

PELVİK ORGAN PROLAPSUSU VE ÜRİNER İNKONTİNANSI OLAN OLGULARDA VAJEN VE SAKROUTERİN LİGAMENT'DE ÖSTROJEN RESEPTÖR VE KOLLAGEN TİP IV EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ

Canan Yurttaş SAYLAM¹, Mustafa Coşan TEREK², Teksin ÇIRPAN², Fuat AKERCAN², Pınar Solmaz YILDIZ², Osman ZEKİOĞLU³, İsmail Mete İTİL², Niyazi AŞKAR²,

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinansı olan olgularda vajen posterior duvarı ve uterosakral ligamandan alınan örneklerde kollagen tip IV ve östrojen reseptör ekspresyonunun sağlıklı kontrol olguları ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2003 ile Ocak 2005 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı'na pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinans (n=14) nedeniyle başvuran ve pelvik organ prolapsusu ya da pelvik taban işlev bozukluğu olmayan (n=11) toplam 25 olgu çalışmaya alındı. Vajinal ya da abdominal yolla yapılan histerektomi sonrası serviks yakın vajen duvarından ve uterosakral ligamandan doku örnekleri alındı. Doku örnekleri kollagen tip IV ve östrojen reseptör ekspresyonu açısından incelendi.

Bulgular: Vajen duvarı ve uterosakral ligaman örnekleri ortalama östrojen reseptör boyanması açısından çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı (p=0.22, p=0.48). Benzer şekilde ortalama kollagen tip IV boyanma skorları arasında da fark bulunmadı (p=0.33, p=0.53). Kollagen tip IV ve östrojen reseptörleri ekspresyonu açısından uterosakral ligaman ve vajen duvarı örnekleri birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.08, p=0.96). Kollagen tip IV ekspresyonu uterosakral ligaman ve vajinal duvar arasında anlamlı bağlantı göstermiştir (r=0.397, p=0.049). Uterosakral ligaman ve vajen duvarı arasında östrojen reseptör ekspresyonu açısından da anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (r=0.489, p=0.013).

Sonuç: Pelvik organ prolapsusu ve stres üriner inkontinansı olan olgularda östrojen reseptör ve kollagen tip IV ekspresyonu sağlıklı olgular ile karşılaştırıldığında farklılık göstermemektedir.

Anahtar kelimeler: kollagen tip IV, östrojen reseptör, pelvik organ prolapsusu, stres üriner inkontinans

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 Sayı: 2 Sayfa: 123- 9

SUMMARY

The evaluation of estrogen receptor and collagen type IV expression in vagina and sacrouterine ligaments of patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence

Objective: The aim of this study was to evaluate expression of collagen type IV and estrogen receptor in the posterior vaginal wall and uterosacral ligament from women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence compared to healthy controls.

Material and Methods: Twenty-five women who were admitted to Ege University Medical Faculty Gynecology Department between May 2003-January 2005 for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence (n=14) and the control patients with neither

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Teksin Çırpan. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İzmir
Tel:(0232) 388 19 63

e-posta:cirpanteksin@yahoo.com

Alındığı tarih: 21.07.2007, revizyon sonrası alınma: 16.01.2008, kabul tarihi:09.02.2008

Bu çalışma No.03 TIP 030 numaralı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma projesi kapsamında yapılmıştır.

pelvic floor dysfunction nor pelvic organ prolapse (n=11) were included for this study. The tissue samples were obtained from the uterosacral ligament and the vaginal wall next to the cervix after the hysterectomy (vaginal or abdominal route). The samples were evaluated qualitatively by immunohistochemistry for collagen type IV and estrogen receptor expressions.

Results: The mean staining rates of estrogen receptor in vaginal wall and uterosacral ligament samples were not different significantly between the study and control groups ($p=0.22$, $p=0.48$; respectively); the mean staining scores of collagen type IV were not significantly different, either ($p=0.33$, $p=0.53$; respectively). There were no significant differences between collagen type IV and estrogen receptor expression values obtained from the biopsies of the uterosacral ligament and the vaginal wall ($p=0.08$, $p=0.96$; respectively). The collagen type IV expression values showed significant positive correlation between the uterosacral ligament and the vaginal wall ($r=0.397$, $p=0.049$). And also a significant positive correlation was found in estrogen receptor values between the uterosacral ligament and the vaginal wall ($r=0.489$, $p=0.013$).

