

T.C. SA LIK BAKANLI I
GÖZTEPE E T M VE ARA TIRMA HASTANES
4. KADIN HASTALIKLARI VE DO UM KL N

PELV K ORGAN PROLAPSUSU OLAN HASTALARDA BA
DOKU YAPISININ IMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. AKIN USTA

TEZ DANI MANI
DOÇ.DR. NE E YÜCEL

STANBUL-2010

T.C. SA LIK BAKANLI I
GÖZTEPE E T M VE ARA TIRMA HASTANES
4. KADIN HASTALIKLARI VE DO UM KL N

PELV K ORGAN PROLAPSUSU OLAN HASTALARDA BA
DOKU YAPISININ IMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. AKIN USTA

TEZ DANI MANI
DOÇ.DR. NE E YÜCEL

STANBUL-2010

TE EKKÜR

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi sayın Prof.Dr. Hamit OKUR'a,
Asistanlık eğitimimi boyunca mesleki bilgi ve tecrübesi yanında her konuda
desteğini biz öğrencilerinden esirgemeyen 4. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik
efi, hocam sayın Doç.Dr. Neşe YÜCEL'e,
3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik efi sayın Doç.Dr. Necdet SÜER'e,
Her konuda olduğu gibi, tez hazırlama aşamasında da bilgi ve tecrübelerinden
faydalandığım sayın Op.Dr. Ergün BİLGE'ye,
Asistanlık eğitimimi boyunca her konuda bilgi ve tecrübelerinden en üst düzeyde
istifade ettiğim öncelikle klinik ef yardımcıları, Op.Dr. Kadir GÜZİN, Op.Dr.
Gökhan GÖYNÜMER ve Op.Dr. Cemalettin ÖZARPACI olmak üzere
uzmanlarımız; Op.Dr. Mustafa EROĞLU, Op.Dr. Ahmet TEKİN, Op.Dr. Canan
Gökçen, Op.Dr. Gamze ERDEM, Op.Dr. Suzan ÜNAL, Op.Dr. İbnem ERGÜLER,
Op.Dr. Sadık ŞAHİN, Op.Dr. Özgür AYGÜN, Op.Dr. İbrahim KARAASLAN, Op.Dr.
Gülten GÜRAN ve Nilgün TANDOĞAN'a,
birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan hekim
arkadaşlarıma,
Desteğini her zaman ve her konuda arkamda hissettiğim, canım annem, babam
ve kardeşlerime,
Mutluluk kaynağım, sevgili eşiğim Dr.Ceyda SANCAKLI USTA'ya
sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Akın USTA

Ç İNDEK İLER

1. Ç İNDEK İLER.....	i
2.KISALTMALAR.....	ii
3.TABLO L İSTES	iii
4. EK L İL İSTES	iv
5.TÜRKÇE ÖZET.....	v
6. İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
7.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
8.GENEL B İLG İLER.....	3
8.1.PELV İS ANATOM İS	4
8.2.PELV İK DESTEK DEFEKTLER VE İL İKL FAKTÖRLER.....	10
8.3.PELV İK TABAN BOZUKLUKLARI VE H İSTOPATOLOJ İS	15
8.4.PELV İK DESTEK BOZUKLUKLARI.....	20
8.5.KL İN İK DE İERLEND İRME.....	23
8.6.PELV İK ORGAN PROLAPSUNUNUN SINIFLANDIRMASI.....	26
8.7.F İZ İK MUAYENE.....	30
9.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
10.BULGULAR.....	38
11.TARTI İMA.....	43
12.SONUÇ.....	46
13.KAYNAKLAR.....	47
14.EKLER.....	63

KISALTMALAR

BMI	:Body Mass Indeks
H-E	:Hematoksilen Eosin
HRT	:Hormon Replasman Tedavisi
ICS	:International Continence Society
MMP	:Matrix Metalloproteinase
POP	:Pelvik Organ Prolapsus
POP-Q	:Pelvik Organ Prolapsus-Quantification
SUI	:Stres Urinary Incontinence
USG	:Ultrasonografi
HC	: Immunohistokimya
T MP	:Metalloproteinaz Doku nhibitörü

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1: Pelvik organ prolapsusuna ait risk faktörleri.....	15
Tablo 2: Pelvik organ prolapsusunun semptomları.....	24
Tablo 3: Tüm hastaların demografik özellikleri.....	38
Tablo 4: Hastaların immunohistokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması.....	39

EK L L STES

	sayfa no
ekil1: Pelvik tabanı olu turan yapılar.....	5
ekil2: Ürogenital diafram	7
ekil 3: DeLancey'in vajinal destek mekanizması.....	8
ekil 4: POP-Q Evrelemede Referans Noktalar.....	29
ekil 5: Evreleme Sistemi.....	30
ekil 6: Uterosakral ligamanın Hematoksilen-Eozin(HE) ile boyanmış kesiti (100X büyütme).....	39
ekil 7: Grupların kollajen tip 1 ve kollajen tip 3 de erlerinin kar ıla tırılması..	40
ekil 8: Kollajen tip 1'in POP'lu bir hastadaki zayıf ekspresyonu (200X büyütme).....	41
ekil 9: Kollajen tip 3'ün POP'lu bir hastada kuvvetli ekspresyonu (200X büyütme).....	41

PELVİK ORGAN PROLAPSUSU OLAN HASTALARDA BAĞ DOKU YAPISININ İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Uterosakral ligamentler, vagen kubbesinin ve uterin serviks'in önemli destek yapılarından birisidir. Pelvik destek yapılarıdaki, konnektif doku değişimlerinin ise uterovaginal prolapsus gelişimine katkıda bulunduğu varsayılır. Bu çalışmanın amacı, pelvik organ prolapsusu olan ve olmayan kadınlarda, uterosakral ligamentlerin bağ dokusu içeriğinde meydana gelen değişimleri kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntemler: 29 POP'lu, 35 POP'suz kontrol grubu olmak üzere toplam 64 hastanın uterosakral ligamentleri, kollajen tip 1 ve kollajen tip 3 miktarı açısından histomorfolojik ve immünohistokimyasal olarak incelendi. Her iki grup yaş, body mass index, parite ve post menopozal süre açısından eşitlendi.

Bulgular: POP olmayan kontrol grubu kadınlar ile kıyaslandığında, POP gelişen kadınlarda, kollajen tip 1 ekspresyonunun azaldığı, buna karşın kollajen tip 3 ekspresyonunun ise önemli ölçüde arttığı tespit edildi.

Sonuç: Bizim bulgularımız, uterosakral ligamentlerin önemli ölçüde düzensizleştiği ve bunu çevreleyen bağ dokuda, POP ile birlikte, dokunun gerilme gücünden sorumlu kollajen tip 1 ekspresyonunun azaldığını, doku laksitesinden sorumlu kollajen tip 3 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kollajen tip 1, Kollajen tip 3, Pelvik Organ Prolapsusu, Pelvik Destek, Uterosakral Ligament.

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF CONNECTIVE TISSUE IN PATIENTS WITH PELVIC ORGAN PROLAPSE

ABSTRACT

Objective: Uterosacral ligaments are one of the important support structures of vaginal dome and uterine cervix. Connective tissue changes in pelvic support structures are assumed to contribute to the development of uterovaginal prolapse. The objective of this study is to compare the changes in the content of uterosacral ligaments connective tissue in the women with and without pelvic organ prolapse.

Materials and Methods: Uterosacral ligaments of 64 patients, namely 29 patients with POP and 35 patients without POP as control group have been examined histomorphologically and immunohistochemically in terms of collagen type 1 and collagen type 3 amounts. Patients in both groups were matched for age, BMI, parity and menopausal status.

Results: When compared to the women without POP, it was determined that collagen type 1 expression in the women with POP development, whereas collagen type 3 expression significantly increased.

Conclusion: Our findings indicate that uterosacral ligaments include considerable amount of smooth muscle and that collagen type 1 expression which was in charge of tension power of the tissue decreased on the connective tissue surrounding the smooth muscle with POP and that collagen type 3 expression which is responsible for tissue laxicity significantly increased.

Keywords: Collagen type 1, Collogen type 3, Pelvic organ prolapse, Pelvic support, Uterosacral ligament

G R VE AMAÇ

Pelvik organ prolapsusu (POP), pelvik organların buldukları anatomik yerle im yerinden daha alt bir seviyeye inmesi olarak tanımlanmaktadır. Sık görülen bir hastalıktır ve ilerleyen ya ile birlikte daha sık görülmektedir (1,2). nsidans ve prevalansı, tanımlama ekli ve taranan popülasyonda farklılıklar göstermekle birlikte %2 ile %50 arasında de i mektedir (3,4). Daha önce 1 veya daha fazla do um yapmı kadınların yakla ık %50'sinde yapılan rutin jinekolojik muayene sırasında, Uluslararası Kontinans Toplulu u (ICS) sınıflamasına göre en azından 1. derece POP oldu u görülürken (5), himenden protrüze olmu pelvik organ prolapsusu ise %2 ile 12 oranında görülmektedir (3,4). ABD'de yayınlanan rapora göre; POP, kadınlarda en sık cerrahi tedavi endikasyonudur (6,7). Bir kadının ya amı boyunca prolapsus nedeniyle cerrahi operasyon geçirme riski yakla ık % 11 olarak gösterilmi tir (8). Son birkaç yılda pelvik taban hastalıkları hakkındaki bilgilerimizin artmasıyla birlikte tedavide yeni cerrahi teknikler kullanıma girmi tir.

Yukarıda da kısaca bahsedildi i gibi hastalı ın epidemiyolojik önemine ra men, patofizyolojisi hakkında bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Genellikle genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol oynadı ı multifaktöriyel bir sorun oldu u vurgulanmaktadır.

Uterosakral ligamanlar, pelvik destek sisteminin önemli bir parçası olarak bilinmektedir ve DeLancey'in kuramına göre, serviks ve üst vajinanın birinci seviye deste ini olu turmaktadır (9,10). Doku stabilitesinde en önemli görevi konnektif doku üstlenmektedir ve büyük oranda kollajen, elastik fibriller ile viskoelastik matriksi olu turan proteoglikanlar ve glikoproteinlerden olu maktadır (11). Pelvik tabanı olu turan konnektif dokunun en önemli komponenti kollajenlerdir. Tip I ve III kollajen özellikle dokuların gerginli inden sorumlu iken di er kollajen tipleri (V, VI) matriks ile di er doku elemanları arasında ili kiyi sa lamaktadır.

Multiparite, obstetrik travma, kronik intraabdominal basınca artı, ya lanma ve östrojen eksikliği gibi bilinen risk faktörlerine rağmen (12-18), neden bazı dokularda prolapsus gelişip diğerlerinde gelişmediği henüz açıklanmamıştır (4-10). Yapılan çalışmalarda bağı dokusu yapısındaki birtakım anormalliklerin POP'un gelişimine katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (37). Bu çalışmanın amacı, POP olan ve olmayan kadınlarda, endopelvik fasyayı temsilen onun yoğunlaşmış ekli olan uterosakral ligamanlardaki bağı dokusu değişikliklerini araştırmaktır.

GENEL B LG LER

Pelvik Organ Prolapsusu (POP), kadınlarda özellikle vajen ve/veya uterusun perineden dı arıya çıkacak şekilde protrüzyonu ile sonuçlanan pelvik organların a a ıya do ru sarkmasıdır. Prolapsus izole bir şekilde uterus, vaginal ön duvar, arka duvar ve apeksi içerebilece i gibi çe itli derecelerde bunların kombinasyonu olarakta görülebilmektedir. (19). Apikal defekt terimi, genellikle uterus olsun veya olmasın vajen kubbesinin prolapsusa dahil olması olarak tanımlanır. Apikal defekti olan kadınlarda e zamanlı olarak ince ve kalın barsakların sarkması olan enterosel, vagen ön duvarının prolapsusa dahil olması olan sistosel ile birlikte görülebilmektedir. Rektosel terimi ise vagen arka duvarının sarkması olarak tanımlanır ve hemen kom ulu undaki rektumun prolapsusa dahil oldu unu gösterir. Literatür incelendi inde POP ile ilgili çok fazla epidemiyolojik çalı ma olmadı ı görülmektedir (1). Kesitsel olarak yapılan çalı malarda, jinekolojik muayene sırasında yapılan de erlendirmelerde kadınların yakla ık olarak %50-60'ında çe itli derecelerde genital sarkma görülmektedir. Bununla birlikte, himen seviyesini a an prolapsus hastaların sadece % 3-6'da tespit edilmektedir (20,21). Daha önce yapılan bir çalı mada ya ları 50 ile 79 arasında olan kadınların yakla ık % 40'ında çe itli derece ve tipte genital sarkma izlenmi tir (22). Yapılan ba ka bir multicentre çalı mada ise ya ları 18 ile 83 arasında de i en kadınlarda hastaların sadece % 24'ünde genital sarkmanın olmadı ı, geriye kalan %76 hastada çe itli derecelerde sarkma oldu u tespit edilmi tir (7). Genital prolapsusta, primer tedavi seçene i cerrahi olarak bilinmektedir ve prolapsusu olan hastalarda cerrahi insidansı yakla ık olarak % 0,33'tür (8,25). Son yıllarda yapılan bir çalı mada, bir kadının ya am boyu prolapsus nedeniyle cerrahi operasyon geçirme ihtimali % 11 olarak belirtilmektedir (8). Cerrahi tedavi en sık 6. dekada uygulanırken, cerrahi sonrası 5 yıl içinde yeniden cerrahi gerektirecek sarkma ihtimali % 13 olarak belirtilmektedir (27).

POP'un fizyopatolojisi bilinmemektedir fakat hem genetik yatkınlı nı, hemde çevresel etkenlerin etiyopatogenezde rol ald ı tahmin edilmektedir. POP için efektif bir çözüm üretmek hiç üphesiz ki hastalı nı patofizyolojisini aydınlatmaktan geçmektedir. Pelvik deste i olu turan kas ve ba doku yapılarındaki farklılıkların incelenmesi patofizyolojinin aydınlatılmasına ve efektif bir tedavi geli tirilmesine katkıda bulunabilir. Bunun için de pelvik taban ve destekleyici yapıların her açıdan çok iyi bir ekilde de erlendirilmesi gerekmektedir.

PELVİS ANATOMİSİ

Pelvik anatomi, pelvik organlar ile destek yapılarını içeren bir bütün olarak tanımlanabilir. Pelvik organlar pelvisin sınırları içinde olan mesane, vajen ve rektumdur. Pelvik destek yapıları ise pelvik bölgedeki kemikler, kaslar, ligamanlar ve ba lar olarak tanımlanabilir.

Kemik Yapılar

Pelvis, büyük pelvis ve küçük pelvis olarak iki bölümden oluşmaktadır ve pelvik taban ile sınırlanmıştır. Büyük pelvis iç organlar ile doldurulurken, küçük pelvis ise, pelvisin asıl dar kısmını oluşturur. Pelvik taban ise ön tarafta symphysis pubis, arka tarafta sakrum ve yanlarda ise spina ischiadicalarla sınırlanmış bir yapı olarak kenar dörtgene benzeyen açıklıktır (32). Pelvik taban, spina ischiadicaların arasından geçen bir çizgi ile ürogenital ve anal üçgen olarak ikiye ayrılmaktadır. Pelvik organ prolapsusunun önlenmesi pelvik tabandaki destekleyici yapılara bağlıdır. Kadın pelvisi genellikle jinekoid tiptedir ve erkek pelvisin android yapısı ile karşılaştırıldığında, geniş ve sirküler olan yapısı nedeniyle doğumun kolayca gerçekleşmesine müsaade etmekle birlikte, pelvik organ prolapsusuna olan yatkınlı ı arttırmaktadır.

Kasları

Pelvik tabanın kas deste i pelvik diaframı oluştururan kaslar tarafından sağlanmaktadır.

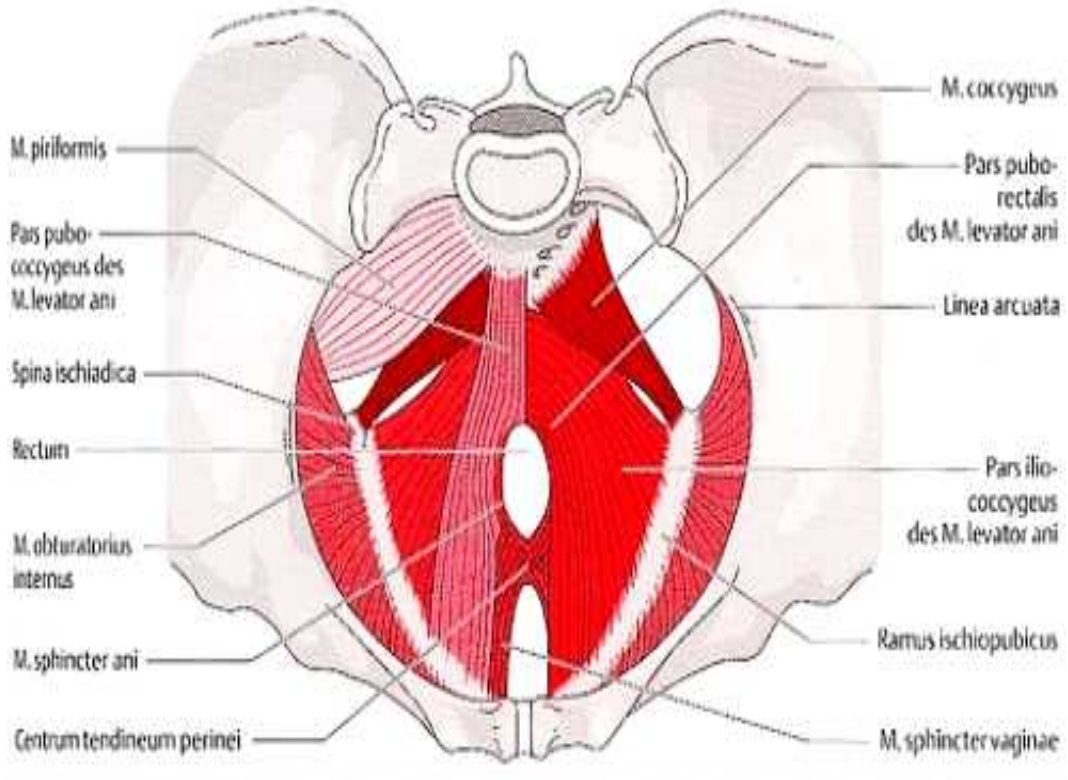
Pelvik diafram: Küçük pelvisin iç yüzeyine tutunan m. levator ani ve m. Coccygeus oluşturur, karşı taraftaki aynı isimli kaslar ile birlikte pelvik diaframın bütünlüğünü sağlar. M. levator ani, m. iliococcygeus, m. puborektalis ve m.

pubococcygeus isimli üç kas demetinden oluşur. M. pubococcygeus, levator ani'nin büyük medial kısmını oluşturur ve horizontal şekilde seyrederek ürogenital hiatusun sınırlarını çizer. Ürogenital hiatus üretra ve vajinanın dışarıya açılmasına müsaade eden açıklıktır. Levator ani'nin medial yüzündeki kas lifleri buradaki organlara tutunduğu için m. pubourethralis, pubovaginalis, puboperinealis, puboanalis olarak isimlendirilir (31). M. puborektalis ise rektumun arkasından dolanmaktadır.

