miktarda gözlemlendi (165). 2013'te Baldassarre ve arkadaşları, premenopoz ve postmenopozal dönemde insan

vajina örneklerinin hem mukozasında hem de stromasında AR immün boyama bildirdiler. önceki çalışmalarla uyumlu olarak ön ve arka duvar veya proksimal ile distal kısım vagina arasında AR reseptör yoğunluğu arasında fark bildirmedi. Özellikle, stromadaki AR yoğunluğu yaşla birlikte değişmediğini tersine, epitelde menopo ile önemli ölçüde azaldığını raporladılar (122).

Bizim çalışmamızda da distal ön vaginada androjen reseptörü immünohistokimyasal olarak tespit edildi. AR nükleer boyandı, stromada ve vasküler endotel hücrelerinde tespit edildi. AR yoğunluğu yaş, doğum sayısı, prolapsus evresi ile değişmemekteydi. Bulgularımız daha önce yapılmış çalışmalarla uyumludur.

Dolaşımda bulunan androjenlerin kaynağı, overler ve adrenal bezlerdir. Temel androjenik steroidler; testosteron (T), androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve dihidrotestosterondur (DHT), androjenik potansiyeli belirleyen temel steroid hormone ise testosterondur. Testosteronun yaklaşık %50'si androstenedionun periferik aromatisasyonu sonucu oluşurken, geriye kalan testosteron adrenal bezler ve overlerin ortak ve eşit katkısıyla oluşur (107). Menopozla birlikte, plazma androstenedion seviyesi menopoz öncesinin yaklaşık yarısına iner. Postmenopozal androstenedionun büyük bir kısmı adrenal kaynaklı olup, overlerin buna katkısı sınırlıdır (109). Testosteron, 5 α -redüktaz ile daha potent androjen olan DHT'a ya da aromataz aktivitesi ile östrojene dönüşür. Dolaşımdaki testosteronun önemli bir kısmı (%97–99) seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) veya albümine bağlıdır ve sadece %1–3 gibi az bir kısmı serbest testosteron şeklinde olup, hedef organlarda hücrese reseptörlere bağlanabilir. Kırklı yaşların ortalarına gelindiğinde, total testosteron seviyesi önceki düzeyinin yaklaşık yarısına iner ve ilerleyen yaşla birlikte daha da düşer (110). Birçok çalışma, kadın cinsel disfonksiyonu ile androjen düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde, T'nin intranazal kullanımının cinsel işlevlere olumlu etkisi olduğu ve üç günde bir uygulamayla bile bu olumlu etkinin sürdüğü gösterilmiştir (114). Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada, yaşları 19–65 arasında değişen 560 kadının androjen düzeyleri ile kadın seksüel fonksiyon indeksi ile ölçülen cinsel istekleri karşılaştırılmış ve T düzeyleri ile cinsel istek arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (115). Randolph ve ark., T düzeyleri ile masturbasyon sıklığı, cinsel istek ve uyarılma arasında pozitif anlamlı ilişki saptamışlardır (116). Östrodiol

(E2) ve testosteron kullanan altı cerrahi menopozal kadın ile beş premenopozal kadının, cinsel uyarıya cevap olarak beyin aktivitelerindeki değişimin manyetik rezonans görüntüleme ile kaydedildiği çalışmada, E2 ve T'un cinsel uyarı süresince limbik sistemde artmış aktivite oluşturduğu gözlenmiştir (117). Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar, postmenopozal kadınlarda T kullanımının östrojen terapisinden bağımsız olarak cinsel istek, cinsel uyarılma, vajinal kan akımı, orgazm sıklığı ve cinsel tatmini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmaların en büyüğü ve en uzun süreni, östrojen tedavisi almayan 814 cerrahi veya doğal yolla menopoza girmiş kadının randomize 150 µg transdermal T uygulanan, 300 µg transdermal T uygulanan ve plasebo olarak üç gruba bölünmesiyle yapılmıştır, hastalar iki yıl takip edilmiştir. Cinsel tatmin artışı, 300 µg transdermal T alan grupta plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Transdermal T uygulamasının etkinliğinin, 3. aya kadar arttığı sonrasında plato yaptığı gözlenmiştir (120). İki geniş katılımlı çalışmada, cinsel disfonksiyon tedavisinde transdermal T kullanımının olumlu etkisi gösterilememiştir (121). Yapılan çalışmalarla, cinsel disfonksiyonu olan kadınlarda, transdermal T yanı sıra transvajinal T uygulamasının da tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir. Androjen reseptörleri, vajinal mukoza ve submukozada yoğun olarak bulunur (122). Bu yoğunluğun yaş ile azaldığı bilinmektedir. T, vazodilatör etkisiyle vajinal kan akımını arttırabilmektedir. Bu etkisi, vajinal atrofisi olan hastalarda lubrikasyonu arttırıcı etki ortaya çıkarır. Seksen sağlıklı postmenopozal kadınla yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, transvajinal T kullanan kadınlarda cinsel istek, lubrikasyon, cinsel tatmin ve dispareni düzelme, plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (123).