Conclusion: Estrogen receptors and collagen type IV expressions were not different between the healthy controls and patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence.

Key words: collagen type IV, estrogen receptor, pelvic organ prolapse, stress urinary incontinence

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, (J Turk Obstet Gynecol Soc), 2008; Vol: 5 Issue: 2 Pages: 123- 9

GİRİŞ

Pelvik organ prolapsusunun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Yere-özgü defekt teorisine göre endopelvik fasyada meydana gelen yırtıklar pelvik organların herniasyonuna neden olmaktadır. Boreham ve ark⁽¹⁾ endopelvik fasyanın tek bir anatomik yapı olmadığını ve vajinal duvardaki fibromusküler tabakayı temsil ettiğini öne sürmüşlerdir. Hipoksi, denervasyon ya da travma sonrası ortaya çıkan düz kas hücresi apoptozu çevredeki fibroblastların çoğalması ve migrasyonuna neden olmaktadır. Bu fibroblastlar anormal kollagen sentezleyip vajen duvarının viskoelastik özelliklerini değiştirebilmektedir⁽¹⁾. Fasyal bağ dokusunun en önemli yapıları tip I ve tip III kollagenidir. Bu proteinlerin üçlü heliks yapısı kimyasal ve enzimatik degradasyona karşı direnç sağlamakta ve stres altında oluşan deformasyon ve yırtılma kuvvetlerine karşı koymaktadır⁽²⁾. Pelvik organ prolapsusunda kollagen tip IV'ün rolünü araştıran çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. İmmunolokalizasyon ve ligand bağlama çalışmalarında vajen duvarı ve uterosakral ligamanlarda klasik östrojen reseptörü saptanmıştır. Bunun sonucu olarak pelvik taban destek yapıları östrojen etkisinde bulunmaktadır⁽³⁾. Steroid hormon reseptörleri kadınlarda levator ani kasında saptanmış⁽⁴⁾; ancak rektal mukozada immunohistokimyasal yöntemle östrojen reseptörleri varlığı ortaya konamamıştır⁽⁵⁾.

Bu çalışmanın amacı pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinansı olan olgularda vajen posterior duvarı ve uterosakral ligamandan alınan örneklerde kollagen tip

IV ve östrojen reseptör ekspresyonunun sağlıklı kontrol olguları ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular. Mayıs 2003 ile Ocak 2005 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı'na pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinans (n=14) nedeniyle başvuran ve pelvik organ prolapsusu ya da pelvik taban işlev bozukluğu olmayan (n=11) toplam 25 olgu çalışmaya alındı. Olguların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki olguların ikisi postmenopozal ve dokuzu premenopozal dönemeydi. Çalışma grubundaki olguların altısı premenopozal ve sekizi postmenopozal dönemeydi. Çalışma grubunun ortalama vücut kitle indeksi değerleri $29,1\pm 3,9$ ve kontrol grubunun $28,5\pm 2,6$ bulundu ($p=0,74$). Kontrol grubundaki olgularda ortalama yaş $47,6\pm 5,2$ ve çalışma grubunda $56,5\pm 9,8$ saptanmıştır. Çalışma grubu anlamlı olarak daha yaşlı olgulardan oluşmaktaydı ($p=0,03$). Kontrol grubundaki ortalama parite $1,9\pm 1,2$; çalışma grubundaki $2,1\pm 0,6$ bulunmuştur ($p=0,89$). Kontrol grubundaki tüm olgulara abdominal total histerektomi uygulandı. Çalışma grubunda 12 olguya vajinal yolla ve 2 olguya abdominal yolla histerektomi uygulanmıştır. Çalışma ve kontrol olgularında hormon replasmanı kullanımı öyküsü yoktur. Önceden üriner inkontinans ya da pelvik plastik cerrahi geçiren olgular çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca tüm olgularda ciddi endometrioz ve pelvik yangısal hastalık bulunmamaktadır. Çalışma

grubundaki olguların altısında evre I ve sekizinde evre II pelvik organ prolapsusu bulunmaktadır. Kontrol grubundaki olgularda histerektomi nedeni dört olguda benign over tümörü ve 7 olguda leiomyomdur. Etik kurul onayı. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden izin alınmış ve olgulara çalışmaya dahil edilmeden önce gönüllü olur formu imzalatılmıştır.

Tablo I: Olguların demografik verileri

	Çalışma grubu (n=14)	Kontrol grubu (n=11)
Yaş	56.5+9.8	47.6+5.2
Parite	2.1+0.6	1.9+1.2
Vücut kütle indeksi	29.1+3.9	28.5+2.6
Premnopoza	6	9
Postmenopoza	8	2

Dokulardan örnek alınması. Genital prolapsus ve gerçek stres inkontinans tanısı olan ve kontrol grubunda yer alan hastalarda abdominal ya da vajinal histerektomi sonrası 1-2 cm serviks komşuluğundaki vajen duvarından ve sakrouterin ligamanlardan uterusu 1 cm kala örnek alınmıştır. Alınan örnekler kollagen tip IV ve östrojen reseptörü araştırılması için immunohistokimyasal yöntemle boyanmıştır. Biopsiler 5-8 mm kalınlıkta ve olgu başına 20-100 mg ağırlıkta saptanmıştır. Vajen duvarı örnekleri vajinal epitel yanında subepitelyal doku ve bağ dokusunu içermektedir. Sakrouterin ligaman örneklerinde visseral peritonda az miktarda bulunmaktadır. Tüm biopsi örnekleri vajen duvarı ve sakrouterin ligaman alanlarına uygunluk açısından değerlendirilmiştir.

İmmünohistokimyasal yöntem. Çalışma için alınan biopsi örnekleri Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim dalında çalışılmak üzere %3,7 tampone formalin içerisinde 2 saat tutularak parafin içerisine gömüldü. Takip eden seri kesitler ile 4 mikrometre kalınlığındaki doku kesitleri bir gece 55°C sıcaklıkta etüvde bekletildikten sonra, ertesi gün ksilol içinde deparafinize edilip, ksilolden arındırmak için de ardından alkolde bekletildi. Distile su ile yıkandıktan sonra 1 milimolar etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) içerisinde pH:8 olacak şekilde 2-3 dakika negatif basınç ile kaynatılıp, tekrar distile su ile yıkandı. Dokudaki endojen peroksit ajanların yok edilmesi amacıyla %3 lük H₂O₂ ile beş dakika muamele edildi. Tampone fosfat solusyonunda bekletildikten sonra artefaktların önlenmesi için DAKO Protein Block X0909 ile 10 dakika muamele edildi. Yarım saat 1:25 dilusyon ile östrojen ve kollagen tip

IV antikor (DAKO) uygulanan kesitler, tampone fosfat solusyonu ile 2-3 kez daha yıkandıktan sonra; amplifikasyon amacıyla biotinylated antimouse IgG (DAKO) (1:25 dilusyon) ile 15 dakika, ardından streptavidin peroksidad ile 15 dakika muamele edildi (DAKO LSAB^R 2 Sistem HRP, K0609). DAB (diaminobenzidin) (DAKO, K3467) uygulanan preparatlar daha sonra 1 dakika boyunca Mayer hematoksileni ile boyanmış, ardından çeşme suyu ile yıkayıp alkol, ksilol ve balzam ile muamele edildikten sonra mikroskopik incelemeye uygun hale getirilmiştir. Kesitlerde ışık mikroskobu düzeyinde östrojen ve kollagen tip IV reseptör pozitifliği incelendi. Kollagen tip IV reseptör pozitifliği kalitatif olarak negatif=0, bir pozitif=(+), iki pozitif=(++) ve üç pozitif=(+++)) olarak değerlendirildi. Östrojen reseptör pozitifliği yüzde (%) olarak değerlendirildi. Östrojen reseptör pozitifliği bilinen meme karsinomu kesitleri pozitif kontrol olarak kullanıldı. Östrojen reseptörü bağ dokusu ve düz kasta, nükleusta pozitif boyanma göstermektedir. Bağ dokusundaki östrojen reseptör ekspresyonu her beş yüksek büyütme alanında 100 bağ dokusu hücresi sayılarak saptanmıştır⁽⁶⁻⁹⁾.

İstatistiksel analiz : Yüzde boyanma ve ordinal boyanma değerleri non-parametrik Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin analizinde SPSS paket istatistik programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Vajen duvarı ve uterosakral ligaman örnekleri ortalama östrojen reseptör boyanması açısından çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı (p=0.22, p=0.48). Benzer şekilde ortalama kollagen tip IV boyanma skorları arasında da fark bulunmadı (p=0.33, p=0.53) (Tablo II). Tablo III kollagen tip IV ekspresyonunu ve Tablo IV östrojen reseptör ekspresyonunu göstermektedir. Kollagen tip IV ve östrojen reseptörleri ekspresyonu açısından uterosakral ligaman ve vajen duvarı örnekleri birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.08, p=0.96). Kollagen tip IV ekspresyonu uterosakral ligaman ve vajinal duvar arasında anlamlı bağıntı göstermiştir (r=0.397, p=0.049). Uterosakral ligaman ve vajen duvarı arasında östrojen reseptör ekspresyonu açısından da anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (r=0.489, p=0.013).

Tablo II: Kollagen tip IV ve östrojen reseptörlerinin vajen duvarı ve sakrouterin ligamanda ortalama boyanma skorları. Veriler ortalama \pm Standard deviasyon olarak verilmiştir.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Kollagen tip IV (sakrouterin ligaman)	1.64 \pm 0.82	1.81 \pm 0.87	0.53
Kollagen tip IV (vajen duvarı)	1.14 \pm 0.65	1.45 \pm 0.82	0.33
Östrojen reseptörü (sakrouterin ligaman)	20.0 \pm 19.05	15.45 \pm 14.39	0.48
Östrojen reseptörü (vajen duvarı)	17.50 \pm 15.12	25.90 \pm 18.55	0.22

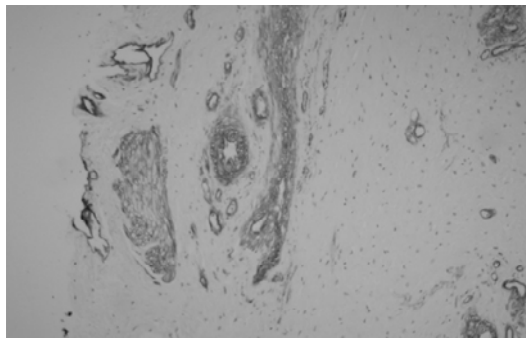
Tablo III: Çalışma ve kontrol gruplarında kollagen tip IV ekspresyonu, negatif ve (+) boyanma düşük ekspresyon, (++) ve (+++) boyanma yüksek ekspresyon olarak gösterilmiştir.

	Sakrouterin ligaman (olgu sayısı)		Vajen duvarı (olgu sayısı)	
	Kontrol grubu	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Çalışma grubu
Düşük ekspresyon	3	6	6	10
Yüksek ekspresyon	8	8	5	4

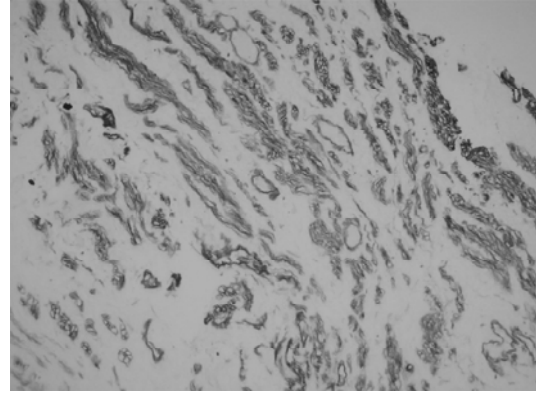
Tablo IV: Çalışma ve kontrol gruplarında östrojen reseptör ekspresyonu

%	Sakrouterin ligaman (olgu sayısı)		Vajen duvarı (olgu sayısı)	
	Kontrol grubu	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Çalışma grubu
0	4	2	1	1
5-30	6	8	7	10
40 ve üstü	1	4	3	3

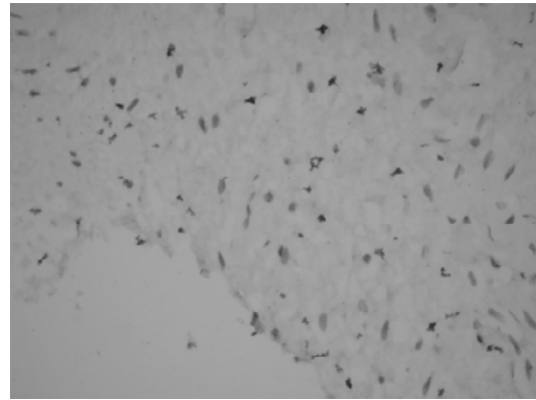
Şekil 1'de çalışma olgusunda kollagen tip IV ile zayıf boyanma izlenmektedir. Şekil 2'de çalışma olgusunda vajen duvarında ciddi pozitif (+++) boyanma izlenmektedir. Şekil 3'te kontrol olgusunun sakrouterin ligamanında %20 nükleer östrojen reseptörü pozitifliği izlenmektedir. Şekil 4'de çalışma olgusunun sakrouterin ligamanında %40 nükleer östrojen reseptör pozitifliği izlenmektedir.



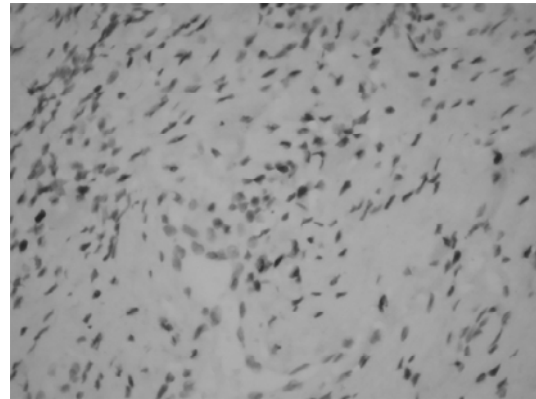
Şekil 1: Çalışma olgusunda vajen fasyasında kollagen tip IV ile zayıf boyanma izlenmektedir (Anti-kollagen tip IV, H&E, x20)



Şekil 2: Çalışma olgusunda vajen duvarında ciddi pozitif (+++) boyanma izlenmektedir. (Anti-kollagen tip IV, H&E, x20)



Şekil 3: Kontrol olgusunun sakrouterin ligamanında %20 nükleer östrojen reseptörü pozitifliği izlenmektedir. (Anti-ER, H&E, x40)



Şekil 4: Çalışma olgusunun sakrouterin ligamanında %40 nükleer östrojen reseptör pozitifliği izlenmektedir. (Anti-ER, H&E, x40)

TARTIŞMA

Jackson ve ark⁽¹⁰⁾ pelvik organ prolapsusu olan hastaların vajina epitelinde matris metalloproteinaz aktivitesini ölçmek suretiyle total kollajen içeriği,

çözünürlük ve kollajen döngüsünü değerlendirmişler ve prolapsusun total kollajen içeriği ve çözünürlüğünde azalma ile birlikte olduğunu saptamışlardır. Liapis ve ark⁽¹¹⁾ tarafından, genitoüriner inkontinansı olan hastaların, kontrol grubu ve genital prolapsusu olduğu halde inkontinansı olmayan olgularla karşılaştırıldığında paravajinal fasya ve uterosakral ligamentlerinde tip 3 kollajenin anlamlı olarak daha az olduğu saptamıştır⁽¹¹⁾. Bizim çalışmamızda daha önce çalışılmamış olan tip 4 kollajenin dağılımı incelenmiştir.

Servikal kollajen içeriğini incelemek suretiyle, stres üriner inkontinansı olsun ya da olmasın, pelvik organ prolapsusu olan olguların kollajen içeriğinin doğuştan defektif olduğunu saptamışlardır. Pelvik organ prolapsusu olan kadınların serum östrojen düzeyleri ve uterosakral ligamanlardaki östrojen reseptör değerleri anlamlı olarak düşüktür ve postmenopozal süre ile uterosakral ligaman östrojen reseptör düzeyleri arasında pozitif bir ilişki vardır^(13,14). Desensus uteri'si olan olgularda bağ dokusunda gözlenen histolojik ve biyokimyasal değişiklikler hastanın yaş ve hormonal durumu ile de ilişkilidir. Eldeki bulgular, desensus uterinin vajinal fibroblastların prokollajeni sentez veya olgunlaştırmaları ile ilgili olmadığı yönündedir⁽¹⁵⁾. Pelvik taban bozukluklarına oldukça sık rastlanmaktadır ve cinsiyetin kadın olması, yaş, gebelik, parite ve operatif doğum öyküsü gibi faktörlerle yakinen ilişkilidir. Spontan vajinal doğumla karşılaştırıldığında sezaryen doğumu ile, uzun dönem pelvik taban morbiditesi arasında anlamlı bir ilişki yoktur⁽¹⁶⁾. İleri yaş, vajinal doğumla iri bebek dünyaya getirmek, geçirilmiş histerektomi veya pelvik prolapsus cerrahisi, ciddi pelvik organ prolapsusu için güçlü etiyolojik faktörlerdir⁽¹⁷⁾.

Copas ve ark⁽¹⁸⁾ aynı yaş grubundaki asemptomatik kadınlarla karşılaştırıldığında ürojinekolojik semptomları olan kadınlarda östrojen reseptör ekspresyonunun, anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte, uzun dönem östrojenizasyon, östrojen reseptör ekspresyonunda anlamlı azalmaya neden olur⁽¹⁹⁾. Periüretal konnektif doku örnekleri kollajen (tip 1, 3, 4, 5, 6) ve glikoproteinlerin (fibronektin, laminin, vitronektin) lokalizasyon ve dağılımını araştırmak amacıyla immunfloresan mikroskopi teknikleri ile incelenir. Kontinan kadınlarla karşılaştırıldığında inkontinant olguların tip 1, 3 ve 6 kollajen açısından anlamlı ölçüde az boyandığı gözlenmiştir. İki grup arasında kollajen tip 4, 5, fibronektin ve laminin açısından fark saptanmamıştır

⁽²⁰⁾. Reprodüktif bir hormon olan relaksin, gebelik sırasında üriner kontinansın düzenlenmesinden sorumludur, ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir⁽²¹⁾. Rechberger ve ark⁽²²⁾ vezikovajinal fasyada östrojen reseptör konsantrasyonu kadar kollajen içeriği ve ekstraktibilitesini de değerlendirmişlerdir. İnkontinant kadınların vezikovajinal fasyalarındaki östrojen reseptör konsantrasyonu ortalaması, kontinan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksektir. Ortalama hidrokspirolin konsantrasyonu ise anlamlı olarak daha düşüktür⁽²²⁾. Pelvik organ prolapsusu nedeniyle pelvik rekonstrüktif cerrahi uygulanacak kadınlara preoperatif dönemde östrojen replasman tedavisi verilmesi, postoperatif dönemdeki mesane kateterizasyonu süresini kısaltır⁽²³⁾. Genitoüriner prolapsus ve stres inkontinans yakınmaları olan kadınlarda pelvik tabanın posterior kısmındaki kas liflerinde patolojik inceleme sırasında hasarlanma saptanmıştır⁽²⁴⁾. Normal kontrol grubu ile kıyaslandığında pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda anterior vajinal duvarın muskularis tabakasındaki düz kasların oranı daha düşük olarak saptanmıştır⁽²⁵⁾. Posterior vajinal duvar prolapsuslu olgularda posterior vajinal duvarın morfometrik özellikleri de oldukça farklıdır⁽²⁶⁾. Ne Raloksifen, ne de Tamoksifenin vajina ve üretra üzerinde konjuge equine östrojeninki gibi sitohormonal etkileri yoktur; konjuge equine östrojen ve plasebo ile karşılaştırıldıklarında prolapsusu daha da kötüleştirdikleri saptanmıştır⁽²⁷⁾.

Ekstrasellüler matriks (ECM), hücre adezyonu, büyümesi ve diferansiasyonunda rol oynayan, dokulara mekanik destek sağlayan bir yapıdır. Kemik yeniden şekillenmesi ya da yara iyileşmesi gibi durumlarda bağ dokusu hücrelerinin ECM'lerini mekanik yüklenmelere adapte ettiği bilinmektedir. Hücreleri mekanik stresler karşısında protein ekspresyonlarını değiştirmeye iten bir geri bildirim mekanizması olduğu açıktır. Ancak bunun ne tür stresler karşısında olduğu ve ne tür bir etki ile protein ekspresyonunu etkilediği tam olarak bilinmemektedir⁽²⁸⁻³⁰⁾. Marfan ve Ehler-Danlos Sendromlu kadınlarda üriner inkontinans ve pelvik organ prolapsusuna daha yüksek oranlarda rastlanmaktadır⁽³¹⁾. Lydrup ve Ferno, yüksek düzey östrojen reseptör-alfa ekspresyonu ile düşük kollajen konsantrasyonu arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Buna göre östrojen, östrojen reseptör-alfayı aktive etmek suretiyle damarı daha gergin kılan kollajen akümüülasyonunu önlediğini göstermişlerdir⁽³²⁾.

Puboservikal fasyanın kollajen-I oranı genital prolapsusu olsun veya olmasın, gerçek stres üriner inkontinanslı olgularda anlamlı olarak daha düşüktür⁽³³⁾. Bergman ve ark⁽³⁴⁾ stres üriner inkontinanslı olguların pelvik destek dokularındaki kollajen tip-3 miktarını incelemişler; stres üriner inkontinansı olan kadınların cilt, uterosakral ve round ligamentlerinde farklı bir kollajen profili gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Bu durumda pelvik relaksasyonun derecesinin, destek dokuların sekonder hasarı ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışma pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda gözlenen biyolojik ve patolojik değişiklikleri değerlendirmek ve üriner inkontinansın bir neden mi yoksa bir sonuç mu olduğunu belirlemek açısından planlanmıştır. Pelvik organ prolapsusu ve stres üriner inkontinans geliştiren ve geliştirmeyen kadınları inceleneyeceği longitudinal çalışmalar, bu prosesi daha iyi anlamamıza ve böylece risk grubu olan kadınları belirleyerek söz konusu patolojilerin oluşumunu sınırlandırmamıza yardımcı olacaktır.

Çalışma sonuçlarını özetlersek:

- Vajen ve sakrouterin örneklerinde çalışma ve kontrol grubu arasında sakrouterin ligaman'dan alınan örneklerdeki ortalama östrojen boyanma yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- Çalışma ve kontrol grubu arasında sakrouterin ligaman ve vajen'den alınan örneklerdeki Kollajen tip IV boyanma değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- Vajinal kesitlerdeki kollajen tip IV boyanması ile sakrouterin ligaman kesitlerindeki kollajen tip IV boyanması arasında anlamlı pozitif bağıntı saptanmıştır.
- Vajinal kesitlerdeki östrojen reseptör boyanması ile sakrouterin ligaman kesitlerindeki östrojen reseptör boyanması arasında anlamlı pozitif bağıntı bulunmuştur.
- Sakrouterin ligaman ve vajinal kesitlerden alınan örneklerdeki Kollajen tip IV boyanması arasında anlamlı pozitif bağıntı saptanmıştır.

Çalışma olgularının sayısının az olması çalışmanın limitasyonunu oluşturmaktadır. Kollajen tip IV ve östrojen reseptör ekspresyonu genç ve sağlıklı kadınlar ile pelvik organ prolapsusu olan kadınlar karşılaştırıldığında dokular arası anlamlı fark göstermemektedir. Bu durumda

diğer kollajen tipleri yanında daha çok bazal membran yapısında bulunan kollajen tip IV'ün pelvik organ prolapsusuna anlamlı katkısı olmadığı sonucu na varılabilir.

KAYNAKLAR

1. Boreham MK, Wai C.F., Miller R.T. Schaffer J.I., Word R.A.: Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 56- 63.
2. Skorupski P, Rechberger T, Postawski K, Woessner JF, Jakowicki JA: Is diminished pubocervical fascia collagen content a risk factor for failure of surgical management of genuine stress urinary incontinence in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 195- 8.
3. Chen GD, Rush OH, Leung BS, Lin LY, Yeh J: Estrogen receptor a and b expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 1999; 71: 1099- 102.
4. Smith P, Heimer G, Norgren A, Ulmsten U: Localization of steroid hormone receptors in the pelvic muscles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 83- 5.
5. Rizk DE, Helal TE, Mason N, Berg B: Non-evidence of estrogen receptors in the rectal mucosa. *Int Urogynecol J pelvic Floor Dysfunct* 1998; 9: 136- 9.
6. Maynard JH. Rapid immunoperoxidase staining. *J Histotech* 1984; 7: 187.
7. Perrusz P, Ordonneau P, Finley JCW. Criteria of reliability for light microscopic immunohistochemistry staining. *J Histochem* 1980; 12: 333.
8. Ponder BA. Inhibition of endogenous tissue alkaline phosphatase with the use of alkaline phosphatase conjugates in immunohistochemistry. *J Histo Cyto* 1981; 29: 981.
9. Zhu L, Lang J, Feng R, Chen J, Wong F: Estrogen receptor in pelvic floor tissues in patients with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2004; 15: 340- 3.
10. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ: Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1996; 347: 1658- 61.
11. Liapis A, Bakas P, Pafiti A, Frangos-Plemenos M, Amoyannaki N, Creatas G: Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and pelvic floor prolapse. *Eur J Obstet & Gynecol and Reprod Bio* 2001; 97: 76- 9.
12. Wong MY, Harmanlı ÖH, Açar M, Dandolu V, Grody T: collagen content of non support tissue in pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:

- 1597- 600.
13. Jones R NHJ, Healy JC, King LJ, Saini S, Shousha S, Allen-Mersh TG : Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery,menopause and uterine prolapse. *Br J Surg* 2003; 90: 466- 72.
 14. Lang JH, Zhu L, Sun ZJ, Chen J: Estrogen levels and estrogen receptors in patients with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 35- 9.
 15. Makinen J, Kahari VM, Sonderstrom KO, Vourio E, Hirvonen T: Collagen synthesis in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24: 319- 25.
 16. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, Wilson D: The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. *BJOG* 2000; 107: 1460- 70.
 17. 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.
 18. Copas P, Bukovsky A, Asbury B, Elder RF, Caudle MR: Estrogen, progesterone and androgen receptor expression in levator ani muscle and fascia. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 785- 95.
 19. Bai SW, Jung BH, Chung BC, Kim SU, Kim JY, Rha KH, Kim SK, Park KH: Steroid hormone metabolism in women with pelvic organ prolapse. *J Reprod Med* 2002; 47: 303- 8.
 20. Goepel C, Hefler L, Methfessel HD, Koebel H: Periurethral connective tissue status of postmenopausal women with genital prolapse with and without stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 659- 64.
 21. Kristiansson P, Samuelsson E, von Schoultz B, Svardsudd K: Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1125- 30.
 22. Rechberger T, Donica H, Baranowski W, Jakowicki J: female urinary stress incontinence in terms of connective tissue biochemistry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 187- 91.
 23. Theofrastous JP, Addison WA, Timmons MC: Voiding function following prolapse surgery. Impact of estrogen replacement. *J Reprod Med* 1996; 41: 881- 4.
 24. Gilpin SA, Gosling JA, Smith AR, Warrell DW: The pathogenesis of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A histological and histochemical study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 15- 23.
 25. 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.
 26. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaffer JI, Word RA: Morphometric properties of the posterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1501- 8.
 27. Vardy MD, Lindsay R, Scotti RJ, Mikhail M, R ichart RM, Nieves J, Zion M, Cosman F: Short-term urogenital effects of raloxifene, tamoxifen, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 81-8.
 28. Chiquet M: Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress matrix. *Biol* 1999; 18: 417- 26.
 29. Visco AG, Yuan L: Differential gene _expression in pubococcygeus muscle from patients with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 102- 12.
 30. Chen B, Wen Y, Wang H, Polan ML: Diferences 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.
 31. Carley ME, Schaffer J: Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1021- 3.
 32. Lydrup ML, Ferno M: Correlation between estrogen receptor alpha _expression, collagen content and stiffness in human uterine arteries. *ACTA Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 610- 5.
 33. Liapis A, Bakas P, Pafiti L, Hassiakos D, Frangoss-Plemenos M, Creatsas G: Changes in the quantity of collagen type I in women with genuine stress incontinence. *Urol Res* 2000; 28: 323- 6.
 34. Bergman A, Elia G, Cheung D, Perelman N, Nimni ME: Biochemical composition of collagen in continent and stress urinary incontinent women. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 48- 51.