



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PELVİK ORGAN PROLAPSUSU ETYOPATOGENEZİNDE
UTEROSAKRAL LİGAMENT, KARDİNAL LİGAMENT VE
LİGAMENTUM ROTUNDUM EMMPRIN
(EXTRACELLULER MATRIX METALLOPROTEINASE
INDUCER) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe Ceren YILDIZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2023



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PELVİK ORGAN PROLAPSUSU ETYOPATOGENEZİNDE
UTEROSAKRAL LİGAMENT, KARDİNAL LİGAMENT VE
LİGAMENTUM ROTUNDUM EMMPRİN
(EXTRACELLULER MATRIX METALLOPROTEINASE
INDUCER) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe Ceren YILDIZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

**İSTANBUL
2023**

1. TEŞEKKÜR

Hem Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi hem de Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'ndeki asistanlık sürecimizde yol gösterici olan ve eğitimimiz adına desteklerini her zaman hissettiğimiz eğitim sorumlumuz ve program yöneticimiz olan Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, bilgi ve katkılarıyla yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum her anda bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren, hekimliği ve kişiliği ile büyük saygı duyduğum, her zaman hayatımda önemli bir yeri olacak tez danışmanım canım hocam Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN'e,

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim sürecinde sonsuz desteklerini, bilgi ve birikimlerini her zaman bizlerle paylaşan değerli hocalarımız Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE, Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL, Doç. Dr. Semra YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan Güneş ELÇİ ve tüm değerli hocalarıma, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan tüm uzman abi ve ablalarıma,

Üniversite yıllarımdan beri desteğini esirgemeyen, tez çalışması dönemimde de hep yanımda olan Op. Dr. Şadiye Hande SOYER SOMUNSU'ya,

Asistanlık süreci zorluğunu hep beraber sırtladığımız sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca aldığım her kararda yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, beni ben yapan, varlıklarını, fedakarlıklarını ve sonsuz sevgilerini her zaman hissettiğim, canım annem Serpil NALBANT, canım babam Ömer NALBANT ve kardeşim Mehmet Can NALBANT'a,

Hayattaki en büyük şansım ve her zaman en büyük destekçim olan, asistanlık sürecimin başından beri bütün zor zamanlarımda yanımda olan ve hep yanımda olacağını bildiğim yol arkadaşım, kıymetli eşim Tolga Cem YILDIZ'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ayşe Ceren YILDIZ

Aralık 2023

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	i
2. İÇİNDEKİLER.....	ii
3. KISALTMALAR.....	iii
4. TABLO LİSTESİ.....	iv
5. ŞEKİL LİSTESİ.....	v
6. ÖZET.....	vi
7. ABSTRACT.....	viii
8. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
9. GENEL BİLGİLER.....	2
10. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
11. BULGULAR.....	15
12. TARTIŞMA.....	22
13. SONUÇ.....	25
14. KAYNAKLAR.....	26

3. KISALTMALAR

ATLA	: Arkus Tendineus Levator Ani
ATFP	: Arkus Tendineus Fasya Pelvis
EMMPRIN	: Extracellüler Matrix Metalloproteinase İnducer
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
POP	: Pelvik Organ Prolapsusu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



4. TABLO LİSTESİ

- Tablo 1** : POP olan grup ve POP olmayan grup arasındaki demografik, klinik özellikler
- Tablo 2** : POP olan ve POP olmayan grup arasında uterusakral ligament, kardinal ligament, ligamentum rotundum EMMPRIN düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 3** : POP oluşumuna etki eden faktörlerin multiple regresyon modeli
- Tablo 4** : Uterusakral EMMPRIN düzeyinin korelasyon analizi
- Tablo 5** : Kardinal EMMPRIN düzeyinin korelasyon analizi
- Tablo 6** : Rotundum EMMPRIN düzeyinin korelasyon analizi

5. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : De Lancey seviyeleri

Şekil 2 : POP-Q derecelendirmesinde kullanılan anatomik noktalar

Şekil 3 : POP olan grup ve kontrol grubunda uterosakral EMMPRIN düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

Şekil 4 : POP olan grup ve kontrol grubunda kardinal EMMPRIN düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

Şekil 5 : POP olan grup ve kontrol grubunda rotundum EMMPRIN düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

6. ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda pelvik organ prolapsusu tanısı olan kadınlar ile pelvik organ prolapsusu olmayan kadınların uterosakral ligament, kardinal ligament ve rotundum ligamentlerinde EMMPRIN (Ekstracellüler Matrix Metalloproteinase Inducer) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Pelvik organ prolapsusu etyopatogenezinde EMMPRIN'in rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmanın araştırma grubuna T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Ürojinekoloji Polikliniği'ne başvurup Ağustos 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında pelvik organ prolapsusu endikasyonu ile vajinal histerektomi olan 40-80 yaş aralığındaki kadınlar dahil edilmiştir. Örneklem hesabına uygun vaka grubu için benzer demografik verilere ve sağlık geçmişine sahip pelvik organ prolapsusu endikasyonu dışında benign nedenlerle histerektomi olmuş kadınlar kontrol grubu olarak araştırmaya alınmıştır. Veriler prospektif olarak toplanmıştır. Histerektomi ameliyatı sırasında keskin diseksiyonla çıkarılan piyesten kardinal, uterosakral, rotundum ligamentlerinden 5-10 mm doku biyopsileri alınarak -80 derecede muhafaza edilmiş olup EMMPRIN düzeylerine ELISA yöntemiyle bakılmıştır.

BULGULAR: Pelvik organ prolapsusu olan hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında yaş, boy, kilo, gravida, parite, abortus sayısı, menopoiz durumu, menopoiz süresi, inkontinans varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Uterosakral ligament EMMPRIN değeri pelvik organ prolapsusu (POP) olan grupta 0.183 ± 0.123 pg/ml iken kontrol grubunda uterosakral ligament EMMPRIN değeri 0.305 ± 0.343 olup POP olan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p değeri: 0.035). Kardinal ligament EMMPRIN değeri POP olan grupta 0.208 ± 0.109 pg/ml iken kontrol grubunda kardinal ligament EMMPRIN değeri 0.431 ± 0.623 pg/ml olup POP olan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p değeri: 0.027). Ligamentum rotundum EMMPRIN değeri POP olan grupta 0.414 ± 0.197 pg/ml iken kontrol grubunda ligamentum rotundum EMMPRIN değeri 0.842 ± 0.952 pg/ml bulunmuştur (p değeri: 0.006). POP olan grupta anlamlı olarak düşüktür.

SONUÇ: Pelvik organ prolapsusu olan hastaların uterosakral ligament, kardinal ligament ve ligamentum rotundumda EMMPRIN düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmayla hala tam olarak aydınlatılamamış olan pelvik organ prolapsusu etyopatogenezinde katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz. Ancak daha fazla hasta sayısı ile yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: EMMPRIN, kardinal ligament, ligamentum rotundum, pelvik organ prolapsusu, uterosakral ligament



7. ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, EMMPRIN (Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer) levels were compared in the uterosacral ligament, cardinal ligament and round ligaments of women with pelvic organ prolapse (POP) and women without pelvic organ prolapse. It was aimed to investigate the role of EMMPRIN in the etiopathogenesis of pelvic organ prolapse.

MATERIALS AND METHODS: Women between the ages of 40-80 years who applied to the Urogynecology Outpatient Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital and underwent vaginal hysterectomy with the indication of POP between August 2023 and November 2023 were included in the study group. Women with similar demographic data and medical history who underwent hysterectomy for benign indications other than POP were included in the control group. Data were collected prospectively. Tissue biopsies ranged from 5 to 10 millimeters were taken from the cardinal, uterosacral and round ligaments from the pathology specimens removed by sharp dissection during hysterectomy. Materials stored at -80 degrees Celsius and EMMPRIN levels were analyzed by ELISA method.

RESULTS: There was no statistically significant difference between the patients with pelvic organ prolapse and the control group in terms of age, height, weight, gravida, parity, number of abortions, menopausal status, duration of menopause and presence of incontinence. The uterosacral ligament EMMPRIN level was 0.183 ± 0.123 pg/ml in the POP group, while it was 0.305 ± 0.343 in the control group, which was statistically significantly lower in the group with POP (p value: 0.035). The cardinal ligament EMMPRIN value was 0.208 ± 0.109 pg/ml in the group with POP, it was 0.431 ± 0.623 pg/ml in the control group and was statistically significantly lower in the group with POP (p value: 0.027). Round ligament EMMPRIN value was 0.414 ± 0.197 pg/ml in the POP group, while it was 0.842 ± 0.952 pg/ml in the control group (p value: 0.006). It was statistically significantly lower in the group with POP.

CONCLUSION: EMMPRIN levels were found to be statistically significantly lower in the uterosacral ligament, cardinal ligament and round ligament of patients with pelvic organ prolapse. At this study, we have contributed to the etiopathogenesis of pelvic organ prolapse which is still not fully enlightened. However, multicenter randomized controlled trials with larger participants are needed.

Keywords: EMMPRIN, cardinal ligament, round ligament, pelvic organ prolapse, uterosacral ligament



8. GİRİŞ VE AMAÇ

Pelvik organ prolapsusu dünya üzerindeki kadınların yaklaşık yarısını etkileyen önemli bir sağlık problemidir. İleri yaş kadınlarda jinekolojik cerrahinin en yaygın endikasyonlarından biri olup yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir (1). Yaşamı boyunca POP nedeniyle bir kadının cerrahi geçirme olasılığının %11-13 olduğu bu kadınların ise yaklaşık üçte birinin tekrar operasyon ihtiyacı duyduğu çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür (2,3). Doğum, yaş, menopoz durumu, vücut kitle indeksi (VKİ), karın içi basıncı artıran hastalıkların POP riski ile ilişkilendirildiği öne sürülmüştür (4,5).

POP patofizyolojisi ve doğal seyri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Pelvik organlar; kemik pelvis, pelvik taban kasları, endopelvik fasya, pelvik ligamentler, vajinal fibromusküler tabaka tarafından desteklenir ve korunur. Tüm bu pelvik organ desteklerinin biyomekanik ve biyokimyasal özelliklerinin yanı sıra normal anatominin korunması hakkındaki bilgilerimiz yetersizdir (6,7). Pelvik destek sistemlerinin tamamının etrafında ekstrasellüler matriks bulunur ve ekstrasellüler matriksteki değişikliklerin POP ile ilişkili olabileceği çalışmalarda bildirilmiştir. Ligamentlerin bağ dokunun ana proteini olan kolajen içeriği destek açısından şüphesiz oldukça önemlidir. Kolajen, ekstrasellüler matrikste bulunan matriks metalloproteinazlar olarak adlandırılan enzim ailesi tarafından yıkılır (8). CD 147 olarak da bilinen EMMPRIN ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi, yara onarımı, embriyo implantasyonu, anjiogenez gibi birçok fizyolojik ve patolojik mekanizmada yer alan, ekstrasellüler matriks lizisi ve fibrozisinde yer alan birçok insan dokusunda eksprese edilen matriks metalloproteinaz indükleyicisi bir glikoproteindir (9).

Bildiğimiz kadarıyla POP olan hastalarda EMMPRIN düzeyini konu alan çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızın amacı POP olan hastalarla POP olmayan kadınların uterosakral ligament, kardinal ligament ve ligamentum rotundumundaki EMMPRIN düzeyini karşılaştırmaktır. Pelvik organ prolapsusu etyopatogenezinde EMMPRIN'in rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

9. GENEL BİLGİLER

9.1. PELVİK ANATOMİ

Pelvik anatomi, pelvik organlar ile bu bölgedeki destek yapıları olan kemik, kas, bağ ve ligamentleri içeren bir bütün olarak tanımlanır.

9.1.1. Kemik Pelvis

Kemik pelvisi iki kalça kemiği (os coxae), sakrum ve koksiks oluşturur. Pelvik taban ise anteriorda simfisis pubis, posteriorda sakrum, laterallerde ise spina iskiadikalarla sınırlı eşkenar dörtgen yapıya denir.

9.1.2. Pelvis Tabanı

9.1.2.1. Endopelvik fasya

Pelvik tabanın destek bağ dokusuna endopelvik fasya denir. Vajinayı kuşatarak arcus tendinosus fasya pelvis aracılığıyla onu levator ani kaslarına bağlayan bir dokudur. Vezikovajinal fasya, rektovajinal fasya, uterosakral ligament, kardinal ligament visseral bağ doku yoğunlaşmalarıyla oluşan özel destekleyici rolleri olan yapılardır (10).

9.1.2.2. Pelvik diyafram

Pelvik tabana yayılan levator ani ve koksigeus kası birlikte pelvik diyaframı oluşturur.

M. levator ani: Pelvik taban desteğinin önemli bir bileşenini oluşturan pelvik tabanın en önemli kasıdır. Levator ani kası fizyolojik olarak sürekli bir kasılma halinde bulunarak batın içindeki baskılara karşı dirençli bir abdominopelvik taban oluşturarak pelvik organlara güvenli bir destek oluşturur. Pubokoksigeus, puborektalis, ileokoksigeus adı verilen üç bileşenden oluşur. Pubokoksigeus kası kendi lif bağlanma bölgelerine göre pubovajinalis, puboperinealis, puboanalıs diye adlandırılan farklı segmentlere ayrılmıştır. Levator ani kasının pubokoksigeus kısmı pelvik organ duvarlarına bağlandığı için pubovisseral kas olarak anılır.

M. koksigeus kası: Spina iskiadika ile sakrokoksigeal bölge arasında sakrospinöz ligament üzerinde yer alır.

9.1.2.3. Ürogenital diyafram

Pelvik diyaframın alt tarafında yer alan vajen lateral duvarlarına ve pubik kemiğe tutunan fibromusküler zar tabakadır. Vajina ve üretra bu membrandan geçer.

9.1.2.4. Yüzeyel tabaka

Bulbospongios, iskiokavernos ve transversus süperfisiyalis perine kaslarından oluşur.

9.1.3. Pelvis Duvarı

M. obturatorius internus pelvis yan duvarının önemli bir komponentidir. Levator ani ve obturatuar fasya ile birlikte pelvis yan duvarındaki bu yapılar kalınlaşarak Arkus Tendineus Levator Ani (ATLA) ve Arkus Tendineus Fasya Pelvis (ATFP)'i oluşturur. ATLA bilateral olarak ramus pubise önden bağlanırken, arkada spina iskiadikanın üzerine ve yakınına bağlanır. ATFP'nin ön kısmı ramus pubise medial olarak bağlanırken arka kısmı ATLA ile birleşip spina iskiadikaya ve hemen üstüne bağlanırlar.

9.1.4. Pelvik Ligamentler

9.1.4.1. Uterus ve vajinal kaf desteği

Kardinal ve uterosakral ligamentler: Kardinal ligamentler uterusun her iki yanında konumlanır. Pelvik fasyanın kalınlaşmasıyla oluşan bu bağlar uterusun serviks ve istmus seviyesinden başlayarak pelvik yan duvarlara kadar uzanırlar. Kardinal ligamentler apikal destek fonksiyonunu yerine getiren en önemli bağlardır. Arka tarafta uterosakral ligamentlerle birleşerek bu desteği daha da güçlendirirler. Uterosakral ligamentler ise sakral 2-4. bölgeden periservikal fasyal halkaya ve lateral vajinal fornikslere kadar uzanarak posterolateral yüzde bağlantı kurar.

9.1.4.2. Vajina ön duvar desteği

Puboservikal fasya: Mesane tabanında anterior vajinal duvarın derin kısmında yer alan ve mesane tabanını pelvik yan duvarlara bağlayan bir yapıdır. Pelvik yan duvarlarda puboservikal fasyanın desteğinin zayıflaması lateral sistosele neden olur. Kardinal uterosakral bağ kompleksi, puboservikal fasyanın orta kısmı ile birleştiği yerde oluşan defekt ise mesanenin vajinaya doğru herniasyonuna yani santral sistosele neden olur.

9.1.4.3. Arka vajina ve perineal destek

Rektovajinal septum: Vajina ile rektum anterioru arasındaki Douglas poşu, rektovajinal septum adı verilen bir fasyal uzantı ile aşağı doğru devam eder.

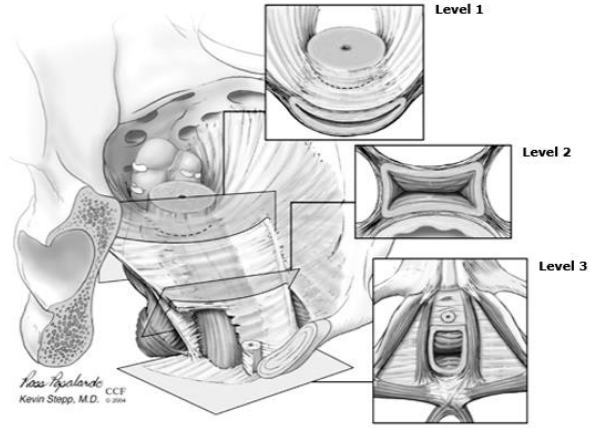
9.1.5. Pelvik Organ Destekleri

De Lancey 1992 yılında vajinal bağ doku desteğini üç aşamada tanımlayarak pelvik destek disfonksiyonunun çeşitli klinik belirtilerini ağıklamaya katkıda bulunmuştur.

Seviye 1: Serviks ve vajinanın üst 1/3'lük kısmını uterosakral ve kardinal ligamentlerin sakrum ve pelvik yan duvarlara astığı seviyedir. Bu seviyenin disfonksiyonunda uterus ve vajinal apeksin prolapsusu gürölür.

Seviye 2: Vajinanın orta 1/3'lük kısmı arcus tendineus fasya pelvis ve superior diyafragmatik fasya ile pelvik lateral duvarlara tutunur. Arkada rektovajinal, önde puboservikal fasya ile sınırlanmıştır. Bu seviyenin disfonksiyonunda anterior, posterior vajinal duvar prolapsusu ve stres üriner inkontinansı gürölür.

Seviye 3: Vajinanın distal 1/3'ünü ifade eden seviyedir. Ön tarafta üretra arkada perineal cisim ile sınırlandırılır. Bu seviyedeki destek kusurunda rektosel gürölür (şekil 1).



Şekil 1: De Lancey seviyeleri (11)

9.2. PELVİK ORGAN PROLAPSUSU

9.2.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Pelvik organ prolapsusu, pelvik organlara destek olan bağ ve kas dokunun desteğinin kaybı sonucunda vajina ön duvarı, vajina arka duvarı, uterus, serviks, vajina apeksinden bir veya birden fazlasının aşağı yönde yer değiştirmesi olarak tanımlanmaktadır (12). Vajen ön duvarının herniasyonuna sistosel, vajen arka duvarının herniasyonuna rektosel, uterusun serviksinin veya vajina apeksinin inişine vajinal kaf prolapsusu denilmektedir (13). Pelvik organ prolapsusunun pelvik tabanda basınç hissi, şişlik semptomlarına veya bunlarla birlikte cinsel problemlere, alt üriner sistem, gastrointestinal sistem disfonksiyonuna neden olması patolojik olarak değerlendirilmelidir. Hastalar tarafından bildirilen semptomlar veya fizik muayene bulgularıyla bu durum ortaya konulabilir. Çoğu hastada hymenin yarım santimetre distaline ulaştığında semptomatik olur (14).

9.2.2. Epidemiyoloji

Kesin prevalansını belirlemek zor olsa da POP birçok kadını etkileyen oldukça yaygın bir durumdur. Yapılan çalışmalarda tüm kadınların yaklaşık yarısında hayatının bir döneminde POP gelişeceğinden sıklıkla bahsedilir. Ancak burada bahsedilen anatomik değişikliklerdir ve bu oran POP derecesini ve semptomları yansıtmaz. Semptomatik POP prevalansı %50'nin daha altındadır (15).

Asemptomatik 477 kadın ile yapılan bir çalışmada kadınların %51'inde hymen seviyesi ve ilerisine varan prolapsus görülmüştür (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kadının yaşam boyu prolapsus cerrahisi olma olasılığı %13 gibi oldukça yüksek bir olasılık olarak görülmektedir. Ortalama nüfus yaşının da artacağı göz önünde bulundurularak 2050 yılına kadar semptomatik olan POP hastalarının ve POP nedeniyle cerrahi geçirecek kadınların %50 artacağı öngörülmektedir (2). Türkiye'de ise POP ile ilgili projeksiyon çalışması bulunmamakla birlikte genel popülasyonda %17, 65 yaşın üzerindeki popülasyonda %14 artış 2050 yılına kadar beklenmektedir (17).

9.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Pelvik organ prolapsusu etiyojisi birçok faktöre dayanır. İleri yaş, doğum, menopoz, kronik olarak batın içi basıncın arttığı durumlar ve hastalıklar, genetik faktörler, önceki cerrahi öyküsü, östrojen düşüklüğü bunların başlıcalarıdır (18).

9.2.3.1. Yaş

İlerleyen yaş, üzerinde fikir birliğine varılmış bir risk faktörüdür. Yaşla birlikte artan POP cerrahisi geçirme riski 70-79 yaş aralığında en yüksek seviyededir ve 80 yaşındaki bir kadında hayat boyu risk %9-19.5 arasındadır (19). Rutin muayene sırasında incelenen 1000'den fazla kadının katıldığı bir çalışmada yaşın ilerlemesiyle POP oranında giderek artan bir eğilim olduğu ortaya koyulmuştur. Artan her 10 yılda prolapsus riskinin %40 arttığı rapor edilmiştir (5).

9.2.3.2. Doğum

POP gelişmesinde rol oynayan en önemli risk faktörlerinin başında vajinal doğum gelir. Doğum eylemi sırasındaki gerilme, kasların ayrılması, levator ani kasının ve pelvik taban yapılarının zarar görmesi, kronik travma ve levator hiatusun genişlemesi etiyojideki ana mekanizmadır.

Artan parite ve doğum şeklinin vajinal olması POP riskini 1.5-10 kat artırır (20,21). Örneğin 17000'den fazla kadının 17 yıl boyunca izlendiği prospektif kohort bir çalışma olan Oxford Aile Planlaması Çalışması doğum sayısı arttıkça POP nedeniyle hastaneye başvuru sayısının arttığını göstermiştir. Nulliparlar ile

kıyaslandığında birinci doğumda risk 4 kat, ikinci doğumda 8 kat artarken, üçüncü doğumda 9 kat, dördüncü doğumda 10 kat artmıştır (22). Kadınlar arasında doğum yapmış olanlarda sarkmanın %75 gibi büyük bir kısmının gebelik ve doğumla ilişkilendirilebileceği tahmin edilmektedir (23).

Doğum sırasında levator ani kasının ve bölgedeki sinir liflerinin özellikle de pudental sinir liflerinin zarar görmesi anatomik bozukluklara sebep olabilir (24,25). Makrozomi, doğumun ikinci evresinin uzaması, ilk doğumda maternal yaşın 25'den küçük olması prolapsus ile ilişkilendirilen doğuma bağlı diğer faktörlerdendir(16,26). Buna rağmen nullipar bir kadında da POP gelişebilir (27).

9.2.3.3. Menopoz

Yaşlılıkla birlikte POP riski artsa da menopozun bu riskle bağımsız ve doğrudan ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (28). Uterosakral ligament, kardinal ligament, levator ani kası gibi pelvik destek yapılarında bulunan östrojen reseptörleri pelvik organların stabilitesini sağlar. Bir araştırma, POP yaşayan postmenopozal kadınların POP yaşamayan kadınlara göre belirgin şekilde daha düşük serum östrojen seviyelerine ve pelvik taban bağlarında daha düşük östrojen reseptör konsantrasyonlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur (29).

9.2.3.4. Irk ve etnik köken

POP prevalansındaki ırksal farklılıklar birçok çalışmada gösterilmiş olsa da belli ırklar için veri sınırlıdır (30). Elde edilen verilere göre, Afrika kökenli Amerikalı kadınların semptomatik POP prevalansının ABD'deki diğer ırksal ve etnik gruplara göre daha düşük olduğunu gösteren veriler mevcuttur (31–33) .

Yaklaşık 2300 katılımcının yer aldığı prospektif kohort çalışmasında, POP riskinin Afrikalı ve Amerikalı kadınlara göre 4-5 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (33). Ancak diğer çalışmalarda ırk veya etnik köken arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (34,35) .

9.2.3.5. Genetik faktörler

Prolapsus öyküsü olan kadınların ailelerinde, genel popülasyonla kıyaslandığında POP görülme olasılığı 2.5 kat yüksek bulunmuştur. Özellikle anne ve kız kardeşte prolapsus öyküsü riski önemli ölçüde artırmaktadır (15).

9.2.3.6. Histerektomi

Histerektominin POP gelişimindeki rolü net değildir. Yaklaşık 100.000 POP ameliyatı olan kadın ile yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında operasyon sırasında histerektomi yapılmasının gelecekte POP nedenli operasyon geçirme riskini yaklaşık %30 azalttığını ortaya koymuştur (36).

9.2.3.7. Yaşam tarzı ile ilgili faktörler

Obezite üzerinde en çok araştırma yapılan risk faktörlerindedir. Yapılan 22 farklı araştırmanın meta-analiz sonuçlarına göre VKİ 25-29.9 arasında olan kadınların POP riski %40, VKİ 30 üzerinde olan kadınların POP riski %50 oranında normal kilolu kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Ağır kaldırmanın POP ile ilişkisi çelişkili olsa da POP riskini artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Binin üzerinde fabrika çalışan kadın ile yapılan çalışmada daha hafif iş kollarında çalışan kadınlara göre belirgin ölçüde daha şiddetli POP semptomlarına sahip oldukları ortaya konulmuştur (37).

9.2.3.8. Kronik hastalıklar

Kronik kabızlığın muhtemelen tekrarlayan karın içi basınç artışına bağlı olarak POP riskini artırdığı düşünülmektedir (38). Kronik obstruktif akciğer hastalıkları ve kronik kabızlık gibi karın içi basıncını artıran durumlar pudental sinirin gerilmesine ve zedelenmesine sebep olabilir (39).

9.2.4. Pelvik Organ Prolapsusu Derecelendirilmesi (POP-Q)

Uluslararası Kontinans Derneği tarafından 1996 yılında tanımlanmıştır. Hymen referans alınarak belirlenen altı nokta, genital hiatus, perineal cisim, total vajinal uzunluk ölçülür. Toplam vajinal uzunluk dışındaki tüm POP-Q noktaları valsalva sırasında ölçülür (40).

Aa noktası: Ön vajinal duvarın orta hattında eksternal üretral meatusun 3 cm proksimalini tanımlayan noktadır. Hymene göre olan konumuna göre -3 ile +3 arasında bir değer alır.

Ba noktası: Ön vajinal duvarın üst kısmında, vajenin ön forniksi veya vajen kafi ile Aa noktası arasında en çok prolabe olan noktadır. Prolapsus olmadığında -3 olarak tanımlanır.

C noktası: Serviks veya vajen kafının en distal kısmını tanımlar.

D noktası: Arka fornixin yerini belirtir. Serviksi olmayan kadınlarda değerlendirilemez.

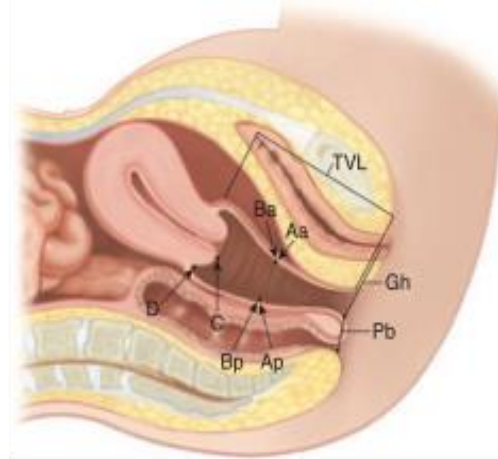
Ap noktası: Arka vajinal duvarın orta hattında hymenin 3 cm proksimalini tanımlayan noktadır. Hymene göre olan konumuna göre -3 ile +3 arasında bir değer alır.

Bp noktası: Arka vajinal duvarın üst kısmında, vajenin arka forniksi veya vajen kafi ile Ap noktası arasında en çok prolabe olan noktadır. Prolapsus yokluğunda -3 olarak tanımlanır.

Genital hiatus (gh): Hymen arka kenarından eksternal üretral meatus ortasına kadar olan aralığı tanımlar.

Perineal cisim (pb): Hymen arka kenarından anüse kadar olan aralığı tanımlar.

Total vajinal uzunluk (tv): Vajenin uzunluğunu belirlemek için kullanılır. C veya D noktası normal yerine redükte edildikten sonra vajenin arka forniksinden hymene kadar olan mesafe ölçülerek bulunur (Şekil 2).



Şekil 2: POP-Q derecelendirmesinde kullanılan anatomik noktalar (40)

POP-Q evrelemedesinde hymen referans nokta olarak alınır ve sıfır kabul edilir. Hymenin proksimalinde kalan noktalar pozitif sayılarla hymenin distalinde kalan noktalar negatif sayılarla ifade edilir.

Evre 0: Prolapsus yoktur.

Evre 1: Hymene göre prolapsusun önde gelen kısmı 1 cm'den daha fazla yukarıdadır.

Evre 2: Hymene göre prolapsusun önde gelen kısmı 1 cm'den daha yukarıda veya 1 cm'den daha aşağıdadır.

Evre 3: Hymene göre prolapsusun önde gelen kısmı 1 cm'den daha fazla aşağıdadır fakat tvl-2 cm'den daha az prolabeledir.

Evre 4: Alt genital sistemin tam eversiyonudur. Prolapsusun önde gelen kısmı hymenden en az tvl-2 cm veya daha fazla prolabeledir.

9.3. EKSTRASELLÜLER MATRİKS

Ekstrasellüler matriks hücrelerin etrafında bulunan ve hücreler arası boşlukları doldurarak onlara fiziksel destek sağlayan aynı zamanda hücre-hücre sinyal etkileşimi, proliferasyon, farklılaşma doku yapılanması gibi birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Fibronektin, elastin, laminin, kolajenler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar temel bileşenlerini oluşturur (41).

9.3.1. Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar; temel işlevleri kolajenler, laminin, agrekan, fibronektin, proteoglikanlar, elastin gibi ekstrasellüler matriks elemanlarını parçalamak olan endopeptidazlardır (42).

9.3.2. EMMPRIN

EMMPRIN immunglobulin süper ailesine üye, yaklaşık 27 kDA'luk bir protein çekirdeğe sahip, 43 ile 66 kDA arasında değişen yüksek oranda glikolize bir proteindir (43). İnsanlarda CD147 olarak da bilinir (44). Biswas ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1982 senesinde insan plazmasından izole edilmiş ve işlevi tanımlanmıştır (45). On dokuzuncu kromozomun kısa kolunda yer alan gen tarafından üretilen bu protein

özgün bir moleküler yapı sergilemektedir. İki adet 187 aminoasitten oluşan immünglobulin benzeri ekstrasellüler bölgesi, bir adet 24 aminoasit uzunluğunda transmembran segment ve 40 aminoasitlik sitoplazmik bölge içermektedir. Bunun yanı sıra 3 adet N-glikozilasyon bölgesine sahip olması, glikozilasyon süreçlerine duyarlılığını vurgular. Glikozilasyon süreci, EMMPRIN'in üç boyutlu yapılanmasını düzenler ve hücrel etkileşimlerini modüle eder. EMMPRIN aktivitesi, glikozilasyondaki moleküler çeşitliliğe bağlı olarak kaveolin-1 ile etkileşim kurarak düzenlenir (46).

EMMPRIN multifonksiyonel bir glikoproteindir. Basigin olarak da bilinen EMMPRIN dokuların yeniden modellenmesinde, anjiogenezde, matriks metalloproteinaz (MMP) sentezinin indüksiyonunda, ekstrasellüler madde lizisinde, lökositlerin dermise infiltrasyonunda, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimlerinde rol oynar (9,47,48).

10. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif kohort bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi etik kurulundan alınan KAEK/26.07.2023.338 sayılı onay ile başlandı (EK-2). Tüm çalışma süreci boyunca Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen prensiplere uyuldu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu yazılı ve imzalı olarak alındı.

Çalışmaya Ağustos 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında Ürojinekoloji Polikliniğine başvuran 40-80 yaş arası, POP-Q evre 3-4 pelvik organ prolapsusu nedeniyle vajinal histerektomi yapılan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak benign nedenlerle laparoskopik veya abdominal histerektomi yapılan, POP olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Son 1 yıl içerisinde hormon tedavisi görmüş olmak
- Kronik ilaç tedavisi (nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, steroid vb.) almak
- Bağı dokusu bozuklukları, malabsorbsiyon, alkolizm ve kronik hastalık öyküsü (kronik böbrek, karaciğer hastalığı vb.)
- Malignite
- POP için pelvik cerrahi öyküsü
- Endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, pelvik radyasyon öyküsü

Tüm hastalara öncesinden tıbbi, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik öyküyü içeren detaylı bir muayene yapıldı. Tüm hastaların demografik verileri (yaş, gravida, parite, boy, kilo) ilk başvurularında kaydedildi. Tüm katılımcılara jinekolojik muayene POP-Q evrelemesi değerlendirmesi için tek bir hekim tarafından yapıldı. Ameliyat sırasında keskin diseksiyonla çıkarılan piyesten kardinal, uterosakral, rotundum ligamentten 5-

10 mm doku biyopsileri alındı. Biyokimyasal çalışmaya kadar -80 derecede saklandı. Materyaller Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na soğuk zincir ile transfer edildi.

Gönüllülerden alınan uterosakral, kardinal ve rotundum ligament doku biyopsileri 1/9 (w/v) 1x fosfat tamponlu salin solüsyonu ile seramik bilyelerle homojenizatörde 5 dakika boyunca homojenize edildi. Elde edilen homojen karışım $10000 \times g$ 'de $+4^{\circ}C$ 'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Ayrılan süpernatantlardaki total protein tayini BCA yöntemine dayalı ticari kit kullanılarak ölçüldü.

Gönüllülerden alınan doku örneklerinde EMMPRIN düzeyleri enzime bağlı immünosorbent assay (ELISA) kiti (*SunRed 201-12-3741*) ile üreticinin talimatlarına göre uygulandı. Mikroplaka kuyulara 40 μL serum örneklerinden ve 10 μL EMMPRIN antikoruna eklendi. Ardından her kuyuya 50 μL streptavidin-HRP eklenerek bu karışım $37^{\circ}C$ etüvde 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, kuyular 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkamış boş kuyulara 50 μL kromojen substrat A ve 50 μL kromojen substrat B eklenip karanlık bir ortamda $37^{\circ}C$ etüvde 10 dakika tekrar inkübe edildi. Ardından her kuyuya 50 μL stop solüsyonu eklenerek oluşan reaksiyon durduruldu. Örnekler 450 nm dalga boyunda spektrofotometri (BioTek, Synergy™ HTX Flaş Çok Modlu Okuyucu) ile ölçüldü. Örneklerdeki EMMPRIN düzeyleri, önceden belirlenmiş bir EMMPRIN standart eğrisi ile karşılaştırılarak belirlendi. EMMPRIN düzeylerinin sonuçları dokuların total protein miktarıyla normalize edilerek pg/mL mg protein olarak verildi.

Örneklem büyüklüğü G-Power 3.1 yazılımı ile hesaplandı. Etki büyüklüğü 0.6, hata olasılığı 0.05, güç 0.80 kriterleri yardımıyla güç analizi yapıldı. Her bir grupta 36 kişi olacak şekilde, toplam örneklem büyüklüğü 72 olarak belirlendi.

10.1. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistik analizlerin tümü Statistical Package for Social Sciences (SPSS 26.0) programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov testi ile bakıldı. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile sunuldu. Sürekli veriler Kruskal-Wallis, Mann Whitney U ve t-testi ile analiz edildi. Kategorik veriler için gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumda Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sürekli veriler arası ilişki, Spearman korelasyonu ile analiz edildi. POP gelişimine etki eden parametreler için multiple regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak $p: <0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tez sahibi ve tez danışmanı, araştırma sürecinde katkı sağlayan bilim insanları arasında bilimsel süreci olumsuz etkileyecek maddi ve manevi herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

11. BULGULAR

Çalışmaya pelvik organ prolapsusu olan 41 hasta ve pelvik organ prolapsusu olmayan 44 hasta olmak üzere toplam 85 hasta dahil edildi. Tablo 1’de pelvik organ prolapsusu olan hastaların (n=41) ve kontrol grubundaki hastaların (n=44) demografik verileri ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. POP olan hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında yaş, boy, kilo, gravida, parite, abortus sayısı, menopoiz durumu, menopoiz süresi, inkontinans varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 1: POP olan grup ve POP olmayan grup arasındaki demografik, klinik özellikler

	POP olan grup (n=41)	POP olmayan grup (n=44)	.p değeri
Yaş	60.73 ± 8.93	59.00 ± 7.77	0.342
Boy (cm)	159.66 ± 6.02	159.30 ± 6.56	0.792
Kilo (kg)	73.32 ± 11.80	78.07 ± 12.71	0.078
VKİ (kg/m²)	28.71 ± 4.14	30.72 ± 4.21	0.030
Gravida	4.41 ± 2.83	3.50 ± 1.84	0.080
Parite	3.83 ± 2.86	2.82 ± 1.79	0.053
Abortus	0.56 ± .923	0.64 ± .942	0.711
Doğum şekli			0.004
1.Nullipar	0 (%0)	4 (%11.4)	
2. Vajinal doğum	39 (%95)	28 (%63.6)	
3. Sezaryen	0 (%0)	5 (%9.1)	
4.Vajinal doğum+Sezaryen	2 (%4.9)	7 (%15.9)	
Menopoiz durumu	33 (%80.5)	28 (%63.6)	0.085
Menopoiz süresi	13.44 ± 7.45	14.31 ± 9.97	0.694
İnkontinans	9 (%22)	4 (%9.1)	0.100

POP: Pelvik organ prolapsusu

VKİ: Vücut kitle indeksi

Pelvik organ prolapsusu olan grubun yaş ortalaması 60.73 ± 8.93, boy ortalaması 159.66 ± 6.02 cm, kilo ortalaması 73.32 ± 11.80, VKİ ortalaması 28.71 ± 4.14 idi. Pelvik organ prolapsusu olmayan grupta yaş ortalaması 59.00 ± 7.77, boy ortalaması 159.30 ± 6.56 cm, kilo ortalaması 78.07 ± 12.71 kg, VKİ ortalaması 30.72 ± 4.21 kg/m² idi (Tablo 1).

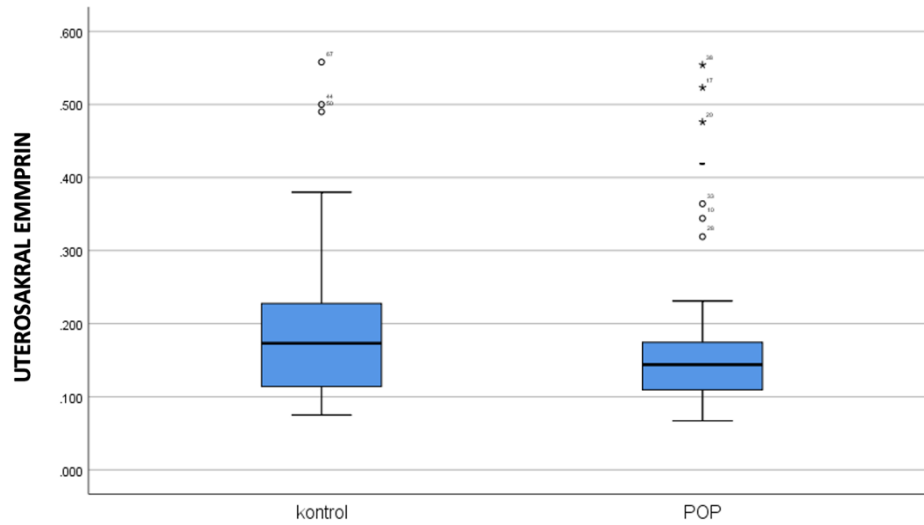
POP olan grubun gravida ortalaması 4.41 ± 2.83 , POP olmayan grubun gravida ortalaması 3.50 ± 1.84 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. POP olan grupta hastaların %95'inin doğum şekli vajinal doğum olup POP olmayan grupta %63.6'sının doğum şekli vajinaldir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p: =0.004$) (Tablo1).

Tablo 2: POP olan ve POP olmayan grup arasında uterosakral ligament, kardinal ligament, ligamentum rotundum EMMPRIN düzeylerinin karşılaştırılması

	POP olan grup (n=41)	POP olmayan grup (n=44)	p değeri
Uterosakral EMMPRIN (pg/ml)	$0.183 \pm .123$	$0.305 \pm .343$	0.035
Kardinal EMMPRIN (pg/ml)	$0.208 \pm .109$	$0.431 \pm .623$	0.027
Rotundum EMMPRIN (pg/ml)	$0.414 \pm .197$	$0.842 \pm .952$	0.006

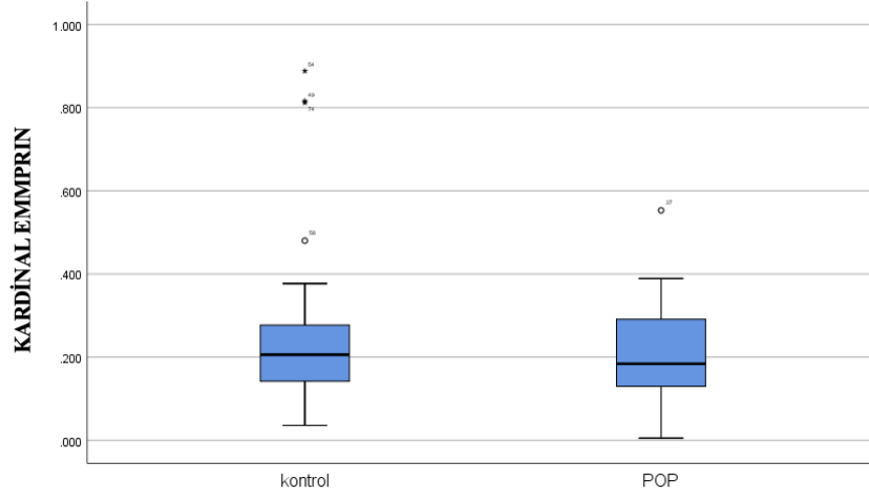
POP: Pelvik organ prolapsusu

Tablo 2’de uterosakral ligament EMMPRIN değeri POP olan grupta 0.183 ± 0.123 pg/ml iken kontrol grubunda uterosakral ligament EMMPRIN değeri 0.305 ± 0.343 olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir ($p: =0.035$) (Şekil 3).



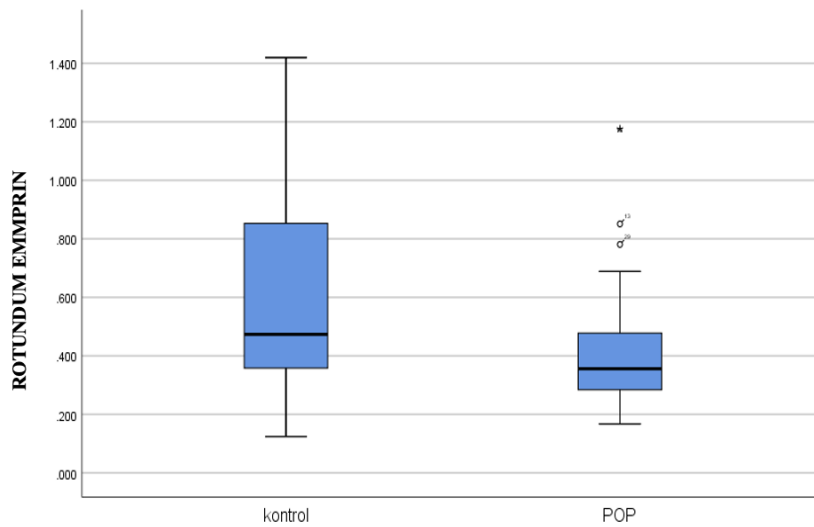
Şekil 3: POP olan grup ve kontrol grubunda uterosakral EMMPRIN düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

Kardinal ligament EMMPRIN değeri POP olan grupta 0.208 ± 0.109 pg/ml iken kontrol grubunda kardinal ligament EMMPRIN değeri 0.431 ± 0.623 pg/ml olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0.027$) (Tablo 2) (Şekil 4).



Şekil 4: POP olan grup ve kontrol grubunda kardinal EMMPRIN düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

Ligamentum rotundum EMMPRIN değeri POP olan grupta 0.414 ± 0.197 pg/ml iken kontrol grubunda ligamentum rotundum EMMPRIN değeri 0.842 ± 0.952 pg/ml olup iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0.006$) (Tablo 2) (Şekil5).



Şekil 5: POP olan grup ve kontrol grubunda rotundum EMMPRIN düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

Tablo 3'te POP oluşumu için multiple regresyon modeli uygulandı, bağımsız değişken POP oluşumu, bağımlı değişkenler de uterosakral EMMPRIN, kardinal EMMPRIN, rotundum EMMPRIN, yaş, VKİ, menopoz durumu ve parite olarak belirlendi.

Multiple regresyon analizinde POP olmasına uterosakral EMMPRIN düzeyinin, rotundum EMMPRİN düzeyinin, VKİ ve paritenin etki ettiğini saptadık. Yaş, menopoz durumu ve kardinal EMMPRİN düzeylerinin etkisini saptamadık.

Tablo 3: POP oluşumuna etki eden faktörlerin multiple regresyon analizi

	B	P
Uterosakral EMMPRIN	-.375	.046
Rotundum EMMPRİN	-.177	.009
Yaş	-.012	.162
VKİ	-.30	.015
Menopoz	.258	.072
Parite	.072	.003
Kardinal EMMPRİN	-.134	.233

Tablo 4'te Spearman analizinde uterosakral EMMPRIN düzeyi ile yaş, VKİ, gravida, parite, boy, kilo, rotundum EMMPRIN düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Uterosakral EMMPRIN ve kardinal EMMPRIN düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r: =.243, p: =0.025).

Tablo 4: Uterosakral EMMPRIN düzeyinin korelasyon analizi

		Uterosakral EMMPRIN
Yaş	Pearson r	-.033
	p	.766
VKİ	Pearson r	.082
	p	.454
Gravida	Pearson r	.031
	p	.779
Parite	Pearson r	.089
	p	.417
Kardinal EMMPRIN	Pearson r	.243
	p	.025
Rotundum EMMPRIN	Pearson r	.039
	p	.724
Boy	Pearson r	.069
	p	.530
Kilo	Pearson r	.100
	p	.363

Kardinal EMMPRIN düzeyi ile yaş, gravida, parite, boy, rotundum EMMPRIN düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Kardinal EMMPRIN düzeyi ile uterosakral EMMPRIN düzeyi ($r = .243$, $p = 0.025$), VKİ ($r = .307$, $p = 0.004$) ve kilo ($r = .216$, $p = 0.047$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Kardinal EMMPRIN düzeyinin korelasyon analizi

		Kardinal EMMPRIN
Uterosakral EMMPRIN	Pearson r	.243
	p	.025
Yaş	Pearson r	.066
	p	.546
VKİ	Pearson r	.307
	p	.004
Gravida	Pearson r	.130
	p	.236
Parite	Pearson r	.128
	p	.244
Rotundum EMMPRIN	Pearson r	.035
	p	.748
Boy	Pearson r	-.085
	p	.439
Kilo	Pearson r	.216*
	p	.047

Tablo 6: Rotundum EMMPRIN düzeyinin korelasyon analizi

		Rotundum EMMPRIN
Uterosakral EMMPRIN	Pearson r	.039
	p	.724
Yaş	Pearson r	-.046
	p	.674
VKİ	Pearson r	.077
	p	.482
Gravida	Pearson r	-.061
	p	.580
Parite	Pearson r	-.032
	p	.774
Kardinal EMMPRIN	Pearson r	.035
	p	.748
Boy	Pearson r	.096
	p	.381
Kilo	Pearson r	.114
	p	.298

Rotundum EMMPRIN düzeyi ile yaş, VKİ, gravida, parite, boy, kilo, rotundum EMMPRIN düzeyleri ve uterosakral EMMPRIN düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 6).

12. TARTIŞMA

Çalışmamızda pelvik organ prolapsusu nedeniyle vajinal histerektomi yapılan hastalarla pelvik organ prolapsusu olmayan benign nedenlerle histerektomi yapılan hastaların piyeslerindeki uterosakral ligament, kardinal ligament ve rotundum ligamentindeki EMMPRIN düzeylerini araştırdık. Her üç ligamentte de POP olan grupta EMMPRIN düzeylerini daha düşük bulduk.

Pelvik tabanın normal desteği, pelvik taban kasları ve endopelvik fasya bağlantıları ile sağlanır. Endopelvik fasya, pelvik organları doğru pozisyonda sabit tutar ve uygun destek oluşumunu sağlar. Endopelvik fasya, kolajen, elastin, adipöz doku, damar-sinir ağı ve az miktarda düz kas içerir (49). Pelvik tabanın birinci seviye desteğini uterosakral-kardinal ligament kompleksi oluşturur. Bu ligament kompleksi serviks ve vajinanın proksimal kısmını destekler (50). Bu yüzden çalışmamızda uterosakral ligament, kardinal ligamentten ve uterusun asıcı bağlarından olan rotundum ligamentten örnekler alarak bu dokulardaki EMMPRIN düzeylerini karşılaştırdık.

POP'un edinilmiş bir ekstrasellüler matriks hastalığı olduğu öne sürülmüştür (51). Pelvik organlara destek sağlayan ligamentlerin etrafında bulunan ekstrasellüler matriksteki değişimin POP ile ilgili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (52). Ligamentlerin ana protein içeriği kolajen ekstrasellüler matrikste bulunan matriks metalloproteinazlar adı verilen enzim ailesi tarafından yıkılır (8). Basigin, CD 147 olarak da bilinen EMMPRIN çeşitli hücre tiplerinden eksprese edilerek ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesini sağlar. EMMPRIN düzeyindeki değişiklikler de ekstrasellüler matrikste bozulmaya neden olarak POP gelişimine neden olabilir.

Literatürde pelvik ligamentlerdeki kolajen düzeyleri ile POP arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar vardır. Yapılan çalışmalarda ekstrasellüler matriks değişiminin POP'un patofizyolojisinde kısmen rol aldığı gösterilmiştir (6,53). Vulic ve arkadaşları POP olan ve POP olmayan hastaların uterosakral ligament doku biyopsilerindeki kolajen-1 ve MMP-1 ekspresyonunu incelediği bir immünohistokimya çalışmasında POP olan grupta kontrol grubuyla kıyaslandığında MMP-1 ekspresyonunda artış, kolajen-1 ekspresyonunda ise anlamlı düzeyde azalma gösterilmiştir (54).

Gabriel ve arkadaşları uterosakral ligamentte kolajen 1-3 ve düz kas içeriğini kıyasladıkları çalışmada POP olan hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla kolajen-1 ekspresyonu ve düz kas içeriği açısından anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Buna karşılık kolajen-3 ekspresyonunu anlamlı ölçüde ilişkili bulmuşlardır (55).

Goh'un yayınladığı derlemede de pelvik organ destek sistemine ait biyomekanik ve biyokimyasal çalışmalara ilişkin yapılan yayınlardaki eksikliklere ve prolapsuslu kadınlarda kolajen içeriğine ilişkin sonuçların değişkenliğine dikkat çekilmiştir ve vajinal dokudaki düz kas miktarının, POP olan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azalmış olduğu vurgulanmıştır (6).

Tola ve arkadaşlarının 45 postmenopozal kadınla yaptığı çalışmada uterosakral ligamentte ADAMTS-2, kolajen-1, TIMP-3, papilin seviyeleri POP olan kadınlarda POP olmayan kadınlara göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada kardinal ligamentte de belirteçlerin seviyeleri düşük bulunsa da sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (7). Çalışmamızda doğrudan kolajen seviyelerini değerlendirmedik, fakat kolajen metabolizmasında etkili olan EMMPRIN düzeylerini araştırdık ve kolajen düzeylerini araştıran çalışmalara benzer şekilde POP olan hastalarla olmayan hastalar arasında EMMPRIN düzeyleri açısından anlamlı fark olduğunu saptadık.

Rurali ve arkadaşları konnektif bağ doku hastalığı olan Marfan sendromunda plazma EMMPRIN seviyelerini araştırmışlar ve Marfan sendromu olanlarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (56). Bizim çalışmamızda da POP olan grupta POP olmayan kontrol grubuna göre EMMPRIN düzeylerini anlamlı olarak daha düşük saptadık. EMMPRIN düzeyindeki düşüklük ekstraselüler matriks ve kolajen metabolizmasında bozukluğa neden olarak bağ dokusunun sağlıklı gelişimine engel olabilmektedir.

Kato ve arkadaşları EMMPRIN eksikliği olan farelerle yaptıkları çalışmalarda EMMPRIN eksikliğinin dişi ve erkek infertilitesi, progresif retinal dejenerasyon, hafıza fonksiyonlarında azalma ve renal fibrozis gibi çok sayıda duruma neden olduğunu göstermişlerdir. EMMPRIN; MMP'lar, hyaluronan üretimi, makrofaj infiltrasyonu gibi çok sayıda mekanizmayı düzenleyerek etki etmektedir. Eksikliği çok sayıda hastalığın mekanizmasında rol almaktadır (57). Bizim çalışmamızda da POP olan grupta EMMPRIN düzeyleri uterosakral ligament, kardinal ligament ve rotundum

ligamentte anlamlı olarak daha düşüktü, bu da EMMPRIN eksikliğinin POP gelişiminde de etkili olabileceğini göstermektedir.

Turgut ve arkadaşları tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan infertil hastalarda endometrial EMMPRIN düzeylerinin fertil gruptan daha düşük olduğunu saptamışlardır(58). EMMPRIN düzeylerindeki düşüklüğün luteal fazda implantasyona engel olduğunu ileri sürmüşler ve endometrium üzerinde düzenleyici etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Literatürdeki başka bir çalışmada da preeklampatik hastalarda EMMPRIN gen düzeylerinin normotansif gebelere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.(59) Düşük EMMPRIN düzeylerinin ekstraselüler matriks oluşumunda bozulmaya neden olduğu ve yetersiz spiral arter yeniden modellenmesi nedeniyle uterusun büyümesinde de kısıtlılığa neden olduğu öne sürülmüştür.

EMMPRIN multifonksiyonel bir glikoproteindir. Basigin olarak da bilinen EMMPRIN dokuların yeniden modellenmesinde, anjiogenezde, matriks metalloproteinaz sentezinin indüksiyonunda, ekstraselüler madde lizisinde, lökositlerin dermise infiltrasyonunda, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimlerinde rol oynar (1). POP olan hastalarda ligamentlerde EMMPRIN eksikliğine bağlı dokuların yeniden modellenme mekanizması bozulmakta ve pelvik organ desteğinin de etkilenmesiyle uterin desensus gerçekleşmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız POP olan hastalarda POP olmayan hastalara kıyasla EMMPRIN düzeylerinin eksikliğini ortaya koyan ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken dikkate alınması gereken birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Örneklem büyüklüğünün küçük olması ve tek merkezli bir çalışma olması çalışmamızın temel kısıtlılığıdır.

Ekstraselüler matriks içeriği ve pelvik destek sistemindeki düzenleme hakkındaki mevcut bilgilerin geliştirilmesi için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip ve immünohistokimya ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi farklı yöntemlerin kullanıldığı daha fazla çalışma yapılmalıdır. Çalışmamızda kolajen metabolizması üzerinde etkili olan EMMPRIN düzeylerini inceledik, fakat kolajen düzeylerini ölçmedik. Bu da çalışmamızın kısıtlı yanlarından birini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın temel gücü, katılımcıların yaş, gravida, parite, menopoz durumu, menopoz süresi gibi POP ile ilgili bilinen önemli risk faktörleri açısından eşleştirilmesidir; bu faktörlerin etkileri nedeniyle hata olasılığı azaltılmıştır.

13. SONUÇ

Pelvik organ prolapsusu ileri yaş kadınlarda jinekolojik cerrahinin en yaygın endikasyonlarından biri olup dünya üzerindeki kadınların yaklaşık yarısını etkilemektedir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. POP patofizyolojisi ve seyri hala tam olarak anlaşılamamıştır ancak ekstraselüler matriks değişiminin POP'un patofizyolojisinde rolü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamız pelvik organ prolapsusunda EMMPRIN düzeyini çalışılan ilk çalışma olmasıyla önemlidir.

Çalışmamızda pelvik organ prolapsusu olan hastaların uterosakral ligament, kardinal ligament ve ligamentum rotundumda EMMPRIN düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmayla hala tam olarak aydınlatılamamış olan pelvik organ prolapsusu etyopatogenezine katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz. Ancak daha fazla hasta sayısı ile yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

14. KAYNAKLAR

1. Twiss C, Triaca V, Bergman J, Rodríguez LV. The epidemiology, social burden, and genetics of pelvic organ prolapse. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. Haziran 2008;3(2):90-4.
2. Raju R, Linder BJ. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse. *Mayo Clinic Proceedings*. 01 Aralık 2021;96(12):3122-9.
3. Lawrence JM, Lukacz ES, Nager CW, Hsu JWY, Lubner KM. Prevalence and Co-Occurrence of Pelvic Floor Disorders in Community-Dwelling Women. *Obstetrics & Gynecology*. Mart 2008;111(3):678.
4. Dietrich W, Elenskaia K, Obermayr E, Horvat R, Mayerhofer K, Umek W, vd. Relaxin and gonadal steroid receptors in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. Nisan 2012;23(4):495-500.
5. Pelvic Organ Support Study (POSST): The distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects - *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [İnternet]. [a.yer 09 Kasım 2023]. Erişim adresi: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(04\)01806-X/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(04)01806-X/fulltext)
6. Goh JT. Biomechanical and biochemical assessments for pelvic organ prolapse. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Ekim 2003;15(5):391.
7. Tola EN, Koroglu N, Yıldırım GY, Koca HB. The role of ADAMTS-2, collagen type-1, TIMP-3 and papilin levels of uterosacral and cardinal ligaments in the etiopathogenesis of pelvic organ prolapse among women without stress urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aralık 2018;231:158-63.
8. Vulic M, Strinic T, Tomic S, Capkun V, Jakus IA, Ivica S. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Nisan 2011;155(2):225-8.
9. Guindolet D, Gabison EE. Role of CD147 (EMMPRIN/Basigin) in Tissue Remodeling. *Anat Rec (Hoboken)*. Haziran 2020;303(6):1584-9.
10. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. Editors. İçinde: *Williams Obstetrics, 26e* [İnternet]. New York, NY: McGraw Hill; 2022 [a.yer 20 Aralık 2023]. Erişim adresi: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1188265173
11. Kim JH. *Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery*. 4th ed. *Int Neurourol J*. Mart 2015;19(1):51.
12. Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, vd. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J*. 01 Şubat 2016;27(2):165-94.
13. Aboseif C, Liu P. Pelvic Organ Prolapse. İçinde: *StatPearls* [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 07 Kasım 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563229/>
14. Pelvic Organ Prolapse: ACOG Practice Bulletin, Number 214: *Obstetrics & Gynecology*

- [İnternet]. [a.yer 07 Kasım 2023]. Erişim adresi: https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2019/11000/pelvic_organ_prolapse__acog_practice_bulletin,.44.aspx
15. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int braz j urol*. 13 Ocak 2019;46:5-14.
 16. Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 01 Ağustos 2003;189(2):372-7.
 17. TÜİK Kurumsal [İnternet]. [a.yer 08 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Nufus-Projeksiyonlari-2013-2075-15844>
 18. Schaffer JI, Wai CY, Boreham MK. Etiology of Pelvic Organ Prolapse. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Eylül 2005;48(3):639.
 19. Lonnée-Hoffmann RAM, Salvesen Ø, Mørkved S, Schei B. Self-reported pelvic organ prolapse surgery, prevalence, and nonobstetric risk factors: findings from the Nord Trøndelag Health Study. *Int Urogynecol J*. 01 Mart 2015;26(3):407-14.
 20. Blomquist JL, Muñoz A, Carroll M, Handa VL. Association of Delivery Mode With Pelvic Floor Disorders After Childbirth. *JAMA*. 18 Aralık 2018;320(23):2438-47.
 21. Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, Milsom I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG*. Ocak 2013;120(2):152-60.
 22. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association study - Mant - 1997 - *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 09 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11536.x>
 23. Patel DA, Xu X, Thomason AD, Ransom SB, Ivy JS, DeLancey JOL. Childbirth and pelvic floor dysfunction: An epidemiologic approach to the assessment of prevention opportunities at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. Temmuz 2006;195(1):23-8.
 24. DeLancey JOL, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The Appearance of Levator Ani Muscle Abnormalities in Magnetic Resonance Images After Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol*. Ocak 2003;101(1):46-53.
 25. Chen L, Ashton-Miller JA, Hsu Y, DeLancey JOL. Interaction between Apical Supports and Levator Ani in Anterior Vaginal Support: Theoretical Analysis. *Obstet Gynecol*. Ağustos 2006;108(2):324-32.
 26. Moalli PA, Jones Ivy S, Meyn LA, Zyczynski HM. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstetrics & Gynecology*. 01 Mayıs 2003;101(5, Part 1):869-74.
 27. Prevalence of rectocele in young nulliparous women - DIETZ - 2005 - *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 09 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1479-828X.2005.00454.x>

28. Sze EHM, Hobbs G. A prospective cohort study of pelvic support changes among nulliparous, multiparous, and pre- and post-menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Şubat 2012;160(2):232-5.
29. Jackson SR, Eckford SD, Abrams P, Avery NC, Tarlton JF, Bailey AJ. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *The Lancet.* 15 Haziran 1996;347(9016):1658-61.
30. Grimes CL, Clare CA, Meriwether KV, Husk K, Rogers RG. Inadequacy and underreporting of study subjects' race and ethnicity in federally funded pelvic floor research. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 01 Kasım 2021;225(5):562.e1-562.e6.
31. Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: Prevalence and Risk Facto... : *Obstetrics & Gynecology* [İnternet]. [a.yer 09 Kasım 2023]. Erişim adresi: https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2007/06000/symptomatic_pelvic_organ_prolapse__prevalence_and.21.aspx
32. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the women's health initiative: Gravity and gravidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 01 Haziran 2002;186(6):1160-6.
33. Racial Differences in Pelvic Organ Prolapse : *Obstetrics & Gynecology* [İnternet]. [a.yer 09 Kasım 2023]. Erişim adresi: https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2009/12000/racial_differences_in_pelvic_organ_prolapse.17.aspx
34. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, vd. Prevalence of Symptomatic Pelvic Floor Disorders in US Women. *JAMA.* 17 Eylül 2008;300(11):1311-6.
35. Sears CLG, Wright J, O'Brien Jennie, Jezior JR, Hernandez SL, Albright TS, vd. The Racial Distribution of Female Pelvic Floor Disorders in an Equal Access Health Care System. *Journal of Urology.* Ocak 2009;181(1):187-92.
36. Association Between Concomitant Hysterectomy and Repeat Surg... : *Obstetrics & Gynecology* [İnternet]. [a.yer 13 Kasım 2023]. Erişim adresi: https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2018/12000/association_between_concomitant_hysterectomy_and.3.aspx
37. Giri A, Hartmann KE, Hellwege JN, Velez Edwards DR, Edwards TL. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol.* Temmuz 2017;217(1):11-26.e3.
38. Weber AM, Walters MD, Ballard LA, Booher DL, Piedmonte MR. Posterior vaginal prolapse and bowel function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 01 Aralık 1998;179(6, Part 1):1446-50.
39. Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence - Spence-Jones - 1994 - *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 13 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13081.x>
40. Williams Jinekoloji.pdf.

41. Cenar RS, Ergin E, Ekici Y, Ataç FB. Ekstraselüler Matriksin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri. *J Lit Pharm Sci.* 2018;7(3):251-60.
42. Asgari R, Vaisi-Raygani A, Aleagha MSE, Mohammadi P, Bakhtiari M, Arghiani N. CD147 and MMPs as key factors in physiological and pathological processes. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 01 Ocak 2023;157:113983.
43. Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Itoh T, Fukuda Y, Senior RM, vd. Extracellular matrix metalloproteinase inducer in interstitial pneumonias. *Human Pathology.* Ağustos 2006;37(8):1058-65.
44. Kanekura T, Miyauchi T, Tashiro M, Muramatsu T. Basigin, a new member of the immunoglobulin superfamily: Genes in different mammalian species, glycosylation changes in the molecule from adult organs and possible variation in the N-terminal sequences. *Cell Struct Funct.* 1991;16(1):23-30.
45. Iacono KT, Brown AL, Greene MI, Saouaf SJ. CD147 Immunoglobulin Superfamily Receptor Function and Role in Pathology. *Experimental and molecular pathology.* Aralık 2007;83(3):283.
46. Yan L, Zucker S, Toole BP. Roles of the multifunctional glycoprotein, emmprin (basigin; CD147), in tumour progression. *Thromb Haemost.* 2005;93(02):199-204.
47. Yurchenko V, Constant S, Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins. *Immunology.* 2006;117(3):301-9.
48. Gabison EE, Huet E, Baudouin C, Menashi S. Direct epithelial–stromal interaction in corneal wound healing: Role of EMMPRIN/CD147 in MMPs induction and beyond. *Progress in Retinal and Eye Research.* 01 Ocak 2009;28(1):19-33.
49. Norton PA. Pelvic Floor Disorders: The Role of Fascia and Ligaments. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* Aralık 1993;36(4):926.
50. Anatomie aspects of vaginal eversion after hysterectomy - ScienceDirect [İnternet]. [a.yer 21 Aralık 2023]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937892915620?via%3Dihub>
51. Lowder JL, Ghetti C, Moalli P, Zyczynski H, Cash TF. Body image in women before and after reconstructive surgery for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 01 Ağustos 2010;21(8):919-25.
52. Dviri M, Leron E, Dreier J, Mazor M, Shaco-Levy R. Increased matrix metalloproteinases-1,-9 in the uterosacral ligaments and vaginal tissue from women with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Mayıs 2011;156(1):113-7.
53. Suzme R, Yalcin O, Gurdol F, Gungor F, Bilir A. Connective tissue alterations in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):882-8.
54. Vulic M, Strinic T, Tomic S, Capkun V, Jakus IA, Ivica S. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 01 Nisan 2011;155(2):225-8.
55. Gabriel B, Denschlag D, Göbel H, Fittkow C, Werner M, Gitsch G, vd. Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16(6):475-9.

56. Rurali E, Perrucci GL, Gaetano R, Pini A, Moschetta D, Gentilini D, vd. Soluble EMMPRIN levels discriminate aortic ectasia in Marfan syndrome patients. *Theranostics*. 12 Nisan 2019;9(8):2224-34.
57. Kato N, Kosugi T, Sato W, Ishimoto T, Kojima H, Sato Y, vd. Basigin/CD147 promotes renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *Am J Pathol*. Şubat 2011;178(2):572-9.
58. Turgut A, Goruk NY, Tunc SY, Agaçayak E, Alabalik U, Yalinkaya A, vd. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) in the endometrium of patients with repeated implantation failure after in vitro fertilization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(2):275-80.
59. Amakye D, Gyan PO, Santa S, Aryee NA, Adu-Bonsaffoh K, Quaye O, vd. Extracellular matrix metalloproteinases inducer gene polymorphism and reduced serum matrix metalloprotease-2 activity in preeclampsia patients. *Exp Biol Med (Maywood)*. Eylül 2023;248(18):1550-5.

