

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABET VE NORMAL, GENÇ VE YAŞLI GEBELERDE SERVİKS
KOLLAJENLERİ VE DAMAR YAPISI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Cansu KAYA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

ANKARA
Haziran 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABET VE NORMAL, GENÇ VE YAŞLI GEBELERDE SERVİKS
KOLLAJENLERİ VE DAMAR YAPISI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Cansu KAYA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE
01/2011-51 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Haziran 2013

Kabul ve Onay

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 19/06/2013


Prof. Dr. DENİZ VERDOĞAN
İmza

Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. CELAL İLGİZ
İmza

Gazi Üniversitesi


Prof. Dr. ENGİN GALLIÖNER
İmza

Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Resimler, Grafikler	v
Tablolar	x
Semboller ve Kısaltmalar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Serviks Embriyolojisi	4
2.2. Serviks Anatomisi	8
2.2.1. Serviks'in damarları, lenf dolaşımı ve sinirleri	13
2.3. Serviks Histolojisi	13
2.3.1. Epitel kat (Epithelium)	16
2.3.1.1. Prizmatik epitel	17
2.3.1.2. Çok katlı yassı epitel	19
2.3.1.2.1. Bazal kat	20
2.3.1.2.2. Orta (parabazal) kat	20
2.3.1.2.3. Yüzeyel kat	21
2.3.2. Servikal stroma	21
2.3.3. Gebelik sırasında serviks histolojisinin esas özellikleri	22
2.3.4. Menopoz sonrası epitel	23
2.3.5. Servikal epitelde Langerhans hücreleri	23
2.4. Serviks Fizyolojisi	23
2.4.1. Gebelik sırasında, doğum öncesi ve doğumda servikal değişiklikler	26
2.5. Diabetes Mellitus	31
2.5.1 Diabetes mellitusun tanımı	31
2.5.2. İnsülin	31

2.5.3. Diabetes mellitusun tanısı	32
2.5.4. Diyabetin epidemiyolojisi ve prevalansı	33
2.5.5. Prediyabet	35
2.5.6. Diyabetin sınıflandırılması	35
2.5.6.1. Tip 1 diabetes mellitus	37
2.5.6.2. Tip 2 diabetes mellitus	39
2.5.6.3. Gebelik diabetes mellitusu	39
2.5.7. Diyabet ve gebelik	41
2.5.8. Deneysel diyabet modelinin oluşturulması	44
2.5.8.1. Streptozotosin	45
2.6. Kollajen Lifler	47
2.6.1. Kollajenin yapısı ve fonksiyonu	47
2.6.1.1. Tip III kollajen	49
2.6.1.2. Tip IV kollajen	50
2.6.1.3. Tip VI kollajen	50
2.7. Düz Kas Aktin	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	52
3.2. Streptozotosin (STZ) Hazırlanması	53
3.3. Sitrat Tamponun Hazırlanması	53
3.4. Diyabet Modelinin Oluşturulması	53
3.5. Kontrol Grubunun Oluşturulması	54
3.6. Gebe Grubunun Oluşturulması	54
3.7. Çalışmanın Sonlandırılması	54
3.8. İmmunohistokimyasal Yöntem	55
3.9. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemi	57
4. BULGULAR	58
4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular	58
4.1.1. Tip III kollajen bulguları	58
4.1.2. Tip IV kollajen bulguları	59
4.1.3. Tip VI kollajen bulguları	61

4.1.4. Alfa aktin bulguları	61
4.2. İstatistiksel Bulgular	95
5. TARTIŞMA	99
6. SONUÇ	120
7. ÖZET	121
8. SUMMARY	123
9. KAYNAKLAR	125
10. EKLER	152
11. TEŞEKKÜR	153
12. ÖZGEÇMİŞ	154

RESİMLER, GRAFİKLER

Resimler

Resim 1: Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında, epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 2: Gebe olmayan, diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 3: Gebe, diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) gözleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 4: Gebe ve diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 5: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) gözleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 6: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 7: Gebe, diyabetli olmayan, yaşı gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyanmasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).

Resim 8A,B: Gebe ve diyabetli, yaşı gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz– HematoksilenA,BX400).

Resim 9A,B: Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen A,BX400).

Resim 10: Gebe olmayan, diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 11: Gebe, diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) ilgiyi çekiyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).

Resim 12: Gebe ve diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) gözleniyor (İmmünperoksidaz– HematoksilenX400).

Resim 13: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz– HematoksilenX400).

Resim 14A,B: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen AX400, BX100).

Resim 15A,B: Gebe, diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) gözleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).

Resim 16A,B: Gebe ve diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).

Resim 17A,B: Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).

Resim 18A,B: Gebe olmayan, diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).

Resim 19: Gebe, diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında, epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 20A,B: Gebe ve diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen A,BX400).

Resim 21: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).

Resim 22: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 23A,B: Gebe, diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen A,BX400).

Resim 24A,B: Gebe ve diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen A,BX400).

Resim 25: Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 26: Gebe olmayan, diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■),

endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 27A,B: Gebe, diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).

Resim 28: Gebe ve diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 29: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 30A,B: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) gözleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).

Resim 31: Gebe, diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).

Resim 32A,B: Gebe ve diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).

Grafikler

Grafik 1: Deneklerin serviks dokularında damar sayıları dağılımları

Grafik 2: Deneklerin serviks dokularında yüzey epiteli kalınlık ölçümleri dağılımları

TABLolar

Tablo 1: Deneklerin serviks dokularında damar sayılarının istatistiksel değerleri

Tablo 2: Deneklerin serviks dokularında yüzey epiteli kalınlık ölçümlerinin istatistiksel değerleri

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

a. : Arter

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

ADP : Adenozin Difosfat

AEC : 3-Amino-9-Ethylcarbazole

AGEs : İleri Glikasyon Son Ürünleri

AMH : Antimüllerian Hormon

bFGF : Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

BrdU : 5-Bromo-2-Deoksiüridin

CIN : Servikal İntraepithelial Neoplazi

COX-1 : Siklooksijenaz-1

COX-2 : Siklooksijenaz-2

CRH : Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

CSMC : Servikal Düz Kas Hücresi

DM : Diabetes Mellitus

DNA : Deoksiribonükleik Asit

E2 : Östrodiol

ECM : Hücre Dışı Matriks

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

GDM : Gebelik Diabetes Mellitusu

GLUT : Glukoz Taşıyıcısı

GnRH : Gonadotropin Serbestleştirici Hormon

HCl : Hidroklorik Asit

HCS : İnsan Koryonik Somatomamotropini

HLA : İnsan Lökosit Antijen

IDDM : İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFG : Bozulmuş Açlık Glukozu

IgE : İmmunoglobulin E

IGF-1 : İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

IL : İnterlökin

i.p. : intraperitoneal

LADA : Latent Otoimmün Diyabet

LH : Lüteinleştirici Hormon

Lig. : Ligamentum

MC : Mezangial Hücreler

MIS : Müller Baskılayıcı Madde

mm. : Musculus

MMP : Matriks Metalloproteinaz

mRNA : Mesajcı Ribonükleik Asit

NAD : Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NFKB : Nükleer Faktör Kabba B

NIDDM : İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

NO : Nitrik Oksit

NOD : Obez Olmayan Diyabetik

NOS : Nitrik Oksit Sentaz

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAF-R : Trombosit Aktive Edici Faktör Reseptörü

PAS : Periyodik Asit-Schiff

PBS : Fosfat Tampon Solüsyonu

PDGF : Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

PGE2 : Prostaglandin E2

PGF2 α : Prostaglandin F2 α

SMC : Düz Kas Hücresi

SM-MHC : Düz Kas Ağır Zincir Miyozin

SM- α -aktin : Düz Kas α -aktin

STZ : Streptozotosin

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü β

TIMP : Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi

v. : Ven

VEGF : Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

α : Alfa

β : Beta

γ . : Gama

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanmasında, etkilerinde ya da her ikisinde de gerçekleşen hasar sonucunda oluşan hiperglisemi ile özelleşmiş süregelen bir hastalıktır. DM sonucunda gözlenen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin altında insülinin hedef dokulardaki etkilerinin eksikliği bulunmaktadır.¹ Diyabette metabolik sorunlarının yanı sıra, bu hastaların uzun süre hiperglisemiye etkin kalmaları sonucunda nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz gibi küçük ve büyük damar komplikasyonlarının gelişmesi de görülmektedir.²

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın, 2011 yılındaki raporunda DM'un dört klinik tipi tanımlanmıştır. Bunlardan üçü primer olup; Tip 1, Tip 2 diabetes mellitus ve gebelik diabetes mellitusu (GDM)'dur. Diğeri ise ikincil diyabet tipi (özgün diyabet) olarak bilinmektedir.^{1,3}

Dünyada diyabetli kişilerin sayısı, nüfus artışı, yaşlanma, obezite ve fiziksel hareketsizlik nedeniyle artmaktadır.⁴

Ülkemizde de erişkin toplumda diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı belirlenmiştir. Bilinen ve bilinmeyen diyabet oranları arasında fark da çok azdır (% 55 ve % 45).⁵

Modern tıbbın gelişimi ile, doğum eylemi ve doğum, anne ve bebek için çok daha güvenli hale gelmiştir ancak komplikasyonlar hala oluşabilmektedir.⁶ Erken gebelikte iyi yapılmayan metabolik denetim, kendiliğinden düşükler ve fetal malformasyon risk artışına katkıda bulunmaktadır.⁷ Tip 1 ve Tip 2 diyabetin yanı sıra, risk değerlendirmesine bakıldığında; obez olan kadınlar, 25 yaş üzeri ve yaşlılar, ailesinde diyabet

ve geçmişte gebelik diyabeti öyküsü olan, ya da belli etnik gruplar (İspanyol, Amerikan Hint, Asya veya Afrikalı-Amerikalı) gebelik diyabeti gelişimi için yüksek risk altındadır.⁶

Diyabette üreme kanallarında, epitel ve stromal bozulmalar; bazal membran kalınlaşması, amiloid benzeri zemin maddesi ile doldurulmuş artmış hücreler arası boşluklar, hücre içi yağ birikimi, hücre artışı, kas kitle azalması ve fibrozis saptanmış; ve bunlar büyük olasılıkla üreme yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir.^{8,9,10,11,12}

Anne yaşıyla ilgili yapılan çalışmalarda, ileri anne yaşının, özellikle 35 yaş üzeri olgularda diyabetin, anne ve fötüs açısından daha çok risk oluşturduğu kabul edilmiştir.^{13,14} Gebelik komplikasyonları yanı sıra yenidoğan ölümü 35 yaş üzeri kadınlar arasında daha yüksek bulunmuştur. Yine gebelik diyabeti oranı da 35 yaş üzeri kadınlarda daha yüksektir.¹³

Hücre dışı matriksin esas proteini olan kollajen yaşlanma sürecinde devamlı olarak çapraz bağlanmalar oluşturur. Sağlıklı kişilerde daha yavaş ilerleyen bu süreçte lizil oksidaz enzimi görev alır ve bu optimal doku işlevi için gereklidir. Fizyolojik sürece ek olarak, yaşlanmış kollajenler, indirgenmiş şekerler ve proteinler arasında enzimatik olmayan gliko-oksidasyon tepkimeleri ile şekillenen heterojen bileşikler olan ileri glikasyon son ürünlerince (AGEs) çapraz bağlanmaktadır. İşlev için zararlı olan bu patolojik süreçler hiperglisemi nedeniyle diyabetli kişilerde hızlanma gösterir.^{15,16,17}

Serviks; hücre dışı matriks proteinleri, kollajen, elastin ve glikozaminoglikanların ağırlıklı olarak oluşturduğu bir organdır. Servikal doku sadece % 10-15 oranında düz kas hücreleri içerir.¹⁸

Serviks, mikroorganizmaların yayılımında ve fötusun yitimini engellemek için yapısai bir bariyer olarak işlev görür. Tüm biyolojik süreçler arasında, gebelikte, doğum sırasında ve sonrasında servikte bir bağ dokusu şekillenmesi oluşur. Kapsam ve b y kl   bu süreçlerde değişim gösterir. Gebelik sırasında rahim ağzındaki ba  dokusu şekillenme süreci dört aşamada gerçekleşir. Bunlar; yumuşama, olgunlaşma, genişleme ve onarım süreçleridir. Zamansal olarak üst üste binen olaylar olmasına karşın, her bir evre, eşsiz bir düzenlemeye sahiptir.^{19,20}

Servikal kollajen, geç gebelik ve doğumda, serviksin işlevinin önemli bir düzenleyicisidir. Gebelik sürecinde, olgunla mı  servikal fibröz doku, ge sek bir hal alır.²¹ Bu süreçte servikte aşırı bir damar artı ı izlenir.²⁰ Servikal olgunlaşma süreci damarlardan lökosit göçü ile birlikte ilerler. Bu süreç inflamatuvar tepkiye benzetilmiştir.^{22,23}

Diyabetin uterus, ovaryum ve vajina gibi di i üreme sistemi organlarında olu turabilece i yapısai değişimlerin ara tırıldı ı çalışmalar oldukça fazladır. Ancak servikte diyabetin etkisi üzerine yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır. Bu nedenle çalışmamızda gebelik süresince serviksteki kollajen ve damar yapısı de i imlerini immünohistokimyasal olarak belirlemeyi; ve bu süreçte gerçekleşen yapısai değişikliklere diyabetin etkileri yanı sıra ya lanmanın bu süreci ne yönde etkileyebileceğini belirlemeyi amaçladık.

Kollajen belirteçleri olarak Tip III, IV ve IV kollajen antikorları; damar düz kas de i imlerini belirlemek ere iyle alfa aktin kullanıldı. Ayrıca tüm gruplarda epitel boyu ve damar sayıları da ölçülerek istatistiksel olarak değerlendirildi. Sonuçlar kaynak verileriyle kar ıla tırılmalı olarak tartışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks Embriyolojisi

Embriyonun cinsiyeti, genetik açıdan, ovumu dölleyen spermiyumun tipi ile, dölleme sırasında belirlenir. Kromozomal cinsiyet, X kromozomu taşıyan bir oositin, X ya da Y kromozomu taşıyan bir spermiyumca döllemesine bağlıdır.²⁴ Gelişimin 7. haftasına değin gonadlar erkek ya da dişi yapısal özelliklerine sahip değildirler. Her iki cinste de gonadların görünümünün birbirine benzediği, genital sistemin gelişiminin başlangıç evresine, seksüel gelişimin farklanmamış dönemi denir.^{25,26}

Cinsiyetin farklanması, bazıları otozomal olan çok sayıda genin rol aldığı bir süreçte gerçekleşir.²⁵ Erkek fenotipin gelişimi için bir Y kromozomu gereklidir ve testiküler farklanmayı sağlayacak olan, testis belirleyici faktörün bulunduğu SRY geni, Y kromozomunun kısa kolunda, cinsiyet belirleyici bölgede saptanmıştır.²⁶ Cinsiyetin dişi yönünde farklanabilmesi için sadece Y kromozomunun bulunmaması yeterli değildir. İlkel gonad, testiste olduğu gibi, ovaryuma farklanmak için de bazı genlere gereksinim duyar. Örneğin X kromozomunun kısa kolu üzerinde bulunan *DAX1*, *SF1* genleri Sertoli (Enrico Sertoli, 1842 – 1910, İtalyalı fizyolog) ve Leydig (Franz von Leydig, 1821 – 1908, Alman anatomi ve zooloji profesörü) hücrelerinin oluşmasını engellemektedir.^{25,27} Bunun dışında, X kromozomları ovaryum gelişimi için genler taşıırken, ovaryum organogenezinde otozomal bir genin de rol aldığı belirlenmiştir.²⁶

Genital sistem mezoderm kökenlidir. Gelişimin 5.- 6. haftalarında, genital sistem farklanmamış evrededir ve her iki cinste de mezonefrik ve paramezonefrik kanallar olarak iki çift genital kanal bulunur.^{25,26} Mezonefrik kanallar [Wolffian kanalı, Wolff kanalı (Kaspar

Friedrich Wolff, 1733 – 1794, Alman anatomisti ve embriyoloğu)] erkek üreme sisteminin gelişiminde önemli iken, paramezonefrik kanallar [Müllerian kanalı, Müller kanalı (Johannes Müller, 1801 – 1858, Alman fizyoloji profesörü)] dişi üreme sistemi gelişiminde rol oynarlar.^{26,27}

Dişi embriyolarda, Leydig hücrelerince salgılanan testosteron hormonu olmadığı için mezonefrik kanallar birkaç işlevsiz kalıntı yapı dışında geriler. Sertoli hücrelerince salgılanan Müller baskılayıcı madde (MIS, antimüllerian hormon AMH) yokluğundan ise paramezonefrik kanallar gelişir.^{25,26}

Paramezonefrik kanal; mezonefrik kanalın yanında, plika ürogenitalis lateralis epitelinin 6. hafta sonunda kalınlaşması sonucu huni şeklinde bir çöküntü olarak belirir ve aşağıya doğru uzanır. Müller kanalı olasılıkla, Wolff kanalının etrafındaki dokuya yapmış olduğu bir indüksiyon sonucu gelişir. Deneysel olarak Wolff kanalı harap edildiğinde Müller kanalı gelişimini sürdüremez.²⁸

Ürogenital kabarıklığın ön – yan yüzeyindeki kölom epitelinin uzunlamasına bir girintisi halinde beliren paramezonefrik kanal, kranial uç kısmından, kölom boşluğu içine huni şeklinde bir genişlemeyle açılır.²⁵ Paramezonefrik kanallar, kaudalde de embriyonun gelecekteki pelvik bölgesine ulaşana değin önce mezonefrik kanalın yanında koşut olarak uzanır ve pelvik bölgeye ulaştıklarında mezonefrik kanalları önde çaprazladıktan sonra kaudo-medial yönde ilerler. Orta hatta diğer paramezonefrik kanala aksi yönden yaklaşır.^{25,26}

Bu iki kanal başlangıçta bir bölmeyle ayrılmıştır. Daha sonra karşı yandan gelen eşiyle birleşerek Y şeklinde uterovaginal

primordiyum'u oluşturur. Bu yapı uterus ve vagina'nın superior kısmını yapar.^{25,26}

Uterovaginal primordiyum, ürogenital sinüs'ün dorsal duvarı içinde uzanır. Burada, sinüs tüberkülü denilen bir yükseltiyi (kabarıntıyı) oluşturur. Sinus tüberkülü, uterovaginal primordiyum ile ürogenital sinüs'ün birleşme yerindedir.²⁶

Sinüs tüberkülü, ürogenital sinüs'ten sinovaginal primordiyum'un kaudal ucuna kadar uzanacak olan sinovaginal şişkinliklerin oluşumunu uyarır. Sinovaginal şişkinlikler çift olan endodermal çıkıntılardır. Bunlar, birbirleriyle birleşip hızlıca çoğalarak vaginal plağı yaparlar ve daha sonra plağın orta bölüm hücrelerinin parçalanmasıyla vagina lümeni oluşur. Kenardaki hücreler ise vagina epitelini yaparlar.^{25,26}

Paramezonefrik kanallar başlangıçta üç kısımdan oluşur:

- 1- Karın boşluğuna açılan kranial vertikal kısım
- 2- Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal kısım
- 3- Karşı taraftan gelen eşiyle birleşen kaudal vertikal kısım

Ovaryumların inmesiyle paramezonefrik kanalların birleşmemiş, ilk iki bölümünden tuba uterinalar gelişir.²⁵ Bunların kaudal kısımları da uterus kanalını oluşturmak için birbiriyle kaynaşırlar. Paramezonefrik kanalların ikinci kısımlarının medio-kaudal yönde yer değiştirmeleriyle ürogenital sırtlar (kabarıklıklar) giderek daha enlemesine bir konuma geçerler. Kanallar orta hatta birbirine yakınlaşıp, kaynaştıktan sonra, pelvis içinde kalın enlemesine bir kıvrım oluşur. Kaynaşmış haldeki paramezonefrik kanalların yanlarından, pelvis duvarına kadar uzanan bu bağa, ligamentum latum uteri (uterusun sınırlayıcı ligamenti) adı verilir.

Tuba uterinalar bu ligamentin üst sınırında yer alırken, ovaryumlar arka yüzünde bulunur. Uterus ve ligamentum latum uteri, pelvisi rektouterin ve vesikouterin çukurlar olarak ikiye böler. Uterus'un uzunluğu boyunca yanlarda, ligamentum latum uteri arasında, mezenşimin çoğalmasıyla perimetrium adı verilen gevşek bağ dokusu ve düz kastan oluşan hücresel bir yapı yer alır.^{25,26}

Paramezonefrik kanalların kaynaşan kısmından uterus'un korpus'u ve serviks'i gelişir. Bunların çevresi mezenşim katmanıyla sarılmıştır ve bu yapıdan, uterus'un kas tabakasını oluşturan miyometriyum ve periton örtüsünü yapan perimetrium oluşur.^{25,26}

Servikal epitel uterovaginal primordiyumun alt yüzünden farklıdır. Uterus'un farklı kısımlarının gelişimi gebeliğin son 3. ayına değin sürer. Bezlerin ve kas katmanının ilk oluşumu gebeliğin ortasında gerçekleşirken, serviks'teki müsinöz hücreler son üç ayda görülmeye başlar.²⁹

Gelişim süresinde uterus başlangıçta insanda da iki boynuzlu konumdadır. Gelişim ilerlemesiyle bu iki boynuz arasında mezenşim çoğalması sonucunda gelişindeki armut şeklini alır. Ancak uterus'un gelişimi insanlarda bazen iki boynuzlu evrede kalabilir.²⁸

Uterus'un son kısmı çevresinde yer alan kanat şeklindeki vaginal forniksler de paramezonefrik kanal kökenlidir ve uterus'un devamı olan vagina'nın superior kısmını oluşturur. Vagina'nın alt kısmı ise ürogenital sinüs kökenlidir.²⁵

2.2. Serviks Anatomisi

Uterus (rahim, dölyatağı), vücut orta çizgisi denginde, pelvis minor'un tam ortasında yerleşmiş, kalın duvarlı, içi boş, kas yapılı, tek bir organdır. Döllenen ovum buraya yerleşir, gelişimi sırasında embriyonun gereksinimlerini karşılar ve doğumu gerçekleştirir.^{30,31}

Uterus; rektum'un önünde, vesica urinaria'nın (mesane, sidik kesesi) arka ve üst tarafında yer alır ve altta vagina (dölyolu) ile dışarı açılır. Yan-üst kısımlarda iki tuba uterina ile bağlantılıdır. Yaklaşık 7.5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde, 2.5 cm kalınlığında ve yaklaşık 90 g ağırlığındadır.^{31,32}

Uterus, anatomik olarak 3 kısımdan oluşur:

- 1- Corpus uteri: Uterus'un geniş 2/3 lük üst kısmını (gövde) yapar.
- 2- Fundus uteri: Tuba uterina'ların açıldıkları yerin yukarısında kalan bölümdür.
- 3- Cervix uteri: Uterus'un daha dar olan 1/3'lük alt kısmıdır ve vagina'nın içine doğru uzanmıştır.^{31,32,33}

Vesica urinaria boş iken, cervix uteri'nin uzun eksenini ile vagina'nın uzun eksenini arasında açıklığı öne bakan 90°'lik bir açı oluşur. Bu açı özellikle serviks'in portio vaginalis'i ile vagina arasında bulunur. Tüm uterus bu açı nedeniyle vagina'ya karşın öne yatmış konumdadır, bu durum anterversio uteri olarak isimlendirilir. Ayrıca uterus gövdesi internal os'da öne eğik konumdadır. Buradan geçen ve corpus uteri'nin uzun eksenini ile cervix uteri'nin uzun eksenini de açıklığı öne bakan 170°'lik geniş bir açı oluşturur. Bu anteflexio uteri konumudur.^{27,30,34}

Bazı kadınlarda fundus ve corpus uteri vagina'nın arkasına doğru eğilerek excavatio rectouterina içinde bulunabilir. Buna retroversio uteri denir. Corpus uteri cervix uteri'ye göre arkaya doğru bükülmüşse retroflexio uteri konumu oluşur.³³

Cervix uteri, corpus uteri'den daha dar ve yuvarlak olup, 2.5 cm uzunluğundadır ve bir kısmı vagina'nın içine doğru sokulmuştur. Orta bölümü üst ya da alt kısımlardan daha geniştir ve corpus uteri'den daha az hareketlidir.^{31,34}

Cervix uteri, üstte portio supravaginalis cervicis ve altta portio vaginalis cervicis olarak iki parçaya ayrılır.³²

Portio supravaginalis cervicis:

Cervix uteri'nin vagina'nın üstünde kalan 2/3'lük üst bölümünü oluşturur, ön ve arka olarak iki yüzü ve iki yan kenarı bulunmaktadır.³¹

Ön yüzünde, ligamentum latum uteri'nin yaprakları arasında yer alan ve parametrium denilen bağdoku ile vesica urinaria'dan ayrılır. Bu yüzde periton yoktur. A. uterina bu doku içinde ureter'i çaprazlayarak cervix uteri'nin 2 cm ön tarafına kadar uzanır.^{31,34}

Fundus uteri ve corpus uteri'nin üst bölümünün ön-alt yüzünü örten peritoneum'un, vesica urinaria'nın üst yüzüne atlarken oluşturduğu çıkmaza excavatio vesicouterina adı verilir. Corpus uteri'nin alt bölümü ve cervix uteri, vesica urinaria ile arada peritoneum olmaksızın komşuluk yapar.³⁵

Arka yüzüne tutunan musculus rectouterinus ismi verilen kas lifleri, arkaya ve dış yana doğru rektum ve sakrum'a uzanarak buralarda sonlanır. Bu kasların üstünü örten periton sağ ve solda iki katlantı yapar. Plica rectouterina denilen bu katlantılar arasında excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı) bulunur ve portio supravaginalis cervicis'i arka tarafta rektum'dan ayırır.^{31,35}

Yan kenarları ise yaklaşık 1.5 cm uzağında bulunan ureterler ile komşuluk yapar.³¹

Portio vaginalis cervicis:

Cervix uteri'nin vagina'nın içinde kalan 1/3'lük kısmıdır. Burada ostium uteri denilen ve cervix uteri'yi vagina'ya bağlayan bir delik bulunur. Vagina'nın arka duvarına doğru bakan bu delik doğum yapmamışlarda ufak ve yuvarlak, doğum yapmışlarda ise enine bir yarık şeklindedir. Ostium uteri önden labium anterius, arkadan ise labium posterius denilen iki dudakla sınırlıdır. Labium anterius daha aşağıda yer alır. Normalde her iki dudak vagina'nın arka duvarı ile komşudur. Bu deliğin, vagina'nın arka duvarına yönelmiş olması; uterus'un uzun ekseninin yukarıdan aşağıya ve önden arkaya uzanırken vagina'nın uzun ekseninin yukarıdan aşağıya ve arkadan öne doğru uzanmasından kaynaklanır.^{31,34}

Portio vaginalis ile vagina'nın üst duvarı arasında daire şeklindeki çıkmaza fornix vaginae denir. Labium posterius ile vagina arka duvarı arasındaki çıkmaza fornix vaginae pars posterior, labium anterius ile vagina ön duvarı arasındaki çıkmaza ise fornix vaginae pars anterior ismi verilir. Yanlarda ise fornix vaginae pars lateralis denilen çıkmazlar bulunur. Bu çıkmazların en derini arka, en sığı ise ön çıkmazlardır. Koitus

sırasında spermanın büyük kısmının atıldığı yer olduğu için fornix vaginae posterior'a receptaculum seminis ismi de verilir.³¹

Canalis cervicis uteri: İğ şeklinde olup, önden arkaya basık, ortada daha geniş uçlarda dar olan, cervix uteri'nin içindeki kanaldır. Üstte ostium internum canalis cervicis uteri (ostium histologicum uteri internum, internal os, iç delik) ile cavitas uteri'ye, altta ostium uteri de denilen ostium externum canalis cervicis uteri (ostium histologicum uteri externum, external os, dış delik) aracılığıyla vagina'ya açılır.^{31,34}

Kanalın ön ve arka duvarlarında birer adet uzunlamasına katlantı bulunur. Bu katlantılardan yanlara doğru oblik ya da horizontal diğer katlantılar da çıkar. Yanlara doğru uzanan bu küçük eğik katlantılara plicae palmatae denir. Canalis cervicis uteri'de katlantıların oluşturduğu bu yapıya arbor vitae uterinae ismi verilir. Plicalar yüzyüze gelmez ve kanalı sürekli kapalı tutarlar.^{31,34}

Pelvis minor içerisinde bulunan uterus'un ağırlığını taşıyan esas yapılar mm. levatores ani'nin tonusu ve pelvik fasya'nın kalınlaşmasından oluşan 3 önemli bağıdır:

Mm.levatores ani: Pelvis boşluğunu karşıdan karşıya kapatarak geniş bir döşeme oluşturan bu kaslar, üzerlerindeki pelvik fasya ile pelvis organlarına önemli destek sağlar. Karından pelvis dibine yönelen karın içi basınca karşı koyar. Levator ani kaslarının ön parçasını oluşturan kas lifleri, bu kası örten fasya aracılığı ile cervix uteri'ye tutunur ve böylece uterus'un aşağı doğru yer değiştirmesi önlenmiş olur.^{31,33}

Lig. cardinale (lig. transversum cervicis, Mackenrodt bağı): Pelvik fasyanın fibromusküler yoğunlaşmasından oluşan bu bağ, vagina'nın üst ve cervix uteri'nin alt bölümlerinden başlar, sağa sola yayılarak pelvis yan duvarlarında sonlanır. Lig. transversum cervicis içindeki uterus'a ait damarları ile birlikte serviks bölgesini destekler.^{31,33}

Lig. pubocervicale: Pubis kemiklerinin arka yüzünden cervix uteri'ye kadar uzanan sağ ve sol bağ dokusu demetleri şeklindeki bağlardır.^{31,33}

Lig. sacrouterinum (sacro-cervicale): Pelvik fasya kökenli sağ ve sol iki sağlam fibromusküler demetten oluşan bu bağ, cervix uteri'den ve vagina'nın üst kısmından başlar ve sakrum'un alt ucunda sonlanır.³³

Lig. latum uteri ve lig. teres uteri aslında oldukça gevşek yapılar olup uterus'un sabit tutulmasında önemleri daha azdır.³³

Lig. latum uteri (geniş bağ): Uterus'un yan kenarlarından pelvis'in lateral duvarlarına ve tabanına uzanan iki yapraklı peritoneal yapıdır. Uterus'un en geniş bağı olan lig. latum uteri, uterus'u pelvis içinde ortada tutmaya yardımcı olur.^{31,35}

Lig. teres uteri (lig. rotundum, yuvarlak bağ): Uterus'un supero-lateral köşesinden başlar, anulus inguinalis profundus'tan uzanır, canalis inguinalis'te seyreder ve lifleri labium majus'ta bağ dokusuna karışarak sonlanır.³³

2.2.1. Serviks'in damarları, lenf dolaşımı ve sinirleri

Serviks'in kanlanması; a.iliaca interna'nın bir dalı olan a.uterina'lar ve üst vaginal dallarınca sağlanır.³⁶

Venler arterlerle aynı ismi alırlar ve arterleri izleyerek ligamentum latum uteri içine girip cervix uteri'nin yan tarafında plexus venosus uterinus'u oluştururlar. Buradan çıkan venler de v. iliaca interna'ya boşalır.³⁷

Serviks'in lenfatikleri; mukoza altında ve fibröz stromanın derinlerinde yerleşiktir. Bunlar istmus bölgesinde iki lateral pleksusta toplanırlar. Daha sonra eksternal iliak ve obturator, hipogastrik ve birleşik iliak, sakral ve mesane'nin arka duvarı lenf düğümlerine doğru dört efferent lenf kanalına boşalırlar.³⁸

Serviks'in sinirlenmesi esas olarak endoserviks ve ektoserviks'in derin çevresel kısmı ile sınırlıdır. Servikal sinirler; pelvik otonom sisteme ait, üst, orta ve alt hipogastrik pleksus'tan gelir.³⁸

2.3. Serviks Histolojisi

Pelvis boşluğunda, orta çizgide, mesane ile rektum arasında yerleşmiş, kalın duvarlı, armut biçiminde, içi boş bir organ olan uterus; korpus, fundus ve serviks olarak üç bölümden oluşur.^{39,40}

Serviks, uterus'un daha dar olan 1/3'lük alt parçasını yapar ve vagina'ya doğru uzanıp buraya açılır.^{32,40}

Serviks'in vagina içine çıkıntı yapan alt bölümüne portio vaginalis cervicis, vagina üstündeki bölümüne ise portio supravaginalis cervicis denir. Serviks'in içinde, yukarıda uterus boşluğu, aşağıda vagina ile devam eden servikal kanal bulunur. Servikal kanalın uterus ile ilişkili açıklığına iç, vagina'ya açıldığı kısma dış delik denir.^{32,40}

Servikal kanal endoserviks denilen mukoz membran ile kaplıdır. Portio vaginalis'i ise ektoserviks örter ve daha sonra vagina'nın mukozal örtüsü ile devam eder.⁴¹

Uzunluğu yaklaşık 3 cm ve çapı 2.5 cm olan serviks, mukoz membran ile kaplı fibromusküler bir organdır. Servikal mukoza 2-3 mm kalınlığında olup, epitel ve altındaki lamina propria'dan oluşur. Lamina propria çok sayıda büyük dallı bezler içerir. Spiral arterlerden yoksundur. Serviks'in lamina propria'sındaki bağ dokusu uterus'unkinden daha fibröz yapıdadır. Kan damarları, sinirler ve seyrek olarak da lenf düğümleri içerebilir. Serviks'in kas katmanındaki düz kaslar uterus gövdesindeki kadar düzenli değildir.^{40,42,43}

Endoservikal kanal fuziform şekliindedir ve uzunluğu yaklaşık 3 cm'dir. Arkadan öne basıktır ve en büyük genişliği 8 mm olarak ölçülür. Ölçümler adet döngüsüyle değişir.⁴²

Endoserviks'te, mukus salgılayan tübüler bezler bulunur. Bunlar, aralarında dağınık halde silli hücrelerin bulunduğu tek sıralı prizmatik epitel ile döşelidir. Bezler yüzey epitelinin içeri doğru yaptığı derin girintilerce (kriptalar) oluşturulur. Endoservikal bezler, içinde çok sayıda kan damarı kapsayan fibrokollajenöz ve düz kas içeren bir stroma ile çevrilidir. Kriptalar derin olduklarından bez kanalları uzundur. Bu mukus

üreten hücrelerin yüzey alanını artırır.^{42,44} Kriptalar yaklaşık 4 mm'lik bir derinliğe kadar uzanabilir.⁴²

Endoservikal bezlerin salgılaması östrojen hormonunca denetlenir. Salgılayanın en fazla olduğu evre ovulasyon zamanıdır. Bezlerce oluşturulan salgı koitus sırasında, vagina'nın kayganlaştırılması ve bakterilerin uterus boşluğuna geçmesini engelleyen bir bariyer oluşturur. Ovulasyon'dan sonra ise mukus oldukça yoğunlaşır ve asitliği yükselir. Bu spermiyumun penetrasyon ve yaşayabilmesini zorlaştırır.⁴⁴ Bazen bezlerin kanalları salgı birikimi sonucu tıkanır ve bezler genişler. Naboth kistleri (Martin Naboth, 1675 – 1721, Leipzigde tıp profesörü) olarak isimlendirilen foliküler yapılar oluşur.^{27,41}

Kan ve lenf damarları, ektoserviks ve endoservikal kanal yüzeyine yakın çatallanma yapılar ve bir kapiller ağ oluştururlar. Normal serviks, damar ağı, düz ve düzenli bir yapı gösterirken, Cervical İntraepithelial Neoplasia (CIN) grubunda, damarlar; prolifer, belirgin halde dolambaçlı, düzensiz ve yüzeye yakın uzanır.⁴²

Ön tarafta, serviks'in supravaginal kısmı bağ dokusunun ayrı bir katmanınca (parametrium, perimetrium) mesane'den ayrılır. Bu, aynı zamanda serviks'in yanlarına doğru uzanır. Arteria uterinalar burada yer alır. Serviks'in üreterler ile yakın bir ilişkisi vardır. Üreterler parametrium içinde iki taraftan aşağı ve öne seyrederler. Periton serviks'in ön yüzünü örtmez ancak arka yüzünün üst kısmı periton ile kaplıdır. Serviks uterosakral ve lateral ligamentlerce konumunda tutulur. Bunlar fibröz doku ve düz kasdan yapıldıkları ve serviks'i normal anteverted konumda tutarlar.^{31,42}

2.3.1. Epitel kat (Epithelium)

Serviks'te, epitelin üç tipi tanımlanmıştır:

- (i) Tek sıralı prizmatik;
- (ii) Özgün çok katlı yassı;
- (iii) Metaplazik çok katlı yassı epitel.

Epitel tiplerinin dağılımı yaşam boyu değişebilir.⁴²

- Embriyonik gelişim sürecinde, serviks ve üst vagina bölümü başlangıçta prizmatik epitel ile örtülüdür. Vaginal prizmatik epitel daha sonra çok sıralı yassı epitele dönüşür.
- Doğumda prizmatik epitel, normalde endoserviks ve santral ektoservikste bulunur. Prizmatik epitel tek sıralıdır. Bu nedenle stromadaki kan damarları buna portakal kabuğu görünümünü verirler. Çok katlı yassı epitel ile tek sıralı prizmatik epitelin birleşme bölgesi tam kesin değildir.
- Adelosan ve ilk gebelik süresince, çok katlı yassı epitel metaplazisi nedeniyle birleşme bölgesi, özgün bileşkeye göre dış deliğe daha yakın bulunur.^{44,45}

Servikal epitel ile ilgili çalışmalar, bileşke bölgesinde prizmatik epitelin, çok katlı yassı epitele değişirken metaplaziye uğradığını ortaya koymuştur.⁴²

Prizmatik epiteldeki metaplazik değişimler, bileşkenin konumu ve hormonal etkilerle olur. Ergenlikten sonra ve ilk gebelikte serviks'in şekli değişir ve oylumu artar. Serviks'in portio vaginalis üzerindeki distal endoservikal epitelinde eversiyon (ektropion) görülür, bu kısım vagina'nın asit ortamına etkin kalır. Bu, prizmatik epiteli metaplazi için uyarır. Değişim bölgesinin kapsamını artırır ve bileşkenin yeniden

konumlanmasını sağlar. Ergenlik ve üreme yaşamı süresince, bileşke genelde dış delik distalinde yer alır. Menopozdan sonra endoservikal kanal içerisine doğru uzaklaşır.⁴²

2.3.1.1. Prizmatik epitel

Tek katlı prizmatik epitel, endoservikal kanal ve kriptaların lümen yüzeyini kaplar. Bu katmanı oluşturan hücreler yüksek boyludurlar. Prizmatik hücrelerin çekirdekleri, hücre aktif olarak mukus salgımlarken suprabazale uzanmış ya da hücre ortasında yerleşik olabilir.⁴²

Epitelde iki tip hücre görülür:

- (i) Salgı hücreleri,
- (ii) Silyalı hücreler.⁴²

Salgı hücreleri, asit ve nötralize musin üretirler. Salgı miktarları menstrual döngü ile farklılık gösterir. Salgılama ekrin ve apokrin tipte olur.⁴² Hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitlerde, salgı hücrelerinin sitoplazması soluk renkte ve vakuollü görünür.^{42,46} Salgı içeriği, Alsiyan mavisi ve periyodik asit-Schiff (PAS) boyama yöntemleriyle izlenebilir.⁴²

Silyalı prizmatik hücrelerin esas işlevi, apikalde bulundurdıkları silyaların hızlı ritmik titreşimleriyle, yüzeydeki mukusun taşınmasıdır. Silyalar, endoservikal-endometriyal bileşkede, endoservikal kanala karşın daha sıktır.^{42,47}

Kolposkopik olarak, endoservikal kanal ve endoservikal kriptalardaki bez epiteli bir kaldırım taşı görünümündedir. Küçük katlanmalar ile üzüm salkımları şeklinde içe girintiler yapmış izlenimi verir.

Bunlar villuslar şeklinde izlenir. Metaplazi endoservikal villuslarda görülür. Bunlar kriptaların açılmasını önler ve kolposkopik ya da histolojik olarak kör ya da tüpler şeklinde izlenir.⁴²

Servikal mukus sulu bir sıvıdır; içeriği adet döngü evreleriyle değişim gösterir. Servikal mukus; elektrolitler, özellikle de sodyum klorid ve glukoz veya fruktoz gibi basit şekerler, üre ve kolloidal çözelti içinde proteinler içermektedir. Proteinler; albüminler, immünglobulinler, enzimler ve çeşitli makromolekülleri kapsar, bunların miktarları mukus akışkanlığını etkiler ve değiştirir. Lökositler, pul pul dökülen prizmatik ve çok katlı yassı epitel hücreleri ile birlikte, mukus içinde bulunur. Servikal mukus spermiyumun taşınmasında rol oynar.⁴²

Primatlarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla, servikal mukus'un spermiyumla ilgili 4 esas işlevi olduğu bildirilmektedir. Bunlar; spermiyumların vajinal ortamdan uterus'a iletilmesi; mukusun yapısal olarak anormal spermiyumları filtrelemesi ve seminal plazma bileşenlerini spermiyumların yüzeyinden uzaklaştırılması; spermiyumların beslenip biyokimyasal olarak desteklenmesi ve; spermiyumların depolanmasıdır.⁴⁸ Mukus örneklerinin biyokimyasal özellikleri göz önüne alındığında yapılan bir çalışmada, ovulasyon öncesi ve doğum sonrası örneklerin % 40'ı spermiyum göçüne olanak verirken, luteal ve doğum sonrası örneklerin % 60'ının spermiyum göçüne izin vermediği saptanmıştır. Spermiyum göçünün gerçekleştiği mukus örneklerinde su yüzdesinin en yüksek, protein ve glikoprotein yoğunluğunun en düşük (mukus ml) olduğu belirlenmiştir. Servikal mukus glikoproteininin, karbonhidrat bileşimi spermiyumların kabul edilmesinde önemli rol oynamaktadır.⁴⁹

Servikal mukus'un, 'östrojenik' ve 'gestojenik' olarak iki esas tipi tanımlanmıştır. Bunlardan ilki menstrual döngünün proliferatif

evresinde ve ikincisi ise sekretuar evresinde gereklidir. Proliferatif evrede mukus spermiyumların kanaldan kolay geçişi için gereklidir. Mukus bu evrede ince yapıdadır. Cam zerine yayıldığında ‘eğreliotu’ görünümü verir. Sekresyon evresinde ise, mukus viskozitesi artar ve ağısı yapı gözenekleri küçülür, bu spermiyumların ilerlemesini engeller. Lökosit ve hücre artıkları bu kalın mukus içinde sıkışıp kalırlar. Proteaz baskılayıcı enzim miktarı örneğin alfa-1-antitripsin artar, spermiyum proteazlarının potansiyel hidrolitik etkisi ile mücadele eder.⁴²

2.3.1.2. Çok katlı yassı epitel

Serviks kanalının alt ucunda prizmatik epitel, yerini keratinsiz çok katlı yassı epitele bırakır.⁴⁰ Bu epitel serviks’in portio vaginalis’ini düşer ve 0.5 mm kalınlığındadır. Bu vagina’nın çok katlı yassı epiteli ile devam eder, ancak hormonal etkiye daha az duyarlıdır ve vagina’da grlen ‘rete peg’lerden yoksundur.⁴²

Görünüşü, yaş ve menstrual dnė ile değişir, östrojen hormonu etkisinde tümüyle olgun hale gelmekteyken, progesteron hormonu ile yarı olgun haldedir. Bu aşamada, düz, çokgen hücrelerin 5-10 katından oluşur. Bu hormon yokluğunda, örneğin menopoz sonrası, epitel kalınlığı büyük ölçüde azalır.⁴²

Dnė ortasında ve erişkin menopozlu kadınlarda çok katlı yassı epitelde  bölge ayırđedilir:

- (I) Bazal kat (germinal katman),
- (ii) Orta ya da parabazal kat,
- (iii) en olgun hücrelerin oluşturduğu yüzeyel kat.⁴²

Epitel, bazal lamina üzerine oturmuş birçok hücre katmanından oluşmuştur. Hücreler yüzeye doğru yassılaştır. Epitelin derin kısmı stromal papillalar nedeniyle yer yer girintilidir.^{42,46}

2.3.1.2.1. Bazal kat

Bazal lamina üzerine oturmuş, 12 mikrometre (μm) çapındaki tek sıralı prizmatik hücrelerden oluşmuştur. Bu hücreler, yeni hücreleri oluştururlar. Çekirdek oval şekillidir. Hücrelerde aktif mitoz görülür. Normal koşullarda, epitelial yenilenmesinin tüm süreci, bazal katta izlenir. Diğer katmanlarda hücre olgunlaşmasının çeşitli aşamaları gözlenir.^{42,46}

Kronik servikal enfeksiyonlar ya da yerel travmalarda bazal kat hiperplazisi sonucu, çok katmanlı yapıda olabilir. Bazal hücreler iki ya da daha fazla kattan oluşmuş halde izlenir. Hücrelerde mitoz erki fazladır. Bazal bölge üstünde ise normal epitelial olgunlaşma aşamaları gözlemlenir.⁴²

2.3.1.2.2. Orta (parabazal) kat

Bu bölge, olgunlaşan çok katlı yassı epitel hücrelerinden yapılmıştır. Hücreler bazal bölgeninkilerden biraz daha büyüktür ve daha bol sitoplazmalıdır. Bu bölgenin üst katmanındaki hücreler, derin katmanlara karşı daha fazla sitoplazmaya sahiptir. Ancak çekirdek boyutları eşdeğirdir.⁴²

Parabazal hücreler PAS-pozitifdir ve elektron mikroskopunda, sitoplazmalarında bol miktarda tonofilament ve glikojen granülleri içerirler.⁴²

Epitel hücrelerinin yan yüzeylerinde desmozomlar bulunur. Hücreler arası aralıklar filamentöz yapıdadır. Bu kat, bazen stratum spinozum olarak da isimlendirilir.^{42,47}

Parabazal bölgenin üst katlarında keratohiyalin granüller kapsayan hücreler görülür.⁴²

2.3.1.2.3. Yüzeyel kat

Bu kat birbirlerine gevşek bir şekilde tutulmuş birkaç hücre sırasından oluşur. Histolojik kesitlerde, hücreler yassı ve geniş yüzlüdür. Üst sıra hücreler yassı şekillidir ve çekirdekleri piknotiktir. Keratinizasyon izlenmez.^{42,46,47}

Belirli koşullarda, örneğin vaginal prolapsus (sarkma) varlığında, yüzeysel katman hücrelerinde hiperkeratozis ile sonuçlanan keratinin aşırı miktarda sentezi görülebilir.⁴²

Taramalı elektron mikroskobunda, hücreler ağsı bir mozaik deseni oluştururlar. Her bir hücrenin yüzeyi mikrovillus benzeri sitoplazmik kıvrımlar içerir. Bunların yüzeye yapışmayı arttırdığı düşünülmektedir. Bu yapılar derin katmanları travma ve enfeksiyondan korur.⁴²

2.3.2. Servikal stroma

Serviks'in % 85-90'ı bağ dokusundan ve % 10-15'i düz kaslardan oluşur. Bağ dokusu proteoglikanlardan yapılı esas ara madde içerisine gömülü kollajen ve elastik lifleri kapsar. Kollajen lifler çoğunluktadır. Bu yapılar serviks'e gerilme gücü verirler.^{37,42}

Düz kas ve elastik lifler azdır.⁴² Proksimal serviks'ten distale doğru gittikçe düz kas yüzdesinde azalma görülür. İç delikte % 25 oranında düz kas dokusu bulunurken, dışta bu oran % 10 kadardır.⁴⁵

İnflamatuar hücre infiltrasyonu, normal serviks'te özellikle değişim bölgesinde, derinlerde görülebilir.⁴²

2.3.3. Gebelik sırasında serviks histolojisinin esas özellikleri

Gebelikte, stromada artmış damarlanma ve ödem nedeniyle serviks'in oylumu artar. Stromanın desidualizasyonu yaygındır, stromal fibroblastlarda büyüme görülür ve açık renk boyanırlar. Sitoplazmaları insan koryonik gonadotropin hormonu etkisi altında glikojen ve lipid damlacıkları ile doldurulur. Serviks'in portio vaginalis'indeki endoservikal epitelde eversiyon gelişir.

Bebeğin çıkışı sırasında serviks boyunca epitel hasarı olur. Ayrıca serviks'te yırtılma, morarma ve en yaygın olarak da ön dudağı içeren ülserasyon görülebilir. Ancak bu hasarların onarımı çabuk gerçekleşir. Yeni epitel yapımı bir ay içinde tamamlanır.⁴²

Serviks duvarının temel bileşeni kollajen bağ dokusudur. Kan damarları çevresi dışında elastik lifler azdır. Buna karşın serviks doğum sırasında genişler. Genişlemeyi sağlayan esas etken, uterus kasılma kuvvetine karşılık olarak serviks'in hücreler arası maddesinin yumuşamasıdır. Bu işlevde prostaglandinler rol oynar. Doğumdan sonra serviks'in sıkılaşması fibröz dokunun yeniden yapılanmasına bağlanmaktadır.^{42,50}

2.3.4. Menopoz sonrası epitel

Gebelikte serviks'in artan oylumu, endoservikal mukozanın eversiyonuna yol açar. Bu nedenle menopozda serviks oylumu azalır, bez epitelinde inversiyon olur ve endoservikal kanal içinde geri çekilir. Epitelyal değişim bölgesinin yeri menopoz sonrasında endoservikal kanal içindedir. Çok katlı yassı epitel, menopozdan sonra atrofik hale gelir. Çok incelir ve infeksiyon daha sık görülür.⁴²

2.3.5. Servikal epitelde Langerhans hücreleri

Langerhans hücreleri (Paul Langerhans, 1849 – 1888, Alman anatomi ve patoloji profesörü), serviks'in transformasyon bölgesinin normal servikal epitelinde ve ektoservikste bulunurlar. Bu hücreler büyük yabancı cisimleri yakalayıp sindirebilirler. Serviks'te de ekzojen antijenlerin tanınması ve işlenmesinde görevli olduklarına inanılmaktadır.^{27,42,46}

2.4. Serviks Fizyolojisi

Kadınların normal üretkenlik yıllarında, cinsiyet hormonlarının salgılanma hızındaki aylık ritmik değişimlere uygun olarak ovaryum ve diğer genital organlarda değişimler görülür.⁵¹

Bu değişimler ovaryum ve uterus döngüleri olarak isimlendirilirler. Ovaryum döngüsü süresince salgılanan hormonlar uterus döngüsünü denetlerler. Bu iki döngü, her biri yaklaşık 28 günde bir olaylanan menstruasyona neden olur.^{51,52}

Hipofiz bezi ön lobundan salgılanan gonadotropik hormonlar, ovaryumlarda yaklaşık 8-12 adet yeni folikülün gelişimini başlatır. Bu foliküllerden sadece bir tanesi tam olgun hale ulaşır, diğerleri geriler. Ovulasyon döngünün 14. gününde gerçekleşir. Folikülün gelişimi süresince, salgılanan en önemli hormon östrojendir. Ovulasyondan sonra, folikülün salgı yapan hücreleri korpus luteum'a dönüşürler. Bu hücreler büyük miktarda kadın hormonları progesteron ve östrojen salgılama yetisine sahiptirler. İki hafta sonra korpus luteum dejenere olur. Ovaryum'da östrojen ve progesteronun çok azalmasıyla birlikte menstruasyon gerçekleşir. Daha sonra bunu yeni bir ovaryum döngüsü izler.⁵¹

Dişilerde menstrual döngünün denetimi pozitif ve negatif sinyaller yoluyla sağlanır. Hipotalamus'tan belirli aralıklarla salgılanan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), hipofiz bezi'nden folikül-uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormonun (LH) döngüsel salınımına neden olur.⁵²

Menstrual döngünün foliküler evresinde LH kısmen düşük düzeydedir. 12. ve 13. günlerde östrodiol (E2) yapımı FSH'ın etkisiyle artar; bu FSH ve LH salgılanmasını uyarır. Bunu E2 salgılanmasını izler. Bu pozitif geri bildirim devre ile plazma LH düzeyi hızla artar ve LH pikinin sonucu olarak 14. günde ovulasyon gerçekleşir. Menstrual döngünün luteal evresinde östrodiol ve progesteron, FSH ve LH salgılanmasında baskılayıcı bir etki gösterirler ve bu durum daha fazla folikülün olgunlaşmasını önler. Östrodiol ve progesteron tarafından gonadotropik hormonların salgılanmasının baskılanması negatif geribildirim ile gerçekleşir. Östrodiol ve progesteron salgılanması döngünün sonuna doğru azalır ve 26. günde oldukça düşer. Bunun sonucunda menstrual kanama başlar.⁵³

Menstrual döngü süresince, serviks'in büyüklüğü, konumu ve yapısında değişiklikler görülür. Menstrual döngüde serviks mukozasında aralıklı dökülme gerçekleşmez, ancak mukus salgısında düzenli değişiklikler oluşur. Ovulasyondan hemen önce, östrojen hormon düzeyleri, serviks'i kabartmak, yumuşatmak ve dış deliği genişletmek için yükselir. Bu spermiyumların uterus'a daha kolay erişimini sağlar.^{54,55} Östrojen hormonu etkisiyle mukus daha ince, sulu ve daha alkali bir yapı kazanır. Böylece spermiyumların yaşaması için uygun ortam hazırlanır ve spermiyum göçü de kolaylaşır. Progesteron hormonu ise servikal mukusun kalın, yapışkan, viskoz ve hücre içeren bir hale gelmesini sağlar. Ovulasyon sırasında mukus en ince yapısındadır ve esnekliği oldukça artmıştır. Döngünün tam ortasında bir damla mukus, 8-12 cm veya daha fazla uzunluğa erişebilen uzun, ince bir iplikçik haline gelinceye değin gerilebilir. Ayrıca bu dönemde mukus bir lam üzerine alınıp ince bir kat halinde yayılarak kurutulduğunda ağaç dallanması gibi, eğreltiotu benzeri bir görünüm alır. Ovulasyon sonrasında ve gebelikte bu görünüm oluşmaz.^{45,53,56} Kalın mukus serviks'e, bakteri ve spermiyumların geçişini engelleyen bir tıkaç görevi görür.⁴²

Serviks ilk zamanlarda, adet kanının boşalmasına olanak sağlayan ayrıca spermiyum göçü ve doğum sırasında bebek ve eklerinin geçişini sağlayan uterus'un sadece anatomik bir sonu olarak düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan, çok sayıdaki çalışma serviks'in; spermiyumların kapasitasyonu ve normal taşınmasında, önemli işlevlerinin yanı sıra, koruyucu bir bariyer olarak hareket edip servikal mukus ile birlikte, uterus boşluğuna mikroorganizmaların ve toksik maddelerin geçişini engellediğini ortaya koymuştur.⁵⁷

2.4.1. Gebelik sırasında, doğum öncesi ve doğumda servikal değişiklikler

Bu olaylar sırasında serviks, uyum süreçleri geçirir. Bu değişimler gebelik hormonlarına yanıt olarak ortaya çıkar.⁴²

Progesteron hormonu etkisi ile servikal bezlerden salgının artışı sonucu mukus, koruyucu bir tıkaç oluşturmak için kalınlaşır. Bu mukus, bir tıkaç gibi gebelikten hemen sonra servikal kanalı kapatır.²⁰

Gebelik sırasında servikal oylumda bir artış görülür. Bu artış; ödem, kollajen liflerin yeniden yapılanması ve vasküler alanda göreceli farklılıkların olması ile açıklanmıştır.^{37,42,58}

Serviks, uterus içindeki fötüsü korumak için gerilime karşı direnç gösterir ve gebelik süresince sert kalır. Ancak doğumda ise fötusun çıkmasında ilk büyük engel serviks'dir. Servikal olgunlaşma olarak bilinen bir süreçte, gebeliğin sonuna doğru, uterus'ta doğum eyleminin kuvvetli miyometriyal kasılmaları başladığında, serviks yumuşar ve fötüs başının geçebileceği kadar açılır.^{20,51,59,60,61}

Servikal olgunlaşma; kollajenaz, elastaz ve diğer enzimler ile kollajen liflerin yıkımının yanı sıra düz kas ve proteoglikanlarda oluşan değişiklikler ile ilişkilidir.³⁷

Gebelikte, kollajen yoğunluğu azalır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada; kollajen yoğunluğunun, gebeliğin 10. haftasında, gebe olmayan serviks'in % 70'i ve doğumda % 30'u kadar olduğu gösterilmiştir. Kollajenolitik erkte artış, gebelik ilerledikçe izlenir. Servikal olgunlaşma

sırasında kollajen lifler kollajenaz, elastaz ve diğer özgün olmayan proteolitik enzimlerce yıkılır.^{37,62}

Gebeliğin sonlarına doğru serviks'te, kollajeni zayıf olarak bağlayan ve dokularda su tutma özelliğine sahip olan hiyaluronik asit miktarı artar.³⁷ Buna koşut olarak gebeliğin son evrelerinde serviks'in su yoğunluğunda da artış görülür.⁶² Aynı süreçte kollajen lifleri sıkı olarak bağlayan dermatan sülfatta azalma olur.³⁷

Miyometriyal kasılmaların servikal olgunlaşma üzerine çok az etkisi bulunduğu bildirilmiştir. Servikal olgunlaşmanın büyük bir kısmı kasılmalar başlamadan önce gerçekleşmektedir.³⁷

Servikal olgunlaşma; östrojen, progesteron, relaksin, PGE2, PGF2α tarafından hormonal denetim altında gerçekleşir. Progesteron kollajen yıkımını baskılamak, östrojen/progesteron oranının değişmesi kollajenaz erkinin artmasına neden olur ve kollajen yıkımı hızlanır. Antiprogestinler'in (RU486) servikal olgunlaşma üzerine etkileri bulunmamaktadır. Prostaglandinler özellikle PGE2 kollajenaz erkini uyarak, servikal olgunlaşmayı başlatabilir.³⁷

Oksitosin hormonu uterus kasılmaları aracılığı ile servikal hazırlıkta dolaylı role sahiptir. Ayrıca servikal mukoza oksitosin için hedef bir organdır ve serviks'in fizyolojik olgunlaşmasında rol oynar.²⁰

Relaksin, gebelik sırasında symphysis pubis'i ve pelvisin diğer eklemlerini gevşetir, serviks'in yumuşatılmasında ve genişlemesinde görev alır ve doğumu kolaylaştırır.⁵⁶

Doğum eyleminin evreleri:

Evre 0: Gebeliğin 36-38. haftalarından önceki, serviks'in yapısal bütünlüğünün ve miyometriyal düz kaslardaki düzenin korunduğu dönemdir.^{37,61}

Evre 1: Uterus'un doğuma hazırlandığı bu dönemde, miyometriyum ve serviks'te yapısal ve işlevsel değişiklikler gerçekleşir. Miyometriyal düz kasların fonksiyonu için gerekli olan değişiklikler yerine getirilir, serviks olgunlaşır ve yumuşar.^{37,61}

Evre 2: Aktif doğum eyleminin gerçekleştiği ve doğum için güçlü kasılmaların olduğu dönemdir. Güçlü ve ağrılı uterus kasılmaları olaylanır, serviks'te silinme ve açılma görülür. Bebeğin doğumu gerçekleşir.^{37,61}

Evre 3: Annenin iyileşmesi ve bebeğin yaşaması için katkılarının yapıldığı evredir. Yenilenme evresidir.⁶¹

Aktif doğum eylemi sırasında uterotoninler (prostaglandin ve oksitosin) ve kortikotropin serbestleştirici hormonca (CRH) uterus kasılmaları uyarılır. Güçlü ve ağrılı uterus kasılmaları membranlar aracılığıyla, serviks ve aşağı uterus segmentlerine baskı yapar. Bunun sonucunda serviks'te silinme ve genişleme başlar. Bu süreç ilk doğum yapanlarda 8-12 saat, çok doğum yapanlarda ise 6-8 saat sürer. Fötusun serviks'ten geçebilmesi için, servikal kanalın 10 cm'lik bir genişliğe ulaşması gerekir.^{37,50,61}

Servikal incelme: Servikal kanalın yaklaşık 2 cm'lik uzunluktan kısalıp sadece kağıt inceliğinde dairesel bir açıklığa dönüşmesi olgusudur. Bu olay yukarıdan aşağıya doğru gerçekleşir. Dış delik düzeyinde durum geçici olarak değişmeden kalırken, iç delikte kas lifleri alt uterus bölümüne yukarıya doğru çekilir. İç delik kenarlarının birkaç cm yukarıya doğru çekilmesiyle, anatomik ve işlevsel olarak uterus alt bölümünün bir parçası haline gelir. Doğum eylemi için uterus'un hazırlanması sürecinde artmış miyometriyum erkinin sonucu olarak, bazen aktif doğum eylemi başlamadan önce yumuşamış serviks'te önemli derecede incelme gerçekleşebilir.⁶¹

Servikal genişleme: Uterus'un korpusu ile karşılaştırıldığında, alt uterus bölümü ve serviks daha az dirençli bölgelerdir. Bu nedenle, kasılma sırasında bu yapılar basınca etkin kalırlar. Uterus kasılmaları membranlara basınç uyguladığında, amniyon kesesinin hidrostatik etkisi sonucu servikal kanal bir kama şeklinde genişler. Zarların bütünlüğünün bozulduğu durumlarda ise, prezente olan bölümün serviks ve alt uterus bölümüne uyguladığı basınç da aynı şekilde etkilidir.⁶¹

Zamana karşı serviks'in açılması bir grafik üzerinde gösterildiğinde, açılma latent evre ve aktif evre olarak iki aşamada gerçekleşir:

Latent evre: Serviks'in açılması doğum eyleminin başlangıcından itibaren hep aynı hızda gerçekleşmez. İlk doğumu olan kadınlarda açılmadan önce serviks'te incelme görülür. Bu nedenle serviks'in açılması biraz daha yavaş seyreder. Buna latent evre denir ve ortalama 8-8.5 saat kadar sürer. Genel olarak bu evrenin süresi değişkendir ve dış faktörlere bağlıdır. Bu evrenin sonunda serviks açılması 2-2.5 cm kadardır.

Aktif evre, 3 ayrı döneme ayrılır:

Akselerasyon (hızlanma): Açılmada birden hızlanma başlar. Yaklaşık 2 saat süren bu evre sonunda servikal açıklık 4 cm'yi bulur.

Maksimum hızlanma (maksimum eğim): Bu evrede açıklık 8-9 cm'ye ulaşır.

Deselerasyon (yavaşlama fazı): Servikal açılma hızı azalır ve bu evrenin sonunda servikal açılma 10 cm olur.³⁷

Açılmayla birlikte iniş (descensus) aktif olarak maksimum hızlanma döneminde, servikal açıklığın 7-8 cm'yi geçmesinden sonra oluşur. İlk kez Emmanuel Friedman tarafından ortaya konulan servikal açılma ve iniş eğrileri günümüzde halen kendi adı ile anılmaktadır.^{33,37}

Kollajenin fizyolojik önemini vurgulayan bir çalışmada, spontan doğum sırasında servikal genişleme zamanının; yüksek kollajen yoğunluğu olan kadınlarda uzun ve az kollajen yoğunluğu olanlarda kısa olduğu bildirilmiştir.⁶²

Servikal stromada seyrek halde bulunan elastik lifler, serviks bağ dokusunun en önemli ikinci fibriler bileşenidir. Servikal genişleme ve doğum sırasında yırtılmalara karşı, koruma sağlarlar. Böylece doğum sırasında uterus ve vagina arasında anatomik bütünlük ve süreklilik korunmuş olur.⁵⁷

Serviks'in olgunlaşmasının ardından doğum eyleminin başlaması ile birlikte servikal açılmanın bir sonucu olarak servikal kanalı

kapayan mukus tıkaçı, küçük damarlarında yırtılması ile birlikte hafif kanlı bir şekilde dışarı atılır. Halk arasında 'nişan gelmesi' olarak isimlendirilen bu az miktardaki kanlı mukusun vagina'dan dışarı atılması durumu, doğum eyleminin başlangıcı olarak algılanır.^{29,37}

2.5. Diabetes Mellitus

2.5.1 Diabetes mellitusun tanımı

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile özelleşmiş, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozulması ile seyreden, endokrin bir metabolizma hastalığıdır. Pankreas insülin salgılanmasının tam ya da kısmi yetersizliği, insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda ortaya çıkar. Etyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellik gösterir. Hastalığın seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik yan etkiler görülebilir.^{63,64}

2.5.2. İnsülin

İnsülin geni 11. kromozomun kısa kolunda bulunur. Preproinsülin olarak üretilir ve bazı membranları geçebilir. İnsan insülininin molekül ağırlığı 5808 olup, birbirine disülfid köprüleri ile bağlanmış olan iki amino asit zincirinden oluşur. A zinciri 21 ve B zinciri 30 amino asit kapsar. Bu iki amino asit zincirinin birbirinden ayrılması durumunda insülin molekülünün işlevsel etkinliği yiter.^{51,65}

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarının (Paul Langerhans, 1849-1888, Alman anatomi ve patoloji profesörü) beta hücrelerinde sentezlenir.^{27,65}

İnsülin kana salgılandığında dolaşımında hemen tümüyle serbest halde bulunur. Plazmadaki yarı ömrü 6 dakika kadardır ve 10-15 dakika içerisinde plazmadan arınması gerçekleşir. Hedef hücrelerde reseptöre bağlanmış kısmı dışında kalan insülinin tümünün; insülinaz enzimi ile esas olarak karaciğerde, daha az oranda böbrekte ve kasta, daha da az oranda diğer birçok dokuda yıkımı gerçekleştirilir.⁵¹

İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında esas işlevi olan, anabolik bir hormondur. Normal erişkinlerde insülin salınımı 40-50 ünite(U)/gün'dür (1 U=36 mikrogram). İnsülin yokluğu hiperglisemi ve lipolize yol açar. Serbest yağ asitlerinin artışı keton cisimcikleri, asetoasetat ve beta-hidroksibütirat düzeyinde artışa neden olur. Kan glukoz düzeyi böbreğin süzülen glukozu absorbe edebilme eşiğini aştığında glukozüri oluşur. Bu da ozmotik diürece neden olarak dehidrasyon ve elektrolit yitimiyle sonuçlanır.²⁹

2.5.3. Diabetes mellitusun tanısı

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflandırılmasında son 10 yıl içerisinde değişiklikler gerçekleştirilmiştir. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için yeni tanı kriterleri şu şekilde sıralanabilir;

- Gelişi güzel ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dl + Diyabet bulguları
- Açlık plazma glukozu (≥ 8 saat açlıkta) ≥ 126 mg/dl
- Yetmiş beş gram glukozla gerçekleştirilen Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nin 2'inci saatindeki plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl
- A1c $\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol) ³

Diyabetin klasik semptomları; poliüri, polidipsi, polifaji ya da iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri olarak gözlenmelidir. Daha az görülen bulgular ise; bulanık görme, açıklanamayan kilo yitimi, inatçı infeksiyonlar, yenileyen mantar infeksiyonları ve kaşıntıdır. Glisemi, venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak yapılan ölçümlerle saptanır.^{3,66}

2.5.4. Diyabetin epidemiyolojisi ve prevalansı

Diabetes mellitus ortak özelliği hiperglisemi olan ve başta karbonhidratlar olarak birçok metabolik bozukluk ile seyreden, heterojen bir hastalıktır. Diabetes mellitus'a eşlik eden metabolik bozukluk pek çok organı ilgilendiren fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Bu da kişi ve toplum üzerinde ciddi bir sağlık yükünü beraberinde getirmektedir.⁶⁷

Diyabet, sıklığı giderek artan bir hastalık olup, dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite nedeni olmaya adaydır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2025 yılında tüm diyabetiklerin sayısının 300 milyona ulaşacağını varsaymaktadır.^{65,67}

Dünyada her iki diyabet tipi de artış göstermekle birlikte, Tip 2 diabetes mellitus artışı çok daha fazladır. Bunun nedeni, hareketsizlik ve fazla ağırlık artışıdır.⁶⁷

Tip 1 ve Tip 2 diyabetin görülme sıklığı yaşanan bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin; Tip 1 diabetes mellitus en fazla İskandinavya ülkelerinde görülürken Pasifik çevresinde daha düşüktür. Kuzey Avrupa ve ABD'de Tip 1 diabetes mellitus sıklığı yılda yaklaşık 8-17 / 100 000'dir. Tip 2 diabetes mellitus ve glukoz tolerans bozukluğu sıklığı,

bazı Pasifik adalarında en yüksekken; Hindistan ve ABD’de orta düzeyde; Rusya ve Çin’de nispeten daha az düzeyde görülmektedir.⁶⁷

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2000 yılında 20-79 yaş gruplarındaki yayılım % 4.6’dır. Bu oran, Kuzey Amerika’da % 7.8, Türkiye’inde bulunduğu Doğu Akdeniz’de ve Orta Doğu ülkelerinde % 7.7 olarak bulunmuştur.⁶³

Varsayımlara göre, 2010 itibari ile tüm dünyada erişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabet dağılımı % 6.6’dır ve 2030 yılında % 18’lik bir artış ile bu değerin % 7.8’e ulaşacağı öngörülmektedir.⁵

Tip 1 diabetes mellitus % 90’dan fazlası otoimmüniteye bağlı olarak pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucunda gerçekleşir ve genelde çocuk ve genç yaşlarda görülür. Dağılımı % 0.3-0.5 kadardır ve tüm diyabetik hastaların yaklaşık % 10’unu oluşturmaktadırlar. Tanı konulduğunda hastaların % 90’ının yaşı 30’dan azdır. Gelişimi yeni doğan ve çocuklarda hızlıyken, erişkinlerde daha yavaş seyreder.⁶⁵

Tip 2 diyabet genelde 40 yaş sonrasında ortaya çıkar, kısmi insülin eksikliği ve periferik dokularda insülin direnci ile görülür. Dağılımı yaş ile değişiklik gösterir. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan 20-80 yaş arasını kapsayan, TURDEP (Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study)-I çalışmasında Tip 2 diyabet yaygınlığının % 7.2 olduğu ve BGT’nin (bozulmuş glukoz toleransı) % 6.7 olduğu bulunmuştur. Çalışmada, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin % 32’sinin hastalığının farkında olmadığı ortaya çıkmıştır.^{5,65,68}

TURDEP-II alışması Ocak 2010- Haziran 2010 tarihleri arasında yapılmış ve buna göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı belirlenmiştir. Bilinen ve bilinmeyen diyabet oranları arasında fark çok azdır (% 55 ve % 45).⁵

2000 yılı nüfus sayımına göre 4.9 milyon diyabetli hastanın varlığı saptanmıştır.⁶⁵

2.5.5. Prediyabet

Daha nceleri 'Sınırlayıcı Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye isimlendirilen Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG), günümüzde prediyabet olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kalp-damar hastalıkları için önde gelen risk faktörlerindendir.³

IGT'de küçük damar komplikasyonlarının gelişme olasılığı yüksek olmakla birlikte, özellikle büyük damar etkilenmelerinin artmasıyla tanımlanmaktadır. IGT daha çok kas dokusu insülin direnci ile ilişkilidir. IFG'de ise insülin salınımının ilk fazı bozulmuştur ve diyabetin küçük ve büyük damar komplikasyonları gelişme olasılığı artmıştır.⁶⁵

2.5.6. Diyabetin sınıflandırılması

Eskiden yapılan klinik sınıflandırmada, bulguların başladığı hasta yaşına göre gençlerde grlen "genç tip" ve erişkinlerde grlen "erişkin tip" diyabet olarak isimlendirilmiştir.^{63,69} Daha sonra 'tedavi sınıflaması' geliştirilmiş ve insülin bağımlı (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan (NIDDM) diyabet olarak adlandırılmıştır. Hastalık hakkındaki bilgi

birikimi arttıkça bu sınıflama da yetersiz bulunmuştur. Yeni sınıflandırmada 'insülin bağımlı' ve 'insülin bağımlı olmayan' ifadeleri yerine 'Tip 1' ve 'Tip 2' diyabet ifadeleri kullanılmaktadır.^{63,66,69}

Diabetes mellitus'un en son kabul edilen sınıflandırmasına göre, 2011 yılında ADA'nın raporunda da yayınlanan sınıflandırma şu şekildedir;^{1,3}

Diyabetin Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 Diabetes Mellitus (β hücre yıkımı, genelde mutlak insülin yetersizliğine yol açar.)

- İmmün aracılıklı
- İdiopatik

II. Tip 2 Diabetes Mellitus (Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte olan ağırlıklı insülin direncinden ve dirençle birlikte olan ağırlıklı insülin salgılanma hatasına değin değişebilir.)

III. Diğer özel tipler

- A. β hücre işlevinin genetik defektleri
- B. İnsülin etkisinde genetik defektler
- C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç ve kimyasal etkilerle oluşan tipler
- F. Enfeksiyonlar
- G. Diyabetin immün aracılıklı ender tipleri
- H. Diğer genetik sendromlar

IV. Gebelik Diabetes Mellitusu (GDM)^{1,3}

2.5.6.1. Tip 1 diabetes mellitus

Tip 1 diyabet, mutlak insülin eksikliği ile özelleştirilmiştir.⁶⁶ Bu hastaların yaklaşık % 90'ından fazlası otoimmüniteye bağlı, % 10'undan azı ise idiopatik şekilde gerçekleşir.⁶⁹

Tip 1 diabetes mellitus'un iki alt grubu bulunmaktadır.

- Tip 1A diabetes mellitus: Otoimmün beta hücre yıkımı ve mutlak insülin eksikliği sonucu ortaya çıkar.⁶⁷ Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel faktörlerin (virüs, toksin, emosyonel stres) etkisi sonucu otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlamış olur. Beta hücrelerinde % 80-90 oranında azalma sonucu klinik diyabet semptomları görülmeye başlar.
- Tip 1B diabetes mellitus: İnsülin yetersizliği ve ketozise eğilim bulunmaktadır. Ancak Tip 1B diyabette, beta hücre hasarının immünolojik belirteçleri yoktur ve bu tipte beta hücre hasarının düzeneği bilinmemektedir.^{3,67}

Tip 1 B diabetes mellitus, Tip 1 diyabetin çok az bir kısmını oluşturur.⁶⁷

Tip 1 diyabette, pankreastaki hücre yıkım hızı değişkenlik gösterir; bazı olgularda çok hızlı bazılarında ise uzun zaman alacak kadar yavaş gerçekleşir. Dolaşımdaki insülin hemen hemen yoktur, glukagon yükselmiştir ve pankreatik beta hücresi tüm insülinojenik uyarılara yanıtsız kalır ya da yetersizdir.^{65,69} İnsülin eksikliği sonucunda, sadece insülinin üç hedef dokusu olan karaciğer, kas ve yağ dokularına besinlerin girişi

aksamaz, aynı zamanda sürekli bir şekilde bu dokulardan dolaşıma, glukoz, amino asit, ve yağ asidi girişı de gerçekleşir. Yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikler ketonların üretimine ve birikmesine neden olur. Bu durum, insülin gereksiniminin yerine konmasıyla geriye döndürülebilir.⁶⁹

Kanda artan glukoz glomerüler geri emilimin yetisini geçer ve idrarla atılması sonucu glukozüri ortaya çıkar. Glukozun ozmotik etkiyle birlikte sıvı ıkışıını artırması sonucunda poliüri görülür. Polidipsi olarak adlandırılan aşırı susama ve çok su içme durumu olaylanır. Dolaşımdaki sıvının molaritesinin lens ve retinayı etkilemesiyle görme bozuklukları oluşur. Hastalar genelde zayıf ya da normal kilodadırlar. İştahın normal olması ve aşırı yemeye (polifaji) karşın kilo yitimi görölmektedir. Başlangıçta kilo yitimi su, glukoz ve trigliserid depolarındaki azalma ile gerçekleşir, süreğen evrede kas dokusundaki amino asitler azalır ve kilo yitimi sürer. Plazma oylumunun azalması sonucunda baş dönmesi ve güçsüzlük görülür. Parestezi oluşabilir. Hastalar genellikle diyabetik ketoasidoza yatkın eğilimdedir.^{3,67}

Hastalık genelde 30 yaşından önce, gençlikte başlar, ancak her yaşta da ortaya çıkabilir. Özellikle son 20 yıldır, daha ileri yaşlarda ortaya çıkan ‘latent otoimmün diyabet’ (LADA) formu, çocukluk ağı (15 yaş altı) Tip 1 diyabete yakın oranda görölmektedir.³

Son yıllarda, fenotip açısından insülin direnci hakim Tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görölen ve ‘Duble diyabet, Hibrid diyabet, Dual diyabet ya da Tip 3 diyabet’ olarak adlandırılan Tip 1 diyabet tipi bildirilmiştir.³

Tip 1 diabetes mellitus'un belirlenmiş genetik predispozisyonu bulunmaktadır. Bundan 6. kromozomun kısa kolu (6p) üzerindeki insan lökosit antijen (HLA) lokusuna yakın yerleşimli gen ya da genlerin yükümlü olduğu gösterilmiştir.²⁹

2.5.6.2. Tip 2 diabetes mellitus

Tip 2 diyabet, genellikle değişik derecelerde insülin direnci, insülin salgısında azalma ve glukoz yapımında artma ile özelleşmiş bozuklukları kapsar. İnsülin etkisi ya da salgısındaki farklı genetik ve metabolik hasarlar, ortak özelliği hiperglisemi olan Tip 2 diyabete neden olur.⁶⁷

İnsülin direnci: Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülin kullanımında oluşan sorunlar nedeniyle glukozun hücre içine emilip enerji olarak kullanımının aksamasıdır. Hücre içi hipoglisemi görülür. Özellikle kas ve yağ dokusu olmak üzere periferik dokularda insülin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ dokusunda glukoz tutulumu azalmıştır.³

Tip 2 diabetes mellitus çok etkenli bir hastalık olup kalıtsal özelliklerden, çevreden ve yaşam şeklinden etkilenmektedir. Birçok gen Tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir ancak, hastalık diyet ve egzersiz gibi etkenlerle modifiye olabilmektedir.²⁹

2.5.6.3. Gebelik diabetes mellitusu

Gebelik diabetes mellitusu, ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında fark edilen herhangi bir derecedeki glukoz

intoleransdır. Genelde, bilinen bir glukoz metabolizma bozukluğu olmayan kadınlarda görülür. Bu kadınlarda glukoz yoğunlukları bebekte doğum öncesi ölüme neden olmayı yükseltecek ölçüde artar. Gebelik diyabeti, gebe olmadıklarında diyabet geliştirme riski yüksek olan kadınlarda da görülmektedir.⁶⁶ Bu diyabetin oluşmasındaki düzenekler tam olarak aydınlanamamıştır.⁶⁵ Gebeliğin geç evresinde oluşan metabolik değişiklikler insülin direnci oluşturduğundan insülin gereksinimi artabilir, hiperglisemi ya da glukoz tolerans bozukluğu ortaya çıkabilir.⁶⁷

Gebelik diabetes mellitusu, çoğunlukla doğumdan sonra normale döner ancak daha sonraki gebeliklerde bu durum yine tekrarlamaktadır.^{3,67}

İlk üç ay süresince ve ikinci üç ayın erken evrelerinde, göreceli yüksek östrojene sekonder insülin duyarlılığında artma gerçekleşir. İkinci üç ayın sonraki dönemlerinde ve üçüncü üç ayın erken evrelerinde östrojende göreceli azalma ile insülin direnci artar ve insülin duyarlılığında azalma görülür. Bu değişimlerde plasental laktojen, leptin, progesteron, prolaktin, kortizol ve adiponektin rol oynar.⁶⁵

Yüksek glukoz plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon (GLUT-3) ile geçip, fetal pankreasta uyarıcı etki ile fetal hiperinsülinemiye neden olur. Fötusta hiperinsülinemi, anabolizan etki ile makrozomiye yol açarken, ilerleyen dönemde hipoglisemi gelişimi görülebilir.⁶⁵

Gebelik diabetes mellitusu, Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörü olup, böyle kadınlarda yaşam boyu diabetes mellitus gelişme olasılığı % 30-60 gibi oldukça yüksek düzeydedir.^{3,67} Yaşam şeklindeki değişiklikler, bozulmuş glukoz toleransı olan erişkinlerde diyabeti erteleyebilir ya da tümüyle engelleyebilir.²⁹

Gebelik diabetes mellitusu, gebelerin % 7'sinde görülmektedir. Ancak bunların da yaklaşık % 10 kadarını tanı konulmamış Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalar oluşmaktadır.⁶⁵

Gebelik diyabetindeki hiperglisemi; fetal ölümlere, makrozomi, doğum travması, neonatal solunum yetmezliği ve hiperglisemilere ya da ilerde oluşacak şişmanlığa neden olduğu gibi, diyabete de zemin hazırlayıcı olması nedeniyle, gebelerin diyabet için taranması gerekmektedir.⁶⁴ GDM tanısı için riskli gebelerde gebeliğin başlangıcından itibaren, riskli olmayan gebelerde ise 24-28. gebelik haftasında tarama yapılmalıdır.^{64,67}

2.5.7. Diyabet ve gebelik

Glukoz, keton cisimcikleri ve amino asitler plasentadan geçebilirken; yağ asitleri, insülin ve glukagon geçemezler.⁶⁴

Normal kadınlarda gebelik süresince, plasentadan büyümeyi sağlayacak miktarda fötusa geçen glukozun, annede hipoglisemiye yol açmaması için bazı değişiklikler olur.⁷⁰

Plasentadan fazla miktarda östrojen, progesteron ve insan plasental laktojeni (insan koryonik somatomamotropini, HCS) salgılanır. Plasental laktojen, lipolizi arttırarak yağ asitlerinin miktarının ve ketogenezin artmasını sağlar ve glukoz kullanımını azaltarak glukoz toleransını düşürür. İnsüline direnci sağlar.⁶⁴

Östrojenlerin zayıf anti-insülin etkileri bulunmaktadır. Ayrıca gebelikte artmış kortizol ve prolaktin düzeyleri de glukoz toleransını

olumsuz etkiler. Karbonhidrat metabolizmasındaki bu olumsuzluklar nedeniyle pankreas beta hücrelerinde hipertofi görülür ve insülin salınımında artış gerçekleşir.⁶⁴ Bu değişiklik ilk üç ayın sonunda başlayıp gebeliğin sonuna yakın en üst düzeylere ulaşır.⁵⁰ Normal beta hücresine sahip olan bir kadının insülin salınımında gebelik öncesine göre % 30 artış gerçekleşir ve gebelik süresince karbonhidrat toleransında bir bozukluk oluşmaz; ancak postprandial glukoz düzeyleri gebe olmayanlara karşın daha yüksek düzeydedir. Açlık glukoz düzeyleri ise glukozun anne ve fötus tarafından kullanılması sonucunda mevcut glukozun daha geniş bir alana yayılmasıyla, gebe olmayan kadına karşın % 10-15 kadar daha düşüktür.^{63,64} Şayet gebe kadının pankreas beta hücre rezervi kısıtlı ise insülin salınımını arttıramayacağından glukoz intoleransı gelişir. Kadın diyabetli ise diyabeti daha da ilerler. Glukoz toleransındaki bu değişimler hormonlardaki artışların en üst düzeye ulaştığı 2.-3. trimesterde en belirgin halde görülür. Birinci üç ayda ise hiperemesis nedeniyle glukoz tolerans bozukluğu görülmesi çok enderdir, hatta diyabetli gebelerde insülin gereksinimi bir miktar azalabilir.⁶⁴

Diyabet, gebelikte iki farklı şekilde görülebilir. Gebelik sırasında ortaya çıkan diyabete, gebelik diyabeti denir. Diyabet, gebelikten öncede varsa, pregestasyonel diyabet olarak isimlendirilir.^{64,71}

Pregestasyonel diyabette embriyon, gebelikten itibaren annenin diyabeti nedeniyle ortaya çıkan birçok metabolik değişikliğe etkin kalır. Gebelik diyabetinde ise organogenezin tamamlandığı evreden sonra insülin direnci ve hiperglisemi gelişir. Gebelik öncesi diyabeti olduğu bilinen kadınlarda gebelik diyabeti olanlara karşın fötal malformasyonlar daha çok ortaya çıkar ve kendiliğinden düşükler daha çok gerçekleşir.^{64,65}

Diyabetle ilgili malformasyonlar sıklıkla kalp, merkezi sinir ve iskelet sistemini ilgilendirir. Kardiyomiyopati, asimetrik septal hipertrofi, renal agenezis, üreter gelişim bozuklukları, mesane disfonksiyonu, kaudal regresyon, sakral agenezis ve spina bifida diyabete özgü olan malformasyonlardır.⁷⁰

Diabetes mellitusun gebeliği karmaşıktırdığı durumlarda, annenin en sık karşılaştığı problemler; genellikle gebeliğin ilk yarısında görülen hipoglisemi ve gebeliğin ikinci yarısında oluşan hiperglisemidir. Bunun dışında da idrar yolları enfeksiyonları, hipertansiyon, hidroamniyoz ve retinopatidir. Geç gebelik döneminde diyabetik yan etkilerde ilerleme gerçekleşebilir.^{50,70}

Diyabeti olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda gebelikle ilişkili komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olan kadınlarda kendiliğinden düşük, hipertansif hastalıklar, erken doğum ve sezaryen doğum oranı artmıştır. Fötustada konjenital malformasyon sıklığında da artış gözlenir. Ayrıca Tip 2 diyabette kötü gebelik sonuçları Tip 1 DM'a karşın daha fazladır.⁶⁷

Gebelik diabetes mellitusunda, anneye ait en önemli risk, uzun dönemde metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet gelişmesidir. Yogev ve Visser, gebelik diyabetinin erişkin yaşlarda Tip 2 diyabet geliştirme riskiyle ve erken çocukluk döneminde metabolik sendromla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁷

Fötal kayıp ve konjenital malformasyon oranı gebelik öncesi ve gebeliğin erken dönemindeki glisemik denetime bağlı olarak değiştirilebilir.⁶⁷

2.5.8. Deneysel diyabet modelinin oluşturulması

Günümüzde deneysel hayvan modelleri, çeşitli hastalıklara tanı konulmasına, patogenezerinin aydınlatılmasına, hastalıktan korunulmasına, tedavi yöntemleri ve ilaçların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.^{72,73}

Diyabet etyopatogenezinin anlaşılmasında bugün geçerli olan bilgilerin çoğı, diyabetin insüline bağımlı ve insülin dirençli şekillerinin spontan olarak oluşturulduğı hayvan modellerinin incelenmesi ile elde edilmiştir.⁷¹

İlk deneysel diyabet, 1889 yılında Oskar Minkowski ve Josef von Mering tarafından, pankreası çıkarılmış bir köpekte elde edilmiş ve pankreas ile diyabet arasında bir bağlantı ortaya konulmuştur. Banting ve Best tarafından 1920'lerde, köpek pankreasları kullanılarak insülinin bulunması ve izolasyonu sağlanmıştır. Bunun insülin bağımlı diyabeti olan insanlarda bir tedavi olarak kullanılması dönüm noktası olmuştur.^{67,71,74}

Deneysel diyabet modelinin oluşturulması için cerrahi, kimyasal, viral ve kendiliğinden gelişen diyabet modelleri olarak birçok farklı yöntem kullanılmaktadır.^{72,75}

Kimyasal olarak Tip 1 diyabet modelleri oluşturmak için; streptozotosin, allokstan, çinko şelatörleri (dithizone, 8-hidroksikinolin), Rodentisid-Vacor, diet nitrozaminleri kullanılır. Spontan olarak Tip 1 diyabet modelleri için; sıçan, fare, tavşan, hamster, maymun, köpek gibi denekler ile transgenik Tip 1 diyabet modelleri yeğlenmektedir.⁷³

Tip 2 diyabette deneysel olarak oluşturulan modeller, genellikle kimyasal yolla (streptozotosin, alloksan) elde edilir. Cerrahi girişimle ile (pankreatektomi, hipotalamik lezyon), diyet (yüksek yağlı ve şekerli diyetle beslenme), hormonlar, anne karnında malnutrisyon, insülin karşıtı hormonların yüksek dozları, uzun süreli hiperinsülinemi ile de Tip 2 diyabet geliştirilebilir. Bunların dışında transgenik modellerde kullanılmaktadır.⁷³

Mevcut modellerin çoğunu; küçük, kullanımı kolay, ekonomik ve kısa kuşak aralığına sahip kemirgenler oluşturmaktadır.⁷⁶

2.5.8.1. Streptozotosin

Streptomyces achromogenes'den elde edilen streptozotosin (Stroptozosin, İzostazin, Zanosar, STZ), yapısal olarak nitrozoüre türevli bir glukozamindir; antibiyotik, antitümöral ve karsinojenik etkileri vardır.^{73,77} STZ, ışıktan korunmalıdır ve nötral pH'da hızla dekompoze olduğu için ortamın pH'sı 4-4.5 olması gerekmektedir.⁷⁵

Streptozotosin (STZ, 2-deoksi-2-(3 - (metil-3- nitrosoüreido)-D-glikopiranoz)) insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabeti (NIDDM) uyarmak için kullanılır.⁷⁸

Rakieten ve arkadaşları ilk kez 1963 yılında köpekler ve sıçanlarda diyabetojenik özelliğini göstermişlerdir. Alloksan gibi, esas olarak pankreatik beta hücre üzerine doğrudan sitotoksik etkisi ile hiperglisemiye neden olur. Onun deoksiglukoz yarımı, hücre membranı boyunca iletiyi kolaylaştırırken; nitrozoüre parçası, beta hücre toksisitesiyle yükümlüdür.⁷⁷

Yapısında bir glukoz molekülü içerdüğinden plazma membranında bulunan glukoreseptörlere bağlanan STZ, glukozla uyarılan insülin salınımını engeller.⁷³

STZ, glukoz taşıyıcı GLUT2 ile pankreas β hücrelerince alınır. STZ, bu taşıyıcıyı ifade eden diğer organlar içinde, özellikle de böbrek, karaciğerde de hasara yol açar.^{78,79}

STZ'nin temel etki gösterdiği yerlerden birisi de çekirdek DNA'sıdır. STZ'nin hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona ve DNA ipliklerinde kırılmalara neden olur. Bunların bir sonucu olarak DNA onarımı sırasında görev alan poli (ADPriboz) sentetaz hücre içindeki NAD⁺'ı kullanarak NAD⁺ depolarını boşaltır, enerji yoksunluğuna yol açar ve beta hücrelerinin ölümü olaylanır.^{73,77}

STZ deneysel diyabet oluşturmak için alloksana karşın yeğlenen bir ajandır. Oldukça uzun yarılanma ömrü (15 dk), sürekli uzun süre hiperglisemi, az oranlarda ketozis ve ölüme neden olmasıyla yeğlenmektedir.⁷⁷

STZ doz aralığı alloksana karşın fazladır. IDDM uyarmak için yetişkin sıçanlarda sık kullanılan tek intravenöz dozu, 40 ve 60 mg / kg arasındadır. Ancak daha yüksek dozlarda da kullanılmaktadır. STZ birden fazla düşük dozlar halinde de uygulanabilir. Bu tür uygulamalar özellikle farelerde kullanılır. IDDM'nin uyarılması bağışıklık düzeneklerinin uyarılması ile gerçekleştirilir.⁷⁸

NIDDM, sıçanlarda doğumdan sonraki ilk gün 100 mg / kg b.w. dozunda STZ'nin intravenöz ya da intraperitoneal olarak uygulanması ile oluşturulabilir. Bu yöntem, ilk kez Portha ve arkadaşlarınınca bulunmuştur.⁷⁸

2.6. Kollajen Lifler

2.6.1. Kollajenin yapısı ve fonksiyonu

Bağ dokusu yapısal olarak, hücreler ve hücreler arası maddeden oluşur. Hücreler arası madde ise bağ dokusu lifleri ve temel maddeyi kapsar.⁴⁷

Bağ dokusu lifleri uzun peptit zincirlerinden yapıli proteinlerden oluşmuştur. Lifler histolojik boyalarla tepkimelerine göre; kollajen, elastik ve retiküler lifler olarak üç tiptir. Kollajen ve retiküler lifler kollajen proteininden oluşurken, elastik lifler esas olarak elastin proteininden yapılmıştır. Bağ dokusunun lifleri, yapısal gereksinime ve bağ dokusunun işlevine bağlı olarak, farklı miktarlarda ve farklı düzenlenimlerde bulunurlar.^{40,46,80,81}

Kollajen lifler bağ dokusunda en fazla bulunan yapısal bileşenler olup kollajen denilen glikoproteinden yapılmışlardır.⁸¹ Kollajen, aynı moleküler şekli paylaşan, ancak amino asit dizisinde çok az fark bulunan polipeptid zincirlerinden oluşmuş bir protein ailesidir ve vücuttaki proteinlerin yaklaşık % 20'sini oluşturur.⁸¹

Kollajen liflerin en önemli özelliği gerilme ve çekilmeye karşı çok fazla dayanıklılık göstermeleridir. Bu özellikleri tendon, ligament,

kemik, diş, deri gibi bulundukları dokularda belirgindir ve yüksek gerilmeye etkin kalan dokularda genelde daha kalın kollajen fibriller halindedirler.^{41,46} Kollajen liflerin gerilmeye karşı dayanıklılığı aynı çapta bulunan çelikten daha güçlüdür.⁸¹

Kollajen molekülleri birkaç farklı hücre tipi tarafından üretilirler. Bunların moleküler özellikleri, dağılımları, işlevleri ve patolojileri de farklıdır. Kollajen lifleri en çok fibroblastlar sentezler. Bir fibroblast aynı anda birden fazla tip kollajeni salgılayabilmektedir. Bunlardan başka, osteoblast, odontoblast, kondroblast, düz kas hücreleri, retiküler hücreler, Schwann hücreleri, hepatositler, endotel ve epitel hücreleri de kollajen lifleri sentezlerler. Tip I kollajen fibroblastların yanı sıra, osteoblast, odontoblast ve sementoblastlarca da salgılanır. Tip II kollajen kondrositlerde sentezlenir. Tip III kollajeni fibroblastlar, düz kas hücreleri, hepatositler, retikulum hücreleri ve Schwann hücreleri; Tip IV kollajeni epitel hücreleri, kas hücreleri ve Schwann hücreleri; Tip V kollajeni fibroblastlar ve mezenşimal hücreler; Tip VI kollajeni fibroblastlar ve mezenşimal hücreler; Tip VII kollajeni epidermal hücreler üretebilmektedir.^{44,46,80,81} Kollajenin sentezlenme süreci, büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinlerin etkileşimlerini içeren karmaşık bir şekilde düzenlenir. Örneğin dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β) ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) fibroblastlardan kollajenin sentezlenmesini uyarırken, steroid hormonlar (glukokortikoidler) bunu baskılamaktadır.⁸¹

Kollajenler ya tek başlarına ya da zemin maddesi ile birlikte çeşitli demetler oluşturarak bulunurlar. Kollajen liflerin çapı büyük ölçüde bulunduğu dokuya ve artan yaşa göre değişmekte olup genelde 2-10 μm 'dir. Örneğin; tendonda bulunan Tip I kollajen paralel demetler şeklinde paketlenmiş kalın ipleri oluştururken, kemikte bulunan Tip I kollajen daha ince iplik yapısındadır ve kemik dokusunda mineralize olmuştur.^{41,44,81}

Kollajen lifler, histolojik kesitlerde asit boyalarla iyi boyanırlar. Eozin ile pembe; Mallory ile mavi; Masson'un üçlü boyası ile yeşil renkte izlenirler. Belirgin bir uzunlukları yoktur ve doku içerisinde hafif dalgalı bir yapı sergileyip her yöne uzanırlar.⁴⁶

Elektron mikroskopta kollajen lifler, aralıkları 68 nm olan koyu ve açık bantlar halinde enine çizgilenme gösterirler. Bu enine çizgilenme alt birimi oluşturan tropokollajen moleküllerinin üst üste düzenlenmesi ile biçimlenir. Kollajen lifleri, çapları 10-300 nm olan daha ince kollajen lifçik demetlerinden yapılmıştır. Bu lifçikler, her biri yaklaşık 300 nm uzunluğunda ve 1.5 nm çapında olan ve tropokollajen denilen daha küçük alt birimlerin düzenli şekilde bir araya gelmesiyle oluşurlar. Her bir kollajen molekülü üçlü bir sarmal halinde örülmüş üç polipeptid zincirinden (alfa zincirleri) yapılmıştır. Bu polipeptid zincirlerinin kimyasal yapılarındaki değişiklikler farklı kollajen tiplerini oluştururlar. Sarmalı oluşturan α zincirleri aynı büyüklüğe sahip olmayıp, 600 ile 3000 sayıda amino asitten biçimlenebilmektedir. Her bir α zinciri farklı bir mRNA tarafından kodlanmakta olup, içerdikleri α zincirinin farklılıklarına göre en az 27 tip kollajen sınıflandırılmıştır. Bunlar, bulunuş sıralarına göre 1'den 27'ye kadar numaralandırılarak isimlendirilmiştir.^{80,81}

2.6.1.1. Tip III kollajen

Tip III kollajen; $[\alpha 1(III)]_3$ olarak adlandırılır. Demet şekillendirmezler. Kan yapan organların çatısı, uterus, karaciğer, dalak, böbrek, akciğer, düz kas, endonörium, kan damarları, fetal deride bulunurlar. Ayrıca bazal membranın retiküler laminasında yer alır. Tip III kollajen liflerinden retikulum lifleri oluşur. Organ ve kan damarlarına desteklik sağlayıp genleşebilen organların yapısını korurlar. Tip I kollajene

benzemesine karşın, yoğun bir şekilde glikozillenmiş olması ve gümüş boyasını almasıyla ondan farklılık gösterir.^{47,80,81,82}

2.6.1.2. Tip IV kollajen

Tip IV kollajen; $[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$ veya $\alpha 3(IV)\alpha 4(IV)\alpha 5(IV)$ veya $[\alpha 5(IV)]_2\alpha 6(IV)$ şeklinde adlandırılır. Kollajen sentezi sırasında propeptidler prokollajenden uzaklaşmamış olduğundan, Tip IV kollajen lif şekillendirmez. Bazal laminada bulunur ve Tip IV kollajenin prokollajen molekülleri, laminin ve heparan sülfat ile birlikte bazal laminayı destekleyen, makro moleküller için seçici bir filtrasyon bariyeri olan prokollajen molekül ağını yaparlar. Bu nedenle bazal membran kollajeni olarak da adlandırılırlar. Tip IV kollajen ayrıca böbrek glomerulusu ve lens kapsülünde de yer alır. Görevi desteklik sağlamak ve filtrasyon bariyeri oluşturmaktır.^{44,81,82}

2.6.1.3. Tip VI kollajen

Tip VI kollajen; $[\alpha 1(VI)]_2\alpha 2(VI)$ ya da $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 3(VI)$ molekül bileşiminde bulunur. Tip I ve Tip III kollajenin bulunduğu pek çok yerde rastlanır. Plasenta, kornea, aorta, deri, bağlarda yer alır. Ayrıca kondrositleri saran kıkırdak matriksinde görülür ve kondrositleri matrikse bağlar. Tip I kollajen lifçiklerine kovalent bağlarla tutunur.^{47,81}

2.7. Düz Kas Aktin

Olgun hayvanlarda damar düz kas hücresinin (SMC) asıl işlevi, kan damarı tonusu-çapının düzenlenmesi ve kasılması ile kan basıncı ve kan akımı dağılımını sağlamaktır.⁸³ SMC'lerin birçok özel

belirteçleri bulunur; düz kas α -aktin (SM- α -aktin), SM ağır zincir miyozin (SM-MHC), SM22 α , calponin, ve caldesmon gibi.⁸⁴

Hücre iskeletini yapan sitosolik filamanlar; mikrotübüller, ara filamanlar ve mikrofilamanlar olarak 3 tip protein liften oluşur. Mikrofilamanlar esas olarak aktinden oluşur, çok ince ve esnek yapıdadırlar. Aktin tüm ökaryotik hücrelerde bol bulunan bir proteindir. Memelilerde 6 tip aktin proteini vardır. Bunlar; α -iskelet ve α -kardiyak kas aktin, α -ve γ -düz kas aktin, 2 kas kökenli olmayan aktin ve α -ve β -sitoplazmik aktinlerdir.⁸⁵ Alfa ve beta kas kökenli olmayan aktin, tüm hücrelerde ifade edilmiştir. Ancak düz kas-aktini normalde düz kas hücreleri ve fibroblastlarda sınırlıdır.^{86,87} Kas aktini, kas hücrelerinin sarkomer ince filamentlerinin esas yapılarıdır.⁸⁵ Fibroblastlarda SMC-aktin, toplam aktinin yaklaşık % 14'u iken, damar düz kas hücrelerinde % 60-70 kadardır.⁸⁷

SMC-aktin ekspresyonu, büyüme hormonlarınca düzenlenir ve onkogenik dönüşüm ve ateroskleroz gibi patolojik olgular tarafından değiştirilebilir.⁸⁷ Anti-alfa SMC-1 antikoru, normal ve patolojik koşullar altında düz kas farklılaşmasını içeren çalışmalarda, güçlü bir belirteç olarak görünmektedir.⁸⁸ Aterosklerotik lezyon içinde düz kas hücreleri (SMC) işaretlemesi, dokudaki değişiklikleri göstermektedir.⁸⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)'nden sağlanan Sprague Dawley cinsi, 48 adet dişi sıçanlar kullanıldı.

Çalışmamızda kullanılan sıçanlar her grupta 6 denek olacak şekilde toplam 8 gruba ayrıldılar.

1. Grup: Gebe ve diyabetli olmayan, genç grup
2. Grup: Gebe olmayan, diyabetli, genç grup
3. Grup: Gebe, diyabetli olmayan, genç grup
4. Grup: Gebe ve diyabetli, genç grup
5. Grup: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı grup
6. Grup: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı grup
7. Grup: Gebe, diyabetli olmayan, yaşlı grup
8. Grup: Gebe ve diyabetli, yaşlı grup

Çalışmamızda denekler sıcaklığı 22-24°C'de olan, yaklaşık %50 nem oranıyla, 12 saat aydınlık; 12 saat karanlık fotoperiyodunda bulunan kafeslerde tutuldu. Denekler, standart laboratuvar yemiyle beslendi ve suya serbestçe ulaşmaları sağlandı.

Çiftleşmede kullanılacak erkek sıçanlar, çiftleşmeden 1-2 gün önce tek başlarına bir kafese alındı.

3.2. Streptozotosin (STZ) Hazırlanması

STZ, sitrat tamponu içinde çözülerek, 1 N HCl ile pH 4.5'a ayarlandı. Tip 2 diyabet oluşturulacak sıçanlar tartıldıktan sonra, sıçanlara ağırlıklarına uygun olacak oylumda STZ, 50 mg/kg olacak şekilde tek doz intraperitoneal (i.p.) yolla verildi.

3.3. Sitrat Tamponun Hazırlanması

2.1 g sitrik asit ($C_6H_8O_7$) bir miktar saf suda çözdürülüp 100 ml'ye tamamlandı. 2.94 trisodyum sitrat ($C_6H_5Na_3O_7$) bir miktar saf suda çözülerek 100 ml'ye tamamlandı. İki çözelti karıştırılıp pH metre kullanılarak pH 4.5'e ayarlandı.

3.4. Diyabet Modelinin Oluşturulması

Çalışmaya, genç gruplar için 2 aylık, yaşlı gruplar için ise 8 aylık deneklerle başlandı.

Diyabetli gruplardaki deneklere, i.p. olarak, sitrat tamponu içinde çözülmüş STZ, 50 mg/kg tek doz olarak uygulandı ve deneysel diyabet oluşturuldu. İlacın neden olabileceği hipoglisemik ölümü engellemek için STZ uygulanan deneklere 24 saat süresince % 5 glikoz içeren su verildi. Uygulamayı izleyen üçüncü günde sabah, deneklerin kuyruk venlerinden kan alınarak glukometre ile tokluk kan şekerleri ölçümü yapıldı. Sıçanlar gece aktif oldukları için sabah yapılan ölçümün sonucu tokluk değeri olarak kabul edildi. Diyabet grubunu oluşturan sıçanların kan şekerleri ortalama 310 - 399 olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise kan şekeri değerleri ortalama 80 - 90 olarak saptandı.

3.5. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Diyabet olmayan gruplara ise diyabetli gruplarla aynı strese etkin kalabilmeleri amacıyla, 0.5 cc tek doz sodyum sitrat tamponu i.p. olarak uygulandı.

3.6. Gebe Grubunun Oluşturulması

2 aylık izlemeden sonra diyabetli ve kontrol gruplarından, gebe bırakılacak olan denekler, gebeliğın oluşumu için her dişi sıçana iki erkek sıçan düşecek şekilde bir gece aynı kafeste bırakıldı. Ertesi gün vaginal plak oluşumu gözlenen sıçanlar deneye alındılar.

3.7. Çalışmanın Sonlandırılması

Gebeliğın 14. gününde tüm gebe gruplara ait denekler, genel anestezi altındayken karın bölgeleri açılarak serviks'leri çıkarıldıktan sonra intraperitoneal ketamin (44 mg/kg) ve ksilazin enjeksiyonu ile uyutularak ötenazi gerçekleştirildi. Gebe olmayan gruplardaki denekler ise gebe gruplardaki deneklerle aynı günde kesilerek serviks dokuları alındı. Tüm deneklerden alınan serviks örnekleri %10'luk nötral formaldehit içersine alındı.

Işık mikroskopik incelemeler için doku örnekleri %10'luk nötral formalinde 72 saat süreyle tespit edildiler. Daha sonra alışıl gelmiş histolojik izleme yöntemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı.

3.8. İmmünohistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal boyamalar için serviks dokusu bloklarından polilizinli lamlara 4 µm kalınlığında olacak şekilde mikrotomla (Leica SM 2000, Germany) kesitler alındı. Deparafinize edilmesi ereğiyle, kesitler bir gece 37°C'deki etüvde tutuldu. Daha sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak için etüv ısısı yükseltildi ve 60°C'de 1 saat bekletildi.

Camlar deparafinizasyonu tamamlamak ereğiyle 2 kez 15'er dakika ksilol içinde bekletildi. Daha sonra dehidrate edilmesi için 10'ar dakika sırasıyla %100 (absolü), %96 ve %80'lik alkol serilerinden geçirildiler.

Alkolden arındırmak için kesitler 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirildi. Dokuların çevresi PAP-pen (Super PAP Pen, PN IM3580, Becman Coulter Company, France) ile çevrilerek nemli ortam olan immünohistokimya barına dizildi. Dokular 3 kez 3'er dakika PBS (Phosphate Buffer Saline) (pH:7.4) ile yıkandı. Daha sonra, 15 dakika %3'lük hidrojen peroksit (Ref: TA-125-HP, Lot: HP18180, Hydrogen Peroxide Block, Thermo Scientific, Fremont, CA) etkin bırakılan dokularda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. İşlem sonrasında camlar PBS ile yıkandı.

Yıkanan camlara 5 dakika Ultra-V block (Ref: TA-125-UB, Lot: AUB81223, Ultra V Block, Thermo Scientific, Fremont, CA) uygulandı. Özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bu işlemten sonra dokular yıkanmadan primer antikor aşamasına geçildi.

Bloklama aşamasının ardından kesitler yıkanmadan, alfa-düz kas aktin (ab5694, Lot: GR60681-4, ABCAM), kollajen-III (ab7778, Lot: GR52659-2, ABCAM), kollajen-IV (ab19808, Lot: GR63101-1, ABCAM), kollajen-VI (ab6588, Lot: GR33545-3, ABCAM) primer antikorlarına etkin bırakıldı. Antikor uygulamasından sonra camlar 3 kez 3'er dakika PBS ile yıkandı. Daha sonra 20 dakika biotinli sekonder antikor uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. Yeniden PBS ile yıkandıktan sonra dokular 20 dakika streptavidin peroksidaz enzim kompleksine (Ref: TS-125-HR, Lot: SHR 80508, Streptavidin Peroxidase, Thermo Scientific, Fremont, CA) etkin bırakıldılar. Böylece enzimin biotine bağlanması sağlandı. İşlemler sonrasında dokular yine 3 kez 3'er dakika PBS ile yıkandı. Son olarak ortama kromojen AEC (3 – amino – 9 – ethylcarbazde) (Ref: TA-125-SA, Lot: ASA 110429, Large Volume AEC Chromogen Single Solution, Thermo Scientific, Fremont, CA) eklenerek yaklaşık 10 dakika bekletilme sonucunda gözle görülebilir immün tepkimenin ortaya çıkması sağlandı.

Daha sonra kesitler musluk suyunda yıkandı. Mayer'in hematoksilin'i (0B52Y092, Merck) ile zemin boyaması yapıldı.

Negatif boyama, primer antikor aşamasında yapıldı. Bu şekilde boyanan camlar ultra– mount (VM 13518, Lab Vision Corporation, San Francisco, CA, USA) ile kapatılıp, bilgisayar donanımlı, kamera ataçmanlı foto-ışık mikroskopta (DM 4000 B, Leica, Weetlar, Germany, DFC280 Plus Camera, Leica, Weetlar, Germany) fotoğraflanarak değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemi

Verilerin analizi SPSS Statistics 17 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Gruplar arası damar sayısı ve epitel boyu normal dağılım göstermediği için gruplar Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.1.1. Tip III kollajen bulguları

2 ay kontrol grubunda yapılan değerlendirmelerde, çok katlı yassı epitel, stromada dağınık kollajen lifler, gelişkin damarlar, düz kas hücreleri belirgin olarak ayırt edildi. Tip III kollajen tutulumunun kollajen liflerde yaygın olduğu dikkati çekti ve immünreaktivite oldukça yoğundu. Epitel, damar ve düz kas hücrelerinde ise tutulumun gözlenmemesi ilgi çekiciydi (Resim1).

2 ay diyabet grubunda yapılan değerlendirmelerde epitel ve düz kas hücrelerinde Tip III kollajen boyaması belirgindi. Stromada damarlarda da tutulum oldukça yaygındı (Resim2).

2 ay gebe grubunda Tip III kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, kollajen lif tutulumunun kontrole yakın olduğu izlenmekle birlikte; epitelde ve damar duvarında tutulum orta dereceliydi. Bu grupta kontrol grubuna karşın immün tepkimenin arttığı ayırt edildi (Resim3). Yine bazı epitel hücrelerinin bir araya gelerek gruplar oluşturduğu ve mukus salgılayan hücre özellikleri sergiledikleri dikkati çekti. Bu bulgu gebelikte mukus biriktirme ve salgılama yönünde artış gerçekleştiğini düşündürdü (Resim3).

2 ay diyabet gebe grubunda yapılan değerlendirmelerde ise, bir önceki gruba karşın epitel boyunun oldukça kısaldığı ve mukus salgılayan hücrelerin özellikle apikal yüzeyde dağılım gösterdikleri dikkati

çekti. Yine epitelde, stromada ve damar duvarında tutulumun daha orta dereceli olduğu gözlemlendi (Resim4).

8 ay kontrol grubu incelendiğinde, epitelin bağ dokuya doğru derin invaginasyonlar oluşturduğu, aynı şekilde bağ dokunun da epitel içerisine papillalar yaptığı izlendi. Tip III kollajen immünreaktivitesinin ise bu grupta diğer gruplara karşın daha az olduğu dikkati çekiyordu (Resim5).

8 ay diyabet grubunda yapılan değerlendirmelerde, Tip III kollajen immün tutulumunun stromada yaygın olduğu izlendi. Yer yer damar duvarında da orta dereceli tepkimenin varlığı belirlendi (Resim6).

8 ay gebe grubunda, epitelde, üst sıra hücrelerin mukus biriktiren hücreler halinde düzenlendiği belirlenirken; bu bölgede Tip III kollajen tutulumu izlenmedi. Stroma ve damar duvarında ise immünreaktivitenin ortadan kuvvetliye değiştiği dikkati çekti (Resim7).

8 ay diyabet gebe grubundaki incelemelerde, mukus biriktiren hücrelerin daha tekdüze dağılım gösterdiği izlenmekle birlikte Tip III kollajen boyanmasının biraz daha yoğunlaştığı ayırt edildi (Resim8A,B).

4.1.2. Tip IV kollajen bulguları

2 ay kontrol grubunda Tip IV kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, epitelde orta dereceli olmasına karşın bazı stromal hücrelerde tutulum kuvvetliydi. Damar duvarında genellikle endotel düzeyinde belirgin immün tepkime ayırt ediliyordu (Resim9A,B).

2 ay diyabet grubunda yapılan değerlendirmelerde ise, tüm bu yapılarda immünreaktivitenin daha azalmasına karşın damar duvarında tutulum orta dereceliydi (Resim10).

2 ay gebe grubunda, epitel, damar duvarı ve stromada Tip IV kollajen tutulumunun daha belirgin olduğu ayırt edildi. Bu grupta epitel hücrelerinde mukus salgılayan hücrelerin daha da belirgin olduğu ilgiyi çekti. Yine epitel üzerinde atılan mukusun kuvvetli tepkime verdiği izlendi (Resim11).

2 ay diyabet gebe grubunda ise, tutulum gebe grubuna benziyordu. Epitel boyunun biraz daha kısaldığı, mukus salgılayan hücrelerin de diyabet grubuna karşın tek tük dağıldığı dikkati çekti (Resim12).

8 ay kontrol grubunda Tip IV kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, epitel bazal membranı ve bazı stromal hücrelerde tutulum olduğu saptandı. Özellikle damar duvarında yaygın Tip IV kollajen boyanması dikkati çekerken (Resim13), 8 ay diyabet grubunda tutulumun biraz daha arttığı ayırt edildi (Resim14A,B).

8 ay gebe grubu incelendiğinde, yine aynı yapılarda tutulumun oldukça kuvvetli olduğu belirlendi. Epitel bazal membranı ve apikal yüzeye yakın mukus salgılayan hücrelerde boyanmanın biraz daha arttığı izlendi. Damar bazal laminasının ise oldukça kuvvetli boyandığı ayırt edildi (Resim15A,B).

8 ay diyabet gebe grubunda ise, tüm yapılarda immünreaktivite oldukça kuvvetliydi. Diyabet gebe grubunda, hem damar

duvarı bazal membranı hem de epitel bazal membranında kalınlaşmaya koşt, Tip IV kollajenin kuvvetli tutulum gösterdiği saptandı (Resim16A,B).

4.1.3. Tip VI kollajen bulguları

2 ay kontrol grubunda Tip VI kollajen tutulumu değerlendirildiğinde, epitel ve damar duvarında immünreaktivite izlenmemesine karşın stromal bağ dokuda ortadan kuvvetliye değişen tutulum dikkati çekti (Resim17A,B).

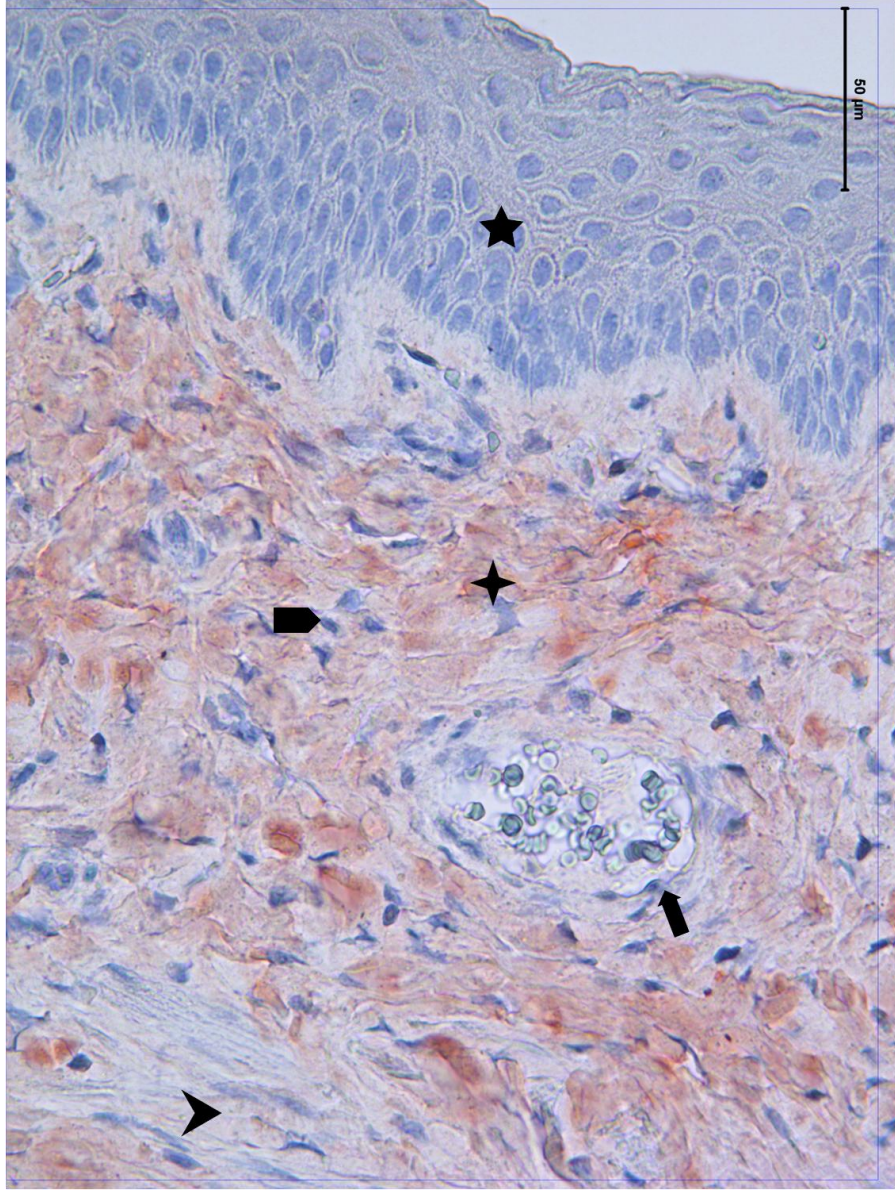
2 ay diyabet grubunda ise doku genelinde immünreaktivitenin kontrol grubuna karşın artmış olduğu gözlemlenmekle birlikte (Resim18A,B), 2 ay gebe grubunda tutulumun daha da azaldığı belirlendi (Resim19). 2 ay diyabet gebe grubunda ise doku genelinde daha orta dereceli tutulum ayırt ediliyordu (Resim20A,B).

Tip VI kollajen immünreaktivitesinin 8 ay kontrol grubuna (Resim21) karşın 8 ay diyabet grubunda (Resim22); 8 ay gebe grubuna karşın (Resim23A,B) ise 8 ay diyabet gebe grubunda (Resim24A,B) arttığı ilgiyi çekti. Tüm gruplarda Tip VI immün tutulumunun genelde stromada olduğu belirlendi.

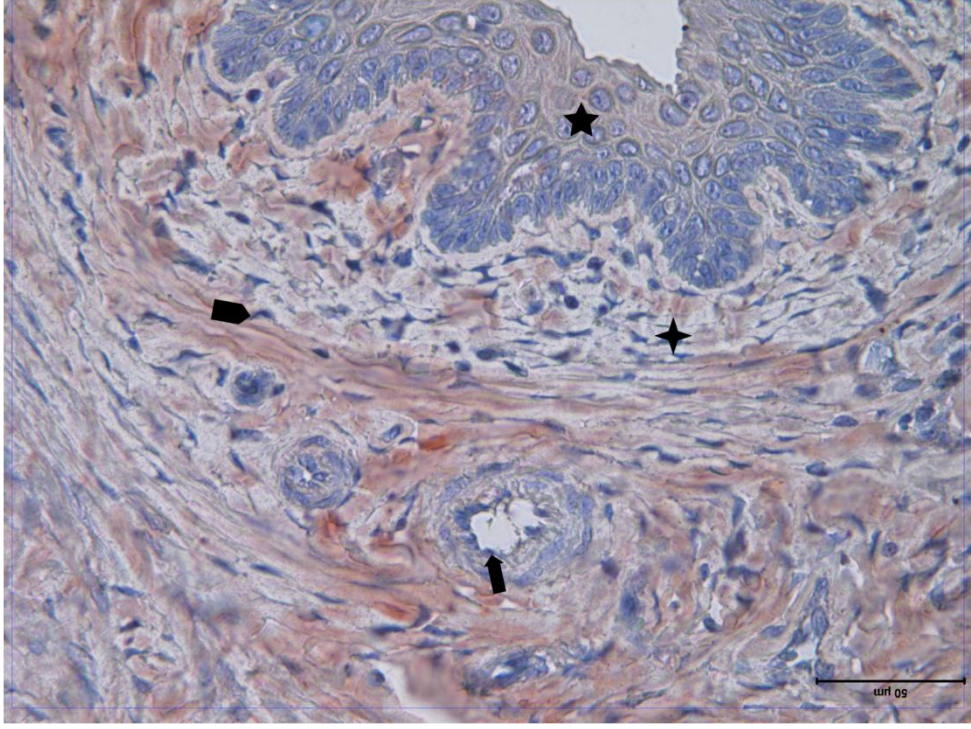
4.1.4. Alfa aktin bulguları

2 ay kontrol grubunda, alfa aktin immün boyamalarında damar duvarı ve düz kas hücrelerinde tutulumun oldukça yaygın olduğu izlendi (Resim25). Diğer gruplardan ayrıcalıklı olarak özellikle 2 ay gebe ve 2 ay diyabet gebe grubunda immünreaktivitenin biraz daha artması ilgiyi çekti (Resim25) (Resim26) (Resim27A,B) (Resim28).

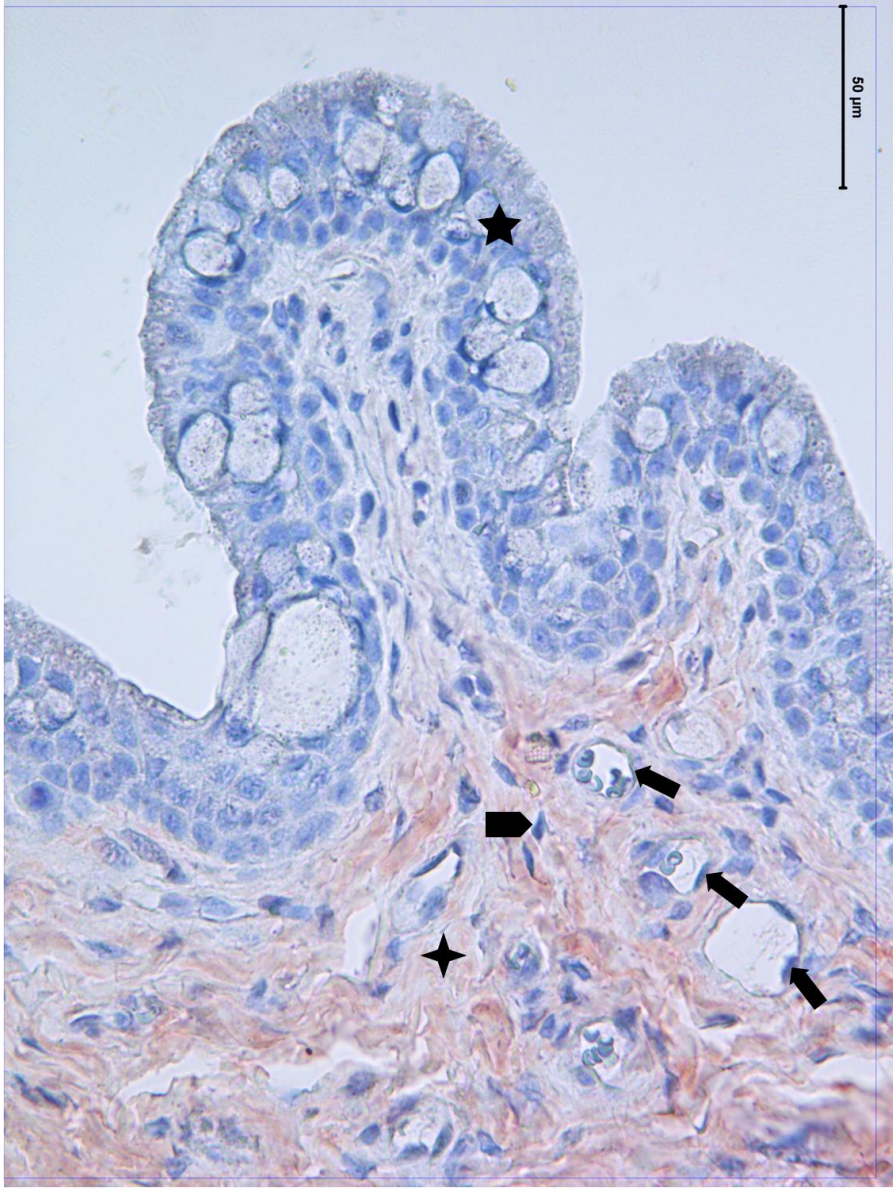
Alfa aktin immün tutulumunun 8 aylık gruplarda, kontrol grubuna (Resim29) karşın diyabet (Resim30A,B) grubunda; gebe grubuna karşın (Resim31) da diyabet gebe grubunda (Resim32A,B) artış göstermesi özellikle dikkati çekti. Tüm gruplarda alfa aktin için artan immünreaktivite belirgindi.



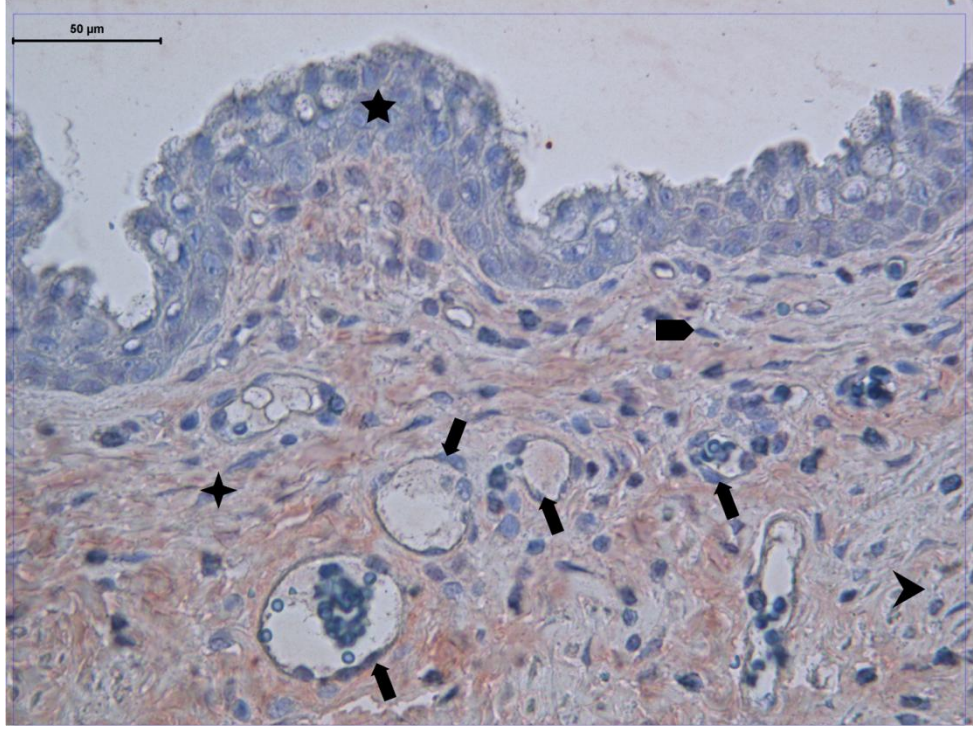
Resim 1: Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➔) ve düz kaslar (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



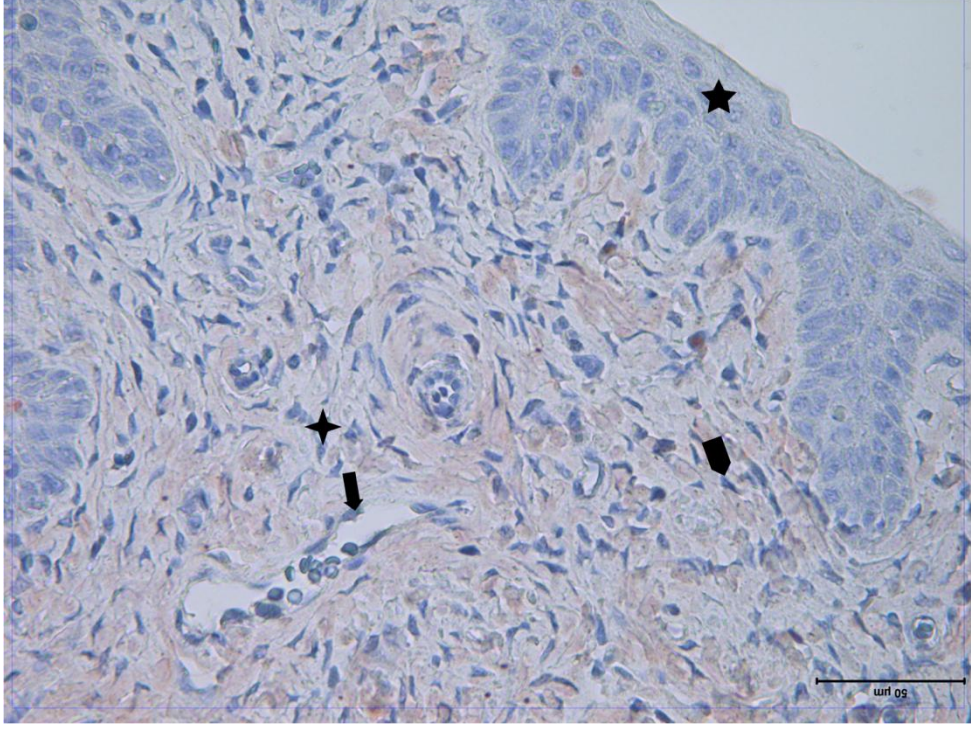
Resim 2: Gebe olmayan, diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



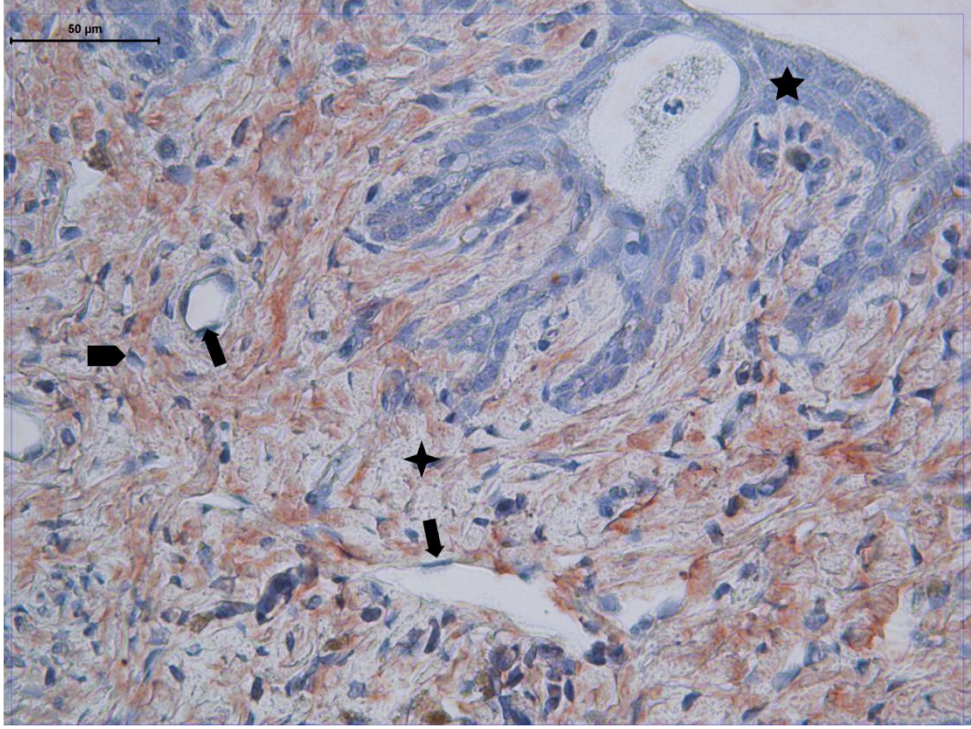
Resim 3: Gebe, diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (+), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➡) gözleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).



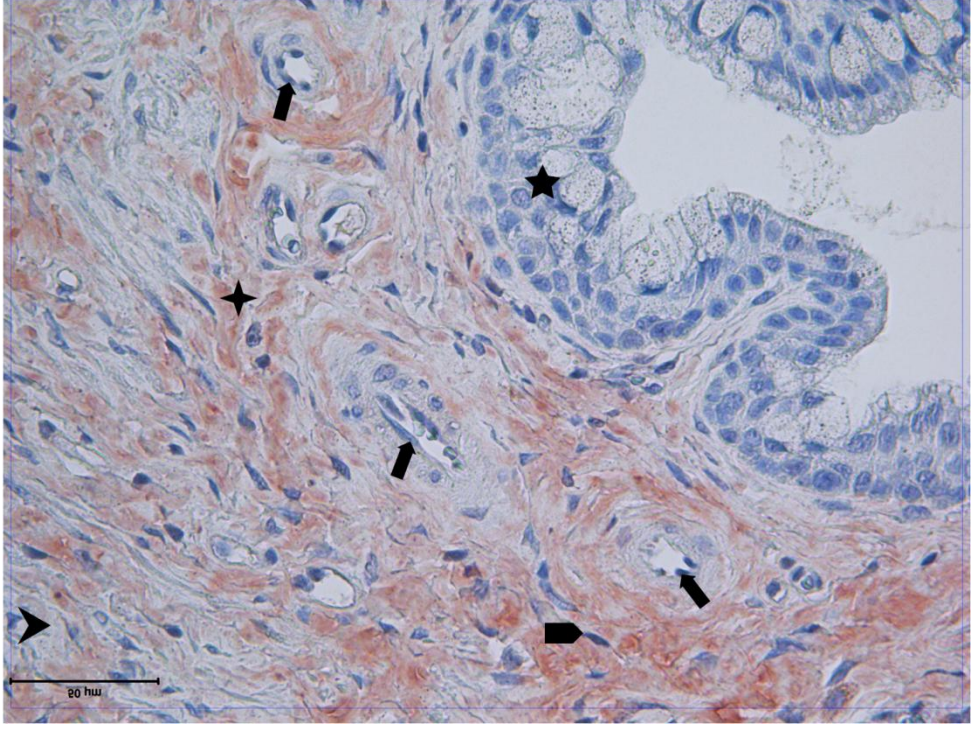
Resim 4: Gebe ve diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).



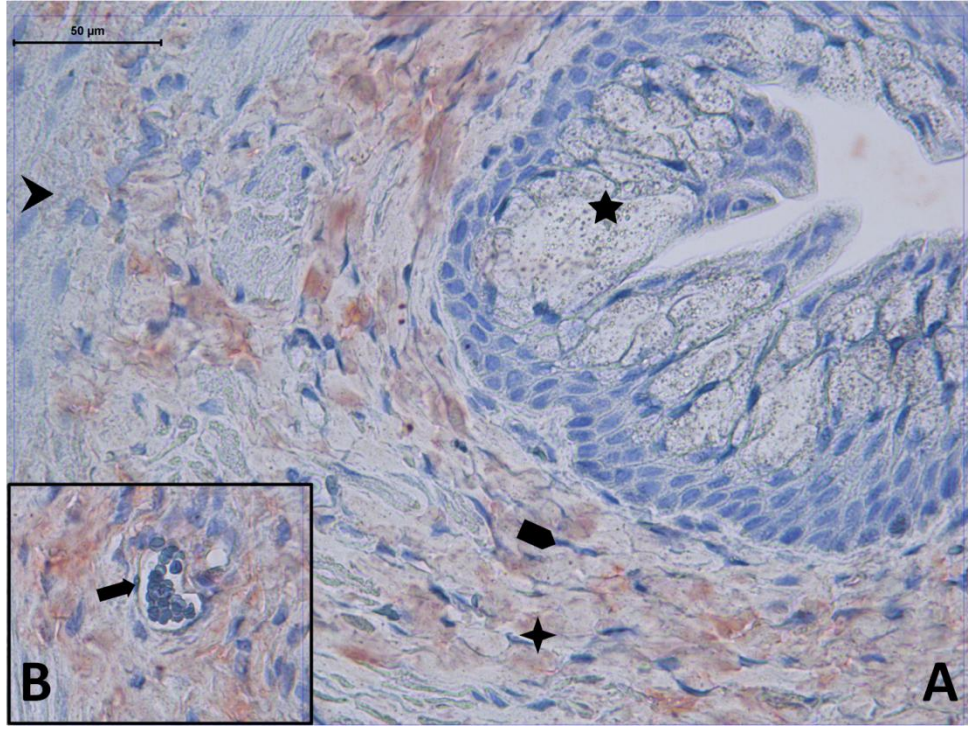
Resim 5: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (➤) ve endotel (➡) gözleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).



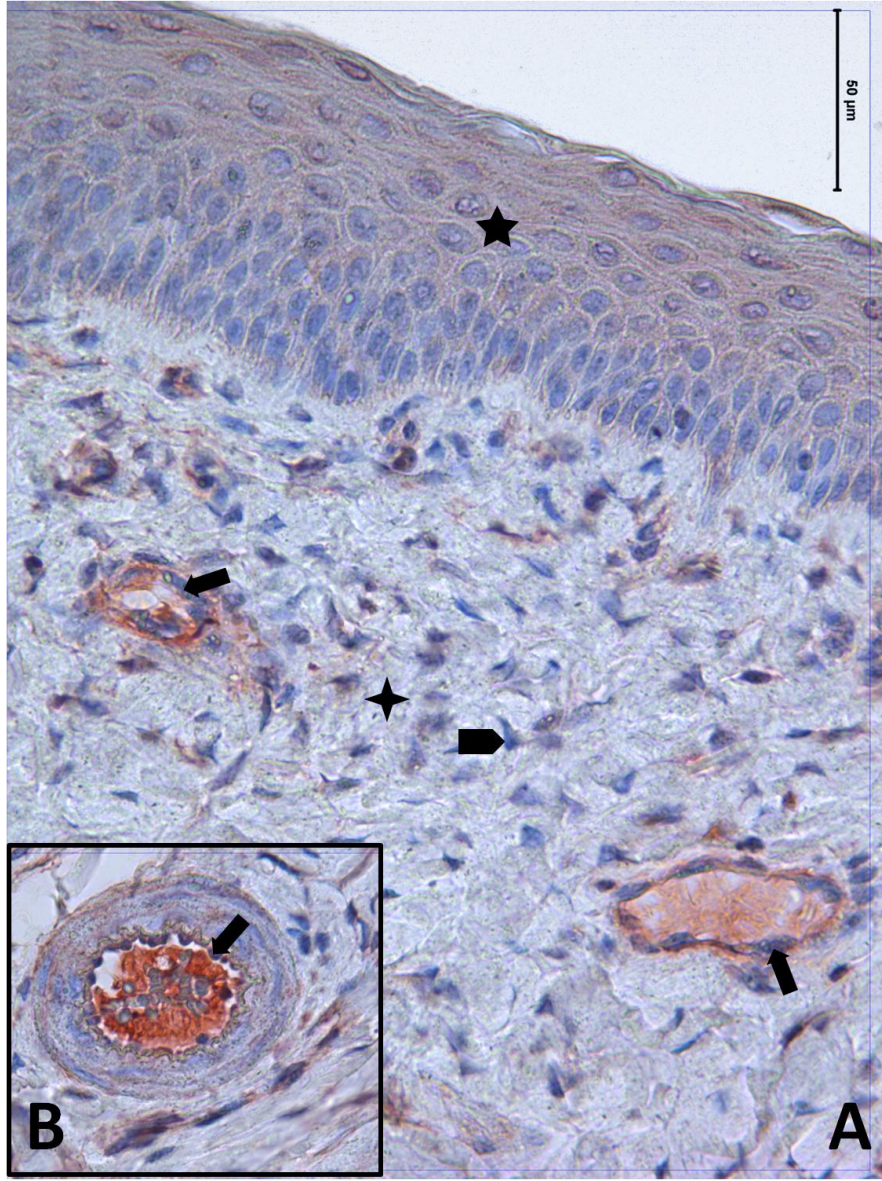
Resim 6: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➡) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).



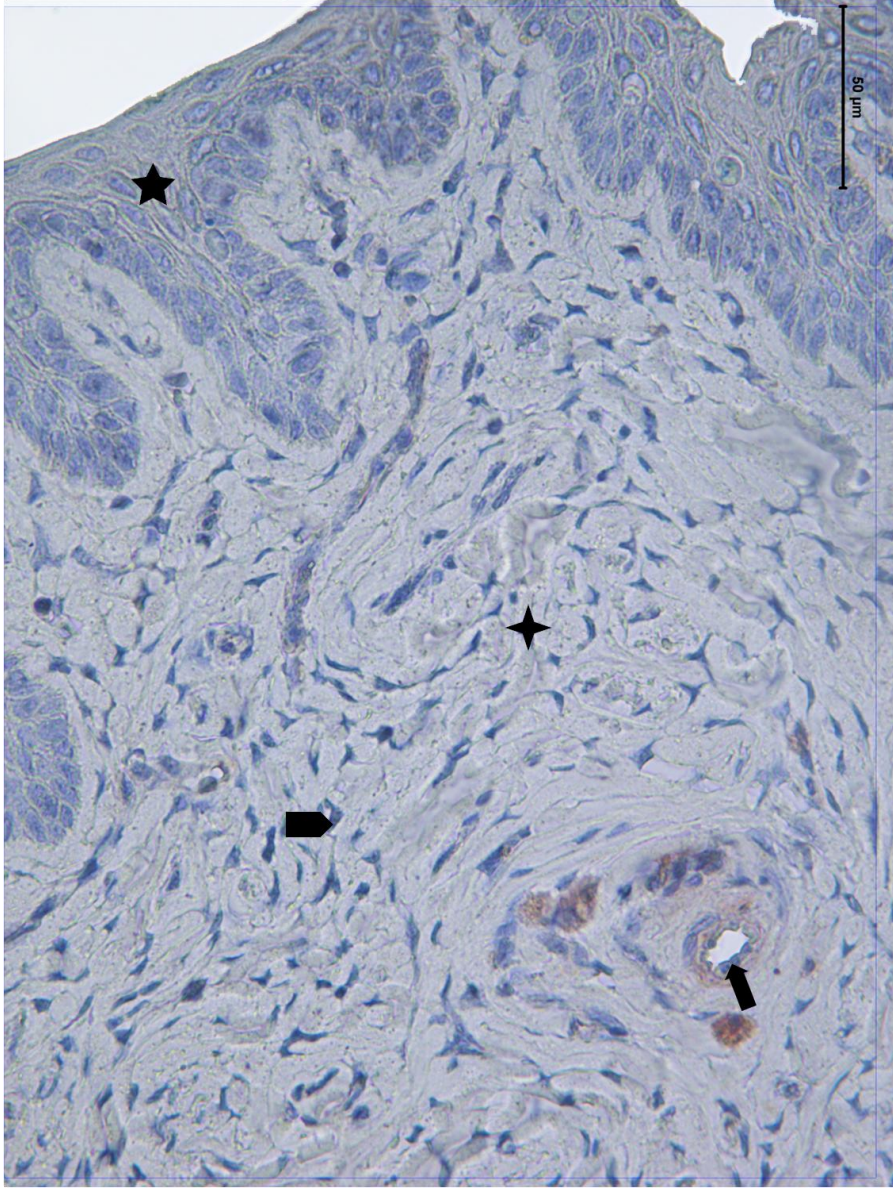
Resim 7: Gebe, diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyanmasında epitel (★), stroma (+), bağ dokusu hücresi (■), endotel (→) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).



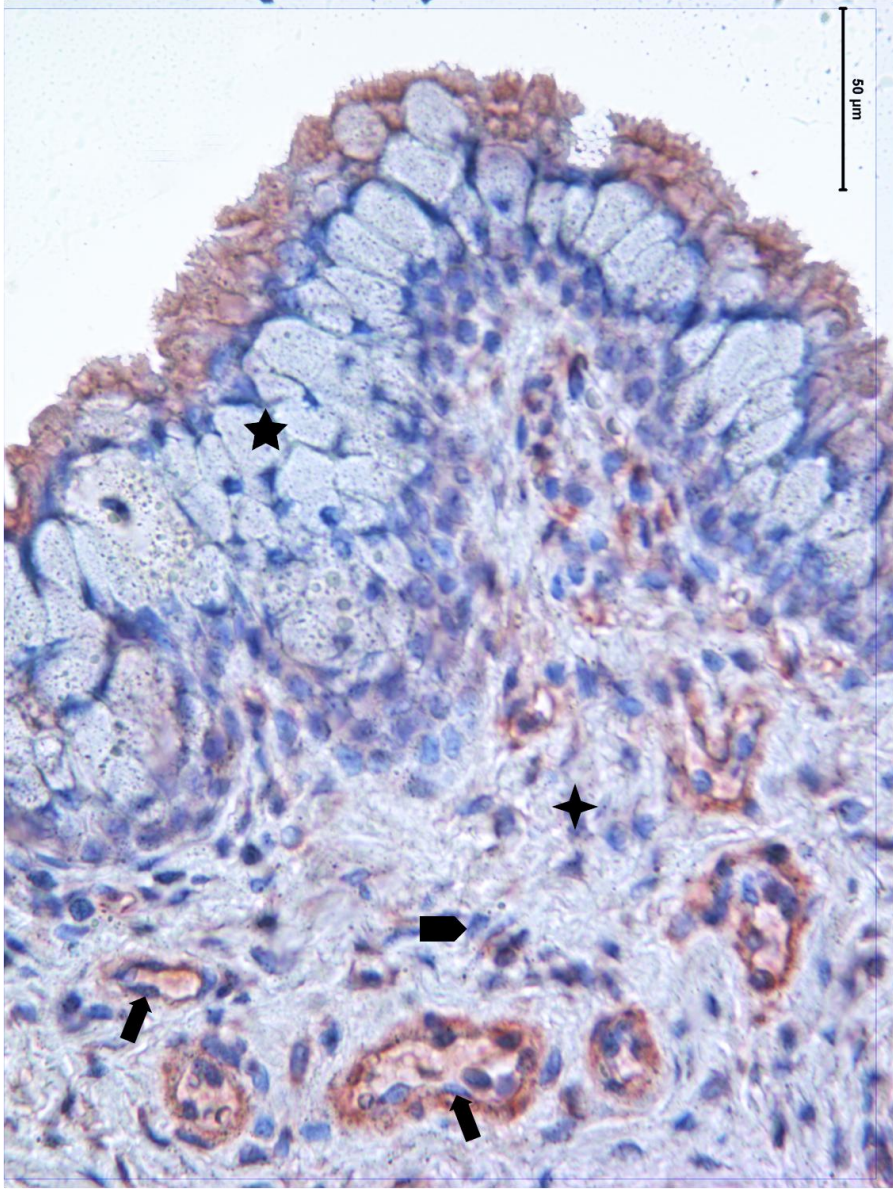
Resim 8A,B: Gebe ve diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip III kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➡) ve düz kaslar (➤) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



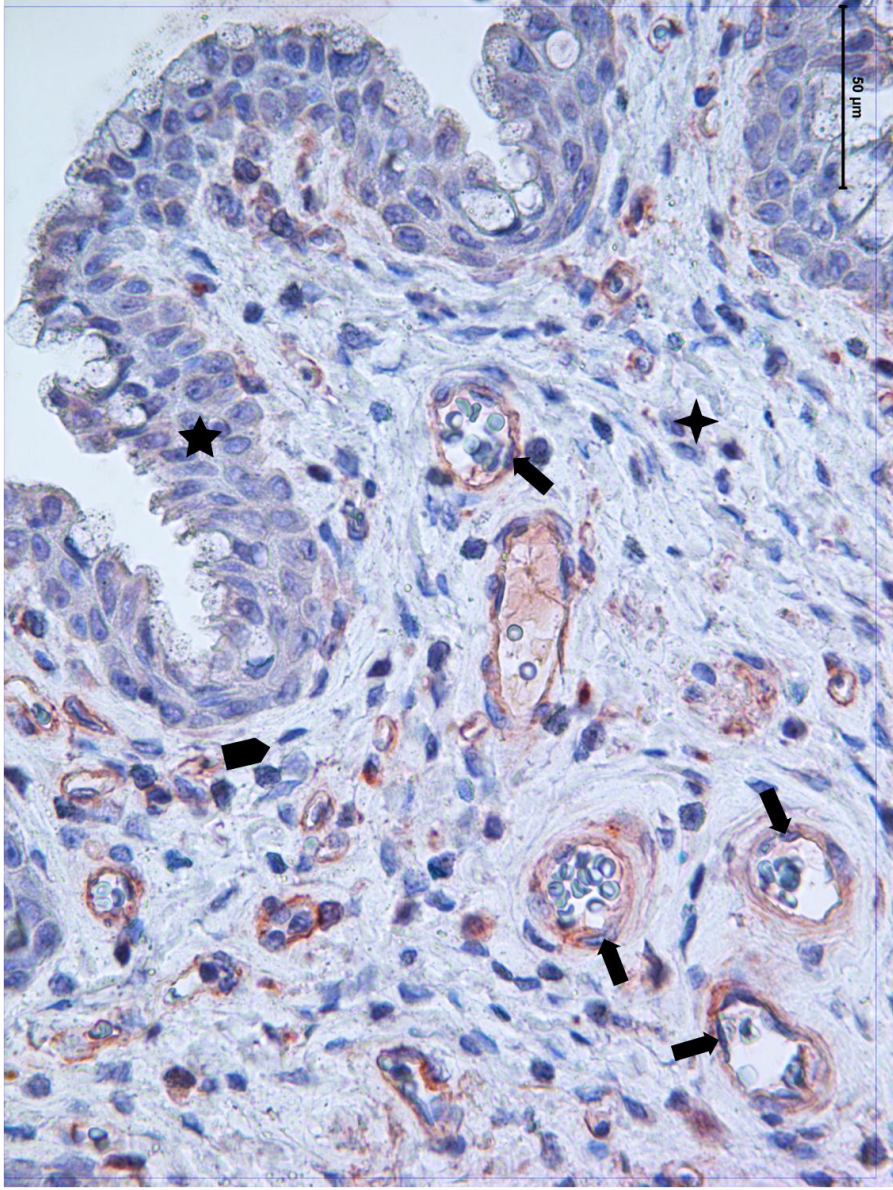
Resim 9A,B: Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➦) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).



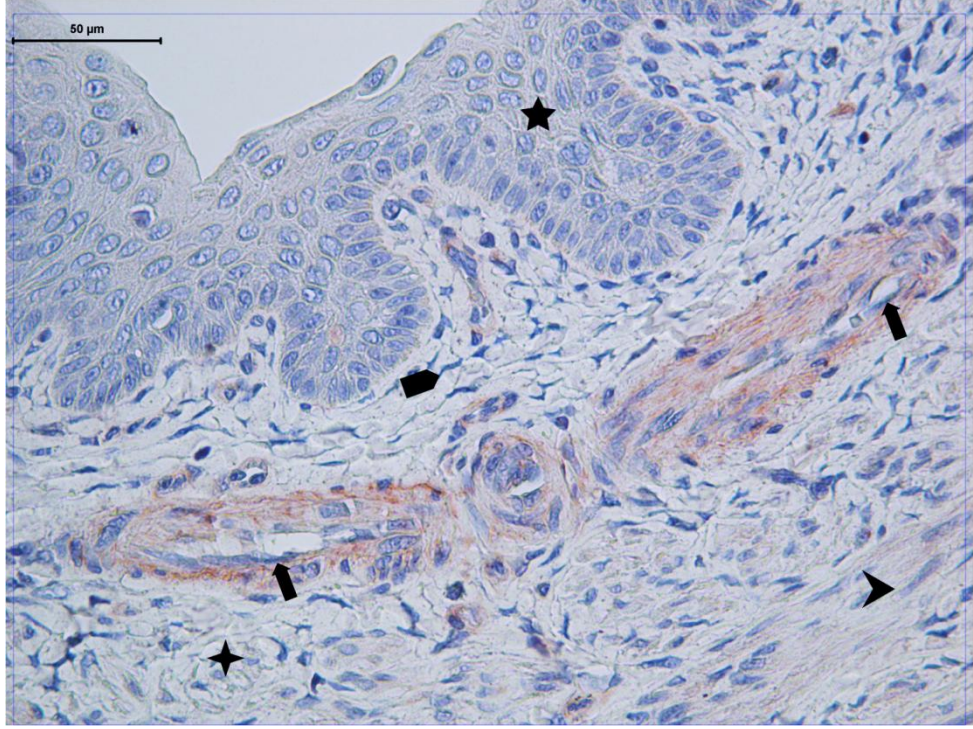
Resim 10: Gebe olmayan, diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



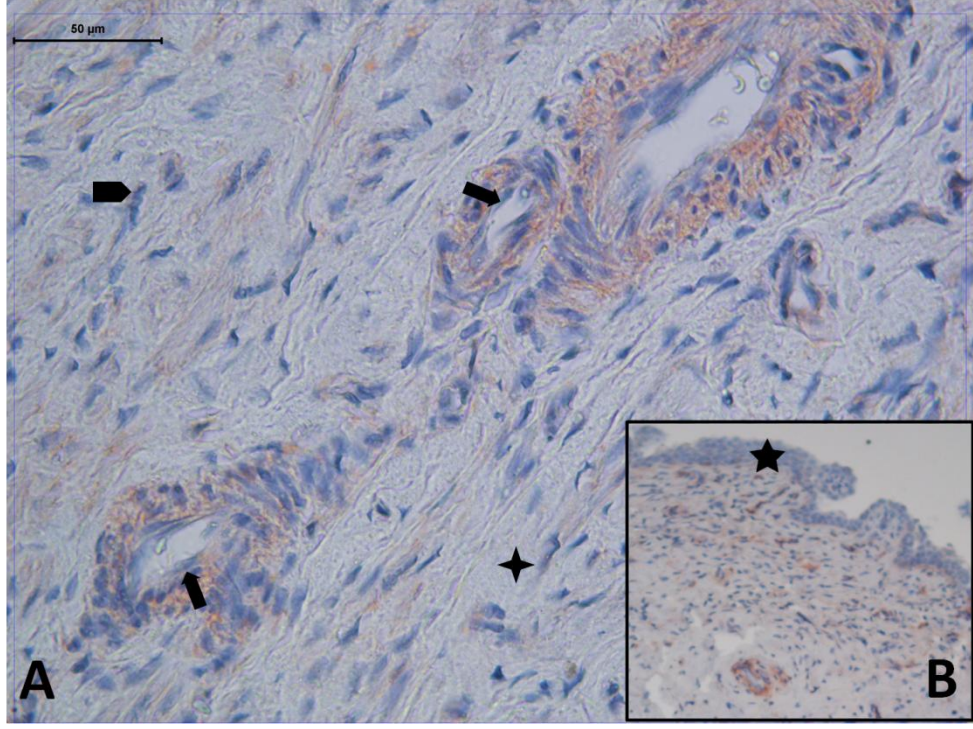
Resim 11: Gebe, diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (+), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➡) ilgiyi çekiyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).



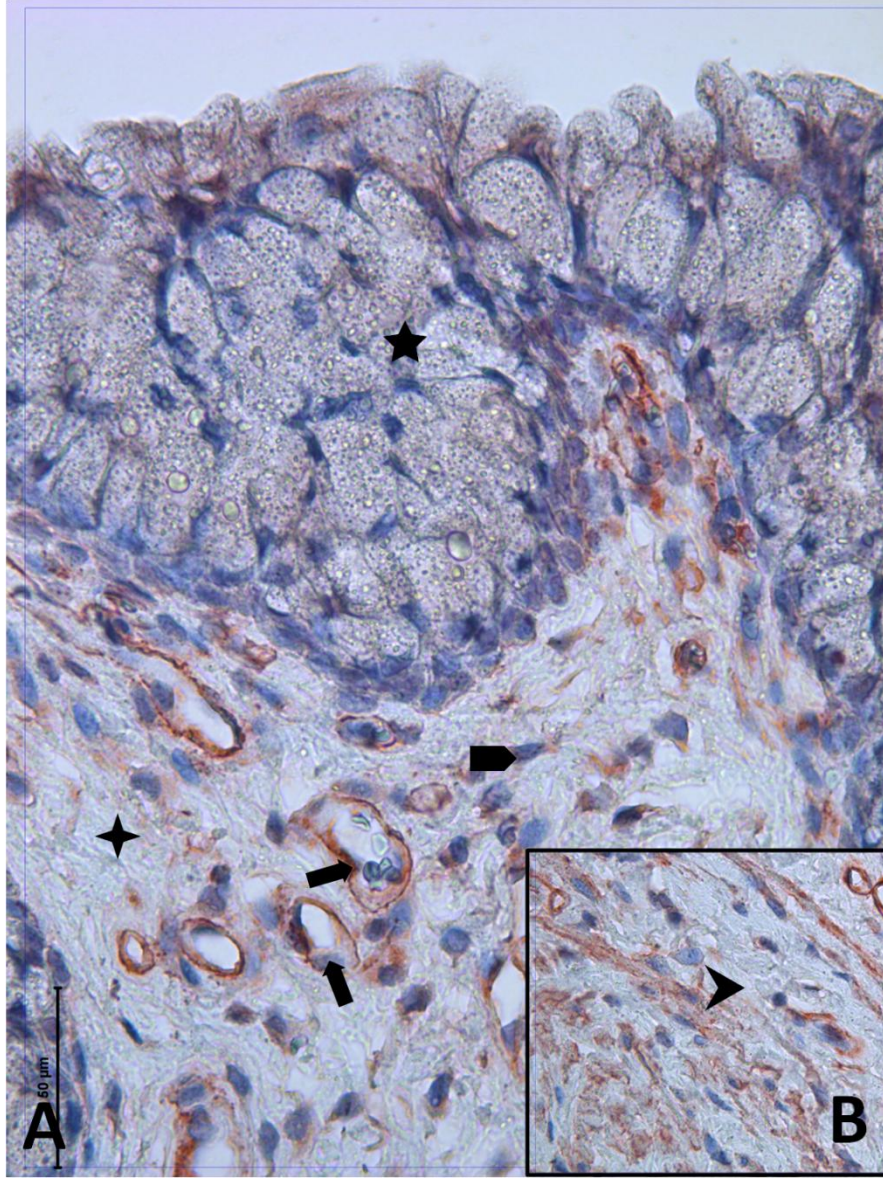
Resim 12: Gebe ve diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➡) gözleniyor (İmmünperoksidaz– HematoksilenX400).



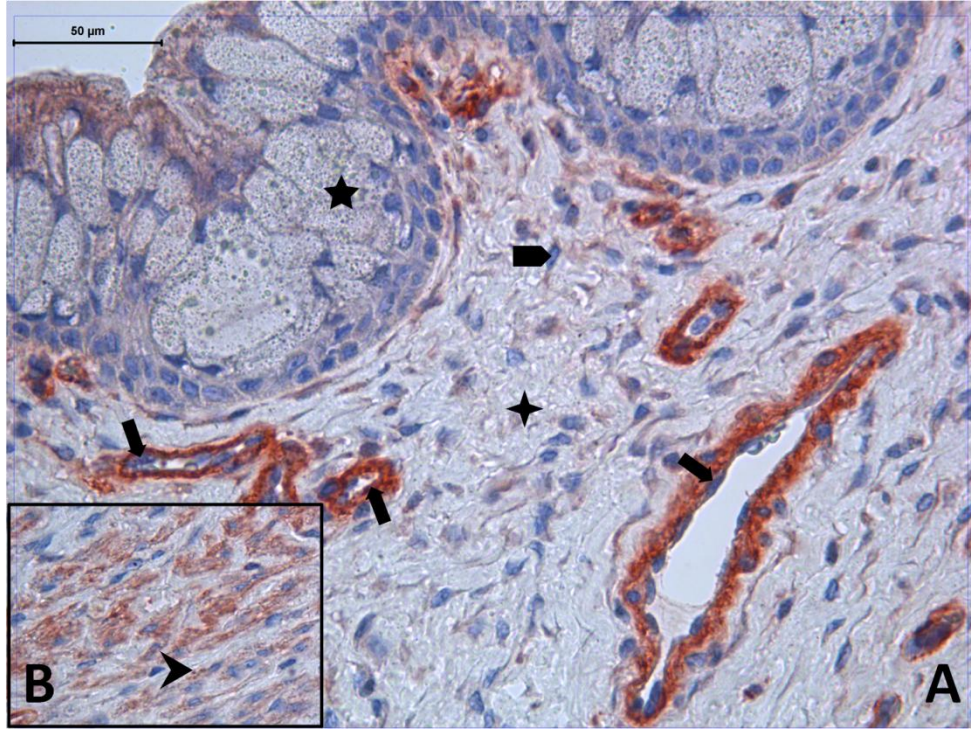
Resim 13: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (■), endotel (→) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenX400).



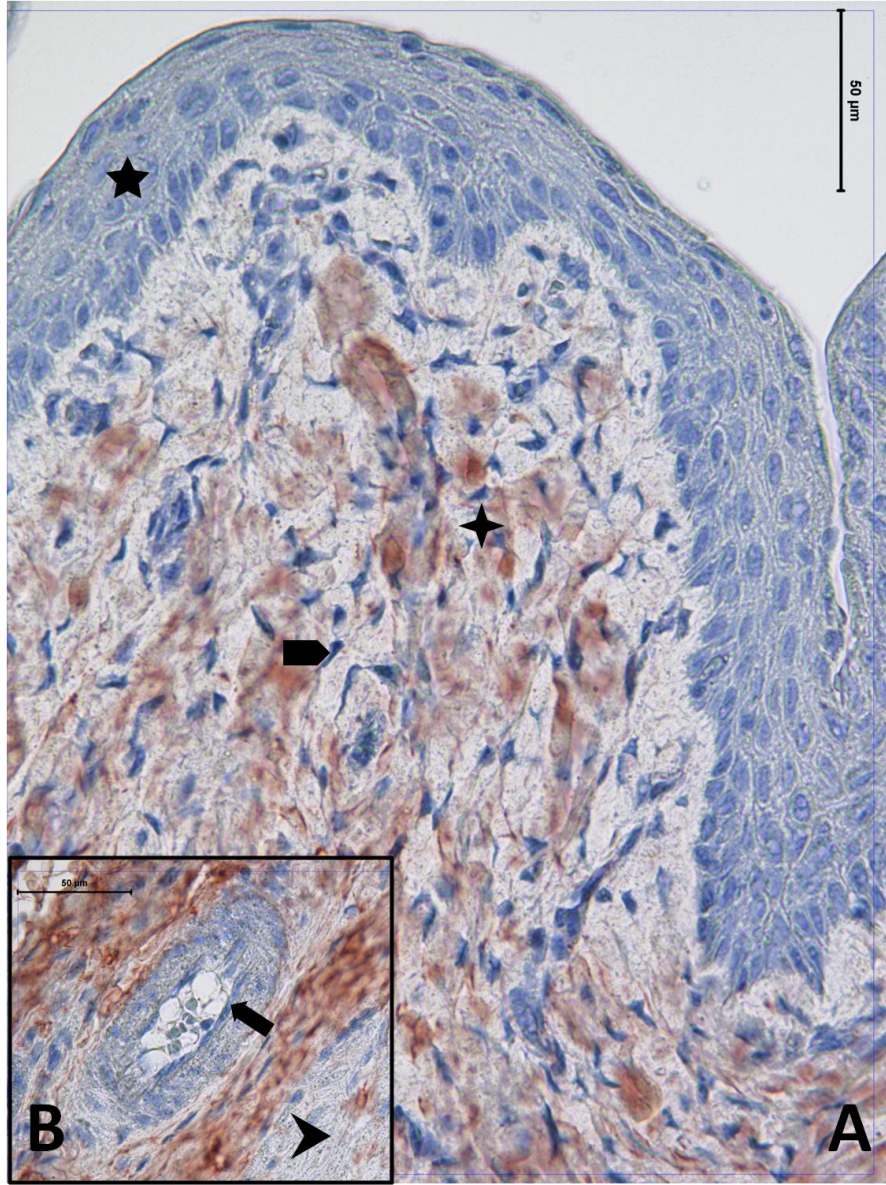
Resim 14A,B: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (►) ve endotel (➔) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen AX400, BX100).



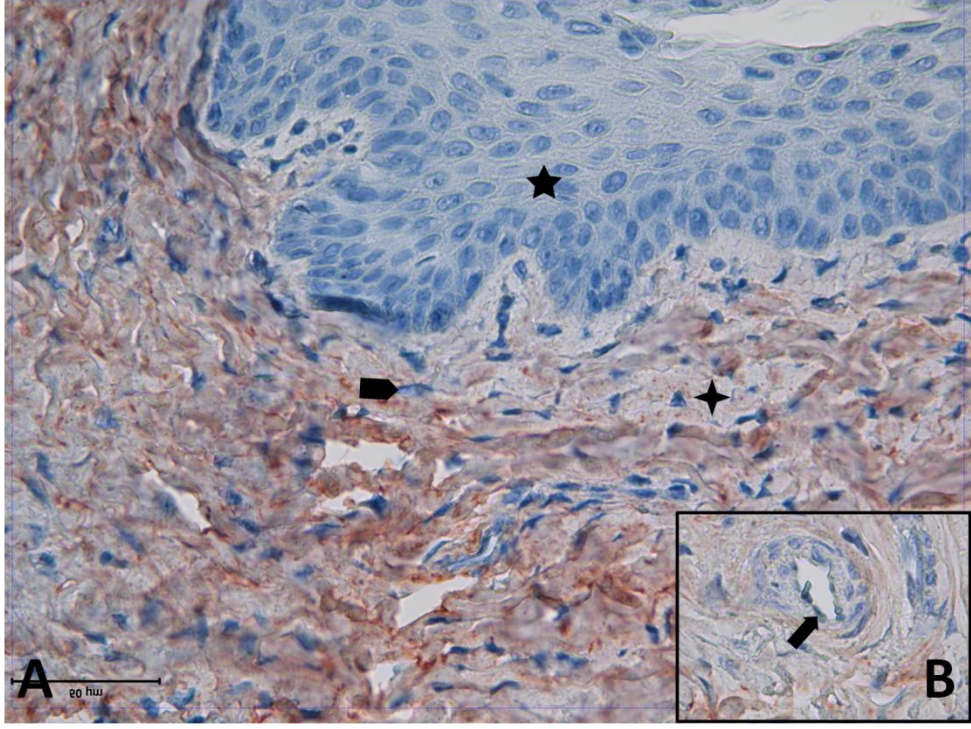
Resim 15A,B: Gebe, diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➔) ve düz kaslar (➤) gözleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).



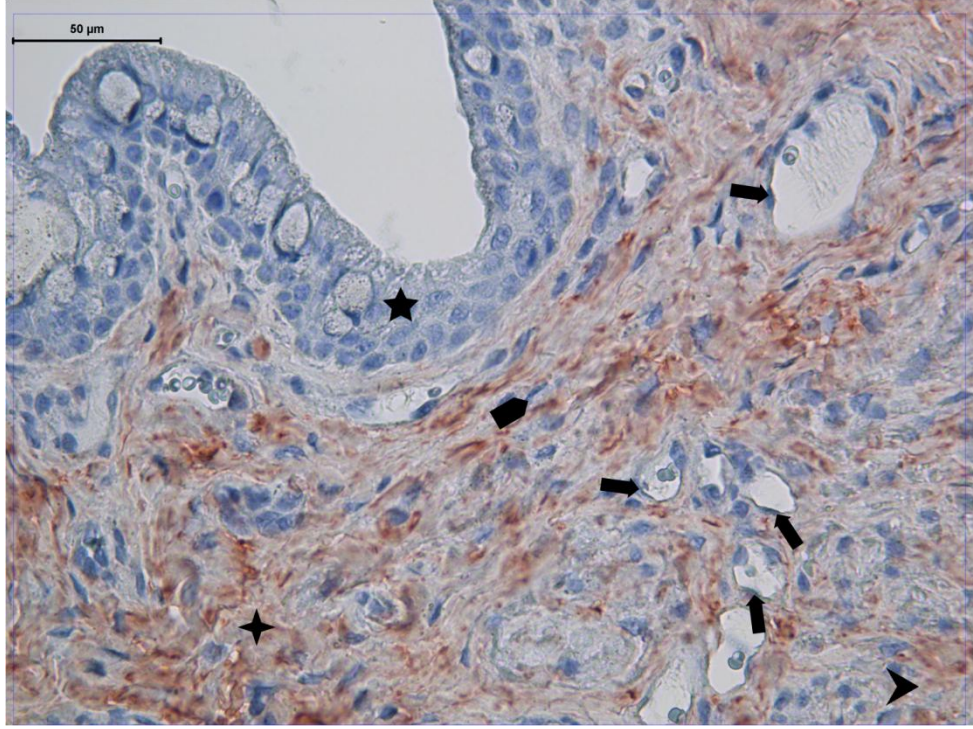
Resim 16A,B: Gebe ve diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (▴) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen A,BX400).



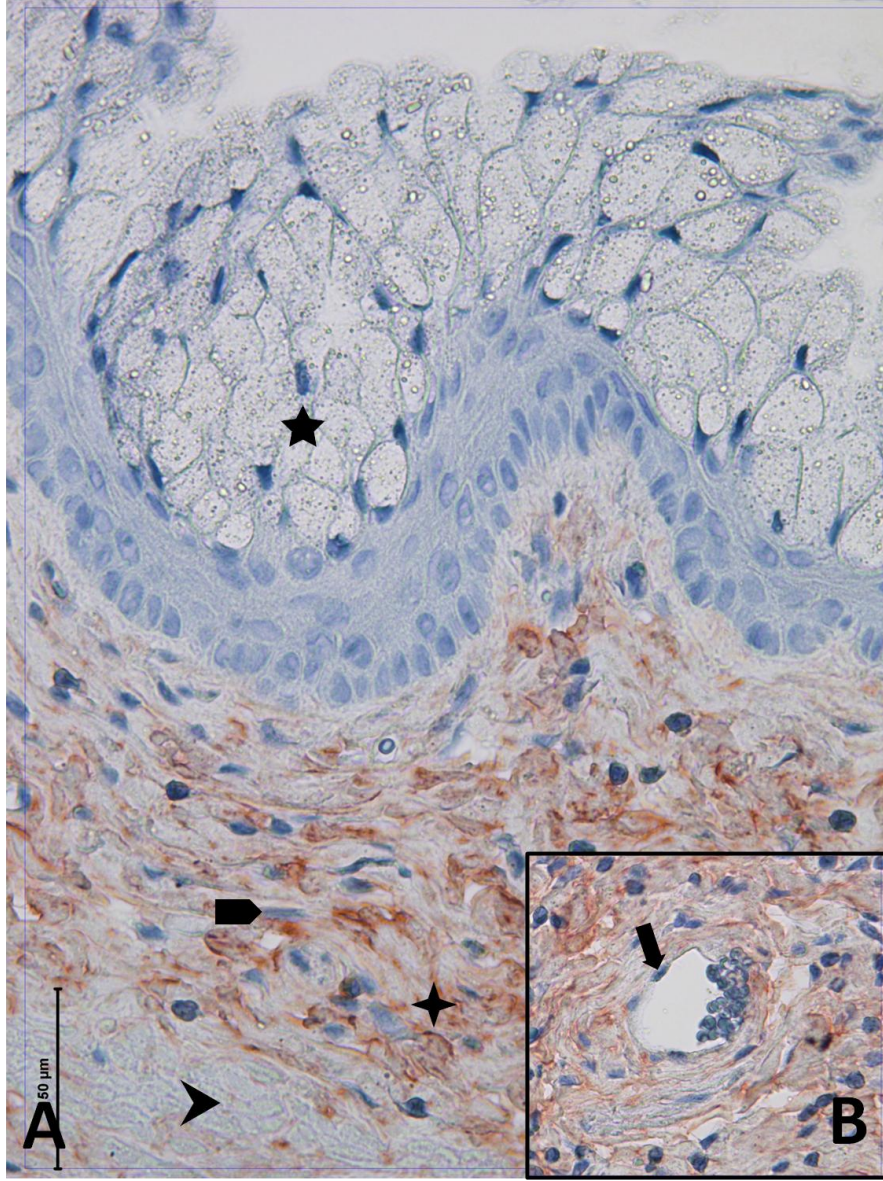
Resim 17A,B: Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (■), endotel (→) ve düz kaslar (➤) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



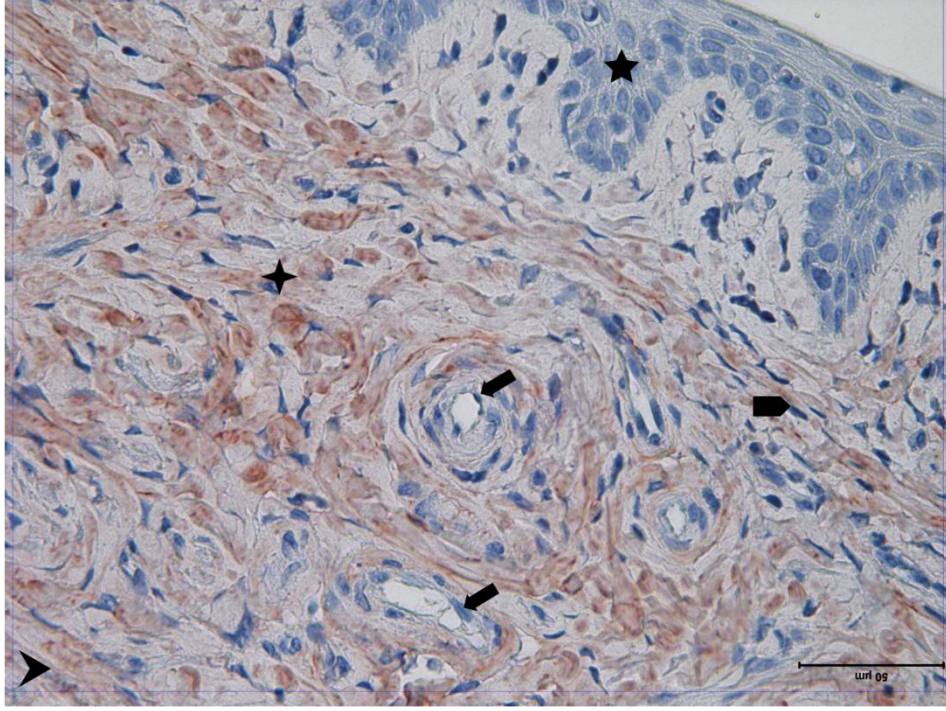
Resim 18A,B: Gebe olmayan, diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➞) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).



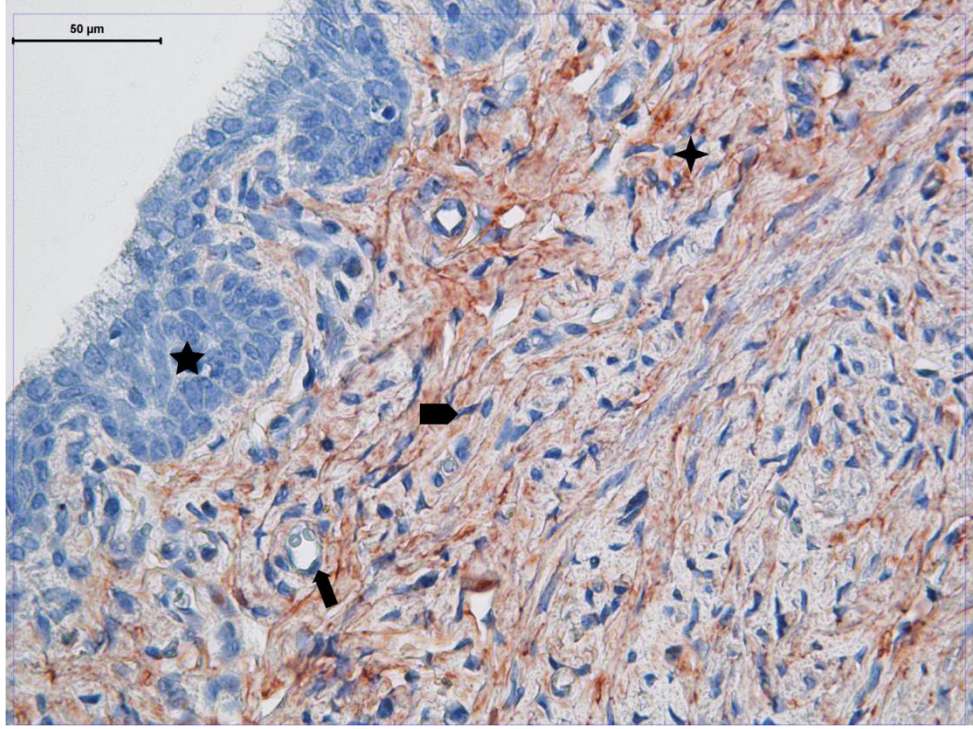
Resim 19: Gebe, diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (■), endotel (→) ve düz kaslar (▴) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



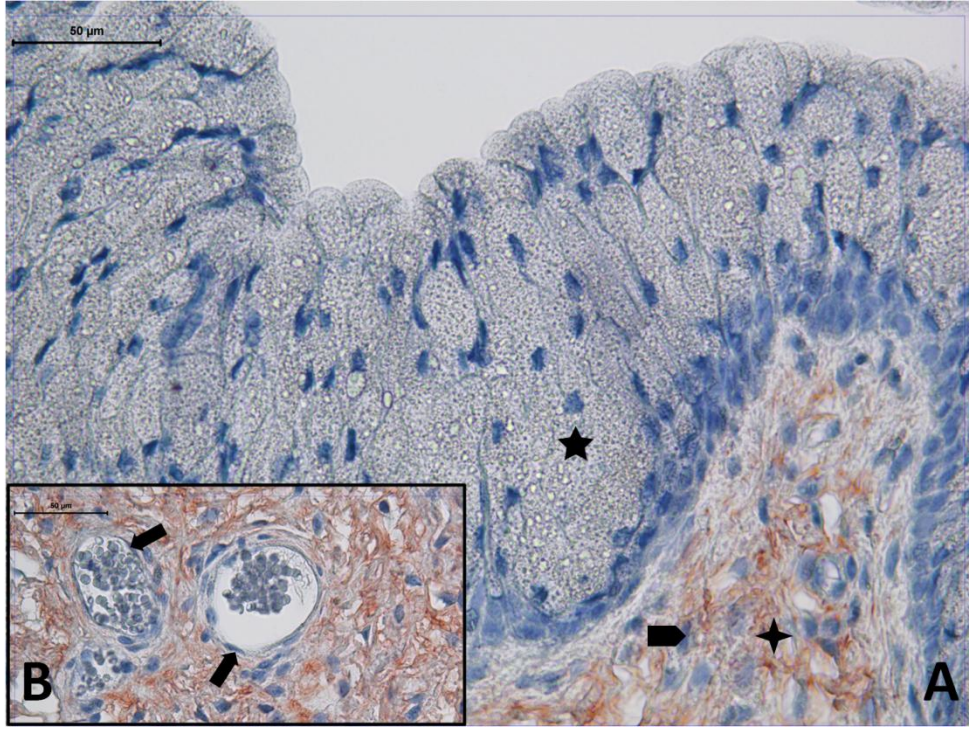
Resim 20A,B: Gebe ve diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (➡), endotel (➤) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen A,BX400).



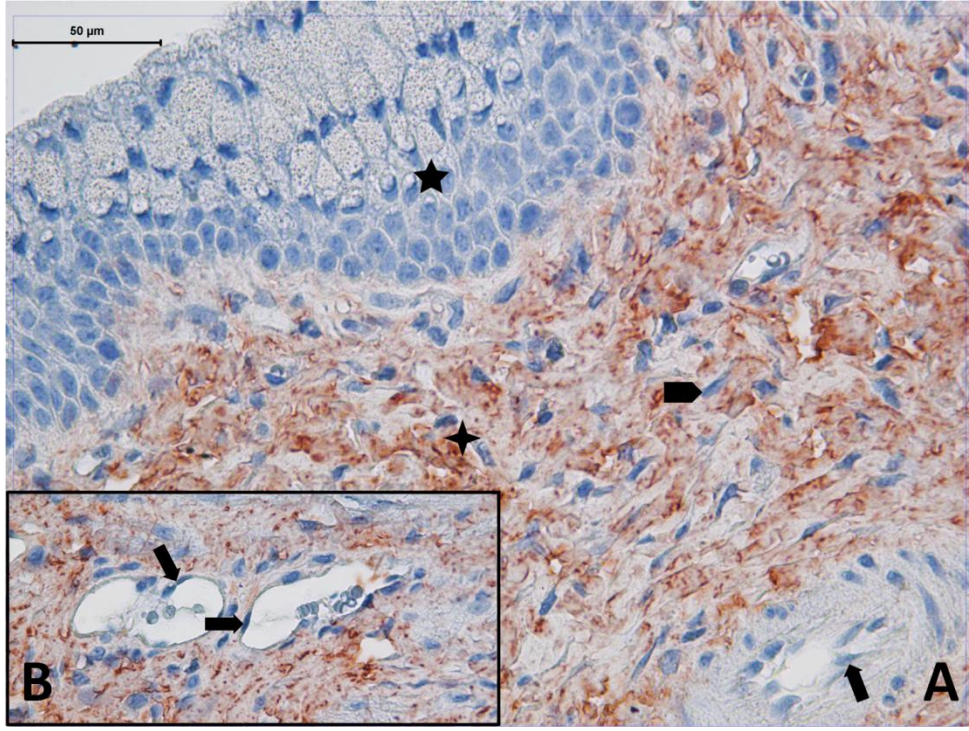
Resim 21: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (➡), endotel (➤) ve düz kaslar (➤) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



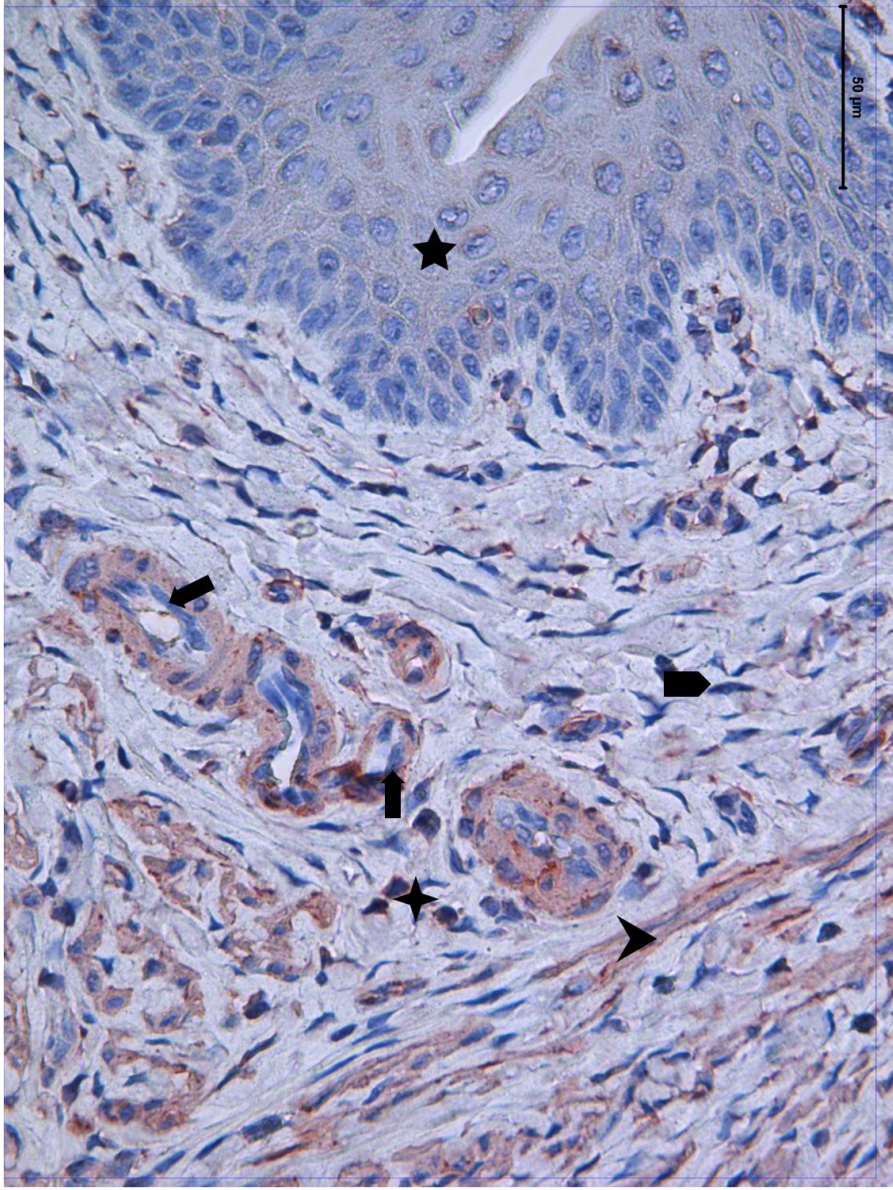
Resim 22: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



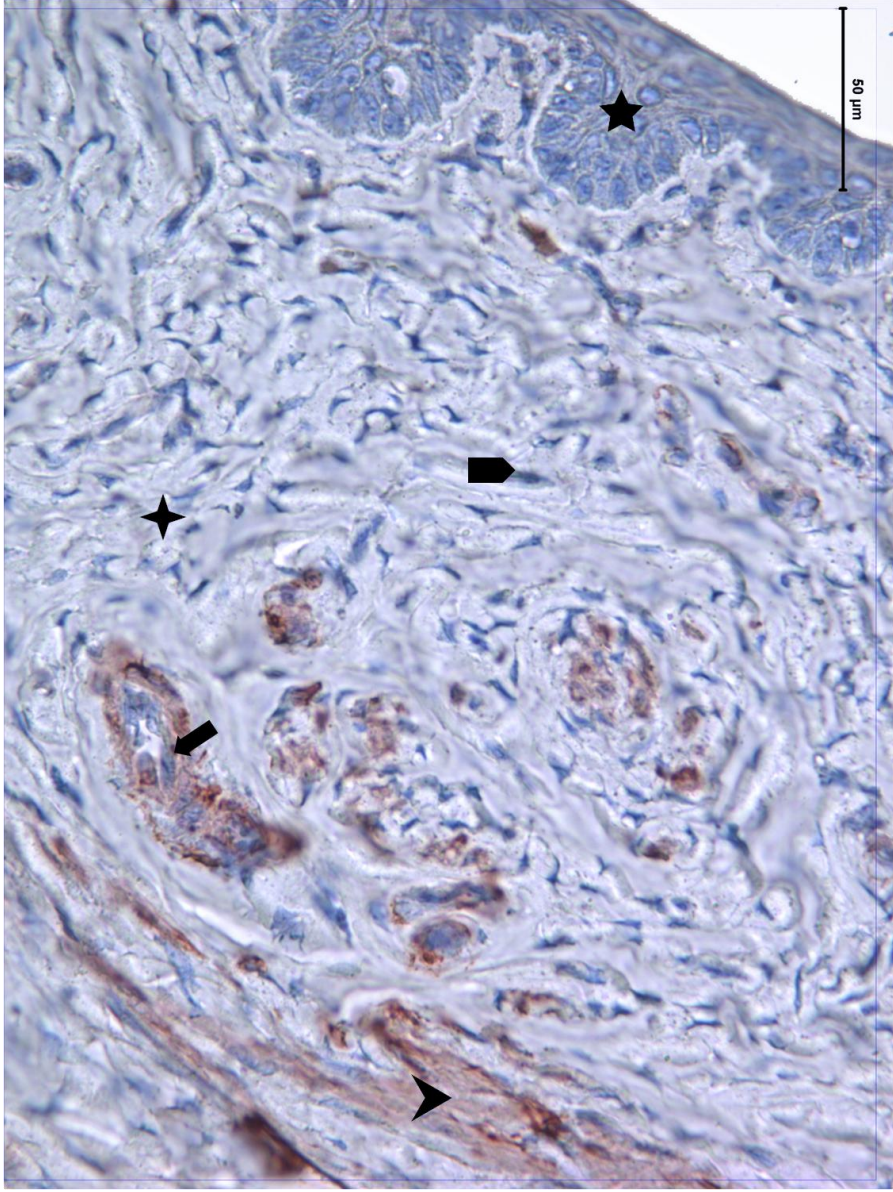
Resim 23A,B: Gebe, diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip IV kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➤) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen A,BX400).



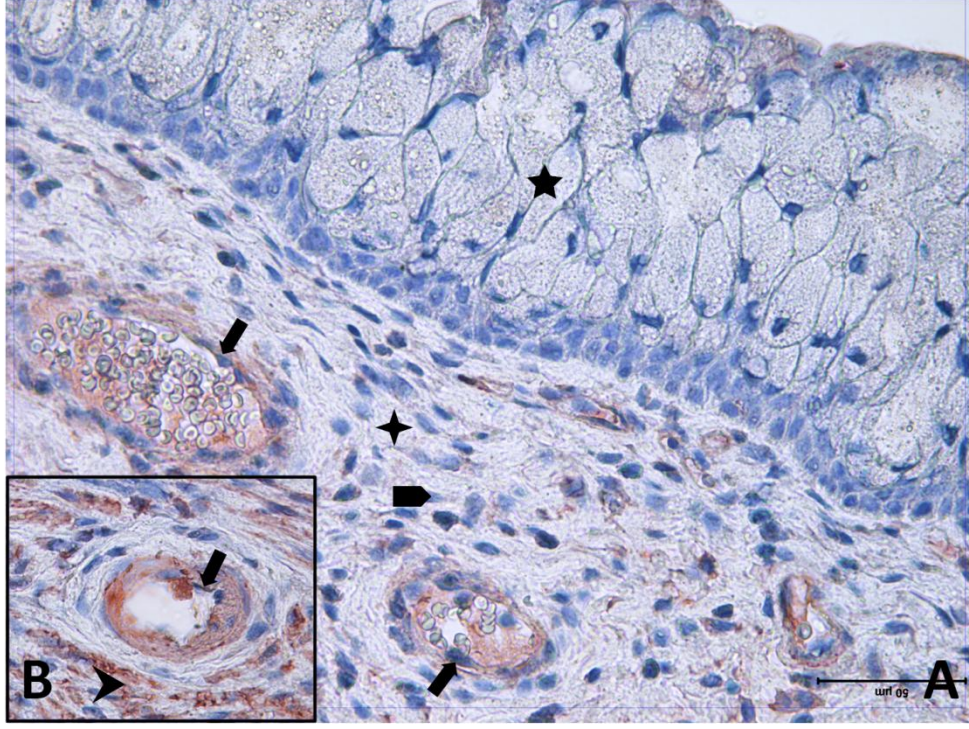
Resim 24A,B: Gebe ve diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, Tip VI kollajen boyamasında epitel (★), stroma (✦),bağ dokusu hücresi (➡) ve endotel (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen A,BX400).



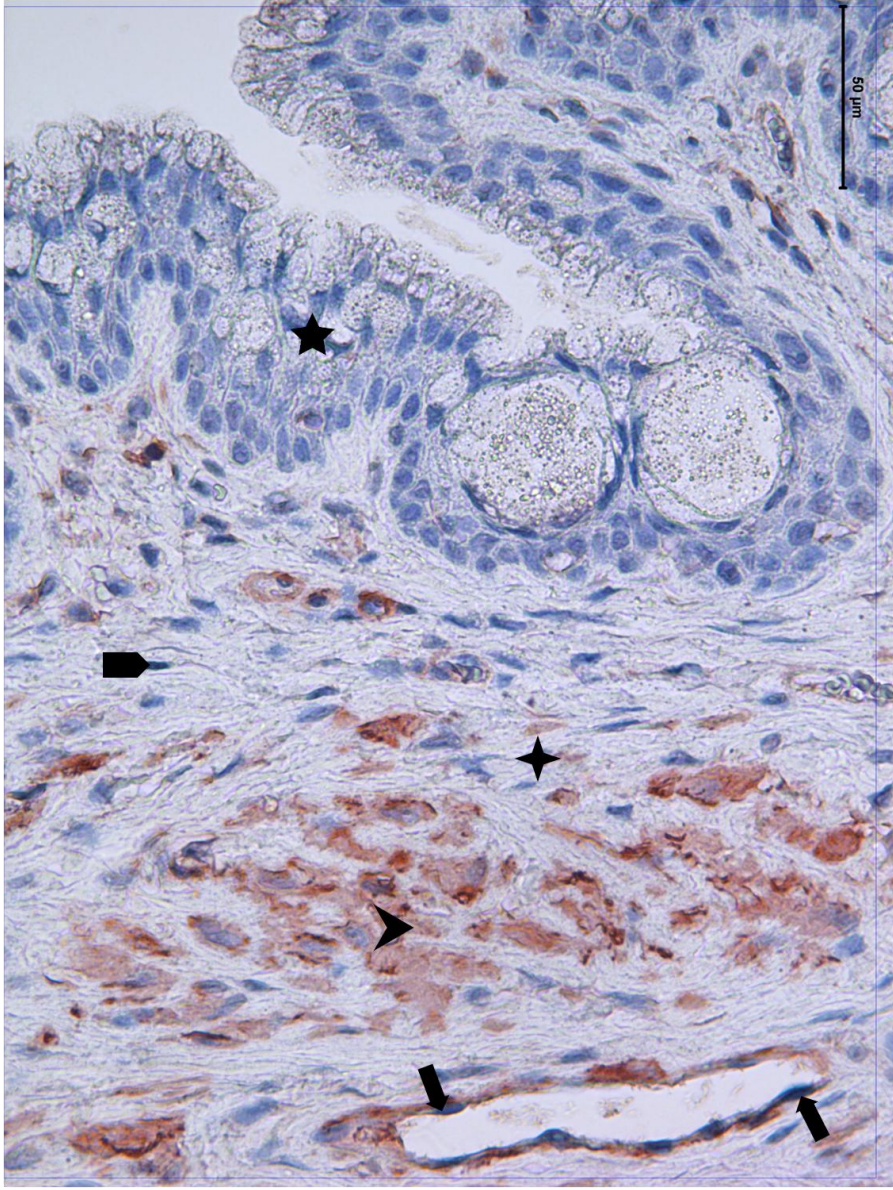
Resim 25: Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (■), endotel (→) ve düz kaslar (▴) görülüyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



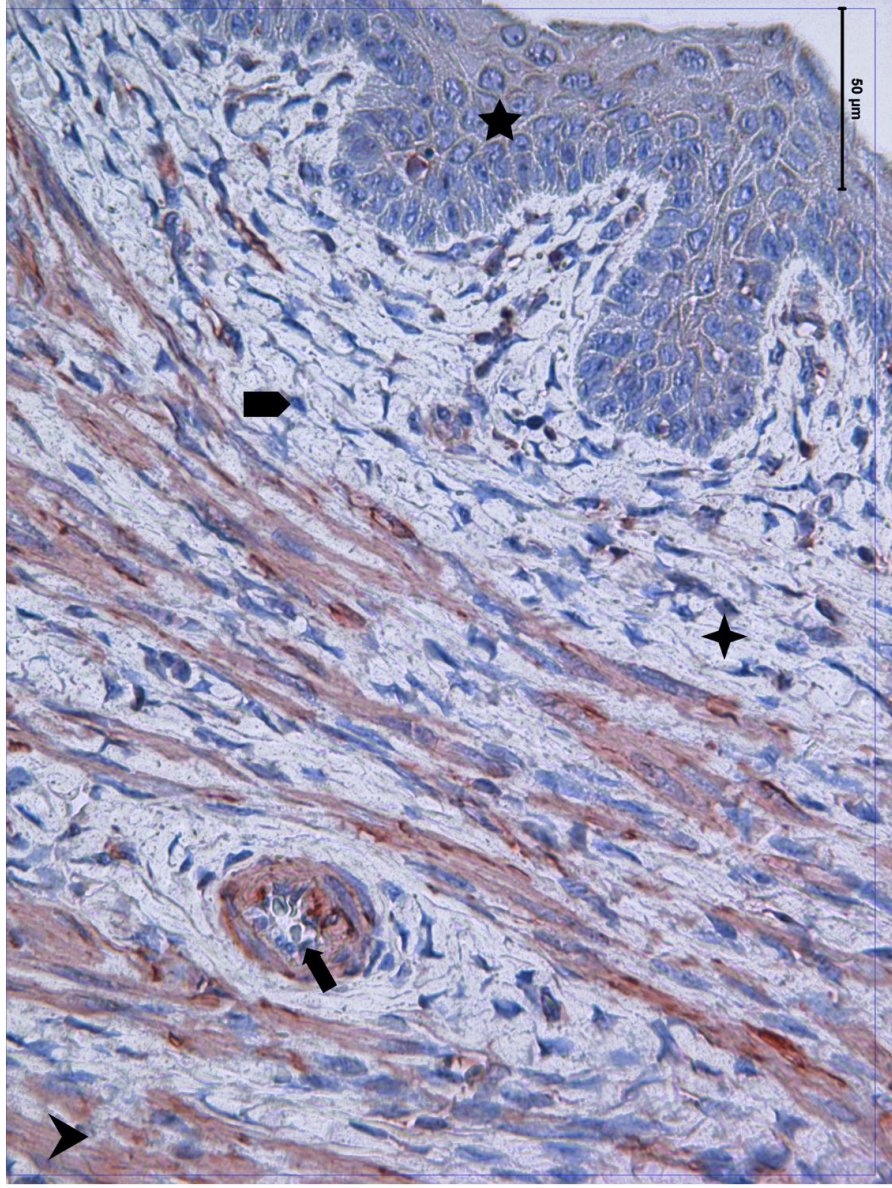
Resim 26: Gebe olmayan, diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (➡), endotel (➤) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



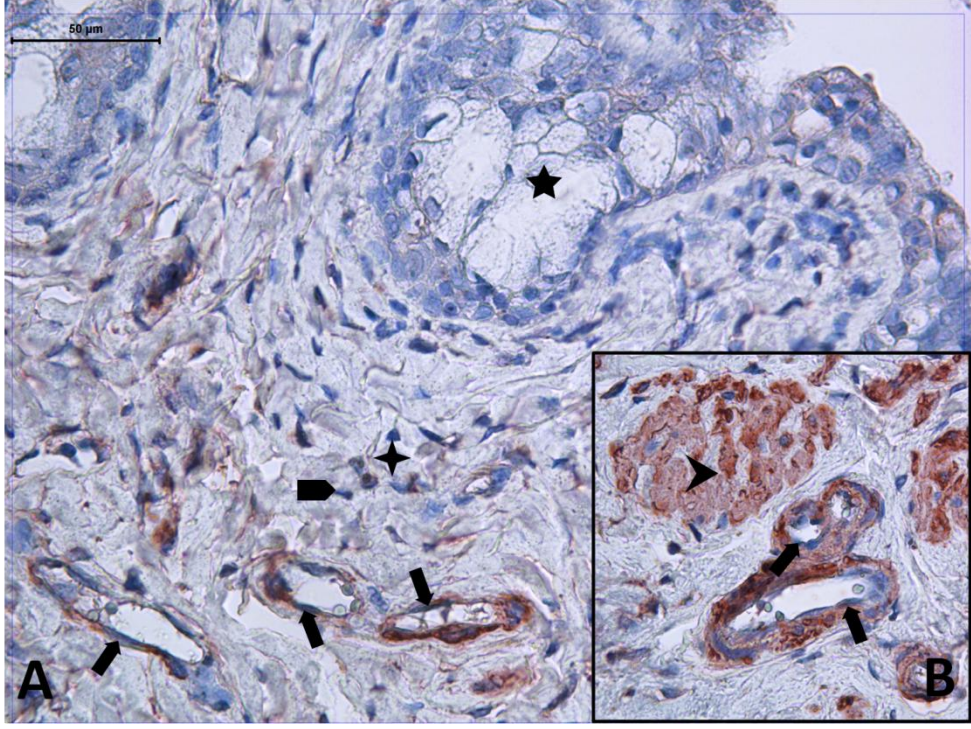
Resim 27A,B: Gebe, diyabetli olmayan, genç gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (➔) ve düz kaslar (▶) görülüyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).



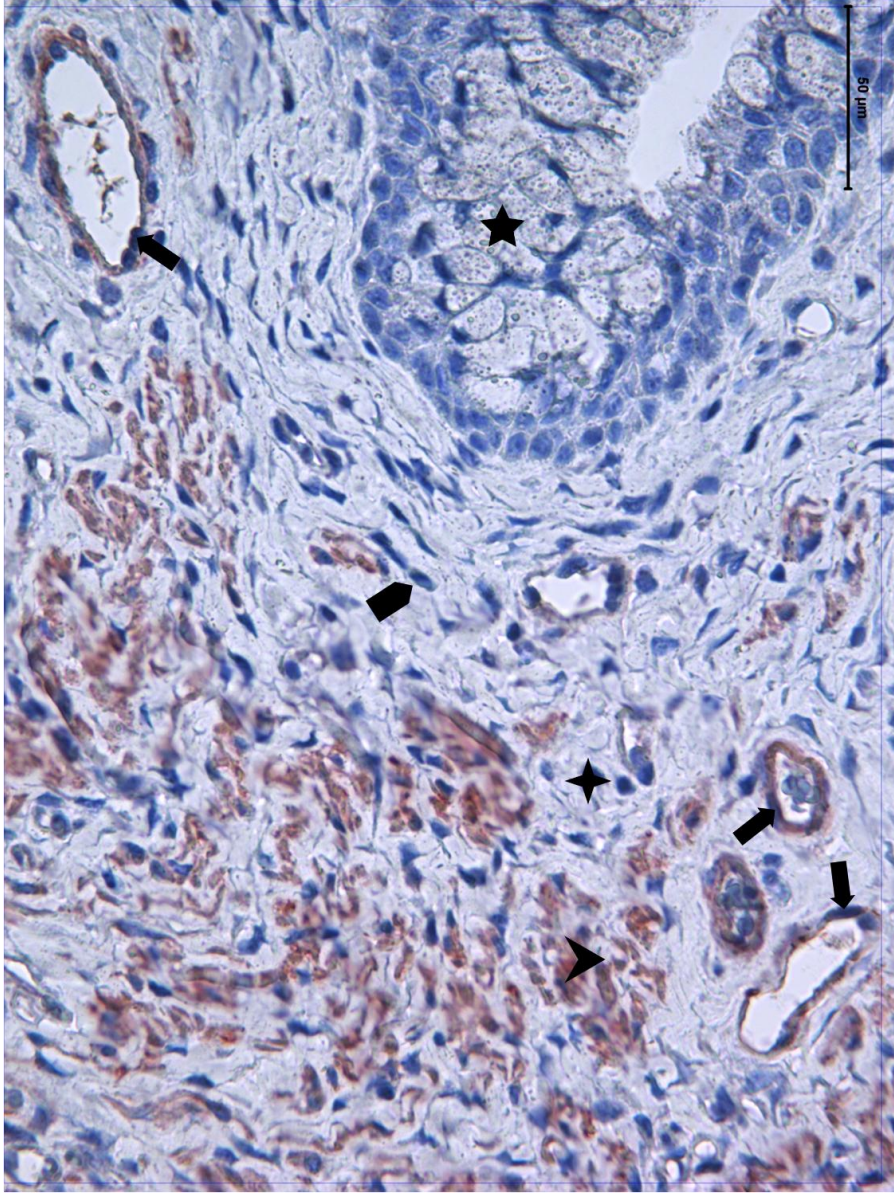
Resim 28: Gebe ve diyabetli, genç gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (■), endotel (→) ve düz kaslar (▴) dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).



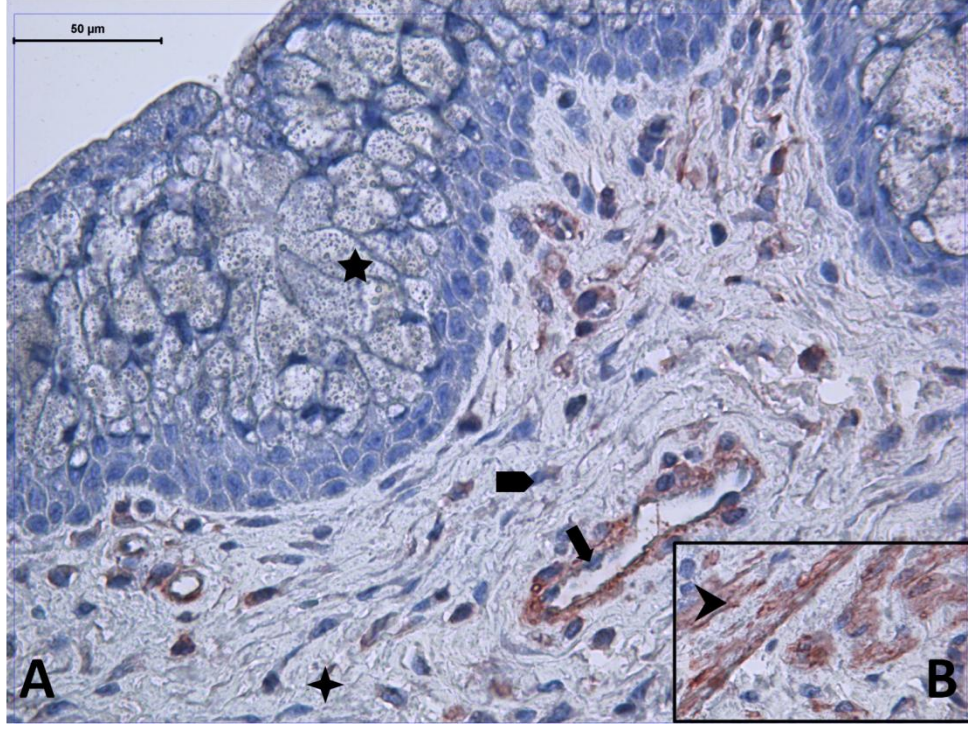
Resim 29: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✚), bağ dokusu hücresi (➡), endotel (➤) ve düz kaslar (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen X400).



Resim 30A,B: Gebe olmayan, diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (▴) ve düz kaslar (▷) gözleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).



Resim 31: Gebe, diyabetli olmayan, yaşlı gruba ait serviks dokusunda alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (■), endotel (▴) ve düz kaslar (▶) izleniyor (İmmünperoksidaz– Hematoksilen X400).



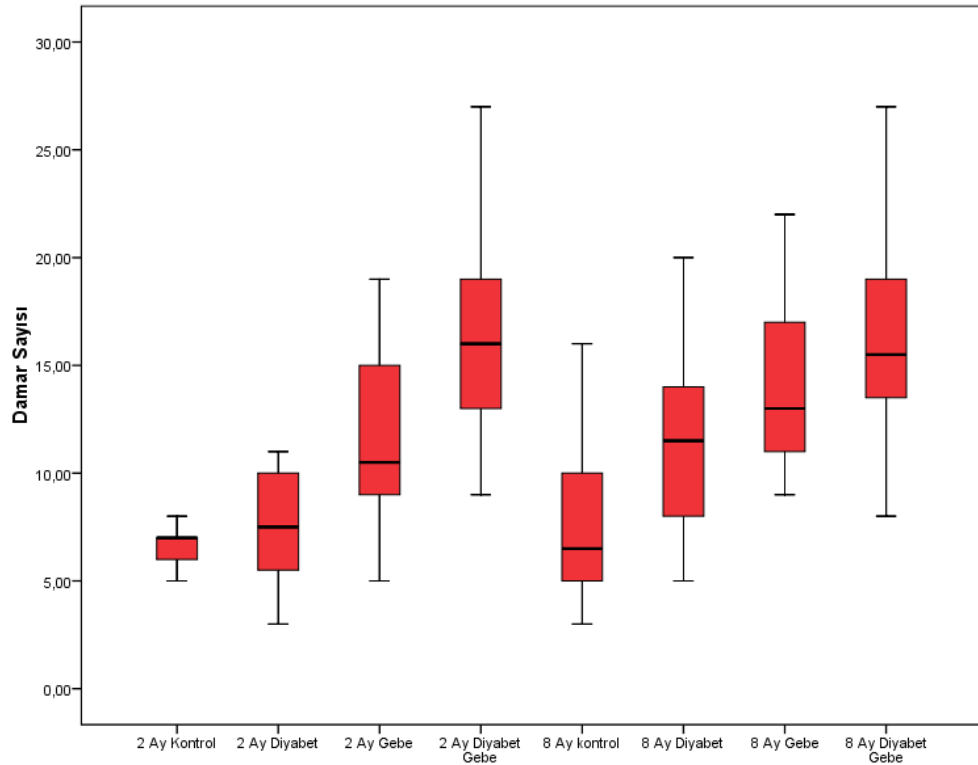
Resim 32A,B: Gebe ve diyabetli, yaşlı gruba ait serviks dokusunda, alfa aktin boyamasında epitel (★), stroma (✦), bağ dokusu hücresi (➡), endotel (➤) ve düz kaslar (➤) gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–Hematoksilen A,BX400).

4.2. İstatistiksel Bulgular

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde, damar sayısı ortalamasının, 2 ay kontrol grubunda en düşük (7.05 ± 2.096) olduğu saptandı. 2 ay kontrol grubundaki farkın; 2 ay gebe, 2 ay diyabet gebe, 8 ay diyabet, 8 ay gebe, 8 ay diyabet gebe grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). 2 ay diyabet grubunda yapılan değerlendirmelerde damar sayısı (7.5 ± 2.535); 2 ay gebe, 2 ay diyabet gebe, 8 ay diyabet, 8 ay gebe, 8 ay diyabet gebe grubuna göre daha azdı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). 2 ay gebe grubunda damar sayısının; 2 ay kontrol, 2 ay diyabet grubuna ve 8 ay kontrol gruplarına göre artış gösterdiği saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Bununla birlikte 2 ay gebe grubundaki damar sayısı; 2 ay diyabet gebe ve 8 ay diyabet gebe grubuna göre azdı ve fark anlamlıydı ($p < 0.05$). 2 ay diyabet gebe grubunda damar sayısı ortalamasının en yüksek (16.5 ± 4.507) olduğu saptandı (Tablo 1). Bu gruptaki fark; 2 ay kontrol, 2 ay diyabet, 2 ay gebe, 8 ay kontrol ve 8 ay diyabet gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). 2 ay diyabet gebe ve 8 ay diyabet gebe grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. 8 ay kontrol grubundaki damar sayısı; 8 aylık gruplar içerisinde en düşük (7.66 ± 3.7) değere sahipti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). 8 ay diyabet grubundaki damar sayısı; 8 ay kontrol, 2 ay kontrol ve 2 ay diyabet grubuna karşın artmakla birlikte; 8 ay gebe ve 8 ay diyabet gebe gruplarına göre daha azdı ve fark anlamlıydı ($p < 0.05$). 8 ay gebe grubunda damar sayısının ise; 2 ay kontrol, 2 ay diyabet, 8 ay kontrol, 8 ay diyabet gruplarına karşın anlamlı artış gösterdiği izlenmekle birlikte ($p < 0.05$), diğer gruplarla karşın anlamlı fark saptanmadı. 8 ay diyabet gebe grubundaki damar sayısı değerlendirildiğinde ise; 2 ay kontrol, 2 ay diyabet, 2 ay gebe, 8 ay kontrol, 8 ay diyabet gruplarına göre artış gösterdiği belirlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 1: Deneklerin serviks dokularında damar sayılarının istatistiksel değerleri

Gruplar	Damar Sayısı (Ortalama±Standart Sapma)
2 ay kontrol	7.05±2.096
2 ay diyabet	7.5±2.535
2 ay gebe	11.61±4.128
2 ay diyabet gebe	16.5±4.507
8 ay kontrol	7.66±3.7
8 ay diyabet	11.33±4.02
8 ay gebe	14.05±3.87
8 ay diyabet gebe	16.41±5.04

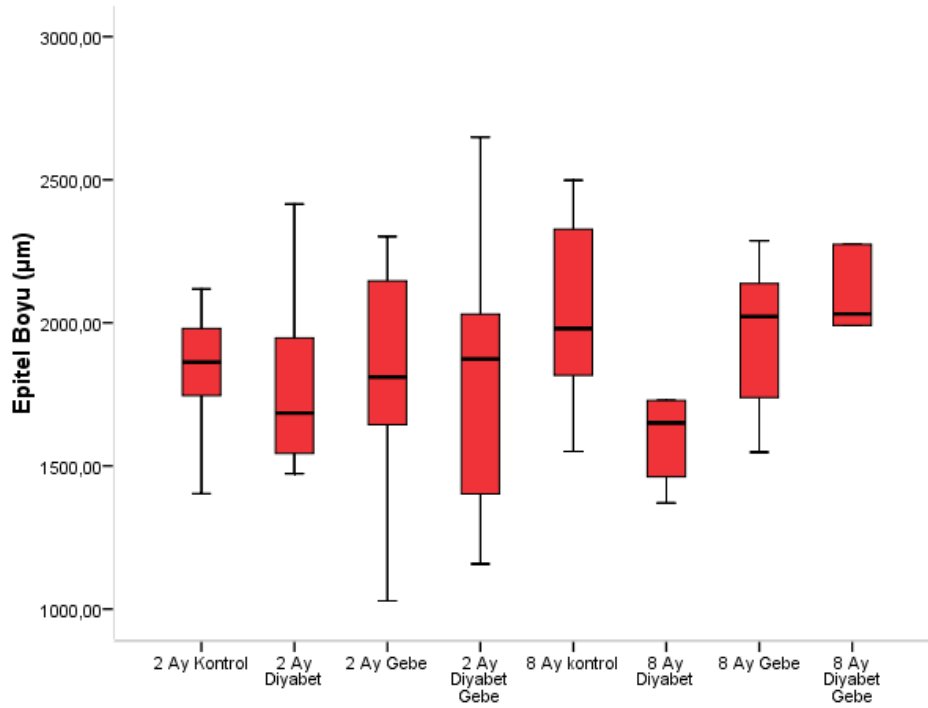


Grafik 1: Deneklerin serviks dokularında damar sayıları dağılımları

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde, 2 ay gruplarında epitel boyunun, diyabetli grupta kontrol grubuna karşın, diyabet gebe grubunda ise gebe grubuna karşın daha az olduğu saptandı. Ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. 2 ay diyabet gebe grubunda epitel boyunun; 8 ay diyabet gebe ve 8 ay kontrol grubuna karşın daha az olduğu belirlendi ve fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.05$). 8 ay kontrol grubu, tüm gruplar içerisinde en yüksek değere (2027.25 ± 310.26) sahipti ve bu değerler 2 ay diyabet, 2 ay diyabet gebe, 8 ay diyabet grupları ile oranlandığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 8 ay diyabet grubu ise tüm gruplar içerisinde en düşük değere (1665.41 ± 246.10) sahipti ve bu değerler 8 ay kontrol, 8 ay gebe, 8 ay diyabet gebe grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 8 ay gebe grubunda yapılan değerlendirmelerde epitel boyunun; anlamlı olarak 8 ay diyabet grubundan daha fazla olduğu saptandı ($p<0.05$). 8 ay diyabet gebe grubunun ise; 2 ay diyabet, 2 ay diyabet gebe, 8 ay diyabet olmak üzere tüm diyabetli gruplar içerisinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak en yüksek değere sahip olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2, Grafik 2).

Tablo 2: Deneklerin serviks dokularında yüzey epiteli kalınlık ölçümlerinin istatistiksel değerleri

Gruplar	Epitel Boyu (μm) (Ortalama$\pm$Standart Sapma)
2 ay kontrol	1829.4 $\pm$ 231.48
2 ay diyabet	1767.15 $\pm$ 276.74
2 ay gebe	1821.43 $\pm$ 368.62
2 ay diyabet gebe	1797.91 $\pm$ 415.93
8 ay kontrol	2027.25 $\pm$ 310.26
8 ay diyabet	1665.41 $\pm$ 246.10
8 ay gebe	1954.47 $\pm$ 248.86
8 ay diyabet gebe	2016.88 $\pm$ 262.86



Grafik 2: Deneklerin serviks dokularında yüzey epiteli kalınlık ölçümleri dağılımları

5. TARTIŞMA

Serviks; kollajen, elastik lifler ve makromoleküler bileşenlerin oluşturduğu hücre dışı matriksi (ECM) içeren, bağ dokusundan yapılmıştır. Serviks stroması; her yöne uzanan kalın kollajen lif demetleri ve az miktarda elastik lifler kapsar. Lifler; proteoglikanlar, glikoprotein ve sudan oluşan amorf bir matriks ile bir arada tutunurlar. Kollajen lifler, çekmeye dayanıklıdır; elastin, dokuya elastikiyet kazandırır. Matriks ise dokunun bütünlüğüne katkıda bulunur. Servikal dokuda düz kaslar sadece % 10 -15 oranında bulunurlar. Serviksin üst kısımlarında daha fazladırlar.^{18,59,90,91}

Gebe olmayanlarda, alt servikte; hücre dışı matriks % 76.7 $\pm$ 7.2, kas hücreleri % 13.0 $\pm$ 6.6, bağ dokusu hücre çekirdekleri % 4.4 $\pm$ 1.4, ve kan damarları % 5.9 $\pm$ 3.3 kadar bulunur.⁹² Sığır serviksinde, vajinal bölge tarafında, kas katmanı uterus kısmına karşın daha incedir. Bağ dokusu katmanı ise vajinal kısımda daha kalındır.⁹³

Servikal doku, mekanik özelliklerini, hücre dışı matriksten alır. Bağ dokusunun biyomekanik erki sadece kollajen yoğunluğu ile belirlenmez. Kollajen tiplerinin dağılımı (ağırlıklı olarak Tip I ve III, IV); kollajen lif oluşumunu etkileyen proteoglikanlar, dekorin; kollajen çapraz bağlantılarının miktarı ve tipleri; kollajen liflerinin yönelimi; elastin ve su yoğunluğu da bu erkte etkilidir.^{58,94,95,96}

Bizim çalışmamızda da, sıçanların serviks dokularındaki kollajen içeriğinde gebelik ve diyabetle gerçekleşecek olası değişikliklere ek bu değişikliklere artan yaşın etkisi, Tip III, IV ile VI kollajen olmak üzere üç farklı kollajen ve ayrıca alfa aktin belirteçleri kullanılarak araştırılmıştır.

Tip I ve Tip III servikal dokunun esas kollajenleridir.⁹⁷ Tip IV kollajen esas olarak yassı ve prizmatik epitelin her ikisinin altındaki bazal laminada izlenir.⁹⁸

Sığır serviksinde kollajen içeriği, kuru ağırlık yüzdesi olarak ifade edildiğinde, vajinal tarafında yaklaşık % 38 ve uterus tarafında ise yaklaşık % 29 olarak ölçülmüştür; ancak bu değerler sıçan (% 60-70) ve insan (64-72%) için bildirilenlerden çok daha düşüktür.^{93,99,100} Bu sonuçların aksine, gebe olmayan insan serviksinin uzunlamasına eksenini boyunca yapılan bir çalışmada kollajen içeriğinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.¹⁰¹ Ayrıca kollajen, laminin ve fibronektin dağılımında fark servikal fibromusküler stromanın iç ve dış bölgeleri arasında da saptanamamıştır.¹⁰²

Gebe olmayan kadınlarda alt serviks örneklerinde kollajen uzanımı incelendiğinde; uzunlamasına eksenini ile (45° içinde) "koşut" olarak kabul edilen kollajen yüzdesi % 36.8 ± 9.6, oysa eksenini "dik" (45° fazla) kabul edilen kollajen % 22.4 ± 9.7'dir. Geriye kalanın ise % 40.6 ± 11.6 kesit düzlemine yönelimli olmadığı saptanmıştır.⁹²

Yapısal olarak, gebe olmayan serviksin en belirgin özelliği, araya fibroblastlar ile serpiştirilmiş yoğun paketlenmiş kollajen lif ağırlıklı oluşudur. Küçük kan damarları, doku derinliği boyunca yayılırlar, derin katmanlarında en fazladırlar. Boyuna ve enine uzanan kas katmanları, orta ve derin katlarda gözlemlenir.¹⁰³

Bizim çalışmamızda da genç gruplar değerlendirildiğinde servikte çok katlı yassı epitel, stromada dağılmış kollajen lifler, gelişkin damarlar ve düz kas kesitleri belirgin olarak ayırt edildi. Yaşlı grupta ise

epitelin bağ dokuya doğru derin invaginasyonlar oluşturduğu, aynı şekilde bağ dokunun da epitel içerisine papillalar yaptığı izlendi.

Gebelik sırasında, doğum ve doğum sonrasında; serviks bazı uyum sũreęlerine girer. Servikal kollajen, geç gebelik evresi ve doğumda servikal fonksiyonun önemli bir dũzenleyicisidir.¹⁰⁴ Serviks değişimi iki aşamada geręekleřir; (i)yumuşatma yani kollajenin yeniden dũzenlenmesi ve (ii)genişleme. Yumuşatma evresinde kollajen lifler, yeniden dũzenlenir.¹⁸ Gebe domuzlarda yapılan biyokimyasal ve biyomekanik ęalıřmalar, yumuşamanın serviks uzunlamasına eksenini boyunca farklı bölgelerde aynı hızda ve aynı derecede geręekleřmediđini göstermektedir.¹⁰⁵ Servikal olgunlaşma ve yumuşama olasılıkla gebelik sırasında olaylanan bir sũreętir, artan kollajen sentezini ve kollajen denatũrasyonu nedeniyle olur. Servikal genişleme doğum sırasında, artan kollajen yitimi ile ilişkilidir, bũyũk olasılıkla artmış proteolitik erkin bir sonucu olarak ortaya ęıkar.¹⁰⁶

Gebelikte genel olarak, kollajen lifler bũyũk ve yakın aralıklı boyuna ya da yatay dũzenlenmiřtir. Doğumda, kollajen liflerinin bozulması, daha belirgindir. ęlũ boyamalarda kollajen lifler kũęũk, dejenere ve geliřigũzel dağılmışlardır. Lökosit infiltrasyonu ve dem nedeniyle lifler arasında boşluklar oluşur. Yangı hũcrelerinin infiltrasyonu belirgindir. Eozinofiller, kanama alanlarında izlenir. Doğumdan 1 saat sonra doku yine aynı grũnũmdedir. Doğumdan 18 saat sonra, kollajen fibrillerin yeniden dũzenlenmeye başladığı saptanmıştır.¹⁰³

Gebe olmayanlarda serviksin yoğun fibroz doku iğeriği Tip I ve III kollajen antikorları ile belirgin olarak boyanır. Tip IV kollajen sadece bazal membranda izlenir. Gebeliğin son evrelerinde servikste, Tip I ve III kollajen sadece bazı fibroblastlar ile dũz kas lif demetleri ęevresinde

gözlemlenmiştir. Tip IV kollajen tek tek düz kas lifleri ve damar bazal membranlarında çizgisel şekilde boyanmıştır.⁹⁷

Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda yapılan değerlendirmelerde, Tip III kollajen tutulumunun kollajen liflerde oldukça yoğun olduğu görüldü. Genç diyabetli olmayan gebe grupta ise epitel ve damar duvarında da tutulum görülürken; yaşlı diyabetli olmayan gebelerde stroma ve damar duvarında tutulumun ortadan kuvvetliye değiştiği belirlendi.

Çalışmamızda Tip IV kollajen tutulumu ise genç kontrol grubunda epitelde orta dereceli ve bazı stromal hücrelerde kuvvetliydi. Yaşlı kontrol grubunda epitel bazal membranı ve bazı stromal hücrelerde tutulum izlenmekle birlikte, özellikle damar duvarında yaygın Tip IV kollajen boyaması dikkati çekti. Ayrıca genç diyabetik olmayan gebelerde epitel yüzeyi, damar duvarı ve stromada; yaşlı diyabetik olmayan gebelerde epitel bazal membranında ve yüzeye yakın mukus hücrelerinde tutulumun arttığı ayırt edildi.

Serviks alt kısmından alınan örneklerde, kollajen yoğunluğunun gebelik sırasında düştüğü belirlenmiştir. Kollajen lif yoğunluğu, gebe serviksinde, 10. haftada % 70'i iken termde % 30'a düştüğü saptanmıştır. Kollajenin ekstrakte özelliği ve su yoğunluğu ise gebelik sırasında artmaktadır. Kollajenolitik erkte artış, gebelik yaşıyla birlikte gözlenmektedir.⁶² İnsanda servikal genişleme evresinde intersitisyel kollajenazın arttığı ilk kez Rajabi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.^{62,107}

Sıçan ve kadınlarda, gebeliğin ilerlemesiyle kollajen yoğunluğunun azaldığı belirlenmiştir.^{62,108} Aynı zamanda total kollajen

içeriğinde de artışlar saptanmıştır.¹⁰⁶ Sıçan gebe servikal dokusunda kollajen yoğunluğunun 9. günde en fazla ve 20. günde en az düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Bunun nedeni gebeliğin ilk yarısında uterus ağırlığının daha az olması ve ikinci yarıda ise kollajenden çok uterus ağırlığının artması olarak açıklanmıştır.¹⁰⁹

Kollajen yapısının değişim zamanı konusunda farklı görüşlerde bulunmaktadır. Değişimin gebeliğin sonlarında başladığına ait pek çok çalışma vardır.^{108,109} Gebe sıçanlardan gebeliğin 9. gününde serviks dokusundaki kollajen yoğunluğu ve çözünürlüğü, gebe olmayanlarla benzer olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda 18 ve 22. günlerde ise kollajen yoğunluğunda azalma, çözünürlüğünde de artış izlenmiştir.¹⁰⁸

Gebelikte Tip I kollajen çözünürlüğü önemli miktarda artış göstermektedir. Kollajen yoğunluğunda azalma ve Tip I kollajen çözünürlüğü artışı, termde servikal genişleme ve silinmenin uyarılması için önemlidir.¹¹⁰ Iwahashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik sürecinde, Tip I kollajen miktarında azalma ve Tip III kollajen oranında artma belirlenmiştir. Bu, Tip I kollajen sentezleyen servikal stromal hücrelerde, servikal yumuşama sürecinde gen düzeyi azalması nedeniyle ya da servikal Tip I kollajenin bozulmasının servikal yumuşama sürecinde yoğunlaştırılması nedeniyle gerçekleşebilir. Tip I kollajenin gebelik sürdürülmesinde önemli bir rol oynayabileceği, bu kollajen ifadesindeki azalmanın servikal olgunlaşma süreci ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.¹¹¹ Hassan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, olgun serviksi olan kadınların, kollajen Tip IV (alfa 2), V (alfa1) ve VI (alfa 2) mRNA'larında bir artış (mikroarray ve Mah-PCR hem) olduğu gösterilmiştir.¹¹²

Bizim çalışmamızda ise gençlerde, kontrol grubuna karşın diyabetli olmayan gebe grubunda, Tip III tutulumunun kontrole benzer olduğu saptandı. Yine damar duvarında orta dereceli immünreaktivite belirlendi. Diyabet gebe grubunda ise epitelde, stromada ve damar duvarında tutulumun daha orta dereceli olduğu ilgiyi çekti. Yaşlı gebe grubunda stroma ve damar duvarında immünreaktivitenin ortadan kuvvetliye değiştiği görüldü. Yaşlı diyabet gebe grubundaki incelemelerde, epitel boyunun kısa olduğu, mukus biriktiren hücrelerin daha tekdüze dağılım gösterdiği izlenmekle birlikte Tip III kollajen immün tutulumunun biraz daha yoğunlaştığı ayırt edildi.

Çalışmamızda Tip IV Kollajen tutulumu ise gençlerde gebe ve diyabet gebe gruplarında benzerdi. Yaşlılarda yapılan değerlendirmelerde ise gebe grupta epitel bazal membranı ve damar bazal laminasının oldukça kuvvetli boyandığı dikkati çekti. Diyabet gebe grubunda, hem damar duvarı bazal membranı hem de epitel bazal membranında Tip IV kollajenin biraz daha kuvvetli tutulum gösterdiği saptandı. Bu bulgu bazal membranlarda oluşan kalınlaşmaya bağlı olarak tutulumun artmış olabileceğini düşündürdü.

Gebe olmayan ineklerde yüzeysel kollajen denatürasyon yüzdesi, derin katmanlardan daha yüksek bulunmuştur.⁹³ Gebelerde, yüzeysel katmanın denatürasyon yüzdesi, ikinci üç ay sonrası anlamlı bir artış göstermemiştir. Bu sonuçlar da servikal olgunlaşmanın özellikle derin stromal katmanda olaylandığını göstermektedir.¹⁰⁶

Bağ dokusunun yapılanması, matriks metalloproteinazların (MMP) eylemi arasında duyarlı bir denge gerektirir. Matriks metalloproteinazları, hücre dışı matriks yenilenmesi ve yapılanmasıyla yükümlü çinko-bağımlı bir proteaz ailedir. Bunlar hücre dışı matriksi

degrade eder ve metalloproteinazların endojen doku baskılayıcıları, metalloproteinazların erkini düzenler.^{113,114} MMP aile üyeleri, hücre dışı matriksin bozulması ile servikal olgunlaşma, genişleme ve doğumda önemli rol oynar.^{114,115}

Servikal olgunlaşma sırasında, kollajen ve proteoglikan yoğunluğu %30 -50 kadar azalır, bu MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10 gibi, farklı MMP'lerin erklerinin göstergesidir.¹¹³ MMP-2 ve MMP-9, Tip IV ve V kollajenler, proteoglikan ve elastini de içererek hücre dışı matriks bileşenlerini degrade eder.¹¹⁶ Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte, sıçan serviksinde MMP-9/TIMP-1 ifadesinde artış gözlenmiştir.¹¹⁷ İnsan serviksinde, MMP-2 ve MMP-9 farklı hücre tiplerince üretilir; MMP-2, esas olarak stromal fibroblastlar ve düz kas hücreleri için immünlokalize iken, MMP-9 özellikle lökositte gözlenmiştir. Gebelik sonunda insan serviksinde artmış MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri, bu proteazların, servikal olgunlaşma sırasında matriksin yeniden yapılanması için katkıda bulunduğunu düşündürmüştür.⁶⁰ İnsan serviks dokusunda, MMP-8'in de servikal olgunlaşma sürecine dahil olduğu belirtilmiştir; MMP-1, -3 ve bunların inhibitörleri TIMP-1 ve -2, gebe olanlarda olmayanlara karşın daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak bu karmaşık süreçte bunların da önemli rol oynayabilecekleri varsayılmıştır.¹¹⁸ MMP-1'in; servikal olgunlaşma sürecinde gebe serviksinde kollajen Tip I ve III'un bozulmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.¹¹⁹ Çalışmalarda olgunlaşma sırasında ve doğumda, MMP'lerin bir kaçının ifadesinin rolü olabileceği bildirilmiştir.¹⁰⁶ Bazı araştırmacılar; bu kollajenolitik erkin, term gebelikte zaten artmış olduğunu, ya da sadece aktif doğum eyleminde artabileceğini düşünmektedirler.^{62,120}

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanmasında, insülin etkilerinde ya da her ikisinde gerçekleşen hasar sonucunda oluşan

hiperglisemi ile özelleşmiş süregelen bir hastalıktır. DM sonucunda gözlenen karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temelinde insülinin hedef dokulardaki etkilerinin eksikliği bulunur.¹ Diyabetin metabolik sorunlarının yanı sıra, bu hastaların uzun dönem hiperglisemiye etkin kalmaları durumunda nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz gibi küçük ve büyük damar komplikasyonları da görülmektedir.²

Yüksek tek doz uygulanan streptozotosin, pankreas β -adacık hücrelerinde doğrudan toksik etki yaparak diyabete neden olur.¹²¹ Beklendiği gibi, diyabetli hastalarda plazma glukoz yoğunluğu diyabetik olmayanlara karşın önemli ölçüde artar. Diyabetik sıçanlarda, vücut ağırlığı ortalaması azalır.^{11,122,123}

Diyabetik gebelikte, uygun olmayan servikse (unfavorable) sahip olma ve oksitosin gerektirme olasılığı daha yüksektir.¹²⁴

Skvamokolumnar bileşkeden alınan servikal biyopsi örneklerinde hidroksiprolin (kollajen) ve su içeriği, premenopozal kadınlarda menopoza sonrasından anlamlı olarak daha fazladır. Stroma derinliklerinden alınan doku örneklerinde, bu farklılıklar saptanmamıştır. Olasılıkla, su ve kollajendeki farklılıklar serviksin yüzeyinin yakınında görülmektedir.¹²⁵

Oxlund ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebe olmayan kadınlarda, kollajen yoğunluğunun alt servikte, yaş başına yılda % 0.5 arttığı, doğum başına ise % 1.7 azaldığını göstermişlerdir.⁹² ECM oylum yoğunluğunda, yılda % 0.5 artış olmuştur. Buna ek olarak, kollajen sertliği, yaşla birlikte artmış; kollajen çekme kuvvetinde (gerilme kuvvetinde) ise herhangi bir değişiklik, yaş ve doğum fazlalığı yönünden belirlenmemiştir.

Ayrıca kollajen yönelim ve yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu da gösterilememiştir. Ancak artan doğum sayısı ile serviksin boyuna yönelik kollajen liflerinde bir azalma izlenmiştir. Bu da gebelik sonrası kollajen liflerin düzenleniminde bir değişiklik olabileceğinin göstergesi olarak düşünülmüştür.⁹² Tuba uterinalarda da yaş ile kollajen yoğunluğunun benzer bir artışı gösterilmiştir.¹²⁶

Biz de çalışmamızda yaptığımız değerlendirmelerde, yaşlı diyabetik gruplarda, genç diyabetik gruplara karşın tüm kollajen ifadelenmelerinde belirgin bir artış olduğunu gözlemledik.

Çözünmeyen kollajen, artan yaş ile kollajenaz sindirimi için dayanıklı hale gelir.¹²⁷ Kollajenaz için direnç, diabetes mellituslu bireylerden alınan kollajen liflerde belirgin olarak izlenmiştir.¹²⁸ Yaş ve diyabet ile kollajen glukozilasyonunda bir artış olmaktadır.¹²⁷ Bunun sonucunda; glukozilasyon, kollajen zengin dokularda olaylanan diyabetin yaşlanma benzeri (age-like) komplikasyonlarında rol oynar.^{127,129} Farelerde streptozotosin ile uyarılmış diyabetin, aortik kollajen dokusunun glukozilasyonunda bir artışa neden olduğu saptanmıştır.¹³⁰ Aynı şekilde tendon kollajen glukozilasyonunun yaşla birlikte ve çocuk yaşta başlayan diyabette arttığı belirlenmiştir.¹²⁷

Diabetes mellitusda, kollajen yaşlanmasının belirgin olarak hızlanması; kollajenden zengin dokularda olaylanan diyabet yan etkilerinin ortaya çıkmasında rol oynayabilir.¹³¹ Kemik, deri ve tendondan alınan alloksan-diyabetik kollajen, bakteriyel kollajenaz tarafından sindirilmeye artan direnç göstermiştir. Alloksan diyabet, farelerde kollajen yaşlanmasını hızlandırır. Bu etkinin derecesi doku ve cinsiyet bağımlıdır.¹³² İnsan deneklerin kronolojik yaşları tendon kollajen örneklerinin enzimatik sindirimi ile deneysel olarak saptandığında; juvenil diyabette deneysel

olarak belirlenen yaşlar, gerçek yaşlarından belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Bu, diabetes mellitus, bağ dokusu değişiklikleri ve hızlandırılmış yaşlanma arasındaki ilişki olasılığını güçlendirmektedir.¹²⁸

Diyabette üreme kanallarında, epitel ve stromal bozulmalar; bazal membran kalınlaşması, amiloid benzeri zemin maddesi ile doldurulmuş artmış hücreler arası boşluklar, hücre içi yağ birikimi, hücre artışı, kas kitle azalması ve fibrozis saptanmış; ve bunlar büyük olasılıkla üreme yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir.^{8,9,10,11,12}

Diyabetik deneklerin vajinal dokularının histolojik incelenmesinde; epitel kalınlığı azalmış ve kas katmanında atrofi belirlenmiştir.^{11,133} Kollajen bağ dokusunun, diyabetiklerin vajinal dokularında, submukozal alanda, yoğun ve düzensiz olduğu gösterilmiştir. Yine vajinal submukozada damarlanma azalmıştır.¹³³ Diyabet, vajinal fibrozis ile birlikte gitmektedir. Kollajenin bu yapılanması, TGF- β 1, plazminojen aktivatör baskılayıcısı ve apoptozis artışı ile ve alfa-düz kas aktin azalmasıyla belirlenmiştir.¹³⁴ Diyabetik deneklerde TGF- β 1 immünreaktivitesi; kollajen bağ dokusu, fibroblastlar ve düz kas liflerinde belirgindir.¹³³

Çalışmamızda immünohistokimyasal bulgularımıza ek olarak tüm gruplarda epitel boyu ve damar sayılarını da ölçerek istatistiksel olarak değerlendirdik. Genç gruplarda epitel boyunun, diyabetli grupta kontrol grubuna karşın, diyabet gebe grubunda ise gebe grubuna karşın daha kısa olduğu saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yaşlı gruplarda epitel boyu diyabet grubunda tüm gruplar içerisinde en düşük değere sahipti ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Podositlerde VEGF proteininin ve alfa 3 (IV) kollajenin yüksek glukoz bağımlı artışı, TGF- β sistemi aracılığıyla olur. Yüksek glukoz ve TGF- β 1, alfa 3 (IV) kollajen ve VEGF üretimine neden olmaktadır.¹³ Yapılan çalışmalarda böbrekte tubulointerstisyel hasar, deneysel diyabet ile ilişkili bulunmuştur, TGF- β 1 ifadesinde % 70'lik bir artış ve α 1 (IV) kollajen gen ekspresyonunda % 120 artış saptanmıştır. İn situ hibridizasyon ile böbrek tübüllerinde TGF- β 1 ve α 1 (IV) kollajen mRNA'sında yoğun artış gözlemlenmiştir. ACE inhibitörü uygulanması tubulointerstisyel hasarı ve TGF- β 1 ve α 1 (IV) kollajen mRNA aşırı ekspresyonunu önlemiştir.¹³⁶ Böbrekte "medüller" prokollajen alfa 1 (I) mRNA düzeyleri sayısal olarak kontrollere karşın az da olsa diyabette artar; diabetes mellituslu sıçanlarda proksimal tübüler prokollajen alfa 1 (IV) mRNA düzeyleri de artış göstermektedir.¹³⁷

Periferik sinirde, kontrol ve diyabetik gruplar arasında Tip IV kollajen tutulumu açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Bu bulguların ışığında diyabetin hücre dışı matriks bileşenlerinin ekspresyonunu arttırabileceği ancak diyabetin bu bileşenlerde bir grup değişiklikler gerçekleştirip yapısını bozarak immünohistokimyasal çalışmalarda antikor tutulumunu engelleyebileceği düşünülmektedir.¹³⁸

Diyabetik NOD (obez olmayan diyabetik) farelerde mezangial hücrelerde (MC), toplam kollajen degradasyonu azalmıştır; bu MMP-2 ve MMP-9 erki ve mRNA düzeylerinde bir azalma ile birlikte gitmektedir. TIMP düzeyleri de hafif azalma göstermiştir. Diyabetik olmayanlar için rekombinant IGF-1 eklenmesi, bir MMP-2 ve TIMP erki azalması ile sonuçlanmıştır. Sonuç olarak, diyabetik NOD farelerin mezangial hücrelerinde, IGF-1'in fazla üretimi, değiştirilmiş ECM düzenlenmesine katkıda bulunur; bu büyük ölçüde MMP-2 erkinin azalması ile gerçekleşir.

Bu veriler, IGF-1'in diyabetik glomerüloskleroz gelişimine büyük bir katkısı olabileceğini düşündürmektedir.¹³⁹

Kollajen metabolizması incelendiğinde NOD-MC'lerde, Tip IV kollajen degradasyonu ($\% 58 \pm 18$), üretimi ($\% 153 \pm 55$), mRNA ekspresyonu ($\% 107 \pm 18$); diyabetik olmayanlara oranla diyabetiklerde gösterilmiştir. Diyabetiklerde diyabetik olmayan NOD mezangial hücreleri ile karşılaştırıldığında kollajen yıkımı belirgin olarak azalmıştır.¹³⁹ Diyabetik yaygın glomerülosklerozda genişletilmiş mezangial matrikste; kollajen IV, V, laminin ve fibronektin için artan bir tepkime gösterilmiştir.¹⁴⁰

Serviksin duvarında, endoservikal kanal çevresinde dört ayrı damarsal bölge izlenir. Bunlar: (i) Daha büyük damarları kapsayan dış bölge: 0.3-1 mm çaplı arter ve venleri içerir; (ii) arteriyoller ve venülleri içeren bölge; (iii) endoservikal mukozal kapiller bölgesi: buradaki kapillerler genelde birbirlerine koştur düzenlenim gösterirler ve az miktar da yan bağlantılar kapsarlar; (iv) endoservikal kanal boyunca uzanan küçük venleri içeren subepitelyal bölgedir.¹⁴¹

α -SMA (alfa-düz kas aktin), kan işlevsel doku bariyeri oluşturmak için endotel hücreleri ile perisit ve düz kas hücrelerinin etkileşiminde gereklidir.¹⁴² Alfa-düz kas aktini, düz kas hücrelerine özgüdür.¹⁴³ Silva ve arkadaşlarının diyabetik hamster'larda yaptığı çalışmada, diyabet gelişiminden 6 ve 15 gün sonra kontrol ile karşılaştırıldığında, arteriyollerde α -SMA immün boyamasında gruplar arasında değişiklik saptanmamışken, venlerde α -SMA ifadesinin arttığı saptanmıştır. Kollajen IV boyanmasında ise belirgin bir fark bulunamamıştır.¹²³

Çalışmamızda genç kontrollerde, alfa aktin immün boyamalarında damar duvarı ve düz kas hücrelerinde tutulumun oldukça yaygın olduğu izlendi. Diğer gruplardan ayrıcalıklı olarak özellikle genç gebe ve genç diyabet gebe grubunda immünreaktivitenin biraz daha arttığı görüldü. Yaşlılarda ise kontrol grubuna karşın diyabet grubunda; gebe grubuna karşın da diyabet gebe grubunda artış görülmesi özellikle dikkati çekti. Tüm gruplarda alfa aktin için artan immünreaktivite belirlendi.

STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, iskelet kasında, kas liflerinin kesit alanında % 39'luk bir azalma olmaktadır. Diyabetik sıçanlarda kapiller dansitede ise % 27'lik bir artış gözlenmektedir. Kapiller çapının diyabetik sıçanlarda daha az olduğu saptanmıştır. Toplam kapiller yüzey alanı diyabetik sıçanlarda % 42 oranında azalmaktadır. Bu kas atrofisinin derecesi ile orantılı bulunmuştur.¹⁴⁴

Brakial arterin fraksiyonel çap değişikliği diyabetli hastalarda, kontrole karşın anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu arteriyel sertliğin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.¹²²

Diyabetik sıçan inen aortasının; toplam kollajen miktarı, kontrol ile karşılaştırıldığında, diyabetik dokularda % 21 oranında artmaktadır. Bu diyabetin, kan damarlarının kollajen biyokimyası ve mekaniğindeki değişikliklere bağlanmıştır.¹⁴⁵

Damar yapısına bakıldığında, brakial arterin intima-media kalınlığı diyabetik hastalarda anlamlı artış göstermiştir.¹²² Diyabet, periferik damarlanmanın yeniden yapılanmasına neden olmaktadır. Düşük lümen çapı, damar katının genişlemesi, media-lümen oranının artması, hücre dışı matriks elemanlarının ifade ya da yerleşimindeki anormalliklerin göstergesidir.¹⁴⁶

Fibroblastlar, gebe olmayan sıçanlar, koyunlar, kobay ve kadınlardan alınan servikal doku örneklerinde esas hücre tipidir. Gebelerde servikste, fibroblastlara ek olarak, birkaç mast hücresi ve makrofajlar ile, stromada yoğunlaşmış parçalı çekirdekli lökosit infiltrasyonu görülür.⁵⁷

Fibroblast kollajenazı ile çapraz tepkime vermeyen, insan lökosit kollajenazı için özgün bir antikorun, parçalı çekirdekli lökositlerin granüllerinde ve daha sonra serviks hücre dışı matriksinde varlığı saptanmıştır. Bu nedenle kritik servikal genişleme sırasında etkili olan hücrelerin kollajen yıkımına katılan hücreler ve fibroblastlardan çok parçalı çekirdekli lökositler olduğu düşünülmektedir. Servikal hücre dışı matriksin yeniden yapılanması parçalı çekirdekli lökositlerin artışı ile olur.²² Böyle gelişen servikal olgunlaşma süreci inflamatuvar tepkiye benzetilmiştir. Servikal olgunlaşmanın, insan, sıçan, koyun ve kobaylarda parçalı çekirdekli lökositlerin damar duvarından serviks bağ dokusuna göç etmesiyle olaylandığı düşünülmektedir.^{22,147,148,149} Servikal olgunlaşma ve doğum sürecinde serviks lökositlerce işgal edilir. Lökositlerin, uterus dokusuna da geçtiği bildirilmektedir.^{54,150}

Doku lökositleri, ilk üç aya karşın geç gebelikte insan serviksinde daha yüksek yoğunluktadır. Bu aşamada, nötrofil ve makrofajların artışı servikal olgunlaşmada bu hücrelerin rol oynadığının göstergesidir.¹⁵⁰ Matriks yeniden düzenlenmesinde makrofajların katkısı, doğum sonrasında yeniden şekillenmede doku tamiri aşamasında baskındır. Eozinofiller servikal genişleme ve doğum sonrası onarım için katkıda bulunurlar.¹⁵¹

İnsan serviksi düz kas hücreleri (CSMC) servikal olgunlaşmanın yanı sıra erken doğum ile ilişkili erken servikal

değişikliklerde katkı sağlar.¹⁵² Term gebelikte servikte, düz kas lifleri artan fibröz bağ dokusuna karşın belirgin bir azalma gösterir.⁹⁷

Gebelik sırasında servikal bağ dokularında kollajenazın; östrojen, prostaglandinler ve / veya IL-1 ve IL-8 gibi sitokinler tarafından denetlendiği pek çok çalışmada öne sürülmüştür.^{119,153,154} Bu sitokinlerin hücrel hedefleri, servikte diğer yerleşik hücreleri de kapsayabilir. İnterlökin (IL)-1a'nın, insan servikal fibroblastlardan, elastaz benzeri bir enzim üretimini ve matriks metalloproteinazlarını (MMP) artırdığı bildirilmiştir.^{155,156} Örneğin IL-1b CSMC'de matriks-degrade edici enzimlerin ifadesini uyarır. Ayrıca pro-inflamatuar sitokinler CSMC ve servikal fibroblastlarda, MMP-1 ve -3 mRNA'larını artırır.¹⁵²

Lökositler, miyometriyum, serviks, desidua ve fetal membranlarda, interlökin-1b (IL-1b), IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokinleri eksprese ederler.¹⁵⁷ Doğum; serviks ve miyometriyum içinde IL-1b, IL-6 ve IL-8 mRNA ekspresyonunda önemli bir artış ile ilişkili bulunmuştur. Histolojik çalışmalar da, lökositlerin (özellikle nötrofil ve makrofajlar) doğum başlangıcında servikse yayıldığını göstermiştir. Bu doğumun inflammatuar bir süreç olduğu savını desteklemektedir.⁵⁴

IL-6 sentezinin artması, servikal damarların genişlemesi ve daha fazla lökositin damardan dokuya geçişine neden olan prostaglandin ve lökotrien üretimini uyarır.¹⁵⁸ İnterlökin-8, gebe ve gebe olmayan tavşanlarda servikal olgunlaşmayı sağlar. Servikal kollajen yoğunluğunun ise önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır.¹⁵⁴

Anjiyogenezis önceden var olan damarlardan yenilerinin oluşmasıdır. Anjiogenezis, endotel hücre yaşamı, proliferasyonu ve

göçünü içerir; bu süreç VEGF sisteminde bağımsız sinyal yollarınca düzenlenir.^{159,160}

Damarlarca doldurulan toplam alanın artışı, gebelik sırasında serviksin hızlı büyümesi ile birlikte endotelde yüksek çoğalma hızı ile ilişkilidir. Bu değerler birlikte ele alındığında, gebelik sırasında sıçan serviksinde, aktif bir kan damarı yapım sürecinin olaylandığını düşündürmektedir. VEGF, bu olayda aktif rol oynamaktadır.^{159,160}

Çalışmamızda genç kontrol grubuna karşı genç gebe grubunda, yaşlı kontrol grubuna karşı yaşlı gebe grubunda damar sayısında anlamlı bir artış saptandı. Ayrıca genç diyabet grubuna karşı genç diyabet gebe grubunda ve yaşlı diyabet grubuna karşı yaşlı diyabet gebe grubunda da damar sayısında anlamlı bir artış belirlendi ($p<0.05$). Çalışmamızda kontrollere karşı diyabetik gruplarda; diyabetik olmayan gebe gruplara karşı diyabetik gebe gruplarda damar sayısında artış belirlendi. Sadece genç gebe grubuna karşı genç diyabet gebe grubunda; yaşlı kontrol grubuna karşı yaşlı diyabet grubunda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Anjiyogeneziste mast hücrelerinin işlevleri olduğu bildirilmektedir.¹⁶¹ Mast hücrelerinin granüllerinin boşalması, güçlü anjiyogenik faktörlerin salınımına neden olur. Bunlar; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökinler (IL) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF)'dür.¹⁶¹ Mast hücre granüllerinin salgılanmasının baskılanması servikte damarsal değerlerin anlamlı olarak azalmasına neden olur.¹⁵⁹

Mast hücreleri ve onların mediatörleri, kobayda gebelik sırasında infiltrasyona ve servikal yeterliğe katkıda bulunur.¹⁶² Mast hücreleri, IgE bağımsız lökosit göçünde bir rol oynayabilir.¹⁶³

Mast hücreleri, aterosklerozis ve doku fibrozisi ile de ilişkilidir. Kollajenaz-1 proteini ve mRNA'sı, triptaz ve kinaz pozitif insan mast hücrelerince ifade edilmiştir.^{164,165} Ayrıca TIMP-1 immünreaktivitesi de belirlenmiştir.¹⁶⁶

Triptaz, insan mast hücrelerinde bulunan bir serin proteazıdır. Fibroblastları aktive etme yeteneğine sahiptir.¹⁶⁵ Matriks metalloproteinaz (MMP) ifadesinin düzenlemesi ve bağ dokusu şekillenmesinde önemli bir aşamadır. Ancak fibroblast MMP ekspresyonu üzerine triptaz etkisi araştırıldığında bunun, normal deri fibroblastlarında, MMP ekspresyonunu arttırmadığı belirlenmiştir.¹⁶⁷

Diyabet cinsiyet hormonu sentezi, metabolizması ve etkinliğinde bozulmaya neden olabilir.¹¹

Serum relaksin yoğunluğu Tip 1 diyabetli gebe kadınlarda, kontrollere karşı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.¹⁶⁸ Ortalama serum relaksin yoğunluğu Tip 1 diyabetik kadınlarda gebeliğin ilerlemesi ile düşer, ancak yine de kontrollere karşı yüksektir ve gebeliğin tüm evrelerinde önemli ölçüde yüksek düzeyde kalır.¹⁶⁸ Bu durumun erken doğum riskine katkısı olabileceği bildirilmiştir.¹⁶⁸ Erken doğum diyabetik gebelerde fazladır.¹⁶⁹

Doğum için hazırlıkta, relaksin, servikte kollajenolitik bir rol oynar. Servikal olgunlaşma ve genişlemeyi uyarmak için, bağ dokusunun düzenlenimini değiştirir ve proteolitik enzim profilini değiştirir.^{105,170}

Hücre çoğalması BrdU pozitif sayma ile değerlendirildiğinde; normal sıçanlarda, term serviks içindeki epitel hücrelerinin yaklaşık % 75'i ve stromal hücrelerin % 55'i, gebeliğin ikinci yarısında çoğalmıştır. Ayrıca relaksinin serviks içinde yeni epitel hücreleri ve stromal hücrelerinin birikiminde belirgin bir artışı uyardığı gösterilmiştir. Yeni epitel ve stromal hücrelerin relaksin kökenli artışı, serviksin büyüme ve yeniden yapılanması için katkıda bulunmaktadır.¹⁷¹

Relaksinin vajina, serviks ve pubis eklemi kollajen yoğunluğunda azalmaya neden olduğu saptanmıştır.^{109,172} Relaksinin, sıçanlarda gebeliğin ikinci yarısında, serviksin büyümesi ve yumuşamasına neden olduğu da bildirilmiştir.¹⁷³ Kültür fibroblastlarında relaksin, kollajen sentezini ve salınımını azaltır; kollajenaz salınımını ise arttırır.¹⁷⁴

Kollajenaz erkinde, relaksin ile uyarılan ve yoğunluğu bağımlı bir artış gözlenir. Relaksinin glikozaminoglikan sentezini arttırdığı da bildirilmektedir. Bu sonuçlar, relaksinin insanlarda servikal olgunlaşmayı düzenleyebileceğini göstermektedir.¹⁷⁵

Relaksin matriks metalloproteinaz ifadesinin olumlu bir düzenleyicisidir. Relaksin, interstisyel kollajenaz ve stromelizin protein ifadesini ve mRNA'nın seviyesini düzenler. Endojen inhibitörü TIMP-1 proteini ifadesini azaltır.¹⁷⁶

Vogel ve arkadaşları gebeliğin 18. haftasında gözlenen yüksek serum relaksin ve preterm doğum arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ancak insanda dolaşımda hiç relaksin hormonu olmasada doğum olaylanmaktadır.^{177,178}

Oestradiol-17 beta servikal genişletilebilirliği (extensibility) azaltır. Relaksin yumuşak ve kolayca genişletilebilir serviks sağlamak için, oestradiol etkisini dengeler.¹⁷⁹

Östrojenlerin, servikte lökosit kemotaktik sitokinlerin üretimini değiştirerek, lökositler üzerinde dolaylı ya da doğrudan bir etkisinin olabileceği bildirilmiştir.¹⁸⁰ Servikal doku monositlerinin, olgunlaşma aşamasında sayılarının arttığı saptanmıştır. Bu olasılıkla azalan progesteron hormon düzeyine bağlanmıştır.¹⁵¹

Tip I kollajen-kırıcı enzimlerin, servikal olgunlaşma sırasında, servikal stromal hücreler ya da parçalı çekirdekli lökositlerce üretildiği düşünülmüştür.^{22,152,181}

Eozinofillerin özgün kollajen yıkımı incelendiğinde, bunların Tip I ve III kollajen degrade eden bir metalloproteinaz içerdiği saptanmıştır. Tip IV ve V kollajene karşı ise herhangi bir kollajenolitik erk belirlenememiştir. Sonuç olarak eozinofillerin fizyolojik ve patolojik olgularda bağ dokusu matrikslerinde değişikliklerde rol oynayabileceği kanısına varılmıştır.¹⁸²

Kollajenazın, kollajenaz inhibitörlerinden daha fazla artması sonucunda dengesizlik, kollajen yıkımına ve genişlemeye katkıda bulunabilir. Nötrofiller de kollajenazın bu artışıyla yükümlü olabilirler.¹⁸³

Dekörin bir proteoglikandır ve interfibriler aralıkları düzenleyerek kollajen fibrilleri bağlar; ve ifadesindeki artış, kollajen disorganizasyonu ile sonuçlanır. Dekörin ifadesi gebelikte sürekli olarak artar. Terme yakın dekörin aşırı bir dekörin-kollajen etkileşimi başlatma yeteneğine sahiptir. Bu kollajen lif bozulmasına yol açar ve servikal çekme dayanımı azalır.⁹⁵ Kollajen dekörin arasındaki oran artışı bu iki bileşenin etkileşiminin dilatasyonda önemli olduğu varsayımını desteklemektedir.¹⁸³

Son çalışmalar, nitrik oksit (NO) gebelik sırasında servikal olgunlaşmaya katılabileceğini göstermiştir.^{59,184} NO ve prostaglandin yolları birbirinden bağımsız olarak birbirine koşut ya da sinerjik hareket ederek olgunlaşmayı denetleyebilir.⁵⁹ NO insan servikal doku eksplantlarından PGE2 salınımını uyarır, ve COX-2'nin güçlü bir düzenleyicisidir.^{185,186} Prostaglandinin, fizyolojik bir şekilde serviksin olgunlaşması ve genişlemesini olaylattığı gösterilmiştir.¹⁸⁷

NO'nun servikal olgunlaşmayı uyardığı ilk üç ayda, doğumda ve gebe olmayan kadınlarda saptanmıştır.^{188,189,190} Geç gebelik NOS (nitrik oksit sentaz) izoformunun artmış ekspresyonu, NO'nun servikal olgunlaşma sürecine dahil olduğu varsayımını desteklemektedir.¹⁹¹ Ayrıca term ve preterm doğumda sıçanlarda servikste NO üretimini artırmıştır.¹⁸⁴

İnsan serviksi, gebelikte glukokortikoidler için potansiyel bir hedef organdır. Kortizol glukokortikoid reseptör aracılı anti-inflamatör etkiye neden olabilir. NFKB (nükleer faktör kabba B) düzeylerinde artış, servikste doğumda bu transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu göstermektedir. NFKB erk pro-inflamatuar olayları uyarır. COX-1, COX-2 ve PAF-R (trombosit aktive edici faktör reseptörü) düzeylerindeki artıştan sorumludur.^{192,193} Gebelik sırasında PAF, COX-1 ve COX-2

ekspresyonunda artış olmaktadır. Bu faktörler servikte kollajenolizisi hızlandırarak servikal olgunlaşma sağlarlar.^{192,193}

6. SONUÇ

Sıçanların serviks dokularındaki kollajen içeriğinde gebelik ve diyabetle gerçekleşecek olası değişikliklere ek bu değişikliklere artan yaşın etkisinin, Tip III, IV ile VI kollajen ve ayrıca alfa aktin belirteçleri kullanılarak değerlendirildiği çalışmamızda, gebeliğin ilerleyen orta evrelerinde, serviks kollajenlerinin tüm belirteçlerle artmış olarak izlenmesi, gebeliğin sürekliliğini sağlamak için gerekli olduklarını düşündürdü. İleri evrelerde ise bu belirteçlerin immün tepkimelerinin azalabileceği, bunun da doğuma yakın doğal bir süreç olduğu kanısına varıldı. Yine yaşın ilerlemesiyle birlikte kollajen ifadenmesinin artması yaşlılıkla dokunun gerilemesinin bir göstergesi olarak kabul edildi. Diyabetik gruplarda tüm kollajenlerin ifadenmesindeki artışın ise düşük olasılığını azaltmaya yönelik olarak gerçekleştiği kanısına varıldı. Alfa aktin ifadenmesinin gebe ve diyabetik gruplarda stromada azalması, apoptozisin bir göstergesi olarak kabul edilirken, damar duvarında düz kaslarda artması ise artan damarlanmaya koşut gerçekleştiği sonucunu düşündürdü.

7. ÖZET

DİYABET VE NORMAL, GENÇ VE YAŞLI GEBELERDE SERVİKS KOLLAJENLERİ VE DAMAR YAPISI

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile özelleşmiş heterojen bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetin gebelik üzerine, gebeliğin de diyabet üzerine olumsuz etkileri vardır. Yaşlanma ise hücrelerden organlara kadar tüm yapılarda fonksiyonların giderek azaldığı karmaşık bir süreçtir. Yaşlanma ile ortaya çıkan değişiklikler diyabetin gelişmesini ve sonucunu etkilemektedir.

Çalışmamızda, gebelik sırasında kollajen liflerinde yeniden yapılanma ve vasküler düzeyde değişiklikler gösterdiği bilinen serviks dokusunda; gebeliğe ek diyabet ve yaşlanmanın da olası etkilerinin belirlenmesi amacıyla; kollajen Tip III, IV, VI ve alfa aktin primer belirteçleri kullanılarak immünohistokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

Çalışmamızda genç gruplar için 2 aylık, yaşlı gruplar için ise 8 aylık olmak üzere 48 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 6 denek olacak şekilde toplam 8 gruba ayrıldı. Diyabetli gruplardaki deneklere, intraperitoneal olarak, tek doz 50 mg/kg STZ uygulandı. Uygulamayı takiben 2 aylık izlemeden sonra diyabetli ve kontrol gruplarından, gebe bırakılacak olan deneklerde gebelik oluşumu sağlandı. Gebeliğin 14. gününde, tüm gruplara ait serviks dokuları çıkarıldı. İmmünohistokimyasal ve istatistiksel sonuçlar değerlendirildi.

Sonuç olarak çalışmamızda gebeliğin ilerleyen orta evrelerinde, serviks kollajenlerinin tüm belirteçlerle artması, gebeliğin

sürekliğini sağlamak için gerekli olduklarını düşündürdü. Doğuma yakın bu belirteçlerin azalabileceği kanısına varıldı. Yaşın ilerlemesiyle birlikte kollajen ifadenmesinin artması yaşlılıkla dokunun gerilemesinin bir göstergesi olarak kabul edildi. Diyabetik gruplarda tüm kollajenlerin ifadenmesindeki artışın ise düşük olasılığını azaltmaya yönelik olduğu kanısına varıldı. Alfa aktin ifadenmesinin gebe ve diyabetik gruplarda stromada azalması, apoptozisin bir göstergesi olarak kabul edilirken, damar duvarında düz kaslarda artması ise artan damarlanmaya koşut gerçekleştiği sonucunu düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Serviks, Kollajen, Gebelik, Yaşlanma

8. SUMMARY

CERVIX COLLAGENS AND VASCULAR STRUCTURE IN DIABETES AND NORMAL, YOUNG AND OLD PREGNANTS

Diabetes mellitus is a heterogeneous metabolism disorder that became specific with hyperglycemia. Diabetes has negative effects on pregnancy and pregnancy has also on diabetes. Aging is a complex process where functions from cells to organs gradually decreases in all structures. Changes occurring with aging affect development and outcome of diabetes.

In our study, immunohistochemical assessments were performed using collagen Type III, IV, VI and alpha actin primary markers in order to determine the possible effects of aging and diabetes in addition to pregnancy in cervix tissue known that it demonstrates vascular changes and reconstruction in collagen fibers during pregnancy.

In our study, 48 female Sprague Dawley rats as 2 months old for young groups and as 8 months old for old groups were used. Rats were divided into total 8 groups as 6 subjects in each group. Single dose of 50 mg/kg STZ was applied intraperitoneally to subjects in groups with diabetes. After follow-up for 2 months following administration, pregnancy formation was achieved in subjects that will be made pregnant in diabetes and control groups. At the 14th day of pregnancy, cervix tissues of all groups were removed. Immunohistochemical and statistical outcomes were assessed.

In conclusion, in our study, increase of cervix collagens in all markers in the advancing middle stages of pregnancy suggested us that they are necessary to provide continuity of pregnancy. It was of opinion that these markers may reduce when close to delivery. Increase in collagen expression with advanced age was accepted as a markers of regression of tissue with senility. It was of opinion that increase in all collagen expression in diabetic groups is in order to reduce the possibility of abortion. While alpha actin expression was accepted as an indicator of apoptosis, reduction in stroma in pregnant and diabetic groups, increase of it in smooth muscles on vascular wall suggested us the result that it carried out concurrent to increasing vascularization.

Key Words: Diabetes Mellitus, Cervix, Collagen, Pregnancy, Aging

9. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2011; 34:62-9.

2. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. Diabetes Res Clin Pract 2005; 67(1):3-21.

3. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2011. 5. Baskı. Ankara: BAYT; 2011.

4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27(5):1047-53.

5. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı: Eylem Planı (2011-2014). Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2011.

6. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008; 148(10):759-65.

7. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. Diabetologia 1990; 33(2):100-4.

8. Garris DR, Smith C. Diabetes-associated endometrial disruption in the ketonuric, diabetic Chinese hamster. *Gynecol Obstet Invest* 1983; 16(2):86-96.

9. Garris DR, Williams S, Smith-West C, West L. Diabetes-associated endometrial disruption in the Chinese hamster: structural changes in relation to progressive hyperglycemia. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17(6):293-300.

10. Garris DR, West RL, Pekala PH. Ultrastructural and metabolic changes associated with reproductive tract atrophy and adiposity in diabetic female mice. *Anat Rec* 1986; 216(3):359-66.

11. Kim NN, Stankovic M, Cushman TT, Goldstein I, Munarriz R, Traish AM. Streptozotocin-induced diabetes in the rat is associated with changes in vaginal hemodynamics, morphology and biochemical markers. *BMC Physiol* 2006; 6:4.

12. Favaro RR, Salgado RM, Raspantini PR, Fortes ZB, Zorn TM. Effects of long-term diabetes on the structure and cell proliferation of the myometrium in the early pregnancy of mice. *Int J Exp Pathol* 2010; 91(5):426-35.

13. Bener A, Salameh KM, Yousafzai MT, Saleh NM. Pattern of Maternal Complications and Low Birth Weight: Associated Risk Factors among Highly Endogamous Women. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012:540495.

14. Bayrampour H, Heaman M, Duncan KA, Tough S. Comparison of perception of pregnancy risk of nulliparous women of

advanced maternal age and younger age. J Midwifery Womens Health 2012; 57(5):445-53.

15. Stefek M, Karasu Ç. Experimental diabetes as a model of accelerated aging: matrix collagen modifications. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29:21-24.

16. Parmaksız İ. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri. M M J 2011; 24:141-8.

17. Robins SP. Biochemistry and functional significance of collagen cross-linking. Biochem Soc Trans 2007; 35 (5): 849-52.

18. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. Clin Obstet Gynecol 1995; 38:267-279.

19. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. Semin Reprod Med 2007; 25(1):69-79.

20. Buyru F. Uterusta gebelik için oluşan değişimler, hormonal uyarılara yanıt. Perinatoloji Derg 2001; 9(4):224-229.

21. Yin CY, Mao QX, Luo JH. Dynamic expression of matrix metalloproteinases 2 and 8 in rat cervix. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2009; 29(11):2205-7.

22. Osmer R, Rath W, Adelman-Grill BC, Fittkow C, Kuloczik M, Szeverényi M, Tschesche H, Kuhn W. Origin of cervical collagenase during parturition. Am J Obstet Gynecol 1992; 166(5):1455-60.

23. Junqueira LC, Zugaib M, Montes GS, Toledo OM, Krisztán RM, Shigihara KM. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation. Am J Obstet Gynecol 1980; 138(3):273-81.

24. Moore KL. Biz Doğmadan Önce: Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri. Müftüoğlu S (Çeviri editörü), 7. Baskıdan çeviri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.

25. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (Çev), 9.Baskıdan çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.

26. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Çev), 6. Baskıdan çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.

27. Hatiboğlu MT. Anatomi Sözlüğü. 6. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2005.

28. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi. 7. Baskı. İstanbul: Alfa; 1992.

29. DeCherney AH, Goodwin TM, Nathan L, Laufer N. Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Tıraş MB (Çeviri editörü), 10. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri;2010.

30. Hatiboğlu MT. Anatomi ve Fizyoloji. 11. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 1998.

31. Gökmen Göksa F, editör. Sistemantik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003.

32. Ozan H. Ozan Anatomi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.

33. Snell RS. Klinik Anatomi. Yıldırım M (Çeviri editörü), 6. Baskıdan çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004

34. Çimen A. Anatomi. 6. Baskı. Bursa: Uludağ Üniversitesi; 1996.

35. Moore KL, Agur AMR. Temel Klinik Anatomi. Elhan A (Çeviri editörü), 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.

36. Impey L, Child T. Obstetrics & Gynaecology. 4. Baskı. USA: Wiley-Blackwell; 2012.

37. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, editörler. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2004.

38. Kurman RJ, editör. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5. Baskı. New York: Springer; 2002.

39. Erdoğan D, Hatipoğlu MT, Görgün M, Ilgaz C. Özel Histoloji. 2. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2007.

40. Eroschenko VP. diFiore Histoloji Atlası-fonksiyonel ilişkileriyle. Demir R (Çeviri editörü), 10. Baskıdan çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2008.

41. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter Temel Histoloji. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Çeviri editörleri), Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.

42. Coleman DV, Evans DMD. Biopsy Pathology and Cytology of the Cervix. 2. Baskı. London: Arnold; 1999.

43. Pakurar AS, Bigbee JW. Digital Histology: an interactive CD atlas with review text. Hoboken: Wiley-Liss; 2004.

44. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi-Patolojiye giriş. Demir R (Çeviri editörü), Ankara: Palme Yayıncılık;2006.

45. Sakala EP. Obstetrik ve Jinekoloji. Alper M, Selçukbiricik S (Çeviri editörleri), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.

46. Akay MT. Genel Histoloji. 6. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006.

47. Erdoğan D, Hatipoğlu MT, Görgün M, Ilgaz C. Genel Histoloji. 3. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2008.

48. Katz DF. Human cervical mucus: research update. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1984-6.

49. Morales P, Roco M, Vigil P. Human cervical mucus: relationship between biochemical characteristics and ability to allow migration of spermatozoa. Hum Reprod 1993;8(1):78-83.

50. Scott JR, editör. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Erez S (Çeviri editörü), 7. Baskı. İstanbul: Yüce; 1997.

51. Guyton AC, Hall JH. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (Çeviri editörü), 10. Baskıdan çeviri. İstanbul: Yüce yayımları ve Nobel Tıp Kitabevleri; 2001.

52. McLaughlin DP, Stamford JA, White DA. İnsan Fizyolojisi. Aktümsek A (Çev editörü), 1. Baskıdan çeviri. Ankara: Nobel; 2010.

53. Despopoulos A, Silbernagl S. Renkli Fizyoloji Atlası. Çavuşoğlu H (Çeviri editörü), 4. Baskı. İstanbul: Nobel ve Yüce; 1997.

54. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. Mol Hum Reprod. 2003;9(1):41-5.

55. Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Nelson AL, Cates W, Guest F, Kowal D. Contraceptive Technology. 18 th ed. New York: Ardent Media Inc; 2004.

56. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyoloji Bilimler Derneği (Çev), 19. Baskıdan çeviri. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.

57. Muñoz-de-Toro M, Varayoud J, Ramos JG, Rodríguez HA, Luque EH. Collagen remodeling during cervical ripening is a key event for successful vaginal delivery. Braz J morphol Sci 2003; 20(2): 75-84.

58. Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-

linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod* 2011;84(5):1053-62.

59. Shi L, Shi SQ, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. Studies of cervical ripening in pregnant rats: effects of various treatments. *Mol Hum Reprod* 2000;6(4):382-9.

60. Stygar D, Wang H, Vladic YS, Ekman G, Eriksson H, Sahlin L. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix. *Biol Reprod* 2002;67(3):889-94.

61. Cunningham G, Gilstrap LC, Gant NF, Hauth JC, Leveno KJ, Wenstrom KD. Williams Doğum Bilgisi. Akman AC (Çev), 21. Baskıdan çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005.

62. Uldbjerg N, Ekman G, Malmström A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(6):662-6.

63. Erdoğan G, editör. Koloğlu Endokrioloji: Temel ve klinik. 2. Baskı. Ankara: MN Medikal, Nobel; 2005.

64. Koloğlu S, editör. Endokrinoloji: Temel ve Klinik. 1. Baskı. Ankara: Medical Network, Nobel; 1996.

65. Altun BU. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.

66. Lebovitz HE, editör. Diabetes Mellitus ve İlgili Sorunların Tedavisi. Satman İ (Türkçe editör), Sağlam H (Çev), 4. Baskıdan çeviri. İstanbul: Sigma Publishing; 2004.

67. Özata, editör. Endokrinoloji: Metabolizma ve Diyabet. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011.

68. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-6.

69. Gardner DG, Shoback D, editörler. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. Arslan M (Çeviri editörü), 8. Baskıdan çeviri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.

70. Satman İ, Boztepe H, Alagöl F, editörler. Endokrinoloji Diyabet Yıllığı. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007.

71. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editörler. Joslin's Diabetes Mellitus. Yumuk V (Çeviri editörü), 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008.

72. Etuk EU: Animal models for studying diabetes mellitus. Agric Biol J N Am 2010; 1(2): 130-134.

73. İrer SV ve Alper G. Deneysel Diyabet Modelleri. Türk Klinik Biyokimya Derg 2004; 2(3): 127-136.

74. Ress DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. Diabet Med 2005; 22: 359-370.

75. Öntürk H, Özbek H. Deneyisel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. Genel Tıp Derg 2007;17(4):231-236.

76. Min TS, Park SH. Therapy of Diabetes Mellitus Using Experimental Animal Models. Asian-Aust J Anim Sci 2010; 23(5); 672-679.

77. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. Indian J Med Res 2007;125(3):451-72.

78. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res 2001;50(6):537-46.

79. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia 2008;51(2):216-26.

80. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji: text & atlas. Solakoğlu S, Aytekin Y (Çeviri editörü), 11. Baskıdan çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009.

81. Özer A, editör. Temel Histoloji. 1. Baskı. Ankara: Nobel; 2011.

82. Gökçimen A. Genel Tıbbi Histoloji. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2006.

83. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev* 2004;84(3):767-801.

84. Chi JT, Rodriguez EH, Wang Z, Nuyten DS, Mukherjee S, van de Rijn M, van de Vijver MJ, Hastie T, Brown PO. Gene expression programs of human smooth muscle cells: tissue-specific differentiation and prognostic significance in breast cancers. *PLoS Genet* 2007;3(9):1770-84.

85. Mounier N, Arrigo AP. Actin cytoskeleton and small heat shock proteins: how do they interact? *Cell Stress Chaperones* 2002;7(2):167-76.

86. Garrels J, Gibson W. Identification and characterization of multiple forms of actin. *Cell* 1976; 9:793-805.

87. Maruta H, Kohama K. Molecular Biology Intelligence Unit 3. G Proteins, Cytoskeleton and Cancer. Austin Texas U.S.A: R.G. Landes Company; 1998.

88. Skalli O, Ropraz P, Trzeciak A, Benzonana G, Gillesen D, Gabbiani G. A monoclonal antibody against alpha-smooth muscle actin: a new probe for smooth muscle differentiation. *J Cell Biol* 1986;103:2787-96.

89. Owens GK, Wise G. Regulation of differentiation/maturation in vascular smooth muscle cells by hormones and growth factors. *Agents Actions Suppl* 1997; 48: 3–24

90. Danforth DN. The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1947;53(4):541-60.

91. Oxlund BS, Ørtoft G, Brüel A, Danielsen CC, Oxlund H, Uldbjerg N. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:92.

92. Oxlund BS, Ørtoft G, Brüel A, Danielsen CC, Bor P, Oxlund H, Uldbjerg N. Collagen concentration and biomechanical properties of samples from the lower uterine cervix in relation to age and parity in non-pregnant women. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:82.

93. Breeveld-Dwarkasing VN, de Boer-Brouwer M, te Koppele JM, Bank RA, van der Weijden GC, Taverne MA, van Dissel-Emiliani FM. Regional differences in water content, collagen content, and collagen degradation in the cervix of nonpregnant cows. *Biol Reprod* 2003;69(5):1600-7.

94. Myers KM, Paskaleva AP, House M, Socrate S. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomater* 2008;4(1):104-16.

95. Leppert PC, Kokenyesi R, Klemenich CA, Fisher J. Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):805-11.

96. Aspden RM. Collagen organisation in the cervix and its relation to mechanical function. *Coll Relat Res* 1988;8(2):103-12.

- 97.** Minamoto T, Arai K, Hirakawa S, Nagai Y. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(1):138-44.
- 98.** Frappart L, Berger G, Grimaud JA, Chevalier M, Bremond A, Rochet Y, Feroldi J. Basement membrane of the uterine cervix: immunofluorescence characteristics of the collagen component in normal or atypical epithelium and invasive carcinoma. *Gynecol Oncol* 1982;13(1):58-66.
- 99.** Knudsen UB, Svane D, Forman A. Length tension relationships in the non pregnant and pregnant rat uterus and the effect of antiprogesterone. *J Reprod Fertil* 1998; 113:75–81.
- 100.** Leppert PC, Yu SY. Three-dimensional structures of uterine elastic fibers: scanning electron microscopic studies. *Connect Tissue Res* 1991; 27:15–31.
- 101.** Petersen LK, Oxlund H, Uldjberg N, Forman A. In vitro analysis of muscular contractile ability and passive biomechanical properties of uterine cervical samples from nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 1991; 77:772–776.
- 102.** Scoutt LM, McCauley TR, Flynn SD, Luthringer DJ, McCarthy SM. Zonal anatomy of the cervix: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology* 1993;186(1):159-62.

103. Fosang AJ, Handley CJ, Santer V, Lowther DA, Thorburn GD. Pregnancy-related changes in the connective tissue of the ovine cervix. *Biol Reprod* 1984;30(5):1223-35.

104. Ekman G, Malmström A, Uldbjerg N, Ulmsten U. Cervical collagen: an important regulator of cervical function in term labor. *Obstet Gynecol* 1986;67(5):633-6.

105. O'Day MB, Winn RJ, Easter RA, Dziuk PJ, Sherwood OD. Hormonal control of the cervix in pregnant gilts. II. Relaxin promotes changes in the physical properties of the cervix in ovariectomized hormonetreated pregnant gilts. *Endocrinology* 1989; 125:3004-3010.

106. Breeveld-Dwarkasing VN, te Koppele JM, Bank RA, van der Weijden GC, Taverne MA, van Dissel-Emiliani FM. Changes in water content, collagen degradation, collagen content, and concentration in repeated biopsies of the cervix of pregnant cows. *Biol Reprod* 2003;69(5):1608-14.

107. Rajabi MR, Dean DD, Beydoun SN, Woessner JF. Elevated tissue levels of collagenase during dilation of uterine cervix in human parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:971-976.

108. Downing SJ, Sherwood OD. The physiological role of relaxin in the pregnant rat. IV. The influence of relaxin on cervical collagen and glycosaminoglycans. *Endocrinology* 1986;118(2):471-9.

109. Rimmer DM. The effect of pregnancy on the collagen of the uterine cervix of the mouse. *J Endocrinol* 1973;57(3):413-8.

110. Ito A, Kitamura K, Mori Y, Hirakawa S. The change in solubility of type I collagen in human uterine cervix in pregnancy at term. *Biochem Med* 1979;21(3):262-70.

111. Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Umesaki N. Decreased type I collagen expression in human uterine cervix during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2231-5.

112. Hassan SS, Romero R, Tarca AL, Nhan-Chang CL, Vaisbuch E, Erez O, Mittal P, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Yeo L, Draghici S, Kim JS, Uldbjerg N, Kim CJ. The transcriptome of cervical ripening in human pregnancy before the onset of labor at term: identification of novel molecular functions involved in this process. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(12):1183-93.

113. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;274(31):21491-4.

114. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod* 1997;3(1):27-45.

115. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991;5(8):2145-54.

116. Murphy G, Cockett MI, Ward RV, Docherty AJ. Matrix metalloproteinase degradation of elastin, type IV collagen and proteoglycan. A quantitative comparison of the activities of 95 kDa and 72 kDa gelatinases, stromelysins-1 and -2 and punctuated metalloproteinase (PUMP). *Biochem J* 1991;277:277-9.

117. Jin Z, Wu B, Gao L, Ma Y. The Expression of MMP-9/TIMP-1 in Cervix Tissue of Pregnancy Rat. Journal of China Medical University, 2008.

118. Sennström MB, Brauner A, Byström B, Malmström A, Ekman G. Matrix metalloproteinase-8 correlates with the cervical ripening process in humans. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82(10):904-11.

119. Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Takemura M, Wada Y, Sato T, Ito A, Fujii S. Prostaglandin F(2alpha), cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells. Mol Hum Reprod 2002;8(7):681-7.

120. Rajabi MR, Solomon S, Poole AR. Biochemical evidence of collagenase-mediated collagenolysis as a mechanism of cervical dilatation at parturition in the guinea pig. Biol Reprod 1991;45(5):764-72.

121. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. Br Med Bull 2001;60:173-82.

122. Keymel S, Heinen Y, Balzer J, Rassaf T, Kelm M, Lauer T, Heiss C. Characterization of macro-and microvascular function and structure in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiovasc Dis 2011;1(1):68-75.

123. Silva JF, Cyrino FZ, Breitenbach MM, Bouskela E, Carvalho JJ. Vimentin and laminin are altered on cheek pouch

microvessels of streptozotocin-induced diabetic hamsters. Clinics (Sao Paulo) 2011;66(11):1961-8.

124. Rayburn WF, Sokkary N, Clokey DE, Moore LE, Curet LB. Consequences of routine delivery at 38 weeks for A-2 gestational diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med 2005;18(5):333-7.

125. Roberts AD, Cordiner JW, Hart DM, Barlow DH, MacRae D, Leggate I. The variation in cervical hydroxyproline and cervical water with age. Br J Obstet Gynaecol 1988;95(11):1159-64.

126. Schultka R, Kirschke H, Peil J. Age dependent changes in the collagen content of the human oviduct. Acta Histochem 1986;80(1):41-51.

127. Schnider SL, Kohn RR. Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus. J Clin Invest 1980;66(5):1179-81.

128. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. Diabetes 1975;24(10):902-4.

129. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis 1976;113(1):37-41.

130. Rosenberg H, Modrak JB, Hassing JM, Al-Turk WA, Stohs SJ. Glycosylated collagen. Biochem Biophys Res Commun 1979;91(2):498-501.

131. Schnider SL, Kohn RR. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzymatic glucosylation of human skin collagen. *J Clin Invest* 1981;67(6):1630-5.

132. Behera HN, Patnaik BK. Increased stability of collagen following alloxan diabetes in Swiss mice. *Gerontology* 1982;28(3):163-7.

133. Park K, Ryu SB, Park YI, Ahn K, Lee SN, Nam JH. Diabetes mellitus induces vaginal tissue fibrosis by TGF-beta 1 expression in the rat model. *J Sex Marital Ther* 2001;27(5):577-87.

134. Ferrini MG, Nolasco G, Vernet D, Gonzalez-Cadavid NF, Berman J. Increased vaginal oxidative stress, apoptosis, and inducible nitric oxide synthase in a diabetic rat model: implications for vaginal fibrosis. *Fertil Steril* 2006;86:1152-63.

135. Iglesias-de la Cruz MC, Ziyadeh FN, Isono M, Kouahou M, Han DC, Kalluri R, Mundel P, Chen S. Effects of high glucose and TGF-beta1 on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes. *Kidney Int* 2002;62(3):901-13.

136. Gilbert RE, Cox A, Wu LL, Allen TJ, Hulthen UL, Jerums G, Cooper ME. Expression of transforming growth factor-beta1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of ACE inhibition. *Diabetes* 1998;47(3):414-22.

137. Ihm CG, Lee GS, Nast CC, Artishevsky A, Guillermo R, Levin PS, Glassock RJ, Adler SG. Early increased renal procollagen alpha 1(IV) mRNA levels in streptozotocin induced diabetes. *Kidney Int* 1992;41(4):768-77.

138. Nacar A, Elmas Ç, Erdoğan D, Ömeroğlu S. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda siyatik sinirde laminin, tip 4 kollajen ve fibronektin dağılımlarının immunohistokimyasal olarak incelenmesi. Tıp Araştırmaları Derg. 2007; 5(3): 129-134

139. Lupia E, Elliot SJ, Lenz O, Zheng F, Hattori M, Striker GE, Striker LJ. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy. Diabetes 1999;48(8):1638-44.

140. Nerlich AG, Schleicher ED, Wiest I, Specks U, Timpl R. Immunohistochemical localization of collagen VI in diabetic glomeruli. Kidney Int 1994;45(6):1648-56.

141. Walocha JA, Litwin JA, Bereza T, Klimek-Piotrowska W, Miodoński AJ. Vascular architecture of human uterine cervix visualized by corrosion casting and scanning electron microscopy. Hum Reprod 2012;27(3):727-32.

142. Tomasek JJ, Haaksma CJ, Schwartz RJ, Vuong DT, Zhang SX, Ash JD, Ma JX, Al-Ubaidi MR. Deletion of smooth muscle alpha-actin alters blood-retina barrier permeability and retinal function. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(6):2693-700.

143. Cintorino M, Bellizzi de Marco E, Leoncini P, Tripodi SA, Xu LJ, Sappino AP, Schmitt-Gräff A, Gabbiani G. Expression of alpha-smooth-muscle actin in stromal cells of the uterine cervix during epithelial neoplastic changes. Int J Cancer 1991;47(6):843-6.

144. Sexton WL, Poole DC, Mathieu-Costello O. Microcirculatory structure-function relationships in skeletal muscle of diabetic rats. *Am J Physiol* 1994;266:H1502-11.

145. Reddy GK. AGE-related cross-linking of collagen is associated with aortic wall matrix stiffness in the pathogenesis of drug-induced diabetes in rats. *Microvasc Res* 2004;68(2):132-42.

146. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension* 2000;36(3):312-8.

147. Luque EH, Montes GS. Progesterone promotes a massive infiltration of the rat uterine cervix by the eosinophilic polymorphonuclear leukocytes. *Anat Rec* 1989;223(3):257-65.

148. Hegele-Hartung C, Chwalisz K, Beier HM, Elger W. Ripening of the uterine cervix of the guinea-pig after treatment with the progesterone antagonist onapristone (ZK 98.299): an electron microscopic study. *Hum Reprod* 1989;4(4):369-77.

149. Owiny JR, Gilbert RO, Wahl CH, Nathanielsz PW. Leukocytic invasion of the ovine cervix at parturition. *J Soc Gynecol Investig* 1995;2(4):593-6.

150. Bokström H, Brännström M, Alexandersson M, Norström A. Leukocyte subpopulations in the human uterine cervical stroma at early and term pregnancy. *Hum Reprod* 1997;12(3):586-90.

151. Timmons BC, Fairhurst AM, Mahendroo MS. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J Immunol* 2009;182(5):2700-7.

152. Watari M, Watari H, DiSanto ME, Chacko S, Shi GP, Strauss JF 3rd. Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells. *Am J Pathol* 1999;154(6):1755-62.

153. Sato T, Ito A, Mori Y, Yamashita K, Hayakawa T, Nagase H. Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblasts. Modulation of synthesis of procollagenase, prostromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) by progesterone and oestradiol-17 beta. *Biochem J* 1991;275 (Pt 3):645-50.

154. el Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Sumimoto K, Terao T. Interleukin-8 induces cervical ripening in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):77-83.

155. Ito A, Leppert PC, Mori Y. Human recombinant interleukin-1 alpha increases elastase-like enzyme in human uterine cervical fibroblasts. *Gynecol Obstet Invest* 1990;30(4):239-41.

156. Ito A, Sato T, Ojima Y, Chen LC, Nagase H, Mori Y. Calmodulin differentially modulates the interleukin 1-induced biosynthesis of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in human uterine cervical fibroblasts. *J Biol Chem* 1991;266(21):13598-601.

157. Young A, Thomson AJ, Ledingham M, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in

myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 2002;66(2):445-9.

158. Winkler M, Rath W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *J Perinat Med* 1999;27(1):45-60.

159. Varayoud J, Ramos JG, Bosquiazzo VL, Muñoz-de-Toro M, Luque EH. Mast cells degranulation affects angiogenesis in the rat uterine cervix during pregnancy. *Reproduction* 2004;127(3):379-87.

160. Mowa CN, Jesmin S, Sakuma I, Usip S, Togashi H, Yoshioka M, Hattori Y, Papka R. Characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the uterine cervix over pregnancy: effects of denervation and implications for cervical ripening. *J Histochem Cytochem* 2004;52(12):1665-74.

161. Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS* 2002;110(5):355-71.

162. Bytautiene E, Vedernikov YP, Saade GR, Romero R, Garfield RE. Endogenous mast cell degranulation modulates cervical contractility in the guinea pig. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):438-45.

163. Kubes P, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions evoked by mast cells. *Cardiovasc Res* 1996;32(4):699-708.

164. Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999;99: 361–369.

165. Gruber BL, Kew RR, Jelaska A, Marchese MJ, Garlick J, Ren S, Schwartz LB, Korn JH. Human mast cells activate fibroblasts: tryptase is a fibrogenic factor stimulating collagen messenger ribonucleic acid synthesis and fibroblast chemotaxis. *J Immunol* 1997;158(5):2310-7.

166. Di Girolamo N, Wakefield D. In vitro and in vivo expression of interstitial collagenase/MMP-1 by human mast cells. *Dev Immunol* 2000;7(2-4):131-42.

167. Zhang J, Gruber BL, Marchese MJ, Zucker S, Schwartz LB, Kew RR. Mast cell tryptase does not alter matrix metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts: further evidence that proteolytically-active tryptase is a potent fibrogenic factor. *J Cell Physiol* 1999;181(2):312-8.

168. Whittaker PG, Edwards JR, Randolph C, Büllesbach EE, Schwabe C, Steinetz BG. Abnormal relaxin secretion during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228(1):33-40.

169. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003;102(4):850-6.

170. Too CK, Kong JK, Greenwood FC, Bryant-Greenwood GD. The effect of oestrogen and relaxin on uterine and cervical enzymes: collagenase, proteoglycanase and beta-glycuronidase. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;111(3):394-403.

171. Burger LL, Sherwood OD. Relaxin increases the accumulation of new epithelial and stromal cells in the rat cervix during the second half of pregnancy. *Endocrinology* 1998;139(9):3984-95.

172. Zhao L, Samuel CS, Tregear GW, Beck F, Wintour EM. Collagen studies in late pregnant relaxin null mice. *Biol Reprod* 2000;63(3):697-703.

173. Hwang JJ, Sherwood OD. Monoclonal antibodies specific for rat relaxin. III. Passive immunization with monoclonal antibodies throughout the second half of pregnancy reduces cervical growth and extensibility in intact rats. *Endocrinology* 1988;123(5):2486-90.

174. Unemori EN, Amento EP. Relaxin modulates synthesis and secretion of procollagenase and collagen by human dermal fibroblasts. *J Biol Chem* 1990;265(18):10681-5.

175. Hwang JJ, Macinga D, Rorke EA. Relaxin modulates human cervical stromal cell activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3379-84.

176. Palejwala S, Stein DE, Weiss G, Monia BP, Tortoriello D, Goldsmith LT. Relaxin positively regulates matrix metalloproteinase expression in human lower uterine segment fibroblasts using a tyrosine kinase signaling pathway. *Endocrinology* 2001;142(8):3405-13.

177. Vogel I, Salvig JD, Secher NJ, Uldbjerg N. Association between raised serum relaxin levels during the eighteenth gestational week and very preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):390-3.

178. Weiss G. Relaxin used to produce the cervical ripening of labor. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38(2):293-300.

179. Cheah SH, Ng KH, Johgalingam VT, Ragavan M. The effects of oestradiol and relaxin on extensibility and collagen organisation of the pregnant rat cervix. *J Endocrinol* 1995;146(2):331-7.

180. Stygar D, Wang H, Vladic YS, Ekman G, Eriksson H, Sahlin L. Co-localization of oestrogen receptor beta and leukocyte markers in the human cervix. *Mol Hum Reprod* 2001;7(9):881-6.

181. Rajabi MR, Singh A. Cell origin and paracrine control of interstitial collagenase in the guinea pig uterine cervix--evidence for a low molecular weight epithelial cell-derived collagenase stimulator. *Biol Reprod* 1995;52(3):516-23.

182. Hibbs MS, Mainardi CL, Kang AH. Type-specific collagen degradation by eosinophils. *Biochem J* 1982;207(3):621-4.

183. Rechberger T, Woessner JF Jr. Collagenase, its inhibitors, and decorin in the lower uterine segment in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(5):1598-603.

184. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi SQ, Chwalisz K. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998;4(5):673-95.

185. Denison FC, Calder AA, Kelly RW. The action of prostaglandin E2 on the human cervix: stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(3 Pt 1):614-20.

186. Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL, Seibert K, Currie MG, Needleman P. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(15):7240-4.

187. Rath W, Theobald P, Kühnle H, Kuhn W, Hilgers H, Weber L. Changes in collagen content of the first trimester cervix uteri after treatment with prostaglandin F2 alpha gel. *Arch Gynecol* 1982;231(2):107-10.

188. Ekerhovd E, Weijdegård B, Brännström M, Mattsby-Baltzer I, Norström A. Nitric oxide induced cervical ripening in the human: Involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F(2 alpha), and prostaglandin E(2). *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):745-50.

189. Ekerhovd E, Bullarbo M, Andersch B, Norström A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1692-7.

190. Piccinini F, Fano RA, Volpe A, Facchinetti F. Ripening of the cervix with sodium nitroprusside in nonpregnant women. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10(7):438-42.

191. Ledingham MA, Thomson AJ, Young A, Macara LM, Greer IA, Norman JE. Changes in the expression of nitric oxide synthase in the human uterine cervix during pregnancy and parturition. *Mol Hum Reprod* 2000;6(11):1041-8.

192. Stjernholm-Vladic Y, Stygar D, Mansson C, Masironi B, Akerberg S, Wang H, Ekman-Ordeberg G, Sahlin L. Factors involved in

the inflammatory events of cervical ripening in humans. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:74.

193. Dong YL, Gangula PR, Fang L, Yallampalli C. Differential expression of cyclooxygenase-1 and -2 proteins in rat uterus and cervix during the estrous cycle, pregnancy, labor and in myometrial cells. *Prostaglandins* 1996;52(1):13-34.

10. EKLER



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

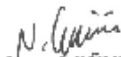
SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 36-
KONU :

05.05/2011

Sayın

Doç.Dr.Çiğdem ELMAS
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

"*Diyabetik ve normal, genç ve yaşlı gebe sıçanlarda çeşitli dokuların farklı histolojik yöntemlerle incelenmesi*" başlıklı araştırma öneriniz Başkanlığımız evrak kayıtlarına 19.04.2011 tarih ve 62. nolu kayıt numarasıyla giriş yapmıştır.


Nursel GÜNER

11. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yardımcı olan, tezimin hazırlanmasında büyük desteğini gördüğüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanımız ve danışmanım Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN' a; eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında desteğini benden esirgemeyen, değerli hocam Prof. Dr. M. Tahir HATİPOĞLU' na; yüksek lisans eğitimim süresince katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Celal ILGAZ' a, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL' a, Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU' na, Doç. Dr. Çiğdem ELMAS' a, Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU' na;

Tez çalışmalarım boyunca zamanlarını ve desteklerini esirgemeyen başta Arş. Gör. Dr. Güleser GÖKTAŞ olmak üzere Anabilim Dalımız asistanlarına ve Anabilim Dalı personelimiz Recep ORHAN'a; deney aşamasındaki yardımlarından dolayı GÜDAM personeline;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım deney grubu arkadaşlarıma ve yüksek lisans dönem arkadaşlarıma;

Ayrıca eğitimim süresince bana destek olan canım annem Serpil KAYA'ya, canım babam Suat KAYA'ya, abim Cantürk KAYA'ya ve değerli dostlarıma teşekkür ederim.

Cansu KAYA
Haziran 2013-ANKARA

12. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Kırşehir’ de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Özel Evrensel Kolej’ de tamamladım. 2006 yılında Özel Bilim Fen Lisesi’ nden mezun oldum. Aynı yıl kazandığım Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’ nü 2010 yılında tamamladım. 2010 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’ ne bağlı Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’ nda yüksek lisans eğitimime başladım.