



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2023; 37 (2): 138 - 145
http://www.fusabil.org

Nurdan YURT^{1, a}
Melike ASLAN^{2, b}
Hilal BALTA^{3, c}
Şeyda YAVUZKIR^{2, d}

¹ Bingöl Solhan Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Bingöl, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Ana Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji
Ana Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-4759-1624

^b ORCID: 0000-0002-9787-4980

^c ORCID: 0000-0003-3745-9694

^d ORCID: 0000-0001-8937-7442

Geliş Tarihi : 09.03.2023
Kabul Tarihi : 02.05.2023

Yazışma Adresi Correspondence

Melike ASLAN
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Ana Bilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

mlkbaspinar@hotmail.com

Distal Anterior Vajinada Androjen Oksitosin ve Melanokortin Reseptörü Ekspresyonu ve Cinsel Fonksiyonlarla İlişkisi*

Amaç: Distal vajinada melanokortin 4, oksitosin ve androjen reseptör ekspresyonunu immunohistokimyasal metotla araştırmayı ve FSFI skoru ile arasındaki bağlantıyı incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2020 ile 2021 tarihleri arasında sistosel ve vajinoplasti isteği tanısı olan 41 hastadan Female Sexual Function Index (FSFI) ölçüğü operasyon öncesi doldurtulduktan sonra, hastaların kolporafi anterior operasyonu sırasında çıkarılan distal vajina dokusundan örnekler alındı. Biyopsi örneklerine immunohistokimyasal olarak oksitosin reseptörü (OR), melanokortin reseptörü-4 (MC4R) ve androjen reseptörü (AR) antikorları uygulandı. Boyamada immünreaktivitenin derecesi esas alınarak histoskor oluşturuldu. Bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Anterior distal vajinanın immunohistokimyasal değerlendirmesinde MC4R, sitoplazmik boyanarak; skuamöz epitelde tespit edildi. OR, sitoplazmik ve membranöz boyanarak; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotelial hücrelerde, AR, nükleer boyanarak stromal ve vasküler endotelial hücrelerinde tespit edildi. MC4R ve AR boyanma yoğunluğu ile FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmedi. FSFI puanları karşılaştırıldığında OR 2+ boyananların istek, uyarılma, orgazm ve FSFI toplam puanı 1+ boyananların puanından anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, çalışmamız insan vajinasında MC4R, OR ve AR'nin varlığını immunohistokimyasal olarak doğrular ve OR immünreaktivitesinin yoğunluğunun cinsel fonksiyonlarla olumlu ilişkisi olduğunu düşündürür.

Anahtar Kelimeler: Androjen reseptörü, melanokortin reseptörü, oksitosin reseptörü, vajina, immunohistokimya, FSFI

Androgen, Oxytocin and Melanocortin Receptor Expression in the Distal Anterior Vagina and its Relationship With Sexual Functions

Objective: We aimed to investigate the expression of melanocortin 4 (MC4R), oxytocin receptors (OR) and androgen receptors (AR) in the distal vagina by immunohistochemical method and to examine the correlation with the FSFI scores.

Materials and Methods: In this study, samples were taken from the distal vaginal tissue removed during the colporrhaphy anterior operation of the patients, after the Female Sexual Function Index (FSFI) scale was filled preoperatively by 41 patients diagnosed with cystocele and vaginoplasty request between 2020 and 2021. OR, MC4R and AR antibodies were applied to the biopsy samples immunohistochemically. Histoscore was established based on the degree of immunoreactivity in staining. The results were evaluated statistically.

Results: In the immunohistochemical evaluation of the anterior distal vagina, MC4R was detected by cytoplasmic staining; detected in squamous epithelium. OR was detected by cytoplasmic and membranous staining in muscle tissue, stromal and vascular endothelial cells. AR was detected in stromal and vascular endothelial cells by nuclear staining. There was no significant difference in terms of MC4R and AR staining intensity, FSFI sub-dimensions and total score. When the FSFI scores were compared, the desire, arousal, orgasm and FSFI total scores of those with OR 2+ staining were found to be significantly higher than those with 1+ staining.

Conclusion: In conclusion, our study immunohistochemically confirms the presence of MC4R, OR and AR in the human vagina and suggests that the intensity of OR immunoreactivity is positively related to sexual functions.

Key Words: Androgen receptor, melanocortin receptor, oxytocin receptor, vagina, immunohistochemistry, FSFI

Giriş

Vajina, mesanenin arkasında ve rektumun önünde yer alan elastik, 6-9 cm uzunluğunda fibromusküler bir kanaldır. Bütünüyle tek tip bir yapı halinde olmayan kanalın, kökenine göre proksimal ve distal kısımlar arasında ve yapısal olarak, ön ve arka duvar arasında önemli farklılıkları vardır. İmmünohistokimyasal çalışmalar, vajina duvarının distalinde proksimaline göre daha fazla sayıda lifin saptanabildiğini ve distal

* 9. Uluslararası Ürojinekoloji Kongresi, 25-27 Kasım 2021, Denizli/TÜRKİYE

ön vajina duvarının, proksimaline göre belirgin şekilde daha kalın olduğunu göstermiştir (1). Distal ön vajinanın bu farklılığı, ünlü Gräfenberg ("G") noktasının tartışmalı varlığı sebebiyle araştırmaları vajinanın bu bölgesine yöneltmiştir. O'Connell ve ark. (1)'nin dinamik görüntüleme tekniklerine dayalı çalışmalarında distal vajina ve uretranın; klitoris ve bulbus gibi erektil dokulara uzaysal, morfolojik ve fonksiyonel olarak benzer olduğunu öne sürmüştür. Genel olarak, bu düşünceler, insan vajinasının pasif bir kanal olarak değil, daha ziyade, kadınların fiziksel reseptivite ve seksüel cevabı ile klinik olarak kasılma organı olarak rolünü vurgulamaktadır.

Son on yılda, büyük ölçüde laboratuvar hayvanlarında yürütülen, ancak az sayıda klinik çalışmayla desteklenen çalışmalar, dişi cinsel tepkisini kontrol eden mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte, kadın cinsel tepkilerinin kontrolünde yer alan periferik nörokimyasal yollar büyük ölçüde bilinmemektedir ve karakterize edilmemiştir. Klinik çalışmalar, kadın cinsel tepkisinin kontrolünü içerebilecek bir dizi potansiyel nörotransmitter adayını da ortaya çıkarmıştır. Melanokortin ve oksitosinerjik nöron sistemlerinin kadın cinsel arzusu ve uyarılmasının düzenlenmesinde önemli roller oynadığı düşünülmektedir (2- 4).

Melanokortinler, ana molekül proopiomelanokortinin (POMC) translasyon sonrası işlenmesinden türetilen bir endojen nöropeptid ailesidir. Kadın cinsel istek ve motivasyonunun düzenlenmesinde melanokortinerjik nörotransmisyonun kritik rolü, hem seksüel disfonksiyonlu kadınlarda hem de dişi sıçanlarda gösterilmiştir (5). Melanokortinler, merkezi sinir sistemi (SSS) dahil olmak üzere vücutta bulunan melanokortin reseptörlerine (MCR) bağlanır ve bunları aktive eder. MCR'lerin beş alt tipi (MC1R'den MC5R'ye) tanımlanmıştır ve farklı bağlanma afiniteleri ile dokuya özgü ekspresyon paternleri gösterir (6). Cinsel istekte rolü olan MCR'ler MC3R ve MC4R'dir (7).

Oksitosin (OT), duyuşsal uyarım ve orgazm gibi kadın cinsel tepkisinin sonraki aşamalarının düzenlenmesinde rol oynayabilirken, cinsel arzuyu karakterize eden bilişsel süreçlerle birlikte olabilir. Gerçekten de, orgazm yaşayan kadınlarda, orgazmdan hemen sonra plazma OT' de bir artış gösterilmiştir; ayrıca, yüksek OT seviyelerinin, OR'den taşarak ve duyarsızlaşma üreterek orgazmı takiben cinsel doygunlukta rol oynadığı öne sürülmüştür (8-10).

Birçok çalışma (11-14), kadın cinsel disfonksiyonu ile androjen düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. AR, vajinal mukoza ve submukozada yoğun olarak bulunur (15). Bu yoğunluğun yaş ile azaldığı bilinmektedir. Testosteron (T), vazodilatör etkisiyle vajinal kan akımını artırabilmektedir. Bu etkisi, vajinal atrofi olan hastalarda lubrikasyonu artırıcı etki ortaya çıkarır (15).

Bu nedenle cinsel fonksiyonlarla doğrudan bağlantılı, periferik genital uyarılma yanıtında anahtar organ olan vajinanın distalindeki MC4R, OR ve AR ekspresyonunu immunohistokimyasal metotla

araştırmayı ve FSFI skoru ile arasındaki bağlantıyı incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı (2021/04-03) ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Araştırma Popülasyonu: Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 2020 ile 2021 tarihleri arasında sistosel ve vajinoplasti isteği tanısı ile opere edilen 41 olgu çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tamamından çalışma doku örneklerini standardize etmek amacıyla kolporafi anterior operasyonu sırasında çıkarılan dokudan POP-Q klasifikasyonuna göre Aa noktasına uyan noktalardan tüm vajinal katları kapsayacak şekilde yaklaşık 1 cm² büyüklüğünde örnekler alındı.

Çalışmadan dışlama kriterleri hormonal kontrasepsiyon kullanımı, malignite öyküsü, psikiyatrik hastalık ve cinsel fonksiyonları etkileyebilecek antihipertansif, SSRI, antihistaminik vb ilaç kullanımı olarak kabul edildi.

İmmünohistokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi: Tanıları doğrulandıktan sonra olgulardan alınan biyopsi örneklerine %10'luk tamponlu formaldehitte fikse edilmiş parafin bloklardan immünohistokimyasal olarak OR, MC4R ve AR boyamak için 4 µm kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Bu lamlara Ventana BenchMark Ultra model otomatik immünohistokimya cihazında Ventana marka Ultraview Universal DAB Detection Kit ile Ultra DAB kromojen protokolü ile MC4R (Bioss 1:200), AR (Bioss 1:200) ve OR (Bioss 1:200) antikoları uygulandı.

Elde edilen preparatlar Leica DM500 ışık mikroskobu ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı ile fotoğraflandırıldı. MC4R, AR ve OR için sitoplazmik ve membranöz boyanma paternleri pozitif olarak değerlendirildi. Boyamada immünreaktivitenin derecesi (0: yok, <%25 hücrede 1+: az, %25-50 hücrede 2+: orta, 3+: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu.

Kadın Cinsel İşlev Ölçeği: Cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi için FSFI ölçeği operasyondan önce hastalara doldurtularak sonuçlar kayıt edildi. Likert tipi, 19 maddeden oluşan ölçeğin istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum ve ağrı olmak üzere 6 alt boyutu vardır. Ölçek kadınların son bir ay içindeki cinsel fonksiyonlarını 6 alt grup puanı ve FSFI puanı hesaplanarak yansıtmaktadır. Alt grup ve FSFI puan hesaplaması ölçeği geliştiren araştırmacılar tarafından oluşturulmuş olup, bir skorlama indeksine göre yapılmaktadır. Alt grup puanları, alt grupta yer alan madde puanlarının toplanıp, alt grup katsayısı ile çarpılarak hesaplanır. FSFI puanı ise alt grup puanlarının toplanması ile elde edilir. FSFI Türkçe versiyonunun Türk popülasyonu için geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (16).

Örneklem Büyüklüęü: 1. Tip hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8, etki büyüklüğü 1.09 ve alternatif hipotez (H1) iki yönlü iken bu test kullanılarak anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü her grupta 15 olmak üzere toplamda 30 olarak hesaplanmış ve 41 hasta çalışmaya alınmıştır.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılması için kıkare analizi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İki grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılması için normal dağılım gösterenlerde bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Anlamlılık $p \leq 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir

Bulgular

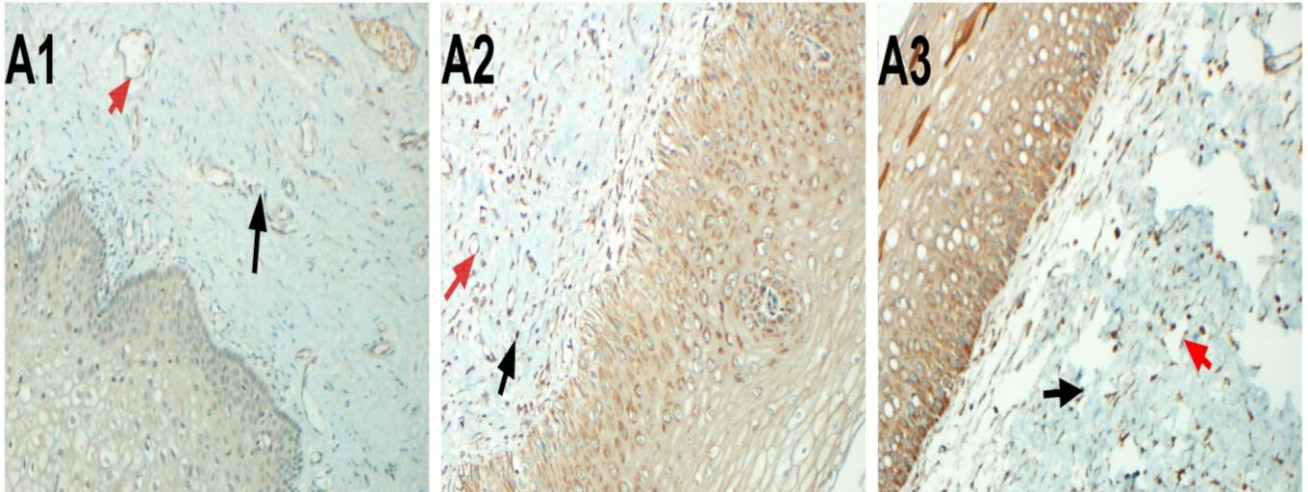
Çalışmaya yaş ortalaması 41.1 ± 6.6 olan toplam 41 hasta dahil edilmiştir. Demografik veriler ve ortalama FSFI puanları Tablo 1'de gösterilmiştir.

İmmunohistokimyasal boyama sırasında incelenen tüm hastalarda, vajen dokusu hem MC4R, hem OR hem de AR için çeşitli derecelerde (0/1+/2+/3+)

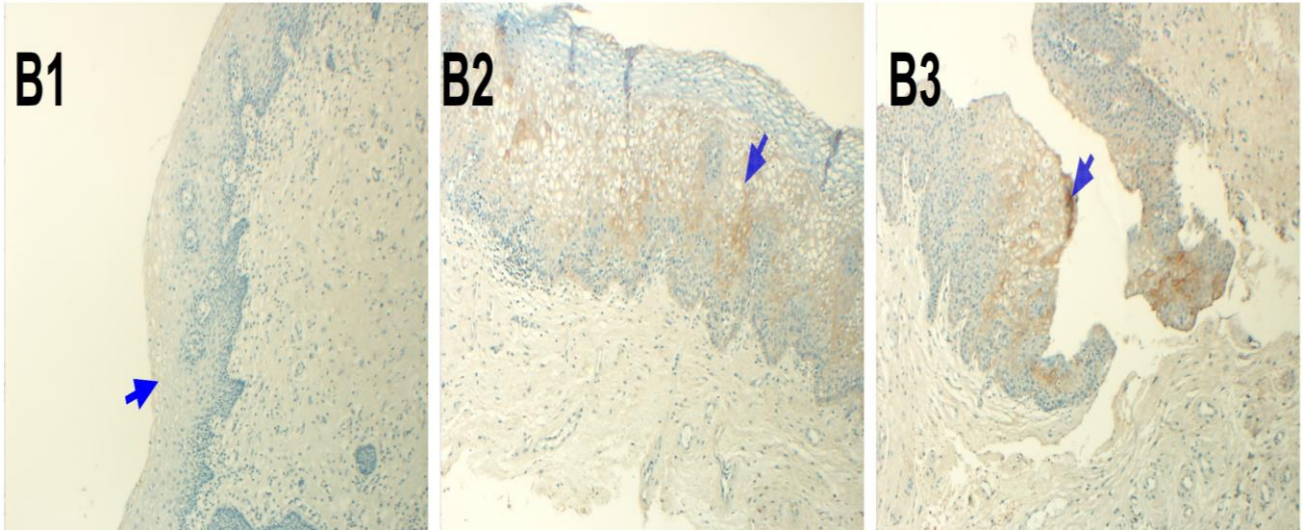
boyanmıştır. AR, nükleer boyanmış olup; stromal ve vasküler endotel hücrelerinde boyanmıştır (Şekil 1). MC4R, sitoplazmik boyanmış olup; skuamöz epitelde boyanmıştır (Şekil 2). OR, sitoplazmik ve membranöz boyanmış olup; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotel hücrelerde boyanmıştır (Şekil 3). Vajinal dokuların immunreaktivite skorları Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Demografik veriler ve ortalama FSFI puanları

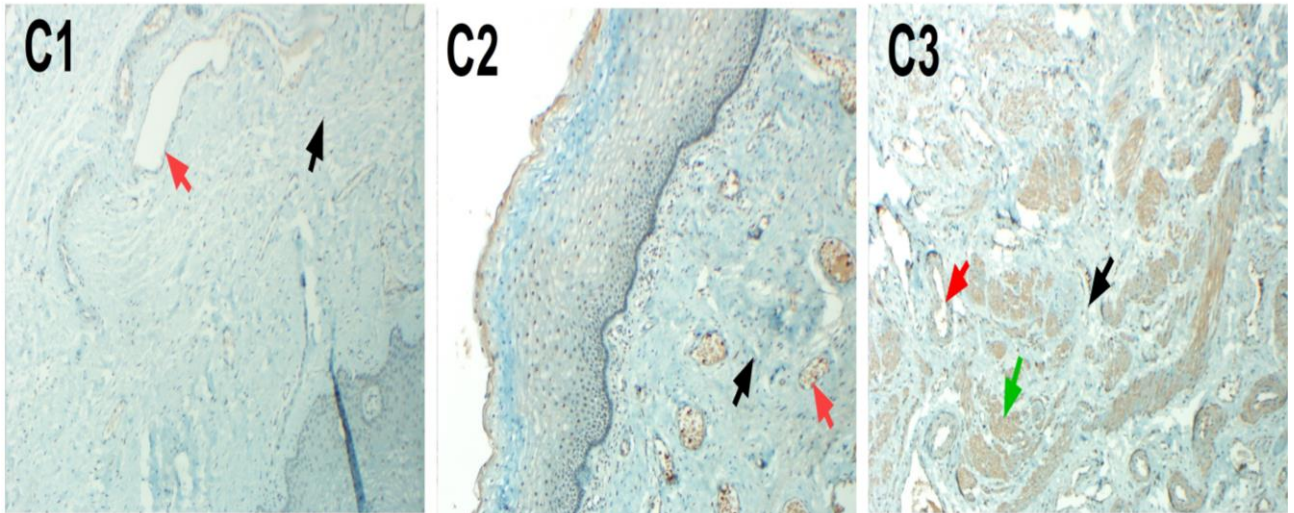
	Ort±SS
Yaş	41.1±6.6
Boy	160.5±3.1
Kilo	72.8±7.5
BMI	28.3±3.2
Parite	3.1 ±1.3
Evlilik süresi n(%)	
<10 yıl	5(12.2)
10-20 yıl	13(31.7)
>20 yıl	23(56.1)
İstek	3.8±1.0
Uyarılma	3.9±1.2
Lubrikasyon	4.4±1.0
Orgazm	3.8±1.2
Doyum	3.9±1.0
Ağrı	4.8±1.0
FSFI	24.6±6.0



Şekil 1. A1.Androjen reseptörü, nükleer boyanmış olup; stromal ve vasküler endotel hücrelerinde 1+ (pozitif) boyanmıştır. A2.Androjen reseptörü, nükleer boyanmış olup; stromal ve vasküler endotel hücrelerinde 2+ (pozitif) boyanmıştır. A3.Androjen reseptörü, nükleer boyanmış olup; stromal ve vasküler endotel hücrelerinde 3+ (pozitif) boyanmıştır.



Şekil 2. B1.Melanokortin reseptörü, sitoplazmik boyanmış olup; skuamöz epitelde 1+(pozitif) boyanmıştır. B2.Melanokortin reseptörü, sitoplazmik boyanmış olup; skuamöz epitelde 2+(pozitif)boyanmıştır. B3.Melanokortin reseptörü, sitoplazmik boyanmış olup; skuamöz epitelde 3+(pozitif)boyanmıştır.



Şekil3. C1.Oksitosin reseptörü, sitoplazmik ve membranöz boyanmış olup; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotel hücrelerde 1+(pozitif) boyanmıştır. C2.Oksitosin reseptörü, sitoplazmik ve membranöz boyanmış olup; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotel hücrelerde 2+(pozitif) boyanmıştır. C3.Oksitosin reseptörü, sitoplazmik ve membranöz boyanmış olup; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotel hücrelerde 3+(pozitif) boyanmıştır.

Tablo 2. Distal Vajinanın MC4R, OR, AR immunreaktivite skorları

		Sayı	%
MC4R	0	29	70.7
	1+	7	17.1
	2+	3	7.3
	3+	2	4.9
OR	0	16	39.0
	1+	17	41.5
	2+	8	19.5
AR	0	27	65.9
	1+	9	22.0
	2+	5	12.2

Tablo 3. Vajina dokusunun MC4R, OR, AR boyanma düzeyine göre FSFI puanlarının karşılaştırılması

	MC4R			OR			AR		
	1+ (n=7)	2 - 3+ (n=5)	P	1+ (n=17)	2+ (n=8)	P	1+ (n=9)	2+ (n=5)	P
İstek	4.0±0.6	3.6±1.4	0.530	3.2±1.0	4.3±0.7	0.019	4.1±1.1	4.2±1.2	0.898
Uyarılma	4.4±1.0	4.1±1.8	0.755	3.4±1.2	4.6±1.2	0.027	4.2±1.3	4.7±1.8	0.438
Lubrikasyon	4.5±0.8	4.3±1.7	0.639	4.0±1.1	4.9±1.0	0.057	4.4±1.2	5.3±1.0	0.190
Orgazm	4.2±0.6	3.9±1.9	0.747	3.2±1.2	4.5±1.1	0.024	4.2±1.4	4.4±1.8	0.797
Doyum	4.2±0.6	4.1±1.8	0.755	3.6±1.0	4.4±1.1	0.194	4.1±1.0	4.6±1.4	0.518
Ağrı	4.6±0.8	4.1±1.6	0.639	4.4±1.2	5.3±0.9	0.124	4.7±1.1	5.5±0.7	0.190
FSFI	26.0±4.0	24.0±10.1	0.691	22.0±6.2	27.9±5.2	0.037	25.6±6.8	28.8±7.2	0.425

Tablo 4. Hastaların prolapsus derecelerinin boyanma varlıklarına göre karşılaştırılması

		Prolapsus derecesi								P*
		Evre 0		Evre 1		Evre 2		Evre 3		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
MC4R boyanma	Var	8	88.9	4	50.0	0	0	0	0	<0.001
	Yok	1	11.1	4	50.0	11	100	13	100	
OR boyanma	Var	9	100	5	62.5	9	81.8	2	15.4	<0.001
	Yok	0	0	3	37.5	2	18.2	11	84.6	
AR boyanma	Var	6	66.7	3	37.5	2	18.2	3	23.1	0.131
	Yok	3	33.3	5	62.5	9	81.8	10	76.9	

MC4R, OR, AR immun boyanma olmayanlarla (0), boyananlar (1+, 2+, 3+) arasında FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05)

Vajen dokusunda MC4R boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında 1 pozitifliği olanlar ile 2 veya 3 pozitifliği olanlar arasında FSFI alt boyutla ve toplam puan açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 3).

Distal vajina dokusunda OR immun boyanması olanlarda boyanma skoruna göre FSFI puanlarının karşılaştırıldığında 2+ olanların istek, uyarılma, orgazm ve FSFI toplam puanı, 1+ olanların puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 3).

Vajen dokusunda AR boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında 1+ olanlar ile 2+ olanlar arasında FSFI alt boyutla ve toplam puan açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 3).

Bu çalışmada prolapsus derecesi ile MC4R ve OR boyanma varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür p<0.001(Tablo 4). Evre 0 anterior prolapsus olanların %88.9'unda, Evre 1 olanların ise %50'sinde MC4R boyanması görülürken Evre 2 ve Evre 3'te MC4R boyanması görülmedi. Evre 0 anterior prolapsus olanların %100'ünde, Evre 1 olanların ise %62.5'inde, Evre 2 olanların %81.8'inde ve Evre 3 olanların ise %15.4'ünde OR boyanması görülmüştür.

Tartışma

Anterior distal vajinanın immunohistokimyasal değerlendirmesinde MC4R, sitoplazmik boyanarak; skuamöz epitelde tespit edildi. OR, sitoplazmik ve membranöz boyanarak; kas dokusunda, stromal hücrelerde, vasküler endotel hücrelerde, AR, nükleer boyandı ve stromal ve vasküler endotel hücrelerinde tespit edildi.

MC4R ve AR boyanma yoğunluğu ile FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmedi. FSFI puanları karşılaştırıldığında OR 2+ boyananların istek, uyarılma, orgazm ve FSFI toplam puanı 1+ boyananların puanından anlamlı yüksek bulundu.

İmmün boyamanın olmaması, hücrelerde düşük konsantrasyonlarda antijen veya maskelenmiş antijenlerin varlığını dışlayamaz. Her ne kadar immunohistokimyasal analiz semi kantitatif değerlendirme imkanı sunsa da reseptör sayısının hücrenin yanıtının belirteci olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Meme ve endometrium kanseri üzerine yapılan çalışmalar, ER/PR immunohistokimyasal testinin geçerliliğini doğrulamış ve prognostik ve terapötik faydasını göstermiştir (17). Günümüzde östrojen reseptörü ve progesteron reseptörünün immunohistokimyasal tespiti meme kanserinin rutin tetkikinin bir parçasıdır (18).

Kadın dış genital bölge epitelinde, seks steroidi etkisinin potansiyel hedef hücrelerini belirlemek için insanlarda yapılan ilk AR lokalizasyon çalışmasında, AR premenopozal ve postmenopozal kadınlarda özellikle labia majoranın epidermal keratinositlerinde ve dermal

fibroblastlarında bol miktarda gözlenmiştir (19). Daha sonra premenopoz ve postmenopozal dönemde insan vajina örneklerinin hem mukozasında hem de stromasında AR immün boyama bildirilmiştir. Ön ve arka duvar veya proksimal ile distal kısım vajina arasında AR reseptör yoğunluğu arasında fark görülmezken, özellikle, stromadaki AR yoğunluğunun yaşla birlikte değişmediği buna karşın, epitelde menopoz ile önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (15).

Bu çalışmada da distal ön vajinada, AR nükleer boyandı, stromada ve vasküler endotel hücrelerinde tespit edildi. AR yoğunluğu yaş, doğum sayısı, prolapsus evresi ile değişmemekteydi. Bulgularımız daha önce yapılmış çalışmalarla uyumludur.

Pek çok çalışma (14, 15, 20-22) androjen tedavisinin kadın cinsel disfonksiyonunda faydalı olduğuna dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda (15, 20, 23) kan androjen düzeyleri ile kadın cinsel fonksiyonları arasında ilişki saptanmasına rağmen, normal cinsel isteği olan kadınlar ile azalmış cinsel isteği olan kadınları ayıracak kesin düzey belirlenmemiştir.

Cinsel işlev ile kan androjen düzeyleri arasında ilişkinin zayıflığı, androjen metabolizması ve ölçümünün karmaşıklığı ve dolaşımdaki testosteron düzeylerinin doku konsantrasyonlarını yeterince yansıtmadığının gözlemlenmesiyle açıklanmıştır (24).

Bununla birlikte, AR yoğunluğunun cinsel istek üzerindeki androjenik etkinin bir modülatörü olup olmadığı veya androjenlerin intrakrin aktivitesinin seviyelerinin, cinsel istek üzerindeki androjen etkisi için daha iyi parametreler olup olmadığı hala açık değildir (25).

Bu çalışmada distal ön vajinadaki AR boyanma yoğunluğu ile FSFI alt boyutları ve toplam puanı açısından anlamlı farklılık görülmedi. Bu durum AR ifadesinin karmaşıklığı, 5 α -redüktaz ve aromataz enzimlerinin miktarı ve aktivitesindeki bireysel varyasyonlara ve AR yanıtındaki bireysel farklılıklar sebebiyle olabilir.

OT, hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler nükleuslarında sentezlenen küçük bir polipeptid hormondur. OT'nin bir takım seksüel davranışların oluşmasında, uyarılma ve orgazmda rolünün olması son yılların ilgi çekici konularındandır. Farelerde yapılan deneylerde oksitosin ile uyarılan farelerin normal seksüel davranışlarını gösterecek şekilde hareketlendiğini, oksitosin reseptörü kapatılmış farelerin ise seksüel davranışlarda bulunmadığı gösterilmiştir (26). OT, duysal uyarım ve orgazm gibi kadın cinsel tepkisinin sonraki aşamalarının düzenlenmesinde rol oynayabilirken, cinsel arzuyu karakterize eden bilişsel süreçlerle birlikte olabilir. Gerçekten de, orgazm yaşayan kadınlarda, orgazmdan hemen sonra plazma OT' de bir artış gösterilmiştir; ayrıca, yüksek OT seviyelerinin, OT reseptörlerini taşıyarak ve duyarsızlaşma üreterek orgazmı takiben cinsel doygunlukta rol oynadığı öne sürülmüştür (8-10).

Sistemik OT, orgazm sırasında gözlenenler gibi vajinal düz kas kasılmalarını uyarır. Vasküler demetlerin arterleri adrenerjikken, adventisyadaki düz kas kolinerjiktir. OT adventisyal düz kas kasılmalarına yol açarak, arterlerin yavaş açılmasına neden olur. Kan damarlarının birincil işlevi, hedef organlara oksijen taşımaktır. İkincil işlevler, çevredeki sıcaklık kontrolü ve cinsel organların erektil dokularındaki mekanik hidrolik işlevlerdir. Adrenerjik arterlerin adventisyasındaki kolinerjik ve oksitosin reaktif düz kasın, mekanik, muhtemelen kavernöz işlevi olan bir vasküler birimin parçası olduğu düşünülmüştür (3, 27).

Bu çalışmada distal anterior vajinada OR immunreaktivitesi; kas dokusunda, stromal hücrelerde ve vasküler endotel hücrelerinde görüldü. Çalışmamızda vajen dokusunda OR boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında OR + 2 boyananların istek, uyarılma, orgazm ve FSFI toplam puanı + 1 boyananlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Merkezi MC4R'nin uyarılmasının, hem hayvan deneylerinde hem de klinik çalışmalarda kadın cinsel uyarılmasında rol oynadığı saptanmıştır (28).

Bremelanotid, cinsel tepkilerde yer alan beyin yollarını modüle etmek için öncelikle MC4R reseptörleri üzerinde hareket eden seçici olmayan bir melanokortin reseptör agonistidir (7, 29). Bremelanotid, Hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD) için FDA onaylı en son tedavidir. bremelanotid alan kadınlar, cinsel ilişkiye girerken uyarılma düzeylerinde artan memnuniyet bildirmişlerdir (30). Kadın cinsel istek ve motivasyonunun düzenlenmesinde melanokortinerjik nörotransmisyonun kritik rolü, hem seksüel disfonksiyonlu kadınlarda hem de dişi sıçanlarda gösterilmiştir (5). Tüm bu verileri bir araya getirerek, MC4R'nin cinsel uyarılma sırasında klitoris ve vajinada meydana gelen fizyolojik değişikliklerin kontrolünde tercihen rol oynadığı düşünülmüştür (31). Melanocortin stimulating hormone (MSH) eklenen rat vajinal striplerinde direct vasküler ve nonvasküler düz kasların gevşediği ve subjektif ve MSH un genital uyarılmada yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada distal ön duvar vajen dokusunda Melanokortin reseptörü, sitoplazmik boyanarak; skuamöz epitelde tespit edildi. Ancak melanokortin boyanması olanlar boyanma düzeyine göre FSFI puanları bakımından karşılaştırıldığında boyanma dereceleri arasında FSFI alt boyut ve toplam puan açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Uterin prolapsusta, uterosakral ligament örneklerinde bizim çalışmamızla aynı yarı kantitatif boyama skoru kullanarak OT ve OR immün boyama skorlarının çalışıldığı çalışmada, prolapsus ve prolapsus olmayan grubun uterosakral bağ numuneleri arasında hiçbir fark tespit edilmemiştir (32). Buna karşın bu çalışma vajinada MC4R ve OR boyanma varlığının ileri evre prolapsusta anlamlı düşük olduğunu göstermiştir. İmmün boyamanın olmaması, hücrelerde düşük konsantrasyonlarda antijen veya maskelenmiş antijenlerin varlığını dışlayamaz. Bu yaklaşım düşük sayıda reseptör molekülü içeren bazı hücrelerin hedef

olmayan hücreler olarak sınıflandırılmasına neden olmuş olsa da reseptör sayısının bir hücrenin, hormonuna yanıt verme yeteneğinin önemli bir belirleyicisi olduğuna dair kanıtlar vardır (33). Bu sebeple anterior prolapsusun patogeneğinde MC4R ve OR nin rol oynayabileceğine dair hipotezi destekleyecek daha fazla araştırma yapılmasına gerek vardır.

Kaynaklar

- O'Connell HE, Eizenberg N, Rahman M, Cleeve J. The anatomy of the distal vagina: Towards unity. *J Sex Med* 2008; 5: 1883-1891.
- Yoon YR, Baik JH. Melanocortin 4 receptor and dopamine D2 receptor expression in brain areas involved in food intake. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30: 576-583.
- Hossein PN, Adam P, Leila P et al. Neonatal oxytocin treatment modulates oxytocin receptor, atrial natriuretic peptide, nitric oxide synthase and estrogen receptor mRNAs expression in rat heart. *Peptides* 2007; 28: 1170-1177.
- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847-3853.
- Diamond LE, Earle DC, Heiman JR, et al. An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. *J Sex Med* 2006; 3: 628-638.
- Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 468-474.
- Kingsberg SA, Clayton AH, Pfaus JG. The female sexual response: Current models, neurobiological underpinnings and agents currently approved or under investigation for the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *CNS Drugs* 2015; 29: 915-933
- Sanborn BM, Dodge K, Monga M et al. Molecular mechanisms regulating the effects of oxytocin on myometrial intracellular calcium. *Adv Exp Med Biol* 1998; 449: 277-286.
- Guinn DA, Goepfert AR, Christine M, Owen J, Hauth JC. Extra- amniotic saline, laminaria, or prostaglandin E (2) gel for labor induction with unfavorable cervix: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 106-114.
- Soares TJ, Coimbra TM, Martins AR, et al. Atrial natriuretic peptide and oxytocin induce natriuresis by release of cGMP. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96, 278-283.
- Topic B, Tavares MC, Tomaz C, Mattern C. Prolonged effects of intra-nasally administered testosterone on proceptive behavior in female capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Behav Brain Res* 2007; 16: 60-68.
- Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015; 12: 358-373.
- Randolph JF, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 258-266.
- Sonuç olarak, bu çalışma insan vajinasında MC4R, OR ve AR'nin varlığını immunohistokimyasal olarak doğrular ve OR immunreaktivitesinin yoğunluğunun cinsel fonksiyonlarla olumlu ilişkisi olduğunu düşündürür. Elbette vajinal periferik reseptörlerin seksüel fonksiyonlar üzerindeki fizyolojik rolünü anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Archer JS, Love-Geffen TE, Herbst-Damm KL, Swinney DA, Chang JR. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brain-activation patterns in postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 528-537.
- Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, et al. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res* 2013; 25: 7-11.
- Oksuz E, Malhan S. Reliability and validity of the Female Sexual Function Index in Turkish population. *Sendrom* 2005; 17; 54-60.
- Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma: Part I: Clinical and histologic correlations. *American Journal of Clinical Pathology* 1990; 94: 247-254.
- Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology* 2014 8; 5: 382.
- Hodgins M, Spike R, Mackie R. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 216-222.
- Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005-2017.
- Snabes MC, Zborowski JD, Simes SM. Libigel (testosterone gel) does not differentiate from placebo therapy in the treatment of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med* 2012; 3: 171-176.
- Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014; 11: 1262-1270.
- Randolph JF, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 258-266.
- Davis S, Davison SL, Donath S. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 91-96.
- Wahlin-Jacobsen S, Flanagan JN, Pedersen AT. Androgen receptor polymorphism and female sexual function and desire. *J Sex Med* 2018; 15: 1537-1546.
- Lee HJ, Pagani J, Young WS III. Using transgenic mouse models to study oxytocin's role in the facilitation of species propagation. *Brain Res* 2010; 1364: 216.

27. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629-683.
28. Pfau JG, Shadiack A, Van Soest T, Tse M, Molinoff P. Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 10201-10204.
29. Tao YX. The melanocortin-4 receptor: Physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 2010; 31: 506-543.
30. Kingsberg SA, Clayton AH, Portman D, et al. Bremelanotide for the treatment of hypoactive sexual desire disorder: Two randomized phase 3 trials. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 899-908.
31. Gelez H, Poirier S, Facchinetti P, et al. Neuroanatomical evidence for a role of central melanocortin-4 receptors and oxytocin in the efferent control of the rodent clitoris and vagina. *J Sex Med* 2010; 7: 2056-2067.
32. Schott S, Reisenauer C, Busch C. Presence of relaxin-2, oxytocin and their receptors in uterosacral ligaments of pre-menopausal patients with and without pelvic organ prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 991-996.
33. Ruizveld de Winter JA, Trapmann J, Vermey M, et al. Androgen receptor expression in human tissues: An immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem* 1991; 39: 927-936.