Buna karşın Avusturya'da, yaşları 18–75 arasındaki 1423 kadının dahil edildiği bir çalışmada, T ile cinsel fonksiyonlar arasında ilişki gözlemlenmemiştir. Buna rağmen bu çalışmada, 45 yaş üstü kadınlarda azalmış cinsel isteğin yaşa göre DHEA-S düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (118, 120). Bu üç çalışmada, kadınlarda androjen düzeyleri ile cinsel fonksiyonlar arasında ilişki saptanmasına rağmen, normal cinsel isteği olan kadınlar ile azalmış cinsel isteği olan kadınları ayıracak kesin T düzeyi belirlenmemiştir.

Cinsel işlev ile kan androjen düzeyleri arasında ilişkinin zayıflığı, androjen metabolizması ve ölçümünün karmaşıklığı ve dolaşımdaki testosteron düzeylerinin doku konsantrasyonlarını yeterince yansıtmadığının gözlemlenmesiyle açıklanmıştır (166).

Dolaşımdaki hormon düzeylerini yansıtmakla birlikte doku maruziyetinin göstergeleri olarak kullanılmışsa, androjen sentezinin önemli bir kısmı intrakrin olabilir, öyle ki dolaşımdaki öncüler ve testosteron prohormonlar gibi davranır ve hedef hücrelerde aktif hormonlara dönüştürülür. AR ifadesinin karmaşık düzenlemesi, androjen etkilerinde önemli bir rol oynar. Ayrıca androjenik etkiler, 5 α -redüktaz ve aromataz enzimlerinin miktarı ve aktivitesindeki bireysel varyasyonlara ve AR yanıtındaki bireysel farklılıklara göre değişir (167).

Bununla birlikte, AR aktivitesinin cinsel istek üzerindeki androjenik etkinin bir modülatörü olup olmadığı veya androjenlerin intrakrin aktivitesinin seviyelerinin, cinsel istek üzerindeki androjen etkisi için daha iyi parametreler olup olmadığı hala açık değildir (168).

Bizim çalışmamızda distal ön vaginadaki AR boyanma yoğunluğu ile FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Oksitosin, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarında sentezlenen küçük bir polipeptid hormondur. Oksitosinin bir takım seksüel davranışların oluşmasında, uyarılma ve orgazmda rolünün olması son yılların ilgi çekici konularındandır. Farelerde yapılan deneylerde oksitosin ile uyarılan farelerin normal seksüel davranışlarını gösterecek şekilde hareketlendiğini, oksitosin reseptörü kapatılmış farelerin ise seksüel davranışlarda bulunmadığı gösterilmiştir (169). Sağlıklı kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel ilişki sırasında serum oksitosin düzeylerinin özellikle de orgazm sırasında arttığı gösterilmiştir (170). Ancak; insanlarda intranazal oksitosinin gerçekten cinsel ilişkiyi uyarıp uyarmadığı halen kesinleşmemiştir. Arizona Seksüel Deneyim Skalası kullanılarak yapılan bir çift kör çalışmadan intranazal oksitosin kullanan ile kullanmayan çiftler arasında cinsel haz açısından anlamlı fark olmadığı, ancak oksitosin kullanan çiftlerin daha az fiziksel stres hissettiği belirtilmiştir (171). 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 (172). Lee ve ark.'nın farelerde yaptığı deneyde oksitosin ile uyarılan farelerin normal seksüel davranışlarını gösterecek şekilde hareketlendiğini, oksitosin reseptörü kapatılmış farelerin ise seksüel davranışlarda bulunmadığı gösterilmiştir (173). Balicher ve ark.'nın sağlıklı kadınlarda yaptığı çalışmada da cinsel ilişki sırasında serum oksitosin düzeylerinin özellikle de orgazm sırasında arttığı gösterilmiştir (170).

Oksitosin, duyuşsal uyarım ve orgazm gibi kadın cinsel tepkisinin sonraki aşamalarının düzenlenmesinde rol oynayabilirken, cinsel arzuyu karakterize eden bilişsel süreçlerle birlikte olabilir. Gerçekten de, orgazm yaşayan kadınlarda, orgazmdan hemen sonra plazma OT' de bir artış gösterilmiştir; ayrıca, yüksek OT seviyelerinin, OT reseptörlerini taşıarak ve duyarsızlaşma üreterek orgazmı takiben cinsel doygunlukta rol oynadığı öne sürülmüştür (101-103).

Sistemik OT, orgazm sırasında gözlenenler gibi vajinal düz kas kasılmalarını uyarır. Vasküler demetlerin arterleri adrenerjikken, adventisyadaki düz kas kolinerjiktir. Oksitosin adventisyal düz kas kasılmalarına yol açarak, arterlerin yavaş açılmasına neden olur. Kan damarlarının birincil işlevi, hedef organlara oksijen taşımaktır. İkincil işlevler, çevredeki sıcaklık kontrolü ve cinsel organların erektile dokularındaki mekanik hidrolik işlevlerdir. Adrenerjik arterlerin adventisyasındaki kolinerjik ve oksitosin reaktif düz kasın, mekanik, muhtemelen kavernoöz işlevi olan bir vasküler birimin parçası olduğu düşünülmüştür (92, 93).

Bizim çalışmamız da distal anterior vaginada oksitosinin reseptörleri immunreaktivitesi; kas dokusunda, stromal hücrelerde ve vasküler endotel hücrelerinde görüldü. Çalışmamızda vajen dokusunda oksitosin boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında OR + 2 boyananların istek, uyarılma, orgazm ve FSFI toplam puanı + 1 boyananlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Ayrıca yapılan çalışmalar pelvik taban disfonksiyonu arttıkça cinsel fonksiyonun olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir (174, 175).

Bizim çalışmamızda da POP derecesi arttıkça vajinal dokudaki melanokortin ve oksitosin reseptör düzeyi azalmakta ($p<0,001$) iken; prolapsus derecesi ile vajinal dokudaki androjen reseptör düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,131$).

Cinsel istek, uyarılma ve orgazm, merkezi ve çevresel seviyelerde işleyen somatik ve otonom sinir sistemlerinin karmaşık, ancak henüz tam olarak anlaşılmamış etkileşimleri tarafından yönlendirilir. Yaşlanma ve buna bağlı nöral veya vasküler yanıtın bozulması, cinsel işlev bozukluklarına yol açarak hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda cinsel işlev bozukluğunun yaş, evlilik yılı ve çocuk sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca eğitim düzeyi, çalışma durumu ve gebeliği önleyici yöntem kullanma durumunun da yordayıcı değerlere sahip olduğu bulunmuştur (176, 177).

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak yaş ve evlilik süresi arttıkça istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum ve ağrı alt boyutları ile FSFI toplam puanı anlamlı şekilde azalmaktadır.

Son on yılda, araştırmalar artan ilgiyi cinsel işlevin nörobiyolojisine yöneltti. Bu yönelim çeşitli farmakolojik ajanların cinsel fonksiyonlar üzerindeki negative etkilerine dair artan farkındalık, kadın cinsel problemlerinin yüksek insidansının farkındalığının artması ve erektil disfonksiyon tedavisinde fosfodiesteraz inhibitör kullanımının muazzam başarısı ile desteklenmiştir.

Biz çalışmamızda cinsel davranışların orkestra şefi kabul edilen merkezi sinir sistemi ve onun merkez bağlantısı klitoris dışında aslında cinsel davranışta en aktif rol oynayan ancak çok da atıf edilmeyen vaginanın, cinsel davranışta önemli rolü olduğu bilinen oksitosin, androjen ve melanokortin reseptörlerinin varlığını ve cinsel fonksiyonlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Sonuç olarak, çalışmamız insan vajinasında MC4R, OR ve AR'nin varlığını immunohistokimyasal olarak doğrular ve OR immunreaktivitesinin yoğunluğunun cinsel fonksiyonlarla olumlu ilişkisi olduğunu düşündürür. Elbette vaginal periferik reseptörlerin seksüel fonksiyonlar üzerindeki fizyolojik rolünü anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Langsman's Medical Embryology. Clin Chang Phys Sci 2013; 53(9); 1–30.
2. Dansuk R. Kadın genital sisteminin embriyolojisi ve cinsel farklılaşma. Türk Pediatri Arşivi 2011; 46(11): 11-15.
3. Ozan H. Anatomi. Klinisyen Tıp Kitabevleri. Ankara, 2005.
4. Sancak B, Cumhur M (Editörler). (2004). Fonksiyonel Anatomi, Baş- Boyun ve İç Organlar. Metu Press, Ankara.
5. Sarıcı, D. Üriner İnkontinans Tedavisinde Pelvik Taban Egzersizleri Nöromodülasyon-Biofeedback İçin Evde Egzersiz Eğitim Uygulaması Kısa Dönem Sonuçları. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2009.
6. Ferner H, Staubesand J. Sobotta Atlas of Human Anatomy. 18th ed. München: Urban & Schwarzenberg, 1982; 2: 221.
7. Lawson JO. Pelvic anatomy: I. Pelvic floor muscles. Ann R Coll Surg Engl 54: 244, 1974.
8. Zacharin RF. Pulsion enterocele: review of functional anatomy of the pelvic floor. Obstet Gynecol 1980; 55: 135-140.
9. Wei JT, De Lancey JOJCo, gynecology. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. 2004; 47(1): 3-17.
10. Schorge SJ, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Jinekoloji. İstanbul: Nobel TıpKitapevleri; 2010. p. 779.
11. Shelton AA, Welton ML. The pelvic floor in health and disease. JWJOM 1997; 167(2): 90-92.

12. Kearney R, Sawhney R, DeLancey JO. Levator ani muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. *Gynecology* 2004; 104(1): 168-174.
13. Yalçın Ö. Pelvis Taban Anatomisi. Temel Ürojinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2009; 7-19.
14. Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2004-2012.
15. DeLancey JOL, Starr RA. Histology of the connection between the vagina and levator ani muscles. *J Reprod Med* 1990; 35: 765-771.
16. 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.
17. Rother P, Löffler S, Dorschner W, Reibiger I, Bengs T. Anatomic basis of micturition and urinary bladder continence. Muscle system in urinary bladder neck during ageing. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 173–177.
18. Norton PA: Pelvic floor disorders: role of fascia and ligaments. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 926-938.
19. DeLancey JO. Functional Anatomy of female pelvis. Kursh ED, McGuire EJ eds. *Female Urology*. First ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1994: 3-16.
20. Critchley HOD, Dixon JS, Gosling JA. Comparative study of the periurethral and perianal parts of the human levator ani muscle. *Urol Int* 1980; 35: 226-232.
21. DeLancey JO, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101(1): 46-53.

22. Barber MD, Bremer RE, Thor KB, Dolber PC, Kuehl TJ, Coates KW. Innervation of the female levator ani muscles. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(1): 64-71.
23. Margulies RU, Rogers MA, Morgan DM. Outcomes of transvaginal uterosacral ligament suspension: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(2): 124-134.
24. Elkins TE, DeLancey JO, McGuire EJ. The use of modified Martius graft as an adjunctive technique in vesicovaginal and rectovaginal fistula repair. *Obstet Gynecol* 1990; 75(4): 727-733.
25. Demirtürk F. Çeşitli Yaş Dönemlerinde Pelvik Taban Kas Kuvvetini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Doktora Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2006.
26. Kammerer-Doak D. Assessment of Sexual Function in Women with Pelvic Floor Dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*; 2009; 20(1): 45-50.
27. 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.
28. DeLancey JO. Structural anatomy of the posterior pelvic compartment as it relates to rectocele. *American J Obstet Gynecol* 1999; 180(4): 815-823.
29. Lawson JO. Pelvic anatomy. I. Pelvic floor muscles. *Ann R Coll Surg Engl*. 1974; 54 (5): 244-250.
30. Delancey JOL. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 166(6): 1717-1728.
31. DeLancey JO. The anatomy of the pelvic floor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6(4): 313-316.

32. Güner H. Kadın genital sistemi ve pelvik taban anatomisi. Ürojinekoloji 2000; 1-10.
33. DeLancey JOL. Anatomy and embryology of the lower urinary tract. Obstet Gynecol Clin North Am 1990; 75: 852-858.
34. Kris Strohbehn Obs. Gyn. Clin of North Am 1998; 25: 4; 638-705.
35. DeLancey JOL. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 897–909.
36. Delancey JOL, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. Gastroenterology 2004; 126: 23-32.
37. Tunn R, Rieprich M, Kaufmann O. Morphology of the suburethral pubocervical fascia in women with stress urinary incontinence: a comparison of histologic and MRI findings. Inter Urogynecol J 2005; 16(6): 480-486.
38. Goepel C, Hefler L, Methfessel HD, Koelbl H. Periurethral connective tissue status of postmenopausal women with genital prolapse with and without stress incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 659–664.
39. Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment- A brief note. J Pharm Bioallied Sci 2011; 3(4): 496–503.
40. Weber AM, Walters MD. Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. Obstetrics Gynecol 1997; 89(2): 311-318.
41. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaffer JJ, Word RA. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. Am j Obstet Gynecol 2002; 187(1): 56-63.
42. Matthew Hoffman. Human Anatomy. Medically Reviewed by Carol DerSarkissian. 2020.

43. Vilasagar S, Doyle PJ, Buchsbaum GM. Variability of anterior vaginal wall and total vaginal length. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2014; 21(2): 33-34.
44. Yıldırım M. Topografik Anatomi. 2nd ed. Nobel Tıp Kitapevleri, 2004.
45. Craft TM, Parr MJ, Nolan J. Key topics in critical care. CRC Press, 2004.
46. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus. Anatomi Atlası Nobel Tıp Kitapevleri, 2006.
47. Standring S. Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice: Elsevier Health Sciences; 2015.
48. Bump RC, Mattiasson A, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, Shu UBL et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1); 10-17.
49. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub- committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society* 2002; 21(2); 167-178.
50. Athanasiou S, Lymberopoulos E, Kanellopoulou S, Rodolakis A, Vlachos G, Antsaklis A. Proteomic analysis of pubocervical fascia in women with and without pelvic organ prolapse and urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2010; 21(11): 1377–1384.
51. Brown JS, Sawaya G, Thom DH, Grady D. Hysterectomy and urinary incontinence: A systematic review. *The Lancet* 2000; 356(9229); 535-539.
52. Cassadó-Garriga J, Wong V, Shek K, Dietz HP. Can we identify changes in fascial paravaginal supports after childbirth? *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2015; 55(1); 70-75.

53. Moore K, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
54. David HN, Rene RG. Pelvic relaxation of the posterior compartment. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1993; 5: 458-464.
55. Ismail S, Duckett J, Rizk D, Sorinola O, Kammerer-Doak D, Contreras-Ortiz O, et al. Recurrent pelvic organ prolapse: international urogynecological association research and development committee opinion. *Int Urogynecol J* 2016; 27(11): 1619-1632.
56. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, et al. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecol* 2008; 112(6): 1253-1261.
57. Seven M, Akyuz A, Acikel CH. Validation of the Prolapsus-Related Quality of Life Questionnaire (P-QOL) in a Selected Turkish Population. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2008; 7(4): 317-322.
58. 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.
59. Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(7): 1496-1503.
60. Gutman RE, Ford DE, Quiroz LH, Shippey SH, Handa VL. Is there a pelvic organ prolapse threshold that predicts pelvic floor symptoms? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6): 683-687.
61. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol* 1997; 104(5): 579-585.

62. Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW, Lubner KM. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 107(6): 1253-1260.
63. Moalli PA, Ivy SJ, Meyn LA, Zyczynski HM. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(5): 869-874.
64. Swift S, Woodman P, O'boyle A, Kahn M, Valley M, Bland D, et al. Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 795-806.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Sacher BC. The Normal Vulva, Vulvar Examination, and Evaluation Tools. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2015; 58(3), 442–452.
70. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği (3. Baskı). Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi, 2016.

71. Atasü, T. ve Şahmay, S. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
72. Zhang L, Li WH, Anthonavage M, Eisinger M. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation. *Peptides* 2006; 27: 413-420.
73. Millington G. Proopiomelanocortin (POMC): the cutaneous roles of its melanocortin products and receptors. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 407-412.
74. Whang SW, Lee SE, Kim JM, Kim HJ, Jeong SK, Zouboulis CC, et al. Effects of α - melanocyte- stimulating hormone on calcium concentration in SZ95 sebocytes. *Exp Dermatol* 2011; 20: 19-23.
75. Eisinger M, Li W-H, Anthonavage M, Pappas A, Zhang L, Rossetti D, et al. A melanocortin receptor 1 and 5 antagonist inhibits sebaceous gland differentiation and the production of sebum-specific lipids. *J Dermatol Sci* 2011; 63: 23-32.
76. Hoogduijn M, McGurk S, Smit N, Nibbering P, Ancans J, Van Der Laarse A, et al. ligand-dependent activation of the Melanocortin 5 receptor: cAMP production and Ryanodine receptor-dependent elevations of $[Ca^{2+}]_i$. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 844-850.
77. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci* 2005; 8(5): 571-578.
78. Yoon YR, Baik JH. Melanocortin 4 Receptor and Dopamine D2 Receptor Expression in Brain Areas Involved in Food Intake. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30(4): 576-583.
79. Hill JW, Faulkner LD. The Role of the Melanocortin System in Metabolic Disease: New Developments and Advances. *Neuroendocrinology* 2017; 104(4): 330-346.
80. Clemmensen C, Finan B, Fischer K, Tom RZ, Legutko B, Sehrer L, et al. Dual melanocortin-4 receptor and GLP-1 receptor agonism amplifies

metabolic benefits in diet-induced obese mice. *EMBO Mol Med.* 2015; 7(3): 288-298.

- 81.** Kievit P, Halem H, Marks DL, Dong JZ, Glavas MM, Sinnayah P, et al. Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulinresistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. *Diabetes* 2013; 62(2): 490-497.
- 82.** Ryan KK, Mul JD, Clemmensen C, Egan AE, Begg DP, Halcomb K, Seeley RJ, Herman JP, Ulrich-Lai YM. Loss of melanocortin-4 receptor function attenuates HPA responses to psychological stress. *Psychoneuroendocrinol* 2014; 42: 98-105.
- 83.** Liu J, Garza JC, Li W, Lu XY. Melanocortin-4 receptor in the medial amygdala regulates emotional stress-induced anxiety-like behaviour, anorexia and corticosterone secretion. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(1): 105-120.
- 84.** Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, Connors H, Keogh JM, Mendes de Oliveira E, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab* 2017; 6(10): 1321-1329.
- 85.** Mountjoy KG, Kong PL, Taylor JA, et al. Melanocortin receptor-mediated mobilization of intracellular free calcium in HEK293 cells. *Physiol Genomics* 7; 2001; 5(1): 11-19.
- 86.** Van der Kraan M, Adan RA, Entwistle ML, Gispen WH, Burbach JP, Tatro JB, Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports a functional role in exocrine and endocrine glands. *Endocrinol* 1998; 139(5): 2348-2355.
- 87.** Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMPspecific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 1996; 8(2): 47–52.

88. Mizusawa H, Hedlund P, Andersson KE. Alpha-Melanocyte stimulating hormone and oxytocin induced penile erections, and intracavernous pressure increases in the rat. *J Urol* 2002; 167(2): 757–760.
89. Aydın M, Sakallı E, Gürsoy G. Üroloji. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, [www. androloji.org.tr](http://www.androloji.org.tr) Erişim Tarihi: 12.02.2022.
90. Murphy JM, Horton NJ, Laird NM. Anxiety and depression: a 40-year perspective on relationships regarding prevalence, distribution, and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 355-375.
91. Hans H, Zingg, Stephane A. Laporte. The oxytocin receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14: 5-9.
92. Hossein PN, Adam P, Leila P, Eros P, Fereidoun A, Sue Carter C, et al. 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.
93. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629–683.
94. 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.
95. Hideki Shojo and Yuji Kaneko. Characterization and expression of oxytocin and the oxytocin receptor. *Mol Gen Metabol* 2002; 71: 552–558.
96. Jankowski M, Wang D, Hajjar F, Mukaddam-Daher S, Cann SM, Gutkowska J. Oxytocin and its receptors are synthesized in the rat vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6207–6211.

97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Lefebvre DL, Lariviere R, Zingg HH. Rat amnion: A novel site of oxytocin production. *Biol Reprod* 1993; 48: 632–639.
105. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 1999; 140: 1301–1309.

- 106.** 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.
- 107.** Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–3853.
- 108.** Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832–2838.
- 109.** Zumof B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1429–1430.
- 110.** Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 408–415.
- 111.** Pugeat M, Nader N, Hogeveen K, Raverot G, Déchaud H, Grenot C. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: drugs and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 53–59.
- 112.** Zhuo FL, Xu W, Wang L, Wu Y, Xu ZL, Zhao JY. Androgen receptor gene polymorphisms and risk for androgenetic alopecia: a metaanalysis. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 104–111.
- 113.** Wang F, Pan J, Liu Y, Meng Q, Lv P, Qu F, et al. Alternative splicing of the androgen receptor in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112: 4743–4748.

- 114.** Topic B, Tavares MC, Tomaz C, Mattern C. Prolonged effects of intra-nasally administered testosterone on proceptive behavior in female capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Behav Brain Res* 2007; 16: 60–68.
- 115.** Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, Læssøe NC, Lundqvist M, Cohen AS, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015; 12: 358–373.
- 116.** Randolph JF, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 258–266.
- 117.** Archer JS, Love-Geffen TE, Herbst-Damm KL, Swinney DA, Chang JR. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brain-activation patterns in postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 528–537.
- 118.** Davis SR, Goldstat R, Papalia MA, Shah S, Kulkarni J, Donath S, et al. Effects of aromatase inhibition on sexual function and wellbeing in postmenopausal women treated with testosterone: a randomized placebo controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 37–45.
- 119.** Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944–952.
- 120.** Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005–2017.
- 121.** Snabes MC, Zborowski JD, Simes SM. Libigel (testosterone gel) does not differentiate from placebo therapy in the treatment of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med* 2012; 3: 171–176.
- 122.** Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, Armillotta F, Battaglia C, Costantino A, et al. Androgen receptor expression in the human vagina under

different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res* 2013; 25: 7–11.

- 123.** Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014;11(5):1262-1270.
- 124.** Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011; 16: 424–431.
- 125.** Davis SR. Cardiovascular and cancer safety of testosterone in women. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 198–203.
- 126.** Durukan Duran A, Sinan O. Doğal ve Cerrahi Menopoza Giren Kadınlarda Cinsel Fonksiyon Bozukluklarının ve Depresyon Durumlarının Belirlenmesi. *KU Sag Bil Derg* 2020; 6: 150–156.
- 127.** Gabalci E, Terzioglu F. The effect of family planning methods used by women of reproductive age on their sexual life. *Sexuality and Disability* 2010; 28(4): 275-285.
- 128.** Bozdemir N ve Özcan S. Cinselliğe ve cinsel sağlığa genel bakış. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2011; 5(4): 37-46.
- 129.** Butler PA. Sexual health –a new focus for the WHO. *Progress in Reproductive Health Research* 2004; 67: 1–8.
- 130.** Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayısal El Kitabı, 4. Baskı (DSM-IV), Washington DC, (Çev: E. Köroğlu), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994; 203–219.
- 131.** World Health Organization ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. World Health Organization, Geneva, 1992.

- 132.** Küt D. Genç Yetişkin Kadın Bireylerin Bağlanma Stilleri ile Cinsel Yaşam Kalitesi Düzeyleri, Cinsel Özgüven ve Psikolojik Belirtilerinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Maltepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2018.
- 133.** Tüzmen H. Postpartum Dönemde Cinsel Yaşam Kalitesi ve İlişkili Faktörler. Yüksek Lisans Tezi: T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi, 2019.
- 134.** Doğan T, Tuğut N, Gölbaşı Z. The Relationship Between Sexual Quality of Life, Happiness, and Satisfaction with Life in Married Turkish Women. *Sexuality and Disability*, 2013; 31(3): 239–247.
- 135.** Tufan AE, Yaluğ, İ. “Aşk” fenomeni ve sevgi ilişkilerinin nörobiyolojisi, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2(4): 443-456.
- 136.** Kayır A. Kadın Cinsel Uyarılma Bozukluğu (FSAD). *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 2009; 2(4): 34-36.
- 137.** Zobar E, Kahyaoğlu Süt, H. The Sexual Dysfunction and Sexual Quality of Life of Married Women in Reproductive Aged Between 18-49. 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, 2017; 18: 249.
- 138.** Bilgin Z, Kömürcü N. Kadın Cinselliği ve Kanıt Temelli Yaklaşımlar. *Androloji Bülteni*, 2016; 18(64): 48–55.
- 139.** İncesu, C. Cinsel İşlevler ve Cinsel İşlev Bozuklukları. *Klinik Psikiyatri*, 2004; 3: 3-13.
- 140.** Tütüncü, B. Plissit Modeli Doğrultusunda Kadınlara Verilen Eğitimin Histerektomi Sonrası Cinselliklerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009.
- 141.** Esmail S, Esmail Y, Munro B. Sexuality and Disability: The Role of the Healthcare Professionals in Providing Options and Alternatives For Couples. *Sex Disabil*, 2001; 19(4): 276-282.

142. Geçici, F. Gaziantep Üniversitesi Öğrencilerinin Cinsellik ve Üreme Sağlığı Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, 2011.
143. İncesu, C. DSM-V ve Cinsel İşlev Bozuklukları. Nöropsikiyatri Arşivi, 2011; 48(1): 1–6.
144. Ürkmez D. Kadınların Cinsel Sıkıntıları Ve Evlilik Doyumları Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi Ordu Üniversitesi, 2018.
145. Kaplan HS. The New Sex Therapy. Published by Brunner-Routledge, The United States America, 1974.
146. Latif EZ, Diamond MP. Arriving at the Diagnosis of Female Sexual Dysfunction. Fertility and Sterility 2013; 100(4): 898-904.
147. Basson R. The Female Sexual Response: A Different Model. Sexual Marital Therapy, 2000; 26(1): 51-65.
148. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. (Çev. Ed. Taneli B, Taneli Y.), İstanbul, Yelkovan Yayınevi, 2003; 416-420.
149. Crenshaw TL, Goldberg JP. Sexual aspects of neurochemistry. Sexual Pharmacology. New York: W.W.Norton & Company, 1996: 497-501.
150. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. Obstet Gynecol 2008; 112(5): 970-978.
151. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281(6): 537-544.
152. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems: a study of the prevalence and need for healthcare in the general population. Fam Pract 1998; 15(6): 519-524.

- 153.** Hilliges M, Falconer C, Ekman-Ordeberg G. Innervation of the human vaginal mucosa as revealed by PGP 9.5 immuno- histochemistry. *Acta Anat (Basel)* 1995; 153: 119-126.
- 154.** O'Connell HE, Eizenberg N, Rahman M, Cleeve J. The anatomy of the distal vagina: towards unity. *J Sex Med* 2008; 5(8): 1883-1891.
- 155.** Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(3): 468–474.
- 156.** Eves PC, Haycock JW. Melanocortin signalling mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 2010; 681: 19–28.
- 157.** Kingsberg SA, Clayton AH, Pfaus JG. The female sexual response: current models, neurobiological underpinnings and agents currently approved or under investigation for the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *CNS Drugs* 2015; 29(11): 915–933.
- 158.** Tao YX. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 2010; 31(4): 506–543.
- 159.** Kingsberg SA, Clayton AH, Portman D, Williams LA, Krop J, Jordan R, et al. Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 899–908.
- 160.** Diamond LE, Earle DC, Heiman JR, Rosen RC, Perelman MA, Harning R. An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. *J Sex Med* 2006; 3: 628–638.
- 161.** Gelez H, Poirier S, Facchinetti P, Allers KA, Wayman C, Alexandre L, and Giuliano F. Neuroanatomical evidence for a role of central melanocortin-4 receptors and oxytocin in the efferent control of the rodent clitoris and vagina. *J Sex Med* 2010; 7: 2056-2067.

162. Maseroli E, Vignozzi L. Testosterone and Vaginal Function. *Sex Med* 2020; 8: 379-392.
163. Traish AM, Kim N, Min K. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril* 2002; 77: 11–18.
164. Parish SJ, Simon JA, Davis SR, Giraldi A, Goldstein I, Goldstein SW, et al International Society for the Study of Women's Sexual Health clinical practice guideline for the use of systemic testosterone for hypoactive sexual desire disorder in women. *Journal of Women's Health* 2021; 30(4): 474-491.
165. Hodgins M, Spike R, Mackie R. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 216-222.
166. Davis S, Davison SL, Donath S. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 91–96.
167. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 95–107.
168. Waehlin-Jacobsen S, Flanagan JN, Pedersen AT. Androgen receptor polymorphism and female sexual function and desire. *J Sex Med* 2018; 15: 1537–1546.
169. 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.
170. Blaicher W, Gruber D, Bieglmayer C, Blaicher AM, Knogler W, Huber JC. The role of oxytocin in relation to female sexual arousal. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(2): 125-126.
171. Behnia B, Heinrichs M, Bergmann W, Jung S, Germann J, Schedlowski M, et al. Differential effects of intranasal oxytocin on sexual experiences and partner interactions in couples. *Horm Behav* 2014; 65(3): 308-318.

- 172.** Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, Daverio 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.
- 173.** Lee HJ, Pagani J, Young WS. Using transgenic mouse models to study oxytocin's role in the facilitation of species propagation. *Brain Res* 2010; 1364: 216.
- 174.** Zielinski R, Miller J, Low LK, Sampsel C, DeLancey JO. The relationship between pelvic organ prolapse, genital body image, and sexual health. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 1145-1148.
- 175.** Avcıbay V, Kızılkaya B, Beji, N. Quality of life and sexual life in women with advanced stage pelvic organ prolapse. *Cukurova Medical Journal* 2018; 43: 230-239.
- 176.** Amidu N, Owiredu W, Woode E, Addai-Mensah O, Quaye L, Alhassan A, et al. Incidence of sexual dysfunction: a prospective survey in Ghanaian females. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 106.
- 177.** Bayoğlu Tekin Y, Ural ÜM, Üstüner I, Balık G, Güvendağ Güven ES. Evaluation of female sexual function index and associated factors among married women in North Eastern Black Sea region of Turkey. *Turk J Obstet Gynecol* 2014; 11(3): 153-158.

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 sahiptir. 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. ASLAN gözetiminde As. Dr. Nurdan YURT tarafından yürütülecektir.

Sorularınız için Dr. Nurdan YURT'un cep telefonu: 05337151426 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
- ☐ Yarisında tatminkardı, yarisında 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