M. levator ani'nin arcus tendineus yapıları ve spina ischiadicaya uzanan iliococcygeal kısım ise arkada koksikse tutunmakta ve her iki kas lig. anococcygeum'u meydana getirmektedir. Bu yapı pelvik organlar için örtü görevi görmektedir (ekil 1).

Pelvik diafram ayakta dururken yatay konumda olup vajen üst 2/3'ü ve rektumu desteklemektedir.

Spina ischiadicadan sakrumun alt bölgelerine ve koksikse doğru uzanan m. Coccygeus pelvik diaframın posterior bölümünü oluşturur sakrospinoz ligamentin ön yüzüne tutunur.

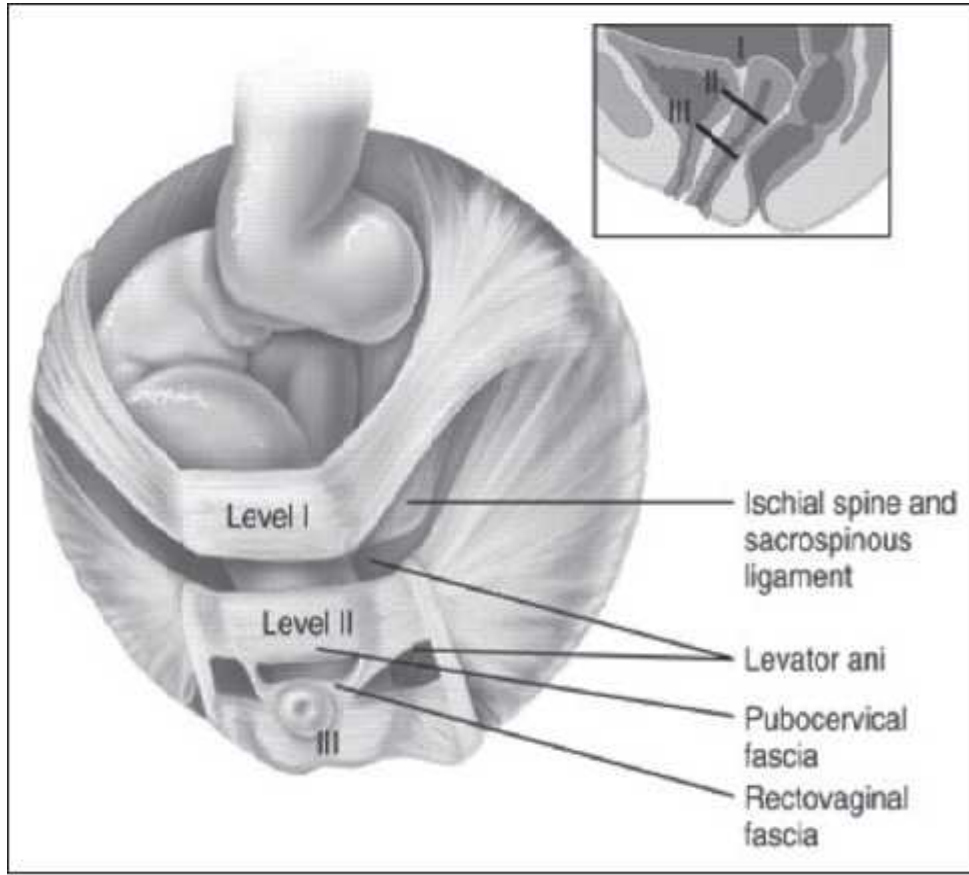


ekil 1: Pelvik tabanı oluşturan yapılar

M. levator ani kasını inervasyonu pudental sinir (S2-4) lifleri ile sağlanmaktadır. Bu kas çizgili kas yapısındadır ve kasının tonus sağlayan yavaş lifler ile sürekli bir inervasyon hali mevcuttur, periüretal ve perineal alanları çevreleyen kas liflerinde ise sfinkter görevini tamamlayıcı olarak hızlı inerve olan liflerden oluşmaktadır. Bu sayede kası pelvik diaframı özellikle ayakta duruş pozisyonunda etkin desteklemektedir (33).

Ürogenital diafram: Ürogenital diafram pelvik diaframın hemen altında ve anterior pelvik çıkımda yerleşmiş muskulofasyal yapı olarak tanımlanmaktadır. M. schiocavernosus, M. bulbospongiosus ile M. transversus perinei superficialisi oluşan kas lifleri ürogenital diaframdan daha yüzeysel yerleşmiş ve inferior pubik ramuslar ile perineal cisim arasındaki boşluğu kapatarak ürogenital diaframın sağladığı desteğe katkıda bulunmaktadır (ekil 2).

Perineal cisim: Perineal cisim vestibulum vagina ile anüs arasında, orta hatta yerleşmiş olan fibromuskuler bir yapıdır. Apeksi rektovajinal septum tarafından oluşturulmaktadır. Perineal cisme rektum, m.pubokoksigeus ve m. iliokoksigeus, perine kasları ve anal sfinkteri oluşan kas lifleri tutunmaktadır. Bununla birlikte perineal cismin yapısında düz kas lifleri, elastik lifler ve sinir yapıları bulunmaktadır. Perineal cismin hemen üzerinde uterus ve vajen bulunmaktadır ve bu yapı pelvik tabanı destekleyen önemli yapılardan birini oluşturmakla birlikte doğum sırasında bebeğin başının çıkmasına müsaade edecek şekilde gerilebilirken, doğum sonrası dönemde hemen eski haline geri dönmektedir. Perineal cismin herhangi bir nedenle zarar görmesi veya zayıflaması durumunda vajen arka duvarının dahil olduğu rektosel ve/veya enterosel oluşabilmektedir (34-36).



ekil 3: DeLancey'in vajinal destek mekanizması

DeLancey'in pelvik destek kuramına göre pelvik doku deste i üç seviyeden olu maktadır (38). Ön kompartman üretra ve mesaneyi, orta kompartman vajen, uterus ve histerektomize kadınlarda vagen apeksini, posterior kompartman ise anüs ile rektumu kapsamaktadır.

Ön destek: Üretra, mesane ve vagen gibi organları destekleyen ba doku arcus tendineus faysa pelvis, endopelvik fasya ve pelvik diyaframa kadar devamlılık gösterir. Vagen ön duvarı ise bir askı gibi mesane boynunu ve üretrayı alttan desteklemektedir. Puboüretral ligamentler üretra ve mesane boynunu destekleyen yapılardır ve düz kas içeri inden dolayı miksiyon sırasında gev eyerek miksiyonun gerçekleşme sine olanak sa lar (36). Üretranın alt 1/3'ü ve pubis arasındaki ba lantıyı sa layan birbirinden ayrı 2 olu umun oldu u bilinmektedir (38). İlk olu um distalde vagen duvarı ve periüretral dokuyu arcus tendineus faysa pelvis ba lar, ikinci olu um ise proksimalde mesane boynunda bulunan miksiyonun düzenlenmesine olanak sa layan ba doku yapılarıdır.

DeLancey'in tanımına göre ön vagen duvarında üretranın altında fasya olan bir dokü vardır (39). Ön vajen duvarı bu fasya ile birlikte levator kasının pubococcygeal kısmına ve endopelvik fasya olan ba lantılarla üretrayı desteklemektedir. Prolapsusun ilerlemesi ile birlikte, submukozal katman hipertrofiye u ramaktadır. Mesane boynun ve proksimal üretrayı destekleyen subüretral fasya levator kası ile arcus tendinosa ba lanan üretrapelvik ba dokü yapıları mevcuttur (40). Mesane tabanında bulunan endopelvik fasya kısmı çok incedir. Bu seviyedeki asıl destek vagenin arcus tendineus fasciae pelvise kadar uzanan ba larından sa lanmaktadır. Puboservikal fasya pubisten vagen anterior duvarına kadar uzanmakta ve serviksi saran fasya ile birle mektedir. Bu fasya fasya yapısı lateralde pubococcygeus kası ile birlikte seyrederek arcus tendineus ile ba lantı kurmaktadır.

Orta destek: Vagenin orta deste ini olan yapılar parakolpium, parametrium, kardinal ligamentler ve sakrouterin ligamentlerden oluşmaktadır. Vagen orta kısımda parakolpium pelvik duvara kadar uzanım göstermekte ve fasya ile bir bütünlük oluş turmaktadır. Kardinal ligamentler pelviste geni bir alandan ba layarak broad ligamentinin alt kısmında bir kalınlık oluş turarak ilerlerler. Ayrıca, hipogastrik damarları çevreleyen ba dokusu, parakolpium ve parametriumla birlikte vagen ön duvarını çevreleyip puboservikal fasya olarak devam ederler. Uterosakral ligamentler serviks ve vageninin üst fornikslerine arkadı yan taraftan, sakroiliak eklemin önünde bulunan presakral fasyaya ise arkadı yan taraftan ba lanmaktadır. Uterosakral ligamentler serviks çevresinde kardinal ligament ile devamlılık gösteren bir bütünlük oluş tururlar (32). Hem uterosakral ligamentler hemde kardinal ligamentler uterus ve vagenin normal anatomik pozisyonda kalmasına yardımcı olur.

Arka destek: Vagen arka duvarı yan kenarlarından rektovajinal fasyaya ve pelvik diyaframa tutunan parakolpium ile desteklenir. DeLancey'in tanımlamasına göre rektovajinal fasya lateral kısımlarda mediale göre daha belirgin bir ekilde bulunmaktadır (39). Rektovajinal septum peritondan ba layarak perineal cisme kadar uzanım gösteren fibromüsküler yapıdır. Bu sayesinde vagen ve rektum birbirinden ba ımsız hareket edebilme özelli i kazanmaktadır. Distal bölümde ise vagen, önde üretra, perineal membran ba dokusu ve ürogenital diafram, lateral kısımlarda levator kası, arkada ise perineal cisim ile bütünlük mektedir.

Rektovaginal faysanın distale do ru kalınlıması ile özellikle bu alanda vagen mobilitesinin kısıtlanmasına neden olmaktadır.

Üretra

Üretra, mesanenin dışı açılmasını sağlayan tubuler yapıda bir olumdur. Musküler yapısının belirgin olması sayesinde kontinansın idame ettirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Üretrayı oluşturan düz kas lifleri trigon ve detrusor kası ile devamlılık göstermektedir. Üç kısımda bulunan longitudinal kas lifleri belirgin olup dışıdaki sirküler kas lifleri ise ince ve zayıftır. Üç kısmı oluşturan tübüler yapı çizgili kas lifleri ile çevrilidir ve bu lifler ürogenital sfinkteri oluştururlar. Sirküler kas liflerinin görevi lümeni daraltmak iken, longitudinal kas lifleri ise miksiyon sırasında üretranın boyunun kısalmasını sağlarlar. Bu kas lifleri proksimal üretranın 4/5'inde bulunmaktadır. Ürogenital sfinkteri oluşturan çizgili kas lifleri üretrayı dışı bölümden sarar ve orta 3/5'lik kısmını tamamen çevrelerler. Üretranın üst 2/3'ünde ise kas lifleri sirküler yapıdadır ve bu bölümün distaline doğru lifler üretradan ayrılarak vagen duvarını çevrelerler. Bu yapı üretrovaginal sfinkter olarak bilinir ve ramus inferior ossis pubisden perineal membrana doğru uzanarak üretrayı komprese etmektedirler. Üretral mukoza nonkeratinize yassı epitelyum ile kaplıdır ve mesane transisyonel epitelinden itibaren eksternal açıklığa kadar uzanmaktadır. Submüköz doku hormonal cevaba duyarlıdır ve zengin bir damarlanması vardır. Ayrıca bu kısım arteriovenöz anastomozlardan zengindir ve bu anastomozların üretral mukozanın kapanmasına yardımcı olduğu eklinde görülmektedir (41).

Ayrıca üretra yapısı incelendiğinde musküler ve damarsal yapıların yanı sıra kollagen ve elastik lifler içeren bağ dokusu yapısına sahiptir. Bağ dokusunun ise üretranın kapanmasında pasif olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Üretranın özellikle orta ve alt vaginal kompartımanında, submukozal alanda, salgı yapan bir grup bez dokusu bulunmaktadır (41).

PELVİK DESTEK DEFİKTLERİ VE KLİNİK FAKTÖRLER

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

Do um

Normal vaginal do umun yumu ak doku üzerine olan travmatik etkisi, vagen duvarlarına ve endopelvik fasya üzerine olan direkt hasar, pelvik taban kaslarına ve sinirlerine olan indirekt hasar POP olu umunda etkili olabilmektedir. Sinir liflerindeki hasar fetal ve maternal yapıların direk kompresyon etkisi ile veya bu sinirlerdeki gerilmelere ba lı olu abilmektedir. Kadınlarda do um eylemi sonrasında pudental sinirin hasarlandı ı gösterilmi olmasına ra men bu durumun en geç iki ay içinde iyile ti i tespit edilmi tir (43). Pudental sinir ve pelvik sinir liflerinde olu an hasar ile pelvik taban kaslarında bir innervasyon kaybı olu maktadır. Bu durum aynı zamanda anorektal inkontinansında sebebi olarak gösterilmektedir (43,44). Do um eylemi sırasında genellikle 2. Evrede yapılan epizyotomi kesisi pelvik çıkım kaslarında olu an laserasyonlara ba lı olarak geli en sinirlerdeki innervasyon kaybı ve bunun sonucunda pelvik kaslarda olu an tonus kaybı ve zayıflık da POP'a neden olabilen çevresel faktörler arasındadır (42,44). Bu görü e katılmayan yazarlarda vardır ve normal do um sonrası pelvik tabanda olu an de i ikliklerin iki ile altı ay içinde tekrardan do um öncesi halini aldı ı ve bu durumun prolapsus geli imine neden olmadı nı savunmaktadırlar (42). Daha önce hiç do um yapmamı kadınlar ile kar ıla tırıldı nda iki vaginal do um yapmı olan kadınlarda prolapsus geli me açısından relatif riski % 8,4 iken, dört ve üzerinde do um yapanlarda ise bu risk % 10,9'a kadar çıkmaktadır (25).

Normal do um yerine yapılan sezaryan ile do umun, POP geli imine kar ı koruyucu oldu u, tersine müdahaleli do umun POP oranlarını artırdı na dair göreü lerde mevcuttur (45). Daha önceden yapılmı bir çalı mada bir ya da daha fazla vajinal do um yapanlarda semptom olu turacak POP geli me riski, sezaryan ile do um yapanlara göre yakla ık olarak 3,2 kez daha yüksek oldu u belirtilmektedir (46).

Prolapsus riskini artıran di er obstetrik faktörler arasında makrozomik bebek do urmu olmak, do umun ikinci evresinin uzun olması ve ilk do umun 25 ya ndan daha küçükken yapılmı olması gibi faktörler sayılabilmektedir (7).

Gebeli in prolapsus ile ili kisine bakıldı nda, daha önceden yapılan bir çalı mada, ya ve ırkları birbiri ile uyumluluk gösteren iki grup arasında hamile olan kadınlarda olmayanlara göre prolapsusun ilerleme gösterdi i belirtilmektedir.

Daha önce hiç do umu olmayan gebe kadınlarda prolapsus ilk trimesterde Evre-0'dan Evre-1'e, üçüncü trimesterde ise Evre-1'den Evre-2'ye ilerleyebildi i ve bu durumum genellikle irreversibl oldu u ve do um sonrası tekrar eski haline gelmedi i gösterilmi tir (47).

Ya

Ya tek ba ına POP insidans ve prevelansını artmaktadır (18). Daha önce yapılan bir çalı mada ya ın ilerlemesiyle birlikte normal do um sonrasında oldu u gibi pelvik tabanı olu turan kaslarda bir innervasyon kaybı oldu u gösterilmi tir (44). Yapılan ba ka bir çalı mada bu sonuçları destekler ekilde 50-59 ya grubuna göre 60-69 ya grubunda 1,2 kat, 70-79 ya grubunda ise 1,4 kat fazla prolapsusun görüldü ü gösterilmi tir (22).

Body Mass Index: Body Mass Index (BMI)'nin artması da, prolapsus geli iminde önemli bir role sahiptir. POP geli me riskini BMI ile kar ıla tıran bir çalı mada, BMI 25-30 arasında olan kadınlarda 2,51 kat, BMI 30'un üzerinde olan kadınlarda ise 2,56 kat daha yüksek risk oldu u tespit edilmi tir (22). Benzer ekilde yapılan ba ka bir çalı mada, BMI 26 ve üzerinde olan kadınların BMI de eri 26'dan az olanlara göre prolapsus nedeniyle cerrahi geçirme riskleri arasında anlamlı bir fark oldu u tespit edilmi tir (45).

Histerektomi

Çalı malar incelendi inde uterusun cerrahi olarak çıkarılması, prolapsus riskini önemli ölçüde artırmaktadır fakat semptomatik hale gelmesi için uzun yılların geçmesi gerekti i belirtilmektedir (8, 25, 28, 45). Histerektomiden sonraki ilk 3 yıl prolapsus nedeni ile cerrahi riskini % 1 artmaktayken, 15 yıl sonunda bu risk % 5'lere çıkmaktadır (44). Prolapsus nedeniyle daha önceden cerrahi geçirmi olan hastalar bu gruptaki hastalar içinde en yüksek risk ta ıyan hasta popülasyonunu olu turmaktadırlar. Yirmi ya ve üzerindeki toplam 149554 kadını içeren retrospektif kohort çalı mada, histerektomi sonrası prolapsus nedeni ile ikinci kez cerrahi gereken hastalarda bu sürenin ortalama 19,3 yıl oldu u tespit edilmi tir. (27). Yapılan di er çalı maların aksine Kadın Sa lı ı Enstitüsü'nde yapılan bir çalı mada, histerektomize olan hastalara göre hiçbir cerrahi operasyon geçirmemi ve uterusu olan kadınlarda prolapsus görölme

ihhtimali daha az bulunmu tur (22). Histerektomi sırasında profilaktik olarak yapılacak Mc Call Kuldoplasti operasyonu daha sonra prolapsus geli me riskini anlamlı derecede azalttı ı gösterilmi tir (48).

Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi

Menopoz tek ba ına prolapsus geli mesinde bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Bununla birlikte vücuttaki östrojen seviyesi ile prolapsus geli mesi arasında herhangi bir ba lantı tespit edilememi tir (25). Yapılan çalı malarda, hipoöstrojenemiye ba lı olarak kollajenin hem miktar olarak hemde kalite olarak de i ikli e u radı ı ve hormon replasman tedavisiyle (HRT) ile doku kollajen miktarında artma oldu u bununla birlikte bu durumun üretral fonksiyon üzerine olumlu bir etki yaparak inkontinansın azalmasına katkıda bulundu u belirtilmektedir (49). Yapılan ba ka bir plasebo kontrollü çalı mada gada önce histerektomi olmu olan toplam 270 kadınında bulundu u bir hasta popülasyonunda kadınlar iki gruba ayrılmı ve bir grup kadına hormon replasmanı olarak oral konjuge östrojen ya da medroksiprogesteron asetat, di er gruba ise hormon replasmanı yerine plasebo verilmi tir. Toplam altı yıllık tedavi sonucunda prolapsus geli imi arasında fark olup olmadı ı de erlendirilmi tir. Sonuç olarak iki grup arasında prolapsus geli me riski açısından hiçbir farklılı ın olmadı ı tespit edilmi tir (50,51).

Pelvik Nöropatiler

Nöropatisi olan hastalarda pelvik organ prolapsusu, üriner ve/veya fekal inkontinans görülme ihtimali toplumun geneli dü ünüldü ünde daha fazladır. Bununla birlikte tekrarlayan ve uzun süren kabızlık sinir liflerinde kronik gerilmelere ba lı hasar ihtimalini arttırarak, kaslarda ve sfinkterlerde denervasyon yoluyla pelvik tabanın gev emesine neden olabilmektedir.

Konjenital Faktörler

Kadınlarda prolapsus olu umuna neden olan faktörler arasında konjenital anomaliler de sayılabilir. Özellikle spinal kord ve pelvik sinir köklerini etkileyen muskuler distrofi, myelodisplazi, meningomyelose gibi hastalıklar pelvik taban kaslarında flask paralizi olmasına neden olarak pelvik tabanın gev emesine yol açmaktadır (52). Spina bifida ile POP geli imi arasında bir ili ki oldu u bilinmektedir ve bu hasdtalık POP geli imine neden olan en önemli konjenital faktörlerden

birtanesidir. Mesane ekstrofisi durumunda ise yaklaşık olarak % 10 oranında prolapsusa yakınlığın olduğu gösterilmiştir (53).

Diğer Faktörler

Yapılmış olan bazı çalışmalar genetik ya da kromozomal faktörlerin prolapsus gelişmesinde rol oynayabileceğini vurgulamaktadırlar. Yapılan bir çalışmada annesinde ya da kız kardeşinde prolapsus tespit edilmiş olan hastalarda prolapsus gelişme riskinin artmış olduğu belirtilmektedir (54). Asya kökenli kadınlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise prolapsus riski daha yüksek bulunmuştur, Afrika ya da Amerika kökenli kadınlar beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında prolapsus gelişme riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır (22). Sonuç olarak bu etnik farklılıkların nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte Amerika ve Afrika kökenli kadınların pelvik çatılarının dar olmasının bu duruma neden olabileceği yönünde görüşler mevcuttur (28). Kabızlığı olan kadınlarda, ağır yük kaldırma öyküsü olanlarda ve bununla tipik olarak kadınlarda prolapsus görülme ihtimali daha yüksektir (55). Konstipasyon şikayeti açısından bakıldığında hafif derece (Evre-0 ve Evre-1) prolapsusu olan kadınlara göre ileri evre (Evre-2 ve üstü) prolapsusu olan kadınlarda konstipasyon şikayetine daha sık rastlanmaktadır (56).

POP evresi ile barsak fonksiyonları arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (57,58). Ev kadını olan kadınlarda fiziksel aktivite açısından aktif mesleklerde çalışanlara göre prolapsus gelişme ihtimali daha yüksektir (54). Aynı şekilde ağır yük kaldıran kadınlarda prolapsus ve prolapsus nedeniyle cerrahi operasyon geçirme riski yük kaldırmayanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir (59). Yapılan başka bir çalışmada, yalanma ile birlikte lomber lordozun azalması ve torasik kifozun artması nedeniyle karın içi basıncının direkt pelvise yönelmesine neden olmakta ve bu durumda pelvik taban relaksasyonu ihtimalini arttırmaktadır (60). Yukarıda kısaca bahsedildiği gibi pelvik organ prolapsusuna ait risk faktörleri Tablo 1'de özet olarak sunulmuştur ve burada görüleceği gibi vaginal doğum, yaş ve obezite POP'na neden olan kesin risk faktörleridir.

Tablo 1: Pelvik organ prolapsusuna ait risk faktörleri

Kesin Risk Faktörleri	Olası Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• İleri yaş• Obezite• Vajinal doğum	<ul style="list-style-type: none">• Obstetrik faktörler: Hamilelik müdahaleli doğumlar, ilk doğumun erken yaşta olması, doğumun 2. evresinin uzaması, iri ve makrozomik bebek doğurma öyküsü.• Aile anamnezi• Kemik pelvis şekli ve yapısı• Ağırlık kaldırma ile ilgili işler• Irk ve etnik köken• Kabızlık• Geçirilmiş histerektomi• Konnektif doku hastalıkları

PELVİK TABAN BOZUKLUKLARI VE HİSTOPATOLOJİSİ

Pelvik taban; kemik yapılar, bağ dokusu ve kas dokularından oluşan anatomik yapıların varlığı, bu yapıların innervasyonunu sağlayan santral ve periferik sinir sisteminin sağlıklı çalışması ile miksiyon, defekasyon, cinsel yaşam ve doğum gibi çok önemli fonksiyonları yerine getirmesini mümkün kılmaktadır (61). Pelvik sarkma sonucu pelvik taban anatomisinin bozulması POP, Stres Urinary Incontinence (SUI) ve diğer üriner sistem ve boşaltım bozuklukları, seksüel fonksiyon bozukluğu ve bazı kronik pelvik ağrı sendromlarının oluşmasına neden olmaktadır (46,62,63). POP'un mekanizmaları ve etiopatogenezi hala tam olarak anlaşılmamıştır. Yaş, menopozal durum, gebelik, vajinal doğum, obezite, kronik öksürük ve kabızlık, stres, konjenital faktörler ve geçirilmiş histerektomi etiopatogeneizde suçlanan başlıca sebepler arasındadır (54,65). POP'un multifaktöryel bir etiopatogenezinin olduğu kabul edilmektedir (28). Levator ani kas kompleksi ve bu kompleksin bileşenleri olan pubococcygeus, iliococcygeus, puborectalis kasları bir bütün halinde istirahat halinde bile tonik olarak kasılı vaziyette genital hiatusu kapalı tutmakta böylece pelvik organlara destek sağlamaktadır (66). Herhangi bir nedenle levator ani kas tonusunun kaybolması

ürogenital hiatusun açılmasına, tanımlanan horizontal düzleminin giderek zayıflamasına ve kase ekinde çukurla masına yol açmaktadır (67,68).

Kas travması dı nda levator kasta olu an nörojenik hasar normal do um sonrasında da olu abilmektedir. Yapılan bir çalı mada, ilk gebeli i olan kadınlar çalı maya dahil edilerek 3. trimesterde, postpartum 6. hafta ve 6. ayda levator ani kası EMG'si yapılmı ve sonuç olarak postpartum 6. hafta sonrasında hastaların % 24'ünde, 6. ayın sonunda ise hastaların yakla ık % 29'unda levator ani kasında nöromuskuler hasar olu tu unu göstermi lerdir (69). Yapılan ba ka bir çalı mada vajinal do um ve sezaryan sonrası benzer ekinde levator ani kasının lateral bölgesinde daha fazla hasar olu urken, müdahaleli do umlarda ise özellikle levator kasın medial liflerinde daha fazla hasar olu tu u saptanmı tır. Bu bilgilere ek olarak defekasyon esnasında kronik ıkınma pelvik denervasyonu daha fazla arttırabilmektedir (71). iddetli ve sık ıkınma ve perineal sarkma pudental sinirde gerilmeye neden olarak sinirde nöropati olu masıyla sonuçlanmaktadır (70). Endopelvik faysa bir konnektif doku a ıdır ve bütün olarak pelvik organları çevreler ve bu organların kemik pelvis ve pelvis kaslarına tutunmasını sa lar. Bu konnektif a yapısı uterus ve vajinanın normal anatomik pozisyonda kalmasını, ayrıca idrar ve gaita kontinansı, koit, defekasyon ve do umun gerçekleşmesine izin vermektedir. Vajinal do um, histerektomi sonrasında, kronik ıkınma veya normal ya lanma sürecinin sonucu olarak konnektif dokunun tutunma noktalarında ayrılmalar olu abilmektedir (68). Konnektif dokudaki anormallikler veya bu dokudaki hasarların tamiri prolapsus geli mesi ihtimalin ortaya çıkarmaktadır. Örnek olarak kollajen metabolizmasında olu an de i iklikler (kollajen tip 1'in azalması, tip 3'ün artması) prolapsus geli imine yatkınlı ı arttırmaktadır (4,12).

Vajinal duvar incelemesi yapılan çalı malarda düz kas bütünlü ünün prolapsusu olan kadınlarda bozuldu unu göstermektedir (15). Bu tip hastalarda vajinal duvar düz kas demetlerinde rastgele olan bir da ılma oldu u, histolojik açıdan incelendi inde ise muskularis tabasında atrofi oldu u ve sinir ve ganglionların sayısal olarak daha az oldu u tespit edilmi tir (72).

Kemik pelvisin ekin ve/veya yapısındaki bozulmalar da prolapsus geli imine ihtimalini arttırmaktadır. Transvers pelvik giri mi daha geni olan kadınlarda, karın iç basıncı pelvik tabana göreceli olarak daha geni bir alanda yansıdı ı için prolapsus geli me ihtimali daha fazladır (74). Normalde, karın içi basıncı öne simfisis pubise do ru yansıırken, ya lanmanın sonucu olarak lomber lordozun kaybı pelvik giri mi daha az vertikal pozisyona getirmekte ve basıncın do rudan pelvik tabana do ru yönelmesine

yol açmaktadır (73).

Ba Doku

Pelvik tabanı olu turan ba doku fibriller ve nonfibriller komponentlerden olu maktadır. Fibriller komponent ise kollajen ve elastinden, nonfibriller komponent ise nonkollajenoz glikoproteinler, hiyalüronan ve proteoglikanlardan olu maktadır. Ayrıca bu dokular hemen tamamında de i en miktarlarda düz kas yapısında içermektedir. Bu ba dokuların biyokimyasal özelliklerini özellikle fibriller elemanların olu turdu u dü ünülmektedir. Proteoglikanlar ise çevresindeki kollajen fibriller arasında a sal bir yapı olu turarak bu fibrillerin kendi pozisyonunda kalmasını sa lamakta ve kendilerini çevreleyen su moleküllerine kar ı bir direnç olu turmaktadır. Proteoglikanlar ekstrasellüler matriksteki fibriller ile su molekülleri arasındaki ba lantıyı sa lamaktadır ve fibronektin, vitronektin, laminin gibi glikoprotein ailesine ait moleküllerden olu maktadırlar (75).

Aktin: Smooth Muscle Actin (SMA) kontentinin transkripsiyon, translasyon sırasında kontrol edilebildi i bilinmektedir ve yapılan çalı malarda myoepitelyal hücrelerde, patolojik doku kaynaklı myofibroblastlarda ve bazı iskelet kası tümörlerinde de gösterilmi tir (72). Myofibroblastlar doku hasarlanmasında ve yara iyile mesinde önemli rol oynarlar. Bu hücrelerin vasküler düz kastan, perisitlerden veya perivasküler fibroblastlardan köken alıp yaraya göç ettikleri yönünde görü ler mevcuttur (76). Smooth Muscle Actin (SMA)'lar içerisinde SMA di erlerinden farklı olarak daha çok düz kas kökenli hücrelerde gözlenmektedir. Skar dokusu ise sellülaritesi azalmı mikrofilamanlar, Smooth Muscle Actin (SMA) içeri i olmayan kaba yapılı endoplazmik retikulumdan zengin klasik fibroblastlardan olu urlar. Ekstrasellüler matriks ile olan ba lantıları tüm dokuda etkili olabilmesine olanak verir ve kontraksiyondan ziyade traksiyon özelli inin daha ön planda oldu u dü ünülmektedir (5,11). Prolapsusu olan kadınlarda cerrahi operasyonları sırasında vajen ön duvardan yapılan biopside, düz kas proteinlerinin ekspresyonunun çe itli derecelerde de i mi oldu u ve düz kas fraksiyonda azalma oldu u tespit edilmi tir (12-14).

Kollajen: Kollajen ekstrasellüler matriksi olu turan en önemli fibriller yapılarıdır. Gerilme ve basınca kar ı koymada en önemli direnç mekanizmaları kollajenler tarafından olu turulmaktadır (77). Kollajenin tanımlanmı birçok tipi vardır ve her alt tip spesifik görevler üstlenmi tir. Kollajen tip 1, 2 ve 3 özellikle dı mekanik

güçlere karşı koymada önemlidirler. Tip 4 fibroz yapıda olmayıp bazal membran gibi daha esnek yapılarda destek görevi üstlenmiştir (78). Tip 5 fibrin yapımında görevli olup yapılan bir çalı mada pelvisin arcus tendineus fasyasındaki fibrillerin boyutlarının kontrolünde görevli olduğu gösterilmiştir (80). Tip 5 ve 6, matriksin diğer dokularla olan bağlantısını sağlamaktadır (79). Pelvik destek dokularında kollajen tip 1, 3 ve 5'in bulunduğu daha önceki çalı malarda gösterilmiştir ve bu kollajenlerin en önemli kuvvet gücünü oluşturduğunu sanılmaktadır. Kollajen tip 1 büyük liflerden oluşup ligaman, tendon, cilt, kemik gibi dokularda yüksek miktarda bulunmaktadır ve yüksek gerim gücü oluşturur.

Kollajen Tip 3 ise daha küçük lifler barındırıp daha az gerim kuvveti oluşturarak, esneyebilirlik ve gerilebilirlik özelliği sayesinde aralıklı olarak strese maruz kalan bölgelerde esneklik sağlamaktadır. Yapılan çalı malarda Tip 3 kollajenin elastik özelliği olan pelvik destek dokularında primer kollajen subtipi olduğu gösterilmiştir (81). Kollajen tip 5 çok az gerim kuvveti oluşturur küçük liflerden oluşmaktadır ve kantitatif olarak minor bir kollajendir. Fakat tip 5 kollajen yarıya mesinde ve fibrillogenesisin yönlendirilmesinde çok önemli fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (82).

Kollajen Tip 1, tip 3 ve 5 ile birlikte bulunduğu dokunun biyokimyasal karakteristiğini oluşturur (83). Kollajen tip 1 ile karşılaştırıldığında kollajen 3 ve 5'in artması, bağ dokusunun mekaniksel gücünün azaldığını göstermektedir (84). Kollajen tip 1'in tip 3 ve 5 kollajen toplamına oranı, o dokunun gerim kuvvetinin bir belirteci olarak kullanılabilirliğini belirten çalı malar mevcuttur (85). Aynı şekilde bu orandaki bir azalma HRT almayan menopozal hastalarda tespit edilmiştir.

Pelvik organların normal pozisyonlarını korumasında ve pelvik tabanın desteklenmesinde konnektif dokunun büyük rolü olduğu bilinmektedir. Konnektif dokuda oluşan biyokimyasal ve/veya yapısal bir defekt prolapsus gelişmesine yatkınlık oluşturur (86). Kollajen pelvik konnektif dokunun kuvvetinden sorumlu olan asıl yapıdır. Prolapsus'u olan kadınların pelvik destek yapılarında kollajen miktarında azalma, kollajen subtipleri arasında defisitsizlik ve kollajen eksikliği gösterilmiştir (87).

Yapılan çalı malarda POP nedeni ile cerrahi yapılan hastalarda operasyon sırasında alınan puboservikal fasya örneklerinin incelenmesi sonucunda, fibroblast sayısında azalma ve anormal kollajen miktarında artışı olduğu tespit edilmiştir (40). Prolapsusu olmayan kadınlarda yapılan histerektomi sırasında alınan örneklerde bu bulguların yokluğu dikkat çekmektedir (49). Aynı çalı mada ayrıca round ligamentteki

kollajen miktarı azalmasının inkontinansla ilgili oldu u ve konnektif dokudaki bu bozulmanın inkontinansa neden olabilece i ileri sürülmü tür. Biokimyasal olarak kollajen eksikli i kaslarda kuvvet kaybına ve inkontinansa neden olmaktadır (88). Pralapsusu olmayan histerektomi yapılmı hastalardan alınan biyopsilerde vajen ve destek dokusunda subepitelyal doku ve muskularis tabakasında prolapsusu olan kadınlarda olmayanlara kıyasla ya ve pariteden ba ımsız olarak kollajen tip 3'ün artımı oldu u gösterilmi tir (89).

Uterosakral ve kardinal ligamentlerin incelenmesiyle yapılan çalı malarda ara tırmacılar sakrouterin ve kardinal ligamentlerde tip 3 kollajenin arttı mı göstermi lerdir (8). Bununla birlikte kollajen tip 3 miktarının artması ile prolapsus arasındaki ili kiyi inceleyen çalı malarda kollajen tip 3 miktarının artmasının prolapsusun nedeni mi yoksa sonucu mu oldu unun hala bilinmemektedir. Bir bütün olarak dü ünüldü ünde kollajenin yapısında biokimyasal olarak düzensizlik, kollajen tipleri arasında dengesizlik, kollajen miktarında eksiklik gibi durumlar endopelvik konnektif dokunun bütünlü ünün bozulmasına, sonuç olarak pelvik tabanın zayıflamasına ve pelvik taban relaksasyonunun geli imine neden olabilmektedir (90).

Elastin: Elastin dokuların gerilebilme ve uzayabilmesine olanak sa layan en önemli yapılardan birisidir. Bu sayede kollajenden zengin dokularda dokunun eski pozisyona geri gelmesine olanak sa lamaktadır (78). Pelvik yapılardaki deste in sa lanmasında elastik liflerin önemi, Cutis Laxa ve marfan sendromu gibi genetik geçi li konnektif doku hastalıklarında elastindeki anormalli e prolapsusun e lik etmesi sonucunda fark edilmi tir. Yapılan çalı malarda fibrillin-1 geninde mutasyon olan Marfan Sendromu ve elastin ile fibrillin-1 geninde defektin oldu u Cutis Laxa hastalı ında POP insidasının artımı oldu u gösterilmi tir (91-94). Di er dokulardan farklı olarak reproduktif sistemde bulunan elastin liflerinde siklik olarak remodulasyon mevcuttur. Do um sırasında pelvik yapılarda ciddi bir elastin yıkımı mevcuttur ve postpartum dönemde elastin yeniden sentezlenmektedir. Bu yenilenme sayesinde ürogenital dokular hamilelik öncesi durum tekrar dönebilmektedir (95). POP'u olan kadınların kardinal ligamanlarında prolapsusu olmayan kadınlara göre elastin mRNA ve tropoelastin proteininde azalma oldu u tespit edilmi tir (96). Bu çalı malardada görüldü ü gibi elastik fibrillerin uygun yıkım ve rejenerasyon pelvik organların deste inin sürdürülmesinde büyük önem ta ımaktadır.

Matrix metalloproteinazlar: Matriks metalloproteinazlar (MMP) ba lıca konnektif dokunun remodülasyonundan sorumlu olan çınko ba ımlı endopeptidaz enzim aileleri olarak tanımlanmaktadır. MMP fizyolojik veya patolojik birçok proteolitik fonksiyonlarda görev üstlenmektedir (97-99). Yapılan çalı malarda doku yapılanmasındaki proteolitik süreç genital prolapsusu olan ve olmayan kadınlarda ara tırlımı ve konnektif doku yıkımına a ırılı e ilim prolapsus geli mine zemin hazırladı ı gösterilmi tir. MMP aktiviteleri mRNA, proenzim, aktivasyon, aktivite inhibisyonu ve yıkım gibi pek çok a amada düzenlenmektedir (100). Yapılan bir çalı mada, HRT alan premenopozal ve menopozal SUI ve POP'u olan kadınlar ile premenopozal kontrol grubu MMP açısından kar ılı tırlımı ve sonuç olarak periüretal vajinal duvar dokusundan tam kat alınan biyopsilerde aktif MMP-9'un sentezinde artma oldu u saptanırken, aktif MMP-2 ile pro-MMP-9'un sentezinde bir de i iklik tespit edilmemi tir (101). Ba ka bir çalı mada ise pro-MMP-2'in sentezinde artma, aktif MMP-2'nin ve pro-MMP-9'un sentezinde bir de i iklik olmadı ı gösterilmi tir (102). Gabriel ve ark. ise immünohistokimya ile sakrouterin ligamanlar üzerinde yaptıkları çalı malarında MMP alt gruplarına bakımı lar ve MMP sentezinde herhangi bir de i iklik olmadı ını göstermi lerdir (103).

Yukarıda örneklendi i gibi sonuçlar arasında farklar mevcuttur. Bu farklılıklar muhtemelen çalı ılan popülasyonların farklı olmasına, analiz edilen doku örneklerinin birbirinden farklı olmasına ve farklı analiz tekniklerinin kullanılmasına ba lıdır. POP geli iminde ve ilerlemesinde konnektif dokunun yeniden yapılanmasını ara tırmak, patofizyolojinin aydınlatılması açısından büyük önem ta ımaktadır. Gebelik, menopoz, HRT kullanımı ve prolapsus varlı ında ba dokuda aktif olarak remodülasyon gerçekleşmektedir.

PELVİK DESTEK BOZUKLUKLARI

Pelvik tabanı inerve eden sinirlerde ve pelvik diaframı olu turan kaslarda olu abilecek hasarlanma pelvik tabanın zayıflamasına neden olabilmektedir. Bu zayıflama ise pelvik organların sarkmasına zemin hazırlamaktadır. M. levator ani kasında olu an bir zayıflama levator açıklığıdaki geni li in artmasına ve pelvik diaframın orta kısmından pelvik organların prolapsusuna neden olmaktadır. Prolapsus durumunda pelvik diafram kendine özel olan yapısını kaybedip hunile ir. Pelvik diaframdaki bu prolapsus sonucu pelvik destekte a ırılı bir gerilme olur karın içi basıncında direkt olarak

pelvik destek dokuları üzerine etki etmesiyle faysa üzerine a ırı bir gerim kuvveti olur. Endopelvik faysa üzerine olan bu a ırı gerim kuvveti fasyanın zayıflamasına ve fasyada ayrı malara neden olur.

Anterior vajinal prolapsus: Sistosel

Sistosel vagen ön duvarında olaya dahil olacak ekilde mesanenin bulunduğu yerden a ağı bir seviyeye yer de i tirmesi olarak tanımlanmaktadır. Sistosel en sık görülen sarkma çe itlerinden birtanesidir ve miksiyon problemleriyle birlikte görülebilmektedir (104). Sistosel olan hastalarda sarkmanın ilerlemesiyle birlikte semptomlar gittikçe artar ve durumda olan hastalarda tedavi kaçınılmaz hale gelir (105).

Anterior vajinal prolapsus terimi genellikle sistosel ile e anlamlı olarak kullanılmaktadır ve vajen ön duvarı ile üzerinde bulunan mesane tabanının anatomik sınırları a arak patolojik ekilde sarkmasıdır. International Continence Society (ICS)'in belirledi i kriterlere göre anterior vajinal prolapsus terimi sistosel terimine tercih edilmelidir (60). Bunun sebebi ise yapılan fizik muayene sırasında prolabe olan vagen ön duvarının arkasında bulunan yapının ne oldu unun tam olarak anlamının mümkün olmadığı ndandır. Diğer prolapsus alt gruplarında da oldu u gibi anterior vajinal prolapsusun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte tüm prolapsus çe itlerinde oldu u gibi etyolojisinin multifaktöriyel oldu u tahmin edilmektedir (37). Prolapsus nedeniyle de erlendirilmeye alınan her hasta neden olan mekanizmalar açısından bireysel olarak de erlendirilmelidir. Pelvik organların normal anatomik pozisyonda kalması pelvik tabanı olu turan kasların ve pelvik organları çevreleyen ba dokusunu birbiriyle etkile imi ve uyumu sayesinde sa lanmaktadır. Pelvik tabanı olu turan kaslara, pelvik yapıları saran konnektif dokuya veya her ikisini birlikte içeren bir hasar pelvik destek doku kaybına yol açmaktadır (37).

Puboservikal fasyadaki ayrılmalar anterior vaginal prolapsus gelişimine neden olur. Puboservikal fasyada olu abilecek ayrılmanın yerine göre olu an defektin eklide de i ebilmektedir. Fasya serviksin bulunduğu bölgedeki halkadan ayrılması proksimal transvers defektlere, pubisten ayrılması distal bölgedeki transvers defektlere ve fasyanın orta kısmında olu acak bir ayrılma ise santral bölgede vertikal defektlere neden olur (29). Anterior vajinal prolapsus genellikle iki tip olarak tanımlanır; Bunlardan ilki Distansiyon tipi vaginal sarkmadır Distansiyon tipi vaginal sarkma a ırı gerim ile birlikte vagen ön duvarının kuvvet kaybından olu maktadır. Vajinal do um sırasında olu an a ırı gerim, menopoza ve ya lanma ile birlikte olu an atrofik de i iklikler bu tip

defektlerin oluşmasına neden olabilmektedir. Distansiyon tipi anterior vaginal prolapsusta, fizik muayene sırasında vaginal duvarda bulunan rugaların kaybolduğu izlenebilir. Rugaların kaybolmasının sebebi orta vaginal fasyanın incilmesi ya da kaybolmasıdır. Diğer anterior vaginal prolapsus ekli ise yer de i tirme tipi vajinal prolapsustur. Yer de i tirme tipi prolapsus ise vagenin destek yapılarının arcus tendineus fasya pelvisten ayrılması sonucu oluşmaktadır. Bu ayrılma tek taraflı olabileceği gibi bilateral olarak görülebilmektedir. Genellikle hafif derecede anterior vaginal prolapsus ve üretral mobilitenin artması ile birliktelik göstermektedir (106). Yer de i tirme tipi anterior vaginal prolapsusta vaginal ön duvarda bulunan rugal katlantılar korunmuş veya korunmamış olabilmektedir. Bu tanımlanan defektler dışında transvers defektler, orta hat defektleri ve puboüretral ligamanların kendi içlerindeki bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan defektler de tanımlanmıştır. Bu defektler içerisinde transvers defektler genellikle puboservikal fasyanın tutulduğu bölgeden ayrılması sonucunda oluşmaktadır. Orta hatta oluşan defektler ise mesane ile vajen arasında bulunan fasya yapısının önden arkaya doğru olan ayrılmasıyla oluşmaktadır.

Uterus Prolapsusu

Vagenin apikal segmentinde oluşan destek doku kayıpları uterus prolapsuslarına ve enterosel oluşmasına yol açmaktadır. Parametriumu ve paravajinal dokuları oluşturulan bağ doku kalınlıkları ile oluşan iki çeşit uterin ligament apikal defektlerin oluşmasında rol oynamaktadır. Bu ligamentler kardinal ve uterosakral ligamentlerdir. Bu iki ligament apikal seviyede uterusun en önemli konnektif dokusunu oluştururlar. Uterusun anatomik olarak antevort pozisyonda olması hem uterusun hemde vagenin üst kısmının pozisyonunu korumasına katkıda bulunmaktadır. Buradanda anlatıldığı gibi uterusun orta hatta olması, prolapsus gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (37). Histerektomi geçirmiş hastalarda, puboservikal ve rektovajinal fasyaların üst kısımlarında bulunan asıcı mekanizmalarındaki defektler sonucunda vaginal kubbe prolapsusu ve enterosel gelişebilmektedir.

Enterosel

Enterosel durumunda vagen mukozası ile periton arasındaki endopelvik fasyada oluşan bir defekt ve vagen duvarının direkt olarak periton ile teması söz konusudur. Enterosel hastalarında genellikle oluşan kese içerisinde ince barsaklar bulunmaktadır. Enterosel oluşum mekanizmalarına göre konjenital, çekme, itme ve iyatrojenik tip

enterosel olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Konjenital enterosel nadir görülür. Spina bifida gibi nörolojik hastalıklar ve konnektif doku hastalıkları gibi do umsal yapı anomalileri konjenital enterosel için risk faktörü olarak bilinmektedir. Çekme tipi enterosel uterovajinal sarkmanın yarattığı gerim kuvveti nedeniyle oluşmaktadır. İtme tipi enterosel ise genellikle artan karın içi basıncına sekonder olarak oluşmaktadır. Hem çekme tipi hemde itme tipi enterosel apikal vaginal prolapsus, sistosel veya rektosel ile beraber görülebilmektedir. Bir diğer tip enterosel ise iyatrojenik olarak oluşan enteroseldir. Bu tip enteroselde horizontal vajinal eksenli yapılan cerrahi operasyon sonucunda vertikal eksen haline gelmesi ile oluşmaktadır. Bu durumun en sık rastlandığı operasyonlar; stres inkontinans için yapılan kolposüspansiyon, iktidarsızlık ve ürotropeksi ve histerektomi ameliyatlarında vajinal kafın yeterince iyi asılamamasıdır (107-109).

Rektosel

Rektosel posterior vaginal duvarda oluşan destek defektleri sonucu oluşmaktadır. Sık görülmekle birlikte genellikle asemptomatiktir ve çok nadir vakalarda defekasyonla ilgili problemler görülebilir. Pelvik destek dokuda oluşan defektin büyümesi semptomların artmasına neden olabilmektedir ve bu durumda tedavi zorunlu hale gelmektedir. Rektoselin oluşmasına neden olan asıl etken rektovajinal septumda oluşan defektlerdir. Rektovajinal septum Denonvillier fasyası olarak bilinir ve ince membranöz bir konnektif doku içerdiği olarak tanımlanmaktadır. Rektovajinal fasya, altında bulunan posterior vaginal duvar fasyası ile adeta bir bütün halindedir. Fasyanın başlangıç yeri kardinal ve sakrouterin ligamanlar seviyesidir. Serviksin posteriorundan başlayıp perineal cismin üst kenarına kadar uzanır. Laterallerde levator kasının fasyasına tutunmaktadır. Rektovajinal fasyanın kaudal kısmında oluşan bir defekt perineal cismin mobilitesinin artmasına neden olur. Bu durumda rektosel oluşumu ve perineal sarkma görülebilmektedir. Rektovajinal fasyanın kaudal kısmında ayrılmaya neden olan olayların başında doğum gelmektedir. Bu nedenle rektosel ve enterosel gibi prolapsus çeşitleri doğum yapımı kadınlarda yapmamı lara kıyasla daha sık görülmektedirler (101, 110, 111).

KLİNİK DEĞERLENDİRME

POP değerlendirilmesinde hastanın hastalığı açısından bireysel olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Muayene sırasında yapısal bozuklukların neden olduğu

semptomların yanı sıra alt üriner sistem, barsaklar, seksüel ya antı ve bunların ya am kalitesi üzerine olan etkilerininide içeren fonksiyonel semptomlar da göz önünde bulundurularak sorgulama yapılmalıdır. Fonksiyonel semptomlar POP'un lokalizasyonu ve büyüklü ü ile her zaman ilgili olmayabilmektedir. Hatta bazı hastalar tüm semptomlarının düzeltilmesi gibi bir beklenti içinde olabilirler (113). Yapılan çalı malar göstermi tirki prolapsusu olan kadınlarda sıklıkla sarkma, üriner inkontinans, üriner urgency ve miksiyon bozuklukları, fekal inkontinans ilgili semptomlar tespit edilmektedir (112). Yapılan ba ka bir çalı mada POP'u olan kadınlar tedavi öncesi ve tedaviden sonra ya am kalitesini belirleyen anket formları ve skorlama sistemlerine tabi tutulmu lardır ve bir çok kadın, ikayetlerinin haftada bir defadan fazla oldu unda, ya am kalitelerini kötü yönde etkiledi ini belirtmi lerdir (114).

Tablo 2. Pelvik organ prolapsusunun semptomları

Pelvik	Üriner	G S	Seksüel
Sarkma ya da kabarıklık hissi	Sık idrara gitme	Yetersiz bo alma hissi	Anorgazmi
Vajinal, perineal a rı	Urgency	Gaz, sıvı ya da katı madde kaçırma	Duyu kaybı
Vajinal kuruluk	Zayıf ya da uzamı	Urgency	Vajinal kitle
Basınç hissi	idrara akımı	Defekasyon esnasında ıkınma	Koitus esnasında inkontinans
A ırlık hissi	Yetersiz bo altma hissi	Defekasyonu ba latmak ve tamamlamak için vajen veya perineuma elle baskı uygulama	Disparoni
Bel a rısı	Tereddüt etme hissi emeyi ba latmak veya sonlandırmak için prolapsusun elle düzeltilmesi ve pozisyon de i ikli i	Defekasyon yardımı için parmakla müdahale	

Mekanik Semptomlar

Prolapsusu olan hastalar incelendi inde genellikle prolabe olan kısım himen

seviyesine veya daha a a ı bir seviyeye ula tı ında hastalarda ikayet konusu olmaktadır. Prolapsus derecesinin artması ile olu an semptomlar vagende bölgesinde dolgunluk hissi, vagene tük binmesi ve bir ey dü me hissi, perineal ya da vajinal bölgede basınç hissi olarak algılanmaktadır. Haftada en az bir defa prolabe olan kısmı introitus dı ında hisseden hastaların % 80'i bu durumun kendilerinin hayat kalitesini negatif yönde etkiledi ini ifade etmektedirler (25). Bel a rısı ya da alt karın bölgesine ait a ırlık hissi gibi ikayetler sadece POP'a ba lı olmayıp ba ka problemlerinde duruma e lik edebildi ini dü ündürmelidir (115).

Alt Üriner Sistem le li kili Semptomlar

POP olan hastalarda sıklıkla miksiyon problemlerine rastlanmaktadır (116). Prolapsusu olan bir hasta e er miksiyon fonksiyonunu gerçekle tirebilmek amacıyla prolabe olan kısmı tekrar eski haline getirmek için itme ihtiyacı duyuyorsa bu durum prolapsus evresinin ileri oldu unun bir i aretidir (117). Ayrıca prolabe olan kısımla herhangi bir ili ki olmaksızın mesanede bo altım ile ilgili problemler de gözlenebilir (118). Miksiyon sırasında tereddüt hissetme, sık sık idrara çıkma istegi, miksiyonu ba latmak veya tamamlamak için prolabe olan kısmın elle redükte edilmesi ve idrar retansiyonu bu tür hastalarda daha sık kar ıla ılan sorunlar arasındadır (119,120) Alt üriner sisteme ait semptomların ara tırıldı ı birçok çalı mada POP'u olan kadınların % 13-83'ünde stres inkontinans, % 21-73'ünde urge inkontinans tespit edilmi tir. Prolapsusu olmayan hastalarda ise bu oranlar yakla ık olarak % 15-20 arasındadır (116,118).

Bu sonuçlardan yola çıkarak POP ile üriner inkontinansın sıklıkla bir arada bulundu u sonucu çıkarılabilir. POP evresinin daha da ilerlemesi üriner inkontinans ikayetinin bir nebzedede olsa düzelmesine yol açsada miksiyon ile ilgili problemleri olumsuz yönde etkiledi i gösterilmi tir (114). Prolapsusun cerrahi olarak düzeltilmesi hastaların büyük bir kısmında miksiyon problemlerini, stres ve urge üriner inkontinansı tedavi edebilmektedir (121). Bununla birlikte hangi hasta grubunun bu tedaviden fayda görebilece inin saptanması konusunda engeller mevcuttur. Bu nedenle cerrahi için hasta seçimi ürodinami, Q-tip test, floroskopi, spekulum veya pesser ile prolapsusun redükte edilmesi ve USG gibi yöntemlerden yararlanılarak yapılmalıdır (122-124).

Gastrointestinal Sistem le li kili Semptomlar

POP ile gastrointestinal sistem semptomlarının bir arada görülebildi i

bilinmektedir. Prolapsusu olan hastalarda gastrointestinal sistem ile ili kili semptomlar yetersiz bo altma hissi, ıkınma hissi, defekasyonu ba latma veya tamamlamada zorluklar, urgency ve üriner inkontinans olarak sıralanabilir (91, 112, 119). Yapılan çalı malar fekal inkontinans, üriner inkontinans ve POP'un benzer nedenlerle ortaya çıktı nı göstermektedir. Do um, geçirilmi operasyonlar ve ileri ya ın pelvik destek sistemi ve sinirlere yaptı ı hasar gösterilen en önemli risk faktörleridir (125). Bununla birlikte POP'u olan kadınların de i ik oranlarda konstipasyon ikayeti belirtmelerinin sebebi, hastaların konstipasyonu farklı olarak algılanması olarak gösterilmektedir. Bununla birlikte konstipasyonun posterior rektovajinal fasya ve e lik eden nöromuskuler hasardan mı olu tu u yoksa bu hasarın mı konstipasyona neden oldu u açıklanamamı tır (126). Yapılan çalı malarda POP'u olan hastaların yakla ık olarak % 10 ile 30'unda katı ve/veya sıvı gıdalara kar ı fekal inkontinanslarının oldu u gösterilmi tir (127). POP'u olmayan hastalarda bu oran yakla ık % 8 ile 17 arasındadır (126). Yapılan bazı çalı malar ise fekal inkontinansın prolabe olan kısımla ili kili olmadı nı belirtmektedir (86).

Cinsel Fonksiyonla İlgili Semptomlar

POP'un ve üriner inkontinansın tedavisi seksüel fonksiyonlardan çok, üriner kontinansın ve normal anatominin sa lanması üzerine odaklanmı tır. Bu semptomlarla ilgili yapılan çalı maların ço unlu u retrospektif olup, disparoni ve seksüel memnuniyet çerçevesinde de erlendirilmektedir (128). Disparoni multifaktöriyel semptom olup vajinal kuruluk, atrofi, dü ük östrojen seviyeleri nedeniyle ileri ya lardaki kadınlarda görülmektedir (129). Ya lı kadınlarda % 10 ile 40 oranları arasında seksüel disfonksiyon, % 25 oranında da disparoni bildirilmi tir (130). Kontrol grubu ile kıyaslandı nda POP'u olan kadınlarda seksüel aktivite sıklı ı de i iklik göstermemi tir (131,132). POP'u olan hastalarda cinsel ili ki esnasında olu abilen idrar kaçırmaya, utanma duygusu, disparoni ve vajinal kuruluk cinsel memnuniyeti azaltmı tır (133,134). Pelvik organ prolapsus semptomları Tablo 2'de özet olarak sunulmu tur.

PELVİK ORGAN PROLAPSUNUNUN SINIFLANDIRMASI

POP mortalite artı ıyla ili kili olmasada, ya am kalitesini negatif yönde etkilemektedir ve morbidite artı ıyla ili kili bir hastalıktır. Prolapsusu olan hastaların de erlendirilmesi sırasında tanımlama ve sınıflamanın semptomlara mı yoksa muayene bulgularına mı dayandırılması hakkında henüz bir görü birli i sa lanamamı tır. Bu

sebeplerden dolayı POP'un tanımlanmasında ve sınıflanmasında problemler vardır.

Günümüzde POP sınıflaması için en sık kullanılan yöntem uluslararası Kontinans Cemiyetinin geliştirdiği pelvik organ prolapsusu değerlendirme sistemidir (POP-Q).

POP-Q Sınıflama Sistemi

Bu sistem 1996 yılında Uluslararası Kontinans Cemiyeti (ICS) tarafından Pelvik Organ Prolapsusunu değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu sistem sayesinde değerlendirilmede bir standardizasyon sağlanması amaçlanmıştır ve bu sayede değerlendiriciler arasındaki farklılığı minimuma indirmesi amaçlanmıştır (135,136). Postoperatif dönemde objektif bir değerlendirme yapılabilmesi sonuçların yorumlanmasında araştırmacılar arasında ortak dilin oluşturulabilmesi bu sınıflamanın asıl amacıdır (137). 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 (ekil 4).

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 değerlendirilmesi bu sabit referans noktasının en önemli dezavantajı olmakla birlikte, himen hala en önemli klavuz nokta olarak kabul görmektedir.

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

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

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

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

Vagen üst duvar: Bu bölümde alt ürogenital sistemin en proksimal lokalizasyonları tanımlamaktadır.

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

D: Serviksi olan kadınlarda arka fornikte bulunan noktadır. Yer olarak uterosakral ligamanın proksimal arka servikse tutundu u noktadır. Hastanın serviksinin uzunlu unu ve uterosakral ligamanların destek kaybını göstermede yardımcı olan noktadır. Sadece serviksi olan hastalarda D noktası ölçülrbilir. Serviksi olmayan hastalarda D noktası ölçülmemektedir.

Vagen arka duvar: Bu bölgede tanımlanmı 2 nokta bulunmaktadır ve yer olarak a a ıdaki ekinde tarif edilmektedir.

Ap: Vagen arka duvarda orta hatta himenin 3 cm proksimalidir. Tanıma göre -3 ile +3 arasında de er alabilmektedir.

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

Di er tanımlanmı noktalar ve bu noktaların ölçümleri:

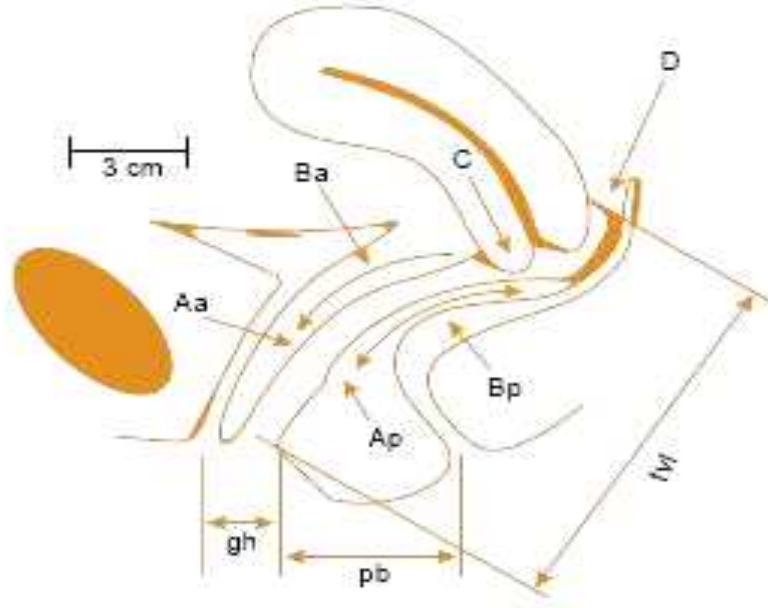
Gh: Eksternal üretral açıklı ın ortasından himenin arka orta noktasına kadar olan mesafedir. Gh'nın belirlenmesinde genellikle himen referans nokta alınmakla birlikte, himen altındaki cilt bölgesinde bozukluk varsa himen yerine perineal cisim referans olarak kullanılır.

Pb: Genital hiatusun posteriorundan anal açıklı ın ortasına kadar olan bölümdür.

Tvl: Tvl uzunlu u vagenin uzunlu unu belirlemek için kullanılır ve C ve D noktaları normal pozisyonlarına yakla tırıldıkları durumda vagenin 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 e er himenin üzerinde ise eksi (-), himen seviyesinin altında ise artı (+) olarak kayıt edilmelidir (ekinde 4).

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



ekil-4 : POP-Q Evrelemesinde Referans Noktalar

Evreleme Sistemi

POP evrelemek için klinik pratikte kullanılan basit bir değerlendirme sistemidir. Sınıflandırma yaparken prolabe olan yapılardan en distal kısmı olu turan alt ürogenital sistem parçası göz önüne alınmaktadır (ekil 5).

Evre 0: Prolapsus yok.

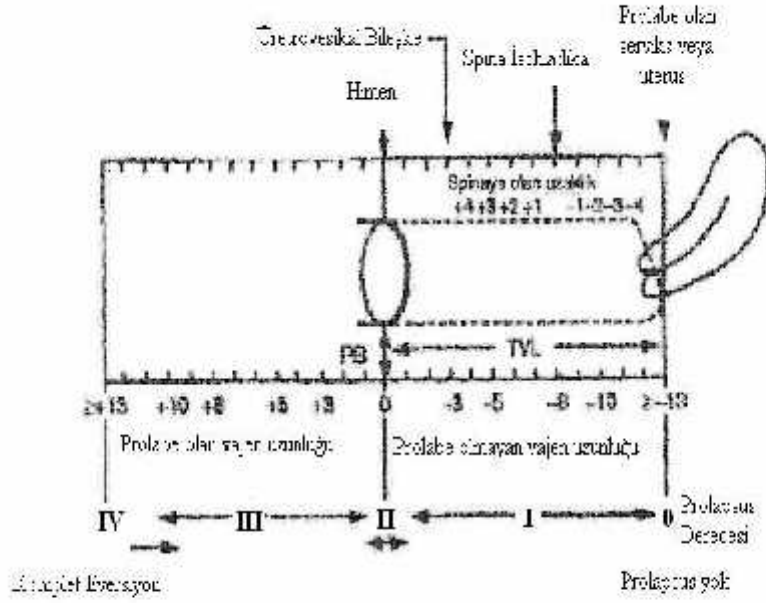
Evre 1: Prolabe olan en distal kısım hymen halkasının 1 cm veya daha fazla yukarısında.

Evre 2: Prolabe olan en distal kısım hymen halkasına 1 cm' e kadar yakla mı tır (vajenin içinde veya dı nda).

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

Evre 4: Tam eversiyon olma durumudur. Total vajinal uzunluk 2cm'den kısadır.

Evre 4 hastalarda prolabe olan distal kısım en az tvl kadar olmalıdır. Bu durumda ço u kez prolabe olan üst kısım serviks veya vajinal kubbedir (ekil 5).



ekil 5: Evreleme Sistemi

Klinik pratikte basit olması nedeniyle kullanılmı olmasına rağmen, Evreleme Sistemi hasta tanımı ve takibi için POP-Q sistemi kadar duyarlı olmadığını bilinmektedir. Yapılan çalışmalar POP-Q sisteminin daha kullanışlı ve küçük de i imlere karşı daha hassas olduğunu göstermiştir (138). POP-Q sisteminin kullanımı yıllar içerisinde artı göstermiştir. 1999 yılında POP-Q sistemi kullanım oranı % 13’lerde iken 2002 yılında bu oran % 28’ler seviyesine çıkmıştır. Bununla birlikte klinik kullanımda hala tam olarak hak etti i yeri kazanamamıştır (139,140). POP-Q sisteminin en önemli dezavantajları ö renilmesinin zor olması, de erlendirmenin uzun zaman alması ve ölçüm yapmanın getirdi i zorluklardır (138). Ayrıca POP-Q sistemi lateral veya santral defektler, üretral mobilite, paravajinal defektleri, vajinal çap hakkında bilgi vermemektedir (140). POP-Q sisteminde bu tür defektlerin ayrıca tanımlanması ve belirtilmesi gerekmektedir (138).

F Z K MUAYENE

POP olan bir hastanın fizik muayenesini yaparken dikkat edilmesi gereken en önemli noktalar, prolapsusu olan hastanın günlük aktiviteleri sırasında prolabe olan kısım muayeneyi yapan hekim tarafından da görülmeli ve tanımlanmalıdır. Prolabe olan

alanın en uç noktasını göstermek için kullanılacak klinik sıralama.

- 1- Hastanın maksimum ıkınması sırasında prolapsus varlığı değerlendirilmeli,
- 2-Prolabe olan alan a a 1 do ru çekilmeli ve prolapsusun derecesi tespit edilmelidir,
- 3-Muayene sonucunda hastanın kendisinin de tespit ettiği haliyle prolabe olan alan klinisyen tarafından da teyit edilmelidir,
- 4-Ayakta ıkınma esnasında prolabe olan kısmın en uç noktası belirlenmelidir.

Klinikte hastanın değerlendirilmesinde muayene sırasında POP evrelemesi yapılırken a a ıda belirtilen parametreler de kayıt altına alınmalıdır. Bu parametreler,

- 1- Hasta pozisyonu,
- 2- Kullanılan muayene masasının tipi,
- 3- Kullanılan spekulum ve valf tipi,
- 4- Muayene sırasında kullanılan başka bir alet varsa bunun özellikleri,
- 5- Prolapsusu değerlendirmede kullanılan valsalva veya öksürtmek gibi manevralar
- 6- Mesanenin doluluğu
- 7- Rektumun boş veya dolu olup olmaması,
- 8- Kullanılan kantitatif ölçüm teknikleri mutlaka belirtilmelidir.

Ayrıca prolapsuslu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan bir çok muayene yöntemi hastaya uygun tedavi seçeneğini belirlemede faydalı olabilmektedir. Bu yöntemler,

- 1-Hasta maksimum ıkınırken yüksek rektosel ile entorosel ayrımı yapılmalı,
- 2-Rektovajinal septum kalınlığı değerlendirilmeli (traksiyon ve pulsasyon entorosel ayrımı için önemlidir),
- 3-Üretral aksın mobilitesinin ölçümü için Q-tip test yapılmalı,
- 4-Perineal sarkma değerlendirilmeli,
- 5-Gh'nin transvers çapı kaydedilmeli,
- 6-Vajinal volüm kaydedilmeli,
- 7-Rektal prolapsus tanımlanmalı,
- 8-Santral ve paravajinal defekt ayrımı için kullanılan yöntemler belirtilmelidir.

nspeksiyon (Gözlem)

Pelvik ve perineal kas bütünlü ü, kasta mevcut herhangi bir skar dokusu veya asimetrinin gözlenmesini içerir. Perine hareketleri direkt olarak gözlemlenebildi i gibi, vajen veya üretraya yerleştirilen algılayıcı aletlerde indirekt de erlendirme için kullanılabilir.

Palpasyon

Palpasyon sırasında vajen, rektum, perine, abdominal duvar ve di er ilgili bölgeler yardımı ile pelvik taban kaslarının elle muayenesini içermektedir. Muayene esnasında istemli ya da refleks olarak yapılan kasılmaların gücü ve gev emelerin derecesi kayıt edilmelidir. Genital hiatus çevresinde bulunan pelvik taban kaslarının kalınlı nı tespit etmek için palpasyon teknikleri geli tirilebilir. Bu tür teknikler pelvik tabandaki atrofik ya da asimetrik segmentlerin lokalizasyonunu tespit etmek için kullanılabilir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

S.B. stanbul Göztepe E itim ve Ara tırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Do um Klini ine 2009 ile 2010 tarihleri arasında ba vuran ve benign jinekolojik hastalıklar nedeniyle histerektomi endikasyonu verilen 38 POP ve 42 Kontrol grubu olmak üzere toplam 80 postmenopozal olgu çalı maya dahil edildi. Çalı maya başlamadan önce Göztepe E itim ve Ara tırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı (Ek-1) ve tüm olguların biopsi örneklerinin alınması için konu ile ilgili özel olarak hazırlanmış bilgilendirilmiş onam formu (Ek-2) okutularak imzaları alındı. Kesitlerin incelenmesinde POP grubundaki 38 adet örnekten 9 tanesi, kontrol grubundaki 42 adet örnekten 7 tanesi yetersiz biyopsi kalınlı ı ve/veya bloklama hatası nedeniyle çalı ma dı ında bırakıldı. Böylece 29'u çalı ma ve 35'i kontrol grubuna ait toplam 64 adet örnek immünohistokimyasal boyanma sonuçlarına göre de erlendirildi.

Hikayelerinde geçirilmiş pelvik cerrahi, ciddi sistemik hastalık, pelvik malignite, pelvik radyasyon maruziyeti ve hormon replasman tedavisi olan olgular ile fizik muayenede lokal infeksiyon bulguları tespit edilen hastalar çalı ma dı ı bırakıldı.

Çalı ma öncesi hasta tanımlamaları olu turabilmek amacıyla hastaların ya , grvida, parite, BMI gibi demografik verileri ile menopoz süreleri, HRT kullanımı, do um ekli gibi genital sistem bilgileri kaydedildi. 45 ya üstü ve en az 1 yıldır amenore menopoz olarak de erlendirildi. Çalı maya dahil edilen tüm hastalara operasyon öncesi rutin jinekolojik muayene, transabdominal ve transvajinal ultrasonografi yapıldı. Vajinal prolapsus dereceleri ICS'nin sınıflandırma tanımına uygun olarak evrelendirilip kaydedildi. Hiç prolapsusu olmayan olgular Evre-0, prolabe olan en distal kısım hymen halkasının 1 cm veya daha fazla yukarısında ise Evre-1, prolabe olan en distal kısım hymen halkasına 1 cm'den daha yakın ise (vajenin içinde veya dı ında) Evre-2, prolabe olan en distal kısım hymen halkasının altında ve hymene

1 cm'den daha uzak ise Evre-3, Tam eversiyon hali olup total vajinal uzunluk 2cm'den kısa ise Evre-4 olarak de erlendirildi. Bu sınıflandırmaya göre evre-0 ve evre-1 olgular kontrol grubuna alınırken evre-2 ve üzeri olgular ileri derece prolapsus olarak kabul edildi. Böylece çalı ma grubundaki 6 hasta evre-2'ye, 10 hasta evre-3'e ve 13 hasta evre-4'e girdi. Kontrol grubunda ise 18 olgu evre-0, 17 olgu ise evre-1'de idi.

Çalı ma ve kontrol gruplarında, doku örneklemesini standardize etmek amacıyla hastaların tamamında, yapılan vaginal veya abdominal histerektomi operasyonu sırasında, sol uterosakral ligamanın uterin insersiyon noktasından itibaren yaklaşık 1cm'lik bölümü serbestle tirildi ve iki klemp arasında kalan uterosakral ligaman örne i alındı ve önceden hazırlanmış içinde % 10'luk formaldehit bulunan cam i elere kondu ve aynı gün S.B. Göztepe E itim ve Ara tırma Hastanesi Patoloji Bölümüne teslim edildi.

Örnekler Patoloji Bölümünde 24 saat formaldehit ile tespit edildikten sonra seri alkol takibine tabi tutuldu. Alkol takibinin ardından 1 saat toluol ile saydamla tırıldı ve doku kesiti hazırlamak amacıyla 2 kez 1'er saat sıvı parafin içinde bekletildi. Parafin bloklar içine alınan dokular parafin so uduktan sonra bloklar ayrıldı ve parafin içindeki dokular inceleme kesiti almak için hazır hale getirildi. Parafine gömülen uterosakral ligaman örnekleri mikrotom kullanılarak rutin Hematoksilen-Eozin (HE) boyama için 1'er, immunohistokimyasal boyama için ise 5 mikron kalınlı nda 4'er adet kesit alındı. Alınan uterosakral ligaman kesitleri sırasıyla ı ık mikroskobu takibi ve immunohistokimya uygulaması i lemlerine tabi tutuldu.

ı ık mikroskobu takibi ve immunohistokimya uygulamaları a a ıda ayrıntılı olarak belirtilmi tir.

ı ık M KROSKOBU TAK B , HEMATOKS LEN-EOZ N (H-E) BOYASI VE MMÜNOH STOK MYA (IHC) UYGULAMASI

Örnek olarak alınan uterosakral ligaman dokularına önce ı ık mikroskobu takibi ve ardından hematoksilen-eozin (H-E) boyası ve kolajen tip 1 ve tip 3 ile i aretlemek için immünohistokimya çalı ması yapıldı.

ı ık M KROSKOBU TAK B

1. Uterosakral ligaman örnekleri % 10'luk formaldehid içinde 24 saat fikse edildi.
2. Kesitler artan etanol serilerinden geçirildi.
 - % 70 etanol..... 1 gün

- % 90 etanol..... 1 gün
 - % 96 etanol.....1gün
 - Saf etanol..... 1 gün
 - Toluol.....1 saat (saydamla tırıldı)
3. Dokular kesite hazırlanmak amacıyla 2 defa 1 saat 56 °C sıcaklıktaki etüvde sıvı parafin içinde bekletildi
 4. Dokular daha sonra kare ekinde demir blokların içinde bulunan parafinin içine gömüldü.
 5. Doku bulunan parafin bloklar so uduktan sonra demir bloklardan çıkartıldı.

MMÜNOH STOK MYA (IHC) UYGULAMASI

1. Parafin bloklardan mikrotom kullanılarak alınan 5 mikronluk USL kesitleri 1/10'luk Poli-L-Lizinle muamele edilmiş lamalar üzerine her boyama için ayrı ayrı olmak üzere alındı.
2. Kesitler parafinlerin uzakla tırılması amacı ile ilk olarak 1 gece 56 °C sıcaklıktaki etüvde tutuldu.
3. Parafinlerin uzakla tırılması için ikinci olarak ksilen ve azalan etanol serilerinden geçirildi.
 - Toluol..... 2x30 dakika (Toluol her defasında yenilenir)
 - Saf etanol..... 1x10 dakika
 - % 96 etanol..... 1x10 dakika
 - % 90 etanol..... 1x10 dakika
 - % 70 etanol..... 1x10 dakika
 - Distile su..... 2x5 dakika
4. Kesitler endojen peroksidaz aktivitelerini engellemek amacıyla metanolle hazırlanmış % 1'lik H₂O₂'de karanlıkta 20 dakika bekletildi.
5. Kesitler sonra % 0.1 triton-X-100 içeren fosfat tamponu (PBS)'nda her defasında yenilenerek 2 defa 5 dakika bekletildi.
6. Kesitler antijen geri dönüşümünü (antigen retrieval) sağlamak amacıyla içinde 10 mM'lık sitrat tampon (pH:6) bulunan plastik aleye aktarıldı ve mikrodalga fırında sitrat tamponu her defasında yenilenerek 3 defa 2 dakika bekletildi. Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler oda sıcaklığında 20 dakika so umaya bırakıldı.

7. Kesitler sonra % 0.1 triton-X-100 içeren PBS'de her defasında yenilenerek 3 defa 5 dakika bekletildi.
8. Kesitler immünohistokimya kabına konuldu ve tek tek hidrofobik kalem ile kesitlerin etrafı çizildi. Belirlenen bu alana spesifik olmayan ba lanmayı engellemek amacıyla epitoplari kapatan kitin protein blok solüsyonu 5 dakika süreyle uygulandı.
9. Kesitlere protein blok solüsyonu uzakla tırılmadan ticari olarak kullanıma hazır birincil collagen tip-1 ve collagen tip-3 antikorumları (1:10 dilüsyon) eklendi ve 4 °C'de buzdolabında 12 saat bekletildi.
10. Kesitler sonra PBS'de her defasında yenilenerek 3 defa 5 dakika bekletildi.
11. Kesitlere daha sonra biotinli ikincil antikor 1 saat uygulandı.
12. Kesitler sonra PBS'de her defasında yenilenerek 3 defa 5 dakika bekletildi.
13. Kesitlere sonra streptavidin peroksidaz (HRP)'ı 30 dakika süreyle uygulandı.
14. Kesitler sonra PBS'de her defasında yenilenerek 2 defa 5 dakika bekletildi.
15. Kesitlere hazırlanan DAB kromojen aminoetil korbozol (ACE kit) karanlıkta mikroskop altında uygulandı.
16. En son a amada kesitlere arka alan boyaması için 5 dakika Mayers hematoksilen uygulandı ve kesitler 15 dakika çe me suyunda bekletildi, sonra distile suya alındı.
17. Kesitlerden su uzakla tırıldıktan sonra üzerlerine DAB'a uyumlu mounting medium (Zymed 00-8030) damlatıldı ve üzerleri lamel ile kapatıldı.
18. Kesitler ı ık mikroskobu kullanılarak digital foto raf makinası ile görüntülendi ve daha sonra sayımları yapıldı.

mmünohistokimyasal çalı ma mmunoCruz staining sistem (sc-2050 kit, Santa Cruz, CA) ile yapıldı. Yapılan çalı mada %0.1 triton x 100 fosfat tamponu (PBS), H₂O₂ (Merck 1.08597.1000), Poli-L Lizin Lam (SuperFrost), kapatıcı (Zymed 00-8030), lamel (solab), metanol (Riedel de Haen 24229), sodyum sitrat, toluol (Merck 1.08323.5000), Absolü Etanol (Riedel-de-Haen 32221), I ık mikroskobu (Olympus ME21), Fotograf Makinası (sony cybershot), dokudaki kollajen tip 1'i i aretmek için SC-59772 mouse monoclonal Anti-Collogen IgG ve kollajen tip 3'ü i aretmek için mause monoclonal Anti-Collagen, Type III (ab6310, Abcam, Cambridge, UK) kullanıldı.

De erlendirme yapılırken, histopatolog hastaların klini inden habersizdi ve her örnek için rastgele seçilmi 10 alan image analiz sistemi ile de erlendirildi.

De erlendirme sırasında ekstraselüler matriksin kırmızı boyanması kollajen tip 1 ve kollajen tip 3 varlığı olarak de erlendirildi. Kollajen tip 1 ve kollajen tip 3'ün pozitiflik oranı, her bir dokudaki pozitif alanın yüzde olarak hesaplanmasıyla bulundu. Vasküler alanları de erlendirirken image analiz sistemi kullanılarak, rasgele seçilmiş alanlarda manuel olarak damar alanları i aretlendi ve bu alanların toplam yüzeye oranı de erlendirilerek her iki grupta karşılaştırıldı.

statiksel de erlendirmeler MedCalc v11.1.0 (lisans no: MedCalc Turkey 0309343329432) kullanılarak yapıldı. Gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen p değeri 0.05 ve altında oldu unda, de erler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalı ma grubunu olu turan 29 ve kontrol grubunu olu turan 35 postmenopozal olgunun demografik özellikleri Tablo 5’de verilmiştir. Çalı ma grubuna dahil olan olguların median ya ı 56 (44 ile 72 arası) iken kontrol grubundaki olguların median ya ı 54 (43 ile 70 arası) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 3:Tüm hastaların demografik özellikleri

	Çalı ma Grubu (n=29)	Kontrol Grubu (n=35)	P De eri
Ya (yıl), median	56 (44-72)	54 (43-70)	>0.05
Parite, median	3 (0-11)	3 (0-9)	>0.05
Menopoz Süresi (Yıl), median	4 (1-21)	7 (1-19)	>0.05
BM	27,4±2,2	26,6±2,9	>0.05

*Mann-Whitney U Testi

Çalı ma grubundaki hastaların median paritesi 3 (0-11), kontrol grubunun ise 3 (0-9) olup yine iki grup arasında parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p>0.05$).

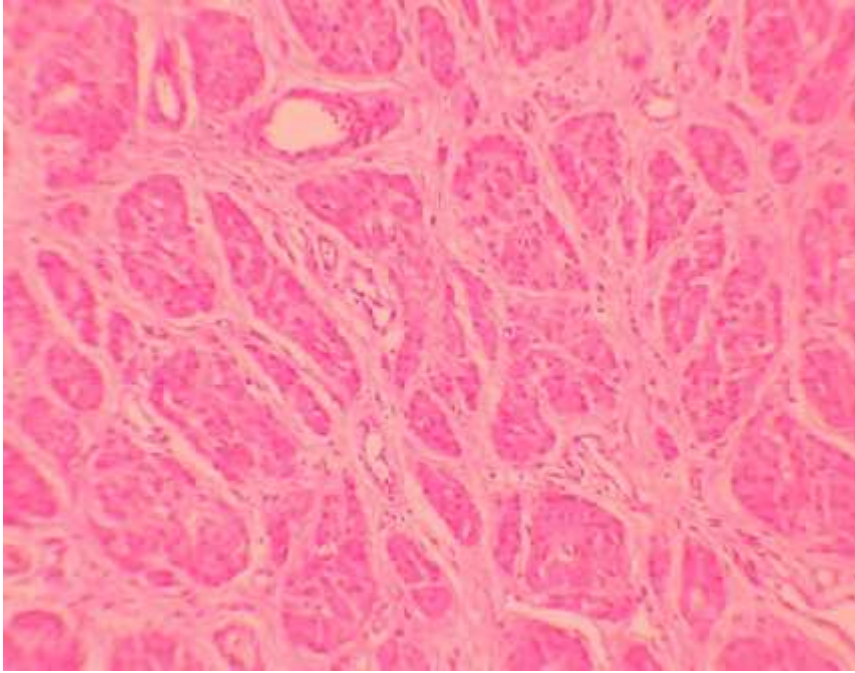
Çalı ma ve kontrol grubundaki hastalar doğum ekli açısından karşılaştırıldı; çalı ma grubundaki doğum yapan tüm hastaların vajinal doğum yaptı, kontrol grubunda ise doğum yapan hastalardan sadece 1 hastanın hiç vajinal doğum yapmadı ve 2 gebeliğinin sezaryen ile sonuçlandırıldı tespit edildi.

Çalı ma grubundaki hastaların ortalama median menopoz süresi 4 yıl (min 1 yıl – max 21) olarak hesaplanırken kontrol grubundaki olguların ise 7 yıl (min 1–max 19 yıl) olarak hesaplanmıştır olup iki grup arasında menopoz süresi açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hem alı ma hemde kontrol grubunda bulunan hastaların hiç biri HRT tedavisi almamı lardı.

Çalı ma grubundaki olguların BMI ortalaması $27,4\pm 2,2$, kontrol grubunda ise $26,6\pm 2,9$ olup aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamı tır ($p>0.05$).



ekil 6: Uterosakral ligamanın Hematoksilen-Eozin(HE) ile boyanmı kesiti(100X büyütme)

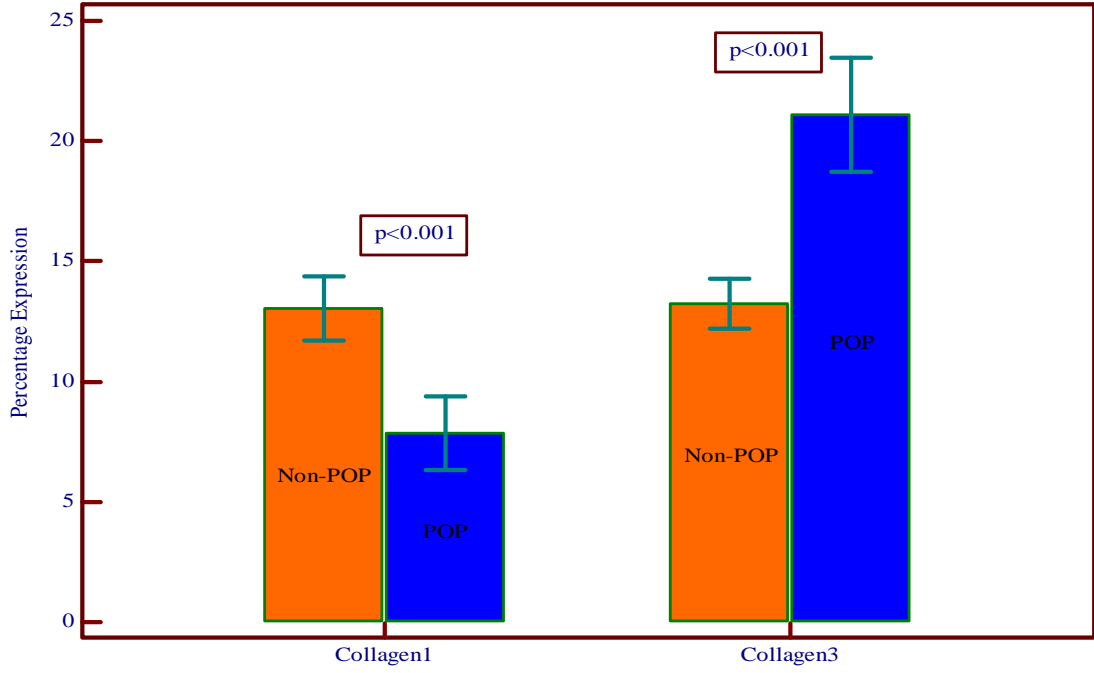
Uterosakral ligamanlar morfolojik olarak incelendi inde; düz kas demetlerini çevreleyen orta derecede dens konnektif dokudan ve çok sayıda kan damarlarından olu tu u izlenmi tir (ekil 6). Rastgele seçilmi kesitlerde kan damarlarının olu turdu u toplam alanlar kar ıla tırıldı nda POP grubu hastalarda (%3.9) kontrol grubuna (%5.6) göre ileri derecede azaldı ı tespit edilmi tir.

Tablo 4: Hastaların mmunohistokimyasal Bulgularının Kar ıla tırılması

	çalı ma Grubu (n=29)	Kontrol Grubu (n=35)	P
Kollajen Tip 1	%7,9	%13,1	$p<0,001^*$
Kollajen Tip 3	% 21,1	%13.2	$p<0,001^*$

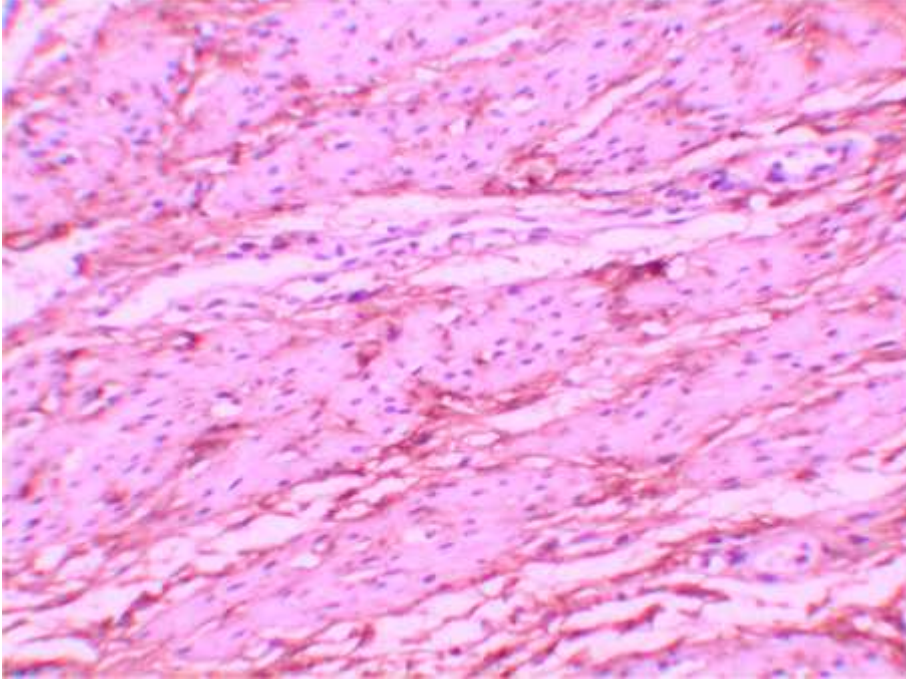
*Mann-Whitney U Testi

immunohistokimyasal boyama sırasında incelenen tüm hastalarda, düz kas demetlerini çevreleyen bağ dokusu lifleri hem kollojen tip 1 (ekil 8) hemde tip 3 (ekil 9) için kırmızı rekli boyanmıştır. Ayrıca, uterosakral ligaman dokusu kollajen tip 1 için orta derecede, kollajen tip 3 için ise kuvvetli immunoreaktivite göstermiştir.

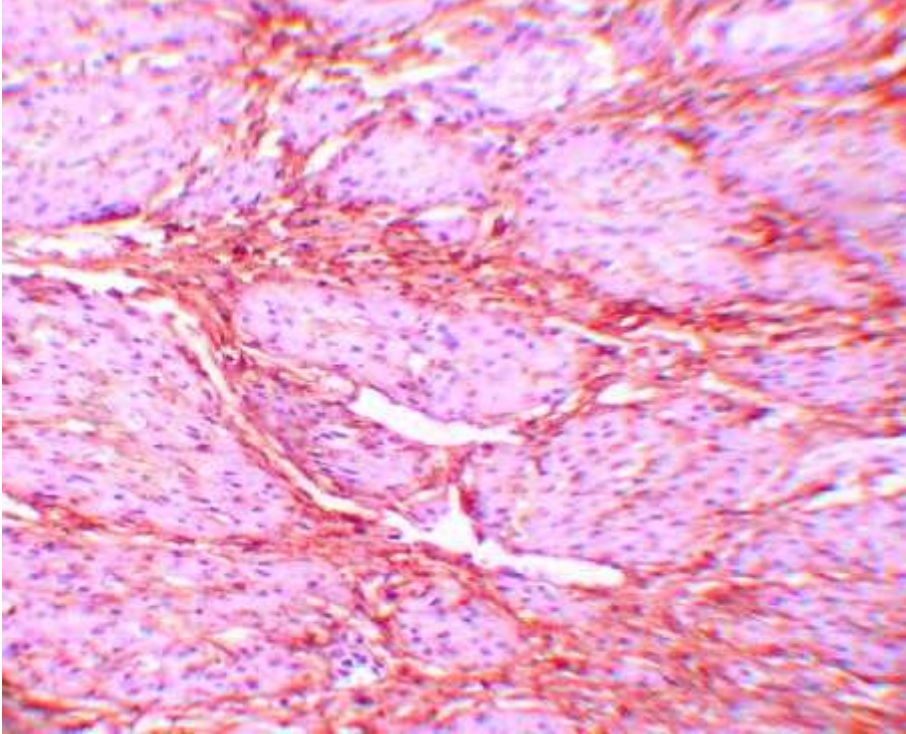


ekil 7: Grupların kollajen tip 1 ve kollojen tip 3 de erlerinin kar ıla tırılması

Kollajen tip 1 için immunohistokimyasal pozitif alanın, çalı ma grubunda ortalama %7,9 ve kontrol grubunda ortalama %13,1 oldu u görülmü tür (ekil 7). ki grup, kollajen tip 1 boyanma yo unlu u açısından kar ıla tırıldı nda, çalı ma grubu hastaların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az kollajen tip 1 içerdi i bulunmu tur ($p<0,001$).



ekil 8: Kollajen tip 1'in POP'lu bir hastadaki zayıf ekspresyonu (200X büyütme)



ekil 9: Kollojen tip 3'ün bir hastadaki kuvvetli ekspresyonu (200X büyütme)

Aksine kollajen tip 3 ile POP arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ,

immunohistokimyasal pozitif alan çalı ma grubunda ortalama % 21,1 iken kontrol grubunda %13.2 olarak saptanmı tır (ekil 7). ki grup arasında kollajen tip 3 immunohistokimya reaktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmu tur ($p<0,001$).

TARTI MA

Pelvik organ prolapsusu (POP) ileri ya kadınlarda oldukça sık görülür ve ya am kalitesini bozmaktadır. POP'un sebebi çok muhtemel multifaktöryeldir ve hastalıkla ili kili bilinen çevresel risk faktörlerine ra men hastalı ın patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır.

Son yıllarda, pelvik taban hastalıkları ile kollajen arasındaki ili kinin ara tırıldı ı birçok çalı ma yapıldı. Bazı ara tırmacılar bu hastalıklarda pelvik destek yapılarındaki kollajen içeri inde bir azalma oldu unu ortaya çıkardı (64,102,144,145,148).

Extracellular matrix komponentleri, konnektif doku hücreleri tarafından sentezlenir. Bu komponentler dokuların biyomekanik ve fonksiyonel görevlerini desteklemekle kalmaz aynı zamanda hücresele fonksiyonların da birço unu düzenlerler (146). Pelvik taban hastalıklarının kollajen sentezindeki intrensek bir anormalli e veya kollajen sentezi ile yıkımı arasındaki dengesizli e neden olabildi i ileri sürülmü tür (96). Bir ligamanın destek fonksiyonu; kollajenin uygun tip, sentez oranı, düzenlenmesi, çapraz ba larının olu umu ve remodülasyonuna ba lıdır (141). Kollajen halkalarının miktarı ve tipi, tendonun direnç yetene inde etkilidir (142). Kollajen tip 1 ve tip 3 farklı fiziksel özelliklere sahiptir ve birbirlerine nispi oranları doku fonksiyonunu etkiler (143). Kollajen tip 1 konnektif dokuya büyük bir mekanik güç sa ladı ı, kollajen tip 3'ün ise doku elastikiyeti ve esneyebiliri inde önemli bir role sahip oldu u bilinmektedir (142). Bu yüzden kollajen tip 1'in kollajen tip 3'e oranı arttıkça ligamentin kuvvetinin arttı ı, oran azaldıkça doku gev ekli inin göstergesi oldu u kabul edilmektedir (147).

Uterosakral ligamanlar morfolojik olarak incelendi inde; düz kas demetlerini çevreleyen orta derecede dens konnektif dokudan ve çok sayıda kan damarlarından olu tu u izlenmi tir. ncelenen tüm hastalarda, düz kas demetlerini çevreleyen ba dokusu lifleri, kollajen tip 1 için orta derecede, kollajen 3 için ise kuvvetli immunoreaktivite göstermi tir.

Bu çalı mada; ya , parite ve menopoz süresinden ba ımsız olarak kollajen tip 1 ve kollajen tip 3 ekspresyonu ile POP mevcudiyeti arasında bir ili ki oldu u açık olarak gösterildi. Kontrol grubu ile kıyaslandı ında, POP'lu hastalarda kollajen tip 1'in azaldı ı, kollajen tip 3'ün ise arttı ı tespit edildi.

Gabriel ve ark. (12) tarafından uterosakral ligamanlarda kollajen miktarını tespit etmek için, 25'i POP, 16'sı kontrol grubu olmak üzere toplam 41 postmenopozal hasta üzerinde yapılan çalı mada; POP'lu hastalarda ortalama kollajen tip 1 oranı %6, kontrol grubunda ise %6.5 ve kollajen tip 3 oranı ise POP grubunda ortalama %22.9, kontrol grubunda %13 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak POP olan ve olmayan hastalar arasında, uterosakral ligamanlardaki kollajen tip 1 ekspresyonu ve düz kas hücre miktarı açısından fark olmadığı ancak kollajen tip 3 ekspresyonunun, ya ve pariteden ziyade POP varlığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Bizim çalı mamızda ise Gabriel'in çalı masında olduğu gibi POP varlığı ile kollajen tip 3 ekspresyon artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ancak kollajen tip 1 ekspresyonunda azalma açısından onunkinden farklı bir sonuç tespit edilmiştir. Bu farklılığın sebebi çalı ılan hasta grupları arasındaki demografik farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalı mamızda gruplar arasındaki demografik farklılıkları minimuma indirmek için hastaları ya , parite, BM ve menopoz süreleri açısından eleştirildi.

Ayman A. ve ark.(14) 2003 yılında 33 uterovajinal prolapsuslu, 25 kontrol grubu olmak üzere toplam 58 hastada, Delancey'in seviye 1 uterus ve vajen kubbesinin asıncı balarından biridir olan kardinal ligamanda ekstrasellüler matrix proteinlerindeki değişiklikleri incelediler; Çalı ma ve kontrol grubunu premenapoz ve postmenapoz olarak ikiye ayırdıkları çalı mada kollajen tip 1 ekspresyonunun premenopozal kadınlarla kıyaslandı ında postmenopozal kadınlarda daha yüksek bulundu unu, prolapsustan ziyade ya ve menopozal durum ile direkt olarak ilişkili olduğu fakat bunun pre ve postmenopozal kadınlar arasındaki farkı açıklayamayacağını bildirdiler. Yine aynı ara tırmacılar kollajen tip 1'in aksine, kollajen tip 3 ekspresyonunun ya ve menopozal durumdan ziyade prolapsus mevcudiyetiyle direkt olarak ilişkili olduğu unu, hem premenopozal hemde postmenopozal prolapsuslu kadınlarda prolapsusu olmayan kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek pozitif alan yüzdesi bulundu unu, kollajen tip 3 ekspresyonunun HRT ile önemli ölçüde bastırılabilmesinden dolayı değişikliklerin ya lanmadan ba ımsız olarak ortaya çıktığını rapor etmişlerdir.

Ayman'ın çalı masındaki (14) prolapsusu olmayan premenapozal kadınlar ile prolapsuslu postmenopozal kadınları kollajen tip 1 de erleri açısından bu çalı mayla

kıyasladığımızda, Ayman'ın çalışmasından tamamen tersi sonuçlar elde edildiğini görüyoruz. Prolapsuslu hastalarda kollajen tip 1 ekspresyonuyla ilgili olarak literatürde çok değişik sonuçlar elde edilmektedir. Mevcut literatürde, kollajen tip 1 ekspresyonunun yaşı, menopozal durum, parite, doğum ekli ve kronik travma gibi pek çok bağımsız değişkeni etkilediği görülmektedir. Bu değişik sonuçları az miktardaki mevcut literatür ile her zaman izah etmek mümkün değildir. Üstelik bizim çalışmamızda hasta gruplarının demografik özellikleri açısından birbirine benzer olması bizim sonuçlarımızın güvenilirliğini arttırdığını düşünebiliriz. Yinede bağımsız değişkenlerin etkisinin minimuma indirildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Kollajen tip 3 ekspresyonu açısından Ayman'ın çalışmasıyla bizim çalışmamız arasında bir farklılık bulunmamakta, yaşı ve menopozal durumdan bağımsız olarak prolapsus ile birlikte kollajen tip 3 ekspresyonu artmaktadır.

Doku stabilitesinin anahtar elementleri arasında, kollajen, fibronektin, elastin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin miktarı, ultrasitrikürel yapısı ve organizasyonu olduğu kadar, bu proteinlerin degradasyonunda rol oynayan matrix metalloproteinaz gibi enzimlerde vardır (26,30).

Kollajen, matrixmetalloproteinaz denen çinko bağımlı bir enzim familyası ile parçalanır. MMP aktivitesi, lokal olarak üretilen metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) tarafından regüle edilir (23).

Kollajen metabolizmasındaki abnormaliteler, pelvik organ prolapsusu ve stres üriner inkontinans gibi pelvik taban hastalıklarıyla birliktelik gösterirler (64,144,148). Azalmış kollajen içeriği, farklı kollajen tiplerinin değişen oranları ve değişen kollajen çapraz bağları, kontrollerle kıyaslanan prolapsuslu kadınların vajinal doku örneklerinde bulunmuştur (64,144). Bu yüzden artmış kollajen yıkımı, mekanik güçte bir azalmaya yol açmıştır ve ilerleyen prolapsusa yatkın hale getirdiği ileri sürülmüştür (144).

Bu çalışmada ayrıca uterusakral ligamanlar morfolojik açıdan incelenmiş ve ligamanın bağı doku, düz kas demetleri ve kandamarlarından oluştuğu tespit edilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları dokudaki damar alanlarının oranı bakımından karşılaştırıldı. POP grubunda damar alanlarının oranının kontrol grubuna göre ileri derecede azaldığı tespit edilmiştir. Bu konuda literatür incelendiğinde Badiou ve ark. (24) 2008 yılında vajinal dokuda yaptıkları çalışmada POP grubunda damar alanlarının kontrol grubuna göre azaldığını fakat iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir.

SONUÇ

1. Uterosakral ligamanların yapısı düz kas, ba dokusu ve kan damarlarından oluşmaktadır ve düz kas demetlerini çevreleyen ba dokusu lifleri, kollajen tip 1 için orta derecede, kollajen 3 için ise kuvvetli immunoreaktivite göstermektedir.
2. Prolapsusu olmayan kadınlar ile kıyaslandığında, prolapsusu olan kadınlarda kollajen tip 1 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır.
3. Kollajen tip 3 ekspresyonunun POP'lu kadınlarda, POP'suz kadınlara göre önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir.
4. Uterosakral ligamanlar morfolojik olarak incelendiğinde POP'lu hastalarda kontrol grubuna göre damar alanlarında ileri derecede azalma olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bump RC, Norton PA Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25:723–746
2. Luber KM, Boero S, Choe JY The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:1496–1503
3. Tegerstedt G. Clinical and epidemiological aspects of pelvic floor dysfunction. PhD Thesis 2004, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.
4. Fornell EU, Wingren G & Kjolhede P. Prevalence of urinary and fecal incontinence and symptoms of genital prolapse in women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(3): 280-286.
5. Samuelsson EC, Arne Victor FT, Tibblin G, Svardsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 89:501–506
6. Brown JS, Waetjen LE, Subak LL, Thom DH, Van Den Eeden S, Vittinghoff E. Pelvic organ prolapse surgery in the United States 1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:712–716
7. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104:579–585
8. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1997; 89:501–506
9. DeLancey JOL Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166:1717–1724

10. Amundsen CL, Flynn BJ, Webster GD. Anatomical correction of vaginal vault prolapse by uterosacral ligament fixation in women who also require a pubovaginal sling. *J Urol*. 2003; 169:1770–1774
11. Makinen J, Soderstrom KO, Kiilholma P, Hirvonen T, Polan M L. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without prolapse. *Arch Gynecol* 1986; 239: 17–20.
12. Gabriel B, Denschlag D, Göbel H, Fittkow C, Wermer M, Gitsch G, et al. Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse. *Int Urogyn J* 2005; 16(6): 475-9.
13. Ozdegirmenci O, Karshoglu Y, Dede S, Karadeniz S, Haberal A, Günhan O. Smooth muscle fraction of the round ligament in women with pelvic organ prolapse: a computer based morphometric analysis. *Int Urogyn J* 2004; 16(1): 39-43.
14. Ayman A.A. Ewies, Al-Azzawi F, Thompson J. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of postmenopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 2189-95.
15. Takano CC, Girao MJBC, Sartori MGF, Castro RA, Arruda RM, Simoes MC, et al. Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J* 2002; 13: 342-5.
16. Kökçü A, Yanık F, Çetinkaya M, Alper T, Kandemir B, Malatyalioglu E. Histopathological evaluation of the connective tissue of the vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266(2): 75-8.
17. Makinen J, Kahari V, Söderström K, Vuorio E, Hirvonen T. Collagen synthesis in the vaginal tissue of patients with and without uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24: 319-25.
18. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF. Changes in metabolism of collagen in

genitourinary prolapse. *Lancet* 1996; 347: 1658-61.

19. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 116–26.

20. Swift S, Woodman P, O’Boyle A, 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: 795–806.

21. Samuelsson EC, Arne Victor FT, Tibblin G, Svardsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 299–305.

22. Hendrix SL, Clark A, Nygard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women’s Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1160–6.

23. Nagase H Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1997;378:151–160

24. Badiou W, Granier G, Bousquet P-J, Monrozies X, Mares P, de Tayrac R. Comparative histological analysis of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse or control subjects. A pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(5):723–729.

25. Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 372–7.

26. Woessner FJ Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.* 1991; 75:2145–2154

27. Clark AL, Gregory T, Smith VJ, Edwards R. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1261–7.
28. Swift SE, Pound T, Dias JK. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 187–92.
29. Weber AM, Richter HE. Pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2005; 106(3): 615-34.
30. Ulmsten U, Falconer C. Connective tissue in female urinary incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999; 11:509–515
31. Visco AG, Yuan L. Differential gene expression in pubococcygeus muscle from patients with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 102–12.
32. Ferner H, Staubesand J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 18th ed. München: Urban & Schwarzenberg, 1982; 2:221.
33. 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; 18:173–7.
34. Yvonne Hsu, Luyun Chen, Delancey JOL. Vaginal Thickness. Cross-Sectional Area and Perimeter in women with and those without prolapse. *Obstetric Gynecol* 2005;105:1012-7.
35. Norton PA: Pelvic floor disorders: role of fascia and ligaments. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 926-38.
36. Gosling JA. The structure of the female lower urinary tract and pelvis floor. *Urol Clin North Am* 1985; 12(2):207–14.

- 37.Ulmsten U. Connective tissue factors in the aetiology of female pelvic disorders. *Ann Med* 1990; 22: 403.
- 38.DeLancey JOL. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. *Clin Obstet Gynecol.*;1993; 36:897–909.
- 39.Delancey JOL, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. *Gastroenterology* 2004;126: 23-32.
- 40.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. *International Urogynecology Journal* 2005;16(6): 480-6.
- 41.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; 82:659–64.
- 42.Carley ME, Turner RJ, Scott DE, Alexander JM. Obstetric history in women with surgically corrected adult urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *J Am Assoc Gynecol Laparasc* 1999; 6:39-44.
- 43.Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN. Pudendal nerve damage during labour: Prospective study before and after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:22-8.
- 44.Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW. The role of partial denervation of the pelvic floor in the etiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A neurophysiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:24–8.
- 45.Moalli PA, Jones Ivy S, Meyn LA, Zyczynski HM. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstet Gynecol.* 2003;101: 869–74.
- 46.Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW, Luber KM. Parity, mode of

delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 1253–60.

47.O’Boyle AL, O’Boyle JD, Ricks RE, Patience TH, Calhoun B, Davis G. The natural history of pelvic organ support in pregnancy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003; 14: 46–9.

48.Cruikshank SH, Kovac SR. Randomized comparison of three surgical methods used at the time of vaginal hysterectomy to prevent posterior enterocele. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 859–65.

49.Gill EJ, Hurt WG. Pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25(4):757-69.

50.Goldstein SR, Neven P, Zhou L, Taylor YL, Ciaccia AV, Plouffe L. Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 91–6.

51.Goldstein SR, Nanavati N. Adverse events that are associated with the selective estrogen receptor modulator levormeloxifene in an aborted phase III osteoporosis treatment study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 521–7.

52.Fidas A, MacDonald HL, Elton RA, McInnes A, Wild SR, Chisholm GD. Prevalence of spina bifida occulta in patients with functional disorders of the lower urinary tract and its relation to urodynamic and neurophysiological measurements. *BMJ* 1989;298(6670):357-9.

53.Woodhouse CRJ, Hinch R: The anatomy and reconstruction of the adult female urethra. *Br J Urol* 1997; 79:618.

54.Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 63–7.

55.Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, Hudson CN. Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J Obstet*

Gynaecol. 1994; 101: 147–52.

56.Arya LA, Novi JM, Shaunik A, Morgan MA, Bradley CS. Pelvic organ prolapse, constipation, and dietary fiber intake in women: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:1687–91.

57.Weber AM, Walters MD, Ballard LA, Booher DL, Piedmonte MR. Posterior vaginal prolapse and bowel function. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 1446–9.

58.Jelovsek JE, Barber MD, Paraiso MF, Walters MD. Functional bowel and anorectal disorders in patients with pelvic organ prolapse and incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 2105–11.

59.Jorgensen S, Hein HO, Gyntelberg F. Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. *Occup Med (Lond).* 1994; 44: 47–9.

60.Drutz H P, Alarab M. Pelvic organ prolapse: demographics and future growth prospects. *Int Urogynecol J.* 2006; 17:6-9.

61.Smith ARB. Role of connective tissue and muscle in pelvic floor dysfunction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994; 6: 317–9.

62.Burrows LJ, Meyn LA, Walters MD, et al. Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1): 982-8.

63.Ghetti C, Gregory W T, Edwards S R, Otto L N, Clark A L. Pelvic organ descent and symptoms of pelvic floor disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;193:53-7.

64.Fitzgerald MP, Mollenbauer J, Hale DS, Benson JT, Brubaker L. Urethral collagen morphologic characteristics among women with genuine stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1565_74.

65. Dietz HP, Bennett MJ. The effect of childbirth on pelvic organ mobility. *Obstet Gynecol.* 2003;102(2): 223-8.
66. Kearney R, Sawhney R, DeLancey JOL. Levator ani muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 168–73.
67. Singh K, Jakab M, Reid WM, Berger LA, Hoyte L. Three-dimensional magnetic resonance imaging assessment of levator ani morphologic features in different grades of prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 910–5.
68. DeLancey JO. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1488–95.
69. Romero AA. Neuropathic injury to the levator ani occurs in 1 in 4 primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1851–6.
70. Lubowski DZ, Swash M, Nicholls RJ, Henry MM. Increase in pudendal nerve terminal motor latency with defaecation straining. *Br J Surg* 1988; 75: 1095–7.
71. Snooks SJ, Barnes PR, Swash M, Henry MM. Damage to the innervation of the pelvic floor musculature in chronic constipation. *Gastroenterology* 1985; 89: 977–81.
72. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaff er JI, Word RA. Morphometric properties of the posterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1501–08.
73. Sze EH, Kohli N, Miklos JR, Roat T, Karram MM. Computed tomography comparison of bony pelvis dimensions between women with and without genital prolapse. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 229–32.
74. Handa VL, Pannu HK, Siddique S, Gutman R, VanRooyen J, Cundiff G. Architectural differences in the bony pelvis of women with and without pelvic floor

disorders. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1283–90.

75.Hardingham TE, Fosang AJ. Proteoglycans: many forms and many functions. *FASEB J* 1992; 6(3): 861-70.

76.Schürch W, Seemayer TA, Gabbiani G. Myofibroblast Histology for Pathologists. *Am J Pathol* 1990; 136(4):771-86.

77.Scott JE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions. *Biochem J* 1988; 252(2):313-23.

78.Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev* 2001;122(7):735-55.

79.Van der Rest M, Garrone R. Collagen family of proteins. *FASEB J* 1991; 5(13):2814-23.

80.Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, Klingensmith WL, Shand SH, Meyn LA, et al. Watkins SC. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):620-7.

81.Forgacs G, Newman SA, Hinner B. Assembly of collagen matrices as a phase transition revealed by structural and rheologic studies. *Biophys J* 2003; 84:1272–80.

82.Birk DE. Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. *Micron*. 2001; 32:223–37.

83.Wenstrup RJ, Florer JB, Brunskill EW, Chervoneva I, Birk DE. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem* 2004; 279:531–7.

84.Niyibizi C, Kavalkovich K, Yamaji T, Woo SL. Type V collagen is increased during rabbit medial collateral ligament healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000; 8:281–5.

85. Frank CB, Bray RC. Soft tissue healing. In: Fu FH, Harner CD, Vince KG (Eds). *Knee surgery*. ed Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p. 189–230.
86. Rinne KM, Kirkinen PP. What predisposes young women to genital prolapse? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84:23-5.
87. Sheng-Yen Lin, Yi-Torng Tee, Soo-Cheen Ng, han Chang, PinPin Lin, Gi-Den Chen. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecolog J* 2007;18:43-8.
88. Barbiero E.C, Sartori M.G.F., Girao M.J.B.C., Baracat E.C. An analysis of type I collagen in the parametrium of women with and without uterine prolapse, according to hormonal status. *Int Urogynecol J* 2003;14:331-4.
89. Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, Gordy SC, Meyn LA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 953–63.
90. Chen B, Wen Y, Polan ML. Elastolytic activity in women with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn* 2004;23(2):119-26.
91. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366:1965–76.
92. Gupta PA, Putnam EA, Carmical SG, Kaitila I, Steinmann B, Child A, et al. Ten novel FBN2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype. *Hum Mutat* 2002; 19:39–48.
93. Milewicz DM, Urban Z, Boyd C. Genetic disorders of the elastic fiber system. *Matrix Biol* 2000; 19:471–80.
94. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue. Part II: decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 165–85.
95. Liu X, Zhao Yun. Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorder. *Am J Pathol* 2006; 168:519–28.

96. Yamamoto M, Yamamoto K, Akazawa S, Tajima S, Wakimoto H, Aoyagi M. Decrease in elastin gene expression and protein synthesis in fibroblasts derived from cardinal ligaments of patients with prolapsus uteri. *Cell Biol Int* 1997; 21:605–11.
97. Woessner JF. The family of matrix metalloproteinases. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732:11–21.
98. Hojilla CV, Mohammed FF, Khokha R. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. *Br J Cancer* 2003; 89:1817–21.
99. Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16:558–64.
100. Knauper V, Cowell S, Smith B, López-Otin C, O’Shea M, Morris H, et al. The role of the C-terminal domain of human collagenase-3 (MMP-13) in the activation of procollagenase-3, substrate specificity, and tissue inhibitor of metalloproteinase interaction. *J Biol Chem* 1997; 272:7608–16.
101. Chen B, Wen Y, Wang HB, Polan ML. Differences in estrogen modulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-1 expression in cultured fibroblasts from continent and incontinent women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:59–65.
102. Phillips CH, Anthony F, Benyon C, Monga AK. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse. *BJOG* 2006; 113:39–46.
103. Gabriel B, Watermann D, Hancke K, Gitsch G, Werner M, Tempfer C, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase 2 in uterosacral ligaments is associated with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 17(5):1–5.
104. Dietz HP, Haylen BT, Vancaillie TG. Female pelvic organ prolapse and voiding

- function. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002; 13:284–8.
105. Maher C, Baessler K: Surgical management of anterior vaginal wall prolapse: an evidence-based literature review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17:195-201.
106. Aronson MP, Bates SM, Jacoby AF, Chelmow D, Sant GR. Periurethral and paravaginal anatomy: an endovaginal magnetic resonance imaging study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(6):1702-8; discussion 1708-10.
107. M. Crystie T, W. Allen A. Pelvic relaxation involving the middle compartment. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1993, 5:452-7.
108. Carey MP, Slack MC. Vaginal vault prolapse. *Br J Hosp Med* 1994;51(8):417-20.
109. Dony JM. Treatment of vaginal vault prolapse. *Neth J Surg* 1989; 41(6):152-5.
110. DeLancey JOK. Structural anatomy of the posterior pelvic compartment as it relates to rectocele. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(4):815-23.
111. Altman D, Zetterstrom J, Schultz I, Nordenstam J, Hjern F, Lopez A, et al. Pelvic Organ Prolapse and Urinary Incontinence in Women With Surgically Managed Rectal Prolapse: A Population-Based Case-Control Study. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons* 2005; 49:28-35.
112. Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, Nihira MA, Leffler K, Bent AE. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1332–7.
113. Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Robinson D, Salvatore S. P-QOL: a validated questionnaire to assess the symptoms and quality of life of women with urogenital prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16(3):176-81.
114. Mouritsen L, Larsen JP Symptoms, bother and POPQ in women referred with

pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14(2):122-7.

115.Tegerstedt G, Miedel A, Maehle-Schmidt M, Nyren O, Hammarström M. A short-form questionnaire identified genital organ prolapse. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(1):41-6.

116.Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, Chung KA, Kim SK, Park KH. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002;13(4):256-60.

117.Romanzi LJ, Chaikin DC, Blaivas JG. The effect of genital prolapse on voiding. *J Urol* 1999;161(2):581-6.

118.Handa VL, Harris TA, Ostergard DR. Protecting the pelvic floor: obstetric management to prevent incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 1996; 88:470-8.

119.Barber M, Walters MB, Bump R. Association of the magnitude of pelvic organ prolapse and presence and severity of symptoms. *J Pelvic Med Surg* 2003; 9: 208.

120.Romanzi LJ. Management of the urethral outlet in patients with severe prolapse. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 339-44.

121.Nguyen JK, Bhatia NN. Resolution of motor urge incontinence after surgical repair of pelvic organ prolapse. *J Urol* 2001;166(6):2263-6.

122.Cogan SL, Weber AM, Hammel JP. Is urethral mobility really being assessed by the pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) system? *Obstet Gynecol* 2002; 99(3):473-6.

123.Kenton K, Shott S, Brubaker L. Vaginal topography does not correlate well with visceral position in women with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;8(6):336-9.

124.Colombo M, Maggioni A, Zanetta G, Vignali M, Milani R. Prevention of

postoperative urinary stress incontinence after surgery for genitourinary prolapse. *Obstet Gynecol* 1996; 87(2):266-71.

125. Weber AM, Walters MD. Cost-effectiveness of urodynamic testing before surgery for women with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1338-46; discussion 1346-7.

126. Kenton K, Shott S, Brubaker L. The anatomic and functional variability of rectoceles in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10(2):96-9.

127. Meschia M, Buonaguidi A, Pifarotti P, Somigliana E, Spennacchio M, Amicarelli F. Prevalence of anal incontinence in women with symptoms of urinary incontinence and genital prolapse. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):719-23.

128. Tunuguntla HS, Gousse AE. Female sexual dysfunction following vaginal surgery: myth or reality? *Curr Urol Rep* 2004; 5(5):403-11.

129. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1610-5.

130. Rogers GR, Villarreal A, Kammerer-Doak D, Qualls C. Sexual function in women with and without urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12(6):361-5.

131. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, Siddique SA, Kjerulff KH. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):751-6.

132. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, Coates K, Qualls C. A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):552-8.

133. Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D, Khalsa S, Qualls C. A short form of

the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14(3):164-8.

134.Ozel B, White T, Urwitz-Lane R, Minaglia S. The impact of pelvic organ prolapse on sexual function in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(1):14-7.

135.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):1467-70.

136.Kobak WH, Rosenberger K, Walters MD. Interobserver variation in the assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996;7(3):121-4.

137.Steele A, Mallipeddi P, Welgoss J, Soled S, Kohli N, Karram M. Teaching the pelvic organ prolapse quantitation system. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1458-63; discussion 1463-4.

138.Visco AG, Wei JT, McClure LA, Handa VL, Nygaard IE; Pelvic Floor Disorders Network. Effects of examination technique modifications on pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14(2):136-40.

139.Auwad W, Freeman RM, Swift S. Is the pelvic organ prolapse quantification system (POPQ) being used? A survey of members of the International Continence Society (ICS) and the American Urogynecologic Society (AUGS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;15(5):324-7.

140.Muir TW, Stepp KJ. Adoption of the pelvic organ prolapse quantification system in peer-reviewed literature. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1632-5.

141.Coper, R. and Misol, S. Tendon and ligament insertions. *J. Bone Joint Surg.* 1970; 52, 1-20.

- 142.Liu, S., Yang R., Al-Shaikh, R. and Lane, J. Collogen in tendons, Ligaments and bone healing. *Clin. Orthopaed.* 1995; 318, 265-278.
- 143.Savvas, M., Bishop, J., Laurent, G., Watson, N. And Studd, J. Type 3 collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestrodiol and testosterone implants. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 100, 154-156.
- 144.Soderberg MW, Falconer C, Bystrom B, Malmström A, Ekman G. Young women with genital prolapse have a low collagen concentration. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83:1193–8.
- 145.Liapis A, Bakas P, Pafiti A, Frangos-Plemenos M, Arnoyannaki N, Creatsas G. Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and pelvic floor prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 97:76–9.
- 146.Culav E., Clark, C.,and Merrilees, M. Connective tissues: Matrix composition and its relevance to physical therapy. *Phys. Ther.*1999;79,308-319
- 147.Laros, G., Tipton, G. and Cooper, R. Influence of physical activity on ligament insertions in dogs. *J. Bone Joint Surg.* 1971; 53A, 275-286.
- 148.Norton P, Boyd C, Deak S. Abnormal collagen ratios in women with genitourinary prolapse. *Neurourol Urodynam.*1992;/11:/2_4.

B LG LEND R LM HASTA OLUR FORMU**Sayın katılımcımız;**

stanbul Göztepe E itim ve Ara tırma Hastanesi'nde yürütülmesi planlanan bu çalı mada yer almanız iste inize ba lıdır.

Çalı mayı reddetme, çalı manın herhangi bir yerinde ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu durum herhangi bir cezai i leme veya tedaviniz için herhangi bir olumsuzlu a yol açmayacaktır.

Çalı ma sırasında doktorunuzun uyguladı ı tedavi dı ında ba ka herhangi bir tedavi yapılmayacaktır.

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

Çalı mayı kabul eden hastalarımızın kimlik bilgilerinin, tıbbi ve cerrahi özgeçmi leri, adet düzenleri, ultrason, varsa doppler ultrason bulguları, tümör belirteçleri ve endometrial biopsi sonuçlarının ö renilmesi gerekmektedir. Elde edilen tüm sonuçlar hakkında size bilgi verilecektir. Bu çalı mada elde edilen sonuçlar kimli iniz bildirilmeden sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. Bu onam formunun bir örne i size verilecektir.

Çalı mamız hastanemiz etik kurulundan izin alınarak gerçekleştirilmektedir. Çalı ma Doç. Dr. Ne e YÜCEL gözetiminde As. Dr. Akın USTA tarafından yürütülecektir.

Sorularınız için Dr. Akın USTA'nın cep telefonu : 05057956560. 24 saat ula abilirsiniz.

Katılımınız için te ekkür ederiz

Tarih:

Katılımcının adı:

Katılımcının imzası:

Tanık Adı:

Tanık imzası: