

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

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN

**PELVİK ORGAN PROLAPSUSU OLAN  
KADINLARDA VAJİNAL EPİTELİN İNNERVASYON  
DERECESİ VE SUBEPİTELYAL KONNEKTİF  
DOKUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Hasan Ali İNAL**

EDİRNE – 2008

## **TEŐEKKÖR**

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan tez yöneticim Doç. Dr. Petek Balkanlı Kaplan'a, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa Küçük'e, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Füsün Varol'a, Prof. Dr. M. Ali Yüce'ye, Doç. Dr. N. Cenk Sayın'a, Doç. Dr. Tülay K. Okman'a, Yrd. Doç. Dr. Gülseri Gerçel'e ve Patoloji ABD'dan Yrd. Doç. Dr. Ufuk Usta'ya ve Dr. Ebru Taştekin'e, istatistiklerimi değerlendiren Yrd. Doç. Dr. Burcu Tokuç'a, Dr. Aysun Aybatlı ve diğer asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize ve servis hemşirelerimize teşekkürlerimi bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>PELVİK TABAN ANATOMİSİ</b> .....	4
<b>PELVİK DESTEK DEFEKTLERİNE NEDEN OLAN FAKTÖRLER</b> .....	10
<b>PELVİK TABAN BOZUKLUKLARININ HİSTOPATOLOJİSİ</b> .....	14
<b>PELVİK DESTEK DEFEKTLERİ</b> .....	20
<b>PELVİK ORGAN PROLAPSUNUNUN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ</b> .....	22
<b>PELVİK ORGAN PROLAPSUNUNUN SINIFLANDIRMASI</b> .....	25
<b>FİZİK MUAYENE</b> .....	28
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	30
<b>BULGULAR</b> .....	36
<b>TARTIŞMA</b> .....	57
<b>SONUÇLAR</b> .....	68
<b>ÖZET</b> .....	70
<b>SUMMARY</b> .....	72
<b>KAYNAKLAR</b> .....	74
<b>EKLER</b>	

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

<b>BMI</b>	: Body Mass Indeks
<b>HE</b>	: Hematoksilen Eosin
<b>HRT</b>	: Hormon Replasman Tedavisi
<b>ICS</b>	: International Continence Society
<b>MMP</b>	: Matriks Metallo Proteinase
<b>PGP</b>	: Protein Gene Product
<b>POP</b>	: Pelvik Organ Prolapsus
<b>POP-Q</b>	: Pelvik Organ Prolapsus-Quantification
<b>SMA</b>	: Smooth Muscle Actin
<b>SUI</b>	: Stres Urinary Incontinence
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Pelvik organ prolapsusu (POP) yaşlı kadınlarda daha sık rastlanılan ve hayat kalitesini önemli ölçüde azaltan bir problemdir (1). Pelvik organ prolapsusunun (sarkma) etyolojisinin multifaktöriyel olduğu bilinmektedir. Pelvik organların desteği; üretra, rektum ve vajinal duvarın konnektif dokuları ile pelvik tabanın levator ani kasının birlikteliği ve kompleks etkileşimleri ile sağlanmaktadır. Pelvik destek dokusu; intrinsik yapısal defektler, levator ani kasının zayıflığı, doğum, kronik öksürük, nörolojik hasar gibi nedenlerle zayıflayabilir ve bu da pelvik organ prolapsusuna yol açabilir. Ek olarak pelvik tabandaki nöropatiler ve fasyal yırtıklar da pelvik organ prolapsusu ile sonuçlanabilmektedir (2,3). Üretral hipermobile ve pelvik organ prolapsusunun birlikteliklerinde altta yatan nedenin bağ dokusunun kendi anormalliklerinden kaynaklandığının üzerinde durulmaktadır. Fiziopatolojisi henüz net olarak açıklanamayan pelvik organ prolapsusunun oluşum mekanizması histokimyasal ve histomorfolojik yöntemlerle daha detaylı olarak incelenmelidir.

Genitoüriner desteği sağlayan en önemli yapılardan biri olan konnektif doku, büyük oranda kollajen, elastik fibriller ile viskoelastik matriksi oluşturan proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşmaktadır (4). Konnektif doku ve konnektif doku tamirindeki anomalilerin kadınlarda prolapsusa neden olabildiği gösterilmiştir (5). Pelvik tabandaki konnektif dokunun en önemli komponenti kollajendir. Tip I ve III kollajen özellikle dokuların gerginliğinden sorumlu iken diğer kollajen tipleri ( V, VI) matriks ile diğer doku elemanları arasında ilişkiyi sağlamaktadır. Prolapsusu olan kadınlarda kollajen içeriği üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır (6-12). Çalışmalarda analiz edilen dokular ve kullanılan metodlar farklı farklıdır.

Vajen duvarında diğer bir doku elemanı olan düz kas lifleri de levator ani kompleksine tutunarak destek sağlamaktadır (13). Prolapsusu olan kadınların vajen ön duvarı biyopsilerinde düz kas proteinlerinin ekspresyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir (14,15).

Bu konudaki en genel kanı, pelvik taban zayıflığına yolaçan en önemli faktörün sinir hasarı olabileceği öngörüsüdür. Sinir liflerinin immunohistokimyasal bir göstergesi olan Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) pozitifliği, vajinal mukoza sinir uçları ve aksonlarda tanımlanmıştır (16). Stress inkontinansı mevcut hastalarda, vajen ön duvarında innervasyon kaybı olduğu gösterilmiştir. Genital prolapsusu olan hastalarda vajinal duvar sinir lifi profili azalmış olarak bulunmuştur (17).

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Aralık 2005 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında başvuran pelvik organ prolapsusu saptanan olgular ile prolapsusu olmayan (kontrol grubu oluşturacak) kadınlarda vajen ön duvarından alınan örneklerde innervasyon derecesi, histomorfometrik değişimler araştırılmış ve prolapsus oluşum mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Ürogenital organ prolapsusu olarak da tanımlanan POP, vajen, uterus ve/veya her ikisinin protrüzyonu ile sonuçlanan pelvik organların aşağıya doğru sarkmasıdır (18). Bu durum kadınlara özel olup vajen ön duvarı, arka duvarı, uterus, vajen apeksi ile bunların kombinasyonunu etkilemektedir (19). Bu durum genellikle mesanenin de sarkmasını içerdiği için, mesane de protrüze olmaktadır ve sistosel olarak adlandırılmaktadır. Apikal prolapsus, uterusu veya uterusu olmayan (histerektomize) kadınlarda vajinal kubbeyi ilgilendirip eş zamanlı olarak incebarsakları (enterosel), mesaneyi (sistosel), kolonu (sigmoidosel) etkileyebilmektedir. Vajen arka duvar prolapsusu rektumu ilgilendirip (rektosel) incebarsak ve kalınbarsakları da içerebilir.

POP'a ait insidans ve prevalansla ilgili epidemiyolojik çalışmalara çok az rastlanılmaktadır ve de pelvik organ prolapsusu ile ilgili toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalar fazla değildir (18,20). Normal rutin jinekolojik muayene esnasında vajinal ya da uterin destek kaybı kadınların % 43-76'da görülebilmekteyken, himenden aşağı sarkma hastaların % 3-6'da görülebilmektedir (21,22).

Kadın Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan çalışmada yaşları 50-79 arasında olan kadınların % 41'inde prolapsus izlenmiştir. Bu hastaların da % 34'ünde sistosel, % 19'ında rektosel, % 14'ünde uterin prolapsus görülmüştür (23).

Yaşları 18-83 arasında olan 1006 kadını içeren multimerkezli yapılan çalışmada rutin jinekolojik muayene esnasında hastaların % 24'ünde normal genital bulgular, % 38'inde Evre-1, % 35'inde Evre-2, % 2'sinde Evre-3 prolapsus tanımlanmıştır (24).

POP insidansı cerrahi tedavi uygulanan hastalarla ilgili çalışmalar ile sınırlıdır. Prolapsus nedeniyle cerrahi uygulanma insidansı % 0,15-0,49 arasında bildirilmektedir (25,26). Bir kadının 80 yaşına kadar prolapsus nedeniyle cerrahi operasyon geçirme riski yaşam boyu % 11 olarak söylenmektedir (26). Cerrahi tedavi en fazla 60-69 yaş arasında uygulanmıştır (% 0,42). Yaklaşık olarak cerrahi tedavi uygulanan hastaların % 13'de 5 yıl içinde yeniden operasyon ihtiyacının doğduğu gösterilmiştir (26,27). Prolapsusla birlikte aşırı aktif mesane, işeme bozuklukları gibi üriner sisteme ait bozukluklar, fekal inkontinans gibi gastrointestinal sisteme ait bozukluklar da görülebilmektedir.

POP'un fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel etkenlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir sorun olduğu tahmin edilmektedir. Prolapsusu etkili bir şekilde değerlendirebilmek için, bu soruna yol açan fizyopatolojik mekanizmaların bilinmesi gerekmektedir. Prolapsusu olan kadınlarda pelvik diaframda hasar olduğu gösterilmiştir (18). M. levator ani'deki zayıflık ve ürogenital hiatusdaki genişleme de pelvik fasyal destek üzerine gerim etkisi oluşturmakta ve bu etki pelvik fasyal destek üzerinde zayıflıklara ve ayrılmalara neden olmaktadır (13,28). Patogenezindeki faktörlerin tam olarak anlaşılması ile etkin tedavinin sağlanmasının mümkün olabileceğine inanılmaktadır (29,30). Bu mekanizmaları anlayabilmek ve uygun tedaviyi sağlayabilmek için de pelvik taban ve destekleyici yapıların çok iyi bir şekilde irdelenmesi gerekmektedir.

## **PELVİK TABAN ANATOMİSİ**

### **Kemik Çatı**

Pelvik organ prolapsusunun önlenmesi ve kontinansın sağlanması pelvik tabandaki destekleyici mekanizmalara bağlıdır. Kemik pelvis iki kalça kemiğinden oluşmaktadır. Bu kemikler arkada sakrumla, önde de simfisis pubika ile birleşmiştir. Pelvis iki bölümden oluşmaktadır. Bunlar; büyük (major) ve küçük (minor) pelvisdir. Büyük pelvisi abdominal iç organlar doldurmakta, küçük pelvis ise büyük pelvisin aşağı doğru devam eden daha dar kısmını oluşturmaktadır. Pelvik çıkım pelvik tabanı oluşturan yapılar ile kapatılmıştır. Kadın pelvisi erkek pelvisine göre daha geniş ve sirküler şekilde olup, kadınlardaki bu durum pelvik taban zayıflıklarına olan yatkınlığı artırmaktadır.



## Pelvik Tabanın Kas Desteği

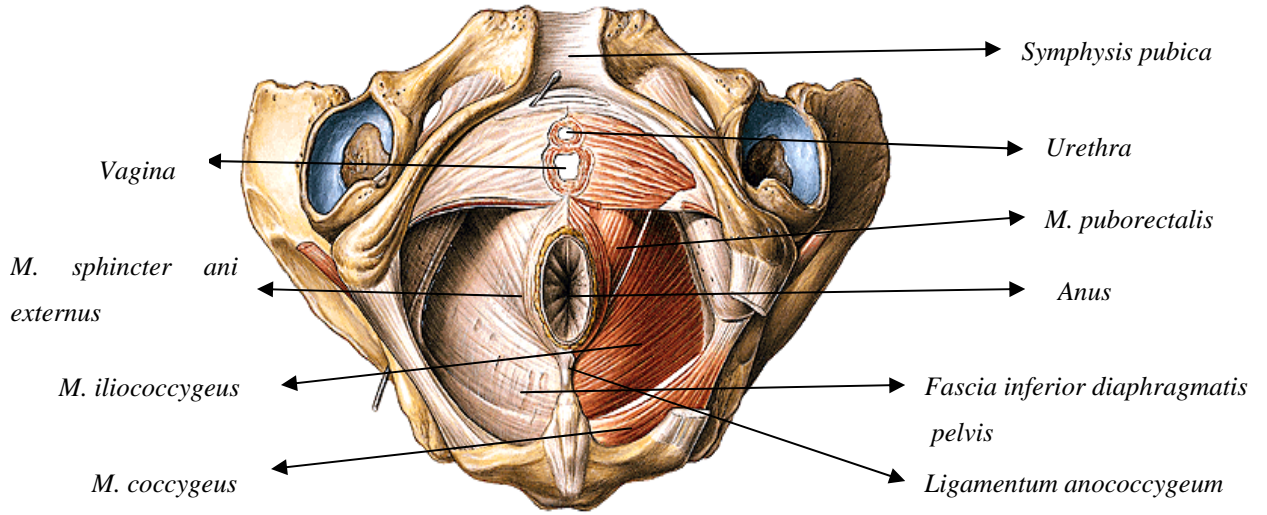
**Pelvik diafram:** Minor pelvisin iç yüzeyine tutunan m. levator ani ve m. coccygeus pelvik muskuler tabanı, karşı taraftaki aynı isimli kaslar ile birleşerek de pelvik diaframı oluşturmaktadır. M. levator ani lateralden mediale doğru m. iliococcygeus, m. puborektalis ve m. pubococcygeus isimli üç kasta oluşmuştur. M. pubococcygeus, levator ani kasının büyük medial kısmı olup horizontal şekilde seyrederek ürogenital hiatusun sınırlarını oluşturmakta ve bu hiatustan üretra ve vajina geçmektedir. Bu kasın bazı medial lifleri buradaki organlara tutunduğu için m. pubourethralis, pubovaginalis, puboperinealis, puboanalis ya da topluca pubovisseral kas olarak da isimlendirilmektedir (31).

M. puborektalis bu bölgede rektumun arkasından horizontal seyrederek dolanmaktadır.

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

Pelvik diafram ayakta dururken yatay konumda olup vajen üst 2/3'ü ve rektumu desteklemektedir. Buradaki herhangi bir zayıflama ya da gevşeklik ürogenital hiatusun açılmasına ve pelvik organların prolapsusuna neden olabilmektedir.

Spina ischiadicadan sakrumun alt bölgelerine ve koksikse doğru uzanan m. coccygeus pelvik diaframın posterior bölümünü oluşturup sakrospinoz ligamentin ön yüzeyine tutunmaktadır.



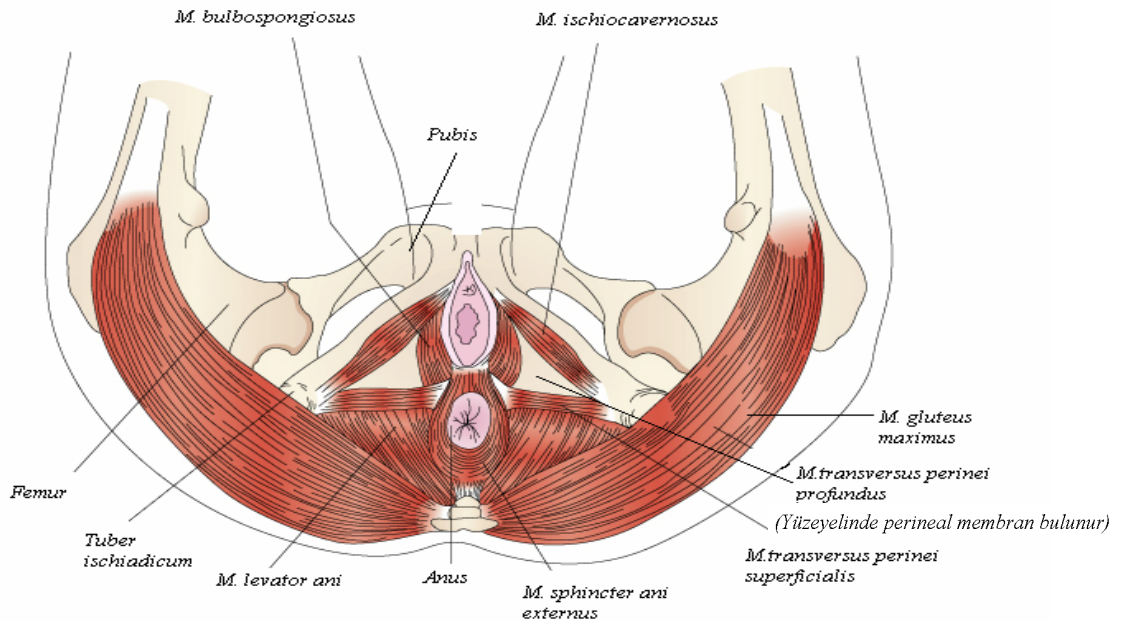
**Şekil 1. Pelvik taban desteği olarak pelvik diafram (32)**

M. levator ani'nin innervasyonu pudental sinir (S2-4) tarafından olmaktadır. Çizgili kas yapısı dikkate alındığında, levator ani kasının büyük bir kısmı sürekli tonus sağlayan

yavaş liflerden, periüretal ve perineal alanlarda ise hızlı liflerden oluşmaktadır. Bu da levator ani kasının pelvik diaframı daha çok ayakta iken desteklediğini göstermektedir (14,33). Puborektalis kasının istemli kasılması tonusu artırıp karın içi basıncın dengelenmesine yardımcı olmaktadır.

**Ürogenital diafram:** Pelvik diaframın altında anterior pelvik çıkımda bir başka musculofasyal yapı olan ürogenital diafram bulunmaktadır. Daha yüzeide bulunan m. ischiocavernosus ve m. bulbospongiosus ile m. transversus perinei superficialis lifleri ürogenital diaframın oluşumuna katkı sağlamakta ve bu yapı inferior pubik ramuslar ile perineal cisim arasındaki boşluğu doldurmaktadır. Aynı zamanda ürogenital hiatusu kapatarak ve de distal vajinayı destekleyerek sfinkter benzeri bir etki oluşturmaktadır (Şekil 2).

**Perineal cisim:** Anüs ile vestibulum vaginae arasında, orta hatta bulunan piramidal fibromuskuler bir yapıdır. Bu yapının sefalik apeks kısmını rektovajinal septum oluşturmaktadır. Perineal cisme rektum, pubokoksigeal ve iliokoksigeal kaslar, perineal kaslar ve anal sfinkter tutunmaktadır. Ayrıca perineal cisim yapısında düz kas, elastik lifler ve sinir uçları bulunmaktadır. Hemen üzerinde uterus ve vajenin yer alması nedeniyle bu yapı pelvik tabanın önemli bir kısmını oluşturup doğum esnasında gerilirken doğum sonrası eski halini almaktadır. Perineal cisim zayıflıklarında rektosel ve enterosel gibi vajen arka duvar prolapsusları oluşabilmektedir (34-36).



Şekil 2. Ürogenital diafram (35)

## Endopelvik Fasya

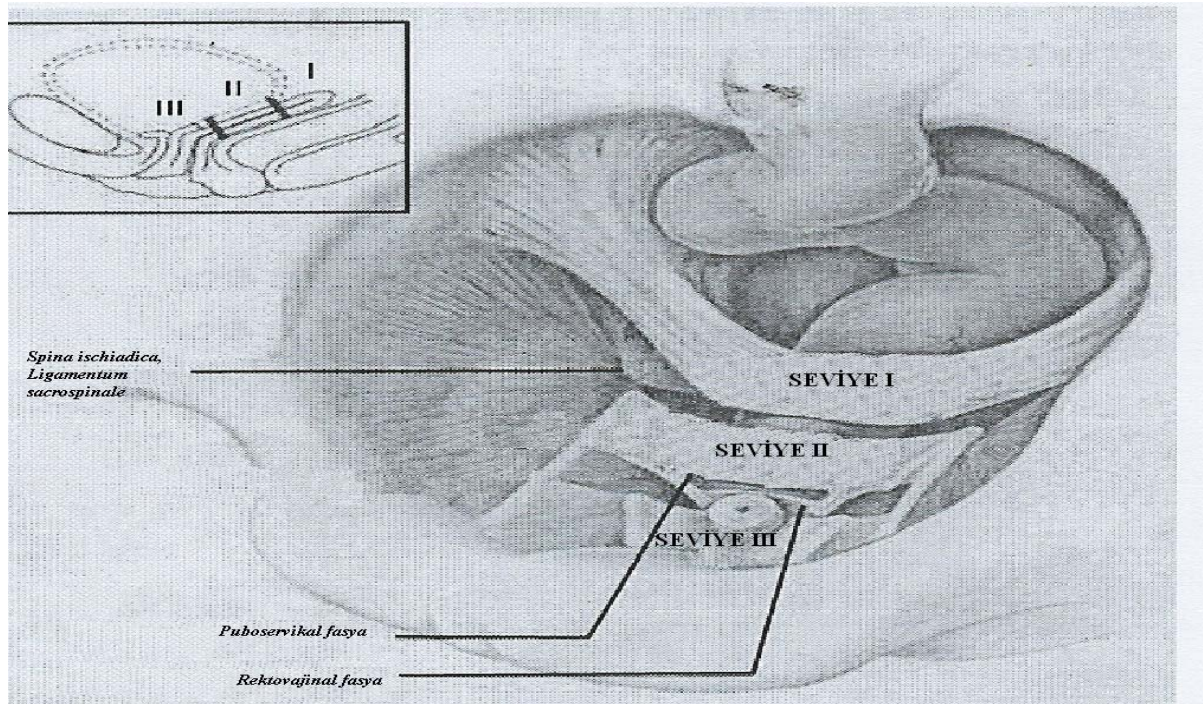
Mesane, üretra, vagina ve uterus pelvik duvara endopelvik fasya ile adlandırılan bir bağ dokusu ile asılmıştır. Bu oluşum peritonun altında uzanıp bazı alanlarda kalınlaşıp incelererek bütün yapı olarak izlenmektedir. Endopelvik fasya kapsül gibi bazı organları saran ve hacim değişikliklerine izin veren fasyadır. Ön vajen duvarındaki puboservikal fasya, arka duvarda rektovajinal fasya ismini almaktadır. Endopelvik fasyadaki kollajen lifler elastin, düz kas lifleri, fibroblastlar ve vasküler dokular ile bütünleşerek ağsal bir yapı oluşturmaktadır (37).

Delancey vajinal destek mekanizmalarını 3 seviyede incelemiştir (Şekil 3).

**Seviye I (süspansiyon = asma):** Vajen üst  $\frac{1}{3}$  ile uterus, sakrum ve pelvik yan duvarlara uterosakral-kardinal ligament ile asılmaktadır. Seviye I'deki sarkma uterin ya da vajinal kubbe prolapsusuna neden olmaktadır.

**Seviye II (tutunma):** Vajen orta  $\frac{1}{3}$ 'ü arcus tendineus fasciae pelvis ve fasciae superior diaphragmatis pelvis'e tutunmakta ve bu orta kısım önde puboservikal fasya arkada da rektovajinal fasya ile çevrilmektedir. Bu kısımdaki defekt sistosel, enterosel ve rektosel gelişimine neden olmaktadır.

**Seviye III (füzyon = birleşme):** Önde üretrayı arkada da perineal cismi içine alan vajen alt kısmıdır. Seviye II ve III birbiriyle devamlılık göstermekte ve bu bölümdeki defektler sonucu da rektosel gelişmektedir. Perineal cismin boyutu ve bütünlüğü fekal kontinans ve seksüel fonksiyonların devamlılığında önem taşımaktadır.



Şekil 3. DeLancey'nin vajinal destek mekanizmalarının seviyeleri (37)

DeLancey'e göre pelvik doku desteği üç bölüme ayrılmaktadır (38). Ön kompartman üretra ve mesaneyi, orta kompartman vajen, uterus ve histerektomize kadınlarda vajen kubbesini, posterior kompartman ise anüs ile rektumu kapsamaktadır.

**Ön destek:** Üretra, mesane ve vajeni destekleyen bağ dokusu arcus tendineus, pelvik fasya ve pelvik diyaframa kadar uzanmaktadır. Vajen ön duvarı da askı tarzında mesane boynunu ve üretrayı desteklemektedir. Ayrıca puboüretal ligamentler pubise doğru uzanarak üretrayı ve mesane boynunu destekleyip kapalı kalmasını sağlamaktadır. Bu ligament, düz kas da içerdiği için miksiyonun sağlanmasına yardımcı olmaktadır (36). Alt  $\frac{1}{3}$  üretra ve pubis arasındaki bağlantıyı sağlayan 2 farklı oluşumun olduğu düşünülmektedir. İlki distalde olan vajinal duvar ve periüretal dokuyu arcus tendineusa bağlayan, ikincisi ise proksimalde mesane boynunda bulunan miksiyonun düzenlenmesine yardımcı olan bağ dokusudur (38).

Vajen ön duvarını örten fasyadaki bağ dokusu farklılıklar göstermektedir. Vajen duvarı mukoza, muskularis ve adventisya tabakalarını içermekle birlikte yayınlarda başka bir fasyadan da bahsedilmektedir. DeLancey vajen ön duvarında üretranın altında bir fasya olduğunu tanımlamıştır (39). Vajen ön duvarı, subüretal fasya ile birlikte m. levator aninin pubococcygeal kasına ve endopelvik fasyaya olan yan bağlantılarıyla birlikte üretrayı desteklemektedir. Prolapsus ilerledikçe, submukozal katman daha kalınlaşarak hipertrofiye olmaktadır. Mesane boynundaki ve proksimal üretradaki subüretal fasyadan m. levator aniye ve arcus tendinosa uzanan üretropelvik bağlar mevcuttur (40).

Mesane tabanında endopelvik fasya çok incedir ve bu bölgedeki asıl destek vajenin arcus tendineus fasciae pelvise uzanan yan bağlantılarından sağlanmaktadır. Puboservikal fasya pubisten başlayıp vajen ön yüzünde uzanmakta ve serviksi saran fasya ile birleşmektedir. Bu fasya lateralde m. pubococcygeus ile birlikte seyrederek arcus tendineusa bağlanmaktadır.

**Orta destek:** Vajeni saran bağ dokusu parakolpium, uterusu saran bağ dokusu ise parametrium adını almaktadır. Vajen orta kısımda parakolpium pelvik duvar ve fasya ile birleşmektedir. Kardinal ligamentler (Mackenrodt bağı) ise serviks ve vajen dış yanının üst kısmından pelvik duvara kadar uzanmaktadır. Bu ligamentler pelviste geniş bir alandan başlayarak ve broad ligamentinin alt kısmında da kalınlaşarak seyretmektedirler. Yine bu ligamentler lateralde hipogastrik damarları saran bağ dokusuyla, medialde parakolpium ve parametrium ile, ayrıca vajen ön duvarını saran puboservikal fasya ile de devamlılık

göstermektedirler. Sakrouterin ligament servikse ve üst vajinal fornikslere arka dış yandan, arkada ise sakroiliak eklemnin önündeki presakral fasyaya tutunmaktadır. Sakrouterin ligament serviks çevresinde kardinal ligament ile devamlılık göstermektedir. Bu iki ligament uterusun ve vajenin normal anatomik pozisyonda kalmasını sağlamakta ve sistosel cerrahisinde mesanenin desteklenmesinde büyük önem taşımaktadırlar.

**Arka destek:** Vajen arka duvarı yan kenarlarından endopelvik fasyaya (bu alanda rektovajinal fasya adını almaktadır) ve pelvik diyaframa tutunan parakolpium ile desteklenmektedir. DeLancey'e göre rektovajinal fasya daha çok lateral kısımlarda bulunur ve bu fasya vajen duvarının ortasında çok incelmıştır (39). Arkada ise peritondan perineal cisme kadar uzanan fibromüsküler yapıda rektovajinal septum bulunmaktadır. Rektovajinal septum sayesinde vajen ve rektum birbirinden bağımsız hareket edebilmektedir. Vajen distal bölümünde ise, himenin üst 2-3 cm lik kısmında parakolpium dokusu bulunmamaktadır. Bu alanda vajen, önde üretra, perineal membranın bağ dokusu ve ürogenital diafram kasları ile, lateralde levator ani kası ve arkada da perineal cisim ile birleşmektedir. Rektovajinal fasya distal bölümde en kalındır ve bu alanda vajenin mobilitesi kısıtlıdır.

### **Üretra**

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

Üretral mukoza, mesane transisyonel epitelinden eksternal açıklığa kadar uzanır ve burada nonkeratinize yassı epitelyum ile kaplıdır. Hormonlara duyarlı olan submüköz dokunun zengin damarlanması mevcuttur. Burada bulunan arteriovenöz anastomozların üretral mukozanın kapanmasında yardımcı olduğu düşünülmektedir (41).

Musküler ve damarsal yapılara ek olarak üretra zengin kollagen ve elastik lif içeren bir bağ dokusuna sahiptir. Bu dokunun da üretranın kapanmasında pasif olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca üretranın daha çok orta ve alt vajinal komşuluğunda, submukozal alanda, salgı yapan bir grup bez dokusu da bulunmaktadır (41).

## **PELVİK DESTEK DEFEKTLERİNE NEDEN OLAN FAKTÖRLER**

### **Doğum**

Pelvik organ prolapsus gelişiminde vajinal doğumun önemli bir etken olduğu düşünülmüştür (42). Tek bir normal vajinal doğum dahi yumuşak dokuda hasara neden olabilmektedir. Vajen duvarlarına ve endopelvik fasyal desteğe olan direkt hasar, pelvik taban kaslarına ve sinirlerine olan indirekt hasar ile de POP oluşabilmektedir. Sinir hasarı fetal ve maternal yapıların direk kompresyonuna ya da bu sinirlerdeki gerilmelere bağlı olabilmektedir. Pek çok kadında doğumdan hemen sonra pudental sinir hasarı gösterilmiş fakat bu durumun en geç iki ay sonunda iyileştiği görülmüştür (43). Pudental ve pelvik sinirlerdeki hasar sonrasında pelvik taban kaslarında oluşan innervasyon kaybı aynı zamanda anorektal inkontinansa da neden olabilmektedir (43,44).

Epizyotomi esnasında pelvik çıkım kaslarındaki laserasyonlara bağlı olarak gelişen sinir innervasyon kaybı ve bunun sonucunda pelvik kaslardaki zayıflık da POP'a neden olabilmektedir (42,44). Aksine, normal doğum sonrası pelvik tabandaki değişikliklerin iki ile altı ay içinde eski halini aldığı gösterildiğinden bu durumun prolapsus gelişimine neden olmadığına dair görüşler de mevcuttur (42).

Oxford Aile Planlaması çalışmasında; artmış vajinal doğum, 60 yaş altındaki kadınlarda prolapsus gelişimi için en önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir (25). Nullipar kadınlarla karşılaştırıldığında iki vajinal doğum yapan kadının prolapsus geliştirme açısından relatif riski % 8,4 iken, dört veya daha fazla doğum yapanlarda ise bu risk % 10,9'a çıkmaktadır (25). Kadın Sağlığı Enstitüsü tarafından tek bir doğum yapmanın yapmayanlara göre riski uterin prolapsusu için 2,1 kat, sistosel için 2,2 kat, rektosel için ise 1,9 kat artırdığı gösterilmiştir. İlk beş doğuma kadar her bir ek doğum prolapsus derecesinin % 10-20 arasında artmasına neden olmaktadır (23).

Sezaryan ile doğum, pelvik organ prolapsus oluşumuna karşı koruyucu iken, müdahaleli doğum bu oranı artırmaktadır (45,46). Yapılan bir çalışmada 3050 kadında; bir ya

da daha fazla vajinal doğum yapanlarda semptomatik POP gelişme riskinin, sezaryan ile doğum yapan kadınlara göre 3,21 kez daha yüksek olduğu bulunmuştur (46).

Prolapsus riskini artıran diğer obstetrik faktörler arasında iri ya da makrozomik bebek doğumu, doğumun ikinci evresinin uzaması ve ilk doğumun 25 yaş altında olması gibi faktörler sayılabilmektedir (24,45).

Yapılan küçük bir vaka kontrol çalışmasında, yaş ve etnik köken açısından birbiri ile uyumlu olan iki grup arasında hamile olan kadınlarda olmayanlara göre prolapsusun ilerlediği gösterilmiştir. Hiç doğum yapmamış gebe kadınlarda prolapsus ilk trimester esnasında Evre-0'dan Evre-1'e, üçüncü trimester esnasında ise Evre-1'den Evre-2'ye ilerleyebilmektedir ve bu durum doğum sonrası tekrar eski haline gelememektedir (47).

### **Yaş**

Pelvik organ prolapsus insidansı ve prevelansı yaşın ilerlemesi ile artmaktadır (18). Yaşları 18-83 arasında olan 1004 kadını içeren bir çalışmada, yıllık muayeneleri esnasında her 10 yılda bir POP prevelansı % 40 artmaktadır (21). Yaş ilerledikçe normal doğum sonrasında olduğu gibi pelvik taban kaslarında innervasyon kaybı olduğu gösterilmiştir (44).

Kadın Sağlığı Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada ise buna benzer şekilde 50-59 yaş grubuna göre 60-69 yaş grubunda 1,2 kat, 70-79 yaş grubunda ise 1,4 kat fazla prolapsusun görüldüğü gösterilmiştir (23).

### **Body Mass Index = Vücut Kütle İndeksi**

Artan Body Mass Index (BMI), prolapsus gelişiminde önemli role sahiptir. Pelvik organ prolapsus gelişme riski, BMI 25-30 arasında olan kadınlarda 2,51 kat, BMI 30'un üzerinde olan kadınlarda ise 2,56 kat daha yüksek bulunmuştur (23,24). Benzer şekilde BMI 26 ve üzerinde olan kadınların BMI değeri 26'dan az olanlara göre prolapsus nedeniyle cerrahi geçirme riskleri de daha yüksek olarak bulunmuştur (45).

### **Histerektomi**

Uterusun alınması, eş zamanlı olarak prolapsus riskini artırmaktadır ancak semptomatik hale gelmesi uzun yıllar almaktadır (25,26,28,45).

Oxford Aile Planlaması çalışmasında daha önce histerektomize olan kadınlarda prolapsus nedeniyle cerrahi tedavi yapılma insidansı yılda % 2,9 olarak bulunmuştur (25). Histerektomiden 3 yıl sonra prolapsus nedeni ile cerrahi riski % 1 artmaktayken, 15 yılın sonunda ise % 5 artmaktadır (44). Bu riskin en yüksek olduğu grup daha önce prolapsus

nedeniyle histerektomi geçirmiş olan hastalardır. Yirmi yaş ve üzerindeki 149554 kadını içeren retrospektif kohort çalışmasında, histerektomi sonrası prolapsus nedeni ile ikinci kez cerrahi olma arası geçen süre 19,3 yıl olarak saptanmıştır (26,27).

Yapılan diğer çalışmaların aksine Kadın Sağlığı Enstitüsü'nde yapılan çalışma sonrasında, daha önce histerektomize olan hastalara göre hiçbir cerrahi operasyon geçirmemiş ve uterusu olan hastalarda prolapsus görülme riski daha az saptanmıştır (23).

Histerektomi sırasında profilaktik olarak Mc Call Kuldoplasti uygulamasının ek olarak yapılması daha sonra prolapsus gelişme riskini azalttığı görülmüştür (48).

### **Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi**

Menopoz, prolapsus gelişmesinde bir risk faktörü olarak gösterilmesine rağmen hormonal durum ve prolapsusun birbiri ile olan ilişkisini araştıran çalışmalarda östrojen seviyesi ile prolapsus arasında bir bağlantı kurulamamıştır (1,25).

Östrojen eksikliğine bağlı olarak kollajen miktar ve kalitesinde değişiklikler olduğu gösterilmiş, hormon replasman tedavisiyle (HRT) doku kollajen miktarının artmakta olduğu ve bu durumun da üretral fonksiyonlar üzerine olumlu etki yaparak inkontinansın azalmasına katkıda bulunduğu söylenmektedir (49).

Kadın Sağlığı Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada ise histerektomize olan 270 kadının da bulunduğu bir grupta kadınlar ikiye ayrılmıştır. Bir grup kadına hormon replasmanı olarak oral konjuge östrojen ya da medroksiprogesteron asetat, diğer gruba ise hormon replasmanı yerine plasebo verilmiştir. Altı yıllık tedavi sonucunda prolapsus gelişimi gözlenmiş fakat iki grup arasında hiçbir farklılık gösterilememiştir (50,51).

### **Pelvik Nöropatiler**

Prolapsus, üriner ve fekal inkontinans gibi semptomların nöropatilerle birlikteliği sık görülmektedir. Tekrarlayan ve uzun süren kabızlık pudental sinirde kronik gerilmeler ile hasara yol açarak, pelvik taban kasları ve eksternal anal sfinkterin denervasyonu (sinirsel ileti kaybı) yoluyla pelvik taban relaksasyonuna neden olabilmektedir. Kadınlarda, erkeklerle karşılaştırıldığında pudental sinir denervasyonun benzer olduğu fakat puborektalis kasındaki denervasyonunun daha dikkat çekici olduğu görülmüştür (16). Bu duruma da vajinal doğumun neden olabileceği ileri sürülmüştür.



Pelvik taban zayıflığına yolaçan en önemli faktörün sinir hasarı olabileceği ve vajinal duvar sinir lifi profilinin azalmış olması ve innervasyon kaybına bağlı olarak Protein Gene Product (PGP) 9.5 pozitifliği, vajinal mukoza sinir uçları ve aksonlarda tanımlanmıştır (16,17).

### **Konjenital Faktörler**

Kadınlarda prolapsus oluşumuna neden olarak görülen anomalilerin çoğunun edinsel olduğu bilinse de, bazı konjenital anomaliler bu duruma predispozisyon yaratabilmektedir. Spinal kord ve pelvik sinir köklerini etkileyen durumlar (muskuler distrofi, travma, myelodisplazi, meningomyelose) pelvik taban kaslarında flask paralizi oluşturarak pelvik taban relaksasyonuna neden olabilmektedirler (52). Spina bifida da POP'a neden olduğu bilinen önemli konjenital faktörlerden biridir. Mesane ekstrofisinde de % 10 oranında prolapsusa yatkınlığın olduğu gösterilmiştir (53).

### **Diğer Faktörler**

Bazı çalışmalar genetik ya da kromozomal faktörlerin prolapsus gelişmesinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada annesinde ya da kız kardeşinde prolapsus tespit edilen hastalarda riskin artmış olduğu saptanmıştır (54).

Amerika'da yapılan bir çalışmada Asya kökenli kadınlarda prolapsus riski daha yüksek bulunmuşken, Afrika ya da Amerika kökenli kadınlarda beyaz kadınlara göre daha düşük prolapsus gelişme riski saptanmıştır (23).

Bu etnik farklılıkların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte Amerika ve Afrika'lı kadınların pelvik çatılarının dar olmasının bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir (28).

Kabızlığa bağlı tekrarlayan ıkınma, ağır yük kaldırma ve bununla ilgili işlerde çalışan kadınlarda prolapsus daha sık görülmektedir. (55). İleri evre (Evre-2 ve üstü) prolapsusu olan kadınlarda hafif derece (Evre-0 ve Evre-1) prolapsus'a göre konstipasyon şikayetine daha sık rastlanmaktadır (56).

Pelvik organ prolapsus evresi ile barsak fonksiyonları arasında herhangi bir ilişki kurulamayan çalışmalar da mevcuttur (57,58).

Ev kadını olan hastalarda yapılan fizik aktivite açısından diğer mesleklerdeki kadınlara göre prolapsus şikayetine daha sık rastlanmaktadır (54). Benzer şekilde ağır yük kaldırmakla uğraşan kadınlarda prolapsus ve prolapsus nedeniyle cerrahi operasyon geçirme riski de daha yüksek saptanmıştır (59).

Yaşlanma sonucunda lomber lordozun azalması ve torasik kifozun artması karın içi basıncını direk pelvise yönelterek pelvik taban relaksasyonuna neden olabilmektedir (60). Pelvik organ prolapsusuna ait risk faktörleri Tablo 1’de özet olarak sunulmuştur.

**Tablo 1. Pelvik organ prolapsusuna ait risk faktörleri**

<b>Kesin</b>	<b>Olası</b>
Vajinal doğum İleri yaş Obezite	Obstetrik faktörler [Hamilelik (doğum şeklinden bağımsız), müdahaleli doğumlar, ilk doğumun erken yaşta olması, doğumun 2. evresinin uzaması, iri ve makrozomik bebek doğurma öyküsü] Kemik pelvis şekli ve yapısı Aile anamnezi İrk ve etnik köken Ağır yük kaldırma ile ilgili işler Kabızlık Konnektif doku hastalıkları Geçirilmiş histerektomi

### **PELVİK TABAN BOZUKLUKLARININ HİSTOPATOLOJİSİ**

Pelvik tabanın; miksiyon, defekasyon, cinsel yaşam ve doğum gibi çok önemli hayati fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlar; kemik dokusu, bağ dokusu ve kas dokusundan oluşan normal anatomik yapıların varlığı ve bunların innervasyonunu sağlayan santral ve periferik sinir sisteminin sağlıklı çalışması ile mümkün olmaktadır (49,61).

Pelvik taban anatomisinin relaksasyonu sonucu pelvik taban fonksiyonlarının bozulması ile POP, Stres Urinary Incontinence (SUI) ve diğer alt üriner sistem ve boşaltım bozuklukları, seksüel fonksiyon bozukluğu ve bazı kronik pelvik ağrı sendromları ortaya çıkmaktadır (62-64).

POP’un nedeni ve mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Yaş, menopozal durum, gebelik, vajinal doğum, obezite, kronik öksürük ve kabızlık, stres, konjenital faktörler ve geçirilmiş histerektomi etyopatogeneizde suçlanmaktadır (54,65). POP’un etiyolojisini multifaktöryel olarak kabul etmek gerekmektedir (28).

Levator ani kas kompleksini oluşturan pubococcygeus, iliococcygeus, puborectalis kasları istirahat halinde tonik olarak kasılı olup genital hiatusu kapatmakta ve bu sayede

pelvik organlara destek olmaktadır (66). Travma ve denervasyon sonrası levator ani kas tonusu kaybolması ürogenital hiatusun açılmasına, levator horizontal düzleminin zayıflamasına ve kase şeklinde çukurlaşmasına neden olmaktadır (67,68). Direkt kas travmasına ek olarak levator ani'ye olan nörojenik hasar normal doğum sonrasında da olabilmektedir.

Weidner ve arkadaşları, primipar gebe 58 kadına 3. trimesterde, postpartum 6. hafta ve 6. ayda levator ani kası EMG'si yapmışlar ve sonuçta postpartum 6. hafta sonrasında levator ani kasında nöromuskuler hasar hastaların % 24'ünde, 6. ayın sonunda da hastaların % 29'unda oluştuğunu saptamışlardır (69).

Spondan vajinal doğum veya sezaryan sonrası levator ani kasının lateral bölgesinde daha fazla hasar oluşurken, müdahaleli doğumlarda ise kasın medial kısımlarında daha fazla hasar oluştuğu saptanmıştır. Ek olarak defekasyon esnasında kronik ıkınma pelvik denervasyonu daha fazla arttırabilmektedir (70,71). Fazla ıkınma ve bununla birlikte perineal sarkma pudental sinirde gerime bağlı hasara neden olarak sinirde nöropati oluşmasıyla sonuçlanmaktadır. (70)

Endopelvik fasya pelvisteki tüm organları saran ve bu organların pelvik kemik ve kaslara tutunmasını sağlayan konnektif doku ağıdır. Bu ağsal yapı uterus ve vajinanın normal anatomik pozisyonda kalmasını, idrar ve gaita kontinansı sağlamakla birlikte ayrıca koit, defekasyon ve doğuma da izin vermektedir. Vajinal doğum ya da histerektomi sonrasında, kronik ıkınmada, normal yaşlanma sürecinde konnektif dokunun tutunma noktalarında ayrılmalar olabilmektedir (68). Konnektif doku anormallikleri ya da bu dokudaki hasarların tamiri bir kadını prolapsus gelişmesine meyilli hale getirebilmektedir. Örneğin kollajen metabolizması değişiklikleri (kollajen tip 1'in azalması, tip 3'ün artması) prolapsus gelişimine yatkınlığa neden olmaktadır (4,12).

Vajinal duvarın düz kas bütünlüğü prolapsusu olan kadınlarda bozulmaktadır. Bu hastalarda vajinal duvar düz kas demetleri rastgele dağılmış olduğu, histolojik olarak muskularis tabasında azalmanın olduğu (atrofi) ve yine bu kas tabakasındaki sinir ve ganglionların daha az olduğu bulunmuştur (15,72).

Kemik pelvisin şekil ya da yapısındaki değişiklikler de prolapsus gelişimine neden olabilmektedir. Normalde, karın içi basıncı öne simfisis pubise doğru yansıırken, lomber lordozun kaybı pelvik girimi daha az vertikal pozisyona getirmekte ve basıncın direkt pelvik tabana doğru yönelmesine neden olabilmektedir (73). Daha geniş transvers pelvik girimi

olanlarda, karın içi basıncı pelvik tabana daha geniş bir alanda yansıdığı için prolapsus gelişimi daha fazla görülmektedir (74).

### **Pelvik Taban Konnektif Dokusu**

Vajen ve destek dokuların bağ doku yapısı, fibriller komponent (kollajen ve elastin) ile nonfibriller komponentden (nonkollajenoz glikoproteinler, hiyalüronan ve proteoglikanlar) oluşmaktadır. Ek olarak arkus tendineus dışında bu dokular belirli bir miktarda düz kas da içermektedir. Bu dokuların biyokimyasal özelliklerini fibriller elemanların oluşturduğu düşünülmektedir.

Proteoglikanlar kendilerini çevreleyen kollajen fibriller arasında ağsal bir yapı oluşturarak fibrillerin kendi pozisyonunda kalmasını sağlamakta ve kendilerini çevreleyen su moleküllerine karşı direnç oluşturmaktadır. Proteoglikan ailesi fibronektin, vitronektin, laminin gibi glikoprotein ailesine ait moleküllerden oluşup, ekstrasellüler matriksteki fibriller ile su molekülleri arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır (75).

**Aktin:** Son çalışmalarda myoepitelyal hücrelerde, patolojik dokulardaki myofibroblastlarda, bazı iskelet kası tümörlerinde de gösterilen Smooth Muscle Actin (SMA) kontentinin transkripsiyon, translasyon sırasında kontrol edilebildiği bilinmektedir (72).

$\alpha$  SMA diğerlerinden farklı olarak daha çok düz kas kökenli hücrelerde gözlenmiştir. Myofibroblastlar doku hasarlanmasında ve yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Bu hücrelerin vasküler düz kasdan, perisitlerden veya perivasküler fibroblastlardan köken alıp yaraya göç ettikleri düşünülmektedir (76).

Skar dokusu daha az sellüler mikrofilamanlar, Smooth Muscle Actin (SMA) içermeyen kaba endoplazmik retikulumdan zengin klasik fibroblastlardan oluşur. Ekstrasellüler matriks ile olan bağlantılar sayesinde tüm dokuda etkili olabilir, kontraksiyondan çok traksiyon özelliğinin ön planda olduğu sanılmaktadır (5,11).

Vajen duvarındaki düz kas liflerinin, prolapsusu olan kadınlarda vajen ön duvardan yapılan biopside, düz kas proteinlerinin ekspresyonunun değişmiş olduğu ve fraksiyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir (12-14).

**Kollajen:** Kollajen ekstrasellüler matriksin en önemli fibriller yapıları olup, gerilme ve basınca karşı koymada en önemli direnç mekanizmalarını oluşturmaktadır (77).

Kollajen tip 1, 2 ve 3 dış mekanik güçlere karşı koymada en önemlileridir. Tip 4 ise fibroz yapıda olmayıp bazal membran gibi daha esnek yapılarda destek görevi görmektedir

(78). Tip 5 ve 6, matriks ile diğer dokular arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır (79). Tip 5 fibrin yapımında önemli bir role sahip olup pelvisin arcus tendineus fasyasındaki fibrillerin boyutlarının kontrolünde rol aldığı düşünülmektedir (80).

Vajen ve destek dokusunda kollajen tip 1, 3 ve 5'in bulunduğu gösterilmiştir ve bu kollajenlerin en önemli kuvvet gücünü oluşturduğu düşünülmektedir. Yüksek gerim gücü oluşturan büyük liflerden oluşan tip 1 kollajen ligaman, tendon, cilt, kemik gibi dokularda yüksek miktarda bulunmaktadır. Tip 3 ise daha küçük lifler barındırıp daha az gerim kuvveti oluşturarak, esneyebilirlik ve gerilebilirlik özelliği bulunması gereken ve aralıklı olarak strese maruz kalan bölgelerde bulunmaktadır. Tip 3 kollajenin vajina ve destek dokuda primer kollajen subtipi olduğu gösterilmiştir (81). Kollajen tip 5 ise, kantitatif olarak minor bir kollajen olup, çok az gerim kuvveti oluşturan küçük lifler oluşturmaktadır. Ancak bu tipin, yara iyileşmesinde ve fibrillogenesisin yönlendirilmesinde önemli fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (6,82). Yine tip 5 kollajenin vajen ve destek dokudaki rolü tam olarak bilinmemektedir.

Tip 1 kollajen, tip 3 ve 5 ile kopolimerize olup, bir dokunun biyokimyasal karakteristiğinin oluşturmaktadır (82,83). Kollajen 3 ve 5'in artması, bağ dokusunun mekaniksel gücünü azaltmaktadır (84). Kollajen tip 1'in tip 3 ve 5 kollajen toplamına oranı, o dokunun gerim kuvvetinin bir belirteci olarak kullanılmaktadır (85). Yine bu orandaki azalma HRT almayan menopozal hastalarda gösterilmiştir. Premenopozal hastalarda HRT ile bu oranın tekrar eski haline döndüğü gösterilmiştir. Böylece seks steroid hormonların vajen destek dokusunun biyokimyasal özelliklerini iyileştirdiği saptanmıştır.

Pelvik organların normal pozisyonda kalmasında ve desteklenmesinde konnektif dokunun büyük rolü olduğuna inanılmaktadır. Bu dokuda biokimyasal ve yapısal bir defekt mevcutsa bu durum prolapsus oluşumuna meyil oluşturmaktadır (86). Eğer bu durumlara neden olabilecek belirli bir risk faktörü yok ise, POP ve SUI endopelvik konnektif dokudaki hasara bağlı olarak oluşabilmektedir. Bir protein olan kollajen pelvik konnektif dokunun kuvvetinden sorumlu olan yapıdır. Prolapsus'u olan kadınların vajen ve destek dokusunda kollajen miktarında azalma olduğu ya da kollajen subtipleri arasında değişiklik olduğu düşünülmüş ve kollajen eksikliği gösterilmiştir (87). POP nedeni ile cerrahi yapılan hastalarda puboservikal fasyanın incelenmesi sonucunda, fibroblast sayısında azalma ve anormal kollajen miktarında artış olduğu gösterilmiştir (40). Prolapsusu olmayan ve histerektomi yapılmış kadınlarda ise bu bulguların yokluğu dikkat çekmektedir (49). Ayrıca round ligamentindeki kollajen miktarı azalmasının inkontinansla ilgili olduğu saptanmış ve

konnektif dokudaki bu bozukluğun inkontinansa neden olabileceği ileri sürülmüştür. Biokimyasal olarak kollajen eksikliği kaslarda kuvvet kaybına neden olmaktadır. Ek olarak inkontinansı olanlarda da kollajen miktarı % 30 daha az bulunmuştur (88).

Prolapsusu olmayan histerektomi yapılmış hastalardan alınan biyopsilerde vajen ve destek dokusunda kollajen analizleri yapılmıştır. Dokuda kollajen miktarının tayininde kullanılan en yaygın yöntem hidroksi prolin assay yöntemidir. Ancak bunun uygulanabilmesi için fazla miktarda doku gerektirdiğinden, örneklerin histolojik incelenmesinde laser scanning confocal mikroskop ile immünolojik olarak işaretleme yöntemi kullanılarak, direkt olarak kollajeni kantitatif olarak saptayabilen bir teknik geliştirilmiştir (89). Bu tekniği kullanarak vajen subepitelyal dokuda ve muskularis tabakasında prolapsusu olan kadınlarda olmayanlara göre yaş ve pariteden bağımsız olarak kollajen tip 3'ün daha fazla arttığı gösterilmiştir (89). Diğer araştırmacılar da sakrouterin ve kardinal ligamanlarda benzer tekniği kullanarak tip 3 kollajenin arttığını bulmuşlardır (8). Yine de kollajen tip 3 miktarının artması prolapsusun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunun tespit edilmesi mümkün olmamıştır.

Kollajenin yapısında biokimyasal olarak düzensizlik, kollajen tipleri arasında dengesizlik, kollajen miktarında eksiklik endopelvik konnektif dokunun bütünlüğünün bozulmasına, sonuçta zayıflığa ve bu durum da pelvik taban relaksasyonun gelişimine neden olabilmektedir (90).

**Elastin:** Elastin gerilebilme ve uzayabilmede önemli bir role sahiptir. Böylelikle kollajenöz dokularda dokunun eski pozisyona geri gelmesine yardımcı olmaktadır (78).

Vajinal desteğin sağlanmasında elastik liflerin önemi, birkaç genetik geçişli konnektif doku hastalıklarında elastindeki anormalliğe bağlı gelişen prolapsus sonucunda anlaşılmıştır. Fibrillin-1 geninde mutasyonun gösterildiği Marfan Sendromu'nda ve elastin ile fibrillin-1 geninde defektin gösterildiği Cutis Laxa'da POP insidasında artma görülmüştür (91-94). Kollajen gibi matür elastin dokusu da çözünmez polimerler halinde bulunup normal fizyolojik koşullar altında dokudan ayrıştırılamaz ve bu nedenle histolojik olarak çalışılması zordur. Matür elastin miktarını ölçmede kullanılan en sık metod elastinin desmosin çapraz bağlantılarını gösteren indirekt assay yöntemidir. Diğer dokuların aksine reproduktif sistemde elastin liflerinin siklik olarak yeniden yapılanması mevcuttur. Doğum esnasında çok ciddi bir elastin yıkımı olup postpartum dönemde de yeniden sentez olmaktadır. Bu sayede ürogenital dokularda hamilelik öncesi durum tekrar elde edilmiş olmaktadır (95). Yamamoto ve ark. (96), POP'u olan kadınların kardinal ligamanlarında prolapsusu olmayan kadınlara göre elastin mRNA ve tropoelastin proteininde ciddi azalma saptamışlardır. Chen ve ark. (90) da,

kontrol grubuna göre SUI ve POP'u olan kadınlarda endojen elastaz inhibitörlerinin miktarında azalma ve vajinal dokudaki elastolitik aktivitenin arttığını göstermişlerdir. Bu nedenle elastik fibrillerin etkili ve uygun yıkım, sentez ve rejenerasyonu pelvik organ desteğinin devam ettirilmesinde büyük önem taşımaktadır.

**Matrix metalloproteinaz ve matrix metalloproteinaz'ın doku inhibitörleri:** İnsan vücudunda, konnektif dokunun dönüşümü matriks metalloproteinazlar (MMP) olarak adlandırılan çinko bağımlı endopeptidaz enzim aileleri tarafından sağlanmaktadır. MMP fizyolojik ve patolojik proteolitik fonksiyonlarda görev almaktadır (97-99). Doku yapılanmasında proteolitik süreç prolapsusu olan ve olmayan kadınlarda gözlemlenmiştir. Konnektif doku yıkımına aşırı eğilim ise prolapsus gelişimine yatkın hale getirmektedir.

MMP'lerin aktiviteleri pek çok seviyede; örneğin sentez aşamasında (mRNA ve proenzim) aktivasyon aşamasında ya da aktivite inhibisyonu veya yıkım aşamasında düzenlenmektedir (100). Chen ve ark. (5), HRT alan premenopozal ve menopozal SUI ve POP'u olan kadınlar ile premenopozal kontrol grubu arasında, periüretal vajinal duvar dokusundan tam kat alınan biyopsilerde MMP'yi kantitatif zimografi tekniğini kullanarak çalışmışlar ve aktif MMP-9'un sentezinde artma saptarken, aktif MMP-2 ile pro-MMP-9'un sentezinde bir değişiklik bulmamışlardır (101). Phillips ve ark. (102) ise, pro-MMP-2'in sentezinde artma, aktif MMP-2'nin ve pro-MMP-9'un sentezinde bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Gabriel ve ark. (103) da, immünohistokimya ile sakrouterin ligamanda aktif MMP-2 ve MMP-1 sentezinde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır.

Bu sonuçlar arasındaki farklar muhtemelen çalışılan ve analiz edilen dokuların farklılığından ve farklı protein miktarı saptama tekniklerinden kaynaklanmaktadır.

POP gelişiminde ve ilerlemesinde konnektif dokunun yeniden yapılanmasını araştırmak, fizyopatolojisini anlamamız açısından büyük öneme sahiptir. Gebelikte, menopozda, HRT kullanımıyla ve prolapsus varlığında aktif olarak remodelling (yeniden yapılanma) gerçekleşmektedir. Prolapsusun patogenezi anlamak açısından henüz başında bulunmakta ve bazı sınırlı teknik ölçümlerle de yeni anlaşılmaya başlanmıştır.

## **PELVİK DESTEK DEFEKTLERİ**

Pelvik diaframın destekleyici rolü bu diaframın kas ve sinirlerinde etkilenme nedeniyle değişebilmektedir. M. levator anideki zayıflama levator hiatusa genişlemeye ve pelvik diaframın orta kısmında sarkmaya neden olmaktadır. Bu durum oluştuğunda ise pelvik diafram kendi karakteristik yapısını kaybedip huniye benzer bir şekil almaktadır.

Pelvik organlara ait desteğin azalması sonucunda fasyal destek üzerinde bası etkisi oluşmakta ve bu da pelvik organlarda yer değişikliğine neden olmaktadır. Pelvik diaframdaki sarkma sonucunda oluşan pelvik destek sistem üzerindeki aşırı gerim ve artan karın içi basınç nedeniyle direk pelvik organlar üzerine yansıyan gerim kuvveti endopelvik fasyada zayıflıklara ve ayrılmalara neden olmaktadır. Vajinal duvara travma gibi direkt veya hipoestrojenizm gibi indirekt hasara neden olabilen etkenler nedeniyle pelvik organlar sarkmaya başlamaktadırlar.

### **Sistosel (Anterior vajinal prolapsus)**

Sistosel oldukça sık görülen bir durumdur ve işeme bozuklukları ile beraber olabilmektedir (104). Prolapsus ilerledikçe semptomlar artmakta ve bu durum daha da ilerleyerek tedavi zorunlu hale gelebilmektedir (105).

Anterior vajinal prolapsus (sistosel) vajen ön duvarı ve bunun üzerindeki mesane tabanının patolojik olarak sarkmasıdır. ICS kriterlerine göre sistosel kullanımı yerine anterior vajinal prolapsus tanımı tercih edilmektedir (60). Çünkü fizik muayene sırasında sarkan ön vajinal duvarın arkasındaki yapının ne olduğunun anlaşılması tam olarak mümkün olamamaktadır. Anterior vajinal prolapsusun nedeni tam olarak anlaşılammıştır fakat etyolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (37). Her hasta, neden olan mekanizmalar açısından bireysel olarak değerlendirilmelidir. Vajenin ve çevresindeki pelvik organların normal anatomik pozisyonda kalması pelvik kasların ve çevresindeki bağ dokunun birbiriyle etkileşimi sayesinde sağlanmaktadır. Vajen levator kas tabakası üzerine oturup süperior ve lateral konnektif doku ile stabilize olmaktadır (13). Vajen orta kısmı her iki tarafta pelvisin arcus tendineus fasyasına tutunmaktadır. Pelvik kaslara, konnektif dokuya ya da her ikisini birlikte içeren bir hasar destek dokuda kayba neden olabilmektedir (37).

Vajen ön ve yan duvarında puboservikal fasyadaki ayrılmalar sistosel gelişimine neden olmaktadır. Puboservikal fasyanın serviksin bulunduğu bölgedeki fasyal halkadan ayrılması sonucu proksimal transvers defektler, pubisten ayrılması sonucu distal transvers



defektler ve bu fasyanın orta kısmında olan hasar nedeni ile de santral vertikal defektler oluşmaktadır (29).

İki farklı tip anterior vajinal prolapsus tanımlanmıştır; Distansiyon (distention) ve yer değiştirme (displacement) tipi vajinal prolapsus. Distansiyon tipi prolapsus aşırı gerimden ve vajen ön duvarının kuvvet kaybından oluşmaktadır. Bu durumun oluşumuna da vajinal doğum sırasında oluşan aşırı gerim, menopoz ve yaşlanma ile oluşan atrofik değişiklikler neden olabilmektedir. Bu tip (distansiyon) prolapsusda, fizik muayenede orta vajinal fasyanın incilmesi ya da kaybolması sonucunda oluşan rugaların kaybı tespit edilmekte ve böylelikle diğer tipten ayrılmaktadır. Yer değiştirme tipi prolapsus ise anterolateral vajenin, destek yapılarının pelvisin arcus tendineus fasyal yapılarından ayrılması ve uzaklaşması sonucunda oluşmaktadır. Bu durum tek taraflı veya bilateral olarak görülebilmekte ve genellikle hafif derecede sistosel ve üretral mobilite ile birlikte bulunmaktadır (106). Bu tip prolapsusda rugal katlantılar korunmuş olabilmekte veya olmayabilmektedir.

Bunların dışında transvers defektler, orta hat defektleri ve puboüretal ligamanların kendi içlerindeki bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan defektler de tanımlanmıştır. Transvers defektler puboservikal fasyanın tutunduğu bölgeden ayrılması sonucunda oluşmakta, orta hat defektleri ise mesane ile vajen arasındaki fasyanın ön-arka planda ayrılmasıyla oluşmaktadır (106).

### **Enterosel**

Vajen apikal segment destek dokusu kaybı ise uterin descensusa ve enterosel gelişimine neden olmaktadır. Parametrial ve paravajinal dokular (büyük oranda kardinal ligamanlar ve daha az oranda sakrouterin ligamanlar) bu seviyede, uterusun en önemli konnektif dokusunu oluşturmaktadırlar. Uterusun antevort pozisyonunda olması da uterus ve vajenin üst kısmının normal anatomik pozisyonuna katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla uterusun orta hatta olması, prolapsus gelişimine yol açabilmektedir (37).

Histerektomize hastalarda, puboservikal ve rektovajinal fasyaların üst kısımlarındaki ve vajinal apeksin asıcı mekanizmalarındaki defektler sonucunda vajinal kubbe prolapsusu ve enterosel gelişebilmektedir (37).

Enterosel, peritonun vajen mukozası ile temasta olduğu bir herniasyon olup aradaki bölücü endopelvik fasya kaybolmuştur ve incebarsaklar herniye olan kesenin içini doldurmuştur.

Genel olarak enterosel oluşum mekanizmalarına göre, 4 tipe ayrılmaktadır; konjenital, çekme, itme ve iyatrojenik tip enterosel. Konjenital enterosel nadirdir ve spina bifida gibi nörolojik hastalıklar ve konnektif doku hastalıkları gibi doğumsal yapı anomalileri neden olan faktörlerdir.

Çekme (traksiyon) enteroseli uterovajinal sarkmaya sekonder olarak oluşmaktadır. İtme enteroseli ise artan karın içi basıncının uzun süre bu Şekilde kalması sonucu oluşmaktadır. Bu iki enterosel (ekme ve itme) tipi apikal vajinal prolapsus ile, sistosel ya da rektosel ile beraber görülebilmektedir. İyatrojenik enterosel ise normal horizontal vajinal eksenini vertikal eksen haline getiren stres inkontinans için yapılan kolposspansiyon ve iğne retropeksi gibi operasyonlardan sonra veya histerektomi amaliyatlarında vajinal kafın yeterince iyi asılamaması sonucunda görülebilmektedir (107-109).

### **Rektosel**

Posterior vajinal duvar destek defektleri sık görülmektedirler ve defekasyonla ilgili problemlerin eşlik etmesine rağmen çoğunlukla asemptomatiklerdir. Pelvik defektin büyümesiyle semptomlar artmakta ve tedavi zorunlu hale gelmektedir.

Rektosel, posterior vajinal duvarın bir herniasyonu olarak tanımlanmakta ve bu durumda rektum ön duvarı vajen epiteli ile direkt temas halinde bulunmaktadır. Rektosel esas olarak rektovajinal septumun bir defektidir. Rektovajinal septum içinde ince membranöz bir konnektif doku bulunmakta ve bu Denonvillier fasyası olarak tanımlanmaktadır. Bu fasya, altındaki posterior vajinal duvar fasyası ile bütünleşmiş durumdadır.

Rektovajinal fasya kardinal-sakrouterin ligamanlardan ve serviks posteriorden başlayıp perineal cismin üst kenarına ve lateralde levator ani kasının fasyasına kadar uzanmaktadır. Bu fasyanın kaudal tutunma kısmı doğum gibi durumlarda ayrılırsa perineal cisim daha mobil hale gelip rektosel oluşumuna ve perineal sarkmaya neden olabilmektedir.

Bu nedenle, rektosel ve enterosel prolapsusları doğum yapmış kadınlarda daha sık görülmektedirler (101,110,111).

### **PELVİK ORGAN PROLAPSUSUNUN KLİNİK DEğERLENDİRİLMESİ**

POP'u olan hastaların değerlendirilmesinde yapısal semptomların yanı sıra alt üriner sistemi, barsakları, seksüel hayatı ve bunların yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini içeren fonksiyonel semptomlar da göz önünde bulundurulup sorgulanmalıdır. Ellerkmann ve arkadaşlarının prolapsusu olan 237 kadını inceledikleri çalışmalarında bu hastalarda % 63

sarkmayla, % 73 üriner inkontinansla, % 86 üriner urgency ve sıklıkla, % 62 işeme disfonksiyonu, % 31 fekal inkontinansla ilgili semptomlar tespit etmişlerdir (112).

Fonksiyonel semptomlar POP'un lokalizasyonu ve büyüklüğü ile her zaman ilgili olmamaktadır ve hatta hastaların bazıları tüm semptomlarının düzeltilmesi gibi bir beklenti içinde dahi bulunabilmektedirler (113).

POP'u olan kadınlar tedaviden önce ve sonra hayat kalitesini belirleyen anket formları ve skorlama sistemlerine tabi tutulmuşlardır ve pek çok kadın, şikayetlerinin haftada bir defadan fazla olduğunda, bu durumun yaşam kalitelerini etkilediğini ifade etmişlerdir (114).

### **Mekanik Semptomlar**

Genellikle prolabe olan kısım himen veya daha aşağıda olduğunda bu durum hastalar tarafından şikayet konusu olmaktadır. Prolapsusun ağırlaşması ile oluşan sarkma semptomları vajende yük ya da dolgunluk hissi, vajene bir şey düşme hissi, perineal ya da vajinal bölgede pelvik basınç ve ağırlık hissi olarak algılanmaktadır. Haftada en az bir defa prolabe olan kısmı introitus dışında hisseden hastaların % 80'i bu durumun kendilerinin hayat kalitesini kötü etkilediğini belirtmişlerdir (25). Bel ağrısı ya da alt karın bölgesine ait ağırlık hissi gibi şikayetler POP için özgül olmayan semptomlardandır (115).

### **Alt Üriner Sistem Semptomları**

POP'u olan kadınlarda işeme ile ilgili problemler de görülebilmektedir (116). Prolapsusu olan kadın eğer işeme fonksiyonunu gerçekleştirebilmesi için prolabe olan kısmı redükte etme ihtiyacı gösteriyorsa bu prolapsusun ileri evrede olduğunu göstermektedir (117). Bununla birlikte prolabe olan kısım ile ilişkisiz olarak mesane boşaltımı ile ilgili problemler de gözlenebilmektedir (118). İşeme esnasında tereddüt hissetme, sık sık idrara gitme hissi, işemeyi başlatmak ya da tamamlamak için prolabe olan kısmın elle düzeltilmesi ve idrar retansiyonu daha sık görülmektedir. (91,112,119,120)

Alt üriner sisteme ait semptomların araştırıldığı çalışmaların neticesinde POP'u olan hastaların % 13-83 arasında stres inkontinans, % 21-73 arasında urge inkontinans bulunmuş iken, prolapsusu olmayan kadınlarda ise bu oranlar % 15-20 arasında görülmüştür (116,118). Buradan da POP ile inkontinansın genellikle bir arada bulunduğu çıkarılmıştır. POP evresinin ilerlemesi ile birlikte üriner inkontinans bir miktar düzelirken işeme problemleri ise olumsuz yönde etkilenmektedir (114).

Prolapsus tamiri hastaların yarısından fazlasında işeme problemlerini, stres ve ürge üriner inkontinansı iyileştirebilmekte ve tedavi edebilmektedir (121). Ancak hangi hasta grubunun bu tedaviden fayda görebileceğinin saptanması konusunda zorluklar yaşanmaktadır. Bunun için hasta seçiminde ürodinami, Q-tip test, floroskopi, spekulum veya pesser ile prolapsusun redükte edilmesi ve USG'den faydalanılmaktadır (122-124).

### **Gastrointestinal Semptomlar**

Prolapsusu olan kadınlar barsak disfonksiyonu ile ilgili semptomlarla gelebilmektedir. Bu semptomlar yetersiz boşaltma hissi, ıkınma hissi, defekasyonu başlatmak ya da tamamlamak için vajene parmakla bası uygulama, urgency ve inkontinans olarak sayılabilmektedir (91,112,119). Yapılan pek çok gözlemsel çalışmalarda fekal inkontinans, üriner inkontinans ve POP'un benzer nedenleri olduğu bildirilmiştir. Doğum, geçirilmiş operasyonlar ve ileri yaşın pelvik destek sistemi ve sinirlere yaptığı hasar gösterilen en önemli risk faktörleridir (125).

POP'u olan kadınların konstipasyondan değişik oranlarda şikayetçi olmalarının nedeni, konstipasyonu hastaların farklı olarak algılanması gösterilebilir. Ayrıca posterior rektovajinal fasya ve eşlik eden nöromusküler hasardan mı konstipasyon oluşmakta yoksa konstipasyonun mu bu duruma neden olduğu açık değildir (126).

POP'u olan hastaların % 10 ile 30'unda sıvı veya katı gıdalara karşı fekal inkontinans bildirilmiştir (127). POP'u olmayanlarda ise bu oran % 8 ile 17 arasında bulunmuştur (126). Yine bu durum prolabe olan kısımla ilişkilendirilememiştir (86).

### **Cinsel Fonksiyonla İlgili Semptomlar**

POP'un ve üriner inkontinansın tedavisi seksüel fonksiyonlardan çok, üriner kontinansın ve normal anatominin sağlanması üzerine odaklanmıştır. Bu semptomlarla ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğu retrospektif olup, disparoni ve seksüel memnuniyet çerçevesinde değerlendirilmektedir (128).

Disparoni multifaktöriyel semptom olup vajinal kuruluk, atrofi, düşük östrojen seviyeleri nedeniyle ileri yaşlardaki kadınlarda görülmektedir (129). Yaşlı kadınlarda % 10 ile 40 oranları arasında seksüel disfonksiyon, % 25 oranında da disparoni bildirilmiştir (130).

Kontrol grubu ile kıyaslandığında POP'u olan kadınlarda seksüel aktivite sıklığı değişiklik göstermemiştir (131,132). POP'u olan hastalarda cinsel ilişki esnasında oluşabilen

idrar kaçırma, utanma duygusu, disparoni ve vajinal kuruluk cinsel memnuniyeti azaltmıştır (133,134). Pelvik organ prolapsus semptomları Tablo 2’de özet olarak sunulmuştur.

**Tablo 2. Pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda tipik semptomlar**

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

### **PELVİK ORGAN PROLAPSUNUNUN SINIFLANDIRMASI**

POP yaşam kalitesini etkileyen bir durumdur ve morbidite artışına neden olmaktadır. Prolapsusun semptomlara göre mi, muayene bulgularına göre mi tanımlanması ve sınıflandırılması hakkında kesin bir görüş birliği yoktur. Bu nedenle POP’un tanımında sıkıntılar olmuştur.

#### **Pelvik Organ Prolapsus-Kuantifikasyon Sistemi**

İlk kez 1996 yılında Uluslararası Kontinans Cemiyeti (ICS) tarafından Pelvik Organ Prolapsus Değerlendirme (POP-Q) sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemin en önemli özelliği, gözlemciler arası farklılığın az olması ve bir standardizasyon sağlamasıdır (135,136). Tedavi sonrası karşılaştırmanın yapılabilmesi ve araştırmacılar arasında ortak dilin oluşturabilmesi amacıyla geliştirilmiştir (137).

Prolapsus, referans olarak kabul edilen anatomik noktalara göre standart bir sistemle değerlendirilmelidir. Anatomik noktalar iki grup şeklinde tanımlanmaktadır.

**1- Belirli referans noktası:** Prolapsus anatomik olarak belirlenmiş sabit bu referans noktasına göre değerlendirilmelidir. Himen prolapsusun değerlendirilmesinde sıkça kullanılan önemli bir referans noktasıdır (himenin görsel olarak kullanıma daha uygun olduğu görülmüştür). Levator ani disfonksiyon derecesine bağlı olarak himenin düzlemi değişse de en önemli klavuz nokta olarak kabul edilmektedir.

**2- Tanımlanmış noktalar:** Himen düzlemine göre 6 tane nokta tanımlanmıştır. 2 tanesi ön vajinal duvarda, 2 tanesi üst vajinal duvarda ve 2 tanesi de arka vajinal duvardadır.

Ön vajinal duvar: Bu bölümde iki nokta bulunmaktadır.

Aa: Ön vajinal duvar orta hattında eksternal üretral açıklığın proksimalinde yer almaktadır. Tanıma göre himenin üstünde ve altında olmasına göre -3 ile +3 arasında değerler almaktadır.

Ba: Ön vajinal duvarın en distal bölümüdür. Tanıma göre prolapsus yoksa -8'de bulunur.

Üst vajinal duvar: Bu bölüm alt ürogenital sistemde en proksimal lokalizasyonları tanımlamaktadır.

C: Serviksin en distal veya histerektomize kişilerde vajinal kafın en uç kenarıdır.

D: Serviksi olan kadınlarda arka fornikte bulunmaktadır. Proksimal arka servikse sakrouterin ligamanın tutunduğu yerdir. Hastanın serviksinin uzunluğunu veya ligamanların destek kaybını göstermede yardımcı olmaktadır. Serviks olmadığında D noktası ölçülmemektedir.

Arka vajinal duvar: 2 nokta bulunmaktadır.

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

Bp: Arka üst vajinal duvardaki en distal bölümdür ya da Ap noktasından posterior fornikse kadar olan kısmın en distal noktasıdır. Tanımlamaya göre prolapsus yokluğunda -3 olmaktadır.

Diğer noktalar ve ölçümler:

Gh: Eksternal üretral açıklığın ortasından himenin arka orta noktasına kadar olan mesafedir. Eğer himen altındaki bölgede ciltte bozukluk varsa himen yerine perineal cisim kullanılmaktadır.

Pb: Genital hiatusun posterior kısmından midanal açıklığa kadar olan bölümdür.

Tvl: C ve D noktaları normal pozisyonlarına yaklaştıkları andaki vajenin en derin kısmıdır ve tvl, gh ve pb ölçümleri cm olarak kaydedilmektedir.

**Ölçümlerin yapılması ve kayıt edilmesi:** Aa, Ba, Ap, Bp, C ve D referans noktası himene göre cm olarak ölçülmeli ve kayıt edilmelidir. Bu 6 nokta (himen referans noktası 0 olarak kabul edilip) himenin üstünde ise eksi (-), altında ise artı (+) olarak kayıt edilmelidir. Gh, pb, tvl himene göre pozisyon belirtmediği için eksi (-) veya artı (+) şeklinde belirtilmemelidir. Bu 6 nokta ve gh, pb ve tvl 3x3 şeklinde bir tabloya kaydedilerek değerlendirme yöntemi daha da kolaylaştırılabilir.

### Evreleme

Prolapsusun en distal kısmının alt ürogenital sistemin hangi parçası olduğuna göre sınıflandırma yapılmaktadır (Şekil 4).

**Evre 0:** Prolapsus yok. Aa, Ba, Ap ve Bp -3 cm'den daha azdır.

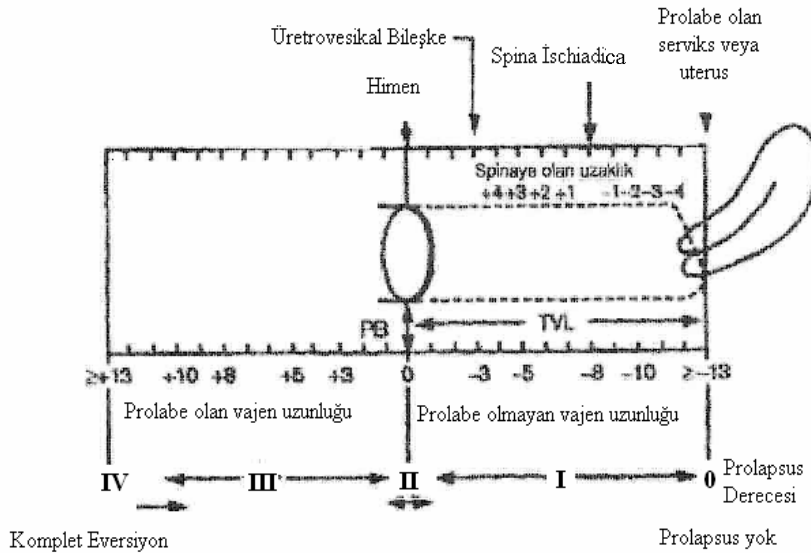
**Evre 1:** Prolabe olan en distal kısım himenin 1 cm üstündedir.

**Evre 2:** Prolabe olan en distal kısım himenin 1 cm altında ya da üstündedir.

**Evre 3:** Prolabe olan en distal kısım himenin altında 1 cm'den daha fazladır.

**Evre 4:** Alt ürogenital sistemin tamamı eversiyone (dışarıya çıkmak) olmuştur.

Prolabe olan distal kısım en az tvl kadar olmalıdır. Bu durumda çoğu kez prolabe olan üst kısım serviks veya vajinal kubbedir.



Şekil 4. Evreleme sistemi

Evreleme sistemi hasta tanımı ve takibi için POP-Q sistemi kadar duyarlı değildir. POP-Q sistemi daha kullanışlı ve küçük değişimlere karşı daha duyarlıdır (138).

1999 yılında POP-Q sistemi kullanımı % 13 iken 2002 de bu oran % 28 e çıkmıştır. Ancak halen tam olarak hak ettiği yeri alamamıştır (139,140).

POP-Q sisteminin önemli bir dezavantajı uzun süre alması ve öğrenilmesinin zor olmasıdır (138). Ayrıca vajen yüzeyinde belirli spesifik noktaların ölçümünü yapmaktadır. Bununla birlikte tedavi ve prognoz açısından büyük önem taşıyan lateral veya santral defektleri, üretral mobilite, paravajinal defektler, vajinal çap hakkında bilgi vermemesi de diğer bir dezavantajdır (140). POP-Q sisteminde bu defektlerin ayrıca tanımlanması gerekmektedir (138).

## **FİZİK MUAYENE**

Kadının günlük aktiviteleri esnasında maksimum sarkan kısım muayeneyi yapan kişi tarafından da görülmeli ve tanımlanmalıdır. Maksimum sarkan alanın gösterimi için şu klinik sıra kullanılmalıdır.

- 1- Hastanın maksimum ıkınma esnasında vajen duvarındaki herhangi bir sarkma değerlendirilmeli,
- 2- Prolabe alan aşağıya doğru çekilmeli ve maksimum sarkma tespit edilmeli,
- 3- Bu muayenenin sonucunda hastanın kendisinin de tespit ettiği maksimum sarkan alan klinisyen tarafından da doğrulanmalı,
- 4- Ayakta ıkınma esnasında sarkan maksimum nokta belirlenmelidir.

POP evrelemesi yapılırken ve prolabe olan noktalar tanımlanırken ek bir takım yöntemler de kaydedilmelidir:

- 1- Hastanın pozisyonu,
- 2- Kullanılan muayene masası tipi,
- 3- Vajinal spekulum ve valf tipi,
- 4- Kullanılan başka bir muayene aleti varsa bunun şekli,
- 5- Prolapsusu maksimum hale getiren manevralar (Valsalva veya öksürük gibi),
- 6- Mesanenin boş veya dolu olması (boş ise miksiyon sonucu mu yoksa kateterizasyon sonucu mu olduğu),
- 7- Rektumun boş veya dolu olması,
- 8- Kullanılan kantitatif ölçüm yöntemi belirtilmelidir.



Pek çok muayene yöntemi prolapsuslu hastaların değerlendirilmesinde gereklidir. Her ne kadar bu yöntemler hastanın evresini ve prolapsusa ait hasta profilini direkt olarak belirlemese de bu yöntemler hastaya uygun tedavi seçiminde önemlidir. Bunlar;

- 1- Hasta maksimum ıkınırken rektal ve vajinal tuşe yapılmalı ve prolabe olan miktar maksimum iken hastanın yüksek rektoseli mi yoksa entoroseli mi olduğu ayırımı yapılmalı,
- 2- Tuşe yapılırken rektovajinal septum kalınlığı not edilmeli (traksiyon ve pulsiyon entorosel ayırımı bu şekilde mümkündür),
- 3- Üretral aksiyal mobilite ölçümü için Q-tip test yapılmalı,
- 4- Perineal sarkmanın ölçümü yapılmalı,
- 5- Gh'nin transvers çapı ölçülmeli,
- 6- Vajinal volüm ölçülmeli,
- 7- Rektal prolapsus ölçülmeli ve tanımlanmalı,
- 8- Farklı defekt tiplerini birbirinden ayırmak için kullanılan diğer yöntemler (santral ve paravajinal defekt ayırımı) belirtilmelidir.

### **İnspeksiyon (Gözlem)**

Kas bütünlüğünü, kasta mevcut herhangi bir skar dokusu veya asimetrinin gözlenmesini içermektedir. Pelvik taban kaslarının kasılması perinenin aşağıya doğru, ıkınma ise yukarıya doğru hareket etmesine neden olmaktadır. Perineal hareketler direkt olarak gözlemlenebildiği gibi, vajen veya üretraya yerleştirilen algılayıcılarla da indirekt olarak gözlemlenebilmektedir.

### **Palpasyon**

Palpasyon vajen, rektum, perine, abdominal duvar ve diğer ilgili bölgeler vasıtası ile pelvik taban kaslarının elle muayenesini içermektedir. Muayene esnasında parmakların pozisyonu, istemli ya da refleks olarak yapılan kasılmaların gücü ve gevşemelerin derecesi not edilmelidir. Genital hiatus çevresinde olan pelvik taban kaslarının kalınlığının muayenesi için standart palpasyon teknikleri geliştirilebilir. Bu teknikler pelvik tabandaki atrofik ya da asimetrik segmentlerin lokalizasyonunu tespit etmemizi sağlamaktadır.

## **GEREÇ ve YÖNTEMLER**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Aralık 2005 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında başvuran ve pelvik organ prolapsusu saptanan olgular çalışma grubu olarak alındı. Prolapsusu olmayan ancak diğer benign jinekolojik problemleri nedeniyle vajinal bir operasyon uygulanacak olgular ise kontrol grubunu oluşturacak şekilde düzenlendi. Çalışmaya başlamadan önce Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onay alındı (Ek 1). Her iki grubun olgu sayısı 50'şer hasta olarak planlandı. Tüm olgulara, konu ile ilgili özel olarak hazırlanmış bilgilendirilmiş olur formu okundu ve rızası olanların forma imzası alınıp çalışmaya katıldı (Ek 2). Hikayesinde geçirilmiş vajinal ameliyatı olanlar, doğumlarına bağlı aşırı vajinal doku hasarı olanlar ve lokal infeksiyon belirtisi gösteren olgular ile ciddi sistemik bir hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi hasta tanımlamaları oluşturabilmek amacıyla hastaların yaş, kilo, boy, BMI gibi demografik veriler, menopozal durum, HRT kullanımı, parite (doğum sayısı), epizyotomi, sezeryan gibi reproduktif bilgileri kaydedildi. Tüm hastaların vajinal prolapsus dereceleri preoperatif olarak ICS'nin sınıflandırma tanımına uygun olarak evrelendirilip kaydedildi.

Kontrol grubunu oluşturan hastalara yapılan operasyonlara bakacak olursak (Tablo 3); daha çok tanısal amaçlı probe küretaj (P/C)(n=23), diğer jinekolojik patolojiler nedeni ile Total Abdominal Histerektomi (TAH)(n=1) veya Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingo Ooferektomi (TAH+BSO)(n=14) operasyonları uygulandı. Stres inkontinans tanısıyla 1 hastaya Burch, 2 hastaya Tension Vajinal Tape (TVT), 5 hastaya da Trans Obturatuvar Tape (TOT) operasyonu uygulandı.

**Tablo 3. Kontrol grubunda yapılan operasyonlar**

Operasyon	n
AO(Arka Onarım)	1
Burch	1
P/C (Probe Küretaj)	23
TAH (Total Abdominal Histerektomi)	1
TAH+BSO (Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooferektomi)	14
TOT (Trans Obturatuvar Tape)	5
TVT (Tension Vajinal Tape)	2

Çalışma grubundaki hastalara uygulanan operasyonlar da toplu halde Tablo 4’de sunulmuştur.

Çalışma grubunda en fazla uygulanan operasyon Vajinal Histerektomi (VAH) ve Ön Arka Onarım (ÖAO)(n=24) operasyonu idi. VAH esnasında 14 hastaya Mc Call Kuldooplasti ve Sakrouterin Süspansiyon operasyonları uygulandı. Ön Onarım (ÖO) 12 hastaya, VAH esnasında Bilateral Salpingo Ooferektomi (BSO) 7 hastaya, Tension Transvajinal Tape (TVT) 6 hastaya, Laparoskopik Asiste Vajinal Histerektomi (LAVH) ve Trans Obturatuvar Tape (TOT) operasyonları 3’er hastaya, 2’şer hastaya da VAH esnasında Arka Onarım (AO) ve Unilateral Salpingo Ooferektomi (USO) operasyonları ve Enterosel Tamiri ile Bilateral Tüp Ligasyonu (BTL) operasyonlar ise diğer jinekolojik operasyonlar esnasında 1’er hastaya uygulandı.

Topluca bakacak olursak, inkontinans ve/veya prolapsus nedeniyle 9 hastaya cerrahi operasyonlar uygulanmışken, 35 hastaya da yalnız prolapsus nedeni ile cerrahi operasyon işlemleri uygulandı.

**Tablo 4. Çalışma grubunda yapılan operasyonlar**

Operasyon	n
AO (Arka Onarım)	2
BSO (Bilateral Salpingooferektomi)	7
BTL (Bilateral Tüp Ligasyonu)	1
Enterosel Tamiri	1
LAVH (Laparoskopik Asiste Vajinal Histerektomi)	3
Mc Call Kuldoplasti	14
ÖAO (Ön Arka Onarım)	24
ÖO (Ön Onarım)	12
Sakrouterin Süspansiyon	14
TOT (Trans Obturatur Tape)	3
TVT (Tension Transvajinal Tape)	6
USO (Unilateral Salpingooferektomi)	2
VAH (Vajinal Histerektomi)	24

Çalışma ve kontrol gruplarında vajinal duvar boyunca doku fraksiyonları değişebileceğinden doku örneklemesini standartlaştırmak amacıyla hastaların tamamından POP-Q klasifikasyonuna göre Aa noktasına uyan noktadan tüm vajinal katları kapsayacak şekilde yaklaşık 0,4 cm büyüklüğünde örnekler alındı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, alınan örnekler % 10'luk formol içinde 6-8 saat tespit edildikten sonra 16 saatlik alkol takibine tabi tutuldu. Parafine gömülen, 50'si kontrol, 50'si çalışma grubundaki hastalara ait olan örneklerden daha sonra rutin Hematoksilen-Eozin (HE) boyama için 1'er, immunohistokimyasal boyama için ise 5 mikron kalınlığında 2'şer adet kesit alındı. HE boyalı kesitlerin incelenmesinde çalışma grubundaki 50 adet örnekten 6 tanesi, kontrol grubunda da 5 tanesi yetersiz biyopsi kalınlığı ve/veya bloklama hatası nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Böylece çalışmaya dahil olan 44 adet çalışma ve 45 adet kontrol grubuna ait örnek alındı ve toplam 89 biyopsi örneğinin kesitlerine immünohistokimyasal olarak PGP 9.5 ve SMA boyaları uygulandı.

#### İmmünohistokimyasal Yöntemin Uygulanışı:

1- Vajen duvarı biyopsilerine ait parafin bloklardan  $1/10$ 'luk Poly-L-Lysine ile muamele edilmiş lamlara 4 µm kalınlıkta her yöntem için ayrı ayrı kesitler alındı.

2- Kesitler 12 saat süreyle 56°C etüvde bekletilerek deparafinize edildi.

3- Boyama öncesi deparafinizasyona ksilen ile devam edildi. Bu işlem 60°C etüvde 3 kez 10'ar dakika bekletme ve her 10 dakikanın ardından 5'er dakika dışarıda soğumaya bırakma şeklinde uygulandı.

4- Ksilenin giderilmesi için % 96'lık alkol muamelesine geçildi. Kesitler 60°C etüvde 4 kez 10'ar dakika tutuldu.

5- Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.

6- Antijen geri kazanımı için Buffer for Antigen Retrieval solüsyonu kullanıldı. 90 ml distile suya 10 ml bu solüsyondan eklenerek sitrat buffer solüsyonu hazırlandı.

7- Kesitler hazırlanan solüsyon içerisine konularak 700 wattlık mikrodalga fırında 10 dakika kaynatıldı.

8- Kesitler dışarıda oda sıcaklığına gelinceye dek 20 dakika bekletildi.

9- Dört kez 1'er dakika distile sudan geçirilen lamlara, dokularda bulunan endojen peroksiti bloke etmek için 37°C etüvde 15 dakika metanolde hazırlanmış % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulaması yapıldı.

10- Üç kez distile sudan geçirilen lamlar pH 7.4 olan PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi.

11- Lamlardaki kesitlerin etrafı reaktiflerin kesit dışına taşmasını engellemek için çizildi.

12- % 0,175'lik tripsin solüsyonu hazırlanarak lamlara damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.

13- Üç kez distile sudan geçirilen lamlar pH 7.4 olan PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

14- Her bir lama Large Volume Ultra V Blok damlatılacak ve 7 dakika bekletildikten sonra solüsyon lamlar üzerinden uzaklaştırıldı.

15- Her bir vaka için ayrı ayrı numaralandırılmış lamlara, oda sıcaklığında, ancak nemli ortamda PGP 9.5, aktin primer antikoru ayrı ayrı damlatılacak ve antikorun her alana eşit dağılması için lamların üzeri lamelle kapatılarak 40 dakika bekletildi.

16- Lamlar üzerindeki antikorlar distile su ile uzaklaştırılıp PBS solüsyonuna alınarak 5 dakika bekletildi.

17- UltraVision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP kitinin 1 nolu Biotinylated Goat Anti-Polyvalent solüsyonu damlatılarak ve 15 dakika bekletildi.

18- PBS solüsyonu ile 5 dakika yıkanan lamlara, 2 nolu biotine bağlanacak olan işaretleyici 'Streptavidin Peroxidase' damlatılarak ve 15 dakika daha bekletildi.

19- Distile su ile yıkanan lamlar PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

20- UltraVision Detection System Large Volume AEC Substrate System (RTU) kitinden karıştırılarak hazırlanan renklendirici solüsyon kesitler üzerine damlatılarak 10 dakika bekletildi.

21- Distile su ile yıkanan lamlar Mayer hematoksilen solüsyonunda 1 dakika tutularak zıt boyama yapıldı.

22- Musluk suyunda yıkandı.

23- Lamlar % 5'lik amonyak solüsyonuna bir kez batırılarak morartma işlemine tabi tutuldu.

24- Musluk suyunda yıkandı.

25- Gliserol jel kullanılarak lamelle kapatıldı.

Çalışma için immünohistokimyasal yöntemlerde kullanılacak antikorlar olan, PGP 9.5 vajendeki periferik sinirleri ve sinir ganglionlarını göstermek için, aktin ise vajen duvarındaki düz kas dokusunu göstermek için kullanıldı.

İstatiksel değerlendirmeler Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezindeki S0064 Minitab Release 13 paket programı (Lisans No: WCP 1331.00197) kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin (yaş, BMI, parite, vajinal doğum, epizyotomi, sezaryan, menopozal durum ve süresi ile HRT kullanımı) gruplar arasında karşılaştırılmasında Student-t ve Ki-Kare testi, POP-Q noktalarının himene olan

ortalama uzaklığının (cm) ve histolojik inceleme parametrelerinin (kasa olan submukozal derinlik, sinir çap ve sayısı) farklılıkları açısından grupların karşılaştırılmasında Student-t testi; yaş, BMI, parite, vajinal doğum sayısı ve menopoza süre gibi demografik faktörler ile histolojik parametreler arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Analizi, her iki grubun; gruplar arası yaş, BMI, vajinal doğum sayısı ve postmenopozal süreler sabit tutularak tekrar karşılaştırılmasında da Kovaryans Analizi metodu kullanıldı. Elde edilen  $p$  değeri 0.05 ve altında olduğunda, değerler anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda Aralık 2005 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında prolapsus nedeniyle vajinal rekonstrüksiyon uygulanan hastalar çalışma grubunu, yine bu tarihler arasında diğer jinekolojik problemler nedeni ile vajinal bir operasyon uygulanan hastalar da kontrol grubunu oluşturacak şekilde dizayn edilen çalışmada, hastaların vajen ön duvarından immünohistokimyasal analiz yapmak amacıyla biopsiler alınmıştır. Prolapsusu olan hastaların vajinal duvar nöronizasyon derecesi ve düz kas yapısı dağılımını incelemek istediğimiz çalışmamızda, 45 adet kontrol grubuna ve 44 adet de çalışma grubuna ait olan hastaların vajen ön duvarının histopatolojik incelemeleri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

### **DEMOGRAFİK BULGULAR**

Çalışma grubunu oluşturan 44 ve kontrol grubunu oluşturan 45 olgunun demografik özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

Çalışma grubuna dahil olan olguların yaşları ortalama  $54,27 \pm 10,4$  idi ve en genç olgu 33, en yaşlı olgu ise 77 yaşlarındaydı. Kontrol grubundaki olguların yaşları ise ortalama  $47,04 \pm 4,57$  idi ve en düşük yaş 40, en yüksek yaş ise 59 idi. Kontrol grubundaki olgular çalışma grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde genç yaşta hastalardan oluşmaktaydı ( $p:0.000$ ).



Çalışma grubundaki olguların BMI ortalaması  $26,5 \pm 3,81$  iken, kontrol grubunda  $28,4 \pm 4,24$  idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p:0.035$ ). Çalışma grubunun BMI ortalaması kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı ölçüde daha düşüktü.

Çalışma grubunda parite ortancası 3 (min 1-max 9), kontrol grubunda ise 2 (min 1-max 4) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p:0.000$ ). Ancak doğum şekli açısından çalışma grubunun tamamı ( $44/44 = \% 100$ ) vajinal yolla doğum yapmış iken, kontrol grubunda bu oran  $\% 48,8$  ( $22/45$ ) idi ve istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde düşüktü ( $p:0.000$ ).

Çalışma olgularında doğum şekline baktığımızda olguların tamamında normal vajinal yolla doğum öyküsü vardı ve 44 olgunun da 29'unda ( $\% 65,9$ ) epizyotomi uygulanmıştı. Ayrıca olguların 3'ü ( $\% 6,81$ ) doğumlarının en az birisini sezaryan ile gerçekleştirmişti. Kontrol grubunda ise 45 olgunun 22'sinde ( $\% 48,8$ ) vajinal yolla doğum öyküsü mevcuttu. Ayrıca olguların 13'ü ( $\% 28,88$ ) ise yalnız vajinal yolla doğum yapmıştı. Yine bu gruptaki 23 olgu ( $\% 51,12$ ) yalnız sezaryan ile, 9 olguda ( $\% 20$ ) ise hem sezaryan hem de vajinal yolla doğum öyküsü mevcuttu.

Çalışma grubundaki olgularda müdahaleli doğum (epizyotomi) öyküsü daha fazla iken, sezaryan oranının kontrol grubunda daha fazla olduğu belirlendi (Tablo 5).

**Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri**

	Çalışma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=45)	<i>p</i>
<b>Yaş</b>	$54,27 \pm 10,4$	$47,04 \pm 4,57$	<b>0.000*</b>
<b>BMI</b>	$26,5 \pm 3,81$	$28,4 \pm 4,24$	<b>0.035*</b>
<b>Parite</b>	3 ( 1 – 9 )	2 ( 1 – 4 )	<b>0.000*</b>
<b>Vajinal Doğum</b>	44/44 ( % 100 )	22/45 ( % 48,8 )	<b>0.000*</b>
<b>Epizyotomi</b>	29/44 ( % 65,9 )	10/45 ( % 22,2 )	<b>0.000**</b>
<b>Sezaryan</b>	3/44 ( % 6,81 )	32/45 ( % 71,1 )	<b>0.000**</b>
<b>Menopoz</b>	25/44 ( % 56,81 )	11/45 ( % 24,44 )	<b>0.002**</b>
<b>Menopozal Süre (Yıl)</b>	4 ( 0–30 )	0 ( 0 – 5 )	<b>0.000*</b>
<b>HRT</b>	5/44 ( % 11,36 )	10/45 ( % 22,22 )	<b>0.171**</b>

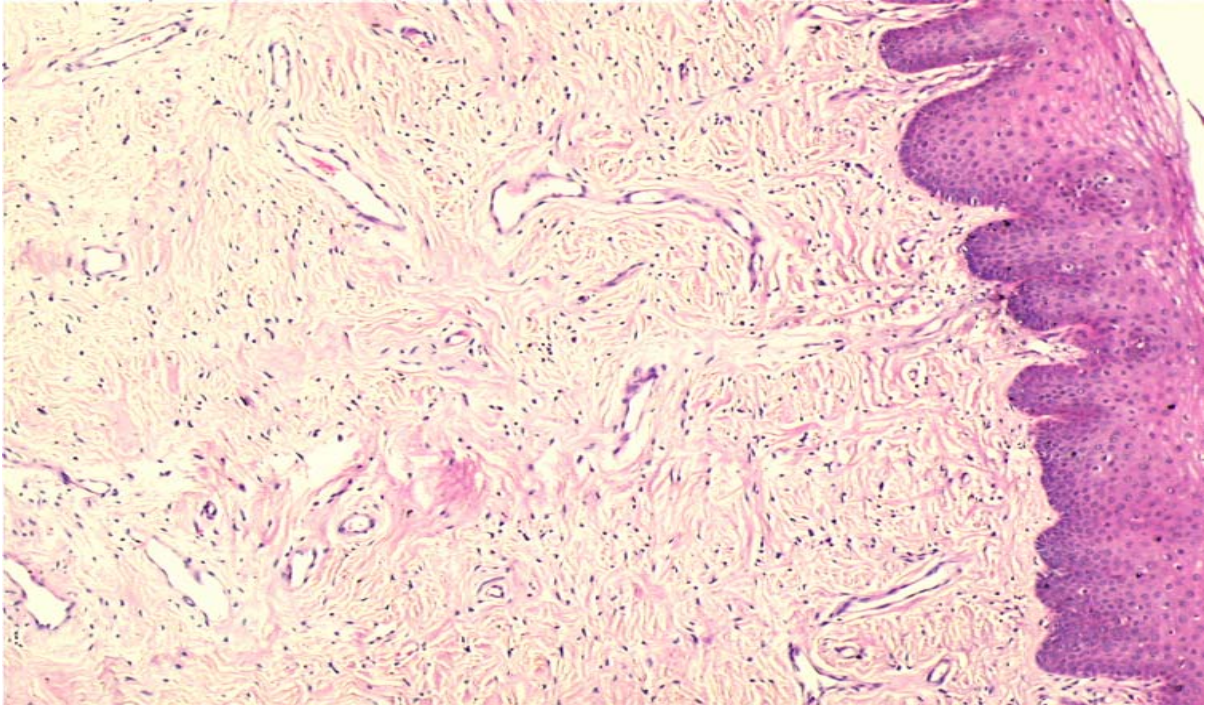
*p*; \* : Student-t testi ile , \*\* : Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.

Çalışma grubundaki olgularda menopozal süre ortanca 4 yıl (min 0 yıl – max 37 yıl) idi ve bu gruptaki postmenopozal 25 olgunun 5'i yani toplam 44 çalışma olgusunun % 11,36'sı menopoz esnasında HRT almıştı. Kontrol grubundaki olgularda ise menopozal süre ortanca 0 yıl (min 0 yıl – max 5 yıl) idi ve çoğu premenopozal hastalardan oluşmakta idi. Bu grupta menopozdaki 11 olgudan 10'u (% 90,9) hayatı boyunca HRT almıştı. Çalışma grubundaki olguların yarısından fazlasını menopozal kadınlar oluştururken, kontrol grubunun ise yaklaşık  $\frac{1}{4}$ 'ünü menopozal kadınlar oluşturmaktaydı. Çalışma grubundaki hastaların genelde ileri yaşta olmalarının yanında, menopozda geçirmiş oldukları süre bakımından da daha uzun süredir menopozu olan kadınlardan oluşmakta idi. Kontrol grubundaki menopozal olguların büyük çoğunluğu HRT kullanmışken, çalışma grubunda ise ancak  $\frac{1}{5}$ 'i (% 20) HRT kullanmıştı.

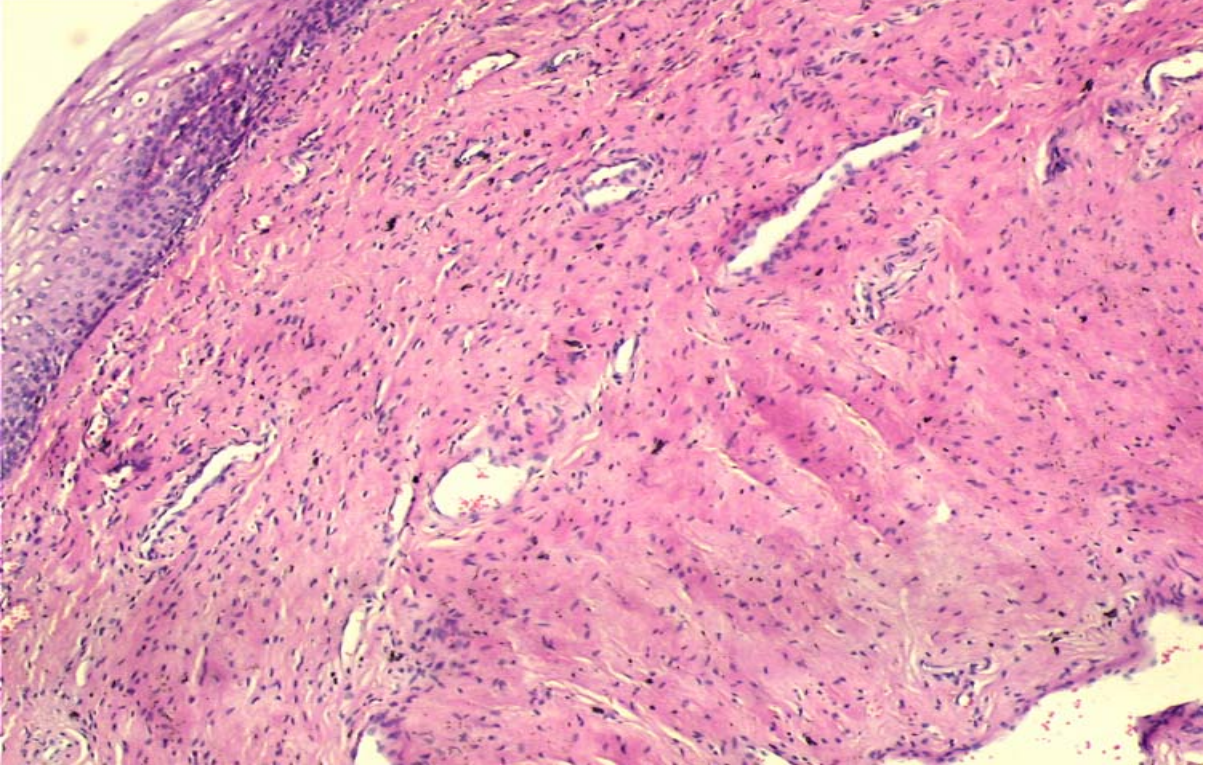
İki grup arasında menopozada olan hasta sayısı ve süre bakımından anlamlı bir fark mevcutken ( $p:0.002$ ;  $p:0.000$ ), HRT kullanım öyküsü bakımından ise bir fark tespit edilmemiştir ( $p:0.171$ ).

## İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Hematoksilen-Eozin (HE) boyalı kesitlerde hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda nonkeratinize çok katlı yassı epitel altında damardan zengin kollajenize bağ dokusu ve bunun altından başlayan dağınık lifler halinde düz kas dokusu (Şekil 5,6) görülmüştür.

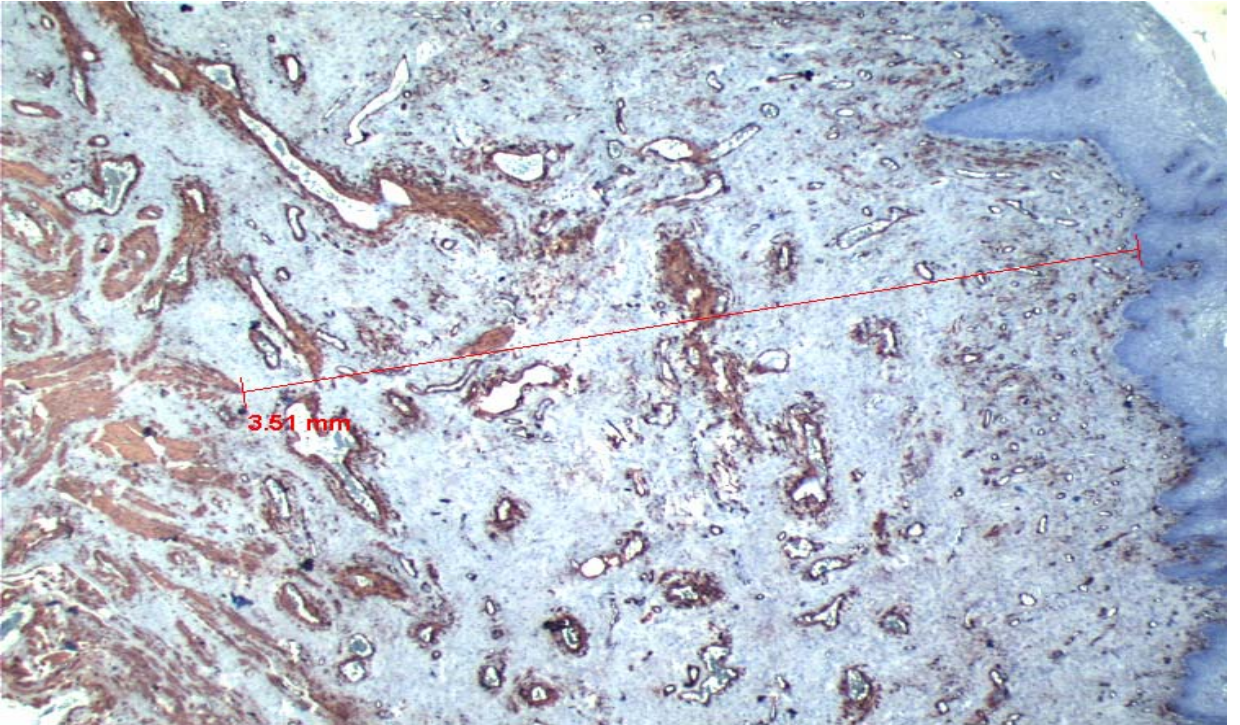


**Şekil 5. Kontrol grubu vajen duvarında düzenli yapıdaki epitel altında ince düzenli fibröz demetler (H+E, X50)**



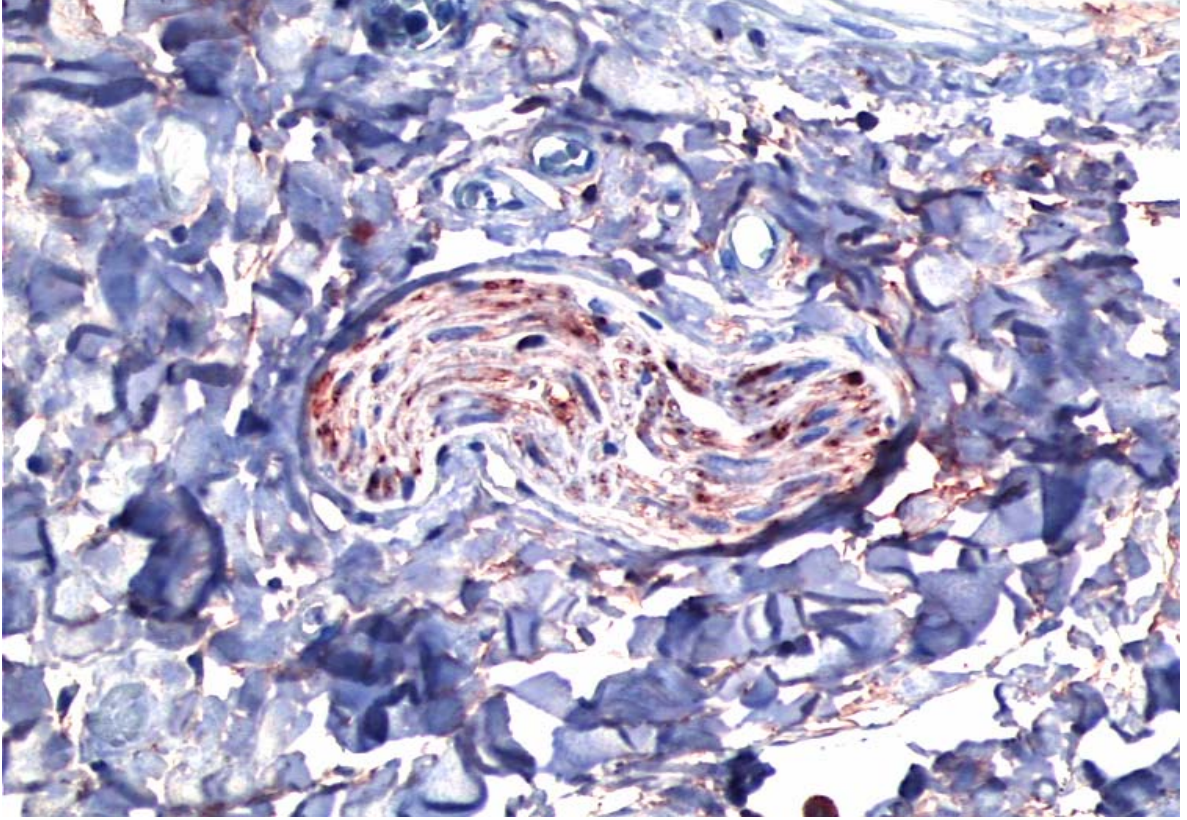
**Şekil 6. Prolapsus vajeninde kaba kollajen demetler ve derinde hyalinizasyon alanları (H+E, X50)**

Her iki grubun kesitlerinde, çalışma vakalarında biraz daha belirgin olan subepitelyal kollajenizasyonda artış ve bu alanda çekirdek sayısında azalma (Şekil 6,7) dikkat çekmiştir.



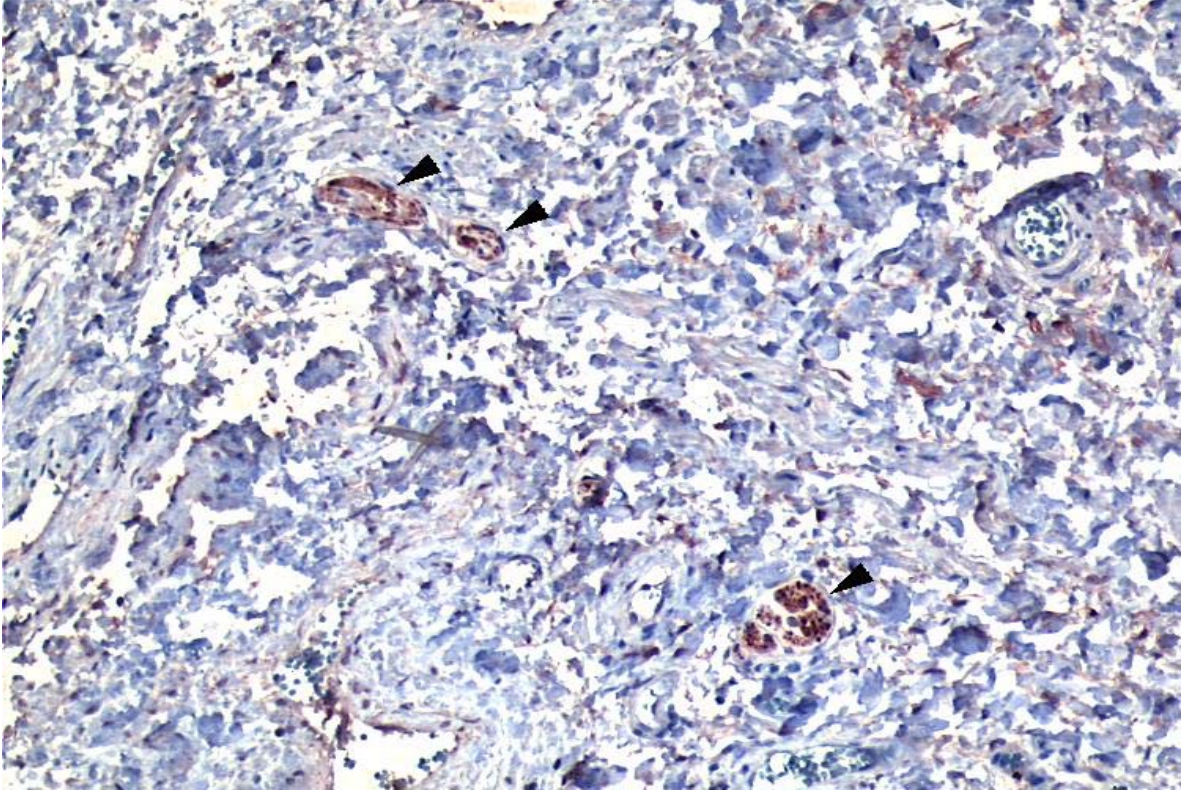
**Şekil 7. Prolapsus grubu, yüzeyden uzak, dağınık yerleşim gösteren incelmış düz kas demetleri (SMA, X12.5)**

İmmunohistokimyasal olarak PGP 9.5 ile boyanmış olan doku kesitlerinin incelenmesinde periferik sinir aksonlarının ve ganglion hücre gruplarının bu antikor ile kuvvetli pozitif reaksiyon verdiği (Şekil 8) görülmüştür.



**Şekil 8. PGP 9.5 ile periferik sinirlerde aksonal boyanma (PGP 9.5,X200)**

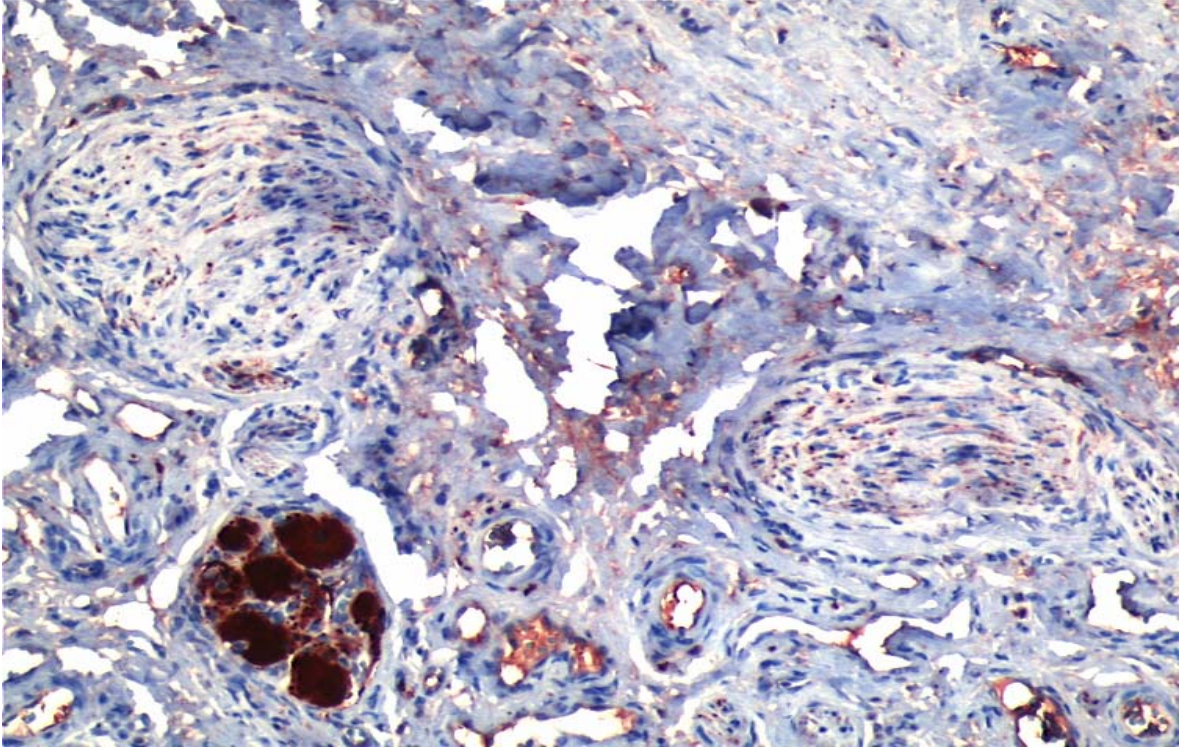
Antikorla belirgin hale gelen periferik sinirler tüm olgularda toplam beş büyük büyütme alanında sayılmış (BBA) ve bu sinirlerin çapları sinirlerin uzun eksenlerinin ölçülmesini engellemek amacıyla en dar yerlerinden ölçülmüştür. Fotomikroskop (Carl-Zeiss; seri no:000262) ve ona bağlı olan bilgisayardaki görüntü çözümleyici program (KS300) aracılığı ile periferik sinirlerin çap ortalamaları alınmıştır. Buna göre çalışma vakalarında görsel olarak periferik sinirlerin hem çaplarının hem de sayılarının azaldığı (Şekil 9) görülmüştür.



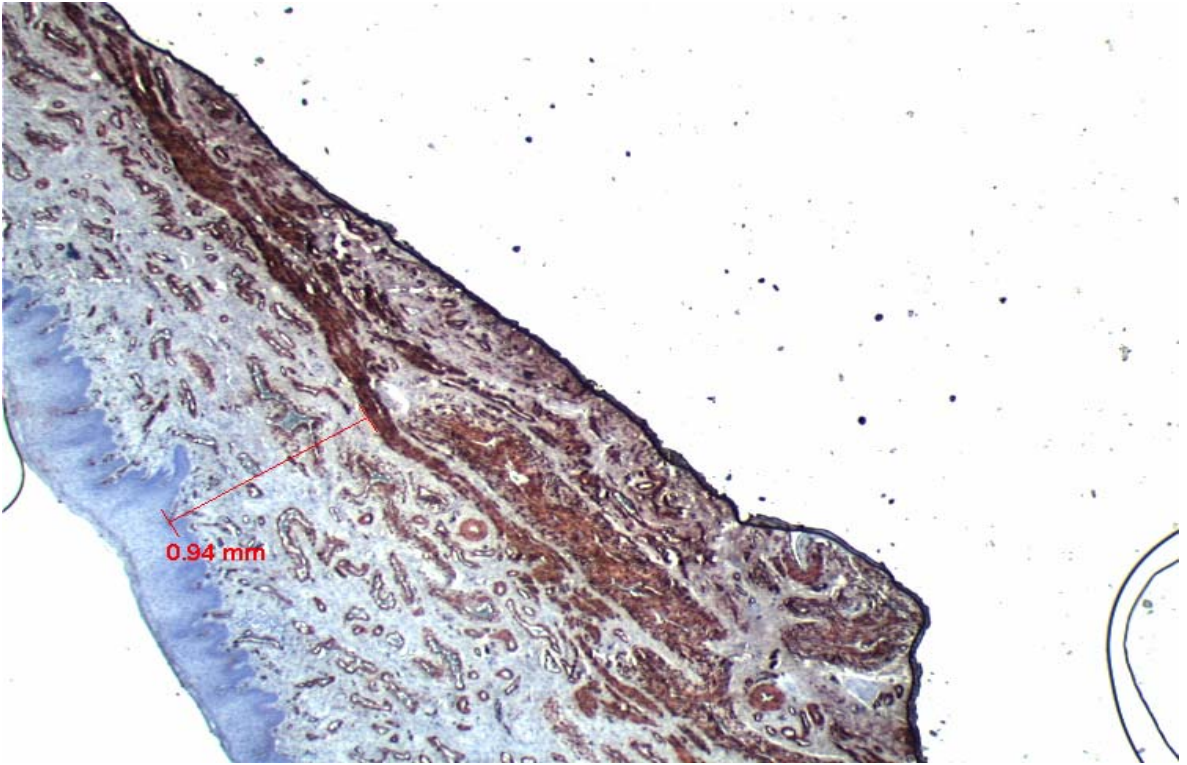
**Şekil 9. Prolapsus grubunda oklarla işaretli ince periferik sinirler (PGP 9.5, X200)**

Kontrol grubunda submukozal ganglion kümelerine rastlanırken (Şekil 10), çalışma vakalarında ganglion kümesi (Şekil 8-10) görülmemiştir.

SMA ile boyanan kesitlerin incelenmesinde submukozal düz kasların ve perivasküler düz kasların antikorla kuvvetli sitoplazmik reaksiyon verdiği (Şekil 11) görülmüştür. Kontrol biyopsilerinde, submukozal düz kas demetlerinin mukozaya uzaklığının çalışma grubundaki biyopsilere göre daha az olduğu dikkati çekmiş ve tüm kesitlerde mukozaya en yakın yerdeki kas demeti bulunarak mukozaya olan uzaklık hesaplanmıştır (Şekil 7,11). Ayrıca çalışma grubundaki kesitlerde düz kas liflerinin sıklığının kontrol biyopsilerindeki düz kas liflerine oranla göreceli olarak azaldığı ve demetlerin göreceli olarak küçüldüğü (Şekil 11) görülmüştür.



**Şekil 10. Kontrol grubu, kalın periferik sinirler ve nöronal ganglion (PGP 9.5,X200)**



**Şekil 11. Kontrol grubu, düzenli dağılım gösteren yüzeye yakın düz kas demetleri (SMA, x12.5)**

## PELVİK ORGAN PROLAPSUS-KUANTİFİKASYON SINIFLAMASINA GÖRE GRUPLARI DAĞILIMI

Tüm olguların POP-Q sistemindeki en distal noktalarına göre evrelerinin dağılımı (Tablo 6) incelendiğinde; POP-Q sistemine göre en çok prolabe olan kompartmanın kontrol grubunu oluşturan 45 olgunun 3'ünde (% 6,6) ön kompartmanda, 42 olguda (% 93,33) ise arka kompartmanda olduğu görüldü. Kontrol grubunda en çok prolabe olan kompartmanı apikal olan hasta mevcut değildi. Kontrol grubunda ön kompartmanda bulunan iki noktaya göre en distal noktası Aa olan 2 olgu bulunurken, Ba noktası en distal olan bir olgu mevcuttu ve en distal noktası ön kompartmanda bulunan kontrol grubundaki bu 3 olgunun hepsinin Evresi 2 idi.

Kontrol grubunda arka kompartmandaki 2 noktaya göre en distal noktaya bakıldığında ise; en distal noktası Ap olan 22 olgu, Bp noktası olan 20 olgu mevcuttu. Bu olguların evrelere göre dağılımına baktığımızda, olguların 37'si Evre-2, geriye kalan 5'i ise Evre-1 olarak tespit edildi.

Kontrol grubunda genel olarak POP-Q sistemindeki en distal nokta arka kompartmanda bulunmakta idi ve olguların büyük çoğunluğunun evresi 2 idi. Yine bu grupta tüm kompartmanlara göre olguların büyük çoğunluğu Evre-2 (40 olgu) ve kalanı Evre-1'de (5 olgu) bulunmaktaydı. Kontrol grubundaki hastalar prolapsusu olmayan ya da hafif prolapsusu (Evre  $\leq$  2) olan hastalardan oluşmakta idi.

Çalışma grubunda, bu grubu oluşturan 44 olgunun en distal POP-Q noktasına göre dağılımına baktığımızda, 21 olgunun (% 47,72) en distal prolabe olan kısmının ön kompartmanda, 22 olgununkinin (% 50) apikal kompartmanda, sadece 1 olgunun ise arka kompartmanda olduğu tespit edildi.

Ön kompartman prolapsusu olan 21 olgunun en distal noktası Aa noktası olan 15 olgu, Ba noktası olan 6 olgu mevcuttu. En distal noktası ön kompartmanda bulunan vakaların çoğunluğu Evre-2'de (12 olgu) idi. Bunlardan sadece 9 olguda Evre-1 prolapsus mevcuttu.

Çalışma grubundaki en distal noktası apikal kompartmanda bulunan 22 olguda ise; 20 olgunun en distal noktası servikal seviyede (C) iken, 2 olgununki ise posterior fornikte (D) idi. Apikal kompartman prolapsusu olan bu olguların diğer kompartmanların aksine evre olarak oldukça ileri evrede oldukları; 20 olgunun Evre-4, 2 olgunun Evre-3 prolapsusa sahip olduğu tespit edildi.

Çalışma grubundaki olgulardan en distal noktası arka kompartmanda olan sadece 1 olgu mevcuttu. Bu olgunun en distal noktası Ap olup Evre-2 düzeyinde idi.

Çalışma grubundaki tüm kompartmanlar göz önüne alınıp, dağılımına bakıldığına; Olgular en fazla Evre-4 (20 olgu), sonra Evre-2 (13 olgu) ve sonra da Evre-3 (11 olgu) olarak dağılmaktaydı. Çalışma grubunu oluşturan olguların prolapsus dereceleri Evre  $\geq$  2 olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 6. Olguların pelvik organ prolapsus-kuantifikasyon sınıflamasına göre prolabe olan noktaların vajinal kompartmana ve en distal noktalarına göre dağılımı**

<b>Kontrol Grubu</b>						
	<b>Ön Kompartman</b>		<b>Arka Kompartman</b>		<b>Apikal Kompartman</b>	
<b>Olguların dağılımı (n)</b>	3/45 ( % 6,6 )		42/45 ( % 93,33 )		0/45 ( % 0 )	
<b>POP-Q noktası</b>	Aa	Ba	Ap	Bp	C	D
	2	1	22	20	0	0
<b>Evre 1</b>	0/45		5/45		0/45	
<b>Evre 2</b>	3/45		37/45		0/45	
<b>Evre 3</b>	0/45		0/45		0/45	
<b>Evre 4</b>	0/45		0/45		0/45	
<b>Çalışma Grubu</b>						
	<b>Ön Kompartman</b>		<b>Arka Kompartman</b>		<b>Apikal Kompartman</b>	
<b>Olguların dağılımı (n)</b>	21/44 ( % 47,72 )		1/44 ( % 2,27 )		22/44 ( % 50 )	
<b>POP-Q noktası</b>	Aa	Ba	Ap	Bp	C	D
	15	6	1	0	20	2
<b>Evre 1</b>	0		0		0	
<b>Evre 2</b>	12		1		0	
<b>Evre 3</b>	9		0		2	
<b>Evre 4</b>	0		0		20	

Olgular, sadece ön kompartmanların prolapsus derecelerine göre evrelendirildiğinde (Tablo 7), kontrol grubundaki olguların çoğunluğunun Evre-0'da (25 olgu) olduğu, geri kalan olguların ise Evre-1'de (14 olgu) ve Evre-2'de (6 olgu) olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda ön kompartmanda, ileri derecede prolapsusu olan (Evre-3 ve 4) hasta mevcut değildi.



Çalışma grubunda ise olguların büyük çoğunluğunun Evre-4’de (25 olgu) olduğu, sonra sırası ile Evre-2’de olan olgu sayısının 13, Evre 3’de olan olgu sayısının 5 ve Evre-1’de olan olgu sayısının 1 olduğu görülmektedir. Yine bu grupta prolapsusu olmayan hasta (Evre 0) mevcut değildir.

**Tablo 7. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların ön kompartmana göre evrelerin dağılımı**

Evre	Kontrol Grubu (n=45)	Çalışma Grubu (n=44)
0	25	0
1	14	1
2	6	13
3	0	5
4	0	25

Tüm olguların diğer iki (arka ve apikal) kompartmana göre dağılımına baktığımızda (Tablo 8) ise, arka kompartmanda hem çalışma hem kontrol grubundaki olguların büyük çoğunluğunun Evre-2’de (çalışma grubundan 15 olgu, kontrol grubundan 13 olgu) ve Evre-1’de (çalışma grubundan 5 olgu, kontrol grubundan 26 olgu) olduğu görülmektedir.

Apikal kompartmana göre ise kontrol grubundaki tüm hastalarının Evre-0 veya Evre-1’de olduğu (24 olgu, 21 olgu), çalışma grubunda ise Evre-1 ve Evre-4’de (13 olgu, 19 olgu) olduğu saptandı.

**Tablo 8. Olguların arka ve apikal kompartmanlara göre evrelerinin dağılımı**

Evre	Arka Kompartman		Apikal Kompartman	
	Kontrol Grubu (n=45)	Çalışma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=45)	Çalışma Grubu (n=44)
0	6 (% 13,33)	6 (% 13,63)	24 (% 59,33)	7 (% 15,9)
1	26 (% 57,77)	5 (% 11,36)	21 (% 46,66)	13 (% 29,54)
2	13 (% 28,88)	15 (% 34,09)	0 (% 0)	3 (% 6,81)
3	0 (% 0)	2 (% 4,54)	0 (% 0)	2 (% 4,54)
4	0 (% 0)	16 (% 36,36)	0 (% 0)	19 (% 43,18)

Vajende ölçülen dokuz POP-Q ölçümünün gruplar arasındaki ortalama değerleri karşılaştırılması Tablo 9’da verilmektedir. Buna göre ön, arka ve apikal kompartmandaki POP-Q noktalarının himenal seviyeye göre uzaklık ortalamalarının çalışma grubunu oluşturan prolapsusu olan hastalarda hep pozitif değerlerde (himenal seviyeye göre dışarıda, kaudalde), kontrol grubunda ise negatif değerlerde (himenal seviyeye göre içerde, kranialde) oldukları görülmektedir. Bu anatomik seviye farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0.000$ ). Genital hiatus (gh) çalışma grubunda kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geniş iken ( $p:0.008$ ), total vajinal length (tv1) ölçümleri de kontrol grubuna göre yine çalışma grubundaki hastalarda daha sığ olarak saptandı. Perineal body (pb) ölçümü yönünden ise gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildi ( $p:0.138$ ).

**Tablo 9. Kontrol ve çalışma grubunda pelvik organ prolapsus-kuantifikasyon noktalarının himene olan ortalama uzaklıkları (cm)**

POP-Q Noktaları	Çalışma Grubu ( n=44)	Kontrol Grubu ( n=45)	<i>p</i>
<b>Aa</b>	2,06±1,22	-1,53±0,75	<b>0.000</b>
<b>Ba</b>	2,68±1,87	-1,91±1,16	<b>0.000</b>
<b>Ap</b>	0,88±2,09	-0,91±0,66	<b>0.000</b>
<b>Bp</b>	1,34±2,75	-1,35±1,11	<b>0.000</b>
<b>C</b>	0,15±5,42	-5,66±0,79	<b>0.000</b>
<b>D</b>	-0,13±5,69	-6,62±0,71	<b>0.000</b>
<b>gh</b>	5,33±0,62	5,33±0,60	<b>0.008</b>
<b>pb</b>	3,11±0,38	3,24±0,43	<b>0.138</b>
<b>tv1</b>	7,79±1,04	8,64±0,64	<b>0.000</b>

Student-t testi ile hesaplanmıştır.

### HİSTOLOJİK PARAMETLERİN GRUPLARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalardan alınan örneklerin vajen ön duvarından alınan biopsiler olması nedeniyle hastalar ön duvar prolapsus derecelerine göre yeniden iki gruba ayrılmışlardır. Buna göre, Evre-0 ve Evre-1 olan hastalar prolapsusu olmayan kontrol grubu; ileri derece prolapsusu olan (Evre  $\geq 2$ ) hastalar ise prolapsus grubu olarak tanımlanmışlardır.

Değerlerin normal dağılıma uyduğu tespit edildikten sonra kontrol ve prolapsus grupları histolojik inceleme parametrelerinin (kasa olan submukozal derinlik, sinir çap ve sayısı) farklılıkları açısından karşılaştırılmışlardır. Karşılaştırma sonuçları Tablo 10’da

gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; prolapsus grubunda kontrol grubuna göre sinir çapı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük ( $37.14 \pm 12.3$  vs  $53.75 \pm 16.1$ ;  $p:0.000$ ), sinir sayısı daha az ( $3.82 \pm 2.8$  vs  $7.42 \pm 3.4$ ;  $p:0.000$ ) ve kas dokusuna olan derinlik anlamlı olarak daha fazla ( $2.35 \pm 0.4$  vs  $2.02 \pm 0.4$ ;  $p:0.001$ ) bulunmuştur.

**Tablo 10. Histolojik inceleme parametrelerinin (kasa olan submukozal derinlik, sinir çap ve sayısı) farklılıkları açısından grupların karşılaştırılması**

	<b>Kontrol Grubu (n=40)</b>	<b>Prolapsus Grubu (n=49)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Derinlik</b>	2.02 ±0.4	2.35 ±0.4	<b>0.001</b>
<b>Sinir sayısı</b>	7.42 ±3.4	3.82 ±2.8	<b>0.000</b>
<b>Sinir çapı</b>	53.75 ±16.1	37.14 ±12.3	<b>0.000</b>

Student t testi ile hesaplanmıştır.

## **DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER İLE HİSTOLOJİK PARAMETRELERİN KORELASYONU**

Yaş, BMI, parite, vajinal doğum sayısı ve menopozal süre gibi demografik faktörler ile histolojik parametreler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Analizi ile incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 11’de verilmektedir. Vajinal doğum sayısı ile sinir çap ve sayıları arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttur ( $r: 0.302$ ,  $p: 0.004$ ;  $r: -0.317$ ,  $p: 0.002$ ). Sonuçlara göre yaş arttıkça vajinal duvarın kalınlığı, sinir çapı ve sayısı azalmaktadır (sırası ile yaş için  $r: -0.285$ ,  $p: 0.006$ ; çap için  $r: -0.313$ ,  $p: 0.003$ ). Postmenopozal süre uzadıkça yine vajinal duvarda sinir çaplarının ( $r: -0.325$ ,  $p: 0.047$ ) ve sayılarının ( $r: -0.405$ ,  $p: 0.012$ ) azalmakta olduğu görülmektedir.

**Tablo 11. Yaş, Body Mass Index, parite, vajinal doğum sayısı ve menopozal süre gibi demografik faktörler ile histolojik parametreler arasındaki ilişki**

	<b>Derinlik</b>	<b>Sinir sayısı</b>	<b>Sinir çapı</b>
<b>Yaş</b>	r:0.106 p:0.320	r:-0.285 p:0.006	r:-0.313 p:0.003
<b>BMI</b>	r:-0.001 p:0.994	r:0.152 p:0.154	r:0.-061 p:0.568
<b>Vajinal doğum</b>	r:0.192 p:0.070	r:-0.302 p:0.004	r:-0.317 p:0.002
<b>Parite</b>	r:0.093 p:0.387	r:-0.199 p:0.320	r:-0.190 p:0.073
<b>Postmenopozal süre*</b>	r:0.390 p:0.017	r:-0.329 p:0.047	r:-0.409 p:0.012

Pearson Korelasyon Analizi ile hesaplanmıştır.

\*Menopozda olan 37 kadında bakılmıştır.

Her iki grup, gruplar arası yaş, BMI, vajinal doğum sayısı ve postmenopozal süre gibi değişkenler yönünden sabitlenerek tekrar karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada da tüm parametreler, daha önceki testte olduğu şekilde sonuçlanmıştır (Tablo 12). Bu durumda da her iki grup arasındaki yaş, BMI, doğum sayısı ve menopozal sürenin gruplar arasında farklı olmasına rağmen, prolapsusun sinirsel ağın ve kas yapısı üzerindeki etkisini değiştirmedini göstermektedir.

**Tablo 12. Her iki grubun; gruplar arası yaş, Body Mass Index, vajinal doğum sayısı ve postmenopozal süreler sabitlendikten sonraki karşılaştırması**

	<b>Kontrol Grubu (n=40)</b>		<b>Prolapsus Grubu (n=49)</b>		<b>p</b>
	<b>Ortalama</b>	<b>Standart hata</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart hata</b>	
<b>Derinlik</b>	2.02	0.079	2.357	0.069	0.004
<b>Sinir sayısı</b>	7.258	0.578	3.953	0.504	0.000
<b>Sinir çapı</b>	53.197	2.549	37.594	2.226	0.000

Kovaryans Analizi yapılmıştır.

Modelde yer alan eş değişkenler Yaş=50.811, BMI=27.40, Normal Doğum Sayısı= 2.08, Postmenopozal Süre= 4.4 şeklinde sabit olarak alındığında değerlendirilmiştir.

Kontrol ve çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 13 ve 14’de sunulmuştur.

**Tablo 13. Kontrol grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri**

No	Adı ve Soyadı	Yaş	Protokol	Boy	Kilo	BMI	Parite	NSD	Epizyo*	SCAT	Postmenopozal Süre (yıl)	HRT†	Aa	Ba	POP Ant.	Ap	Bp	POP Post.	C	D	POP apeks	gh	pb	tvI	Kas Derin	Sinir Sayı	Sinir Çap
1	SP	45	229775	158	55	22	2	0	0	2	0	0	-2	-3	0	-1	-3	1	-6	-7	0	5	3	9	1.21	7	50.46
2	MS	49	56717	154	69	29	3	1	1	2	0	0	-2	-3	0	-1	-2	1	-6	-7	0	4	3	8	2.34	5	43.46
3	NÇ	56	112965	156	80	33	4	2	1	2	5	1	1	1	2	0	-1	2	-7	-5	1	4	4	8	2.20	3	44.24
4	AH	43	188912	156	72	30	3	1	0	2	0	0	0	-1	2	1	0	2	-7	-6	0	6	3	10	1.98	17	62.34
5	TK	51	248341	160	70	27	3	1	1	2	4	1	0	-1	2	-1	-2	1	-7	-5	1	5	3	10	1.36	6	24.41
6	NB	47	45968	155	90	37	2	0	0	2	5	1	-2	0	1	0	0	2	-7	-5	1	5	3	9	1.10	4	42.7
7	HA	46	90462	155	55	23	3	3	0	0	0	0	-2	-3	0	-1	-3	1	-6	-7	0	4	3	8	0.94	12	97.62
8	EY	45	283281	160	72	28	2	2	0	0	0	0	-2	-4	0	-1	-1	1	-6	-7	0	6	4	9	2.01	14	66.9
9	MK	49	277616	166	70	27	2	0	0	2	0	0	-2	-3	0	-1	-2	1	-5	-7	1	5	3	8	2.11	9	44.6
10	FK	51	162111	165	75	27	2	0	0	2	0	0	-2	-2	0	-1	-2	1	-6	-7	0	5	3	9	1.14	7	46.8
11	FS	51	119390	160	55	21	2	0	0	2	1	1	-2	-1	1	-1	-1	1	-6	-7	0	5	4	9	2.15	6	80.9
12	NE	50	38373	165	84	30	4	2	0	2	0	0	-2	-1	1	-1	-2	1	-5	-7	1	5	3	9	1.75	9	76.22
13	EK	57	19538	153	90	38	1	0	1	1	4	1	0	0	2	-1	0	2	-5	-6	1	5	3	8	2.30	8	41.34
14	MK	46	283007	160	75	27	1	0	0	1	0	0	-2	0	1	-1	0	2	-6	-7	0	6	3	9	1.99	4	59.28
15	MK	54	10599	160	70	27	2	0	0	2	3	1	-1	-3	1	-1	-3	1	-6	-7	0	5	3	8	2.43	3	88.92
16	AE	47	107876	155	80	33	2	0	0	2	0	0	-2	-3	0	1	0	2	-6	-7	0	5	3	8	2.22	5	65.29
17	MO	42	271342	162	60	23	3	1	0	2	0	0	-1	-1	1	-1	-2	1	-6	-7	0	6	3	9	2.18	8	75.2
18	VB	43	283285	160	70	27	2	0	0	2	0	0	-2	-2	0	-1	0	2	-6	-8	0	6	3	10	2.14	13	51.83
19	GD	52	220319	160	80	31	3	3	1	0	3	1	-1	-1	1	0	-2	1	-7	-6	0	6	3	9	2.02	6	43.28
20	ST	48	132069	160	70	27	2	0	0	2	0	0	-2	-1	1	-1	-2	1	-5	-6	1	5	3	8	2.08	4	31.77
21	ZD	48	283403	160	80	31	3	1	0	2	0	0	-1	-2	1	-1	-1	1	-4	-7	1	5	3	9	2.74	5	65.89
22	UÖ	50	10894	165	80	29	2	1	1	1	2	0	-2	-2	0	-2	-2	0	-6	-6	0	6	4	9	1.88	8	42.11
23	SD	47	283208	165	75	27	2	2	0	0	0	0	-2	-3	0	-1	-2	1	-6	-7	0	5	4	9	1.26	3	49.87
24	Fİ	42	262478	165	60	22	2	0	0	2	0	0	-2	-4	0	-1	0	2	-5	-6	1	6	3	9	2.22	11	57.33
25	HT	45	239135	165	60	22	2	2	0	0	0	0	-2	-3	0	0	1	2	-5	-7	1	5	4	8	1.96	9	59.53
26	NŞ	48	283639	165	90	33	2	0	0	2	0	0	-1	-2	1	-1	-1	1	-4	-6	1	5	3	9	2.10	9	44.72
27	KD	48	206943	165	85	32	2	2	1	0	0	0	-1	-2	1	-1	-1	1	-4	-6	1	6	4	9	2.20	16	44.28
28	SA	55	102638	160	93	36	2	2	1	0	5	1	-1	-3	1	-1	0	2	-6	-7	0	5	3	8	2.16	12	60.62
29	HÖ	42	281878	165	70	25	2	0	0	2	0	0	-2	-2	0	-1	-1	1	-6	-8	0	6	3	9	2.23	4	48.37
30	BD	42	283826	175	85	27	2	0	0	2	0	0	-2	-3	0	-1	0	2	-5	-7	1	6	3	8	2.52	5	38.67
31	NK	42	12899	170	65	23	2	0	0	2	0	0	-2	-2	0	-1	-2	1	-6	-8	0	6	3	9	1.80	5	58.38
32	SK	40	279758	160	75	29	2	2	1	0	0	0	0	0	2	0	0	2	-6	-6	0	5	3	7	2.31	7	74.2
33	MÖ	42	18488	175	70	22	1	0	0	1	0	0	-1	0	2	-2	-3	0	-5	-6	1	5	4	9	2.21	6	50.1
34	NE	42	239873	160	55	21	2	0	0	2	0	0	-2	-3	0	-1	-2	1	-6	-7	0	5	3	9	2.19	5	66.71
35	NŞ	51	291099	165	80	30	2	0	0	2	2	1	-2	-2	0	-2	-2	0	-6	-7	0	5	4	8	2.29	5	64.12
36	ŞG	41	93529	160	80	32	2	2	0	0	0	0	-2	-3	0	-1	-2	1	-5	-7	1	6	3	9	1.90	3	30.2
37	ŞY	45	141946	155	78	33	2	0	0	2	0	0	-2	-2	0	-2	-2	0	-5	-7	1	5	3	9	2.46	10	37.47
38	EBY	46	244908	175	80	26	2	2	0	0	0	0	-2	-3	0	-2	-2	0	-5	-7	1	6	3	9	3.01	13	48.29
39	NÇ	43	197311	155	70	30	2	1	0	1	0	0	-2	-2	0	-1	-1	1	-5	-7	1	5	3	8	1.81	12	64.89
40	HG	48	295718	160	85	33	2	2	0	0	0	0	-2	-2	0	-1	-3	1	-6	-7	0	6	3	9	1.79	7	48.84

**Tablo 13 (devam). Kontrol grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri**

41	MK	42	25077	160	78	31	3	3	1	0	0	0	-2	-2	0	0	1	2	-5	-6	1	5	4	8	2.18	7	68.32
42	RT	46	24515	150	70	31	2	0	0	2	0	0	-1	-1	1	-1	-2	1	-5	-6	1	5	3	8	2.58	8	39.33
43	ST	47	292914	165	80	30	1	0	0	1	0	0	-2	-3	0	-2	-2	0	-6	-7	0	6	4	9	2.20	6	45.92
44	ED	59	36503	160	70	28	2	2	0	0	5	1	-2	-2	0	-1	-1	1	-5	-6	1	6	3	8	2.09	9	28.49
45	GG	44	292420	165	75	28	2	0	0	2	0	0	-1	-1	1	-1	-3	1	-7	-6	0	6	3	8	1.14	8	44.3

\*Epizyo: 0- Yok,1- Var

†HRT: 0- Kullanmadı, 1- Kullandı

**Tablo 13 (devam). Kontrol grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri**

No	Tarih	Grup‡	Operasyon
1	29.03.2006	1	TOT
2	06.06.2006	1	TOT
3	08.06.2006	1	TVT
4	14.06.2006	2	TAH + SAĞ USO+BURCH
5	15.06.2006	2	P/C
6	25.07.2006	1	TVT
7	01.08.2006	1	TOT
8	12.02.2007	2	TAH+BSO
9	16.03.2007	2	TAH+BSO
10	21.03.2007	2	TAH+BSO
11	22.03.2007	2	P/C
12	22.03.2007	2	P/C
13	22.03.2007	1	TOT
14	23.03.2007	2	P/C
15	24.03.2007	2	P/C
16	28.03.2007	2	P/C
17	29.03.2007	2	TAH+BSO
18	03.04.2007	2	TAH+BSO
19	03.04.2007	2	TAH+BSO
20	04.04.2007	2	TAH+BSO
21	04.04.2007	2	TAH+BSO
22	10.04.2007	2	TAH+BSO
23	10.04.2007	2	P/C
24	12.04.2007	2	P/C
25	13.04.2007	2	P/C
26	19.04.2007	2	P/C
27	19.04.2007	2	P/C
28	19.04.2007	2	P/C
29	25.04.2007	2	P/C
30	26.04.2007	2	TAH+BSO
31	27.04.2007	2	P/C
32	27.04.2007	1	TOT+AO
33	27.04.2007	2	P/C
34	06.06.2007	2	TAH+BSO
35	25.06.2007	2	P/C
36	26.06.2007	2	P/C
37	26.06.2007	2	P/C
38	27.06.2007	2	P/C
39	28.06.2007	2	P/C
40	28.06.2007	2	P/C
41	28.06.2007	2	P/C
42	28.06.2007	2	P/C
43	24.07.2007	2	TAH+BSO
44	24.07.2007	2	TAH+BSO
45	25.07.2007	2	TAH+BSO

‡Grup: 1- İnkontinans ve/veya prolapsus cerrahisi uygulananlar, 2- Yalnız prolapsus cerrahisi uygulananlar



**Tablo 14. Çalışma grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri**

No	Adı ve Soyadı	Yaş	Protokol	Boy	Kilo	BMI	Parite	NSD	Epizyo*	SCAT	Postmenopozal Süre (yıl)	HRT†	Aa	Ba	POP Ant.	Ap	Bp	POP Post.	C	D	POP apeks	gh	pb	tvI
1	NZ	76	187841	154	78	33	2	2	1	0	25	0	3	4	4	-3	-2	0	4	6	4	4	2	9
2	ŞK	50	91637	155	53	22	2	2	1	0	0	0	3	3	4	2	1	2	-6	-5	1	4	3	8
3	SS	55	266785	158	76	30	4	4	1	0	4	0	2	2	3	-1	-2	1	-7	-6	0	4	3	9
4	AB	33	222405	152	90	39	5	5	1	0	0	0	3	3	4	-1	0	2	-7	-7	0	6	4	10
5	KK	48	197470	169	75	26	3	3	0	0	0	0	-1	-2	1	2	1	2	-7	-8	0	5	4	9
6	ET	56	99313	172	85	29	3	3	0	0	6	1	0	1	2	-2	-2	0	-7	-6	0	5	4	9
7	RG	57	115701	146	60	28	1	1	0	0	6	1	1	1	2	1	0	2	-5	-6	1	4	4	8
8	MK	58	239846	160	65	25	5	5	0	0	3	0	3	3	4	1	0	2	5	3	4	6	3	8
9	FB	54	239179	140	59	30	5	5	0	0	10	0	3	3	4	1	0	2	-4	-3	1	6	3	8
10	RÖ	45	47249	168	74	26	2	2	1	0	0	0	2	3	3	2	2	3	-4	-3	1	6	3	7
11	AT	67	40058	155	78	32	3	3	0	0	20	0	3	4	4	-2	-2	0	5	3	4	5	3	7
12	PB	72	246393	147	64	29	7	7	1	0	25	0	3	3	4	3	5	4	6	5	4	4	3	8
13	SB	54	68236	174	73	24	2	2	1	0	15	1	3	4	4	-2	-3	0	-6	-5	1	4	4	8
14	AB	68	248479	152	60	26	9	9	1	0	20	0	3	4	4	3	4	4	5	5	4	5	3	8
15	SÖ	70	258167	160	58	23	3	3	1	0	30	0	3	4	4	3	4	4	6	6	4	5	3	7
16	FD	56	134160	160	58	23	2	2	0	0	3	1	0	1	2	-1	-2	1	-1	1	2	5	3	6
17	RA	73	256403	160	72	28	6	6	1	0	30	0	3	4	4	3	4	4	5	5	4	5	3	7
18	NT	56	260042	170	74	26	5	5	1	0	6	0	3	4	4	3	4	4	5	5	4	5	3	8
19	RB	42	263174	174	82	28	1	1	1	0	0	0	3	4	4	3	4	4	5	5	4	5	3	8
20	AA	63	266081	168	65	24	6	6	1	0	10	0	3	4	4	3	4	4	6	6	4	5	3	8
21	HK	65	269479	165	75	27	2	2	1	0	15	0	3	3	4	3	3	4	4	4	3	6	3	7
22	ES	39	257287	170	70	24	2	1	1	1	0	0	2	2	3	-3	-1	1	-1	-4	2	5	3	7
23	ŞT	46	276161	160	68	27	3	2	1	1	0	0	2	2	3	1	2	2	-5	-6	1	4	3	7
24	GG	40	257676	160	65	25	3	3	1	0	0	0	3	3	4	1	1	2	4	4	3	5	3	5
25	NE	42	84152	155	55	23	2	1	1	1	0	0	3	3	4	1	1	2	5	5	4	5	3	7
26	AÖ	43	250734	155	75	31	2	2	0	0	0	0	1	1	2	0	1	2	-4	-6	1	5	3	8
27	ZT	46	277987	155	48	20	2	2	1	0	0	0	3	5	4	3	4	4	6	6	4	6	3	9
28	KÇ	45	277813	160	65	25	4	4	0	0	0	0	1	1	2	3	2	3	1	4	2	5	3	5
29	EK	53	280095	175	85	28	4	4	1	0	4	0	3	5	4	3	5	4	6	6	4	6	3	7
30	SK	60	283212	160	65	24	2	2	1	0	10	0	3	5	4	3	5	4	7	6	4	5	3	8
31	SK	40	1848	170	70	24	2	2	0	0	0	0	1	0	2	-2	-2	0	-5	-7	1	5	3	8
32	HA	70	154468	165	55	20	5	5	1	0	25	0	3	6	4	3	6	4	7	7	4	4	3	7
33	KY	53	101076	160	60	23	3	3	1	0	0	0	2	2	3	-1	0	2	-5	-6	1	4	3	7
34	CU	50	280025	165	80	30	2	2	0	0	0	0	0	-1	2	-1	-3	1	-4	-5	1	6	3	9
35	HG	62	6235	160	74	28	2	2	1	0	14	0	3	5	4	3	5	4	6	6	4	5	3	8

**Tablo 14 (devam). Çalışma grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri**

36	FK	48	220507	160	80	32	3	3	0	0	0	0	1	0	2	-1	0	2	-4	-6	1	5	3	7
37	MÇ	65	99708	160	65	26	3	3	0	0	20	1	1	1	2	1	1	2	-6	-7	0	5	3	9
38	MÖ	45	43982	165	60	23	3	3	0	0	0	0	0	1	2	-1	-1	2	-6	-7	0	5	3	9
39	BA	50	8486	152	70	31	3	3	0	0	0	0	1	1	2	-3	-2	0	-6	-7	0	5	3	9
40	MK	60	297280	155	55	23	4	4	1	0	20	0	3	5	4	3	5	4	6	6	4	5	3	8
41	GT	58	298095	155	50	21	5	5	1	0	8	0	3	6	4	3	6	4	7	7	4	5	3	7
42	HY	54	214704	165	80	30	3	3	1	0	8	0	0	0	2	-1	-2	1	-5	-6	1	5	3	8
43	ŞM	43	298755	165	75	28	3	3	1	0	0	0	0	1	2	0	-1	2	-5	-7	1	5	3	9
44	NA	58	275672	165	68	25	3	3	1	0	5	0	3	4	4	3	4	4	6	6	4	5	4	8

\*Epizyo: 0- Yok,1- Var

†HRT: 0- Kullanmadı, 1- Kullandı

**Tablo 14 (devam). Çalışma grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri**

No	Kas Derin	Sinir Sayı	Sinir Çap	Tarih	Grup	Operasyon
1	2.24	1	22.8	26.11.2005	2	VAH+ÖO+MC CALL CULDOPLASTİ
2	2.69	4	29	07.12.2005	1	TOT+ÖAO
3	2.01	6	69.4	13.12.2005	2	ÖO
4	2.97	1	30.4	29.01.2006	2	ÖAO
5	2.44	1	28.2	30.01.2006	2	ÖAO
6	2.75	2	31.5	06.02.2006	2	ÖO
7	2.40	3	39.7	06.03.2006	2	ÖAO
8	2.00	2	37.2	13.04.2006	2	VAH+İTERNAL-EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+YÜKSEK SACROUTERİN SÜSPANSİYON
9	2.34	9	27.8	17.04.2006	2	ÖO
10	3.35	3	27.6	22.04.2006	2	VAH+SOL SALPİNGOOFEREKTOMİ+ÖAO
11	2.78	3	38.3	26.04.2006	2	VAH + ÖAO
12	2.11	2	43.1	08.06.2006	2	VAH+ÖAO
13	1.91	4	38.3	14.06.2006	2	ÖO
14	2.62	8	24.1	15.06.2006	2	VAH+BSO+ÖO
15	2.13	2	26.8	05.09.2006	2	VAH+İTERNAL-EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+YÜKSEK SACROUTERİN SÜSPANSİYON+ÖAO
16	1.68	4	43.2	08.09.2006	2	VAH+YÜKSEK SACROUTERİN SÜSPANSİYON+ÖAO
17	2.37	1	23.5	08.09.2006	2	VAH+İTERNAL-EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+YÜKSEK SACROUTERİN SÜSPANSİYON+ÖAO
18	2.16	5	61.1	12.10.2006	2	VAH+BSO+ÖAO
19	2.44	2	46.8	17.10.2006	2	VAH+AO
20	1.66	3	43.2	22.11.2006	2	VAH+ÖAO
21	2.62	3	32.7	11.01.2007	2	VAH+BSO+İTERNAL-EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+YÜKSEK SACROUTERİN SÜSPANSİYON+ÖAO
22	1.87	4	22.7	19.01.2007	2	VAH+INTERNAL-EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+YÜKSEK SACROUTERİN SUSPANSİYON+ÖO
23	2.39	5	30.3	01.02.2007	1	TVT+ÖAO
24	1.94	3	48.9	02.02.2007	2	VAH+ÖAO
25	3.51	7	41.4	12.02.2007	2	LAVH+İTERNAL-EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+YÜKSEK SACROUTERİN SÜSPANSİYON
26	2.36	3	25.3	15.03.2007	2	LAVH+ÖAO
27	2.41	2	28.8	20.03.2007	1	VAH+BSO+YÜKSEK SACROUTERİN SÜSPANSİYON+İTERNAL EKSTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+TVT+ÖAO
28	2.53	1	32.5	22.03.2007	2	VAH+SOL USO+YÜKSEK SACROUTERİN SUSPANSİYON+İTERNAL EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+ÖAO
29	2.58	1	25.6	27.03.2007	2	VAH+İTERNAL-EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+YÜKSEK SACROUTERİN SUSPANSİYON+ÖO
30	2.31	4	31.2	02.04.2007	2	VAH+BSO+ÖAO
31	2.79	2	54.2	10.04.2007	1	TVT
32	2.95	4	40.1	24.04.2007	2	VAH+YÜKSEK SACROUTERİN SÜSPANSİYON +İTERNAL EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ+ENTEROSEL ONARIMI +ÖO
33	2.43	3	56.5	25.04.2007	2	LAVH+AO
34	2.16	1	31.3	27.04.2007	1	TOT
35	2.79	2	26.3	10.05.2007	1	VAH+YÜKSEK SACROUTERİN SUSPANSİYON+MC CALL CULDOPLASTİ+ÖO +TOT
36	2.10	8	31.1	23.05.2007	1	TVT+ÖO
37	2.54	6	44.5	05.06.2007	2	ÖAO

**Tablo 14 (devam). Çalışma grubundaki hastaların demografik ve klinik özelliklerinin**

38	2.20	4	38.6	06.06.2007	1	TVT+BTL
39	2.55	1	27.4	20.06.2007	2	ÖÖ
40	2.94	5	42.8	31.07.2007	2	VAH+ BSO + YÜKSEK SACROUTERİN SUSPANSİYON + İTERNAL EXTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ + ÖAO
41	1.97	2	33.2	01.08.2007	2	VAH + YÜKSEK SACROUTERİN SUSPANSİYON +İTERNAL EKSTERNAL MC CALL CULDOPLASTİ + ÖAO
42	2.30	4	26.7	01.08.2007	1	TVT
43	2.23	1	30.5	10.08.2007	2	ÖAO
44	2.27	2	24.8	28.08.2007	2	VAH+BSO+ÖAO

‡Grup: 1: İnkontinans ve/veya prolapsus cerrahisi uygulananlar, 2- Yalnız prolapsus cerrahisi uygulananlar

## TARTIŞMA

Pelvik organ prolapsusu, fasya ve kas defektine sekonder olarak gelişen; üriner, barsak ve seksüel fonksiyon bozukluğuna yol açabilen oldukça sık rastlanan bir durumdur.

Olsen ve ark. (26) epidemiyolojik çalışmalarının sonucunda, hayat boyu prolapsus veya stress inkontinans nedeniyle operasyon geçirme olasılığını % 11 olarak, birden fazla cerrahi düzeltme gereksinimini ise % 29,2 olarak bulmuşlardır.

Nygaard ve ark. (1) ortalama yaş 68 olan postmenopozal popülasyonda, vajinal duvar desensusunu daha fazla tespit etmişlerdir. National Institutes of Health Terminology Workshop'a göre pelvik organ prolapsusu, Evre-1 ve daha fazla prolapsusu mevcut olan hastalarda tanımlanmıştır. Bu tanıma göre çalışmalarında, hastaların % 97,7'sinde prolapsus mevcuttu. Bu yüksek orandan dolayı, bu tanımlamayı klinik olarak çok fazla uygun görmemişlerdir. ICS kriterlerine göre hastaları tekrar değerlendirdiklerinde % 65,5'inde prolapsus olduğunu belirtmişlerdir. Eğer hastaların prolabe olan bölgesi, himenal bölge altında kabul edilirse Evre-2 ve üstünde prolapsus mevcut hasta oranı da % 25,6 olarak çıkmıştır.

Nygaard ve ark.'nın çalışmasında pek çok prolapsus vakası Evre-2'ye girdiği için, mevcut olan sistemin yeniden gözden geçirilmesi gerektiği kanaatine varmışlardır (1).

Bizim çalışmamızda da, kontrol grubunu oluşturan hastaların tüm kompartmanlardaki prolapsus evrelerinin dağılımı, en fazla Evre-2'de yoğunlaşmaktadır. Çalışma vakalarında ise, hastaların önemli bir kısmının total prolapsusu olmasından dolayı en sık Evre-3 ve 4, ikinci sıklıkta ise Evre-2 prolapsus tespit edilmiştir.

Farquhar ve ark. (141) çalışmalarında uterusu olan hastaların % 7-14'üne, sadece prolapsus nedeniyle histerektomi operasyonu yapıldığını göstermişlerdir. Operasyondan sonra

geçen yıllar itibarı ile de, her 15 yılda bir ise bu riskin % 5 olarak lineer bir şekilde artmakta olduğunu görmüşlerdir.

Bilindiği gibi, Türkiye’de histerektomi oranının giderek artması nedeniyle, histerektominin prolapsus oluşumuna etkileri üzerine ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hunskar ve ark. (18) POP insidans ve prevalansının yaşın ilerlemesi ile arttığını tespit etmişlerdir. Swift ve ark. (21) yaşları 18-83 arasında olan 1004 kadını içeren bir çalışmalarında, yıllık muayeneleri sonucunda her 10 yılda bir POP prevalansı sıklığının % 40 arttığından bahsetmektedirler. Women’s Health Initiative’in yaptığı bir çalışmada da ise, 50-59 yaş grubuna göre 60-69 yaş grubunda 1,2 kat, 70-79 yaş grubunda ise 1,4 kat fazla prolapsusun görüldüğü gösterilmiştir (23).

Nygaard ve ark.’ı (1) çalışmalarında yaşlı kadınları, prolapsus nedeniyle cerrahi operasyon geçirme ihtimalinin yüksek olmasından dolayı seçmişlerdir. Yine seçtikleri postmenopozal hasta popülasyonunda, Evre-2 ve üstü olarak tanımlanan prolapsusa neden olması açısından, yaş bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Bu yaşlı hasta popülasyonunda hastaların evrelemesi sırasında valsalva mekanizmasının etkili biçimde hastalar tarafından yapılamamasından dolayı, Evre-2 prolapsus sıklığı daha sık olarak gözlemlenmiştir.

Bizim çalışmamızda da, çalışma grubuna dahil olan olguların yaşları daha ileri yaşlardan (ortalama  $54,27 \pm 10,4$ ), kontrol grubundaki olguların yaşları (ortalama  $47,04 \pm 4,57$ ) daha genç yaştaki popülasyondan oluşmakta idi. Yaşın ilerlemesi ile birlikte POP gelişiminin de artmakta olduğu görülmektedir. Yaşın POP gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu çalışma sonucunda söylenebilir.

Boyles ve ark (142) düşük sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, beslenme durumu ve yaşam kalitesinin prolapsus gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişler ama POP ile bu faktörler arasındaki ilişkiyi kesin olarak gösterememişlerdir.

Carley ve ark. (42) pelvik organ prolapsus gelişiminde vajinal doğumun önemli bir etken olduğunu düşünmüşlerdir. Ayrıca müdahaleli doğumun (epizyotomi uygulanması) pelvik kaslarda laserasyona bağlı olarak gelişen sinir innervasyon kaybı ve sonuçta da pelvik kaslarda zayıflığa neden olduğunu, bunun sonucunda da POP geliştiğini belirtmişlerdir.

Nygaard ve ark. (1) ise vajinal doğumun prolapsus gelişimi ile çok zayıf bir bağlantısı olduğunu belirtmişlerdir. Pek çok kadında doğumla oluşan bu destek defektinin yaş ilerledikçe de persiste ettiğini izlemişlerdir.

O'Boyle ve ark. (143) yaptıkları küçük vaka kontrollü bir çalışmada, ilk vajinal doğumdan sonra hastaların muayenesinde orta derecede bir defekt saptanabileceğini göstermişlerdir. Bununla birlikte prolapsus gelişen multipar kadınları göz önüne aldıklarında, POP gelişimi için vajinal doğumun bir neden olmadığını düşünmüşler ve normal vajinal doğumun her zaman etyolojik faktör olamayacağını söylemişlerdir. Ayrıca sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, beslenme durumu ve yaşam kalitesi vajinal doğum dışında diğer başka etiyolojik faktörlerin prolapsus gelişimine neden olabileceğini de belirtmişlerdir.

Swift ve ark. (25) tarafından yapılan bir çalışmada, hiç doğum yapmamış kadınlarla iki vajinal yolla doğum yapmış kadınlar karşılaştırıldığında iki vajinal yolla doğum yapmanın POP relatif riskini % 8,4 oranında artırabileceğini göstermişlerdir.

Kadın Sağlığı Enstitüsü tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, tek bir doğum yapmanın bile hiç doğum yapmayan kadınlara göre, prolapsus riskini 2,1 kat artırabileceği gösterilmiştir (23).

Lukacz ve ark.'nın (46) 3050 kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmalarında, bir ya da daha fazla vajinal doğum yapan kadınlarda, semptomatik POP gelişme riskinin sezaryan ile doğum yapan kadınlara göre 3,21 kez daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Bizim yaptığımız çalışmada, çalışma grubundaki hastaların doğum sayıları 1 ile 9 arasında, kontrol grubunda ise 1 ile 4 arasında değişmekteydi. Çalışma grubunun tamamı doğumlarını vajinal yolla yapmıştı ve üçte ikisine de epizyotomi uygulanmıştı. İki grup arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Spondan vajinal yolla doğum ve müdahaleli doğum (epizyotomi) prolapsus gelişmesi için bir risk faktörü olarak görülmekte iken, doğumu sezaryan ile yapmanın POP için koruyucu olduğu gözükmemektedir.

Nygaard ve ark., postmenopozal kadınlarda hormon tedavisinin pelvik taban desteği üzerine etkisini tam olarak belirleyememişlerdir. Menopozu prolapsus gelişmesinde bir risk faktörü olarak göstermelerine rağmen, hormonal durum ve prolapsusun birbiri ile olan ilişkisini araştıran çalışmalarında östrojen seviyesi ile prolapsus arasında bir bağlantı kuramamışlardır. Prolapsusu olan hastaların bir kısmına HRT (konjuge östrojen ve MPA (Medroksi Progesteron Asetat)) vermişler ve hormon tedavisi almayan hastalar ile alanlar arasında bir ilişki saptayamamışlardır.

Goldstein ve ark. (60) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, histerektomize olan 270 hastanın da bulunduğu kadınlar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba HRT olarak oral konjuge östrojen veya medroksiprogesteron asetat, diğer gruba ise HRT yerine plasebo verilmiştir. Altı yıllık tedavi takibi sonucunda her iki grupta da prolapsus gelişiminin olduğu gözlenmiş ancak iki grup arasında prolapsus gelişimi açısından hiçbir fark gösterilememiştir.

Nygaard ve ark. (1), çalışma popülasyonunu oluşturan postmenopozal kadınların günümüz kadınlarından farklı olarak daha genç yaşlarda çocuk sahibi olmalarından dolayı günümüz kadınlarının ise daha ileri yaşlarda çocuk sahibi olduklarından, günümüz kadınlarında doğuma bağlı prolapsus gelişiminin kendi popülasyonlarıyla uyarlanamayacağını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, çalışma grubundaki olguların çoğunluğu postmenopozal hastalardan oluşmakta olduğu ve menopozda geçirdikleri sürenin de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki menopozal olguların büyük çoğunluğu HRT kullanmışken, çalışma grubundakilerin ise ancak beşte biri (% 20) HRT kullanmıştı. İki grup arasında, HRT kullanım öyküsü bakımından ise herhangi bir fark mevcut değildi.

Nygaard ve ark. artmış BMI'in tüm epidemiyolojik çalışmalarda üriner inkontinans ile bağlantılı olduğunu saptanmışlardır. Çalışmalarda kilonun yanı sıra obstrüktif akciğer hastalıkları, ağır yük kaldırmak gibi karın içi basıncını kronik artıran nedenlerin inkontinansa olan meyili artırdığını da göstermişlerdir.

Mant ve ark. (24) da kilo artışının prolapsus gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu, BMI ölçüsü 25-30 arasında olan kadınlarda POP gelişim riskinin 2,51 kat, BMI değeri 30'un üzerinde olan kadınlarda ise 2,56 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ağır yük kaldırmanın apikal prolapsusa neden olması açısından daha anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun da nedeni olarak ağır yük kaldırma, asıcı destek sistemi üzerine olumsuz yönde etkide bulunurken, levator kas kompleks sistemi üzerine ise etkisi bulunmamaktadır ve böylece prolapsus gelişme riski daha düşüktür.

Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki olguların BMI ortalaması  $26,5 \pm 3,81$  iken, kontrol grubunda  $28,4 \pm 4,24$  idi. Aralarında istatistiksel bir fark olmakla birlikte, bu farkın zayıf olmasından dolayı iki grup arasında POP gelişimi açısından ciddi bir farklılık mevcut değildi.

Diğer prolapsusa neden olan faktörler dışında, genetik yatkınlığın da POP gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, Afrika kökenli Amerika'lılarda, beyaz kadınlara göre daha az prolapsus geliştiği izlenmiştir (19).

Uterus desteğinden sorumlu konnektif dokuya ait çalışmalar literatürde çok azdır. Bununla birlikte operasyon esnasında bu ligamentöz ve fasyal yapılar prolapsusu olan ve olmayan kadınlar arasında farklılık göstermektedir. Sistoseli olan vakalarda vajinal elastik dokuda azalma ve fragmantasyon ( ayrılma ) saptanmıştır (4).



Makinen ve ark. (4) çalışmalarında vajinal fasyadan alınan örnekleri histopatolojik olarak incelemiş ve sonuçta 10 prolapsuslu hastadan 7'sinde, 10 prolapsusu olmayan hastadan 2'sinde normal histolojik yapının kaybolduğunu bulmuşlardır. Bu bilgilerle pelvik fasyal asıcı sistem üzerinde yaş, obezite, doğum şekli, östrojenik aktivite ve fiziksel aktivitelerin prolapsus gelişimine neden olup olmadığını vaka kontrol grubu yapmadıkları için saptayamamışlardır. Yaşın ilerlemesi ile normal fasyal yapı değişmesine bağlı olarak, POP ile yaş arasında bir bağlantı olduğunu bulmuşlardır.

Makinen ve ark. (11) tarafından yapılan başka bir çalışmada, 5 uterin prolapsuslu kadınla 5 prolapsusu olmayan kadının vajinal fasyalarından alınan biyopsilerde kollajen 1 mRNA'sına bakılmış ve iki grup arasında bir fark bulunamamıştır.

Kollajen miktarı ve kalitesi ile ilgili birçok veri olmasına rağmen, kollajen yıkımına ait, MMP'ye ve DIF'a (doku inhibitör faktör) ait çok fazla bilgi mevcut değildir.

Gabriel ve ark. (6) postmenopozal kadınlarda sakrouterin ligamanda düz kas miktarını tespit etmek için yaptıkları çalışmalarında, POP'un varlığı ile tip 3 kollajen salınımı arasında, yaş ve pariteden bağımsız olarak direkt ilişki olduğundan bahsetmektedirler. Buna göre tip 3 kollajen miktarı artarken, tip 1 azalmaktadır. Ayrıca çalışmalarında ilk kez sakrouterin ligamanın üçte birinin düz kasta oluştuğunu da saptamışlardır.

Jackson ve ark. (12) 18 premenopozal kadında (8 prolapsus ve 10 kontrol vakası) kollajen miktarı, çözülümü, MMP aktivitesiyle tespit edilen kollajen turnoverini prolapsus olan hastalarda vajen epitelinde çalışmışlardır. Prolapsusu olan kadınlarda total kollajen miktarı ve solibilitesinde azalmanın yanında aynı zamanda önemli miktarda kollajenolitik aktivitede de artma bulmuşlardır. Bunu da MMP-2 ve MMP-9 miktarının artması ile tespit etmişlerdir.

Goepel ve ark.(41), SUI olan (15 hasta) ve olmayan (14 hasta) 29 POP'u mevcut olan kadında vajen periüretal bölgeden elde ettikleri biopsilerde kollajen tip 1, 3, 4, 5, 6 ile çeşitli glikoproteinlerin (fibronektin, laminin ve vitronektin) lokalizasyon ve dağılımını, immünfloresan mikroskop kullanarak incelemişlerdir. Stres üriner inkontinansı bulunan prolapsusu olan kadınlarda, SUI bulunmayan POP'lu kadınlara göre tip 1, 3 ve 6 kollajenin daha zayıf olarak boyandığını, tip 4 ve 5 kollajen, fibronektin ve laminin ile boyama patterninde ise gruplar arasında bir fark olmadığını görmüşlerdir.

Prolapsusu olan kontinanslı kadınlarda periüretal dokuda vitronektin düzgün dağılıma sahipken, inkontinanslı POP'lu kadınlarda ise ya vitronektini tam olarak görememişler ya da düzgün dağılımın kaybolduğunu görmüşlerdir.

Tip 5 kollajenin periüretal konnektif dokunun yapısında önemli fonksiyonu vardır. Normalde damarların etrafında bulunan bir matriks proteini olan tip 6 kollajen ise periüretal stromal dokuda tespit edilmiştir.

Kontinanslı kadınlarla karşılaştırıldığında, stres inkontinansı bulunan POP'lu postmenopozal kadınların konnektif dokularında önemli ölçüde azalma görülmüştür.

Benzer şekilde glikoprotein olan fibronektin ve laminin de tanımlanmıştır. Fibronektinin interstiyumu oluşturarak, ekstrasellüler matrikste ayırt edici olarak bulunduğunu tespit etmişlerdir. Laminin ise damar ve vajen epitel bazal membranı ile mukozada tespit edilmiştir.

İnsan konnektif dokusunda vitronektin normal elastik dokuyla ilişkili olarak birleştirici özellik gösterdiği bilinmektedir. İnvitro olarak kollajen tip 1, 3, 4, 5 ve 6 doğal formlarını bağlamaktadır. Goepel ve ark. (41) vitronektinin periüretal konnektif dokuda da benzer şekilde fonksiyon gördüğünü düşünmektedirler. İnkontinansı olmayan postmenopozal kadınlarda vitronektinin düzenli salındığı ve yapısal paterninin normal olduğunu görmüşlerdir. İnkontinanslı kadınlarda ise vitronektin ya hiç görülmemiş veya parçalanmış ürünleri görülmüştür. Elastik liflerin varlığında vitronektinin dokularda daha yoğun olarak boyandığını tespit etmişlerdir.

Takano ve ark. (9) tarafından pre ve postmenopozdaki uterin prolapsuslu kadınlarla prolapsusu olmayan kadınlar arasında vajen apeks ve parametriumdaki kollajen miktarını, 55 kadında 3 gruba (ilk grupta 22 tane premenopozal prolapsusu olmayan kadın, ikinci grupta 10 tane premenopozal prolapsusu olan kadın ve üçüncü grupta 23 tane postmenopozal prolapsusu olan kadın) ayırarak karşılaştırmışlardır. İlk gruba myom nedeni ile abdominal histerektomi, ikinci ve üçüncü gruba vajinal histerektomi uygulamışlardır. Ameliyat esnasında vajen apeks ve parametriumdan elde ettikleri biyopsilerde, gruplar arasındaki kollajen miktarlarını karşılaştırmışlardır. Hem adet gören (premenopozal) hem de postmenopozal uterin prolapsuslu kadınların parametriumunda, prolapsusu olmayan kadınlardan daha az kollajen içeriği tespit etmişlerdir. Gruplar arasında ise vajen apeksindeki kollajen içeriği açısından ise istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır. İnkontinanslı hastaların deri ve round ligamanlarında kollajen miktarında azalmanın olduğunu da tespit etmişlerdir. Bu sonuçlarla kollajen değişiminin üriner inkontinans etyopatogenezindeki faktörlerden birisi olduğunu ve SUI oluşumuna katkıda bulunduğunu düşünmüşlerdir. Genital prolapsuslu inkontinansı olan veya olmayan hastalarda, sakrouterin ve round ligamanı ile perineal deride tip 3 kollajenin önemli miktarda azaldığını tespit etmişlerdir.

Moalli ve ark. (89) 62 prolapsuslu (16 premenopozal, 23 HRT almayan postmenopozal ve 23 HRT alan postmenopozal) hasta ile 15 premenopozal kontrol grubundaki hastalardan vajen apeksinden aldıkları biyopsilerde, elektron mikroskopi ile kollajen tip 1, 3 ve 5 miktarına, ayrıca jelatin zimografi tekniği ile de MMP-2 ve MMP-9'a bakmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, prolapsuslu hastalarda kollajen 3 miktarı artmışken, tip 1 ve 5 miktarı açısından ise iki grup arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca aktif MMP-9 artmış olarak, aktif MMP-2 ise iki grup arasında benzer oranlarda bulunmuştur.

Sodenberg ve ark. (144) tarafından prolapsuslu genç kadınlarda da düşük kollajen konsantrasyonunu göstermek için yaptıkları çalışmalarında, 22 prolapsuslu kadın ve 13 kontrol grubundan paraüretal ligamanlardan biyopsiler almışlar ve hidrokspirolin yöntemiyle kollajen içeriğine bakmışlardır. Sonuç olarak da 53 yaşından daha genç prolapsuslu kadınlardan alınan biyopsilerde kontrol grubuna göre % 30 oranında daha az kollajen bulmuşlardır.

Liapis ve ark. (145) tarafından POP ve SUI'lı kadınlarda kollajen tip 3 değişimini göstermek için yaptıkları çalışmalarında, 94 kadını 3 gruba (hem POP hem SUI olan 34 hasta, yalnız POP'u olan 32 hasta ve POP + SUI'ı olmayan 28 hasta) ayırmışlardır. Kollajen tip 3 miktarına immünohistokimyasal olarak baktıklarında anlamlı derecede SUI + POP'lu grupta diğer gruplara göre daha azalmış olduğunu, aynı zamanda yalnız POP'u olan SUI'ı olmayan grupta da kontrol grubuna göre az olduğunu bulmuşlardır.

Kökçü ve ark. (10) tarafından, pelvik relaksasyonu olan ve olmayan kadınlarda uterin ligamanlar ve vajinal fasyanın histopatolojik değerlendirilmesi için yapılan bir çalışmada, 24 uterin desensus nedeni ile vajinal histerektomi yapılan ve benign nedenlerle de total abdominal histerektomi yapılmış 21 hastadan vajinal fasya, kardinal, sakrouterin ve round ligamanlarından biyopsiler almışlardır. Bu biyopsilerde konnektif dokuda kollajen miktarı, sellülerite (fibroblast içeriği) ve elastik liflere bakmışlardır. Prolapsuslu grupta sellüleritede azalma ve kollajen miktarında kontrol grubuna göre ise artma tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda HE boyalı kesitlerde, hem prolapsus grubunda hem de kontrol grubunda nonkeratinize çok katlı yassı epitel altında damardan zengin kollajenize bağ dokusu ve bunun altından başlayan dağınık lifler halinde düz kas dokusu görülmüştür. Her iki grubun kesitlerinde, prolapsus vakalarında biraz daha belirgin olmak üzere subepitelyal kollajenizasyonda artış ve bu alandaki hücrelerin çekirdek sayılarında ise azalma olduğu dikkatimizi çekmiştir.

Boreham ve ark. (7), pelvik organ prolapsusu olan ve olmayan kadınlarda vajen ön duvarının düz kas içeriğini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmalarında, 12 kontrol ile pelvik

organ prolapsusu nedeniyle 28 tane abdominal histerektomi uygulanan hastaların vajen ön duvarından aldıkları biyopsileri SMA ile immünohistokimyasal olarak boyayıp karşılaştırmışlardır. Prolapsuslu kadınların vajen düz kaslarındaki nonvasküler alanların kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını bulmuşlardır. Bu vajen ön duvar düz kas içeriğindeki azalma yaşla, ırkla ve prolapsus evresiyle ilişkili bulunmamıştır. Prolapsuslu kadınlarda, östrojen replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlara göre vajen düz kas içeriğini azalmış olarak görmüşlerdir. Premenopozal dönemdeki prolapsus olan kadınlarda da muskularis tabakasında düz kas alanlarının önemli ölçüde azalmış olduğunu bulmuşlardır.

Öncelikle prolapsusu olan kadınlarda, vajen düz kasında düz kas spesifik proteinlerin salınımının değişmiş olduğunu farketmişlerdir. Bu bulgular POP'un fizyopatolojisi ile ilgili olarak, prolapsuslu vajinal duvarda düz kas hücrelerin normal olarak kasılma yapamadığını göstermektedir. Bu araştırmanın en büyük bulgusu, vajen ön duvar ile karşılaştırıldığında prolapsuslu hastaların vajinal duvar ön kompartmandaki yapısının önemli ölçüde değişmesi olmuştur.

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

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

Boreham ve ark.'nın prolapsuslu vajinal ön duvarda gözlemiş oldukları ikinci önemli histolojik özellik, muskularis tabakasında bazı alanlarda düz kas miktarının azalması ve düz kas liflerinin organizasyonunun bozulmuş olarak görülmesi idi. Tüm dokuyla karşılaştırıldığında aktin ile boyanan alanların önemli ölçüde azaldığını görmüşlerdir.

Pelvik organ prolapsusunda vajinal duvardaki bu değişiklikleri etkileyen hücresel değişim süreci şu anda bilinmemektedir. Düz kas apoptozisi (hipoksi, innervasyon kaybı ya da travma sonucu) sonrasında çevredeki fibroblastların proliferasyonu ve göçü olmaktadır. Normal doku tamir mekanizmasından sorumlu olan bu fibroblastlar, anormal kollajen sentezine neden olarak vajen duvarının fibroelastisitesinin değişmesine neden olabilmektedir. Prolabe olan dokuların mekanik bası etkisi sonucunda düz kas hücre miktarı mı azalmaktadır, yoksa düz kas miktarının azalmasının sonucunda mı prolapsus geliştiği tam olarak bilinmemektedir.

POP'lu kadınların vajen duvarı düz kas miktarındaki azalmanın nedeni olarak, vajinal doğum sırasında vajinal dokunun innervasyon kaybına bağlı ya da doğum esnasında oluşan mekanik gücün vajinal doku üzerinde bası etkisi sonucunda bu azalmanın olabileceğini söylemişlerdir (7).

Prolabe vajinal dokunun muskularis tabakasındaki düz kas azalması vajen tonus ve kontraktilite kaybına, ayrıca ön kompartman prolapsusu için yapılan cerrahi işlemlerin başarısızlığına da neden olabileceğini belirtmişlerdir (7).

Bizim çalışmamızda da SMA ile boyanan kesitlerin incelenmesinde, submukozal düz kasların ve perivasküler düz kasların antikora kuvvetli sitoplazmik reaksiyon verdiğini, prolapsuslu hastalarda prolapsusu olmayan hastalara göre submukozal düz kas demetlerinin mukozaya uzaklığının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca prolapsuslu hastaların vajen ön duvarı konnektif dokuda düz kas liflerinin sıklığının prolapsusu olmayanlara göre düz kas liflerinin azaldığı ve düz kas demetlerinin de göreceli olarak daha küçük olduğu görülmüştür.

Hilliges ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışma, marker kullanılarak vajendeki innervasyonu göstermesi açısından yapılan ilk çalışmadır. Burada sinir liflerinin dağılım paterni ve miktarı çalışılmış ve vajendeki sinir dağılımının vücudun diğer bölgelerine göre; örneğin oral mukoza ya da ciltteki dağılıma göre farklı olduğunu görmüşlerdir.

Vajen giriş bölgesinden aldıkları mukoza örneklerinde, ciltteki sinir fibrillerinin miktarına göre vajendeki sinir lif miktarı daha az ve innervasyonunu da daha düşük olarak saptamışlardır. Vajende çok yüzeysel olarak bulunan sinir lifi uçlarının dokunma ve ısıya karşı duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

PGP 9.5 immünoreaktif hücreleri sadece vajen giriş bölgesinde saptamışlardır. Bu hücreler aynı zamanda NSE (Nöron Spesifik Enolaz) bağlı antikora da boyanmışlardır. Bu nedenle PGP 9.5 ve NSE ile beraber olarak tanımlanmıştır. NSE normalde merkel ve nöroendokrin hücreleri tespit etmek için de kullanılmaktadır.

Genel olarak vajen anterior bölümde posterior bölüme göre daha fazla sinir lifleri gözlemlenmiştir. Subepitelyal sinir pleksusları daha yoğun olarak görülmüş ve bazı doku parçalarında çok yüksek oranda innerve damarlar görmüşlerdir. Vajen ön duvarından elde ettikleri biopsilerde submukozal alanda geniş sinir ağları tespit etmişlerdir. Ayrıca vajen anterior ile posterior arasında belirgin innervasyon farkı saptamışlardır. Anterior duvardaki sinirlerin mekanik stimülasyonu ağrıya neden olurken posterior duvarda ise sinir lifi izlememişlerdir. Vajenin farklı kısımlarının farklı yanıt vermesinin, seksüel yaşam için gerekli olduğunu belirtmişlerdir (17).

Doğal yollardan vasküler innervasyonun tamamı otonomik olmakla birlikte bu bölgedeki sinir yoğunluğunun, vasküler permeabilite artışında ve kan basıncında etkili olduğu düşünülmektedir (17).

Vajendeki sinir liflerinin kıvrımlı olması, eskiden beri vajenin genişleyebilir ve esneyebilir bir organ olması ile ilişkilidir. Kadının reproduktif fonksiyonlarının büyük çoğunluğu hormonal mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Gebelik, orgazm, doğum gibi durumlarda sinir sisteminin de fonksiyonu gerektirmektedir. Vajendeki sinir liflerinin hem motor hem de duysal fonksiyonlarının olduğu görülmüştür. Vajendeki normal innervasyonun morfolojik olarak tanımlanması doğum, yaşlanma, gibi bazı fizyolojik olayları, ayrıca POP ve SUI gibi patolojileri de daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur.

Zhu ve ark. (16) stres inkontinans etyolojisi ile vajen ön duvar epitelinin innervasyon ilişkisini göstermek istedikleri çalışmalarında 23 POP'lu, 15 SUI'lı hastayı ve 15 jinekolojik problemi olmayan hastayı ise kontrol grubu oluşturarak, bu hastaların vajen ön duvarından aldıkları biopsileri HE ve PGP 9.5 ile boyayarak gruplar arasında karşılaştırmışlardır. Zhu ve ark. histokimyasal çalışmalarında, POP ve SUI'lu kadınlarda pelvik taban kas biyopsilerinde kas lifi hasarı varlığını göstermişler ve sinir hasarının pelvik taban kas zayıflığına neden olduğunu düşünmüşlerdir. Vajen ön duvarı epitel innervasyonun üriner kontinansa çok önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir.

Zhu ve ark. çalışmalarında, POP, SUI ve kontrol grupları arasında sinir profili ve doğum arasında ilişki bulamamışlardır. Bunu da gruplardaki hasta sayılarının az olmasına bağlamışlardır. Bu durum doğumun SUI ve POP gelişmesinde etyolojide rol oynamayacağı anlamına gelmediğini de belirtmişlerdir.

POP ve kontrol grubu arasında ise postmenopozal süre ve doğum açısından ise istatistiksel olarak fark bulmuşlardır. Vajen ön duvar epitelin arka duvardan daha yoğun olarak innerve olduğunu saptamışlar ve SUI ile POP'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha az sayıda sinir lifi olduğunu tespit etmişlerdir. Pelvik taban destek defektinde vajen ön epitelde parasempatik innervasyonda da azalma olduğunu göstermişlerdir. SUI grubundaki bazı hastalarda POP da mevcut olduğu için, sadece SUI'ı bulunan hastalardaki innervasyon değişiklikleri tam olarak anlayamamıştır (16).

Bizim çalışmamızda ise, immunohistokimyasal olarak PGP 9.5 ile boyanmış olan doku kesitlerinin incelenmesinde periferik sinir aksonlarının ve ganglion hücre gruplarının bu antikör ile kuvvetli pozitif reaksiyon verdiğini gördük. Prolapsus vakalarında görsel olarak periferik sinirlerin hem çaplarının hem de sayılarının azaldığı, prolapsusu olmayan kontrol

grubunda submukozal ganglion kümelerine rastlanırken, prolapsuslu hastalarda ganglion kümesinin hiç mevcut olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, prolapsusu olan ve olmayan hastaların vajen ön duvarından aldığımız biopsilerde sinir çapı, sinir sayısı ve kas dokusuna olan derinliğine baktığımızda; prolapsusu olan hastalarda sinir çapının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük ( $37.14 \pm 12.3$  vs  $53.75 \pm 16.1$ ;  $p:0.000$ ), sinir sayısının daha az ( $3.82 \pm 2.8$  vs  $7.42 \pm 3.4$ ;  $p:0.000$ ) ve kas dokusuna olan derinliğin de anlamlı olarak daha fazla ( $2.35 \pm 0.4$  vs  $2.02 \pm 0.4$ ;  $p:0.001$ ) olduğu bulunmuştur. Buradan da POP'u olan hastalarda, vajinal duvar sinir profilinin (sayı ve çap) az olduğu ve supepitelyal bölgede bağ dokusu ve düz kas dokusunun daha dağınık olarak yerleştiği görülmektedir.

Yine çalışmamızda vajinal doğum sayısı arttıkça, yaş ilerledikçe sinir çapı ve sayısının da azalmakta olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde postmenopozal süre uzadıkça sinir çapı ve sayısının da azalmakta olduğu görülmüştür.

## SONUÇLAR

Prolapsusu olan hastaların vajinal duvar nöronizasyon derecesi ve düz kas yapısı dağılımını incelemek istediğimiz bu çalışmada; hastaları önce yaş, BMI, parite, vajinal doğum, epizyotomi, sezaryan, postmenopozal durum ve süresi ile HRT kullanımı, POP-Q noktalarının himene olan ortalama uzaklığı açısından, ardından da Evre-0 ve Evre-1 olan hastaları kontrol grubu olarak, Evre  $\geq 2$  olan hastaları ise prolapsus grubu olarak ayırıp; yaş, BMI, parite, vajinal doğum sayısı ve menopozal süre gibi demografik faktörler ile histolojik parametreler arasındaki ilişkiyi ve histolojik inceleme parametreleri (kasa olan submukozal derinlik, sinir çap ve sayısı) farklılıkları açısından ilişkilerini değerlendirdik.

1. Prolapsusu olan hastaların olmayanlara göre daha ileri yaşta ve doğum sayılarının daha fazla olduğunu gördük. Prolapsuslu kadınların BMI değeri, olmayanlara göre daha düşüktü. Ayrıca prolapsuslu hastaların tamamında vajinal yolla doğum anamnezi mevcuttu ve çoğunluğunda da epizyotomi öyküsünün olduğunu tespit ettik. Sezaryan oranı ise prolapsusu olmayanlarda daha fazlaydı. Prolapsuslu hastaların çoğunluğu postmenopozal dönemde idi ve süre açısından da prolapsusu olmayanlara göre postmenopozal dönem daha uzundu. Prolapsusu olan ve olmayanlar arasında HRT kullanımı açısından ise bir fark saptamadık.

2. Kontrol grubunu oluşturan hastaların prolapsuslarının en fazla arka kompartmanda (42/45) olduğunu saptarken, çalışma grubunu oluşturan hastaların prolapsuslarının ise ön ve apikal kompartmanda olduğunu (21/44; 22/44), sadece bir olguda ise arka kompartmanda olduğunu belirledik.

3. Prolapsusu olan kadınların vajen nonkeratinize çok katlı yassı epitel altındaki bağ dokusunda damardan zengin kollajen içeriğinde artma, nükleus sayısında azalma olduğunu,



subepitelyal konnektif dokudaki düz kas demetlerin mukozadan uzaklaşarak normal düzenini kaybettiğini ve daha dağınık olarak yerleştiğini gördük.

4. Prolapsusu olan kadınlarda vajen subepitelyal dokudaki sinirlerin çaplarının ve sayılarının azaldığını ayrıca sinirlerin ganglion kümeleri oluşturmadığını tespit ettik.

5. Histolojik inceleme parametrelerinin (kasa olan submukozal derinlik, sinir sayısı ve çapı) farkları açısından grupları karşılaştırdığımızda ise, prolapsus grubunda istatistiksel olarak sinir çapı daha küçük, sinir sayısı daha az ve kas dokusuna olan derinliğin de anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulduk.

6. Yaş, BMI, parite, vajinal doğum sayısı ve menopozal süre gibi demografik faktörler ile histolojik parametreler arasındaki ilişki açısından, doğum sayısı ile sinir çap ve sayısı arasında negatif korelasyon olduğunu, yaş arttıkça vajinal duvar kalınlığı, sinir çap ve sayısının azaldığı, postmenopozal süre uzadıkça da vajinal duvar sinir sayısının azaldığını tespit ettik.

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda vajinal epitelin innervasyon derecesini belirlemek ve subepitelyal konnektif dokuyu immünohistokimyasal yöntem kullanarak incelemektir.

Aralık 2005 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran prolapsusu olan hastalar çalışma, olmayanlar ise kontrol grubunu oluşturacak şekilde iki grup olarak düzenlendi.

Vajen ön duvarı Aa noktasına uyan alandan fasyayı kapsayacak şekilde alınan biyopsi materyalleri, Aktin ve Protein Gen Product 9.5 ile immünohistokimyasal yöntem kullanılarak boyandı ve fotomikroskop (Carl-Zeiss; seri no:000262) ve çözümleyici program (KS300) aracılığı ile beş büyük büyütme alanında kasa olan submukozal derinlik, sinir çap ve sayısı değerlendirildi.

Hastalar prolapsus seviyesi Evre-0 ve 1 olan yani prolapsusu olmayan ve Evre  $\geq 2$  olan yani prolapsusu olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup yaş, Body Mass İndeks, parite, vajinal doğum, müdahaleli doğum (epizyotomi), sezaryan, menopozal durum ve süre, Pelvik Organ Prolapsus-Kuantifikasyon sistemindeki en distal noktaların dağılımı, Pelvik Organ Prolapsus-Kuantifikasyon noktalarının himene olan ortalama uzaklığı, histolojik parametrelerin (kasa olan submukozal derinlik, sinir sayısı ve çapı) farkları ve demografik özellikler ile histolojik parametreler arasındaki ilişki açısından incelendiler.

İstatiksel analiz için Student-t testi, Ki-Kare testi, Pearson Korelasyon Analizi ve Kovaryans Analizi kullanıldı.

Prolapsuslu hastalar, prolapsusu olmayanlara göre daha ileri yaşlarda olup, doğum sayıları daha fazla ve tamamında normal vajinal doğum, bununla birlikte çoğunluğunda da epizyotomi öyküsü mevcuttu. Prolapsus hastalarında Body Mass Index daha düşüktü. Prolapsuslu hastalar çoğunlukla postmenopozal dönemde idi ve bu süre prolapsusu olmayanlara göre daha uzundu. Prolapsus oluşumunun önlenmesi açısından Hormon Replasman Tedavisi kullanımı fayda sağlamadığı görüldü.

Kontrol grubunu oluşturan hastaların Pelvik Organ Prolapsus-Quantifikasyon sistemindeki en distal noktaları, en fazla arka kompartmanda iken, çalışma grubunu oluşturan hastalarda ise en distal noktaların ön ve apikal kompartmanda olduğu saptandı.

Histolojik inceleme parametreleri (kasa olan submukozal derinlik, sinir sayısı ve çapı) açısından gruplar karşılaştırıldığında ise, prolapsus grubunda istatistiksel olarak sinir çapı daha küçük, sinir sayısı daha az ve kas dokusuna olan submukozal derinlik de anlamlı olarak daha geniş idi.

Demografik özellikler ile histolojik parametreler arasındaki ilişki açısından karşılaştırıldığında, doğum sayısı ile sinir çap ve sayısı arasında negatif korelasyon olduğu, yaş arttıkça vajinal duvar kalınlığının, sinir çap ve sayısının azaldığı, postmenopozal süre uzadıkça da vajinal duvar sinir sayısının azaldığı tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Pelvik organ prolapsus, konnektif doku, innervasyon.

**INNERVATION DEGREE OF VAGINAL EPITHELIUM AND  
IMMUNOHISTOCHEMISTRICAL ANALYSIS OF SUBEPITHELIUM  
CONNECTIVE TISSUE IN WOMEN WITH PELVIC ORGAN  
PROLAPSE**

**SUMMARY**

The aim of this study is to determine innervation degree of vaginal epithelium in women with pelvic organ prolapse and to investigate subepithelium connective tissue using immunohistochemistry method.

Between December 2005 and August 2007, patients who applied to Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, were prepared with prolapse as study group, without prolapse as control group.

The biopsy material taken from anterior vaginal wall Aa point area including fascia, was stained with Actin and Protein Gene Product 9.5 by using immunohistochemical method and submucosal depth into the muscle, the number and diameter of the nerves was evaluated by photomicroscop (Carl-Zeiss; serial number: 000262) and analytic programme (KS 300).

Patients were divided into two groups as with prolapse, Stage  $\geq 2$  and without prolapse, Stage 0 and 1. Two groups were investigated in view of age, Body Mass Index, parity, vaginal delivery, operative delivery (episiotomy), cesarean section, menopausal situation and period, distribution of the most distant points in the Pelvic Organ Prolapse-Quantification system, average distance of the Pelvic Organ Prolapse-Quantification points to

hymen, the differences of histological parameters (submucosal depth into the muscle, the number and diameter the of nerves), the relationship between the demographical features and histological parameters.

Student-t test, Chi-square test, Pearson correlation test for analysis, Covarians analysis were used for statistical analysis.

The patients with prolapse, with more parity, all breded by vaginal delivery and most undergone episiotomy, were older than the ones without prolapse. Body Mass Index was lower in patients with prolapse. Most of the patients with prolapse were in postmenopausal period and this period was longer than the ones without prolapse. It was determined that Hormon Replacement Treatment was useless for preventing prolapse development.

It was found that while the most distant points in the Pelvic Organ Prolapse-Quantification system of the patients in the control group were mostly in the posterior compartment, they were in the anterior and the apical compartments of patients in the study group.

The groups were compared in view of hystological paremeters including submucosal depth into the muscle, the number and diameter of the nerves. The diameter of the nerves was lower, the number of them was fewer and submucosal depth into the muscle was larger in the prolapse group statistically.

When the groups were compared according to their relationship between the demographical features and histological parameters, it was determined that there was negative correlation between parity and the number and diameter of the nerves. Moreover, it was found that vaginal wall thickness got thinner and the number and diameter of the nerves got smaller by aging. On the other hand, as menopausal period got longer, the number of the nerves on vaginal wall decreased.

**Key words:** Pelvic organ prolapse, connective tissue, innervation.

## KAYNAKLAR

1. Nygaard I, Bradley C, Brandt D. Pelvic Organ Prolapse in Older Women: Prevalence and Risk Factors. *Obstetrics & Gynecology* 2004;104: 489-97.
2. Rovner ES. Pelvic organ prolapse: a review. *Ostom Wound Manage* 2000; 46(12): 24-37.
3. Kobashi KC, Leach GE. Pelvic prolapse. *J Urol* 2000; 6: 1879-90.
4. 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.
5. Chen B H, Wen Y, Li H, Polan M L. Collagen Metabolism and Turnover in Women with Stress Urinary Incontinence and Pelvic Prolapse. *Int Urogynecol J* 2002; 13:80-7.
6. 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 Uroyn J* 2005; 16(6): 475-9.
7. 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.
8. Ewies AA, 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.
9. 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.

10. Kökçü A, Yanık F, Çetinkaya M, Alper T, Kandemir B, Malatyalıoğlu 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.
11. 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.
12. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1996; 347: 1658-61.
13. DeLancey JOL, Starr RA. Histology of the connection between the vagina and levator ani muscles. *J Reprod Med* 1990; 35: 765-71.
14. Boreham MK, Miller RT, Schaffer JI, Word RA. Smooth muscle myosin heavy chain and caldesmon expression in the anterior vaginal wall of women with and without pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 944-52.
15. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaffer JI, Word RA. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 56-63.
16. Zhu L, Lang J, Chen J. Study on nerve fiber density in anterior vaginal epithelium for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2004; 15: 272-5.
17. Hilliges M, Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Johansson O. Innervation of the human vaginal mucosa as revealed by PGP 9.5 immunohistochemistry. *Acta Anat* 1995; 153: 119-26.
18. Hunskar S, Burgio K, Clark A. Epidemiology of urinary and fecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: Abrams P, Cordozo L, Koury S, Wein A.(Eds). *Third international consultation on incontinence*, 1st ed. Paris: Health Publication, 2005. p.105-124.
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. Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 723–46.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford family planning association study. *BJOG* 1997; 104: 579–85.
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. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 501–6.
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. Koduri S, Sand P K. Recent developments in pelvic organ prolapse. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2000; 12(5): 399-404.
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. 18<sup>th</sup> 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, Lubner 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, Hinsch 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. Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW, Lubner KM. Parity, Mode of Delivery, and Pelvic Floor Disorders. *Obstetrics & Gynecology* 2006;107: 1253-60.
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., Giraio M.J.B.C., Baracat E.C. Ananalysis of type I collagen in the parametrium of women with and without uterin 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, at all. 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. Farquhar CM, Steinar CA. Hysterectomy rates in the United States 1990–1997. *Obstet Gynecol* 2002;99: 229–34.
142. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979–1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:108 –15.
143. O’Boyle AL, Woodman PJ, O’Boyle JD, Davis GD, Swift SE. Pelvic organ support in nulliparous pregnant and nonpregnant women: a case control study published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:301.
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.



## **EKLER**

## EK I




T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı:

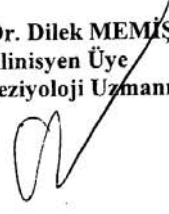
Karar Tarihi:


16-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.02.2006 tarihinde "**Pelvik Organ Prolapsusu Olan Kadınlarda Vajinal Epitelyum İnnervasyon Derecesi ve Subepitelial Konnektif Dokunun İmmunohistokimyasal Analizi**" adlı TÜTFEK 2006/026 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Hasan Ali İNAL'ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı Yrd.Doç.Dr.Ufuk USTA'nın araştırmacılar arasında olması nedeniyle toplantıya katılmadı, çalışmanın incelenmesine geçildi.

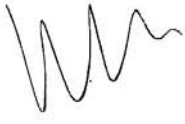
Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapılacağı, Yrd.Doç.Dr.Petek BALKANLI KAPLAN'ın yürütücüsü olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına TÜBAP tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

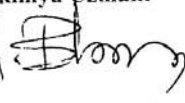
  
Doç.Dr.Dikmen DÖKMECI  
BAŞKAN  
Farmakolog

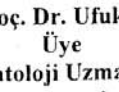
  
Doç. Dr. Betül BİNER  
ORHANER  
Üye  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Uzmanı


  
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ  
Klinisyen Üye  
Anesteziyoloji Uzmanı

  
Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN  
Klinisyen Üye  
İç Hastalıkları Uzmanı

  
Yrd.Doç.Dr.Ümit Nusret  
BAŞARAN  
Klinisyen Üye  
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

  
Yrd.DoçDr.Hakan ERBAŞ  
Üye  
Biokimya Uzmanı

  
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA  
Üye  
Patoloji Uzmanı  
Katılmadı

  
Emine SAKMAN  
Eczacı

Posta Adresi:  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

## EK II

# BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın amacı organ sarkması olan ve olmayan opere edilen kadınlar ile organ sarkması olmayan kadınlardan alınan hazne duvarı örneklerinde kontrol grubundaki kadınlardan alınan paraöretal vajen epitelyum örneklerinde yapısal farkın olup olmadığını analiz etmektir.

Bu çalışmada mesane sarkıklığı nedeniyle yapılan düzeltme ameliyatı sırasında vajenden (haznedenden) alınan; normalde incelenmeye gönderilmeyen (patoloji) ve tıbbi atık olarak imha edilecek olan doku parçası özel boyalarla boyanarak, mikroskopla incelenecektir. Bu işlem sizin ameliyat sürenizi ve size uygulanacak ameliyatın şeklini değiştirmeyecektir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da diğer sorularınız için 0-284-235 76 41-4300 no.lu telefondan Dr.Hasan Ali İnal'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak çalışmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### **Gönüllünün;**

Adı-Soyadı:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının;**

Adı ve Soyadı:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza: