

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNSAN VAJİNASINDA NİTRİK OKSİT
SENTAZ İZOFORMLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir ÖNEM

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İSTANBUL

Nisan 2008

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNSAN VAJİNASINDA NİTRİK OKSİT
SENTAZ İZOFORMLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir ÖNEM

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İSTANBUL

Nisan 2008

TEŞEKKÜR

Şüphesiz uzmanlık eğitimi meslek hayatımızın en önemli adımlarından birini oluşturmaktadır. Bu yolda bize önderlik eden hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Cavit Özsoy'a; eğitimimiz için sunduğu imkânların yanı sıra hoşgörölü ve bizlerin önünü açan tutumlarından dolayı teşekkür ederim.

Bilginin aktarılması ve eğitim hem kutsal hem de özellik isteyen bir iştir. Uzmanlık eğitimim süresinde asistan eğitimine özel bir önem veren, üzerimde büyük emeği olan tez danışmanı hocam, Androloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ateş Kadioğlu başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın yapılması için imkânlarını benden esirgemeyen Cerrahpaşa Tıp Faköltesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Melek Öztürk ve Dr. Fatma Kaya Dağıstanlı'ya şahsıma gösterdikleri yakın ilgi ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Yine tezime katkıda ulunan İstanbul Tıp Faköltesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Gül Erata ve Canan Küçükgergin'e yardımları için teşekkür ederim.

Eğitimimin değişik safhalarında birlikte çalıştığım, birbirimize birçok emeğimizin geçtiği asistan arkadaşlarım başta olmak üzere hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu önemli eğitim sürecinde her zaman yanımda olan eşim Gökçe Önem'e verdiği manevi desteği ve çizimleriyle tezime renk kattığı için teşekkür ederim.

Sevgili anne ve babam; sonsuz sabrınıza, emeğiniz ve şefkatinize teşekkür ederim.

Dr. Kadir Önem

Nisan 2008, İstanbul

İÇİNDEKİLER

I) ÖZET	V
II) GİRİŞ	1
III) KADIN GENİTAL ANATOMİSİ:	2
IV) KADIN CİNSEL FONKSİYON FİZYOLOJİSİ	10
V) KADIN GENİTAL SİSTEM HİSTOLOJİSİ VE İMMÜNOHİSTOKİMYASI	18
VI) SEKS STEROİDLERİNİN KADIN GENİTAL UYARILMA FİZYOLOJİSİNDEKİ YERİ.....	22
VII) KADIN GENİTAL UYARILMA FİZYOLOJİSİNİN SEKS STEROİDLERİ TARAFINDAN KONTROLÜ.....	25
VIII) NİTRİK OKSİT/NİTRİK OKSİT SENTAZ.....	30
IX) MATERYAL ve METOD.....	33
X) BULGULAR.....	36
XI) TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
XII) KAYNAKLAR.....	47
XIII) ÖZGEÇMİŞ.....	62

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Kadın genital anatomisi: Vulva; Cilt, cilt altı dokular kaldırılmış damar ve sinirler gösterilmemiştir.

Resim 2: Kadın iç genital organları.

Resim 3: Kadın dış genital organları ve perine: Damar ve sinirler.

Resim 4: İç ve dış genital organlar. Sagittal görünüm.

Resim 5: Premenopozal hastanın vajinal epitel eNOS boyanması.

Resim 6: Premenopozal hastanın çok kat halinde vajinal epitel nükleus boyanması.

Resim 7. Postmenopozal hastanın birkaç kat halinde vajinal epitel nükleus boyanması.

Resim 8. Premenopozal hastada subepitelyal çizgisel şiddetli eNOS reaksiyonu.

Resim 9: Premenopozal kadın vajinası kas tabakasında eNOS reaksiyonu ve kas liflerine paralel şekildeki yerleşimi.

Resim 10.-a. Premenopozal hastada eNOS ile damar boyanması.

Resim 10.-b. Postmenopozal hastada eNOS ile damar boyanması.

Resim 11: Premenopozal hastada vajinal epitel altında subepitel tabaka ve lamina propria nNOS tutulumu.

Resim 12: Premenopozal hastanın vajinal nNOS boyamasında muskuler tabaka pozitifliği.

KISALTMALAR

17 β HSD: 17 β hidroksisteroid dehidrojenaz
3 β HSD: 3 β hidroksil steroid dehidrojenaz
BH4: Tetrahidrobiyopterindi
cGMP: Siklik guanozin monofosfat
GTP: Guanozin trifosfat
CGRP: Calcitonin gene related peptide
cNOS: Constitutive (Yapısal) nitrik oksit sentaz
DNA: Deoksiribo nükleik asit
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DHT: Dihidrotestosteron
eNOS=NOS3: Endotelyal nitrik oksit sentaz
FAD: Flavin adenin dinukleotid
FMN: Flavin mono nukleotid
Fe: Demir
FSH: Folikül uyarıcı hormon
GTP: Guanozin trifosfat
iNOS=NOS2: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

LH: Luteinizan hormon
NAME: N- Ω -nitro-L-arginine methyl ester
NO: Nitrik oksit
NOS: Nitrik oksit sentaz
nNOS=NOS1: Nöronal nitrik oksit sentaz
NPY: Nöropeptit Y
mRNA: Messenger ribonükleik asit
PBS: Phosphate buffered saline
PACAP: Hipofizer adenilat siklaz aktive edici polipeptid
PGP 9.5: Protein gene product 9.5
PDE5: Fosfodiesteraz tip 5
PSA: Prostat spesifik antijen
RNA :Ribo nükleik asit
SHBG: Seks hormon taşıyıcı globulin
sGC: Çözülebilir guanilat siklaz
SP: Substans P
T:Testosteron
VIP: Vazoaktif intestinal polipeptit

ÖZET

İNSAN VAJİNASINDA NİTRİK OKSİT SENTAZ İZOFORMLARI

Cinsel fonksiyon bozukluğu, birçok kadının hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Nitrik oksit genital organlar dahil birçok dokuda nonadrenerjik nonkolinerjik sistemin haberci bir molekülüdür.

Araştırmada eNOS ve nNOS'un vajinal dokudaki dağılımını, bulunduğu bölgeleri, reaksiyon şiddetleri araştırılmaktadır. Ayrıca, bu reaksiyonların ve yerleşim yerlerinin premenopozal-postmenopozal hastalar arasında, distal-proksimal parçalar arasında ve ön duvar-arka duvarlar arasındaki farklılıklarını ortaya koymak hedeflenmektedir.

Pubovajinal sling ameliyatı yapılan sekiz hastadan diseksiyon esnasında proksimal ve distal dokular çıkarıldı. Aynı zamanda, hastaların ikisine rektosel onarımı yapılırken arka vajinal duvardan doku alındı. Bu dokular sıvı azotta dondurularak kriyo kesitler alındı ve eNOS, nNOS antikorları ile immünoflorosan mikroskopisi ile değerlendirildi.

Çalışmamızda nöronal NOS'un premenopozal ve postmenopozal hasta gruplarındaki dağılımı ve şiddeti; eNOS'un dağılımı ve şiddeti ile karşılaştırıldığında; eNOS'un daha çok epitel tabakada ve damar endotelinde, nöronal NOS'un ise genel olarak damar çevresinde yerleştikleri görülmektedir.

Menopozun nitrik oksit sentaz izoformlarına olan etkilerine bakıldığında ise menopozun epitel tabakada ve lamina propriadaki eNOS'a ve tüm tabakalardaki nNOS'a (epitel tabaka, subepitelyal tabaka, lamina propria, kas ve damar çevresi) etkili olduğu görülmektedir. Bu bulgu, menopozdaki kadınlarda nNOS'un eNOS'a göre daha fazla azaldığının ve cinsel işlev patofizyolojisinde nNOS'un eNOS'a göre daha önemli olduğunu göstermektedir.

Genital cevaptaki NOS/cGMP yolağı halen incelenen ve merak edilen bir konudur. Gelecekte, kadın cinselliği patofizyolojisindeki moleküler biyolojik çalışmalar, kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde yol gösterici olacaktır.

ABSTRACT

NITRIC OXIDE SYNTHASE ISOFORMS IN HUMAN VAGINA

Sexual dysfunction affects the life quality of many women. Nitric oxide is the precursor molecule of nonadrenergic noncholinergic system in many tissues including genital system.

In the present study, distribution, localization and intensity of e-NOS and nNOS in vaginal tissue were investigated. In addition, these reactions and localizations were compared between proximal and distal, anterior and posterior of vaginal walls in premenopausal-postmenopausal patients.

Proximal and distal tissues were harvested in eight patients undergoing pubovaginal sling operation. Meanwhile, tissue sampling from posterior wall was performed in two patients undergoing rectocele repair. These tissues are frozen in liquid nitrogen and cryosections were taken and evaluated under immunofluorescent microscopy with e-NOS and n-NOS antibodies.

e-NOS is found to be mostly localized in vascular endothelium and epithelial layer; whereas n-NOS was generally localized around vessels, when the distribution and intensity of n-NOS was compared with e-NOS.

When the effect of menopause to the isoforms of NOS was evaluated, menopause decreased n-NOS located in all layers (epithelial layer, subepithelial layer, lamina propria and around muscle and nerve) and decreased e-NOS located in epithelial layer and lamina propria. This finding suggests decrease of n-NOS plays more important role in the pathophysiology of sexual arousal dysfunction than e-NOS. NOS/cGMP pathway in genital response.

NOS/cGMP pathway in genital response is still an engrossing subject for research. In the future, molecular biological studies related with the pathophysiology of female sexual dysfunction will guide the treatment modalities of female sexual dysfunction.

II. GİRİŞ

Cinsel fonksiyon bozukluğu, birçok kadının hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Cinsel uyarıya karşı oluşan arzu, uyarılma, orgazm fazlarından biri veya birkaçının oluşmaması ve cinsel ilişki sırasında ağrı olması kadın cinsel fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu erkeklerdeki cinsel fonksiyon bozukluğundan daha sık görülmektedir. Büyük bir epidemiyolojik çalışmada kadın cinsel fonksiyon bozukluğu %43, buna karşılık erkekteki cinsel fonksiyon bozukluğu %31 oranında olduğu tespit edilmiştir. En sık cinsel fonksiyon bozukluğunun 50–74 yaş aralığında görüldüğü ve Amerika da 9.4 milyon kadının bu sorunla karşı karşıya olduğu anlaşılmıştır (1). Daha önceleri Psikiyatri ve Kadın Doğum'un ilgi alanına giren bu konunun son yıllarda ürologlar tarafından üstlenilmesi ve erkek erektile disfonksiyonunun temel model olarak alınmasıyla gerek anatomi ve fizyoloji gerekse tanı ve tedavi aşamalarında birçok ilerlemeler kaydedilmiştir. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu etiyolojisinde psikojenik ve organik nedenler rol oynar. Organik nedenler arasında yaş, kronik medikal hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, vasküler hastalıklar, geçirilmiş pelvik travma, abdominal travmalar, operasyonlar, çeşitli ilaçlar, kanserler, radyoterapi, kemoterapi, prematür over yetmezliği, menopoza, nörolojik hastalıklar, spinal kord yaralanmaları, multiple skleroz gibi birçok etken bulunmaktadır. Bu faktörlerin yaptığı değişikliklerin moleküler biyolojik düzeyde araştırılması, bu etkilere bağlı gelişen kadın cinsel fonksiyon bozukluğu patofizyolojisini anlamada ve tedaviyi planlamada yol gösterici olacaktır. Bu amaçla araştırmada genital organlar dahil birçok dokuda nonadrenerjik nonkolinerjik sistemin haberci olan nitrik oksit sentezleyen endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ve nöronal nitrik oksit sentazın (nNOS) vajinal dokudaki dağılımını, bulunduğu bölgeleri, reaksiyon şiddetlerini değerlendirmek, bu reaksiyonların ve yerleşim yerlerinin premenopozal-postmenopozal hastalar arasında, distal-proksimal parçalar arasında ve ön duvar-arka duvarlar arasındaki farklılıklarını ortaya koymak ve menopozun bu enzimler üzerindeki etkilerini araştırmak hedeflendi.

III. KADIN GENİTAL ANATOMİSİ

Üreme organları genel olarak vücut içersine alınan iç (overler, uterus, fallop tüpleri) ve vücut dışında bulunan dış genital organlar olmak üzere ikiye ayrılır. Kadın dış genital organları vulva olarak adlandırılan yapı içersindedir. Vulva mons pubis, klitoris, labia majora ve labia minorayı içermektedir (Resim 1). Bazı kadınlarda labiaları ayırmadıkça sadece mons pubis ve labia majora görülmektedir. Bazı kadınlarda ise bunlara ek olarak labia minora, klitoris ve klitoris derisi görülebilmektedir. Labia minoralar arasında kalan alana vestibül, introitus ve ya vajinal açıklık adı verilmektedir.

Mons pubis kıl ile kaplıdır ve altında geniş olarak yerleşmiş yağ dokusu bulunmaktadır. Klitorisin suspansuar ligamanın yüzeysel kısmı mons pubis içersine doğru yayılmakta ve krus ve bulbusa da tutunmaktadır (2).

Labia majoralar ürogenital yarığın her iki lateral sınırını oluşturmaktadır. Erkekteki skrotumun karşılığıdır. Önde anterior komissürde arkada ise tam bir birleşme olmamakla birlikte paralel olarak posterior komissürde sonlanırlar. Labium majusların iç ve dış olmak üzere iki yüzeyi vardır. Her iki labium majusun dış yüzeyi kıllı ve pigmentedir. İç parlak taraflarında birçok sebaceöz glandlar bulunmaktadır. Labia minoralar ise her iki tarafta bulunmakla birlikte elastik, cilt altı yağ dokusundan yoksun, sebaceöz glandlardan zengin bir cilde sahiptir. Labium majuslar eksternal pudental damardan gelen yaygın bir damar ağına sahiptir.

Labium minuslar ise iki küçük cilt katlantısıdır. Labia majoraların arasında klitoristen aşağıya, yana ve altta içe doğru uzanmaktadır. Genellikle bakirelerde labia minus altta karşı labium minorla birleştiği yerde cilt ile bir katlantı yapar ve frenilum labia adını alır. Önde eşit iki parçaya ayrılır. Ön parça klitorisin prepisyum cildini oluşturur ve glans klitorisin tabanını çevreler. Alt parça ise klitorisin her iki yanında frenilum klitorisi oluşturur.

Klitoris karmaşık erektile bir yapıya sahiptir ve erkekteki penisin karşılığıdır. Klitoris iki adet korpus kavernozaadan meydana gelmektedir. Korpus, glans ve kruslardan ve bu yapıları saran sağlam bir tunikadan oluşmaktadır. Glans, klitoral gövdenin bir uzantısıdır ve her iki korpus aradaki tam olmayan bir septum ile orta hatta birbirinden ayrılır. Gövdeden ayrılan klitoris krusları her iki tarafta pubik kemiğin altına tutunurlar. Gövde 0,5–1 cm genişliğinde, 1–2 cm yüksekliğinde ve 2–4 cm uzunluğundadır. Suspansuar ligaman klitorisin desteğini sağlamaktadır (3). Klitoris kalın tunika albuginea ile çevrilmiş ve orta hatta septum ile korporal dokular birbirinden ayrılmıştır. Klitoris üzerinde klitoral sinir, arter ve veni ile birlikte ilerlemektedir. Klitorisin posteroinferior kısmı olan bulbus klitoris ince bir kılıf halinde bulbospongios kasa ilerler. Bu kılıfın fiberleri vajina, uretra ve klitoris gövdesine

uzanmaktadır. Kadavra çalışmalarında 3–7 cm uzunluğunda hilal veya üçgenimsi yapıya sahip bulblar kruslar ile gövde arasını, distal vajina ve uretra yanlarını doldurduğu gözlenmiştir (4). Esasen cinsel ilişki sırasında “Penisi sıkın” bir görevi olduğunu iddia edilen vestibuler bulbus ve içerdiği erektil dokunun, klitoris gövde ve krusunda farklı olduğunu belirten De Graaf zamanındaki fizyolojik bilgilerimizi çok az ilerletmiş durumdayız (5).

Kruslar 5–9 cm uzunluğundadır ve gövdeden daha dardır (Resim 1). İskiopubik ramusun alt yüzeyine tutunmuş ve iskiokavernoz kas tarafında üstü sarılmıştır. Tıpkı klitoral gövde gibi erektil dokudan oluşmuştur. Dorsal klitoral damar-sinir paketini komşuluğundadır. Pudental damar sinir paketi dorsal klitoral ve perineal paket olarak ikiye ayrılır. Klitoral dorsal damar sinir paketi klitoris krus, gövde ve glans klitorisi ve labia yüzeysel bölümünü besler. Bulb ve uretra perineal damar tarafından beslenir. Klitoral dorsal sinir anterosuperomedial yerleşimli olarak ramus iskiomdan ilerler ve klitoris dorsalinde ilerleyerek glans klitoriste sonlanır. Perineal damar sinir paketi ise medial olarak ilerleyerek bulbun posterolateraline ulaşır. Kavernozal sinir vajina ön duvarında saat 10 ve 2 yönünden köken alır ve uretranın her iki yanında saat 5 ve 7 hizasında ilerler.

Klitorisin yüzeysel ve derin suspansuar ligamanı vardır (Resim 1). Derin ligaman iskiopubik ramusun yüzeyine ve simfizis pubise tutunur. Buna ek olarak klitoris içerde uretra, vajina ve bunların kemik pelvis ve pelvisteki bağları tarafından desteklenir.

Klitorisin arterial kanlanması iliohipogastrik- pudental damarlar ile olur. İnternal pudental arter, internal iliak arterin dalıdır. Distalda Alcock kanalından geçer ve iskiopubik kemiğinin iç yüzüne de ilerler. Bu lokalizasyon künt perineal travmalarda arter yaralanmalarına neden olabilir. Klitorise ulaşan internal pudental arter, dorsal klitoral ve kavernozal artere ayrılır. Labium’un kanlanması internal pudental arter, inferior rektal ve perineal arter tarafından sağlanır (6,7).

Uretral meatus, klitoral gövde ile vajinal açıklığın arasında orta hatta yer almaktadır. Distal uretra çevresinde ve azda olsa proksimal uretrada prostat spesifik asit fosfataz ve prostat spesifik antijen (PSA) salgılandığı ileri sürülen jinekolog Alexander Skene’nin 1880 yılında tanımladığı Skene glandları mevcuttur (8,9). Yapılan çalışmalarda “kadın ejakülasyonu” sırasında idrar olmayan kadın ejakülatında yüksek seviyede PSA saptanmıştır (10). Vajinanın ön duvarında hassas bir bölge olduğu belirtilen alan Grafenberg noktası ve ya G noktası olarak adlandırılmaktadır (11). Henüz kadın ejakülasyonu ve Grafenberg noktası hakkında bir konsensus sağlanamamıştır (12).

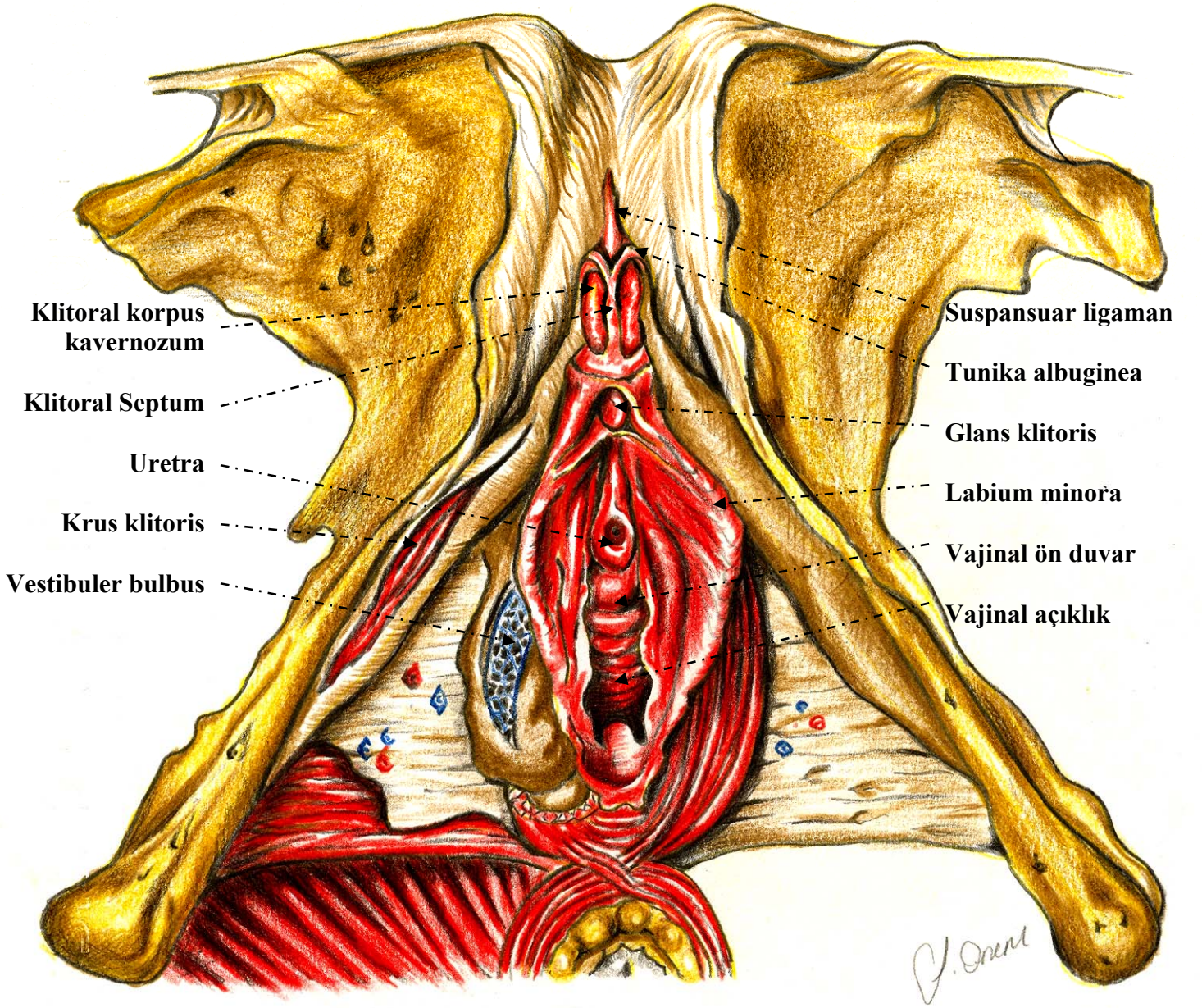
Vajinal giriş (introitus) uretranın hemen altında vertikal olarak yer almaktadır. Vajinal girişte bir mukozal katlantının meydana getirdiği hymen bulunmaktadır. Hymen tek yuvarlak

tek delikli, yarım ve ya çok delikli şekillerde bulunurken bazen hiç bulunmayabilir ve ya imperfore hymen olarak adlandırılan tamamen kapalı şekliyle de bulunabilir. Cinsel ilişki sırasında genellikle rüptüre olur ve karankula hymen adını alır. Erkeklerde bulbo-uretral glandların karşılığı olan glandula vestibularis major (Bartholin's) glandları vajinal introitusun her iki yanında bulbusun hemen önünde yuvarlak şekilli bir organdır. Labium minus ve hymen arasına her iki tarafta 2 cm. uzunluğundaki kanal aracılığı ile açılır. MRI çalışmaları introitusun posterolateralinde saat 8 ve 4 pozisyonunda küçük sirküler, daha az dansiteli alanlarda muhtemel vestibuler glandların varlığını göstermektedir (13). Bartholin glandları cinsel uyarılma fazında tubuloasiner sekresyonu nedeniyle lubrikasyonda önemli rol oynamaktadır. Labium minus vajinal introitustan arka fornikse uzanır. Vajina ön, arka, sağ yan, sol yan duvar olmak üzere dört duvara sahiptir. Ön duvar 7.5 cm arka duvar ise ortalama 9 cm uzunluğundadır (Resim 2,4). Uterin serviks vajina üst 1/3 kısmında bir vajinaya doğru bir çıkıntı oluşturmaktadır. Vajina ön duvar komşuluğunda bulunan uretrayı ön duvar örtmektedir. Ayrıca vajina ön duvar komşuluğunda mesane fundusu yer almaktadır. Vajina posterior duvarı ise rektouterin poş ve rektovezikal fasya ile komşudur. Distalinde ise rektumla arasında perineal cisim bulunmaktadır. Vajina bağları ile yanlardan pelvise tutunmaktadır (14). Vajinaya destek olan bağlar pelvik organların desteğinde ve pelvik organ prolapsusunda son derece önemlidir.

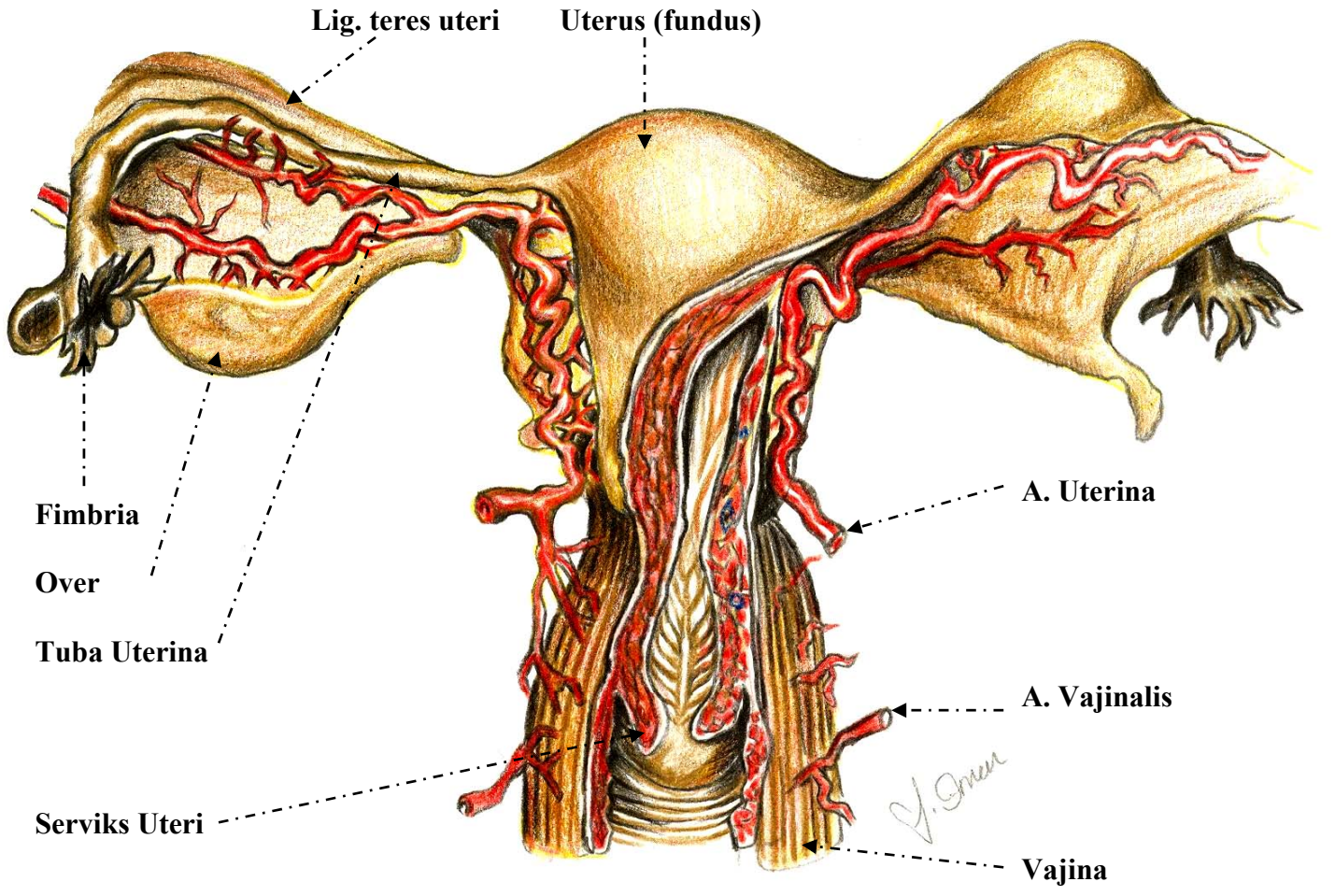
Vajina, mukoza, lamina propria ve içte sirküler dışta longitudinal olarak sıralanan kas tabaka ve en dışta fibröz kılıftan meydana gelmektedir. Mukoza pseudostrafiyel squamöz nonkeratinize epitelden oluşmaktadır. Mukoza ön ve arka duvarda katlantılar yaparak vajinal rugaları oluşturur. Submukozal doku oldukça gevşek bir yapıdadır ve altındaki kas tabaka ile venöz pleksuslar oluşturmaktadır. Üst 1/3 te düz kas gayet net bir şekilde uretra ve mesaneden ayrılmaktadır ve bu özelliği ile uretradan net olarak ayrılmayan alt 2/3 vajinadan farklılık gösterir. Longitudinal kas demeti uterusun yüzeysel kas tabakasının devamı şeklindedir. İç ve dış kas tabakası tamamen birbirinden net sınırlarla ayrılmış olmamakla birlikte oblik kas demetleri bu iki tabaka arasında bir bağ oluşturmaktadır. Vajina bu kas tabakalarına ek olarak distalde bulbokavernöz kas ile de çevrilmiştir. Vajinadaki mukozanın altında gevşek konnektif doku ile düz kas tabakası arasında venöz pleksusa gömülmüş erektil doku bulunmaktadır. Vajina düz kası ve vasküler yatağı cinsel ilişki sırasında relaksasyona izin verebilecek esnekliğe sahiptir. Vajinal yan duvarları venöz pleksuslarla birlikte gençlerde yaklaşık 1 cm'e ulaşırken yaşlılarda ise bu duvarların kalınlığı 0.5 cm'e kadar düşmektedir (15).

Vajinanın kanlanması internal iliak arterden galen vajinal arterle olur. Superior ve inferior vezikal arterlerin dalları vajina üst kısmını beslerken uterin arterle anastamoz yaparlar. Uretra ve vajina distal kısmı ise internal pudental arterin perineal dalı olan bulber arter tarafından beslenmektedir. Vajina distalini aynı zamanda klitoral dorsal arter de beslemektedir (Resim 2,3,4) .

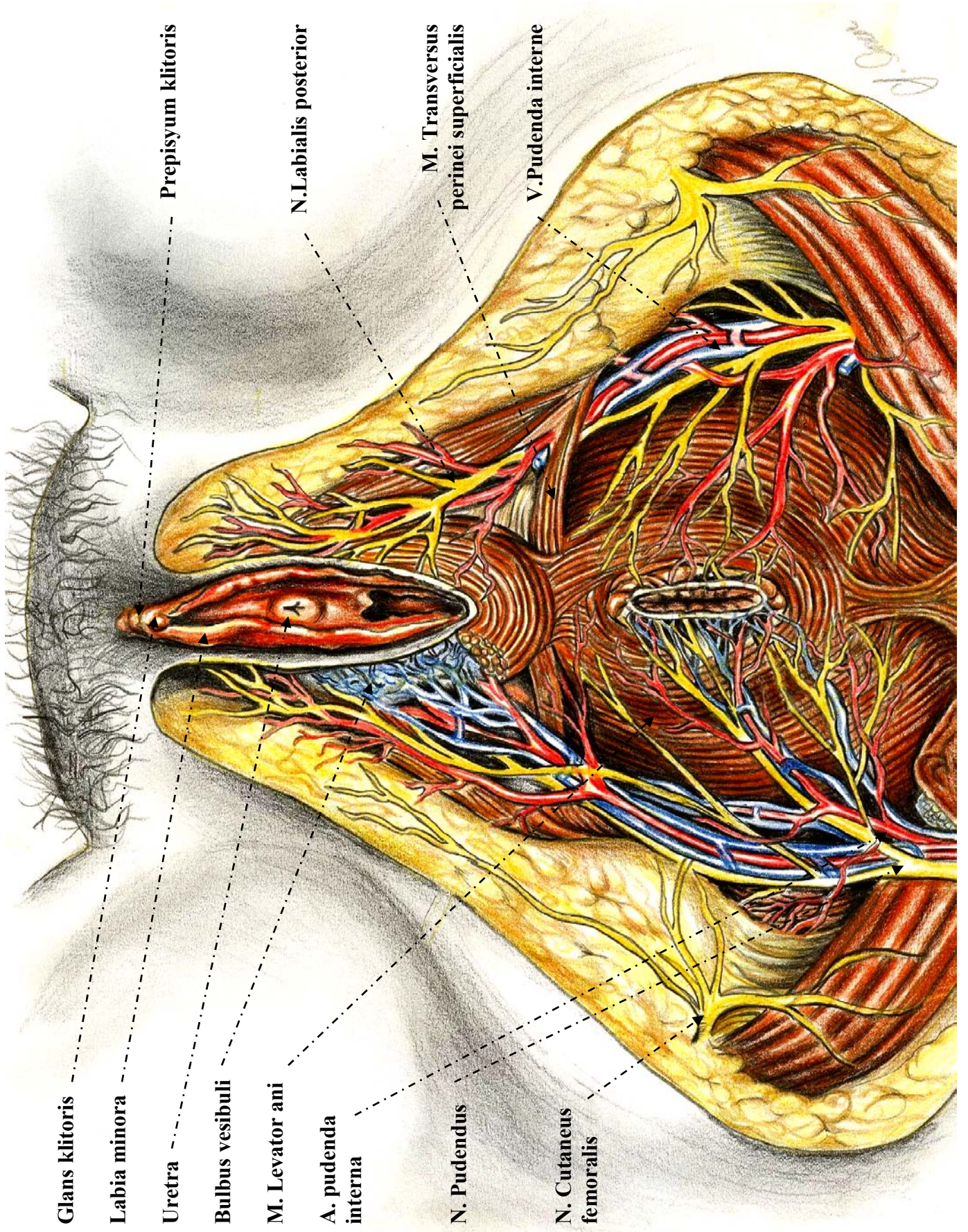
Son yıllarda kadın genital nöroanatomisi oldukça irdelenmiştir. Vajinal pleksus proksimal uretra hizasında kavernoza sinirleri sağlamaktadır. Bu sinirler nNOS ile boyandığında pozitif reaksiyon vermektedir (16).



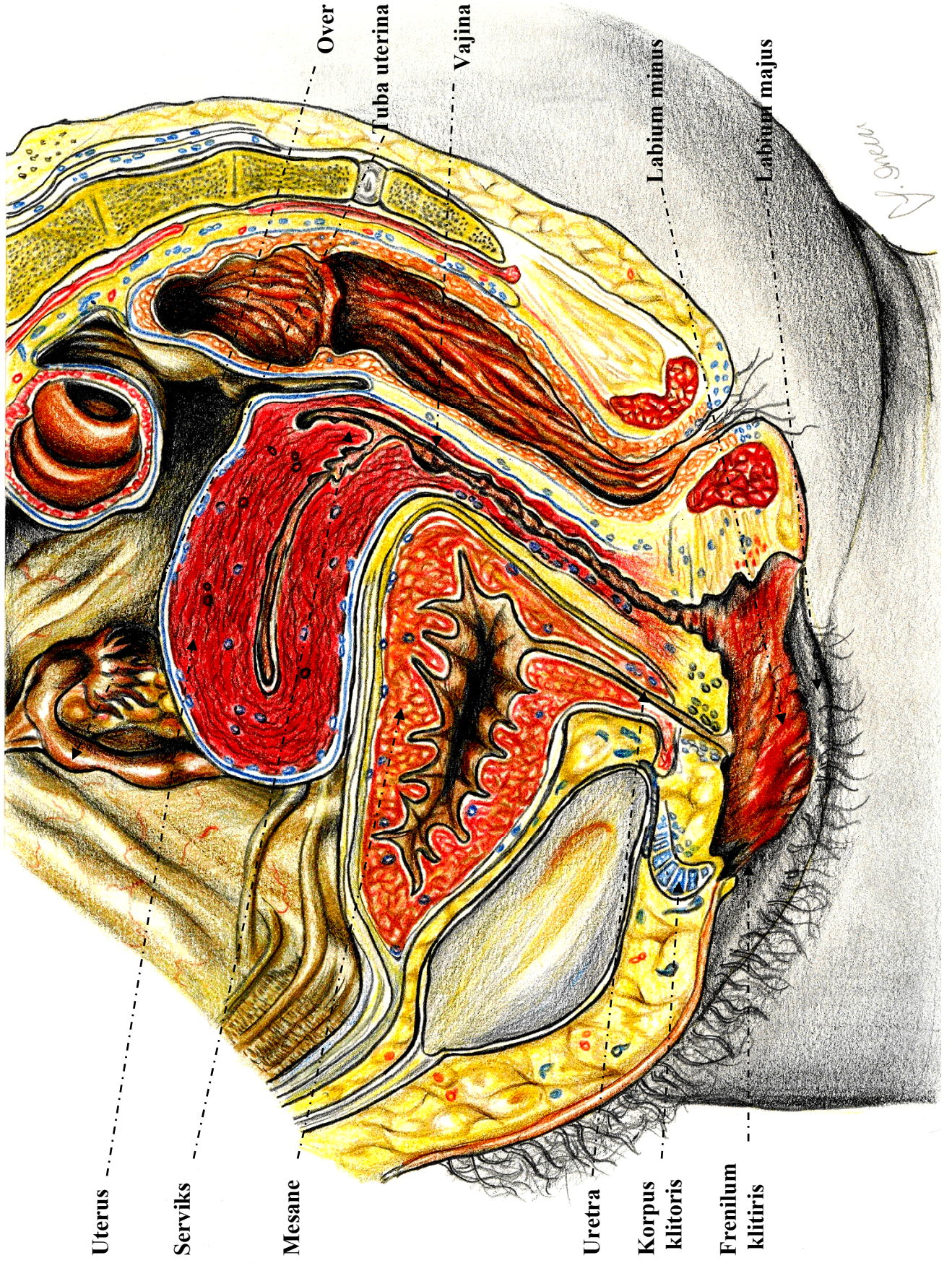
Resim 1. Kadın genital anatomisi: Vulva. Cilt, cilt altı dokular kaldırılmış damar ve sinirler gösterilmemiştir.



Resim 2: Kadın iç genital organları



Resim 3. Kadın dış genital organları ve perine: Damar ve sinirler.



Resim 4. İç ve dış genital organlar. Sagittal görünüm.

IV. KADIN CİNSEL FONKSİYON FİZYOLOJİSİ

Güncel bilgilerimize göre kadın cinsel fonksiyonu henüz yeni araştırma safhasındadır ve henüz cevaplanması gereken sorular vardır. Bu konu hakkındaki birçok faydalı bilgiye hayvan modellerinden ve erkeklerdeki analogi temel alınarak ulaşılmıştır. Kadınlardaki çalışmalar nispeten genital cevabı düzenleyen merkezi sinir sisteminde ve cinsel davranışta yoğunlaşmıştır. Periferik sinir sistemi ve genital somatik sensöryal sistem konusundaki veriler sınırlıdır. Nörojenik kadın cinsel fonksiyon bozukluğu periferik ve santral tip sinir sistemi bozukluklarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Spesifik periferik ve spinal travmalı hastalarda kadın cinsel cevabındaki araştırmalar orgazm ve uyarılma nörofizyolojisini anlamaya oldukça yardımcı olmuştur.

Kadınlarda erkeklerde olduğu gibi cinsel siklus cinsel istek, uyarılma, orgazm ve çözülme fazlarından oluşmaktadır. Cinsel istek cinsel aktiviteyi tetikleyen dış ve iç uyarılara karşı oluşturulan bir mental süreçtir. Cinsel istek biyolojik, içgüdülere ve kavramaya bağlıdır. Cinsel uyarılma başlıca şu öğeleri içerir; Düşünce ve fantezilerin santral sinir sistemini aktive etmeleri, genital organlar dışındaki yapılarda terleme, vazodilatasyon, kardiyak ritim ve kan basıncında yükselme, meme ereksiyonu gibi durumlar ve genital organlarda klitoral, vajinal labial genişleme. Orgazm ise klitoris, vajina, labiumlar, periuretral glandlar gibi organlardan gelen uyarıların üst sisteme taşınması ve nörotransmitter salınımı ve 3–8 kez pelvik tekrarlayan kasılmalarla ortaya çıkan bir süreçtir.

A. SİNİR SİSTEMİ VE KADIN CİNSEL İŞLEV FİZYOLOJİSİ

1. Santral Nörofizyoloji:

a. Spinal Kord: Genital uyarılma, genital fizyoloji ve orgazm spinal kord seviyesinde düzenlenirler. Bu teori klinik çalışmalardan ve hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Spinal kord hasarlı fakat refleks arkları korunmuş kadınlarda genital uyarı ile orgazm olması ve spinal korduna hasar verilmiş sıçanların spinal reflekslerinin korunması ile bu teori öne sürülmüştür (17). Cinsel uyarılma cevabında esas spinal refleks mekanizmalar ve supraspinal seviyeden gelen eksitator ve inhibitör uyarılardır. Afferent sinirler esas olarak pudental sinir aracılığıyla alınır. Efferent kontrol ise somatik ve otonomik aktivitenin bir koordinasyonudur.

Transnöronal teknikler kullanılarak kuduz virüsü ile sıçanlarda spinal nöronlar tespit edilmiştir. Klitorisin ana impulslarını lumbosakral spinal kord alır (L5-S1). İmpulsların bir kısmını ise hipogastrik sinir ve lumbosakral paravertebral sempatik zincirin bulunduğu T13-L2 alır. Sempatik ve parasempatik sinir hücrelerinin interspinal organizasyonu lomber spinotalamik hücrelerin tıpkı erkekteki ejakülasyona benzer bir görevi olduğunu

düşündürmektedir. Nitekim dişi sıçanlarda lomber spinotalamik hücrelerin ürogenital refleks sırasında aktive oldukları gözlenmiştir (18-20).

Duyusal bilgiler spinotalamik ve spinoretiküler yollardan beyine iletilir. Hızlı miyelinize fiberler dorsal ve dorsolateral kollumda ilerler ve talamusta sonlanırlar. Spinoretiküler fiberler ise karşı tarafa geçerek lateral spinal kollumda ilerleyerek retiküler formasyonda sonlanırlar (21). Götürücü aksonlar ise dorsal ve dorsolateral beyaz maddeden ilerleyerek spinal gri maddeye girerler. Genital bölgeden gelen impulsların tekrar efferent yollarla bir cevap olarak düzenlenmesi spinal internöronların da görevidir. Spinal internöronlar intermediolateral hücre kollumunda ve medial gri maddede bulunurlar (22-24).

Sonuç olarak cinsel cevap spinal mekanizmalara bağlıdır. Spinal kord cinsel organların otonomik ve somatik inervasyonundan sorumludur. Cinsel organlardan gelen duyusal bilgiler alt spinal korttaki internöronal bağlantılara gider ve cinsel cevaba katkıda bulunur.

b.Beyin Yapıları

Beyin sapı, pons ve hipotalamustan inen aksonlar genital cevabı kontrol eden spinal nükleuslara ulaşır. Sıçanlarda intermediolateral hücre kollumu, dorsal gri komissür, sakral parasempatik nükleus ve pudental motor nöronlar raphe nükleustan serotonerjik fiberler alır (25-29). Bu yapılar aynı zamanda noradrenerjik nükleuslar tarafından da inerve edilirler (30,31). Dopaminerjik hücre gruplarının ise intermediolateral hücre kollumuna ve dorsal gri komissüre ilerlediği gösterilmiştir (32). Marson ve arkadaşlarının merkezi sinir sisteminde genital duyunun dağılımını göstermek amacıyla yapmış oldukları çalışmada klitorise enjekte edilen kuduz virüsünün paragigantoselüler nükleusta, raphe pallidusta, raphe magnus, Barrington's nükleusunda, ventrolateral santral gri maddede, hipotalamus ve medial preoptik alanda görüldüğü rapor edilmiştir (33). Aynı teknik kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada ise internal organlara yani uterus ve vajinaya enjekte edilen virüsün hipotalamusun ventrolateral nükleusunda görüldüğü bildirilmektedir (34).

Medial preoptik alan kadın cinsel yanıtının oluşmasında önemli yapılardan biridir. Anestezi yapılmış sıçanlarda medial preoptik alanın elektrostimülasyonu vajinal kan akımında artış ve vajinal duvar gerginliğindeki artışla sonuçlanır. Aksine paragigantoselüler nükleusun uyarılması ise ürogenital refleksi inhibe eder. Bu yapı periferik cinsel yanıtı baskılamaktadır. (35). Medial preoptik alan, lordozu kolaylaştıran periaquaduktal gri madde ile bağlantılıdır (36).

Beyin fonksiyonlarını incelemek için yapılan çalışmalardan biri de pozitron emisyon tomografisi ve fonksiyonel magnetik rezonans görüntülemesidir. Orgazm sırasında paraventriküler hipotalamus, periaquaduktal gri madde, amigdala, hipokampus, striatum,

beyin korteksinin çeşitli bölgeleri ve serebellum gibi olası kadın cinsel fonksiyonu ilişkili bölgelerin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (37).

2 KADIN GENİTAL CEVABININ PERİFERAL İNERVASYONU

Pelvik organların inervasyonu birçok araştırmacı tarafından gözden geçirilmiş ve derlenmiştir (38,39). Günümüzde bilinen bilgilerin çoğu sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (39,40). Genel olarak genital inervasyon kadın ve erkekte karşılaştırılabilir. Cinsel uyarılma vasküler ve nöromusküler kontrol altındadır ve parasempatik sistem ile aktive sempatik sistem ile inhibe edilir.

a.Genital Organların Afferent İnervasyonu: Farklı uyarılar birbirinden değişik reseptörler tarafından algılanırlar. Örneğin mekanik (basınç), kimyasal (irritan maddeler), termosensitivite (soğuk, sıcak) gibi duyular farklı yollardan algılanır. Duyusal bilgiler genel olarak üç yolla iletilirler. A-Beta fiberler geniş fiberlerdir ve dokunma, hafif basınç ve vibrasyonun iletiminde görev alırlar. A- Delta fiberler soğuk ve ağrının iletiminden sorumludurlar. C fiberler ise daha küçük fiberlerdir ve ağrı ve sıcaklık duyusunu taşırlar. Duyusal sinirler cilt için somatik duyu, iç organlar için viseral duyu olarak ikiye ayrılır. Genital duyusal yollar hem dış hem iç genitalin duyusunun tamamıdır. Klitoral stimülasyon duyusal bilginin alındığı ana organdır (41-43). Dişi kedilerde klitorisin afferent fiberleri pudental sinir aracılığı ile %99 oranında sakral dorsal kökte gangliada olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca dişi kedilerde klitoral afferent fiberlerin ileti hızı 5.2-30m/sn olmakla genellikle 10-15 m/sn hızla taşınır (44). Vardi ve arkadaşları kadın genital duyusunun vibrasyon ve ısı değişiklikleri ile uyarılabildiğini göstermiştir (45). Gerçekte internal organları uyarılması meydana gelen orgazm nörofizyolojik açıdan klitoral uyarı ile meydana gelen orgazmdan daha net değildir.

Kedilerde vajinal afferentler pelvik sinir aracılığıyla taşınırlar (46). Duyusal bilgi iletimi C fiberler aracılığı ile saniyede 2 m hızında iletilir. Vajinal afferent fiberler vajinal orifiste vajinoservikal bileşkeye göre daha fazladır (39). Ayrıca sıçanlarda uterus, serviks ve overlerin duyusunu hipogastrik sinir inerve eder (47).

Ürogenital refleks insandaki orgazmik cevabı taklit eden ve uretranın uyarılmasıyla meydana gelen bir reflekstir. Deneysel modellerde anestezi verilmiş sıçanlarda desendan inhibitör impulsların devreden çıkarılmasıyla yani spinalizasyonla refleks oluşturulmaktadır. Ürogenital refleks ritmik vajinal, uterus ve anal sfinkterin kontraksiyonları şeklinde kendini gösterir (17). Uretranın uyarılması vajina ön duvarının uyarılmasına benzer şekilde yanıt verir. Hilliges ve arkadaşlarının çalışmasında insan vajinasında PGP 9.5 ile yapılan

immünohistokimyasal boyamada vajina ön duvarının arka, distalinin proksimale göre daha yoğun sinir lifleri içerdiği rapor edilmiştir (48).

Hipogastrik (sempatik) ve pelvik (parasempatik) sinirlerin her ikisi de pelvis gangliyonu inerve ederler. Postganglionik sinir lifleri mesaneyi, uretrayı, aksesuar genital glandları, vajinayı, uterusu ve klitorisi inerve ederler. Klitorisi inerve eden kavernoza sinir vazodilatasyonu sağlar (49). Kadınlarda sakral parasempatik nükleus ve nöronları genital parasempatik liflerin ana kaynağıdır. Hipogastrik sinir preganglionik lifleri spinal segmentin T12-L3 arasından iki ayrı nükleustan (dorsal gri kommissür ve intermediolateral hücreler) çıkmaktadır ve genital sempatik lifleri verir.

Vajinal ve klitoral otonomik preganglionik parasempatik sinir lifleri spinal korttaki sakral parasempatik nükleustan, sempatik sinir lifleri ise torakolomber seviyeden kaynaklanır. Parasempatik sinir lifleri pelvik sinir ile taşınırken sempatik lifler ise hipogastrik sinir ve paravertebral sempatik zincir aracılığıyla taşınır. Buna ek olarak somatik pudental sinir, vagusun afferent ve efferent lifleri genital cevaba katkıda bulunurlar. Esasen vagus spinal sisteme bir destek olarak çalışır ve spinal sistem yaralanmalarında ve hasarlarında vagal sistem aktive olur (50). Bunun tersi olarak vagus siniri kesilen sıçanlarda ürogenital refleks bozulmamaktadır (19).

Pudental sinir vulva ve pelvik, perineal kas sisteminden gelen duysal bilgileri taşımakta ve klitoral orgazmın santral organizasyonuna yardımcı olmaktadır. Pelvik ve hipogastrik sinirler de internal pelvik organların duyusunu alarak koital orgazmda rol almaktadır.

b.Genital Organların Efferent İnervasyonu: Genital organları inerve eden parasempatik sistem klitoral engorjmana, vajinal konjesyona, lubrikasyona ve vajinanın uzamasına neden olur (51,52). Anestezi verilmiş sıçanlarda pelvik sinir uyarısı vajinal kan akımında, vajinal basınçta ve uzunluğunda, klitoral basınçta ve klitoral kan akımında artışa neden olur. Bu bilgiye ek olarak sıçanlarda sadece pelvik sinirin değil klitoral sinirin uyarılması da klitoral ve vajinal kan akımında artışla sonuçlanır (35,53). Ürogenital refleksin oluşması sırasında pelvik, kavernoza, pudental ve hipogastrik sinirde aktivite görülmüştür.

Sempatik sistem uyarılma ve orgazm safhalarının biraz daha geç döneminde meydana gelen kan basıncı yükselmesinden ve kalp dakika atımı yükselmesinden sorumludur (54). Meston ve arkadaşları sempatik sistemin cinsel uyarıdaki fizyolojisini incelemek için yaptıkları araştırmada fiziksel egzersiz yapmış olan kadınlarda sempatik sistem uyarılmasının cinsel uyarılmayı fiziksel aktiviteden 5 dk. sonra artırdığını ve kolaylaştırdığını rapor etmiştir (55). Ek olarak dişi sıçanlara bir postganglionik noradrenerjik bloker olan guanetidin

verildiğinde lordozun baskılandığı görülmüştür (56). Bu çalışmalar bize sempatik sistemin kadın cinsel fonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu hakkında fikir vermektedir.

Pudental sinir pelvik, perineal kas gruplarını inerve ederek orgazm sırasında meydana gelen ritmik kasılmalara aracı olmaktadır. Bu kas grubunun motor inervasyonu kadın cinsel yanıtta önemli role sahiptir çünkü meydana gelen kontraksiyonlar cinsel uyarılmayı ve cinsel ilişki sırasındaki hazı artırmaktadır (26).

c. Somatik İnervasyon: Anatomik çalışmalarda pudental, pelvik ve hipogastrik sensör sinirlerinin kadın pelvik organlarını inerve ettiği gösterilmiştir. Sakral pleksusun pelvik splanknik dallarından köken alan pudental sinir perine, klitoris ve uretranın duyusunu almaktadır. Motor aksonlar spinal kord L5 seviyesindeki iki motor-nöron nükleustan (dorsomedial ve dorsolateral nükleus) köken alır (57). Bununla birlikte perineal kasları inerve eden motor inervasyon genital cinsel cevapta rol oynar ve cinsel ilişki sırasında uyarılarak zevki artırır (26).

Pelvik sinir duyusal lifleri vajinal, serviks, uterusun duyusunu alır ve önemli ölçüde vajinal fornikte yoğunlaşmıştır (58). Hipogastrik sinir afferent nükleusun aksonlarının bir kısmını taşır ve bu sinirler uterusun ağrı hissini taşımada önemli role sahiptir (33). Vagal liflerin ise pelvik organların duyusunu taşıdığına ait kanıtlar mevcuttur. Bu bulgular komplet spinal kord yaralanması geçiren kadınlarda orgazm olması ve menstürasyon ağrılarını hissetmeleri ile açıklanmıştır (50).

B. MEME VE UYARILMA FİZYOLOJİSİ

Meme önde gelen baskın bir kadınlık organı ve kadınlık sembolüdür. Her iki cinsten de cinsel zevke neden olmakla birlikte kişiler arasında erotik sensitivite açısından çok farklılık göstermektedir. Seks hormonlarının değişimi meme içindeki glanduler kompozisyonu değiştirmektedir. Menstürel siklus sırasında, hormon replasman tedavilerinde, gebelikte ve menopozda gerginliği oldukça değişkendir. Cinsel uyarı esnasında göğüslerde engorjman meydana gelmektedir. Hafif pembe-kırmızı bir renk alır. Göğüsler cinsel uyarılara oldukça hassas sinir sonlanmalarına sahiptir ve uyarılma ile kas lifleri erekt duruma geçer. Areola ve memenin direk uyarısı dahi orgazm ile sonuçlanabilmektedir (59).

C. VASKÜLER FİZYOLOJİ:

Cinsel uyarılma sırasında sinir sisteminin aktive olduğu gibi vasküler sistem de düz kas yapılarının genişlemesi ve genital kan akımının artması şeklinde aktive olmaktadır. Bu bilgi, labiaların genişlemesi, vajinal lubrikasyon, klitorisin boyut ve genişliğinin artması gibi birtakım fizyolojik durumlarla doğru olduğunu göstermektedir.

Genital sistem zengin bir vasküler yapıya sahiptir. Labialar pudental arterin inferior perineal ve posterior labial dallarından ve femoral arterin yüzeysel dallarından beslenir. Klitoris ana kan desteğini ileohipogastrik pudental arter yatağından alır. Pudental kanaldan geçerek dorsal ve kavernoza klitoral arter şeklinde dallanır. Vajina proksimali ise uterin arterin dallarından ve hipogastrik arterden beslenir. Distal kısmı ise orta hemoroidal ve klitoral arterden beslenir.

Cinsel uyarı sırasında genital kan akımı artarak vazokonjesyona, engorjmana ve lubrikasyona neden olur (60-62). Berman ve arkadaşlarının Doppler ultrasonografi ile yaptıkları çalışmada klitoral, labial, uretral ve vajinal pik sistolik akımlarının cinsel uyarı ile anlamlı derecede arttığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte artan kan akımına ek olarak büyük ihtimalle venöz drenajı azalması genital engorjmana, vajinal lubrikasyona ve klitoral tūmesansa neden olmaktadır. (63).

Vajinal lubrikasyon, cinsel uyarılma sonucunda meydana gelen kan akımındaki artıştan dolayı oluşmaktadır. Vajina iç yüzeyi glandlardan yoksun squamöz epitel ile döşelidir. Cinsel uyarı olmadığında vajina transvers kesitlerde H, longitudinal kesitlerde S şeklindedir. Normalde ön ve arka duvarlar birbiri ile temas halindedir. İnce tabaka halindeki bir miktar sıvı duvarları birbirinden ayırır. Vajinal sıvı vajinal epitel besleyen kapillerdeki kanın transüstasyon niteliğinde olur vajinal squamöz ve servikal hücrelerle karışıktır. Plazma kapiller yataktan interstisyel alana ve oradan da epitel geçerek vajinal lūmene ulaşır. Cinsel uyarı olmaksızın vajinal lūmen plazmadan daha yüksek K^+ , düşük Na^+ içerir (64,65). Ayrıca vajinal kan akımı düşüktür ve hipoksik bir lūmen oluşur. Cinsel uyarılma ile vajinal kan akımı artar ve transüstasyon daha fazla meydana gelir. Buna karşılık vajinal epitel yeteri kadar Na^+ reabsorbe edemez. Vajinal reabsorbsiyona katkıda bulunan mekanizmalardan bir de venöz dönüşün azalmasıdır. Artan lūminal transüstasyon penetrasyon için uygun bir ortam hazırlar. Cinsel uyarı sonlandığında vasküler düz kas gevşemesi normal tonusuna geçerek kan akımını azaltır ve transüstasyon bazal değerine geri döner.

Klitoral genişleme: Klitoris erkekteki gibi erektile bir organdır. Yapısal olarak trabeküler düz kas ve kollajen içeren sinüzoidal yapı ve bu yapıları kapayan bir elastik kılıftan ibarettir (66). Cinsel uyarı sırasında klitoral kan akımı artar ve klitoris içindeki trabeküler düz kasta genişleme meydana gelir, intraklitoral basınç yükselir. Penisteki gibi bilaminar tunika olmadığından dolayı hemodinamik açıdan kanın geri dönüşünü engelleyebilen kollabe olan bir venöz sistem yoktur.

1. Genital Yanıtı Düzenleyen Nörotransmitterler:

a. Asetilkolin ve Noradrenalin:

Hayvan modellerinde kolinerjik ve adrenerjik nörotransmitterler vajina ve klitorisi inerve eden postganglionik sinir liflerinde gösterilmiştir. (67-73). Henüz sadece alfa adrenerjik reseptörlerin biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri gösterilmiştir. Sınırlı bilgiler adrenerjik uyarının kadın cinsel fonksiyonunda inhibitör etkisin olduğunu göstermektedir. İn vivo çalışmalarda sıçan ve tavşan vajinal düz kasında adrenerjik uyarı kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir (74-76). Bir pilot çalışmada postmenopozal kadınlara oral fentolamin verilmiş ve cinsel uyarılmada bir miktar iyileşme olduğu görülmüştür. Bu etkinin santral mi yoksa periferik mi olduğunu belirlenememiştir (77). Bu çalışmaya ek olarak Meston ve arkadaşlarının çalışmasında alfa ve beta adrenerjik agonist olan efedrin'in vajinal fotopletismografide artış meydana getirdiği rapor edilmiştir (78). Noradrenalinin etkisi ise literatürde vaka takdimi olarak klitoral priapizm tedavisinde kullanıldığına ilişkin verilmiştir (79,80). Kolinerjik inervasyonun yoğun olmasına rağmen asetilkolinin rolü henüz netlik kazanmamıştır. İn vivo hayvan çalışmalarında intravenöz olarak verilen atropinin pelvik sinir uyarısı ile vajinal kan akımında hafif bir düşüşe neden olduğu bildirilmektedir (35). Bir insan çalışmasında ise intravenöz atropinin mastürbasyon sırasında vajinal kan akımını etkilemediği rapor edilmektedir (81).

b. Nonadrenerjik Nonkolinerjik Nörotransmitterler:

Büyük çoğunluğu hayvan modelleri olmak kaydıyla genital dokularda çok çeşitli nonadrenerjik nonkolinerjik nörotransmitterler gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında vajinal VIP, NOS, NP-Y, CGRP, Substance-P, pituitar adenilat siklaz aktive edici polipeptit, halospektin ve peptid histidin methionin gösterilmiştir (69,70,73,75,82-89). Hayvan çalışmalarına ek olarak VIP, NP-Y, siklaz aktive edici polipeptit, NOS ve CGRP insan vajinasında gösterilmiştir (90-94). Hoyle ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada premenopozal kadınlarda vajinada bakılan NP-Y, VIP arter, ven ve subepitelyal dokuda yoğun bulunduğu, NOS, CGRP, substance-P'nin daha az aktivite verdiği rapor edilmiştir. Buna rağmen postmenopozal kadınların vajinal dokularında hiç nNOS görülmediği bildirilmiştir (93). İnsan çalışmaları çok önemli olmakla birlikte bu çalışmaların bir eksiği histerektomi sırasında alınan proksimal vajinal parçalarda bakılması ve daha iyi inerve olduğu hayvan çalışmalarından bilinen, embriyolojik olarak farklı kökeni olan, genital uyarılma fizyolojisinde önemi proksimale göre daha fazla olabilecek distal parçalarla karşılaştırılmamış olmasıdır.

İnsan klitorisi immünohistokimyasal çalışmalarda VIP, NP-Y, peptid histidin methionin, CGRP ve substance P ve bir insan klitoral dokuda ise NOS gösterilmiştir (95,96).

Diğer bir sinyal iletim sistemi olan cGMP ve cAMP tavşan vajinal düz kas hücre kültüründe araştırılmıştır. cAMP, prostoglandin E₁ ve izoproterenol ile cGMP ise bir nitrik oksit donörü olan sodyum nitropurissid ile artmaktadır. Bu sinyal iletimi vajinal düz kas tonu için önem arz etmektedir (97). Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil bu düz kas hücresindeki cGMP'yi artırmaktadır. Bununla birlikte tip 5 fosfodiesteraz insan vajinasının anterosuperior duvarında gösterilmiştir (98).

VİP: Kadın cinsel fonksiyonundaki genital yanıtı ve vajinal kan akımının düzenlenmesinde VIP en önemli nörotransmitterlerden biridir. Bu teoriyi destekleyen birkaç önemli bulgu vardır. Öncelikle genital dokularda yüksek oranda VİP bulunmaktadır. Bununla birlikte intravenöz ve ya subepitelyal VİP uygulanması vajinal kan akımında artışa neden olmaktadır (52). Fakat VİP'in fizyolojik fonksiyonu hakkında bilgi edinmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nitrik Oksit: nitrik oksitin uyarılma fazındaki görevi erkeklerdeki erektile fonksiyondaki görevinden bildiklerimiz göz önüne bulundurularak çok dikkatli bir şekilde araştırılmaktadır. Sıçan, tavşan ve köpektaki in vivo modellerde vajinal ve klitoral kan akımını saptamak, oksijen miktarını, sıcaklığı ve vajinal lümenal basıncı saptamak mümkündür (53,99-102). Ayrıca in vivo hayvan modellerinde pelvik sinir uyarılması ile vajinal, klitoral kan akımında ve vajinal sıcaklıkta artış meydana gelir (35,53,100). Paravertebral sempatik zincirin uyarılması pelvik siniri uyarılmış sıçandaki cevabı tersine çevirir (35). Hem köpek hem de tavşan modelinde PDE5 inhibitörleri olan sildenafil ve vardenafil pelvik sinir uyarısı ile meydana gelen vajinal ve klitoral kan akımını nitrik oksit/cGMP yolağı ile artırmaktadır (103,104).

Klitoral tümesanstaki nitrik oksit – cGMP sistemi in vitro hayvan modellerinde çalışılmıştır. Tavşan klitoral korpus kavernozumunda nitrik oksit sentaz inhibisyonu düz kas relaksasyonunu ortadan kaldırmakta, sildenafil bu relaksasyonda artışa neden olmaktadır (74,105,106). İnsan klitoral dokusunda sildenafilin tip 5 fosfodiesterazı inhibe ettiği gösterilmiştir (107). Ayrıca immünohistokimyasal çalışmalarda da NOS pozitif sinir demetleri glans klitoris ve korpus kavernozumunda gösterilmiştir (108). Klinik olarak ise sağlıklı kadınlarda cinsel uyarı olmadan sildenafil vajinal konjesyonu artırdığı görülmektedir (109). Sildenafil ile yapılan çalışmalar olmasına rağmen kadın cinsel fonksiyon bozukluğundaki kullanımı henüz çok umut verici gibi görünmemektedir (110-112).

V. KADIN GENİTAL SİSTEM HİSTOLOJİSİ VE İMMÜNOHİSTOKİMYASI

Erkeklerdeki anatomi, patofizyoloji ve olası tedavi yöntemleri geniş çaplı olarak araştırılmakla birlikte henüz kadınlarda erkeklerdeki kadar fazla araştırılmamıştır. Histolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar kadın cinsel fonksiyon bozukluğu patofizyolojisi ve olası tedavi yöntemlerine ışık tuttuğu açıktır.

A. KLİTORİS

Klitoris mikroskobik olarak kavernoza doku ve bu dokuyu saran bir fibroz kapsülle çevrilidir. Kavernoza doku trabeküler düz kas, konnektif ve sinüzoidal boşluktan oluşmaktadır. Klitoral düz kas hücresi ile yaş arasında önemli bir ilişki vardır. Histomorfometrik olarak değerlendirildiğinde yaş ilerledikçe kavernoza konnektif doku oranı artmaktadır (66). Vasküler risk faktörleri ve ya düşük seks steroid seviyelerine bağlı kadın cinsel fonksiyon bozukluğu patofizyolojisinde klitoral kavernoza fibrozun da katkısı olabileceği düşünülebilir.

Burnett ve arkadaşları çalışmalarında nitrik oksit sentaz izoformlarının klitoral dokuda göstermiş ve klitoral erektil fizyolojide düz kas aktivitesini düzenleyen bir NO sisteminin olduğunu kanıtlamışlardır (108). Klitoriste tip5 fosfodiesteraz enziminin gösterilmesi bu teoriyi desteklemektedir (107).

B. VAJİNA

Vajina fibromusküler tüp şeklinde bir organdır. Histolojik olarak epitel, lamina propria, musküler tabaka, eksternal adventisyal tabakadan oluşmaktadır. Epitel tabakası nonkeratinize squamöz epitelden oluşmaktadır. Epitel tabakasının kabarıklık yaptığı yapılara vajinal ruga adını almaktadır. Vajinal epitel östrojen bağımlıdır ve menstürel siklus süresince değişikliğe uğrar. Vajinal epitelin bazal lubrikasyonu normalde cinsel uyarılma olmaksızın penetrasyon için yeterli değildir. Pubertadan sonra vajinal epitel glikojen açısından zengindir ve Döderlein's bacillus ile glikojen fermente edilerek vajinal pH düşürülür. Lamina propria yoğun kan damarı, elastik fiber, lenfatikler ve sinir içermektedir. Kas tabakası ise dışta longitudinal içte sirküler ve bu iki tabakayı birleştiren oblik kas tabakası yer almaktadır. Vajina düz kası oldukça zengin nörotransmitterler içeren bir sistem ile kontrol edilmektedir. Fakat henüz hangi sistemin daha fazla bu sistem üzerinde etkili olduğu netlik kazanmamıştır. Adventisyal tabaka cinsel ilişki ve ya doğum sırasında vajinanın genişlemesine izin veren kollajen ve elastik fiberlerden oluşmuştur.

İnsan vajinası ön duvarında kişiden kişiye farklılıklar vardır. Pseudokavernozal doku ön duvar mukozal tabakada görülebilmektedir (98). Bu anatomik farklılıklar kadın cinsel fonksiyon bozukluğu patofizyolojisinde ve tedavi yöntemindeki farklılıklarda bize yol gösterici olabilir. Tavşan vajinasında fonksiyonel açıdan distal ve proksimal kısımda bir miktar farklılıklar vardır. Adrenerjik agonist bütün vajina kısımlarında kontraktıl cevaba neden olurken distal vajinada sinir aracılı relaksasyon meydana gelmektedir (113). Sinir aracılı bu yanıt ilginç olarak bir NOS sentaz inhibitörü olan N- Ω -nitro-L-arginine methyl ester (NAME) ve VIP ile inhibe edilebilmektedir Fetal vajinal dokuda adrenerjik inervasyon daha çok kranial kısmında fazla iken vestibulum kısmına doğru azalmaktadır. Bu farklılığın embriyolojik olarak vajinanın alt üçte bir kısmının ürogenital sinüs ve Wolf kanalından, üst kısmının ise Müller kanalından köken almasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Vazoaktif intestinal polipeptidin vazodilatasyon ile ilişkili olduğu ve vajinal lubrikasyon için gerektiği rapor edilmiştir (52,114,115). VIP konum olarak vajinal duvarda kan damarlarına yakın sinirlerde gözlenmiştir. VIP'in lokal ve sistemik alınması ile vajinal lubrikasyonun artışının gösterilmesi VIP'in uyarılma fizyolojisindeki önemini göstermektedir (7). Bununla birlikte sadece vajinada değil insan ve hayvan klitorisinde yapılan çalışmalarda da vazoaktif intestinal polipeptiderjik sinirler gösterilmiştir (84,87,95). Ek olarak klitoris ve vajinalda distale doğru fazla yayılım gösteren nöropeptid- Y, daha ayrıntılı olarak CGRP ve susbstans P gösterilmiştir (93,116). Tüm bahsedilen nöropeptitler vajinal kan akımını ve kapiller geçirgenliği kontrol etmekte ve genital uyarılma cevabına katkıda bulunmaktadır.

Eretil disfonksiyon patofizyolojisinde araştırılan bir diğer yolak ise Rho-kinaz yolağıdır. Bu yolak norepinefrin, endotelin ile penis flasidite için gerekli kavernoza vazokonstriksiyonunda görev almaktadır. Hayvan çalışmalarında farmakolojik antagonist olan Y-27632 korpus kavernoza basıncı artışına yol açtığı gösterilmiştir (117). Aynı yolağın tavşan vajinasında ve klitoral korpus kavernoza relaksasyona yol açtığı bildirilmiştir (118).

Nitrik oksit- cGMP –PDE5 yolağı vajinal hemodinaminin düzenlenmesinde oldukça önemli bir rolü vardır. İmmünohistokimyasal olarak NOS reaktif sinir fiberleri epitel altında düz kasa paralel bir şekilde görülmektedir. NOS insan ve hayvan vajinasında görüldüğü bildirilmiştir (98,119). Bununla birlikte sadece sinirlerde boyanma değil vasküler endotelde ve sinüzoidal yapılarda eNOS görülmüştür. Ek olarak nNOS ve eNOS vajinal ön duvarda düz kas ve kavernoza eretil dokularda tespit edilmiştir. İlginç olarak uyarılabilir NOS hayvan çalışmalarında epitel ve vajinal düz kastaki varlığı gösterilmiştir. Tersine iNOS klitoral

dokuda gösterilmemiş ve vajinal bakteri ürünlerinin iNOS sentezini uyardığı ileri sürülmektedir (120).

Nitrik oksit sentaz aktivitesi ve sentezi steroid hormonların kontrolü altındadır. Progesteron vajinal NOS'un sentezini artırmaktadır (89). Östrojen vajinal kan akımını artırdığı bilinmesine karşın proksimal vajinal dokuda NOS aktivitesini düşürdüğü rapor edilmiştir (121,122). Androjenler vajinal düz kas hücrelerinde gevşemeyi kolaylaştırmaktadır ve reseptörleri proksimal vajinada gösterilmiştir. Bu paradoksal gözlem östrojen reseptörlerinin vajinanın farklı bölgelerinde farklı etki etmesi ile açıklanabilmektedir. Hem eNOS hem de nNOS östrojen kontrolü altındadır ve overleri çıkarılan hayvanlarda her iki enziminde azaldığı, vajinal apoptoz, vajinal duvar kalınlığında azalma ve intramural kollajen birikimi, vasküler duvar kalınlaşması olduğu bilinmektedir (123). Fakat bu sonuçlar henüz diğer deneysel çalışmaların desteğini almamış ve netlik kazanmamıştır (124,125).

Bir fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan sildenafil insan ve tavşan vajinal düz kas hücre kültüründe intraselüler cGMP'yi artırmaktadır (97). Bu bulgu vajinal PDE5 sentezini desteklemektedir. PDE5'in immünoreaktivitesi hemen hemen NOS immünoreaktivitesi ile beraberdur. PDE5 enzim sentezinin az olduğu bölgelerde sinir hücreleri boyanmasının gözlenmemesi, bu enzimin sentezinin birtakım lokal faktörlerin kontrolü altında olabileceğini akla getirmektedir (126).

İnsan klitoris ve vajinasında PDE5 ve NOS bulunması ile AFUD (American Foundation of Urological Disease) tarafında tanımlanan kadın uyarılma, lubrikasyon sorunu olan kadınlarda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin kullanılabileceğini gündeme getirmektedir (127). Klinikte ise kontrollü çift kör randomize bir çalışmada cinsel uyarılma sorunu olan kadınlarda sildenafil kullanıldığında iyileşme olduğu bildirilmiş ve başka çalışmalarla da desteklenmiştir (111).

Skene glandları: Bu yapı anatomi kitaplarında tam olarak açıklanmamakla birlikte Gray's Anatomi'de kısaca özetlemektedir. Bu glandların bir kısmı uretral lümene açılırken bir kısmı da uretranın her iki yanından dışa açılır (128). Skene glandı sekretuar epitelden oluşmuştur ve histomorfolojik olarak prostata benzemektedir (129). Bazı teorilere göre androjenik uyarı olmadığından immatür kalmıştır. Yüksek ekzokrin kapasiteye sahiptir. Çevresi düz kas hücreleri ile sarılıdır (130). Skene glandları düz kası NOS ve PDE5 reaktif olarak boyanmaktadır (98,119). Bu bulgu cinsel uyarı ile konjesyon ve ekzokrin glanduler ürünlerin dışa salgılandığının bir belirticidir. Skene glandlarının immünohistokimyasal özellikleri prostatla benzerlik gösterir. Skene glandları, ön vajinal duvarın uyarılması ile üretilen ve

“kadın ejakülatı” olarak adlandırılan sıvıdaki prostat spesifik antijenin (PSA) temel kaynağıdır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda PSA, prostatik asit fosfataz ve urine protein-1 skene glandında gösterilmiştir (9,129,131,132). Skene glandları sekresyonunda östrojenin katkısı bulunmaktadır çünkü östrojen reseptör ilişkili proteini ER-D5 Skene glandlarında gösterilmiştir (129).

Vajinal duvarı içinde saat 12 yönünde elektrik uyarısına hassas bir bölge olduğu gösterilmiş ve G noktası adı verilmiştir. G noktasının uyarılması rahatsızlık, idrar hissi ve ya haz hissi uyandırmaktadır. Daha fazla uyarılma ile bu bölgede şişlik meydana gelmektedir. Alzate ve arkadaşlarının çalışmasında kadınların hepsinde olmasa da büyük çoğunluğundan vajinal ön duvarda erotik bir hassas bölge olduğu bildirilmiştir ve bazı kadınlarda olup bazılarında olmaması vajinal mikro anatomideki farklılıklara bağlanmıştır (133).

VI. SEKS STEROİDLERİNİN KADIN GENİTAL UYARILMA FİZYOLOJİSİNDEKİ YERİ

A.SENTEZ VE METABOLİZMA

Androjenler 19 karbonlu steroid olup gonad ve adrenallerden sekrete edilmektedir (134,135). Androjenik aktiviteye sahip olan steroidler testosteron (T), α -dihidrotestosteron (5DHT), Δ 4-androstenodion, Δ 5-androstenodion, 5α -androstan 3β 17 β diol, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve 3α hidroksi andosterondur.

Androjenlerin pituitar, kemik, yağ dokusu, böbrek, iskelet sistemi, kan, overler, uterus, vajina, klitoris ve meme glandları, sekonder seks karakterleri gibi sistemleri düzenleyici rolleri vardır. Androjenler kadınlarda üreme sistemi ve hormonal homeostazis gelişimi için zorunlu değildir fakat östrojen sentezi için gereklidir. Androjenler kemik dansitesine, cinsel isteğe, yağ dokusu dağılımına, ruh durumuna, iyi hissetmeye etki ederler. Sonuç olarak vücuttaki androjen dengesizliği kendini kadınlardaki üreme ve cinsel fonksiyonlar üzerinde genel duygu durum bozukluğu olarak kendini gösterir.

B. KADINLARDA ANDROJEN BİYOSENTEZİ

Androjenlerin ortalama olarak %25'i overlerden, %25'i sürrenalden ve bir kısımda da periferde sentez edilir (134-136). Kadınlarda sürrenal kökenli androjenler idrarda tespit edilebilmektedir.

Kolesterol overlerde seks steroidlerini sentezlemek için gerekli bir ön madde olan pregnenolona metabolize olur. Pregnenolondan testosteron sentezi iki yolla meydana gelir (Δ 4, Δ 5 yolları ile). Δ 5 yolunda pregnenolonun hidroksilasyonu 17α hidroksilaz tarafından yapılır ve C 17,20 liyaz tarafından C 17,20 parçalanıp DHEA üretilir. Bir sonraki basamakta 17β hidroksisteroid dehidrojenaz (17β HSD) ile Δ 5 androstenodiol'a çevrilir. Bu ürünler 3β hidroksil Δ 5 steroid dehidrojenaz (3β HSD), Δ 4,5 izomerazdan oluşan bir enzim kompleksi ile testosterona dönüştürülür. Δ 4 yolunda pregnenolon önce 3β HSD, Δ 4,5 izomeraz ile progesterona dönüştürülür. Daha sonra progesteronun C17 karbonu 17α hidroksilaz enzimi ile hidroksile edilir ve 17α hidroksiprogesterona dönüştürülür. 17α hidroksiprogesteron ise C17,20 liyaz ile Δ 4 androstenodiona çevrilir. Bu ürün 17β HSD ile testosterona metabolize olur.

Overlerdeki androjenden östrojen sentezinin teka ve granüloza tabakalarında olmaktadır. Teka hücreleri zengin bir vasküler yapıya sahiptir ve sentezlenen steroid sirkülasyona geçmek için hazır durumdadır. Bunun tersine granüloza hücreleri ise göreceli olarak avaskülerdir. Teka ve granüloza hücreleri her ikisi de östrojen sentezi için aromataz enzimini sentezler. Teka hücrelerinde androstenodion ve östradiol 17 hidroksipregnenolondan

DHEA ve $\Delta 4$ androstenodion hedef dokularda doku-spesifik 17β -HSD'lar tarafından metabolize edilir (136). Bu enzim kompleksi hedef dokuda seks hormonu üretimi için önemli rol oynar. DHEA veya DHEA-S, 4 androstenediol'a (3β HSD) ve ya $\Delta 5$ androstenediol'a çevrilir (17β HSD). Testosteron lokal olarak 5α DHT'a (5α redüktaz) ve ya östrodirole (aromataz) dönüştürülür. $\Delta 4$ Androstenodion, aromatazla östrona, 17β HSD ile östradiole dönüşebilir (136). Hedef dokularda spesifik tip 17β HSD sentezlenir. Spesifik dokulardaki bu enzim farklılıkları doku gereksinimine göre ayarlandığı düşünülmektedir.

E.ANDROJEN YETMEZLİKLİ KADINLARDAKİ OVER VE ADRENALDE BİYOSENTEZ VE METABOLİZMA

Androjen yetmezliği olan kadınlardaki yaklaşım tartışmalıdır. Adrenal ve over kaynaklı steroid biyosentezinde azalma olmaktadır. Overlerde $\Delta 4$ androstenodion östradiolole dönüşümü baskın yoldur. Olası patofizyolojik durum overlerin androjen prekürsörü için $\Delta 4$ androstenodion üretimine devam etmesi fakat buna rağmen yetersiz androjen üretimi olmasıdır. Bunun nedeni ise 17β HSD kaybı veya yolun $\Delta 4$ androstenodion aromatisasyona tarafına kaymasıdır. Premenopozal kadınlarda düşük östrojen seviyeleri ile aynı anda düşük androjen seviyesi ile birlikte görülebilir. Bununla birlikte adrenalde androjen sentezinin azalması overdeki yetersiz sentez gibi diğer patofizyolojik durumlarla bağdaştırılabilir.

Premenopozal sağlıklı kadınlardaki serum androjen seviyeleri tartışmalıdır. Sağlıklı kadınlarda androjenlerin serum seviyelerini normal ve ya düşük bulmak mümkündür. Serum androjen seviyesi ölçümündeki zorluk ve metodolojik farklılıklar azalmış serum androjen seviyeli kadınları tespit etmeyi zorlaştırmaktadır. Gerçekte androjenlerin endokrin (adrenal, over) ve periferik kaynaklı olması androjen yetmezlikli kadınlardaki patofizyolojiyi anlamayı zorlaştırmaktadır. Teka ve granüloza hücrelerinde testosteron ve $\Delta 4$ androstenodion kullanılır. Erken foliküler ve geç foliküler fazda $\Delta 4$ androstenodion seviyesi over ve venöz plazmada testosterondan oldukça fazla farklılık gösterir. Diğer bir neden ise testosteronun periferik katabolizmasının artarak plazma androjen seviyesini düşmesidir.

F. PLAZMA BAĞLAYICI PROTEİNLER VE ANDROJENLERİN KULLANIMINA ETKİSİ

Seks Hormon Taşıyıcı Globulin (SHBG), testosteron ve östradiolü yüksek afinite ile taşımaktadır. Fakat androstenodion ve östrona böyle bir etkisi yoktur. SHBG konsantrasyonu östrojen ile artış gösterir ve gebelik sırasında beş katına çıkar. SHBG sadece östrojen hormonu kontrolünde olmayıp tiroid hormonlarının da SHBG sentezine etkisi bulunmaktadır.

Seks steroid hormonlarının serbest formlarının hücre içine girdiği tahmin edilmektedir. Biyoaktif hormonun kullanılabilirliği plazma SHBG seviyesine ve bu hormonun SHBG'e karşı olan afinitesine bağlıdır. Serbest hormon ayrıca steroid sentezini düzenleyen pitüiter glanda da etki etmektedir. Serbest hormon karaciğer tarafından metabolize edilir. Plazma proteinleri kullanılabilir steroid hormonların düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Fizyolojik cevapta plazma taşıyıcı proteinlerin tam olarak rolleri bilinmemektedir. Bununla birlikte SHBG seks steroid hormonları için bir taşıyıcı ve depo görevi görmektedir. SHBG seviyesindeki değişikliklerinin hastanın androjen yetmezliği tablosuna katkıda bulunduğunu söylemek zordur. Bu konu daha fazla araştırmalar gerektirmektedir.

VII. KADIN GENİTAL UYARILMA FİZYOLOJİSİNİN SEKS STEROİDLERİ TARAFINDAN KONTROLÜ

Klinik ve deneysel çalışmalarda östrojenin genital hemodinami ve vajinal fonksiyonu ve yapısal özelliklerini düzenlediği gösterilmiştir (138-140). Östrojen replasmanı anlamlı derecede vajinal kan akımının artmasını sağlamaktadır. Östrojen replasmanı genital kan akımını ve vajinal lubrikasyonu artırmaktadır (138,140). Çalışmalar östrojenin genital kan akımındaki bu düzenlemeyi NO sentaz ve VIP üzerinden yaptığı yönündedir (52,89,124,141,142). Hayvanlardaki östrojen ortadan kaldırıldığında vajinal lubrikasyonun belirgin derecede azaldığı görülmekte ve östrojen replasmanı ile lubrikasyonun tekrar düzeldiği dikkati çekmektedir (138). Vajinal musifikasyon overektomize hayvanlarda östrojen azalması nedeniyle azalmaktadır (143). Östrojenin vajinal düz kas kontraktilitesi üzerine etkisi ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Kim ve arkadaşları frekans ve doz bağımlı elektrik alan uyarısının ve VIP'in vajinal doku parçalarının relaksasyon yaptığını göstermiştir (144). Bu vajinal relaksasyon overektomili hayvanlarda bir miktar azalmıştır.

Yapılan klinik çalışmalar androjenlerin genital dokuda cinsel uyarı cevabını etkilediği yönündedir (145-148). Androjen replasmanı yapılan overektomize hayvanlarda elektrik alan stimülasyonuna karşı vajinal düz kasın relaksasyon cevabının arttığı gösterilmiştir (144). Bununla birlikte androjen tedavisinin VIP aracılı düz kas relaksasyonunu normale getirmesi androjenlerin nörotransmitter fonksiyonlarını düzenlediğini desteklemektedir. Kennedy, Armstrong ve arkadaşları androjen tedavisinin sıçanlarda vajinal musifikasyonu artırdığını göstermiştir (149). Overektomize sıçanlarda topikal DHEA tedavisi vajinal atrofi ve vajinal epiteldeki değişiklikleri tersine çevirmektedir (135). Yapılan çalışmalar progesteronun periferik sinirler için önemli bir sinyal molekül olduğunu desteklemektedir. Spesifik hormon duyarlı gen ekspresyonunu ve miyelin kılıf gelişimini sağlamaktadır (150). Progesteronun periferik vajinal uyarımadaki rolü tam anlaşılamamıştır.

A. ÖSTROJEN VE ANDROJENLERİN GENİTAL KAN AKIMINDAKİ ROLÜ

Klinik ve deneysel çalışmalar östrojenin genital kan akımını düzenlediğini şiddetle desteklemektedir (140,144,151). Hayvan modellerinde, overektomize hayvanların östrojen ve östrojen + testosteron verilmesini takiben pelvik sinir uyarısıyla oluşturulan genital kan akımının artırdığı rapor edilmektedir (151,152). Overektomize hayvanların sadece testosteronla tedavi edilmeleri genital kan akımını artırmamaktadır (151). Bu bulgular östrojenin genital vasküler yapıları kontrol ettiğini androjenlerinde kan akımında oynamalar yapabildiğini desteklemektedir.

B. ÖSTROJEN VE ANDROJENLERİN VAJİNAL LUBRİKASYONDAKİ ROLÜ

Vajinal lubrikasyon genital doku bütünlüğünün iyi olması ve genital uyarılmanın bir göstergesidir. Dolaşımdaki östrojen seviyesinin düşmesi menopozla ilişkili olmakla birlikte cinsel şikâyetlerin nedeni gibi görünmektedir (121,140). Östrojenin azalması pelvik kan akımının azalması, yetersiz bir vajinal lubrikasyonu, klitoral fibroz, vajinal duvar kalınlığının azalmasını ve vajinal submukozal damarlanmanın azalmasını beraberinde getirmektedir. Buna ek olarak östrojen eksikliği genital organlarda involüsyon ve atrofiye neden olmakla birlikte servikal, endoservikal ve glanduler müsin yapımını azaltıcı yönde etkilemektedir. Bunun tersine postmenopozal kadınlardaki östrojen tedavisi genital kan akımını artırmakta, normal vajinal yapı ve lubrikasyonu yeniden sağlamaktadır.

Hayvan modellerinde overektomi sonrası östrojen replasmanının vajinal lubrikasyona etkisi araştırılmıştır. Overektomi vajinal lubrikasyonu önemli derecede azaltmaktadır. Buna ek olarak östrojen eksikliğinin neden olduğu yapısal ve fonksiyonel değişikliklere bağlı genital kan akımı azalmakta ve genital atrofi meydana gelmektedir. Overektomize hayvanlarda östrojen replasmanının ise vajinal lubrikasyonu anlamlı derecede artırdığı görülmektedir. İlginç olarak tek başına testosteron tedavisinin vajinal lubrikasyonu değiştirmedeği belirtilmiştir (138). Bu veriler overektomize hayvanların östrojen replasman tedavisinden sonra normal vajinal lubrikasyon olduğunu göstermektedir. Bu gözlem vajinal kuruluk ve genital atrofisi olan postmenopozal kadınların östrojen tedavisi ile vajinal lubrikasyon ve yapının normale getirebileceğini desteklemektedir.

C. ÖSTROJEN VE ANDROJENLERİN VAGİNAL NOS AKTİVİTESİ ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Genital kan akımındaki NOS/cGMP yolağı halen incelenmektedir. fosfodiesteraz tip 5 enziminin vajinada sentezlendiğini göstermiştir (97,98). Cellek, Moncada ve arkadaşları klitoral korpus kavernoza relaksasyonunun NO ile olduğunu ve bu cevabın PDE5 inhibitörleri ile etkilendiğini göstermiştir (74). Kim ve arkadaşları hayvan modelinde NOS'ın kan akımında önemli role sahip olduğunu ve L-NAME ile oluşan NOS inhibisyonunun vajinal kan akımında azalma ile sonuçlandığını rapor etmişlerdir. Androjen, östrojen yetmezliği ve replasmanının NOS ekspresyonu üzerine olan etkileri araştırılmıştır (121). Overektomize tavşanlarda androjenler NOS ekspresyonunu artırır. Östrojenler ise NOS aktivitesini ve protein sentezini düzenler. Batra ve arkadaşları NOS'un östrojenle azaldığını, androjenlerle arttığını rapor etmiştir. Bunun nedeni olarak ta bir kompensatuar mekanizma öne sürülmüştür.

Birçok klinik çalışmada sildenafilin kadınlardaki etkisi incelenmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak hastanın endokrin profili PDE5 inhibitörünün etkisi açısından önemli bir parametredir. (89,121,124,125,141,142).

D. ÖSTROJEN VE ANDROJENLERİN VAJİNAL DÜZ KAS KONTRAKTİLİTESİNE ETKİLERİ

Dişi hayvan modellerinde pelvik sinir stimulasyonu periferel genital şişkinliği, lubrikasyonu, klitoral ve vajinal kan akımının artmasını, vajinal kanal ile klitoral kavernoza dokunun genişliğin ve uzunluğun artmasını, vajinal duvarla klitoriste duvar gerginliğinin artması ve genişlemeyi, vajinal transüstasyon ile vajinal lubrikasyonu sağlamaktadır.

Vajinal dokudaki değişikliklerin bir kısmı düz kas kontraktilesiyle sağlanır. Organ banyosunda yapılan çalışmalarda overektomize hayvan vajinalarında elektrik alan uyarısı ile vajinal relaksasyona alınan cevabın ve VIP'in kontrol grubuna göre azaldığı görülmektedir (144). Overektomize hayvanlarda androjen tedavisi VIP aracılı relaksasyonu artırmaktadır. Bu gözlem androjenlerin vajinal düz kas relaksasyonunu kolaylaştırdığını, östrojen tedavisinin ise bu relaksasyonu azalttığını desteklemektedir (144).

E ÖSTROJEN VE ANDROJELERİN VAJİNAL DOKUYA BİLEŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Östrojen vajinal bütünlüğün sürdürülmesinde oldukça önemlidir. Sıçanlarda overektominin vajinal epitelde değişiklik yaptığı gösterilmiştir. Vajinal epitel kalınlığı overektomiden sonra dramatik olarak azalmaktadır. Östrojen verilmesi ile vajinal epitel tabakası restore olmaktadır. Testosteron ve ya progesteron vajinal epitel yapısına etki etmemektedir.

Normalde vajinal düz kas tabakası longitudinal ve sirküler düz kas dokusundan oluşmaktadır ve özellikle üst vajinada daha fazla kas dokusu mevcuttur. Overektomi kas tabakasının hacmi azalmıştır ve arasındaki konnektif doku mevcuttur (153). Östrojen verilmiş sıçanlarda düz kas dokusu artmışken arasındaki bağ dokusu kontrol grubuna göre daha fazladır. Testosteron verilmiş sıçanlarda kas tabakası fiberleri restore olmuştur. Progesteronun kas tabakasına herhangi bir etkisi görülmemiştir. Overektomize sıçanlar testosteron ve östrojenle ve ya östrojen ve progesteronla tedavi edildiğinde kontroldeki gibi bir muskuler tabaka görünümü elde edilmektedir (153).

F. VAJİNAL SİALİK ASİT (MUSİFİKASYON) İÇERİĞİNE OVEREKTOMİ VE ÖSTROJEN REPLASMANININ ETKİSİ

Vajinal lubrikasyon doku sağlamlığının bir göstergesidir. Cinsel ilişki sırasında vajinal lubrikasyon sağlanarak cinsel ilişki kolaylaştırılır ve genital uyarılmada artış meydana gelir.

Vajinal müsin içeriğinin düşük doz androjenlerle arttığı, yüksek doz östrojenle azaldığı gösterilmiştir (143,154,155). Vajinal duvar lubrikasyon süreci boyunca müsin gibi glikoproteinlerin lümene trans dasyonunu sağlar. Tav an vajinasında östrojenin vajinal sialik asit üretimine etkilerini araştıran hayvan çalışmalarında hayvanların bir kısmına bilateral overektomi yapılmıştır. Overektomiden iki hafta sonra bir grup hayvan tedavisiz bırakılmış bir gruba östrojen diğer bir gruba ise testosteron verilmiştir. Tedavisiz bırakılan grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede vajinal sialik asit konsantrasyonunda belirgin azalma görülmüştür. Hayvanlar  strojen ile tedavi edildiklerinde vajinal sialik asit konsantrasyonunda anlamlı artış olmaktadır. Bununla birlikte testosteron verilen grupta tedavisiz gruba kıyasla bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular östrojenin müsin sekresyonunun düzenlenmesinden sorumlu olduğunu desteklemektedir (138,151).

G. STEROİD HORMONLARIN VAJİNAL ÖSTROJEN VE ANDROJEN RESEPTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Vajina, steroid seks hormonlarının hedef dokularından biridir. Birçok  alı ma vajinadaki seks steroid hormon reseptörlerini biyokimyasal ve immünohistokimyasal olarak göstermiştir (156-162). Steroid hormonların reprodukt f organlardaki östrojen ve progesteron reseptörlere etkisi önemli ölçüde araştırılmıştır (163). Vajinadaki seks steroid hormon reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Steroid reseptörleri ekspresyonları farklı dokularda farklı olarak düzenlenmektedir. Örneğin uterin dokuda östrojen, östrojen ve progesteron reseptör sayısını artırmaktadır (164). Bunun yanında overektomi vajinal dokudaki östrojen reseptör sayısını artırmaktadır (122). Östrojen verilen overektomize hayvanlarda ise vajinal östrojen reseptör sayısı normale gelmektedir. Androjen reseptör sayısı ise overektomize hayvanlarda azalmaktadır ve östrojen ve ya östrojen + testosteron verilmesi ile normal düzeyine gelmektedir.

Yakın zamanda postmenopozal kadınların vajinasında östrojen reseptör α ekspresyonunun azaldığı ve ya olmadığı rapor edilmiştir (162). Bu bulgu ise bu reseptör aracılı fizyolojik cevabın niçin kaybolduğunu açıklamaktadır. Hangi seks steroidinin vajinal steroid hormon reseptörünü düzenlediği önemlidir. Birçok çalışmada vajinal steroid hormon reseptörü ile vajinal kan akımı, lubrikasyon, musifikasyon, düz kas kontraktilesi gibi uyarılma cevabına aracılık eden nörotransmitterin fonksiyonu arasında korelasyon bulması muhtemeldir.

H. SEKS STEROİDLERİNİN VAJİNAL NÖROTRANSMİTTER VE İNERVASYONUNA ETKİLERİ

Hormonların nörotransmitterler üzerindeki etkileri bilinmesinin yanında Adrenerjik sinirlerin de hormonal değişikliklere hassas olduğu bilinmektedir (165,166). Hayvan çalışmalarında östrojen tedavisi adrenerjik sinirlerde norepinefrin miktarını artırmaktadır. Overektomize hayvanlarda progesteron ve östrojen tedavisinin vajinal norepinefrin düzeyini adrenerjik sinirlerde artırdığı bildirilmiştir (167). Bunun tersine östrojenin adrenerjik sinirler üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan diğer bir çalışmada ise overektomize domuzlarda östrojen tedavisinin PGP 9,5 işaretli vajinal adrenerjik sinirlerin yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (168).

Seks steroid hormonları kadın cinsel fonksiyonunda önemli bir yer tutmakla birlikte reseptörleri beyin ve genital dokuda oldukça fazla sentezlenmektedir. Seks steroidlerinin hem merkezi sinir sisteminde hem de genital dokuda sentezlenmeleri seks steroid hormonlarının periferik kontrolü kadar merkezi sinir sisteminde de cinsel fonksiyonları düzenlediğini göstermektedir. Steroid hormonlar genital dokuların yapısı ve fonksiyonunun sürdürülmesi için gerekmektedir ve genital cinsel cevabın oluşmasında (genital kan akımı, lubrikasyon, musifikasyon, duyarlılık) önemli role sahiptir. Overektomili tavşanlarda östrojen seviyesinin düşmesiyle birlikte vajinal kan akımı, lubrikasyon azalır ve vajinal yapısal değişiklikler meydana gelir (138,140).

Overektomize hayvanlara östrojen verilmesiyle genital kan akımı artmakta ve vajinal lubrikasyon korunmaktadır (138,140). Bununla birlikte östrojenin vajinal kan akımının ve lubrikasyonun kontrolünü nasıl ve hangi mekanizmalarla sağlandığı tam anlaşılmış değildir. Overektomize hayvanlarda vajinal doku parçalarının elektrik alan stimülasyonu ve VIP ile indüklenen relaksasyonları normal gruba göre azalmaktadır ve androjen tedavisi ile bu relaksasyon artmakta östrojen tedavisi ile azalmaktadır (144). Androjen hayvanlarda vajinal musifikasyonu artırmaktadır (149,169). Östrojen ise vajinal musifikasyonu belli bir durumda tutmaktadır (143).

VIII) NİTRİK OKSİT/NİTRİK OKSİT SENTAZ (NO/NOS)

Nitrik oksit (NO), gaz özelliğinde, lipofilik ve yağda eriyen özelliğe sahiptir ve azot monoksit veya nitrik oksit olarak ta adlandırılmaktadır. Serbest radikal yapısında olmasından dolayı yarı ömrü çok kısadır (2–30 sn). Reseptörlerden bağımsız olarak membranlardan kolayca diffüze olabilir. Tüm bu özellikleri ile NO ideal bir haberci moleküldür (170,171)

A) NİTRİK OKSİT SENTEZİ

Nitrik oksit, sitokrom P-450 redüktazın homologu olan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-argininden sentezlenir. NOS; sitokrom P-450 gibi Fe içeren protoporfirin IX'a sahiptir. NO sentezlenirken NOS dışında moleküler oksijen ve dört tane kofaktöre ihtiyaç duyar. Bu kofaktörler, Hem, flavin adenin dinukleotid (FAD), flavin mono nukleotid (FMN) ile tetrahidrobiyopterindir (BH4). Yine sitokrom P-450'de olduğu gibi, moleküler oksijen protoporfirine bağlanmadan önce, Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye redüksiyonu gerekmektedir. NOS uyarıldığında, iki oksijen molekülünün aktivasyonu ile bir çift oksijen atomu, L-arginine girerek NO ve sitrullin üretilmektedir (170,172,173).

B) NİTRİK OKSİT SENTAZ İZOENZİMLERİ

Bu enzimler temel olarak iki ana grupta incelenebilir.

1) Yapısal (Constitutive) NOS : cNOS.

Bu izoformun ayırıcı özelliği aktivitesinin kalsiyuma (ikincil haberci olarak) bağımlı olmasıdır. Hücre içi iyonize kalsiyumu artıran her türlü etkileşim, cNOS'un aktive olmasını sağlar ve NO sentezlenir. Ancak uyarı sonlanınca, hücre içi Ca^{++} da azalır, enzim aktivitesi ve NO sentezi de buna paralel olarak azalır. Bu nedenle bu izoform, normal biyolojik sistemlerde düşük miktardaki NO sentezinden sorumludur. Sonuç olarak cNOS ilgili hücrelerde daima mevcuttur ancak hücre içi Ca^{++} düzeyi yükselinceye kadar inaktif durumdadır (172,174,175).

Yapısal NOS'un nNOS (nöronal NOS/NOS1) ve eNOS (endotelial NOS/NOS3) olarak adlandırılan iki izoformu mevcuttur. Yapısal olarak eNOS'un aminoterminalinde nNOS'tan farklı olarak 'myristic asit' bulunur. Bu enzimlerin hücre içi yerleşimleri farklıdır. Hücrede eNOS esas olarak hücre membranına bağlı bulunurken nNOS sitozolde bulunmaktadır (172,174,175).

2) Uyarılabilir (inducible) NOS : iNOS (NOS2)

Sitozolde bulunmaktadır. iNOS kalmodulinle sıkı bağlandığından aktivite olması için Ca^{++} 'a bağımlı değildir. iNOS, enfeksiyon, enflamasyon veya vasküler travma gibi sebeplerle indüklendiği zaman NO üretimi, yapısal formdaki gibi kısa sürmez, saatlerce hatta günlerce devam edebilir. Diğer formların ürettiğinden 100–1000 kat NO üretilir. iNOS hücre yapısında

mevcut değildir. Ancak hücrenin bakteriyel ürünler veya sitokinler ile temasını takiben transkripsiyonel indüksiyonla (Messenger ribonükleik asit (mRNA) sentezinde artış yoluyla) üretimi uyarılır (172,175).

C) NİTRİK OKSİT SENTAZIN UYARILMASI

İki şekilde uyarılmaktadır.

1) Yapısal tipte: Asetilkolin gibi bir habercinin, hücre üzerindeki reseptörüne bağlanması ile Ca^{++} iyon kanalları açılarak, hücre içi Ca^{++} düzeyi artar. Bunu takiben Ca^{++} 'un kalmoduline bağlanmasıyla oluşan kompleks, eNOS 'u uyarır ve L-arginin'den NO ile sitrüllin oluşur. Oluşan NO, endotelden çıkarak komşu düz kas hücrelerine girer. Düz kas hücrelerinin sitozolindeki guanilat siklaz hem grubundaki demire bağlanır ve aktifleştirir. Bundan sonra GTP'den cGMP sentezinin artmasına neden olur. cGMP ise düz kasların relaksasyonuna ve damarlarda vazodilatasyona neden olur. Ayrıca diğer bir yapısal enzim olan nNOS da aynı mekanizma ile uyarılmaktadır (170,172,175).

2) İndüklenebilir tipte: Lipopolisakkarit ve sitokinler gibi ajanlar, Ca^{++} 'a bağımlı olmadan iNOS'u indüklerler. İlgili hücrede önceden NOS yoktur veya çok azdır. İndükleyiciler tarafından transkripsiyonel olarak (mRNA artışıyla) enzim indüklenir (170,172,175).

D) NİTRİK OKSİTİN ETKİ MEKANİZMASI

Nitrik oksitin karakterize edilmiş en önemli hedef molekülleri; demir, kükürt ve oksijen türevi yapılarıdır (172,175,176).

Nitrik oksitin en önemli fizyolojik hedefi, çözünebilir guanilat siklaz (sGC) enziminin demir içeren hem grubudur. Düz kas hücresine geçen NO, guanilat siklazı uyararak, guanozin trifosfatın cGMP'ye dönüşümünü sağlar. Artan cGMP de protein kinazı ve iyon kanallarını aktif hale getirir. Sekestrasyon ve hücre dışına çıkarılma yolu ile hücre içi kalsiyum azalır. Kalsiyum bağımlı myozin light-chain kinaz aktivitesi azalır ve düz kasta ve gevşeme sağlanır. cGMP'nin fizyolojik etkisi 3'5' bağının fosfodiesteraz enzimi tarafından hidrolize edilmesi ile sonlandırılır (177,178) .

E) NİTRİK OKSİTİN İŞLEVLERİ

Nitrik oksit, fizyolojik konsantrasyonlarda, hemen hemen tüm organ sistemlerde değişik fizyolojik etkilere sahiptir. Sinirlerde üretilen NO, lokal nöral yolla; hücrelerde üretilen NO ise otokrin ve parakrin etki gösterir. Nitrik oksit, başta düz kas gevşemesi olmak üzere pek çok fizyolojik ve patofizyolojik olayda rol alır (170,179). Nitrik oksit, dolaşım sisteminde vazodilatatör, lokal kan akımı ve sistemik kan basıncını düzenleyici ve endoteli koruyucu etki yapmaktadır (170).

Vasküler endotelde bazal NO salınımı vardır. Nitrik oksit, endotelde özellikle kolinerjik (muskarinik) reseptörlerin uyarılması ile salınır. Kan akışının damar endoteli üzerindeki mekanik etkileşimi de endotelden NO salınımına yol açar. Ayrıca direkt olarak nitrejik (otonom) sinirlerden de NO salınır. İskelet kası da içerdiği NOS ile NO salınımı yaparak kendine ulaşan damarları etkileyerek kan akımını artırabilir. Bunun yanında NO oksijenize hemoglobine bağlanabilir ve oksijen saturasyonu düştüğünde serbest kalır ve vazodilatasyona sebep olur (180,181).

İnsan iskelet kası ve cildinin nitrejik inervasyonu vardır. Nitrik oksit, cilt ve iskelet kası kan akımının düzenlenmesinde rol oynar. Vücut sıcaklığı arttığında gelişen termoregülatör vazodilatasyonda ve mental strese sekonder oluşan iskelet kasındaki vazodilatasyonunda NO önemli rol oynar. İskelet kası kaynaklı NO, kontraktıl fonksiyonların düzenlenmesi ile ilişkilidir (180-182).

Memeli organizmaların pelvik pleksusunda NOS içeren nöronlar bulunur. Nitrik oksit, ürogenital sistemde penis, uretra ve mesanenin dahil olduğu pelvik otonom sisteminin mediatörüdür. Alt üriner ve genital sistemde düz kas tonusunun, kan akımının düzenlenmesinde ve sekretuar fonksiyonlarda rol oynar (183).

Nitrik oksit, korpus kavernoza vasküler ve kavernoza düz kasların gevşemesini sağlayarak kanlanmada artış ve penis ereksiyonunu gerçekleştirmektedir. Benzer şekilde oluşturulmuş korpus kavernoza düz kaslarında dilatasyon ve penis ereksiyonu NOS inhibitörleri tarafından engellenebilmiştir (184).

IX. MATERYAL VE METOD:

A) ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine 2004-2005 yılları arasında başvuran stres üriner inkontinanslı hastalardan tedavi amacıyla pubovajinal sling ameliyatı yapılan kadın hastalar çalışmaya alındı. Uluslararası Kontinans Derneğinin 2003 yılındaki tanımlamasına göre klinik olarak hapşırma, öksürme gibi durumlarda istemsiz olarak idrar kaçıran hastalar stres üriner inkontinanslı hasta olarak kabul edildi (185). Çalışmaya herhangi bir hormon replasman tedavisi, antidepresan, sedatif, beta bloker ilaçlar gibi cinsel fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar alınmadı. Bu hastalara ek olarak stres üriner inkontinans tanısını doğrulamak amacıyla sistometri uygulandı ve detrüsör kontraksiyonu olmaksızın batın içi basıncı artışı sırasında idrar kaçırma stres üriner inkontinans olarak kabul edildi (185). Ayrıca rektoseli olan hastalara aynı seansta rektosel onarımı endikasyonu verildi. Hastaların tıbbi özgeçmişleri, soy geçmişleri, ameliyatları, medikasyonları not edildi. Hastalara gerekli bilgi verilerek onamları alındı. Ayrıca çalışma 2007/2900 numarası ile İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'nun 26.12.2007 tarihli 12 sayılı toplantısında onaylanmıştır.

B) DOKULARIN ELDESİ

Pubovajinal sling ameliyatı sırasında vajina ön duvarı allice klempile ile asılarak yukarı doğru traksiyona alındı ve vertikal olarak insize edildi. Künt ve keskin diseksiyonla vajina uretra arasına girilerek vajinal ön duvar serbestleştirildi. Daha sonra bu insizyodan bir adet proksimal kısımdan bir adet distal kısımdan olmak üzere yaklaşık birer cm. boyunda 3–4 mm eninde vajinal doku parçaları çıkartıldı ve pubovajinal sling ameliyatına devam edildi. Rektoseli olan hastalara ise posterior onarım sırasında diseke edilen vajinadan yaklaşık bir cm vajinal doku çıkarıldı ve posterior onarım tamamlandı.

Çıkarılan dokular hemen sıvı azotta -196 °C'de dondurulup üzerinde ismi ve hangi kısımdan çıkarıldığı yazılı olan ependorf tüplere konuldu. Bu ependorf tüpler soğuk zincire dikkat edilerek -80 °C 'deki derin dondurucuda saklandı.

C) DOKULARIN KESİLMESİ

Dokular -80 °C'lik derin dondurucudan çıkarılarak kriyo kesitler için Patoloji Anabilim Dalına götürüldü. Dokular tek tek çıkarılarak mantar silindir üzerinde Tissue-Tek O.C.T. ® kriyo matriks ile dokular mikrotom ile kesilirken istenilen boyutta kesi yapılacağı konfigürasyonda sabitlenerek tekrar -196 °C'de sıvı azota daldırılarak kriyomatriks ile beraber

donduruldu. Derin dondurucuda. -80 °C’de saklandıktan bir gün sonra Thermo Shandon ® Mikrotom ile 4 mikron kalınlığında kesitler yapılarak polysin kaplı lam üzerine dokular yerleştirildi. Dokular -80 °C’de saklandıktan bir gün sonra soğuk zincire dikkat edilerek strafor kutuda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı’na götürülerek -20 °C’de derin dondurucuya konuldu.

D) İMMÜNOFLÜORESAN BOYAMA YÖNTEMİ

1. Dondurma (Cryo) kesitler saf asetonda (Merck), oda ısısında 10 dakika tespit edildi.
2. Kesitler 30 dakika oda ısısında kurutuldu.
3. Kesitlere normal goat serum (sc-2043, Santa Cruz Biotechnology) muamele edildi. (*Zemin boyanmasının maskelenmesi için.*)
4. Birinci antikor ile 1 saat oda sıcaklığında nemli ortamda muamele edildi. (*Rabbit anti-eNOS* (BD Transduction Laboratories; N30030) ve *Rabbit anti-nNOS* (BD Transduction Laboratories; N31030) antikorları 1:50 oranında antikor sulandırma solüsyonu ile seyreltildi)
5. PBS yıkama solüsyonu ile 3 kez 10 dakika süre ile yıkandı,
6. Normal Keçi Serumı sulandırılmış olan birinci antikorumuza uyumlu, FITC (Fluorescein isothiocyanate) işaretli sekonder antikor (Goat anti-rabbit; sc-2012, Santa Cruz Biotechnology) 1:200 sulandırıldı ve kesitler 30 dakika süreyle ışıktan korunarak nemli ortamda muamele edildi.
7. PBS ile 3 kez 10 dakika süre ile ışıktan korunarak yıkandı,
8. Şale içinde lamalar distile su ile yıkandı,
9. Çekirdek boyası (DAPI) içeren kapama solüsyonu (UltraCruz™ Mounting Medium; sc-24941, Santa Cruz Biotechnology) kesitlerin üzerine damlatılarak, lamel ile kesitlerin üzeri kapatıldı ve ışıktan korunarak saklandı. DAPI membranı geçerek nükleusa ulaşmakta ve DNA ya bağlanarak 358 nm’de absorpsiyon sağlar ve florösan mikroskopta nükleusu boyamaktadır.

Fosfat Tuz Tamponu (PBS) (PH: 7.2-7.4)

NaH ₂ PO ₄ H ₂ O	2.6 g
Na ₂ HPO ₄ 2H ₂ O	15.46 g
NaCl	8.41 g

E) İMMÜNOFLÜORESAN MİKROSKOPİSİ

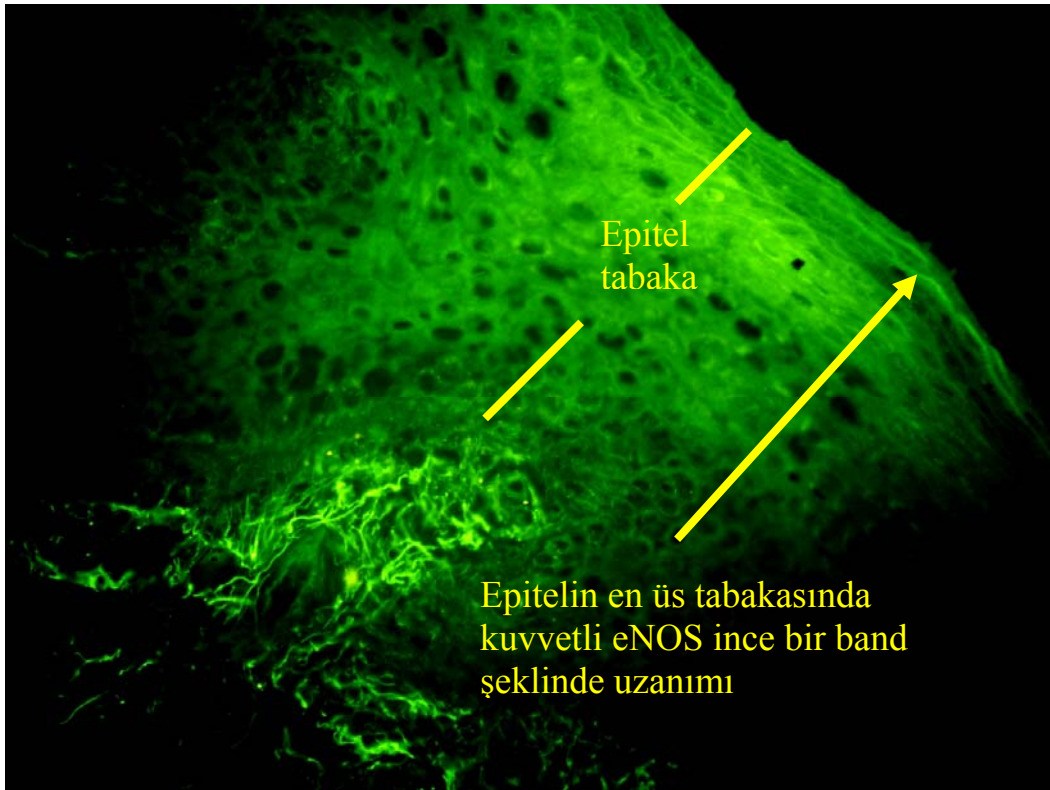
Preperatlar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda Lecia DM 2500 ® florösan mikroskobunda değerlendirildi. Değerlendirme sırasında DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole), FITC (Fluorescein isothiocyanate) filtreler kullanıldı. Fotoğraflama için Olympus ® görüntüleme sistemi kullanıldı. Preperatlardaki eNOS, nNOS ve nükleus boyamaları incelendi. Boyanma şiddeti göreceli olarak değerlendirildi. Boyanma olmayan bölgeler 0, az boyanma olanlar 1+, şiddetli boyanma olanlar ise 4+ olarak değerlendirildi. İncelenen vajina dokularında eNOS ve nNOS epitel, epitel-lamina propria arası, lamina propria, Vasküler doku, kas dokusu, damar endoteli, damar çevresi doku olarak değerlendirildi.

X. BULGULAR

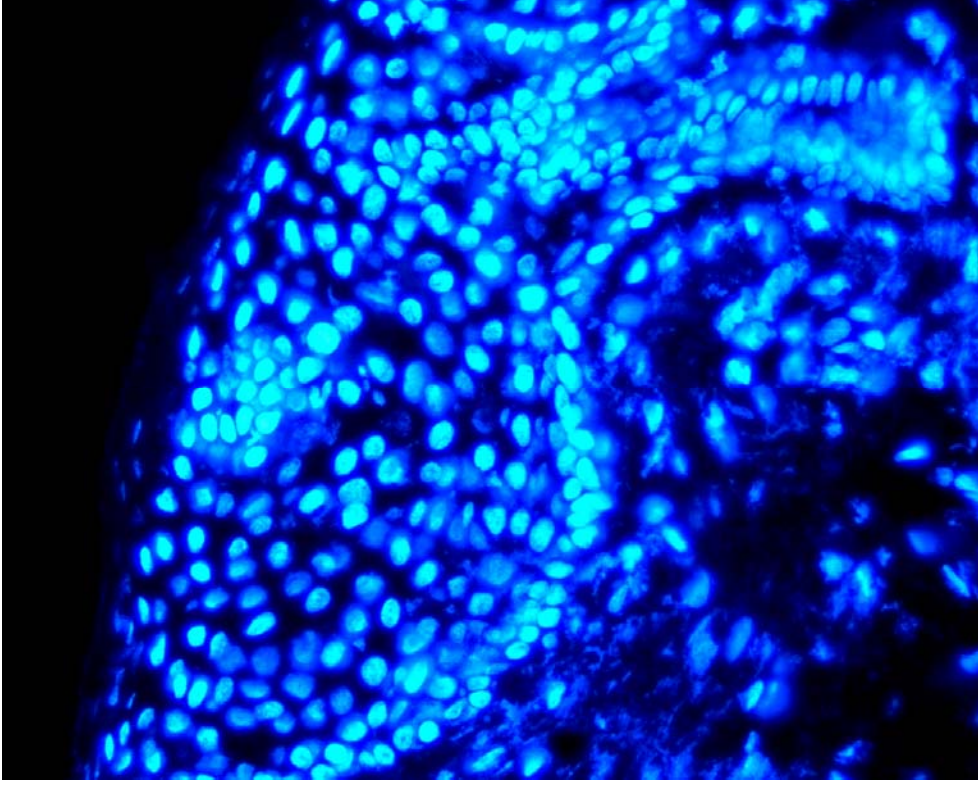
Çalışmaya sekiz hasta alındı. Bu hastaların dördü premenopozal diğer dördü postmenopozal dönemdeydi. Hastaların yaş ortalaması premenopozal ve postmenopozal grupta sırası ile 47 ± 2 , 60.4 ± 8.9 olarak hesaplandı. Yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$ Mann-Whitney-U testi). Hastaların hepsinin sistometrisinde öksürtülmeyle detrüsör kontraksiyonu olmaksızın spontan idrar kaçırma gözlemlendi. Hastalardan ikisine pubovajinal sling yanında rektosel nedeniyle rektosel tamiri de yapıldı. Dokulardaki eNOS, nNOS ve nükleus boyanmasına bakılarak toplam 48 preparat değerlendirildi.

Dokulardaki eNOS: Endotelial NOS genel olarak epitel, subepitel tabaka, lamina propria, lamina propriadaki damar endoteli, düz kas dokusunda ve düz kas dokusunda bulunan damar endotelinde görülmekle birlikte hastalar arasında ve premenopozal, postmenopozal hasta grupları arasında yerleşim yerlerindeki reaksiyonları birbirinden farklılık göstermektedir.

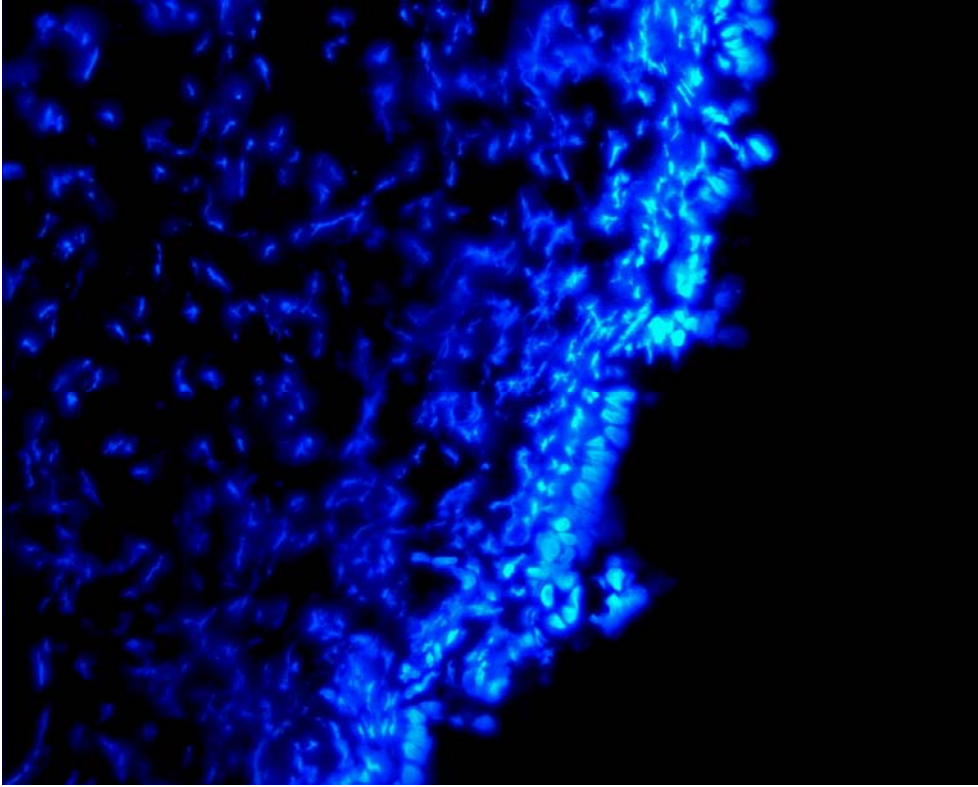
eNOS boyanması göreceli olarak değerlendirildiğinde premenopozal hastalarda tüm epitel tabakasında ve bazı vakalarda epitelin en üst tabakasında da ince bir bant şeklinde eNOS reaksiyon verdiği gözlemlenmiştir (Resim 5). Bunun yanında nükleus boyanması yapıldığında epitel tabakasının postmenopozal hasta gruplarına göre daha kalın ve çok katlı epitelden oluştuğu görülmekte (Resim 6,7).



Resim 5: Premenopozal hastanın vajinal epitel eNOS boyanması.

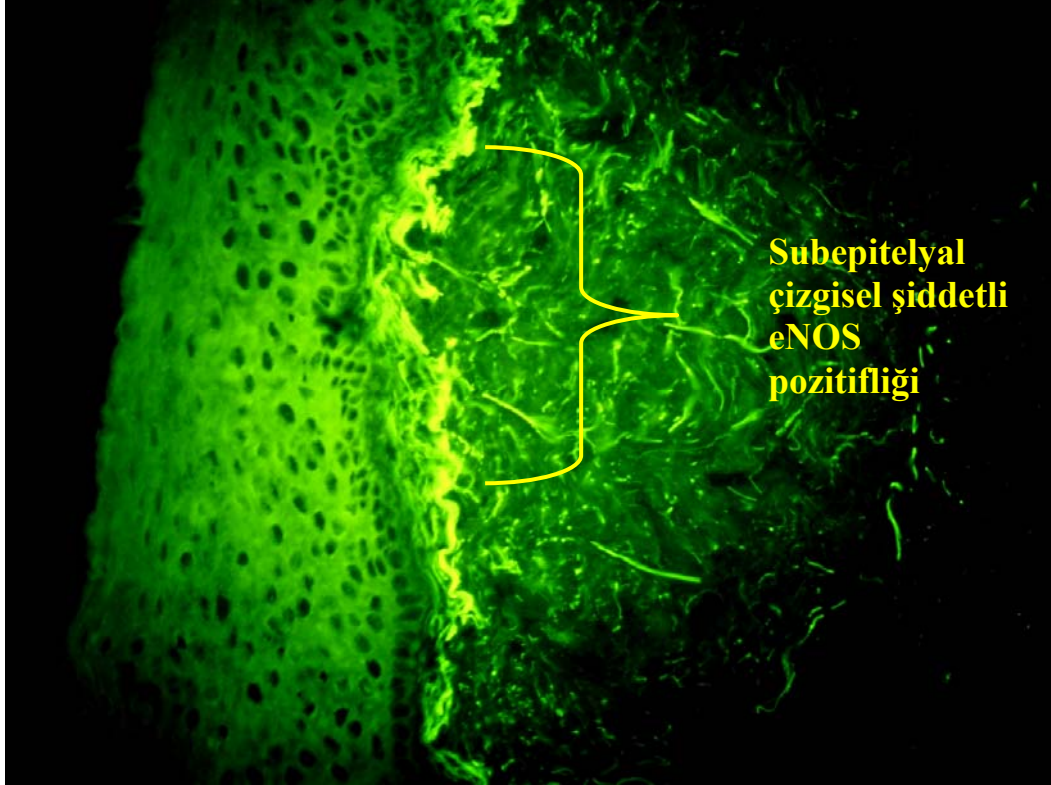


Resim 6: Premenopozal hastanın çok kat halinde vajinal epitel nükleus boyaması.



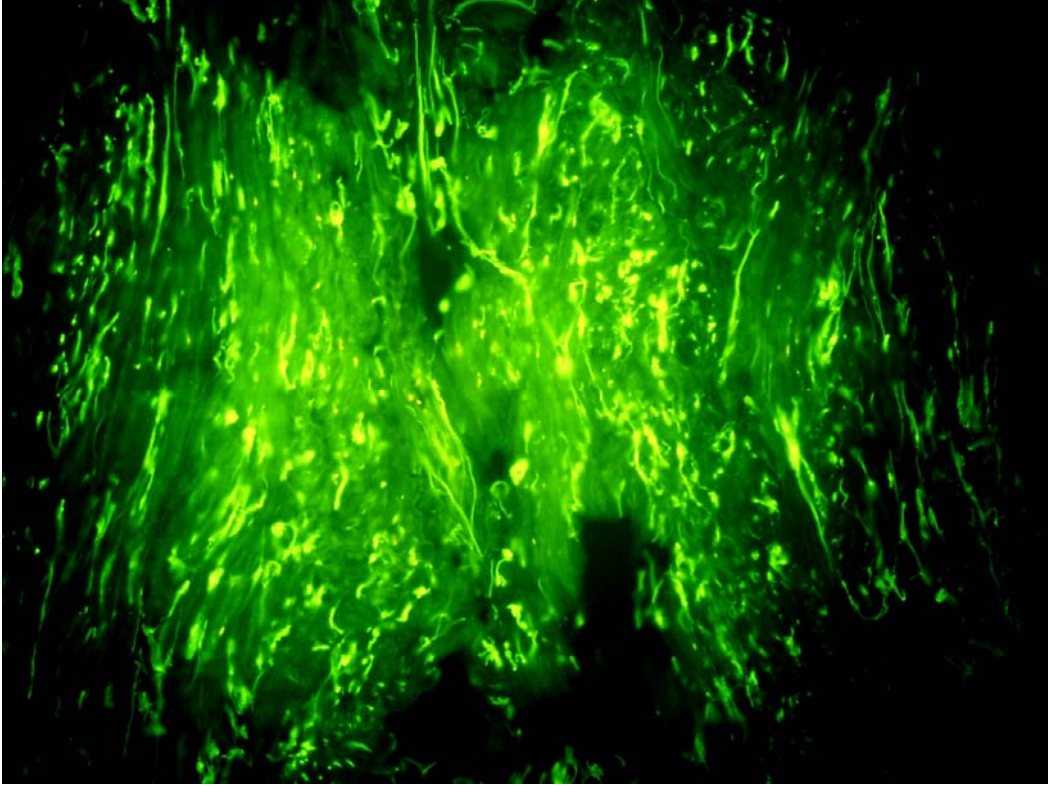
Resim 7. Postmenopozal hastanın birkaç kat halinde vajinal epitel nükleus boyaması.

Vajina lamina propriasında eNOS boyamasına bakıldığında lamina proprianın yaygın olarak boyandığını lamina propriada bulunan damarların özellikle endotelinin boyandığı görülmektedir. Ek olarak subepitel tabaka çizgisel ve diğer bölgelerden daha şiddetli eNOS pozitif boyandığı görülmektedir (Resim 8). Premenopozal ve postmenopozal hastalar karşılaştırıldığında lamina proprianın premenopozal hastalarda daha şiddetli boyandığı dikkati çekmektedir. Subepitel tabakada ise premenopozal ve postmenopozal hastalarda benzer boyanma şiddeti görülmektedir.

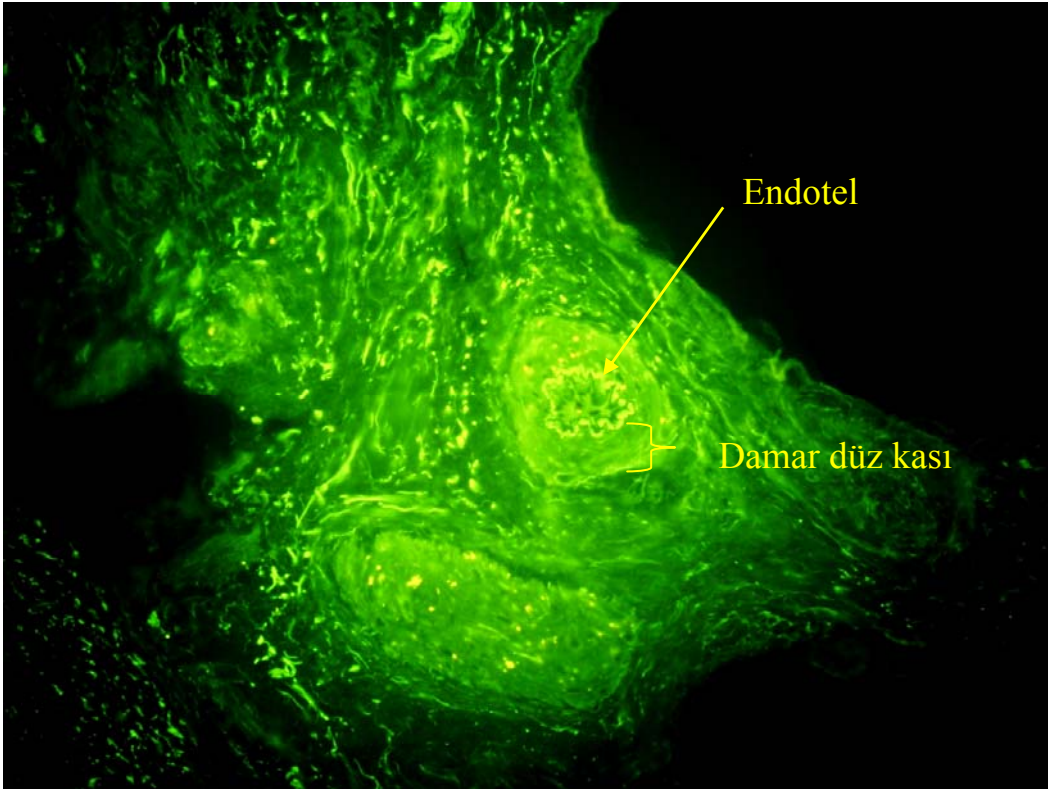


Resim 8. Premenopozal hastada subepitelyal çizgisel şiddetli eNOS reaksiyonu.

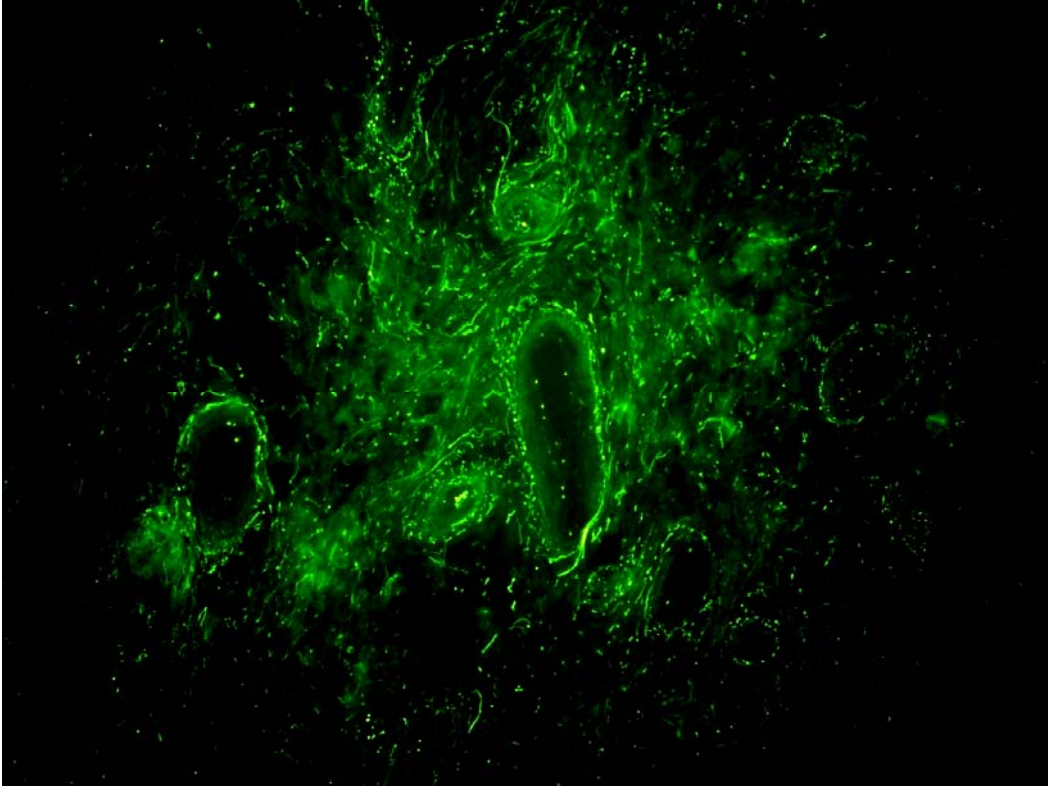
Premenopozal kadınlarda eNOS kas tabakasında kas liflerine paralel bir şekilde çizgisel uzandığı görülmektedir (Resim 9). Premenopozal ve postmenopozal hasta grupları karşılaştırıldığında kas tabakasındaki eNOS dağılım ve şiddetinin gruplar arasında farklılığı yoktur. eNOS'un damar boyanmasına bakıldığında damar düz kasını ve damar endotelini boyadığı görülmektedir. Yer yer damar içindeki eritrositlerde boyanmaktadır. Damar endotelinin ise damar yapıları arasında daha şiddetli boyadığı görülmektedir. Premenopozal hasta dokularında endotel eNOS'u biraz fazla gibi görünse de postmenopozal hastalarla karşılaştırıldığında gruplarında önemli bir farklılık saptanmamıştır (Resim 10.a,b).



Resim 9: Premenopozal kadın vajinası kas tabakasında eNOS reaksiyonu ve kas liflerine paralel şekildeki yerleşimi.



Resim 10.-a. Premenopozal hastada eNOS ile damar boyanması.



Resim 10.-b. Postmenopozal hastada eNOS ile damar boyanması.

Endotelyal NOS'un hastaların vajina lokalizasyonlarına göre karşılaştırıldığında proksimal ve distal kısımlarının epitel tabakası, subepitel, lamina propria, kas ve damar eNOS reaksiyonlarının benzer dizilim özelliklere sahip olduğu birbirlerine göre aynı şiddette reaksiyon verdiği gözlemlenmiştir. Vajina arka duvar ve ön duvar karşılaştırıldığında ise eNOS un distal ve proksimalde farklılık bulunmadığı gibi ön ve arka duvardaki dağılım ve reaksiyon şiddetinin benzer olduğu görüldü.

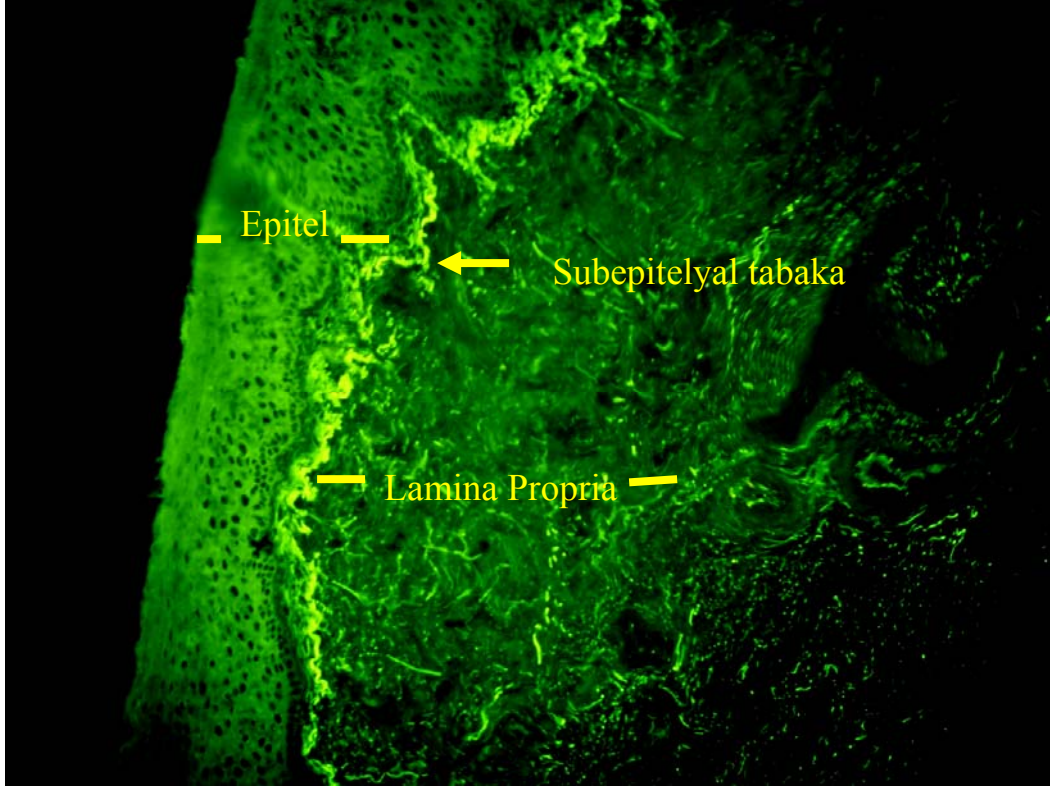
Dokulardaki nNOS: Nöronal NOS'un dokudaki dağılımına bakıldığında genel olarak çok az reaksiyon vermek koşuluyla epitel tabakası, sub epitelyal tabaka, lamina propria, lamina propriadaki damar çevresinde, düz kas dokusunda ve düz kas dokusunda bulunan damar çevresinde görülmektedir. Bunla birlikte eNOS'takine benzer şekilde gibi hastalar arasında ve premenopozal, postmenopozal hasta grupları arasında yerleşim yerlerindeki reaksiyonları birbirinden farklılık göstermektedir.

Premenopozal hastalarda nNOS boyanması değerlendirildiğinde epitel tabakasında çok az pozitif reaksiyon olduğu görülürken postmenopozal hastaların dokularındaki epitel tabakada reaksiyon vermediği gözlemlenmiştir. Endotelyal NOS'taki gibi epitelin en üst tabakasında çizgisel şiddetli boyanma yoktur (Resim 11).

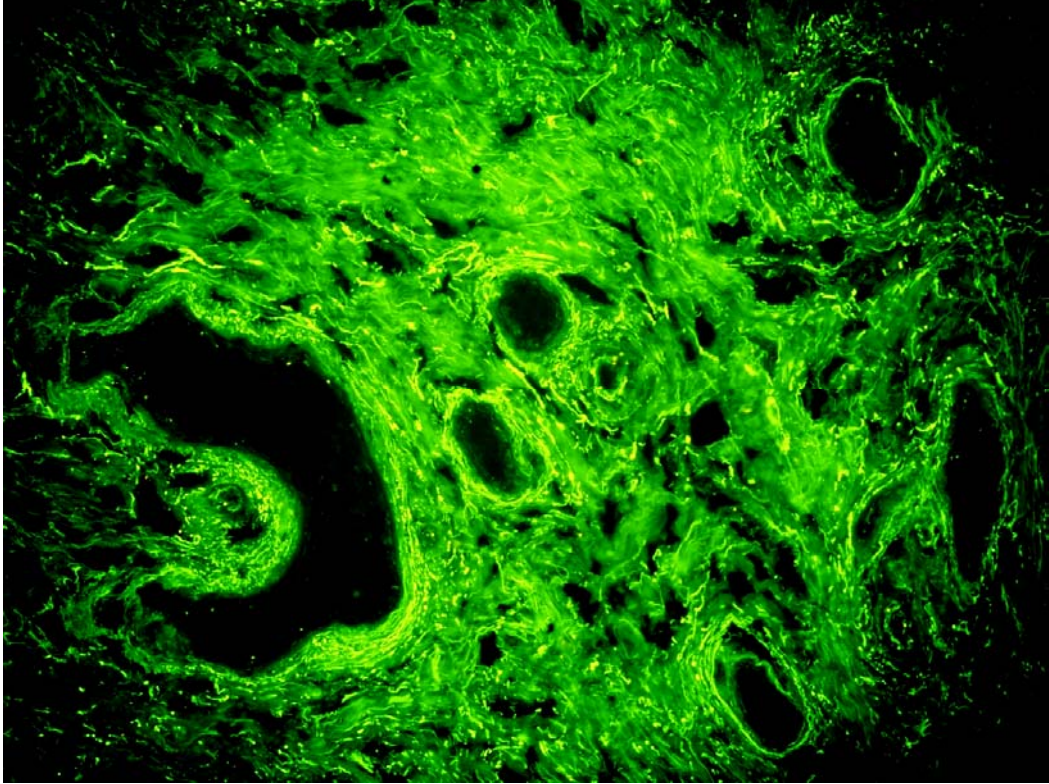
Lamina propriasında nNOS boyamasında ise lamina proprianın yaygın olarak boyandığını lamina propriada bulunan Vasküler yapılarda ise eNOS'un tersine damar epitelinde değil daha çok damarın hemen çevre dokusuna bulunması dikkati çekmektedir. Subepitel tabakada eNOS'a benzer şekilde çizgisel bir reaksiyon görülmektedir (Resim 11). Nöronal NOS boyanması premenopozal ve postmenopozal hastalar karşılaştırıldığında hem lamina proprianın hem de subepitelyal boyanmanın premenopozal hastalarda daha şiddetli boyandığı görülmektedir.

Nöronal NOS kas tabakasında kas liflerine paralel bir şekilde çizgisel boyandığı görülmektedir (Resim 12). Premenopozal ve postmenopozal hasta grupları karşılaştırıldığında nNOS dağılımı kas tabakasında verdikleri reaksiyon premenopozal grupta postmenopozal gruba göre daha şiddetlidir. Damar boyanmasına bakıldığında nNOS'un eNOS'tan farklı bir şekilde damar endotelini değil damar çevresini boyadığı görülmektedir. Bu boyanma premenopozal hastalarda postmenopozal hastalardan daha şiddetli olmakla birlikte postmenopozal grupta bu boyanma yok denecek kadar azdır.

Nöronal NOS'un hastaların distal-proksimal, ön duvar arka duvar gibi vajinal lokalizasyonlarına göre karşılaştırıldığında proksimal ve distal kısımlarının epitel tabakası, subepitel, lamina propria, kas ve damar nNOS reaksiyonlarının benzer dizilim özelliklere sahip olduğu birbirlerine göre aynı şiddette reaksiyon verdiği gözlemlenmiştir. Vajina arka duvar ve ön duvar nNOS boyanması açısından karşılaştırıldığında ise eNOS'a benzer şekilde distal ve proksimalde farklılık bulunmadığı gibi ön ve arka duvardaki dağılım ve reaksiyon şiddetinin benzer olduğu görüldü.



Resim 11: Premenopozal hastada vajinal epitel altında subepitel tabaka ve lamina propria nNOS tutulumu.



Resim 12: Premenopozal hastanın vajinal nNOS boyamasında muskuler tabaka pozitifliği.

XI. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kadın cinsel fizyolojisi ve patofizyolojisi günümüzde henüz netlik kazanmaya başlamıştır. Bu süreçte ürologların erkek cinsel sağlığı hakkında bildiklerini kadın cinsel sağlığına uygulamaları büyük önem taşımaktadır. Çünkü her iki cinsten de anatomik, nörofizyolojik olarak benzer yapılar ve yollar bulunmaktadır. Temel fizyoloji ve patofizyolojik araştırmalar için kullanılan hayvan modelleri araştırmalarından önemli bilgiler elde edilmiştir. İnsan araştırmaları, patofizyoloji ve buna bağlı olarak kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda kullanılabilecek tedavi alternatifleri hakkında bize daha gerçekçi bilgi vermesi nedeniyle hayvan çalışmalarından çok daha değerlidir.

Nitrik oksit genital organlar dahil birçok dokuda nonadrenerjik nonkolinerjik sistemin haberci bir molekülüdür. Organ banyosu çalışmalarında NO/cGMP yolağının vajinal düz kas gevşemesi için anahtar bir role sahip olduğu bilinmektedir (70). Vajinal düz kasın bir PDE5 inhibitörü olan sildenafille gevşeyerek yanıt vermesi de NO/cGMP sisteminin vajinadaki cinsel yanıt cevabının önemini göstermektedir (103).

Bu araştırmada eNOS ve nNOS'un vajinal dokudaki dağılımını, bulunduğu bölgeleri, reaksiyon şiddetleri araştırıldı. Bu reaksiyonların ve yerleşim yerlerinin premenopozal-postmenopozal hastalar arasında, distal-proksimal parçalar arasında ve ön duvar-arka duvar arasındaki farklılıkları incelendi.

Cinsel penetrasyon sırasında gerekli olan kayganlık ve uyarılmanın artırılması vajinal transüstasyonun ve musifikasyonun bir sonucudur. Bu süreçte vajinal epitelin bütünlüğü vajinal lubrikasyon ve penetrasyon için kolaylaştırıcıdır.

Araştırmamızda nükleusların görüntülenebildiği DAPI boyamasında premenopozal hastaların epitel tabakasının postmenopozal hastalardan çok daha fazla kalın ve çok katlı oldukları görüldü. Pessina ve arkadaşlarının çalışmasında overektomili sıçanlarda epitel tabaka kalınlığının önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (153). Araştırma, vajinal epitelin postmenopozal kadınlarda incelmiş olduğunu göstermesi bakımından literatürdeki diğer çalışma sonuçlarına paralellik göstermektedir.

Endotelyal NOS'un premenopozal kadınların vajinal epitelinde pozitif boyandığı araştırmada görülmektedir. Vajinal epiteldeki eNOS'un bulunması vajinal epitel bütünlüğünde olduğu gibi cinsel fonksiyonların sağlanması ve sürdürülmesinde gereklidir. Endotelyal NOS sadece epitel tabakasında değil subepitel tabakada çizgisel halde, lamina propriada yaygın halde, kas tabakasında yaygın halde ve özellikle damar endotelinde ve damar düz kasında bulunduğu bu araştırmada görülmektedir.

Vajinal katlarda bulunan eNOS, nitrik oksit sentezi ile subepitelyal alanda ve kas tabakasında bulunan zengin vasküler yataktaki damar düz kası relaksasyonuna ve vajinanın muskuler tabakası relaksasyonuna neden olarak vajinal kan akımını artırmakta ve kadın cinsel uyarılma yanıtına katkıda bulunmaktadır. Bu relaksasyon sonucunda fizyolojik süreçte vajinal vazokonjesyon ve transüstasyon meydana gelmektedir. Vajinal transüstasyonun meydana gelmesi penetrasyonu kolaylaştırarak ağrısız bir ilişkiye olanak sağlamak ve dolayısıyla uyarılmayı artırmaktadır. Bu çalışmada postmenopozal grupta, vajinal epitelin ve lamina proprianın eNOS boyanmasının premenopozal gruba göre düşük olduğu dikkati çekmektedir.

Epitel tabakasındaki eNOS un düşük olması ise yukarıda bahsedilen sürecin olağan gidişini sınırlandırmakta ve vajinal lubrikasyonun yeteri kadar gerçekleşmesine engel olmaktadır. Dolayısı ile bu postmenopozal hastalardaki vajinal kuruluk ve ağrılı cinsel ilişki beklenen bir durum olarak karşımıza çıkması olasıdır.

Traish ve arkadaşları yaptıkları hayvan araştırmasında total NOS aktivitesinin proksimal vajinada, distal vajinadan daha fazla olduğunu bildirilmiştir. Overektominin proksimal vajinada total NOS aktivitesini artırdığı belirtilmektedir. Bunun nedeni ise hormonların bu enzimler üzerindeki kontrolünün anatomik bölgelere bağlı olarak değişebileceği düşüncesi ile açıklanmaktadır (121).

Testosteron tedavisinin proksimal vajinada total NOS aktivitesini artırdığı Traish ve arkadaşlarının araştırmasında rapor edilmiştir. Fakat testosteron tedavisi distal vajinadaki total NOS aktivitesini değiştirmemektedir. DHT tedavisi ile hem proksimal hem de distal vajinadaki NOS aktivitesi artmıştır. Ek olarak overektomize sıçanlarda östrojen ve ya östrojen testosteron/progesteron kombinasyonunun verilmesinin proksimal vajinada total NOS aktivitesini artırdığı, distal vajinada bir değişiklik göstermediği rapor edilmektedir. Diğer çalışmalarda da östrojenin proksimal vajinada NOS aktivitesini azalttığı rapor edilmektedir (89,141,142,186).

Araştırmada hastaların hem distal-proksimal hem de premenopozal-postmenopozal ayrımı yaparak değerlendirme yapıldı. Bulgularımıza göre menopozun hem proksimal hem de distal vajinada özellikle epitel ve lamina propriadaki eNOS reaksiyonunun azalttığı gösterilmektedir.

Hayvan çalışmalarıyla bir takım farklılıklar var gibi görünse de insandaki immünohistolojik ve moleküler biyolojik yapıların farklı olması nedeniyle bu reaksiyonların değişiklik gösterebileceği düşünülebilir. Buna ek olarak her ne kadar proksimal doku parçaları çıkarılmışsa da daha proksimalden yani serviks seviyesinden alınmamıştır. Gelişimsel embriyolojik olarak bu yapıların farklı kökenden geliştiği düşünülürse proksimal parçaların

servikal kısmının da çıkarılarak yapılacak moleküler biyolojik araştırmaların bu konuya katkıda bulunacağı kesindir.

Diğer bir açıdan bu araştırmada ön ve arka duvarda eNOS reaksiyonu karşılaştırıldığında eNOS dağılımı açısından bir farklılık bulunmamaktadır. Shabsigh ve arkadaşlarının sıçan vajinasının histolojik olarak elektron mikroskopisi ile incelendiği araştırmasında subepitelyal tabakada diğer bölgelere göre çok daha fazla vasküler ağ olduğu ve ön duvarın arka duvardan daha fazla vasküler kollaterallerin olduğu rapor edilmiştir. Bu araştırmada eNOS un premenopozal ve postmenopozal hastalarda sadece epitel tabakası ve lamina propriada azalması bu bulguyu desteklemektedir. Premenopozal kadınlarda eNOS özellikle vasküler yapıların daha fazla olduğu tabakada fazla bulunmuş olması kadın cinsel yanıtındaki vasküler cevabın düzenlenmesinde eNOS'un lamina propriadaki önemini vurgulamaktadır.

Ön arka duvar karşılaştırılması arka duvar doku parçaları postmenopozal hastalara ait olduğu için bu karşılaştırma sadece postmenopozal hastalarda yapıldı. NOS'un immünohistokimyasal dağılımı ve hormonlarının ön ve arka vajinal duvardaki NOS enzimleri üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi için premenopozal kadınlarda yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Nöronal NOS boyanması çalışmamızda epitelyal tabakada, subepitelyal tabakada, lamina propriada, kas tabakasında ve damar çevresinde görülmüştür. Postmenopozal hastaların dokuları ile karşılaştırıldığında bütün tabakalardaki nNOS'ın premenopozal grupta daha fazla boyandığı görülmektedir. Hoyle ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada premenopozal kadınlarda vajinada bakılan NP-Y, VIP arter, ven ve subepitelyal dokuda yoğun bulunduğu, NOS, CGRP, substance-P'nin daha az aktivite verdiği rapor edilmiştir. Kadın cinsel uyarılma cevabında sadece NANC sistem değil diğer nörotransmitterlerinde bu sürece katkıda bulunduğunu görülmektedir. Hoyle ve arkadaşları postmenopozal kadınların vajinal dokularında nNOS görülmediği bildirilmektedir (93). Bu araştırmada postmenopozal kadınlarda nNOS reaksiyon vermekle birlikte premenopozal kadınlarda daha kuvvetli boyandığı görülmektedir.

Traish ve arkadaşları overektomize hayvanlarda proksimal ve distal vajinadaki nNOS aktivitesinde androjen replasmanı ile artış meydana geldiğini bildirilmiştir (121). Hem eNOS hem de nNOS östrojen kontrolü altındadır ve overleri çıkarılan hayvanlarda her iki enziminde azaldığı, vajinal apoptoz, vajinal duvar kalınlığında azalma ve intramural kollajen birikimi, vasküler duvar kalınlaşması olduğu bilinmektedir (123).

Kadın cinsel uyarılma yanıtı hormonların kontrolü ile ve nörovasküler cevapla düzenlenen ve genital kan akımının artışıyla vajinal lubrikasyon ve vajinal uzunluğun artması ve intravajinal basıncın düşmesiyle meydana gelen fizyolojik bir süreçtir (102,103,187). Seks hormonları bu reproduktif sistemde önemli görev almaktadır. Bununla beraber östrojen ve androjenlerin genital cinsel uyarılmada fizyolojisindeki etkileri araştırılmaktadır. Menopozda dolaşımdaki östrojen ve androjenlerin azalması vajinal kuruluk, irritasyon, genital ağrı, cinsel isteksizlik ve orgazm bozukluğuyla ilişkilidir (107,188). Genital kan akımındaki azalma vajinal konjesyonda azalma, klitoral fibroz, vajinal subepitel vaskülarizasyonda azalma östrojen seviyesindeki azalmasının bir sonucudur (7,189-193). Östrojen verilmesi ile vajinanın fonksiyonel ve yapısal bütünlüğü tekrar sağlanmakta ve pelvik kan akımı artmaktadır (189,191,192,194). Bununla birlikte androjenler sekonder seks karakterlerinin oluşmasında sürdürülmesinde önemlidir. Overektomize hayvanlardaki testosteron ve ya DHT vajinal musifikasyonu ve ağırlığı artırmaktadır (149,169). Topikal DHEA uygulanması ise overektomize hayvanlarda vajinal epiteli kalınlaştırmaktadır (152).

Nitrik Oksit / NOS yolağı vajinal düz kas kontraktilesi ve vajinal kan akımına etki ettiği bilinmektedir (70,103). Nitrik oksit sentaz enzimini östrojen ve androjenlerle düzenlenmektedir (89,124,125,141,142). Bu araştırmada NOS izoformlarının bu cevapta yer aldığı ve hormonal çevredeki değişikliğinden etkilendiği görülmektedir.

Özet olarak çalışmamızda nöronal NOS'un premenopozal ve postmenopozal hasta gruplarındaki dağılımı ve şiddeti, eNOS'un dağılımı ve şiddeti ile karşılaştırıldığında; eNOS'un daha çok epitel tabakada ve damar endotelinde, nöronal NOS'un ise damar çevresinde yerleştikleri görülmektedir. Menopozun nitrik oksit sentaz izoformlarına olan etkilerine bakıldığında ise epitel tabakada ve lamina propriadaki eNOS'u ve tüm tabakalardaki nNOS'u (epitel tabaka, subepitel tabaka, lamina propria, kas ve damar çevresi) etkilediğini söylemek mümkündür. Bu bulgu bize postmenopozal kadınlarda nNOS'un eNOS'a göre daha fazla azaldığının ve bu kadınlardaki cinsel uyarılma cevabı bozukluğu patofizyolojisinde nöronal NOS'un endotelial NOS'a göre daha önemli olduğunu göstermektedir.

Genital cevaptaki NOS/cGMP yolağı halen incelen ve merak edilen bir konudur. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu patofizyolojisindeki moleküler biyolojik çalışmalar kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde bize yol gösterici olacaktır.

XII. KAYNAKLAR

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama* 1999;281:537-544.
2. Rees MA, O'Connell HE, Plenter RJ, Hutson JM: The suspensory ligament of the clitoris: connective tissue supports of the erectile tissues of the female urogenital region. *Clin Anat* 2000;13:397-403.
3. O'Connell HE, DeLancey JO: Clitoral anatomy in nulliparous, healthy, premenopausal volunteers using unenhanced magnetic resonance imaging. *J Urol* 2005;173:2060-2063.
4. O'Connell HE, Hutson JM, Anderson CR, Plenter RJ: Anatomical relationship between urethra and clitoris. *J Urol* 1998;159:1892-1897.
5. O'Connell HE, Sanjeevan KV, Hutson JM: Anatomy of the clitoris. *J Urol* 2005;174:1189-1195.
6. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Mitchinson A: Vaginal anatomy and sexual function. *Obstet Gynecol* 1995;86:946-949.
7. Wagner G: Aspects of genital physiology and pathology. *Semin Neurol* 1992;12:87-97.
8. Zaviacic M, Ablin RJ: The female prostate and prostate-specific antigen. Immunohistochemical localization, implications of this prostate marker in women and reasons for using the term "prostate" in the human female. *Histol Histopathol* 2000;15:131-142.
9. Tepper SL, Jagirdar J, Heath D, Geller SA: Homology between the female paraurethral (Skene's) glands and the prostate. Immunohistochemical demonstration. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:423-425.
10. Kratochvil S: [Orgasmic expulsions in women]. *Cesk Psychiatr* 1994;90:71-77.
11. Lenck LC, Vanneuville G, Monnet JP, Harmand Y: [Urethral sphincter (G point). Anatomico-clinical correlations]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992;87:65-69.
12. Hines TM: The G-spot: a modern gynecologic myth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:359-362.
13. Suh DD, Yang CC, Cao Y, Garland PA, Maravilla KR: Magnetic resonance imaging anatomy of the female genitalia in premenopausal and postmenopausal women. *J Urol* 2003;170:138-144.

14. Wei JT, De Lancey JO: Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:3-17.
15. Krantz KE: The anatomy of the urethra and anterior vaginal wall. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:374-386.
16. Yucel S, De Souza A, Jr., Baskin LS: Neuroanatomy of the human female lower urogenital tract. *J Urol* 2004;172:191-195.
17. McKenna KE, Chung SK, McVary KT: A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *Am J Physiol* 1991;261:R1276-1285.
18. Truitt WA, Shipley MT, Veening JG, Coolen LM: Activation of a subset of lumbar spinothalamic neurons after copulatory behavior in male but not female rats. *J Neurosci* 2003;23:325-331.
19. Marson L, Cai R, Makhanova N: Identification of spinal neurons involved in the urethro-genital reflex in the female rat. *J Comp Neurol* 2003;462:355-370.
20. Truitt WA, Coolen LM: Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002;297:1566-1569.
21. Hubscher CH, Johnson RD: Effects of acute and chronic midthoracic spinal cord injury on neural circuits for male sexual function. II. Descending pathways. *J Neurophysiol* 2000;83:2508-2518.
22. Fedirchuk B, Song L, Downie JW, Shefchyk SJ: Spinal distribution of extracellular field potentials generated by electrical stimulation of pudendal and perineal afferents in the cat. *Exp Brain Res* 1992;89:517-520.
23. Honda CN: Visceral and somatic afferent convergence onto neurons near the central canal in the sacral spinal cord of the cat. *J Neurophysiol* 1985;53:1059-1078.
24. Kawatani M, Tanowitz M, de Groat WC: Morphological and electrophysiological analysis of the peripheral and central afferent pathways from the clitoris of the cat. *Brain Res* 1994;646:26-36.
25. Loewy AD, McKellar S: Serotonergic projections from the ventral medulla to the intermediolateral cell column in the rat. *Brain Res* 1981;211:146-152.
26. Messe MR, Geer JH: Voluntary vaginal musculature contractions as an enhancer of sexual arousal. *Arch Sex Behav* 1985;14:13-28.
27. Hermann GE, Bresnahan JC, Holmes GM, Rogers RC, Beattie MS: Descending projections from the nucleus raphe obscurus to pudendal motoneurons in the male rat. *J Comp Neurol* 1998;397:458-474.

28. Loewy AD: Raphe pallidus and raphe obscurus projections to the intermediolateral cell column in the rat. *Brain Res* 1981;222:129-133.
29. Skagerberg G, Bjorklund A: Topographic principles in the spinal projections of serotonergic and non-serotonergic brainstem neurons in the rat. *Neuroscience* 1985;15:445-480.
30. Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG, Coulter JD: Noradrenergic projections to the spinal cord of the rat. *Brain Res* 1983;263:15-31.
31. Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG, Coulter JD: Origins and terminations of descending noradrenergic projections to the spinal cord of monkey. *Brain Res* 1984;292:1-16.
32. Skagerberg G, Lindvall O: Organization of diencephalic dopamine neurones projecting to the spinal cord in the rat. *Brain Res* 1985;342:340-351.
33. Marson L: Central nervous system neurons identified after injection of pseudorabies virus into the rat clitoris. *Neurosci Lett* 1995;190:41-44.
34. Papka RE, Williams S, Miller KE, Copelin T, Puri P: CNS location of uterine-related neurons revealed by trans-synaptic tracing with pseudorabies virus and their relation to estrogen receptor-immunoreactive neurons. *Neuroscience* 1998;84:935-952.
35. Giuliano F, Allard J, Compagnie S, Alexandre L, Droupy S, Bernabe J: Vaginal physiological changes in a model of sexual arousal in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R140-149.
36. Pfaus JG, Pfaff DW: Mu-, delta-, and kappa-opioid receptor agonists selectively modulate sexual behaviors in the female rat: differential dependence on progesterone. *Horm Behav* 1992;26:457-473.
37. Whipple B, Komisaruk BR: Brain (PET) responses to vaginal-cervical self-stimulation in women with complete spinal cord injury: preliminary findings. *J Sex Marital Ther* 2002;28:79-86.
38. Bell C: Autonomic nervous control of reproduction: circulatory and other factors. *Pharmacol Rev* 1972;24:657-736.
39. Berkley KJ, Hotta H, Robbins A, Sato Y: Functional properties of afferent fibers supplying reproductive and other pelvic organs in pelvic nerve of female rat. *J Neurophysiol* 1990;63:256-272.
40. Baljet B, Drukker J: The extrinsic innervation of the pelvic organs in the female rat. *Acta Anat (Basel)* 1980;107:241-267.

41. Mah K, Binik YM: The nature of human orgasm: a critical review of major trends. *Clin Psychol Rev* 2001;21:823-856.
42. Darling CA, Davidson JK, Sr., Jennings DA: The female sexual response revisited: understanding the multiorgasmic experience in women. *Arch Sex Behav* 1991;20:527-540.
43. Darling CA, Davidson JK, Sr., Cox RP: Female sexual response and the timing of partner orgasm. *J Sex Marital Ther* 1991;17:3-21.
44. Bradley WE, Teague CT: Electrophysiology of pelvic and pudendal nerves in the cat. *Exp Neurol* 1972;35:378-393.
45. Vardi Y, Gruenwald I, Sprecher E, Gertman I, Yartnitsky D: Normative values for female genital sensation. *Urology* 2000;56:1035-1040.
46. Cueva-Rolon R, Munoz-Martinez EJ, Delgado-Lezama R, Raya G: Prolonged inhibition of the flexor reflex by probing the cervix uteri in the cat. *Brain Res* 1993;600:27-32.
47. Berkley KJ, Robbins A, Sato Y: Functional differences between afferent fibers in the hypogastric and pelvic nerves innervating female reproductive organs in the rat. *J Neurophysiol* 1993;69:533-544.
48. Hilliges M, Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Johansson O: Innervation of the human vaginal mucosa as revealed by PGP 9.5 immunohistochemistry. *Acta Anat (Basel)* 1995;153:119-126.
49. Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM: Biology of female sexual function. *Urol Clin North Am* 2002;29:685-693.
50. Komisaruk BR, Gerdes CA, Whipple B: 'Complete' spinal cord injury does not block perceptual responses to genital self-stimulation in women. *Arch Neurol* 1997;54:1513-1520.
51. Weisberg M: Physiology of female sexual function. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27:697-705.
52. Levin RJ: VIP, vagina, clitoral and periurethral glans--an update on human female genital arousal. *Exp Clin Endocrinol* 1991;98:61-69.
53. Vachon P, Simmerman N, Zahran AR, Carrier S: Increases in clitoral and vaginal blood flow following clitoral and pelvic plexus nerve stimulations in the female rat. *Int J Impot Res* 2000;12:53-57.
54. Fox CA, Fox B: Blood pressure and respiratory patterns during human coitus. *J Reprod Fertil* 1969;19:405-415.

55. Meston CM, Gorzalka BB: The effects of immediate, delayed, and residual sympathetic activation on sexual arousal in women. *Behav Res Ther* 1996;34:143-148.
56. Meston CM, Moe IV, Gorzalka BB: Effects of sympathetic inhibition on receptive, proceptive, and rejection behaviors in the female rat. *Physiol Behav* 1996;59:537-542.
57. McKenna KE, Nadelhaft I: The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol* 1986;248:532-549.
58. Langworthy OR: Innervation of the Pelvic Organs of the Rat. *Invest Urol* 1965;2:491-511.
59. Kohout E: The breast in female sexuality. *Int J Psychoanal* 2004;85:1235-1238.
60. Deliganis AV, Maravilla KR, Heiman JR, Carter WO, Garland PA, Peterson BT, Hackbert L, Cao Y, Weisskoff RM: Female genitalia: dynamic MR imaging with use of MS-325 initial experiences evaluating female sexual response. *Radiology* 2002;225:791-799.
61. Maravilla KR, Heiman JR, Garland PA, Cao Y, Carter WO, Peterson BT, Weisskoff RM: Dynamic MR imaging of the sexual arousal response in women. *J Sex Marital Ther* 2003;29 Suppl 1:71-76.
62. Maravilla KR, Cao Y, Heiman JR, Garland PA, Peterson BT, Carter WO, Weisskoff RM: Serial MR imaging with MS-325 for evaluating female sexual arousal response: determination of intrasubject reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:216-224.
63. Berman JR, Berman LA, Werbin TJ, Flaherty EE, Leahy NM, Goldstein I: Clinical evaluation of female sexual function: effects of age and estrogen status on subjective and physiologic sexual responses. *Int J Impot Res* 1999;11 Suppl 1:S31-38.
64. Wagner G, Levin RJ: Electrolytes in vaginal fluid during the menstrual cycle of coitally active and inactive women. *J Reprod Fertil* 1980;60:17-27.
65. Levin RJ: Actions of spermicidal and virucidal agents on electrogenic ion transfer across human vaginal epithelium in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1997;81:219-225.
66. Tarcan T, Park K, Goldstein I, Maio G, Fassina A, Krane RJ, Azadzo KM: Histomorphometric analysis of age-related structural changes in human clitoral cavernosal tissue. *J Urol* 1999;161:940-944.
67. Rosengren E, Sjoberg NO: The adrenergic nerve supply to the female reproductive tract of the cat. *Am J Anat* 1967;121:271-283.
68. Owman C, Sjoberg NO: Adrenergic innervation of the female genital tract of the dog. *J Reprod Med* 1972;8:63-66.

69. Papka RE, Cotton JP, Taurig HH: Comparative distribution of neuropeptide tyrosine-, vasoactive intestinal polypeptide-, substance P-immunoreactive, acetylcholinesterase-positive and noradrenergic nerves in the reproductive tract of the female rat. *Cell Tissue Res* 1985;242:475-490.
70. Giraldi A, Alm P, Werkstrom V, Myllymaki L, Wagner G, Andersson KE: Morphological and functional characterization of a rat vaginal smooth muscle sphincter. *Int J Impot Res* 2002;14:271-282.
71. Kim NN, Min K, Huang YH, Goldstein I, Traish AM: Biochemical and functional characterization of alpha-adrenergic receptors in the rabbit vagina. *Life Sci* 2002;71:2909-2920.
72. Adham N, Schenk EA: Autonomic innervation of the rat vagina, cervix, and uterus and its cyclic variation. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:508-516.
73. Lakomy M, Kaleczyc J, Majewski M, Sienkiewicz W: Peptidergic innervation of the bovine vagina and uterus. *Acta Histochem* 1995;97:53-66.
74. Celtek S, Moncada S: Nitric oxide neurotransmission mediates the non-adrenergic non-cholinergic responses in the clitoral corpus cavernosum of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1998;125:1627-1629.
75. Giraldi A, Persson K, Werkstrom V, Alm P, Wagner G, Andersson KE: Effects of diabetes on neurotransmission in rat vaginal smooth muscle. *Int J Impot Res* 2001;13:58-66.
76. Ziesen T, Moncada S, Celtek S: Characterization of the non-nitric oxide NANC relaxation responses in the rabbit vaginal wall. *Br J Pharmacol* 2002;135:546-554.
77. Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC, 3rd, Ferguson DM: Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1999;25:137-144.
78. Meston CM, Heiman JR: Ephedrine-activated physiological sexual arousal in women. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:652-656.
79. Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Buijs PJ: Nefazodone-induced clitoral priapism. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:257-258.
80. Pescatori ES, Engelman JC, Davis G, Goldstein I: Priapism of the clitoris: a case report following trazodone use. *J Urol* 1993;149:1557-1559.
81. Wagner G, Levin RJ: Effect of atropine and methylatropine on human vaginal blood flow, sexual arousal and climax. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1980;46:321-325.

82. Huang WM, Gu J, Blank MA, Allen JM, Bloom SR, Polak JM: Peptide-immunoreactive nerves in the mammalian female genital tract. *Histochem J* 1984;16:1297-1310.
83. Steenstrup BR, Ottesen B, Jorgensen M, Jorgensen JC: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide induces vascular relaxation and inhibits non-vascular smooth muscle activity in the rabbit female genital tract. *Acta Physiol Scand* 1994;152:129-136.
84. Lakomy M, Happola O, Majewski M, Kaleczyc J: Immunohistochemical localization of neuropeptides in nerve fibers of the porcine vagina and uterine cervix. *Folia Histochem Cytobiol* 1994;32:167-175.
85. Grozdanovic Z, Mayer B, Baumgarten HG, Bruning G: Nitric oxide synthase-containing nerve fibers and neurons in the genital tract of the female mouse. *Cell Tissue Res* 1994;275:355-360.
86. Blank MA, Gu J, Allen JM, Huang WM, Yiangou Y, Ch'ng J, Lewis G, Elder MG, Polak JM, Bloom SR: The regional distribution of NPY-, PHM-, and VIP-containing nerves in the human female genital tract. *Int J Fertil* 1986;31:218-222.
87. Majewski M, Sienkiewicz W, Kaleczyc J, Mayer B, Czaja K, Lakomy M: The distribution and co-localization of immunoreactivity to nitric oxide synthase, vasoactive intestinal polypeptide and substance P within nerve fibres supplying bovine and porcine female genital organs. *Cell Tissue Res* 1995;281:445-464.
88. Fahrenkrug J, Hannibal J: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide innervation of the rat female reproductive tract and the associated paracervical ganglia: effect of capsaicin. *Neuroscience* 1996;73:1049-1060.
89. Al-Hijji J, Larsson B, Batra S: Nitric oxide synthase in the rabbit uterus and vagina: hormonal regulation and functional significance. *Biol Reprod* 2000;62:1387-1392.
90. Jorgensen JC: Neuropeptide Y in mammalian genital tract: localization and biological action. *Dan Med Bull* 1994;41:294-305.
91. Polak JM, Bloom SR: Localisation and measurement of VIP in the genitourinary system of man and animals. *Peptides* 1984;5:225-230.
92. Steenstrup BR, Alm P, Hannibal J, Jorgensen JC, Palle C, Junge J, Christensen HB, Ottesen B, Fahrenkrug J: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: occurrence and relaxant effect in female genital tract. *Am J Physiol* 1995;269:E108-117.

93. Hoyle CH, Stones RW, Robson T, Whitley K, Burnstock G: Innervation of vasculature and microvasculature of the human vagina by NOS and neuropeptide-containing nerves. *J Anat* 1996;188 (Pt 3):633-644.
94. Helm G, Ottesen B, Fahrenkrug J, Larsen JJ, Owman C, Sjoberg NO, Stolberg B, Sundler F, Walles B: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the human female reproductive tract: distribution and motor effects. *Biol Reprod* 1981;25:227-234.
95. Hauser-Kronberger C, Cheung A, Hacker GW, Graf AH, Dietze O, Frick J: Peptidergic innervation of the human clitoris. *Peptides* 1999;20:539-543.
96. Creighton SM, Crouch NS, Foxwell NA, Celtek S: Functional evidence for nitroergic neurotransmission in a human clitoral corpus cavernosum: a case study. *Int J Impot Res* 2004;16:319-324.
97. Traish A, Moreland RB, Huang YH, Kim NN, Berman J, Goldstein I: Development of human and rabbit vaginal smooth muscle cell cultures: effects of vasoactive agents on intracellular levels of cyclic nucleotides. *Mol Cell Biol Res Commun* 1999;2:131-137.
98. D'Amati G, di Gioia CR, Bologna M, Giordano D, Giorgi M, Dolci S, Jannini EA: Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology* 2002;60:191-195.
99. Beharry RK, Hale TM, Wilson EA, Heaton JP, Adams MA: Evidence for centrally initiated genital vasocongestive engorgement in the female rat: findings from a new model of female sexual arousal response. *Int J Impot Res* 2003;15:122-128.
100. Min K, Munarriz R, Berman J, Kim NN, Goldstein I, Traish AM, Stankovic MR: Hemodynamic evaluation of the female sexual arousal response in an animal model. *J Sex Marital Ther* 2001;27:557-565.
101. Min K, O'Connell L, Munarriz R, Huang YH, Choi S, Kim N, Goldstein I, Traish A: Experimental models for the investigation of female sexual function and dysfunction. *Int J Impot Res* 2001;13:151-156.
102. Park K, Goldstein I, Andry C, Siroky MB, Krane RJ, Azadzo KM: Vasculogenic female sexual dysfunction: the hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int J Impot Res* 1997;9:27-37.
103. Min K, Kim NN, McAuley I, Stankowicz M, Goldstein I, Traish AM: Sildenafil augments pelvic nerve-mediated female genital sexual arousal in the anesthetized rabbit. *Int J Impot Res* 2000;12 Suppl 3:S32-39.
104. Angulo J, Cuevas P, Cuevas B, Bischoff E, Saenz de Tejada I: Vardenafil enhances clitoral and vaginal blood flow responses to pelvic nerve stimulation in female dogs. *Int J Impot Res* 2003;15:137-141.

105. Vemulapalli S, Kurowski S: Sildenafil relaxes rabbit clitoral corpus cavernosum. *Life Sci* 2000;67:23-29.
106. Park JK, Kim JU, Lee SO, Hwang PH, Yi HK, Kim YG, Cho KW: Nitric oxide-cyclic GMP signaling pathway in the regulation of rabbit clitoral cavernosum tone. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:1022-1030.
107. Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A: Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:612-617.
108. Burnett AL, Calvin DC, Silver RI, Peppas DS, Docimo SG: Immunohistochemical description of nitric oxide synthase isoforms in human clitoris. *J Urol* 1997;158:75-78.
109. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W, Riley A, Scott E, Boolell M: The enhancement of vaginal vasocongestion by sildenafil in healthy premenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:357-365.
110. Basson R, McInnes R, Smith MD, Hodgson G, Koppiker N: Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:367-377.
111. Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C: Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Bjog* 2001;108:623-628.
112. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S: Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2003;170:2333-2338.
113. Oh SJ, Hong SK, Kim SW, Paick JS: Histological and functional aspects of different regions of the rabbit vagina. *Int J Impot Res* 2003;15:142-150.
114. Larsson LI, Fahrenkrug J, Schaffalitzky de Muckadell OB: Vasoactive intestinal polypeptide occurs in nerves of the female genitourinary tract. *Science* 1977;197:1374-1375.
115. Ottesen B, Fahrenkrug J: Vasoactive intestinal polypeptide and other preprovasoactive intestinal polypeptide-derived peptides in the female and male genital tract: localization, biosynthesis, and functional and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1615-1631.
116. Cocchia D, Rende M, Toesca A, Viola R, Stolfi VM: Immunohistochemical study of neuropeptide Y-containing nerve fibers in the human clitoris and penis. *Cell Biol Int Rep* 1990;14:865-875.

117. Jannini EA, Lenzi A, Wagner G: New perspectives in the pharmacotherapy of erectile dysfunction. *IDrugs* 2003;6:1165-1172.
118. Cellek S: The Rho-kinase inhibitor Y-27632 and the soluble guanylyl cyclase activator BAY41-2272 relax rabbit vaginal wall and clitoral corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 2003;138:287-290.
119. D'Amati G, di Gioia CR, Proietti Pannunzi L, Pistilli D, Carosa E, Lenzi A, Jannini EA: Functional anatomy of the human vagina. *J Endocrinol Invest* 2003;26:92-96.
120. Bogdan C: Of microbes, macrophages and nitric oxide. *Behring Inst Mitt* 1997:58-72.
121. Traish AM, Kim NN, Huang YH, Min K, Munarriz R, Goldstein I: Sex steroid hormones differentially regulate nitric oxide synthase and arginase activities in the proximal and distal rabbit vagina. *Int J Impot Res* 2003;15:397-404.
122. Traish AM, Kim N, Min K, Munarriz R, Goldstein I: Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril* 2002;77 Suppl 4:S11-18.
123. Berman JR, McCarthy MM, Kyprianou N: Effect of estrogen withdrawal on nitric oxide synthase expression and apoptosis in the rat vagina. *Urology* 1998;51:650-656.
124. Batra S, Al-Hijji J: Characterization of nitric oxide synthase activity in rabbit uterus and vagina: downregulation by estrogen. *Life Sci* 1998;62:2093-2100.
125. Yoon HN, Chung WS, Park YY, Shim BS, Han WS, Kwon SW: Effects of estrogen on nitric oxide synthase and histological composition in the rabbit clitoris and vagina. *Int J Impot Res* 2001;13:205-211.
126. Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, Orlando C, Vannelli GB, Aversa A, Natali A, Forti G, Giorgi M, Jannini EA, Ledda F, Maggi M: Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology* 2004;145:2253-2263.
127. Berman JR, Berman L, Goldstein I: Female sexual dysfunction: incidence, pathophysiology, evaluation, and treatment options. *Urology* 1999;54:385-391.
128. Zaviacic M, Ablin RJ: The female prostate. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:713-714.
129. Wernert N, Albrech M, Sesterhenn I, Goebbels R, Bonkhoff H, Seitz G, Inniger R, Remberger K: The 'female prostate': location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol* 1992;22:64-69.
130. Zaviacic M: Enzyme histochemistry of the adult human female prostate: acid phosphatase distribution. *Cell Mol Biol* 1984;30:545-551.

131. Pollen JJ, Dreilinger A: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology* 1984;23:303-304.
132. Zaviacic M, Danihel L, Ruzickova M, Blazekova J, Itoh Y, Okutani R, Kawai T: Immunohistochemical localization of human protein 1 in the female prostate (Skene's gland) and the male prostate. *Histochem J* 1997;29:219-227.
133. Alzate H, Londono ML: Vaginal erotic sensitivity. *J Sex Marital Ther* 1984;10:49-56.
134. Abraham GE: Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:340-346.
135. Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C: Role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:421-427.
136. Luu-The V, Dufort I, Pelletier G, Labrie F: Type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase: its role in the formation of androgens in women. *Mol Cell Endocrinol* 2001;171:77-82.
137. Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B: Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3498-3505.
138. Min K, Munarriz R, Kim NN, Choi S, O'Connell L, Goldstein I, Traish AM: Effects of ovariectomy and estrogen replacement on basal and pelvic nerve stimulated vaginal lubrication in an animal model. *J Sex Marital Ther* 2003;29 Suppl 1:77-84.
139. Sarrel PM, Wiita B: Vasodilator effects of estrogen are not diminished by androgen in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1997;68:1125-1127.
140. Park K, Ahn K, Lee S, Ryu S, Park Y, Azadzo KM: Decreased circulating levels of estrogen alter vaginal and clitoral blood flow and structure in the rabbit. *Int J Impot Res* 2001;13:116-124.
141. Al-Hijji J, Batra S: Downregulation by estrogen of nitric oxide synthase activity in the female rabbit lower urinary tract. *Urology* 1999;53:637-641.
142. Al-Hijji J, Larsson I, Batra S: Effect of ovarian steroids on nitric oxide synthase in the rat uterus, cervix and vagina. *Life Sci* 2001;69:1133-1142.
143. Nishino Y, Neumann F: The sialic acid content in mouse female reproductive organs as a quantitative parameter for testing the estrogenic and antiestrogenic effect, antiestrogenic depot effect, and dissociated effect of estrogens on the uterus and vagina. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1974;187:3-62.

144. Kim NN, Min K, Pessina MA, Munarriz R, Goldstein I, Traish AM: Effects of ovariectomy and steroid hormones on vaginal smooth muscle contractility. *Int J Impot Res* 2004;16:43-50.
145. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H: Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227-236.
146. Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W: Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med* 1985;47:339-351.
147. Sherwin BB: The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:336-343.
148. Davis SR, Burger HG: The rationale for physiological testosterone replacement in women. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:391-405.
149. Kennedy TG, Armstrong DT: Induction of vaginal mucification in rats with testosterone and 17beta-hydroxy-5alpha-androstan-3-one. *Steroids* 1976;27:423-430.
150. Schumacher M, Guennoun R, Mercier G, Desarnaud F, Lacor P, Benavides J, Ferzaz B, Robert F, Baulieu EE: Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37:343-359.
151. Min K, Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish A: Effects of ovariectomy and estrogen and androgen treatment on sildenafil-mediated changes in female genital blood flow and vaginal lubrication in the animal model. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1370-1376.
152. Sourla A, Flamand M, Belanger A, Labrie F: Effect of dehydroepiandrosterone on vaginal and uterine histomorphology in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;66:137-149.
153. Pessina MA, Hoyt RF, Jr., Goldstein I, Traish AM: Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinology* 2006;147:61-69.
154. Galletti F, Gardi R: Effect of ovarian hormones and synthetic progestins on vaginal sialic acid in the rat. *J Endocrinol* 1973;57:193-198.
155. Carlborg L: Comparative action of various oestrogenic compounds on mouse vaginal sialic acids. II. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1969;62:663-670.
156. MacLean AB, Nicol LA, Hodgins MB: Immunohistochemical localization of estrogen receptors in the vulva and vagina. *J Reprod Med* 1990;35:1015-1016.

157. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB: An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:216-222.
158. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J: Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71:1099-1102.
159. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN: Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU Int* 2000;86:32-38.
160. Mowa CN, Iwanaga T: Differential distribution of oestrogen receptor-alpha and -beta mRNAs in the female reproductive organ of rats as revealed by in situ hybridization. *J Endocrinol* 2000;165:59-66.
161. Schwartz PE: The oestrogen receptor (ER) in vulva, vagina and ovary. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 4:S31-32.
162. Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, Lesnick TG, Webb MJ, Podratz KC, Spelsberg TC: Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1325-1330; discussion 1330-1321.
163. Clark JH, Peck EJ, Jr.: Female sex steroids: receptors and function. *Monogr Endocrinol* 1979;14:I-XII, 1-245.
164. Muller RE, Traish AM, Wotiz HH: Interaction of estradiol and estriol with uterine estrogen receptor in vivo and in excised uteri or cell suspensions at 37 C: noncooperative estradiol binding and absence of estriol inhibition of estradiol-induced receptor activation and transformation. *Endocrinology* 1985;117:1839-1847.
165. Rosengren E, Sjoberg NO: Changes in the amount of adrenergic transmitter in the female genital tract of rabbit during pregnancy. *Acta Physiol Scand* 1968;72:412-424.
166. Sjoberg NO: Increase in transmitter content of adrenergic nerves in the reproductive tract of female rabbits after oestrogen treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1968;57:405-413.
167. Kaleczyc J: Effect of estradiol and progesterone on noradrenaline content in nerves of the oviduct, uterus and vagina in ovariectomized pigs. *Folia Histochem Cytobiol* 1994;32:119-126.
168. Ting AY, Blacklock AD, Smith PG: Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat. *Biol Reprod* 2004;71:1397-1404.

169. Kennedy TG: Vaginal mucification in the ovariectomized rat in response to 5 α -pregnane-3,20-dione, testosterone and 5 α -androstane-17 β -ol-3-one: test for progestogenic activity. *J Endocrinol* 1974;61:293-300.
170. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH: Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-237.
171. Xu WM, Liu LZ: Nitric oxide: from a mysterious labile factor to the molecule of the Nobel Prize. Recent progress in nitric oxide research. *Cell Res* 1998;8:251-258.
172. Marletta MA: Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem* 1993;268:12231-12234.
173. McCall TB, Boughton-Smith NK, Palmer RM, Whittle BJ, Moncada S: Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neutrophils. Release and interaction with superoxide anion. *Biochem J* 1989;261:293-296.
174. Knowles RG, Moncada S: Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994;298 (Pt 2):249-258.
175. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
176. Hegesh E, Shiloah J: Blood nitrates and infantile methemoglobinemia. *Clin Chim Acta* 1982;125:107-115.
177. Ignarro LJ: Nitric oxide-mediated vasorelaxation. *Thromb Haemost* 1993;70:148-151.
178. Lincoln TM, Cornwell TL, Komalavilas P, Boerth N: Cyclic GMP-dependent protein kinase in nitric oxide signaling. *Methods Enzymol* 1996;269:149-166.
179. Burnett AL, Ricker DD, Chamness SL, Maguire MP, Crone JK, Bredt DS, Snyder SH, Chang TS: Localization of nitric oxide synthase in the reproductive organs of the male rat. *Biol Reprod* 1995;52:1-7.
180. Joyner MJ, Tschakovsky ME: Nitric oxide and physiologic vasodilation in human limbs: where do we go from here? *Can J Appl Physiol* 2003;28:475-490.
181. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS: Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature* 1994;372:546-548.
182. Schwarz PM, Kleinert H, Forstermann U: Potential functional significance of brain-type and muscle-type nitric oxide synthase I expressed in adventitia and media of rat aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2584-2590.
183. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992;326:90-94.

184. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH: Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257:401-403.
185. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49.
186. Kim SW, Jeong SJ, Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM: Role of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in regulation of vaginal blood flow. *Int J Impot Res* 2003;15:355-361.
187. Henson DE, Rubin HB, Henson C: Analysis of the consistency of objective measures of sexual arousal in women. *J Appl Behav Anal* 1979;12:701-711.
188. Levin RJ: The physiology of sexual function in women. *Clin Obstet Gynaecol* 1980;7:213-252.
189. Myers LS, Morokoff PJ: Physiological and subjective sexual arousal in pre- and postmenopausal women and postmenopausal women taking replacement therapy. *Psychophysiology* 1986;23:283-292.
190. Laan E, van Lunsen RH: Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997;18:126-133.
191. Sarrel PM: Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *Int J Impot Res* 1998;10 Suppl 2:S91-93; discussion S98-101.
192. Coope J: Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas* 1996;23:159-168.
193. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U: The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1995;22 Suppl:S17-S20.
194. Sarrel PM: Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990;75:26S-30S; discussion 31S-35S.

ÖZGEÇMİŞ:

Dr. Kadir Önem
Üroloji Anabilim Dalı
İstanbul Tıp Fakültesi
İstanbul Üniversitesi

Doğum yeri ve tarihi: Samsun, 1 Nisan 1980

Eğitim: 1990–1993 Cumhuriyet Ortaokulu, Bafra-Samsun
1993–1996 Bafra Lisesi, Bafra-Samsun
1996–2002 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

Mezuniyet çalıştığı kurum:

10/02 – 11/07 Tıpta uzmanlık öğrencisi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi
İstanbul Üniversitesi

Yabancı dil: İngilizce

Üye olduğu dernekler: Türk Tabipler Birliği
Türk Androloji Derneği
Avrupa Üroloji Derneği