

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

**DİYABETİK, NORMAL, GENÇ VE YAŞLI GEBELERDE UTERUS
KOLLAJENLERİ VE DAMAR YAPISI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sena KOCAARSLAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Çiğdem ELMAS

ANKARA
Aralık 2012

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

**DİYABETİK, NORMAL, GENÇ VE YAŞLI GEBELERDE UTERUS
KOLLAJENLERİ VE DAMAR YAPISI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sena KOCAARSLAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Çiğdem ELMAS

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

ANKARA
Aralık 2012

Kabul Onay

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 27/12/2012

Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN
İmza

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Deniz ERBAŞ
İmza

Doç. Dr. Gökdem ERMAK
İmza

İmza

İmza

İÇİNDEKİLER

Kabul Onay	i
İçindekiler	ii
Resimler	iii
Semboller ve Kısaltmalar	iv

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
-------------------------	----------

2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Uterus Gelişimi	4
2.2. Uterus Anatomisi	9
2.2.1. Corpus uteri (Gövde- Uterus cismi)	11
2.2.2. Fundus uteri	12
2.2.3. Cervix uteri (Serviks)	12
2.3. Uterus Histolojisi	21
2.3.1. Perimetrium	21
2.3.2. Miyometrium	21
2.3.3. Endometrium	23
2.4. Uterus Fizyolojisi	29
2.5. Diyabetes Mellitus	32
2.5.1. Diabetes mellitusun epidemiyolojisi	32
2.5.2. Diabetes mellitusun semptom ve komplikasyonları	33
2.5.3. Diabetes mellitusun tanı kriterleri	35
2.5.4. Diabetes mellitusun sınıflandırılması	36
2.6. Antikorlar	39

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	43
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	43
3.2. Kronik Diyabet Modeli Oluşturma	44
3.3. Işık Mikroskopik Takip Yöntemi	45
3.4. İmmunohistokimyasal Yöntem	45

4. BULGULAR	48
4.1. Tip 3 Kollajen Bulguları	48
4.2. Tip 4 Kollajen Bulguları	50
4.3. Tip 6 Kollajen Bulguları	52
4.4. Alfa Aktin Bulguları	53
5.TARTIŞMA	86
6. SONUÇ	99
7. ÖZET	100
8. SUMMARY	102
9. KAYNAKLAR	104
10. EKLER	114
11. ÖZGEÇMİŞ	115
12. TEŞEKKÜR	116

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, çoğu insanı etkileyen, genetik yatkınlıkla gelişen ve çevresel etkilerin tetiklemesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. ¹

Diabetes mellitus esas olarak pankreasın Langerhans adacık β hücre yıkımı, insülin hormonunun eksikliği ya da dokuların insüline duyarlılığındaki azalma sonucunda insülin metabolizmasının bozulması ile oluşur.^{3,4} Hiperglisemi ile özgülleşmiş bir hastalıktır.^{5,6} Hastaların yaşamda kalabilmeleri günlük insülin kullanımına bağlıdır.³

İnsanlardaki Tip 1 diyabetin oluşum düzeneklerini anlayabilmek, engelleyebilmek ve kronik diyabetin neden olduğu yan etkileri ortaya koyabilmek ereğiyle, spontan diyabet, diyabet indüksiyonu ve bağışıklık sistemine müdahale gibi yöntemlerle deney hayvanlarında deneysel diyabet modelleri oluşturulmaktadır. ³

Deneysel diyabet modeli oluşturmak için β hücre toplulukları ya da pankreasın cerrahi olarak çıkarılması gibi yöntemlerin yanında çeşitli kimyasal ajanların kullanımı da söz konusudur. ^{8,9}

Deneysel diyabet oluşturmak için en çok kullanılan ajanlardan biri streptozotosin (STZ)' dir. STZ pankreatik B hücrelerine seçici toksik olup, hücrelerde geri dönüşümsüz olarak nekroza neden olur.⁶ Pankreas

yapısındaki glikoz molekülü nedeniyle STZ toksisitesi pankreasa özgüdür. Bu molekül hücre membranında bulunan glikoz reseptörüne bağlanır ve glikozla uyarılan insülin salınımını engeller.

Uterus, gebelik süresince içinde, embriyo ve fötüsün geliştiği önemli bir organdır. Uterusun iç katmanı olan endometriyumun, menstrual döngüde geçirdiği evrelerden biri de implantasyonun gerçekleştiği sekresyon evresidir. Gebelikte miyometrial düz kas hücrelerinde sayıca ve hacimce artma oluşur. Buna koşut olarak özellikle dış kas katmanında kollajen bağ dokusu ve hücreler arası matrikste bir artış gözlemlenir. Böylece oluşan ağırsı yapı, uterus duvarının sağlamlığına katkıda bulunur. ^{10,11,12}.

Bu değişimlere damar ve lenfatiklerin sayı ve çapındaki artışta eşlik eder. Uterus içeriğinin toplam oylumunun gebelik öncesine göre arttığı, buna koşut uterus ağırlığının da arttığı bilinmektedir. Gebelikte uterus elastik bir yapı kazanır. ¹²

Endometriyumun gebelikte ötrojen, progesteron ve korpus luteumdan salgılanan relaksin hormonları etkisiyle gösterdiği yapısal değişiklikler desidual tepkime olarak bilinir. Desiduada epitel ve stromal hücreler ile mast hücreleri, lökositler ve endotel hücreleri gibi hücreler bulunur. ^{10,13,14}

Stromal hücrelerin büyümesi ve sayılarının artması sonucunda subepitelyal katman kalınlaşır. Desidual hücrelerde immünoglobulin ve peptid

hormon reseptörlerine ek olarak çoğu sitokinler için hücre membran reseptörleri de bulunur. Aynı zamanda östrojen, progesteron ve glukokortikoid gibi steroid hormon reseptörleri de vardır. ^{15,16}

Yapılan çalışmalarda, diyabetik gebelerde uterus kan akımının arttığı, uterustaki damar çaplarında genişleme olduğu saptanmıştır.⁵⁵ Diyabetik gebelerde kongenital anomali gözlendiği de belirtilmiştir. ⁵⁶

Yaşa koşut uterus atrofisi olabileceği ve aynı zamanda desidual tepkimenin baskılanabileceği de bildirilmiştir. Yine yaşa koşut olarak uterusun kas ve bağ dokularından kaynaklanan miyomların oluşabileceği ve bunların uterusu büyüttüğü de bilinmektedir. Miyomlar tedavi edilmezlerse büyüyerek kanserleşebilmektedirler. ⁵²

Bu çalışmada, gebelik, diyabet ve yaşlılıkta çeşitli değişimlere uğradığı bilinen uterus dokusunda her üç olgunun birlikte oluşturacağı etkilerin yapısal olarak ortaya konulması amaçlandı.

Çalışmada oluşturulan deney modelinde uterus dokusunun kollajen ve damar yapılarının incelenmesi ereğiyle immünohistokimyasal belirteçlerden, Tip III, IV, VI Kollajen ve alfa aktin kullanıldı. Ayrıca ortaya çıkan değişimler yapısal olarak değerlendirilip kaynak verileriyle karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Gelişimi

Embriyonun kromozomal ve genetik cinsiyeti ovumu dölleyen spermiyumun X ya da Y kromozomu taşımasına koşut olarak döllenme anında belirlenmektedir. Bununla birlikte erkek ve dişi yapısal özelliklerin farklanması, embriyonik gelişimin 7. haftasında başlar.^{17,18,19}

Gelişimin erken evrelerinde dişi ve erkek genital sistemler birbirine benzerler. Bu nedenle bu dönem ‘seksüel gelişimin farklanmamış evresi’ olarak adlandırılır.^{18,19,20}

Genetik olarak dişiler iki X kromozomuna, erkekler ise bir X ve bir Y kromozomuna sahiptir. Bunlar nedeniyle dişi ve erkek cinsiyeti ileri gelişim evrelerine girer. Ancak bu gelişimde hormonlar ve diğer belirleyici faktörlerin de etkisi bulunmaktadır.²¹ Hormonal etki erkeklerde fetal testislerce üretilen testosteron hormonuyla olaylanır. Dişilerde ise hormonal etki gözlenmemektedir. Ovaryumların yokluğunda da dişiliğe farklanma olaylanmaktadır.¹⁸

Gelişimde ‘testis belirleyici faktör’ (TDF) ve bu faktör için gerekli olan ‘cinsiyet belirleyici gen’ (SRY) etkilidir.¹⁸ SRY geni Y kromozomunun kısa kolu üzerinde yerleşiktir. Y kromozomunca sentezlenen TDF testise

farklanmayı sağlar.^{18,21} SRY geni bulunmadığında ya da defekli ise ovaryumlar gelişir.²¹

Dişi ve erkek embriyonların her ikisi de ikişer çift genital kanala sahiptir. Bunlar Mezonefrik (Wolffian kanalı) ve Paramezonefrik (Müllerian kanalı) kanallardır. Mezonefrik kanal erkek üreme sisteminin gelişiminde; paramezonefrik kanallar ise dişi üreme sistemi gelişiminde önemli rol oynar. 5. ve 6. haftalarda fötuslar henüz farklanmamış evrede olmaları nedeniyle her iki kanalı birlikte taşırlar.^{17,18,20} Ancak mezonefrik kanallar dişi fötuslarda bazı işlevsel olmayan kalıntıları dışında tümüyle ortadan kalkarlar.¹⁸

Paramezonefrik kanalların bazı parçaları yetişkindeki yapılarla dönüşürken geri kalanları kalıntı yapılar olarak kalırlar. Bunlar ancak patolojik değişikliklere uğrarlarsa gözlenirler.¹⁷

Mezonefrik kanal dişide, birkaç kör olarak sonlanan tübül ve kanaldan oluşan epoophoron dışında kaybolur ve erkekte duktuli efferentesler ve duktus epididimis karşılığıdır. Epoophoron, ovaryum ve tuba uterina arasında mesovaryum içerisinde bulunur. Uterusa yakın yerleşimli bazı artık tübüller ise paroophoron olarak adlandırılırlar. Mezonefrik kanalın, vajina duvarı içerisinde ya da uterusun yan duvarları boyunca kalın ligament katmanları arasında küçük bir kaudal parça Gartner kanalı olarak kalıcı olabilir. Bu mezonefrik kanal kalıntıları ilerleyen dönemlerde Gartner kistlerini oluşturabilir.^{17,19}

Paramezonefrik kanallar dişi üreme sistemi gelişiminde esas işleve sahiptirler. Bunlar mezonefrik kanalların ve gonadların yan bölgelerinde, 4. haftanın sonunda her ürogenital kıvrımın ön-yan kısmında, mezodermal katmana doğru epitelyal içe çökmelerin oluşmasıyla gelişirler. 6. hafta sonunda mezonefrik kanalın yanında, Plika urogenitalis lateralis epitelinin kalınlaşması sonucu huni şeklinde bir çöküntü olarak belirir. Huni şeklindeki bu kranial uçları gelecekte oluşacak pelvik bölgeye ulaşana değin mezonefrik kanala koşut olarak kaudal yönde uzanırlar. ^{17,18,20, 22}

XY kromozomu içeren erkek embriyonlarda gonadlar testis yönünde farklıırken yapısında bulunan Leydig hücrelerince sentezlenen testosteron hormonu, dişi embriyonlarda bulunmadığından, mezonefrik kanallar geriler. ^{17,21,23}

Sertoli hücrelerince salgılanan ‘Müller Baskılayıcı Madde’ (MIS) yokluğu nedeniyle de dişi genital yollarının çoğunluğunu oluşturan paramezonefrik kanallar gelişir. ^{17,21,23}

Her paramezonefrik kanal üç parçada oluşmuştur:

- 1- Kranial vertikal parça; karın boşluğuna açılan bölümdür,
- 2- Horizontal parça; mezonefrik kanalları çaprazlayan bölümdür.
- 3- Kaudal vertikal parça; karşı taraftan gelen eşiyile birleşen bölümdür. ^{19,20,33}

Paramezonefrik kanalın kranial vertikal ve orta horizontal parçaları ovaryumların aşağı inmesine koşturarak tuba uterinaları oluşturur.^{19,20,33} Kaudal vertikal parçalarının kaynaşmasıyla da uterovaginal bölüm gelişir.^{19,20,21,33} Uterovaginal bölüm de vajinanın üst kısmı ile uterusu oluşturur.^{18,21}

Uterus epiteli paramezonefrik kanaldan oluşurken, bağ dokusu ve kaslar ise çevre mezenşiminden gelişir.²⁰ Paramezonefrik kanalların orta çizgide birleşmesiyle kanalın lateralinden uterusun sınırlayıcı ligamenti oluşur. Bu ligament pelvis içinde kalın enlemesine bir kıvrım şeklinde pelvis duvarına kadar ilerler. Gevşek bağ ve düz kas dokusu, uterus uzunluğu boyunca yanlarda uzanan bu ligamentlerin çoğalması ve farklılaşmasıyla oluşurlar.^{17,18} Bu ligamentin üst ucunda tuba uterinalar, arka yüzünde ovaryumlar bulunur. Uterus ve sınırlayıcı ligamentler, pelvisi ikiye bölerek uterorektal ve uterovezikal boşlukları oluşturur. Kaynaşan paramezonefrik kanallardan uterusun gövdesi olan korpus ve serviks uteri gelişir.¹⁷ Serviks paramezonefrik, muköz membranları ise ürogenital sinüs kökenlidir.²⁰

Endometrial stroma, periton örtüsü olan perimetrium ve kas katmanı myometrium komşu splanik mezenşimce oluşturulur.¹⁷

İnsanda gelişim ilerledikçe uterus, iki boynuzlu biçiminden bilinen son şeklini alır. Gelişkinde bilinen armut biçimi, iki boynuz arasında mezenşim çoğalması ile gerçekleşir. İnsanda uterusun gelişimi bazen iki boynuzlu evresinde de kalabilir.²²

Paramezonefrik kanalların bazı bölgelerde kaynaşma hataları sonucu uterus duplikasyonları oluşur. En ağır şekli uterus didelfistir, bu durumda iki uterus bulunur ve genelde çift serviks ve çift vajina ile birlikte görülür. En hafif biçimi uterus arkuatus'tur, bu durum uterus korpusunun ortasından lümen içine doğru hafif bir çıkıntının bulunmasıdır. Sık görülen uterus anomalilerinden biri de uterus bikornistir, iki boynuzlu uterusun ortak bir vajinaya açılmasıdır, bazen tek bazen de çift serviks ile görülür.¹⁹

2.2. Uterus Anatomisi

Uterus, küçük pelvisin tam ortasında yerleşik, duvarları kalın kas katmanları ile çevrelenmiş, içi boş, tabanı yukarıda tepesi aşağı konumunda önden arkaya hafif basılmış, armut biçiminde bir organdır. ^{13,32,33}

Gövdenin ön yüzü neredeyse tümüyle düzgünken arka yüzü belirgin biçimde konkavdır. ³⁰ Uterusun dibi (fundus uteri) ile uterusun vajinaya açılan ağzı (ostium uteri) arasından geçen uzun eksen öne ve aşağıya yönelmekte ve pelvis eksenine uyum gösteren bir konkavite oluşturmaktadır. Bu eksen orta planda yerleşim göstermektedir ^{13,33}

Uterus; rectum, vesica urinaria, vajina ve ince bağırsak ile komşudur. Rectum'un önünde, vesica urinaria'nın arkasında, vajinanın üstünde, ince bağırsak kıvrımlarının ise altında yer alır. Uterus üst bölümde tuba uterina, pelvis içindeki bölümde ise vajina ile ilişkilidir. ^{13,32,33} Tuba uterina iki üst köşesinden uterusu açılırken, uterus perineal uçtan vajina'ya açılır. ³⁴ Tuba uterinaya açılan bölümlerin altında kalan bölge doğrudan peritonea ile çevrili değildir. ³⁰

Uterus yapı ve işlev yönünden birbirinden farklı corpus, fundus ve cervix uteri'den oluşur. Bazı anatomistler corpus ve cervix uteri arasında daralmış bölümü isthmus uteri olarak tanımlarlar. ^{13,35} Isthmus uterinin iç kısmında bulunan yapı ostium uteri internum olarak isimlendirilir. ³⁴

Uterusun içindeki boşluk cavitas uteri ve canalis cervicalis olarak iki bölüme ayrılmıştır.^{30,33} Bu ayrım organın dış yüzeyinden ayırt edilemez ve birleşim yerleri isthmus uteriye uyar.¹³ Cavitas uteri corpus uteriye uyan bölümdür, tabanı yukarıda tepesi aşağıda olan üçgen biçimindeki boşluktur.³³ Gebelik süresince fötüs cavitas uteride gelişir.³⁵ Canalis cervicalis cervix uterinin ortasında bulunan iç biçimli boşluktur.^{32,33} Canalis cervicalisin cavitas uteriye açılan bölümüne orificium internum, vajinaya açılan dış ucuna ise orificium externum ya da ostium uteri denilmektedir.³²

Corpus uteri içindeki, cavitas uteri yaklaşık 6 cm uzunluğundadır. Uterus duvarının kalın olması nedeniyle bu boşluk, organın büyüklüğüne oranla daha küçüktür. Cavitas uterinin ön ve arka duvarları sürekli birbirleri ile temas ettikleri için sagittal kesitlerde bir yarık, koronal kesitlerde ise üçgen şeklinde görülür. Üçgenin tepe kısmı cavitas uteriye, canalis cervicis uteriye bağlar.^{36,37}

Fundus uteri, tuba uterinaların açıldığı bölümdür.^{30,35} Corpus uteri, fundus uteri ile cervix uteri arasında yer alır.³⁵ Uterusun geniş tavan kısmıdır. Cervix uteri, vajinaya açılan dar taban bölümüdür. Gebeliğin gelişimi corpus uteride gerçekleşir. Cervix uteri fötüsün düşmesini engellemek için gebelik süresince kapalı konumda bulunur, ancak doğum başladığında açılır.¹³

2.2.1. Corpus uteri (Gövde- Uterus cismi)

Uterusun üçte ikilik üst bölümüdür. İki yüzü, üç kenar ve köşesi bulunan corpus uteri ters bir üçgen biçiminde olup, önden arkaya basıktır.

13,33

Facies vesicalis (facies anterior), uterusun ön alt yüzünü oluşturan konveks bir yapıdır, vesica urinarianın üst yüzü ile komşudur. ^{13,33}

Facies intestinalis (facies posterior), uterusun arka üst yüzeyini oluşturan konveks ve daha geniş olan yüzdür. Bu yüz rektum ile komşudur. Ayrıca Douglas çukuru (excavatio rectouterina) içinde bulunan ileum ansları ve sigmoid colon ile de komşuluk yapar. ^{30,32,33} Uterusun facies vesicalis ve facies intestinalis yapılarının her ikisi de peritoneum ile örtülüdür. ^{13,38}

Excavatio vesicouterina adı verilen çıkmaz, corpus uteriye örten peritonun mesanenin üst yüzünden atlamasıyla oluşmaktadır. ^{13,38}

Facies intestinalisi örten periton arkaya ve aşağıya uzanarak vajina ve serviksin üst kısmını örttükten sonra rectumun ön yüzüne atlar. ^{13,34} Peritonun uterusun alt ve vajinanın üst arka kısmı ile rectum arasında oluşturduğu çıkmaza excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı), bu çıkmazı oluşturan kıvrıma plica rectouterina (Douglas plikası) denir. ^{13,38}

Uterusun yan kenarları margo uteri dexter ve margo uteri sinisterdir. ^{13,33,38} Uterusu örten lig. latum uteri bu kenarlara tutunarak dış yana doğru uzanır. ^{13,33,38} Bu kenarların üst kenarla birleştiği yerde birer boynuzumsu çıkıntı bulunur. Bunlar cornu uteri dexter ve sinister olarak isimlendirilir. Buraya tuba uterinalar tutunmaktadır. ^{13,38}

2.2.2. Fundus uteri

Corpus uterinin tuba uterinalarla birleştiği bağlantı yerinin üzerinde kalan künt, kalın ve bütün yönlerden konveks kısmına fundus uteri adı verilir. Tüm yönlerden konveks olması nedeni ile fundus uteri kubbe şeklindedir ve yüzeyi periton ile çevrilidir. ^{13,38}

Fundus uteri uterusun üst kenarıdır. ^{13, 38} İnce bağırsak kıvrımları ve colon sigmoideum ile komşudur. Fundus uteri, uterusun en geniş kısmını oluşturur. Corpus uteri, fundustan isthmusa inildikçe daralır ve burada cervix uteri ile birleşir. ^{13,36}

2.2.3. Cervix uteri (Serviks)

İsthmus uteri ile vajina arasında kalan, uterusun daha dar olan 1/3 alt parçası cerviks uteri olarak isimlendirilir. Yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda,

önden arkaya doğru basılmış orta bölümü daha geniş, silindir şeklinde bir yapıdır. ^{13,33,36,37} Uterusun en değişiklik göstermeyen bölümüdür. ^{13,36,37}

Cervix uteri içinde bulunan kanal üst kısmında cavitas uteri, alt bölüm vajinanın içine doğru uzamış şekilde bulunur. Canalis cervicis uteri adı verilen bu kanal, isthmus uteriden ostium uteriye kadar uzanmaktadır. Ostium internum, canalis cervicis uteri aracılığıyla uterus boşluğuna açılırken ostium externum ise yine aynı kanal aracılığıyla vajinaya açılır. ^{13,36,37}

Canalis cervicis uteri mukozasında plicae palmatae adı verilen küçük eğik plikalar görülür. Bu plikaların tümü ağaç dalları şeklinde gözlendiği için latince arbor vitae uteri olarak adlandırılır. ^{13,36,37} Plikalar yüzyüze gelmez ve kanalı kapalı tutarlar. ³⁴

Cervix uterinin alt kısmının vajinanın içine doğru uzanmış olması cervix uteriye iki bölüme ayırır. Cervix uterinin bu bölümleri, portio supravaginalis cervicis ve portio vaginalis cervicis olarak isimlendirilir. ^{13,36,37,38}

Portio supravaginalis cervicis, cervix uterinin vajinanın üstünde kalan 2/3'lük üst bölümünü oluşturur. Ön ve arkada birer yüzü ve yanlarda birer kenarı vardır. ^{13,38}

Ön yüzü mesanenin arka üst yüzü ile komşuluk yapar ve aralarında fibröz bağ dokusu bulunur. Bu yüz periton ile örtülmemiştir. ^{13,33,38} Parametrium denilen bağ dokusu yapısının içinde a. uterina ureteri çaprazlayarak cervix uterinin 2 cm ön kısmına kadar uzanır. ^{13,38}

Arka yüzün tutunduğu musculus rectouterinus adı verilen kas lifleri arkaya ve dış yana doğru ilerleyerek rectum ve sacruma tutunur ve buralarda sonlanır. Sağ ve sol musculus rectouterinusların üzerini örten peritoneum sağ ve solda Plica rectouterina denilen iki katlantı yapar. Bu katlantılar arasında excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı) bulunur.

Yan kenarlar yaklaşık 1.5 cm kadar dış yan kısmında bulunan ureterler ile komşuluk yapar. ^{13,33,38}

Portio vaginalis cervicis, cervix uterinin vajina içinde kalan 1/3'lük alt kısmıdır. ³⁸ Portio vaginalisin tam ortasında bulunan delik ostium uteri'dir. Vajinanın arka duvarına doğru bakan bu delik canalis cervicis uterinin vajinaya açıldığı yerdir. ^{13,33,38} Ostium uteriye önden çevreleyen dudağa labium anterius, arkadan çevreleyene labium posterius denir. ^{33,38}

Ostium uteri, doğum yapmamış kadınlarda (nullipara) ufak ve yuvarlak, doğum yapan kadınlarda (multipara) ise enine bir yarık şeklindedir. ^{33,37,38} Bu yarık çevresinde doğum sırasında yırtılmalar sonucu oluşan çentikler de bulunur. ³³

Portio vaginalisin vajina üst duvarına sarkması nedeniyle daire şeklinde bir çıkmaz bulunur. Bu çıkmaz fornix vaginae adını alır. Labium posterius ile vajina arka duvarı arasındaki çıkmaz fornix vaginae pars posterior'dür ve çıkmazların en derinidir. Labium anterius ile vajina ön duvarı arasındaki çıkmaz fornix vaginae pars anterior adını alır ve çıkmazların en sığ olanıdır. Yanlarda ise fornix vaginae pars lateralisler bulunur.¹³

Uterusun uzun ekseninin yukarıdan aşağıya ve önden arkaya uzanması ile vajina uzun ekseninin yukarıdan aşağıya ve arkadan öne uzanması sonucu ostium uteri vajinanın arka duvarına yönelmiş şekilde bulunur. Bu yönelme spermiyumların ostium uteriden girebilmesi için en iyi konumu oluşturur.³⁸

Kadınların çoğunda uterusun uzun eksen, fundus uteri ile ostium uteri internum arasında uzanan hat ile vajinanın uzun eksen arasında açıklığı öne bakan 90-110 derecelik bir açı oluşur. Uterusun bu şekilde vajinaya göre öne eğilmesi durumuna anteversio adı verilmektedir.^{32,38}

Normal konumlu uterusun corpus uterinin uzun eksen de ostium internum düzeyinde serviksin uzun eksen ile açıklığı aşağı ve öne bakan yaklaşık 170 derecelik geniş bir açı oluşturur. Uterusun bu şekilde öne doğru eğim göstermesine anteflexio denir.^{32,33,38}

Bazı kadınlarda, fundus ve corpus uteri, vajinanın arkasına doğru eğilir ve excavatio rectouterina içinde bulunur. Bu konumdaki uterusu

retroversio uteri adı verilir. Corpus uterinin cervix uteriye göre arkaya doğru eğim göstermesine ise retroflexio uteri konumu denir.^{32,38}

Anteflexio ve anteversio konumları uterus için normal kabul edilirken, retroflexio ve retroversio konumları normal kabul edilmez.³³

Uterus, içerisinde bulunduğu pelvis minorde herhangi bir kemik oluşumuna dayanmaz. Bu nedenle konumu kolayca değişebilir. Ön ve alt bölümünde konumlanan mesane üzerine yaslanır. Uterus bir grup bağlar ile çevresindeki organ ve kemiklere tutunmaktadır. Özellikle cervix uteri bölümünde bulunan bağ ve kas lifleri ile pelvis duvarlarına, sacrum, rectum, diaphragma urogenitale ve diaphragma pelvise tutunmuştur.^{33,38} Uterusu taşıyan en önemli yapılar m. levator ani, lig. transversum cervicis, lig. pubocervicale ve lig. pubocervicale ve lig. sacrocervicalistir.¹³

M. levator ani:

Uterusun konumunu koruyan en önemli yapı olmasının nedeni pelvis çıkımının büyük bölümünü örtmesidir. M. levator ani, artmış karın içi basınca kasılarak karşı koyar. M. levator aninin ön parçasını oluşturan kas lifleri, cervix uteriye, bu kası örten fascia aracılığı ile tutunur. Bu tutunum uterusun aşağıya doğru yer değiştirmesini önler.³⁸

Lig. transversum cervicis (lig. cardinale, Mackenrodt bağı):

Vajinanın üst ve cervix uterinin alt bölümlerinden bu yapıları önden ve arkadan sararak vajina ve cervix uterinin yan bölümlerinde bir araya gelir ve pelvis yan duvarlarına doğru uzanırlar. Böylece pelvis döşemesi içinde geniş bir alanı saran bağ dokusu lifleri pelvis yan duvarlarına tutunur. Cervix uteri, lig. transversum cervicis içinde bulunan uterusu ait damarlar ile birlikte desteklenir. Lig. transversum cervicislerin tutucu etkileri özellikle retroversio uteri konumunda belirginleşir. Lig. transversum cervicis'in ön ve arka tarafa uzanan lifleri sırasıyla lig. pubovesicale lifleri ve lig. sacrocervicale ile devam eder. Lig. transversum cervicis içinde a. vajinalis bulunur.³⁸

Lig. pubocervicale:

Lig. transversum cervicis'in öne doğru olan bu uzantısı mesanenin yanından geçerken mesaneyi destekleyen dokuya tutunur.^{33,38} Mesaneye tutunan bu liflere lig. pubovesicale denir. Lig. pubocervicale şerit biçimindedir ve pubisin arka yüzünü cervix uteriye bağlar.³⁸

Lig. sacrocervicale:

Lig. transversum cervicisin arkaya doğru olan bu uzantısı uterosacral ligamentlere karışır.³⁴ Lig. sacrocervicalenin içinde m.

rectouterinus adı verilen düz kas lifleri bulunur. Bu bağ, excavatio rectouterinaların yanlarındaki sınırları plica rectouterinaları oluşturur.^{34,38}

Lig. latum uteri:

Uterusun en geniş bağı olan lig. latum uteri, ovarium, tuba uterina, uterus ile mesane ve rectum arasında enine olarak iki yapraklı peritoneum içinde bulunur. Uterusun üst ve alt yüzlerini örten peritoneum, uterusun yan kenarlarında birleşir. Uterusun yan kenarlarında birleşen bu peritoneum, lig. latum uteri adını alır.^{34,38} Dört kenarlı olan lig. latum uteri pelvisin yan duvarına uzanarak buradaki periton ile devam eder. Üst bölümü tuba uterinaları sarar ve bu bölüm mesosalpinx olarak isimlendirilir. Dış yan kenarları ovaryuma yakın bölümdür ve mesovariumu oluşturur. Alt bölümü pelvisin yan duvarlarındaki peritoneum ile devam eder, uterusu yakın olan bu bölüme mesometrium adı verilir. Alt bölüm taban adını alır. Lig latum uterinin cervix uteride tabandan başlayıp ışınsal şekilde dağılan ve pelvis duvarına tutunan liflere lig. cardinale uteri (mackenrodt bağları) denir.³⁸

Parametriumu oluşturan liflerin ön, yan ve arkaya uzanması sonucu uterusu taşıyan önemli bağlar olan, lig. transversum cervicis, lig. pubocervicale ve lig. sacrocervicale oluşur. Bunlar uterusun tutucu bağlarındandır. Uterusu her iki taraftan destekleyip koruyan yapı lig. latum uterinin, uterusun yan taraflarına tutunan bölümüdür.³⁸

Lig. teres uteri:

Lig. latum uterinin iki yaprağı arasında, tuba uterianın ön-alt bölümünde, uterusun üst kısmına tutunur.^{34,36,38} Uterusun dış köşesinden öne ve dışa doğru uzanan yaklaşık 14-15 cm uzunluğunda, 3-5mm kalınlığında bir bağıdır. Cornu uterilerin biraz aşağı ve ön kısmından yuvarlak demetler halinde başlar ve pelvisin yan duvarlarına, lig latum uteri içinde öne ve dış yana doğru uzanarak tutunur.^{36,38}

Lig. teres uteri, lig latum uterinin ön yaprağında, a. obturatoria, n. obturatorius, a. iliaca externayı çarpazlar. Canalis inguinalise giren lig. teres uteri burada n. genito femoralisin ramus genitalis ve a. epigastrica inferior ile birlikte devam eder.^{36,38}

Canalis inguinalisten geçtikten sonra mons pubis ve labium majustaki gevşek bağ dokusuna karışarak sonlanır. İçerisinde elastik liflerin bulunması nedeniyle esnek yapıda olan bu ligament çok gevşediğinde uterusun normal konumunu bozabilir. Bu ligamentin uterusu yakın olan kısmı çok sayıda düz kas lifi içerirken terminal bölümü bağ dokusu yapısındadır. Lig. teres uteri'nin esas görevi uterusun yerinde tutulmasını sağlayan asıcı bağ olması değil anteversio konumunu korumasıdır.^{36,38}

Lig. sacrouterina (Lig. uterosacralis, lig rectouterinum):

Cervix uterinin arka yüzü ve yan kenarlarından uzanmaya başlayan lig. sacrouterina, arkada önce rectumun ön ve yan yüzlerini sararak sacrumun ön yüzüne peritoneum perietale ile birleşir. Cervix uteriye arkaya yani sacruma sabitler. ^{34,38} Bağın iç yan kısmında düz kas lifleri bulunmaktadır, bu kas liflerinin peritoneumda oluşturduğu kabarıklığa plica rectouterina denir. ³⁸

Lig. ovarii proprium:

Uterusun asıcı bağlarından. Lig. latum uterinin arka katlantısını oluşturan lig. ovarii propriumun uzunluğu yaklaşık 2.5-3 cm kalınlığı ise, 2-4 mm kadardır. Uterusun yan köşelerinin alt ve arkasından başlayıp, dış yan ve arkaya uzanarak ovariumun alt ucunda sonlanır. ³⁸

2.3. Uterus Histolojisi

Uterus duvarı histolojik olarak üç katmandan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru;

- Perimetrium (Tunika seroza)
- Miyometrium (Tunika muskularis)
- Endometrium (Tunika mukoza) katmanlarıdır.^{13 ,14 ,24 ,25, 26}

2.3.1. Perimetrium

Dış katmandır. İnce gevşek bir bağ dokusu katmanı ve onu örten tek katlı yassı epitelden oluşur. Peritonsuz alanlarda bu kat tunika adventisyadır. Periton'un visseral yaprağıdır.^{12,20,25,26} Perimetrium uterus ön yüzünün bir kısmı ile arka yüzün tümünü örtmektedir.^{12,26}

2.3.2. Miyometrium

Uterusun en kalın katmanıdır. Düz kas demetlerinden oluşmuştur. Kas demetleri birbirinden bağ dokusuyla ayrılmışlardır. ^{10,12,24, 25,28}

Düz kaslar sınırları tam olarak ayırt edilemeyen üç kat halinde düzenlenmişlerdir.^{10,24,25}

İç kas katı (Stratum submucosum) mukozanın hemen altında ince uzunlamasına ya da oblik düzenlenmiş kas demetlerinden oluşur.^{10,11,14,24,25}

Orta kas katmanı (Str. Vasculosum- Str. supravasculosum); enlemesine ya da oblik uzanan kas demetleri ve demetlerin arasındaki bağ dokusunda bulunan büyük kan damarları içerir.^{10,11,14,24,25} Damarlar büyük arterler, venöz pleksuslar ve lenfatiklerdir.²⁷ Miyometrumun en kalın katmanıdır.¹⁴

Dış kas katmanı (Str. Subserosum); uzunlamasına düzenlenmiş kas demetlerinden yapılıdır.^{10,11,14,24,25}

Serviks ve isthmusta iç ve dış uzunlamasına düz kas lifleri gittikçe zayıflar.¹² Enlemesine uzanan düz kas lifleri ise çok iyi gelişmiştir. Miyometriyumun özellikle dış kas demetleri arasındaki gevşek bağ dokusunda, bol kollajen ve elastik lifler bulunur. Bunlar arasında fibroblast, histiyosit, makrofaj ve mast hücreleri gözlenir.^{10,12}

Gebelikte miyometriyum kaslarının hiperplazi (hücrelerin sayıca artışı) ve hipertrofisi (hücrenin büyüklüğündeki artış) sonucu uterus büyüme evresine girer.^{11,25,27,28} Bağ dokusu kapsamı artar.^{12,25} Kas lifleri birbirinden uzaklaşır. Lifler arası bağ dokusu daha gevşek bir hal alır.¹² Gebelik süresince çok sayıda düz kas hücresi protein salgılayan hücrelerin genel yapısal özelliklerini sergilerler. Aktif olarak kollajen sentezlerler. Böylece uterusun içerdiği kollajen kapsamı önemli ölçüde artar.^{10,11,12}

Gebelik sırasında uterus kaslarının hareketleri ovaryum ve plasentadan salgılanan peptid bir hormon olan, relaksin hormonunun denetimindedir. Relaksin miyometrial kasılmaların baskılanmasını sağlar. Doğum sırasında ise yine peptid bir hormon olan ve nörohipofizden salgılanan oksitosin hormonu uterus kaslarının hareketini uyarır ve kasılmalarını denetler.^{10,13,14}

Doğumdan sonra, uterusun boyutları gebelik öncesi durumuna yakın değerlere iner.^{12,25,27} Bazı düz kas hücrelerinde yıpranma, boyutlarında azalma ve kollajen yapımında enzimatik eksilme görülür.^{12,27}

2.3.3. Endometriyum

Uterusun iç katmanıdır. Epitel ve lamina propriyadan oluşur.^{12,25} Epitel hücreler basit prizmatik şekillidir. Silli ve salgı yapıcı hücrelerden oluşmuştur.^{10,11,25} Lamina propriya ise basit tübüler bezler ve bazen onların daha iç bölümlerindeki dallanmalarını içermektedir.^{10,25}

Endometriyum her ay döllenmiş bir ovumun implantasyonu ve beslenmesi için hazırlanır. ²⁴ Lamina propriya bağ dokusu, fibroblastlardan zengindir ve bol miktarda şekilsiz esas madde içerir. Bağ dokusu liflerinin çoğunluğunu retiküler lifler oluşturur.^{25,27} Kollajen ve retiküler lif ağının aralıklarında çok sayıda iç biçimli bağ dokusu hücreleri ve daha az sayıda lenfosit, granülosit ve makrofajlar vardır. ^{12,25} iç biçimli bağ dokusu hücreleri gebelikte irileşerek desidual hücre adını alırlar. ²⁵ Desidual hücreler bir ya da iki çekirdek içeren, sitoplazmalarında glikojen, lipid tanecikleri ve vakuoller bulunduran hücrelerdir. ²⁵

Yüzey epiteli lamina propriyaya doğru basit t p benzeri çöküntüler yaparak, lamina propriyanın derinlerine doğru uzanan uterus bezlerini (gl. uterina) oluşturur. Bezler dallı tübüler yapıdadır.^{12,25} Uterus bez epiteli tek sıralı prizmatik salgı yapıcı hücrelerinden oluşur.²⁵ Ovaryum döngüsüne koşut olarak, bezler şekillerini ve büyüklüklerini; böylece birbirlerine olan uzaklıklarını değiştirirler.^{12,25} Uterus bezleri uzun olmaları nedeni ile son bölümleri miyometriyuma uzanmakta ve bazen miyometriyum içine girmektedir, ancak çoğu kez endometriyumun bazal bölümünde sonlanırlar.^{10,12,25}

Endometriyum işlevsel olarak endometriyum fonksiyonalsis ve endometriyum bazalis katmanlarından oluşur. ^{14,25}

Endometriyum fonksiyonalis, endometriyumun 2/3 yüzeysel bölümüdür. Cinsel olgunluk döneminde 28 günde bir periyodik değişiklikler göstererek, her menstrual döngüde dökülür ve yenilenir.^{12,14,25} Yenilenme, endometriyumun miyometriyuma bitişik 1/3 bazal bölümü olan endometriyum bazalisinden oluşur.^{12,25,27} Bu katmanda bulunan uterus bezlerinin son bölümleri çoğalarak uterusun yeni yüzey ve bez epitelini oluştururlar.²⁷ Endometriyum fonksiyonalis katmanındaki bezlerin gövde bölümlerinde dört tip hücre bulunur. Bunlar; proliferatif hücreler, salgı hücreleri, silyalı hücreler ve bazal hücrelerdir.²⁹ Endometrium bazalisin yapısında ise bezlerin son bölümleri ile sıkı fibroz bağ dokusundan yapılmış lamina propria bulunur.^{14,25}

Kadınlarda yaklaşık 12-15 yaşlarında başlayan ve 45-50 yaşlarına değin süren menstrüal ya da uterinal döngü, hipofiz bezi ön lobunun uyarısı altında salgılanan ovaryum hormonlarının etkisiyle olaylanır.²⁷ Endometriyumdaki bu döngüsel değişiklikler döllenmiş ovumun implantasyonuna en uygun yapının oluşmasını sağlar.¹³ Gebeliğin olmaması durumunda menstrual döngüye bağlı olarak yaklaşık 28 günde bir uterus tunika mukozasında değişiklikler olur ve döngü sonunda eski biçimine döner.¹³

Menstrüal döngü üç evreden oluşur.^{15,27}

1) Proliferatif (folliküler) evre: Ortalama 28 günlük döngünün 5 ile 14. günleri arasındaki evredir.²⁵ Bu evre, ovaryumda folliküllerin gelişmesi ve östrojen hormonunun salgılanması ile ilgilidir.^{25, 27, 40} Proliferasyon evresi süresince hücresel çoğalma ile bezler ve endometriyumun yüzey epiteli

çoğalır. Ayrıca stroma hücrelerinin de artışıyla endometriyum kalınlığı 2-3 mm'ye ulaşır. Stroma içine spiral arterler ilerler.^{25,27} Başlangıçta düz ve dar olan bezler genişleyip uzayarak yalancı katlanmalar oluşturur, kıvrımlı hale gelirler.¹⁴ Bez lümenlerini çevreleyen hücrelerde glikojen birikimi başlar.³⁰

Kapillerler ve tüm kan damarları genişler, hipertemi oluşur. Evrenin sonunda lamina propriyada bağ dokusuna kan hücreleri ulaşabilir ve bir miktar kanama olabilir. Buna intermenstruel kanama adı verilir.²⁵

2) Sekretuar (Progestasyonel- luteal) evre: Ovulasyondan sonra 2-3 gün içinde başlayan bu evre korpus luteum tarafından salgılanan progesteron hormonun etkisindedir.¹⁰ Progesteron ve östrojen hormonları etkisiyle bezler daha da gelişir ve bez hücrelerinden glikoprotein salınımı sağlanır.^{27,40} Bu salgı implantasyon öncesi embriyonik beslenme için büyük bir kaynak oluşturur.²⁷

Bez gövdeleri kıvrıntılı ve spiral hale gelir ve epitel hücrelerinin çekirdeklerinin bazal kısmında glikojen depolamaya başlar.^{14,25,27} Ardından bezlerdeki glikojen miktarı azalır ve glikoprotein salgı ürünleri bez lümenlerine boşaltılır.²⁷ Bezlerde salgı birikimi ve stromadaki ödemin artması sonucu endometriyum en kalın halini alarak yaklaşık 5mm'ye ulaşır.²⁷

Bu evrede ender olarak görülen mitoz bölünmeye spiral arterleri çevreleyen stromal hücrelerde rastlanır.^{14,27} Sonunda tüm endometriyum desidua halini alır.^{14,25}

Spiral arterlerin uzayıp kıvrılması sürer ve endometriyumun yüzeysel kısmı içine uzanırlar.²⁷

Lamina propriya kan damarları kan ile doludur.²⁵ Progesteron hormonu, embriyonun implantasyonundan sonra, miyometriyumun düz kas hücrelerinin kasılmasını baskılar.¹⁰

Döllenme olmazsa, sekresyon evresi sonlanır.²⁵ Korpus luteumun işlevi 14 gün sonra azalır bu nedenle progesteron ve östrojen hormonlarının miktarı da azalır ve menstruasyon evresi başlar.²⁷

3) Menstruel evre: Döngünün başlangıcını oluşturan evredir. 1-4 günler arasında gerçekleşir.¹⁴ Progesteron ve östrojen hormonlarının kan düzeyindeki azalmalarıyla endometriyumda nekroz (involusyon) başlar ve endometriyum kısmi olarak dökülür.^{25,27}

Sekretuar evre sonunda, spiral arterlerin duvarları kasılarak kan akımı engellenir ve endometriyumda iskemi oluşur. Daha sonra endometriyum fonksiyonals nekroza uğrar.²⁷ Kasılan damar duvarları yırtılır ve kanama başlar.^{25,27} Bu kanamanın miktarı ve süresi hiperplazi derecesi ile ilişkilidir.^{27,31}

Nekroza uğrayan endometriyum fonksiyonals tümüyle dökülürken endometriyum bazalis değışmeden kalır. ^{14,25,27} Endometriyum bazalis katmanında bezlerin son bölümleri bulunur. Bu hücrelerin çoğalması ve yüzeye göç etmeleri ile proliferatif evre ve döngü yeniden başlar.^{25,27,31}

2.4.Uterus Fizyolojisi

Dişi üreme sistemi hipotalamus, hipofiz bezi ön lobu ve ovaryum hormonlarının etkisindedir.

Gonodotropin serbestleştirici hormon (GnRH), hipotalamus kökenlidir ve hipofizin ön lobundan FSH ve LH salınımını uyarır.¹⁵ Ortalama 2 saatte bir gerçekleşen GnRH salgılanımı birkaç dakika sürer ve östrojen ve progesteron hormonlarıyla baskılanır.^{15,16}

FSH ve LH, hipofiz bezi ön lobunun bazofilik hücrelerinden GnRH'ye yanıt olarak salgılanır. LH, ovaryumda granuloza hücrelerinin Korpus luteuma dönüşmesini sağlarken FSH, ovaryumdaki folliküllerin gelişimini uyarır.^{15,39}

Steroid hormonlar olan östrojen ve progesteron ovaryumdaki folikülde ve korpus luteumdan salınır. Östrojen ve progesteron hormonları aynı yönde çalışırlar ancak progesteron tek başına zayıf bir baskılayıcıdır.¹⁵

Östrojen, uterus ve dış genital organların büyümesinde rol alır.¹⁵ Ovum atılmadan önce endometriyumun kalınlaşmasını sağlar.³⁹ Meme bezlerinde süt kanallarının büyümesini, stromanın gelişmesini ve memede yağ birikimini uyarır.^{15,31,39} Gebelik süresince uterus kasılmalarını engeller.³⁹

Ovaryum döngüsü endometriyal döngü ile eş zamanlı gerçekleşir.⁴³ Hipotalamustan salınan GnRH'nin artışı genital döngüyü başlatır. GnRH etkisiyle ani ve çok yükselen LH tepe noktasına ulaştıktan yaklaşık 9 saat sonra ovulasyon olaylanır. LH'nin ani artışı olmazsa ovulasyon gerçekleşmez. GnRH'nin gonadotropları kuvvette uyarması sonucu FSH salgısı da tepe değerine ulaşır.³¹

Luteal evrede FSH ve LH salgılarının düşük olması östrojen, progesteron ve inhibin düzeylerinin artmış olmasına bağlıdır.³¹

Dolaşımdaki östrojen sabit ve orta düzeylerde iken LH salgısına azaltıcı geribildirim yaparken döngü sırasında yükselen düzeyi artırıcı geri bildirimle LH salınımını artırır.³¹

Ovulasyondan sonra korpus luteumda çok yüksek yoğunlukta progesteron salgılanır. Progesteron ovumun atılmasından birkaç saat önce gerçekleşen LH dalgasına değin salınmaz.¹⁵

Progesteron ve östrojen, GnRH, LH ve FSH' yi baskılar, ayrıca korpus luteum granuloza hücrelerinden salgılanan inhibin hormonu hipofizden FSH salınımını baskılar.³¹

Menstrüasyondan birkaç gün önce korpus luteum dejenere olur.
⁴⁰ Korpus luteumdaki gerileme menstrüel döngünün düzenlenmesinde önemlidir. ³¹

Kanda progesteron ve östrojen hormon düzeylerinin düşmesiyle GnRH, LH ve FSH baskılanmaktan kurtulur ve yeni döngü başlar.⁴⁰

Gebelik sırasında uterustaki değişiklikler, östrojen ve progesteron hormon salgılanmasının artması sonucudur. Bu hormonlar döllenmeden sonra korpus luteumdan salgılanır. Ayrıca korpus luteumdan rölaksin hormonu da salınır. Bu polipeptid hormon korpus luteum dışında uterus, plasenta ve meme bezlerinde de üretilmektedir. ⁴⁰

Gebelik sırasında, simfizis pubisi ve pelvisin diğer eklemlerini gevşetir, serviksi yumuşatıp ve genişleterek doğumu kolaylaştırır. Endometriyum kasılmalarını baskılayarak gebeliğin sürekliliğine yardımcı olur.⁴⁰

Korpus luteumun gebeliğin ilk aylarında büyümesi ve kalıcılığı LH' ye benzeyen insan koryonik gonadotropin hormonu (hCG) ile sağlanır. hCG döllenmiş ovumun trofoblast hücrelerinden salgılanarak anne kanına geçer ve implantasyondan hemen sonra anne kanında ölçülebilir. 4. aydan başlayarak plasenta büyük miktarda östrojen ve progesteron salgılar. Böylece korpus luteum geriler. ⁴⁰

2.5. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) esas olarak pankreasın Langerhans adacık B hücre yıkımı, insülin hormonunun eksikliği ya da dokuların insüline duyarlılığındaki azalma sonucunda insülin metabolizmasının bozulması ile oluşur.^{3,4} Hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperaminoasidemi ile özelleşmiş metabolik bir hastalıktır.^{2,5,6} Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozuklukların görüldüğü bir olgudur. Kan glukoz ve lipid düzeyleri ile ilişkili tedavi hedeflerine ulaşmak için diyet uygulanması gerektiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.¹ Hastalığın tipine göre günlük insülin kullanımı ve kan glukoz düzeyinin izlenmesi gerekmektedir.³

Tüm dünyada en sık görülen hastalık olan DM⁴⁴, çoğunlukla 30 yaşın altında ortaya çıkmasına karşın yaşamın her evresinde görülebilir.^{1,5} Genetik ve çevresel etkenler sonucu oluşan hastalığın artışı daha çok çevresel etkilere dayandırılmaktadır.¹

2.5.1. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi:

Diyabetin dünyada dağılımı ülkelerin gelişmişliklerine, aynı ülkede kırsal ve kentsel bölgelere göre değişiklik gösterir.² Tip 1 diyabet sıklığı Asya ve Güney Amerika ülkelerinde düşük iken Avrupa'da (Finlandiya) çok yüksektir. Finlandiya ve Estonya gibi benzer genetik özellik gösteren ülkeler arasında yayılım farklılıklarının görülmesi etnik kökenin yanında sıcaklık, viral enfeksiyon ve yaşam şeklinin de etkili olduğunu göstermiştir.

Ayrıca monozigotik ikizlerde konuyla ilgili yapılan çalışmalarda tip 1 diyabetin ikiz eşlerinden birinde bulunurken diğerinde %30-50 arasında bulunuyor olması da çevresel etkilerin önemini ortaya koymaktadır. ¹

Diyabetin yıllara göre artışı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2000 yılında %2,8'lik bir oranla 20 yaşından büyük yaklaşık 171 milyon diyabet hastası bulunduğu, 2030 yılında ise bu oranın %4,4'e çıkarak 366milyon kişinin diyabet hastası olacağı şeklinde belirtilmiştir. ⁴¹

Çoğunlukla yaş ilerledikçe artan diyabet, kadınlarda erkeklere karşın daha sık görülür. Obezite hastalarının diyabet olma olasılıkları yüksektir ve diyabetik hastaların %85'i obezdir. Gebelik diyabetojen bir faktör olup, sık gebelik ve doğum diyabete yatkın kişilerin hastalığa yakalanmasına neden olur. Dengesiz, aşırı ve yetersiz beslenme, enfeksiyonlar, ameliyat ve anestezi stresleri, bilinçsiz ilaç kullanımı da diyabet olma riskini artıran etkenlerdendir. ²

2.5.2. Diabetes Mellitusun semptom ve komplikasyonları

Diyabetin esas özelliği kan ve idrarda glukoz düzeylerinin artmasıdır. Glikozillenmiş hemoglobin, fruktozamin, keton cisimleri, insülin ve kan yağları ölçümleri tanı koymada kullanılmaktadır. ⁵

Hastalarda glukoz, böbrek tübüllerinde osmotik basınç artışına neden olur, böylece sık idrar yapma ve sonucunda dehidrasyona bağlı çok su içme görülür. ¹⁵ Ketoasidoz da hastalığın belirtilerindendir. ³

Diyabetin neden olduğu komplikasyonlar gözler, böbrek, deri, sinir sistemi ve kan damarlarında görülmektedir.^{6,42} Uzun dönem komplikasyonları kardiyovasküler hastalıklar, eşeyssel fonkiyon yitimi, ayak ülseri, riskli periferik nöropati, görme kaybına neden olabilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olan nefropatidir. Diyabetik hastalarda çeşitli vasküler sistem hastalıklarında da artış gözlenmektedir. ⁴²

Diabetes Mellitusun kronik komplikasyonları;

Göz: diyabetik retinopati, vitreus kanamaları, rubeozis iritis glokom katarakt, göz kası felci.

Böbrek: interkapiler glomerulosklerozis, ilerleyen renal yetersizlik, papiller nekrozis, kronik pyelonefritis, reno-vasküler bozukluk.

Periferik sinirler: somatik nöropati, otonomik nöropati, ayrıca diyabetik kardiopati.

Deri ve bağlayıcı dokular: nekrobiyozis lipoidika diabetikorum, ksantoma diabetikorum, granuloma anulare, fronkulozis, mikozis, Stiff Hand sendromu.

Gebelik: iri bebek doğumu, ölü doğum, düşük, neonatal ölüm, konjenital malformasyon sayılarında artma şeklinde sıralanabilir. ²

2.5.3. Diabetes Mellitusun tanı kriterleri

ADA'ya (Amerikan Diyabet Derneği) göre diabetes mellitus tanısı için üç yöntem uygulanmaktadır. Belirgin hiperglisemi ve akut metabolik bozukluk yokluğunda belirtilen yöntemlerden en az ikisinin ölçümleri yapılarak doğrulanması gerekmektedir.

Diabetes mellitus semptomları (aşırı su içme, aşırı idrara çıkma, kilo kaybı) ile birlikte son yemeğin ardından ölçülen kan glukozunun 200mg/dl'ye eşit ya da büyük olmasıdır.

Açlık plazma glukozunun 126mg/dl'ye eşit ya da büyük olması, bu ölçüm için en az 8 saat aç olmak koşulunu gerektirmektedir.

Oral glukoz tolerans testinde yüklemeden 2 saat sonra plazma glukozunun 200mg/dl'ye eşit ya da büyük olmasıdır. ⁵

2.5.4. Diabetes Mellitusun sınıflandırılması

Diyabetin etiyolojisi ve patogenezi daha iyi anlaşıldıkça sınıflandırılması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin tüm tiplerinde hiperglisemi esastır. Ancak hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik düzenekler farklılık göstermektedir.⁵

Diyabet esas olarak Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki gruba ayrılır. Tip 1 diyabet diyabetik hastaların yaklaşık %10'unu oluşturur ve otoimmün ve idyopatik tiplere ayrılır. Tip 1 otoimmün diyabet B hücre yıkımı ve insülin eksikliği sonucu ortaya çıkar.^{2,5} Tip 1 idyopatik diyabet ise hem insülin yetersizliği hem de ketosize eğilimlidir. Ancak bu tipte B hücre yıkımının immünolojik belirteçleri yoktur ve yıkım metabolizması bilinmemektedir.⁵

Tip 1 diyabetik hastalarda insülin yokluğundan dolaşımda çok miktarda glukoz ve yağ asidi birikir. Glukoz ve yağ asitleri hiperozmolarite ve hiperketonemiye neden olur. Kanda artan glukoz glomerülden emilim sınırını aşması nedeniyle idrarla atılmaya başlar, ayrıca glukoz nedeniyle artan ozmotik etkiyle sıvı çıkışı çoğalır. Aşırı susama görülür.⁵

Hiperozmolarite lens ve retinayı etkileyerek görme bozukluğuna neden olur. Su, glikojen ve trigliseridlerdeki azalmayla başlayan kilo yitimi, hastalığın kronikleşmesiyle kas dokusundaki aminoasitlerin kaybıyla da sürer.

Tip 2 diyabet insülin eksikliğinden çok, değişik düzeylerde insülin direnci, insülin salınımında azalma ve glukoz yapımında artışla gözlenen bir hastalıktır.² Hastalarda deri infeksiyonları ayrıca kadınlarda kaşıntılar ve vajinit sık görülmektedir.⁵

Tip 2 diyabet için risk etkenleri;

Ailede diyabet öyküsü olması,

Obezite,

45 yaşın üzerinde olmak,

Etnik köken,

Daha önceden bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı (IGT),

Gebelik diyabet öyküsü olanlar ya da 4,5 kg üzerinde bebek doğuranlar,

Hipertansiyon,

Trigliserid düzeyi > 250mg/dl,

Polikistik over sendromu olarak sıralanır.⁵

Yaygın olan diğer diyabet tipleri ise gebelik diyabeti (GDM) ve pregestasyonel diyabet (PGDM). Gebelikte ortaya çıkıp, gebelik süresince devam eden ve doğumla sona eren karbonhidrat intoleransı gestasyonel diyabet; diyabeti olan bir kadının gebe kalması ise pregestasyonel diyabet olarak tanımlanır.¹

Normal kişilerde gebelik süresince fötüsün büyümesini sağlayacak miktarda, plasentadan fötüye serbest biçimde glukoz geçişi olur. Bu geçişin annede hipoglisemiye neden olmaması için çeşitli değişiklikler olur.¹

Fötüsün büyümesine koştut plamenta tarafından progesteron, insan plasental laktojeni ve östrojen salınımında artış olur. İnsülin zıttı etkiye sahip olan bu hormonlar insülin salınımında ve düzeyinde değişiklikler oluşturur. Sonuç olarak gebelikte oluşan bu hormonal değişiklikler etkisiyle insülin direnci gerçekleşir. B hücre fonksiyonu yeterli olan pankreas insülin salınımını artırarak yanıt oluştururken, glukoz tolerans bozukluğu olan ya da risk taşıyan kişilerde doğru insülin yanıtı oluşturulamayacağından gestasyonel diyabete neden olabilir.¹

Bu olgular fetal ve maternal komplikasyonlara neden olabileceğinden izlenmelidir. GDM risk etkenleri; Obezitte, 25 yaşın üzerinde gebe olmak, ailede diyabet öyküsü, önceki gebeliklerde glukoz intoleransı olmak, etnik grup etkilidir.¹

2.6. Antikorlar

Kollajen lifleri kollajen denilen glikoproteinlerce oluşan oldukça büyük moleküllerdir. ^{46,49,50} En çok fibröz proteinlerce sentezlenir ve çeşitli mekanik işlevleri yerine getirir. ^{47,50} Doku ve organların tamamında mekanik özellikleri, çeşitlilik gösteren sıralı düzenlenimle dizilmiş fibriller ile oluşturulmuştur. ⁴⁷

Kollajen lifler bulundukları dokuya göre; bağ dokusunda fibroblast, kemik dokusunda osteoblast, dişlerde odontoblast, kıkırdak dokusunda kondroblastlarca sentezlenirler. ^{47,49,50}

Kollajen omurgalılarda vücut ağırlığının yaklaşık %6'sını, insan vücudundaki proteinlerin yaklaşık %30'unu oluşturan, bağ dokusunun temel ögesidir. ^{45,46} Tendon ve ligamentlerin ayrıca kemik ve dentin matriksinin büyük bölümünü oluşturur. Deri, damar, kıkırdak ve diğer dokulardaki hücre dışı matriksin büyük bölümünde bulunur. Kollajen çok karmaşık sıralı düzenlenimlerle dokuların oldukça farklı yapılarda olmasına neden olurlar, örneğin elastik deri, yumuşak kıkırdak ve sert kemik ve tendon gibi. ⁴⁷

Kollajen fibrillerin bir seri sentez işlemi sonucu protokollajen molekülleri hidrojen bağları ile birbirleriyle bağlanarak kollajen mikrofibrillerini oluşturur. ⁴⁶ Kollajen moleküllerini %33.5 glisin, %12 prolin, %10 hidroksiprolin

ve lizin aminoasitleri oluşturur.^{45,49,50} Kollajen molekülünün 1'3'ucunu glisin, 1'5'ucunu prolin ve hidroksiprolin oluşturmaktadır.⁴⁶

Kollajen molekülünün bir alt grubu da tropokollajendir.^{46, 48} Tropokollajen fibroblastlarca salgılanan üç farklı polipeptid zincirinden oluşur.⁴⁶ Birbiri üzerine sarılmış bu zincirler, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ olarak adlandırılır.^{48,50} Tropokollajen, kollajen mikrofibrillerinin esas yapı maddesidir ve sarmal şeklindedir.⁴⁶ Her biri farklı bir birleşim ve özelliğe sahip en az 19 tip kollajen molekülü tanımlanmıştır.^{47,48,50}

Kollajenlerden Tip III düz kas, endonörium, arterler, uterus, karaciğer, dalak, böbrek ve akciğerde bulunur.^{47,51,57} Tip IV kollajen epitel ve endotellerin bazal membranında bulunan, endotel ya da epitel hücrelerince sentezlenen^{47,51}, ayrıca yağ, kas ve sinir hücrelerinde de yeralan, filtrasyonu destekleyen bir kollajen fibril tipidir. Tip VI kollajen ise interstisyel bağ doku yapı elemanlarındandır.⁵¹

Tip III kollajen özellikle deri ve vasküler dokularda bulunur. Bu dokular ayrıca tip I kollajen de içerirler. Tip III kollajen lifleri incedir. Tip III kollajen $\alpha 1$ geninde oluşan mutasyon Ehlers Danlos sendromu ve aortik anevrizma ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalarda inaktif kollajen III $\alpha 1$ genini homozigot olarak bulunduran farelerin büyük kan damarlarının yırtılması sonucu öldüğü belirtilmiştir. Dokuların inceleme yapı incelemeleri tip III kollajenin, kalp damar sistemi ve diğer organların normal gelişimleri süresince tip I kollajen yapımı için esas olduğunu ortaya koymuştur.⁴⁸

Tip IV kollajen bazal membranda bulunur, matriks için önemli yapısal destek sağlar. Molekül içeriği yaklaşık 350 nm olan uzun üçlü sarmal bileşenden oluşur, yaklaşık 20 kısa kesinti bölgesi içerir, bu kesintiler sarmala esneklik kazandırır. Oluşan tip IV kollajen ağı bazal membranda toplanan diğer bileşenlerle laminin, entaktin, nidojen ve heparan sülfat proteoglikanın özel iletişimini sağlamak için yapısal destek oluşturur. Buna ek olarak bu ağ bazal membranda molekül büyüklüğüne göre filtrasyon özelliği sağlar. ⁴⁸

Tip VI kollajen merkezde kollajenaz alanı bulunan bir glikoproteindir ve hemen hemen tüm bağ dokusunda bulunur. Yaklaşık 100nm'de yinelenen 5nm çapında mikrofibrillerin bir araya gelmesiyle oluşur. KollajenVI $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ genlerini kodlayan üç ayrı zincirdeki mutasyon, Bethlem miyopati, eklem ve kasta sürekli kasılmaya bağlı zayıflık ve yorgunluğa neden olur. ⁴⁸

Aktin neredeyse tüm ökaryotik hücrelerde geniş bir işlev alanına sahip hücre iskeleti proteinidir. ⁵³ Yüksek sınıf omurgalılarda 6 esas aktin izoformu bulunmaktadır, bunlar alfa iskelet, alfa kardiyak, alfa düz kas, gama düz kas, beta sitoplazmik ve gama sitoplazmik izoaktin olarak ayrılır. Tüm bu aktin izoformlarının omurgalıların gelişiminde etkili oldukları bilinmektedir ancak her birinin ayrı etki düzenekleri tam olarak anlaşılamamıştır. ⁵³

Alfa aktin hücre iskeletinde aktin bağlayıcı bir protein ve distrofin ve bunların eşdeğer ve izoformlarından oluşan spektrin süper ailesinin bir üyesidir. ⁵⁴

Bu form çoklu hücre tipi ve hücre iskelet yapısındaki çubuk ve demet şeklindeki her bir aktin filamentinin sonunda bir aktin bağlayıcı alan ve birbirine koşut olmayan çubuk şekilli dimerlerden oluşur. ⁵⁴

Kas hücresi olmayan hücrelerde, alfa aktin adhezyon bölgesinde ve aktin filamentleri boyunca bulunur. Kalp kası, çizgili ve düz kas hücrelerinde Z bant ve koyu bölgelerde bulunur, kafes benzeri bir yapıdır ve kasın kasılabilen bölgelerini sabitler. ⁵⁴

Aktin filamentlere bağlanmasının yanı sıra; alfa aktinin, iyon kanalları ve transmembran kanallarının, sitoplazmik alan, iskelet ve sinyal moleküllerinin bir dizi ilişkisiyle kas kasılması ve hücre iskelet düzenleniminde önemli yapısal ve düzenleyici etki oluşturur. ⁵⁴

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamızda Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezinde üretilmiş, 24 adet 2 aylık (genç), 24 adet 8 aylık (yaşlı) olmak üzere, toplam 48 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Her grupta 6' şar adet sıçan olacak şekilde toplam 8 grup oluşturuldu.

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

Deney hayvanları standart kafeslerde 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ve ısı 22 - 24°C olan fizyolojik ortamlarda tutuldular. Deneklerin serbest diyet ve su ile beslenmeleri sağlandı.

Aynı zamanda çiftleştirmede kullanılacak erkek sıçanlar, çiftleştirmeden 1 - 2 gün önce tek başlarına bir kafese alındılar.

3.2. Kronik Diyabet Modeli Oluşturma

Diyabet grubundaki sıçanlara tek doz 50 mg/kg STZ, sodyum sitrat tampon (2.94 gr sodyum sitrat, 100 ml distile su, pH: 4.5) solüsyonunda çözündürölerek intraperitoneal olarak enjekte edildi ve deneysel diyabet oluşturuldu.¹¹¹ İlacın neden olabileceği hipoglisemik ölümü engellemek için streptozotosin uygulanan deneklere 24 saat süresince %5 glikoz içeren su verildi.⁴⁸ Kontrol grubu olarak ayrılan sıçanlara 0.5 cc tek doz sodyum sitrat tamponu intraperitoneal olarak uygulandı.^{112,113}

Uygulamayı izleyen üçüncü günde sabah deneklerin kuyruk venlerinden alınan 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 değeri ortalama 80 - 90 olarak saptandı.

Uygulamayı izleyen 2 aylık izleme sürecinden sonra diyabetli olduğu belirlenen denekler, gebeliğin oluşumu için her dişi sıçan iki erkek sıçanla bir gece aynı kafeste bırakıldı ve vaginal plak oluşumu gözlemlendi. Gebeliğin 14. gününde tüm gebe gruplara ait denekler, genel anestezi altındayken karın bölgeleri açılarak uterusları çıkarıldıktan sonra

intraperitoneal ketamin (44 mg/kg) ve ksilazin enjeksiyonu ile uyutularak ötenazi gerçekleştirildi. Gebe olmayan gruptaki denekler ise gebe gruptaki deneklerle aynı günde kesilerek uterus dokuları alındı. Tüm deneklerden alınan uterus örnekleri %10' luk nötral formaldehit içerisinde alındı.

3.3. Işık Mikroskopik Yöntem:

İmmünohistokimyasal boyamalar için alınan doku örnekleri öncelikle alışlagelmiş ışık mikroskop izleme işlemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı.

Bu erekle %10' luk nötral formaldehitte 72 saat süreyle tespit edilen doku örnekleri bir gece akarsuda yıkanarak tespit maddesinden arındırıldılar ve takip işlemlerinden sonra parafine gömüldüler. Mikrotom ile 4 µm kalınlığında alınan kesitler histomorfolojik inceleme için normal lamlara yerleştirildi ve Hematoksilen Eozin ile boyandı.

3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem:

Doku örnekleri, oda ısısında, %10' luk nötral formalin solusyonu içerisinde 72 saat süreyle tesbit edildi. Daha sonra alışlagelmiş ışık mikroskop izleme yönteminden geçirilerek parafin bloklar elde edildi. Hazırlanan bloklardan mikrotomla (Leica SM 2000, Germany) polizinli

lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinize edilmesi amacıyla, kesitler bir gece 37 °C ve ertesi gün 1 saat 60 °C olacak şekilde etüvde bekletildi ve deparafinizasyonu tamamlamak için 2 kez 15' er dakika ksilol' e etkin bırakıldı. Dehidrate edilmesi amacıyla dokular 10' ar dakika olacak şekilde sırasıyla %100, %96 ve %80' lik alkol serilerinden geçirildiler.

Dehidrate edilen dokular alkolden arındırılmak için 5' X 2 kez distile sudan geçirildikten sonra, Pap - pen (Super PAP - pen, PN IM3580, Becman Coulter Company, France) ile kesit üzerindeki dokuların çevresi çizildi.

Daha sonra, kollajen tip III (ab7778, Lot: GR52659- 2, ABCAM), IV (ab19808, Lot: GR63101- 1, ABCAM), VI (ab6588, Lot: GR33545- 3, ABCAM) ve alpha smooth muscle actin (ab5694, Lot: GR60681- 4, ABCAM) primer antikorları için 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 (Phosphate buffer saline, pH: 7.4) ile yıkandı.

Yıkanan camlara 5 dakika Ultra - V block (Ref: TA-125-UB, Lot: AUB81223, Ultra V Block, Thermo Scientific, Fremont, CA) uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bu işlemten sonra dokular yıkanmadan primer antikor aşamasına geçilerek; Kollajen tip III, IV, VI ve alfa aktin primer antikorlarına etkin bırakıldı. Daha sonra PBS ile yıkanan camlara 20 dakika biyotinli sekonder antikor uygulanarak primer

antikora bağlanması sağlandı. PBS ile yıkanan camlar 20 dakika süresince streptavidin peroksidaz enzim kompleksine (Ref: TS-125-HR, Lot: SHR 80508, streptavidin peroksidaz, Thermo Scientific, Fremont, CA) etkin bırakıldı, böylece camlarda enzimin biyotine bağlanması sağlandı. Son olarak ortama kromojen AEC (3 - amino - 9 - ethylcarbazde) (Ref: TA-125-SA, Lot: ASA110429, Large Volume AEC chromogen single solution, Thermo Scientific, Fremont, CA) eklenerek yaklaşık 10 dakika bekletildi ve gözle görülebilir ürünün ortaya çıkması sağlandı.

Zemin boyası olarak Mayer' in Hemotoksileni (0B52Y092, Merck) kullanıldı. Negatif boyama primer antikor aşamasında yapıldı ve 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.

4. BULGULAR

4.1. Tip III Kollajen Bulguları:

2 ay kontrol grubunda yapılan değerlendirmelerde, tutulumun genelde örtü ve bez epiteli düzeyinde olduğu izleniyordu. Hücrelerde immün tepkimenin genelde apikal hücre zarı düzeyinde daha kuvvetli, sitoplazmada ise granüler düzeyde olduğu ayırt ediliyordu. Bazı stromal hücrelerde immünreaktivite orta düzeydeydi. Damarlarda, tunika adventisya katmanının daha kuvvetli boyandığı, endotel hücrelerinde ise tutulumun apikal hücre zarı düzeyinde olduğu dikkati çekiyordu. Kas hücrelerinde boyanma izlenmezken, tunika serozada kuvvetli tutulumun varlığı ayırt ediliyordu.

2 ay diyabet grubunda yapılan değerlendirmelerde, yüzey ile bez epitelinde ve stromal hücrelerde genelde tutulumun hiç olmadığı izlenirken, özellikle bezlerin bazal bölgelerinde az-orta düzeyde immünreaksiyon dikkati çekiyordu. Damarlarda tunika adventisya da tutulum izlenmekle birlikte, tunika serozada epitel hücre katmanında tutulum yoğunluğu belirgindi.

2 ay gebe grubunda yapılan incelemelerde, bir önceki gruba benzer olarak, yüzey ve bez epitelinde tutulum izlenmezken, stroma bağ dokusunda az-orta dereceli tutulum ayırt ediliyordu. Kaslarda belirgin bir tutulum gözlenmezken, damarlarda tutulumun tunika adventisya katmanında

olması dikkat çekiciydi. Seroza katmanında orta-az dereceli immünreaktivite gözleniyordu.

2 ay diyabet gebe grubunda yapılan değerlendirmelerde ise, yüzey ile bez epitelinde ve stroma bağ dokusunda, tutulumun son derece az olduğu ilgi çekerken, bazı stromal hücrelerde oldukça yoğun tutulum izleniyordu. Yine damarlarda tunika adventisya düzeyinde ve tunika serozada da orta dereceli boyanma belirlendi.

8 ay kontrol grubunda ise, yüzey ve bez epitelinde az-orta dereceli immünreaktivite izlenmesine karşın, stromal hücrelerde oldukça yoğun tip 3 kollajen tutulumu belirgindi. Kas katmanında tutulum gözlenmezken, damarların endotel ve tunika adventisyasında belirgin boyanma görülüyordu. Tunika serozada da immünreaktivite belirgindi.

8 ay diyabet grubu incelendiğinde, bez epitelinde tutulum hiç gözlenmezken, bazı stromal hücrelerde ve özellikle bezi çevreleyen bağ dokusunda immünreaktivite saptandı. Damarlarda bu boyanmanın tunika adventisya düzeyinde olduğu belirlendi. Yine tunika seroza tabakasında immün tepkime varlığı belirgin olarak ayırt ediliyordu.

8 ay gebe grubunda yapılan değerlendirmelerde, yüzey epitelinde biraz daha fazla olmakla birlikte, bez epitelinde tutulumun son derece az olduğu dikkat çekiciydi. Damar tutulumu adventisya katmanı düzeyindeydi. Tunika serozada da ortadan kuvvetliye değişiyordu.

8 ay diyabet gebe grubunda ise, damarlanmanın son derece arttığı belirlendi. Tip 3 kollajen immünreaktivitesinin çevre bağ doku liflerinde olduğu görülmekle birlikte, yüzey epitelinde belirgin tutulum izlenmedi. Kas katmanlarında boyanmanın hiç olmadığı saptandı. Buna karşılık tunika serozada tutulum orta dereceliydi.

4.2. Tip IV Kollajen Bulguları:

2 ay kontrol grubunda yapılan değerlendirmelerde, yüzey ve bez epitelinde belirgin immün tutulum görülüyordu. Bağ doku hücrelerinin büyük grubunda boyanma belirgindi. Damar endotelinde belirgin bir tutulum izlenmezken endotel hücre bazalinde yer yer orta dereceli reaktivite izleniyordu. Tunika serozada ise orta dereceli immünreaktivite gözlemleniyordu.

2 ay diyabet grubunda, örtü ve bez epitelinde az-orta dereceli immünreaktivite olmasına karşın, bazal membranda belirgin tutulumun varlığı dikkat çekiciydi. Bağ doku hücrelerinin bir grubunda belirgin immün tepkime izleniyordu. Damarların düz kas hücrelerinde de tutulum belirgindi. Yine aynı şekilde tunika seroza epitelinde de belirgin boyanmanın varlığı ayırt ediliyordu.

2 ay gebe grubunda, tüm yüzey ve bez epitel hücreleri ile bazal membranda belirgin tip 4 kollajen immünreaktivitesi dikkati çekiyordu. Benzer

olarak damar endotel hücrelerinde ve bazal laminasında da tutulum belirgindi. Düz kas hücrelerinde ve tunika serozada da boyanma belirgindi.

2 ay diyabet gebe grubunda yapılan değerlendirmelerde, tip 4 kollajen immünreaktivitesinin, diyabet ve diyabet gebe olan gruba eşdeğer görünüm sergilediği ayırt ediliyordu. Bu grupta tüm stroma ve düz kas hücrelerinde de boyanma yaygındı. Diğer gruplara karşın en belirgin immünreaktivitenin bu grupta olduğu saptandı.

8ay kontrol grubunda yapılan immünohistokimyasal değerlendirmelerde, örtü ve bez epiteli hücrelerinde belirgin tutulum izlenmezken, özgün tutulumun ağırlıklı olarak bazal membranda olduğu dikkati çekiyordu. Yine bazı stromal hücrelerde, damar endoteli ve bazal laminalarında, düz kas hücrelerinde ve tunika serozada yaygın tutulum gözlemleniyordu.

8 ay diyabet grubu incelendiğinde, epitel ve stromal hücrelerde kontrole karşın biraz daha fazla tip 4 kollajen immünreaktivitesi saptanmakla birlikte tutulumun bazal laminada daha fazla olduğu görülüyordu. Tunika serozada da diffüz ve yaygın tutulum gözlemleniyordu.

8 ay gebe grubunda yapılan immünohistokimyasal değerlendirmelerde, tüm uterus yapılarında, diğer gruplara karşın artan tip 4 kollajen tutulumu ilgiyi çekiyordu.

8 ay diyabet gebe grubunda ise tüm yapılarda oldukça yoğun bir immünreaktivite ayırt edilmekle birlikte, en yaygın ve güçlü immün tutulumun bu grupta olduğu ayırt edildi.

4.3. Tip VI Kollajen Bulguları:

2 ay kontrol grubunda yapılan incelemelerde, tip 6 kollajen immünreaktivitesinin yaygın olarak, damarlara yakın bağ dokuda oldukça kuvvetli olduğu belirlendi. Yine tunika serozada da boyanma belirgindi.

2 ay diyabet ve gebe grubunda, tutulumun doku genelinde tüm yapılarda kontrol grubuna karşın biraz daha azaldığı belirlenmekle birlikte, 2 ay gebe grubunda immünreaktivitenin biraz daha az olduğu ayırt ediliyordu.

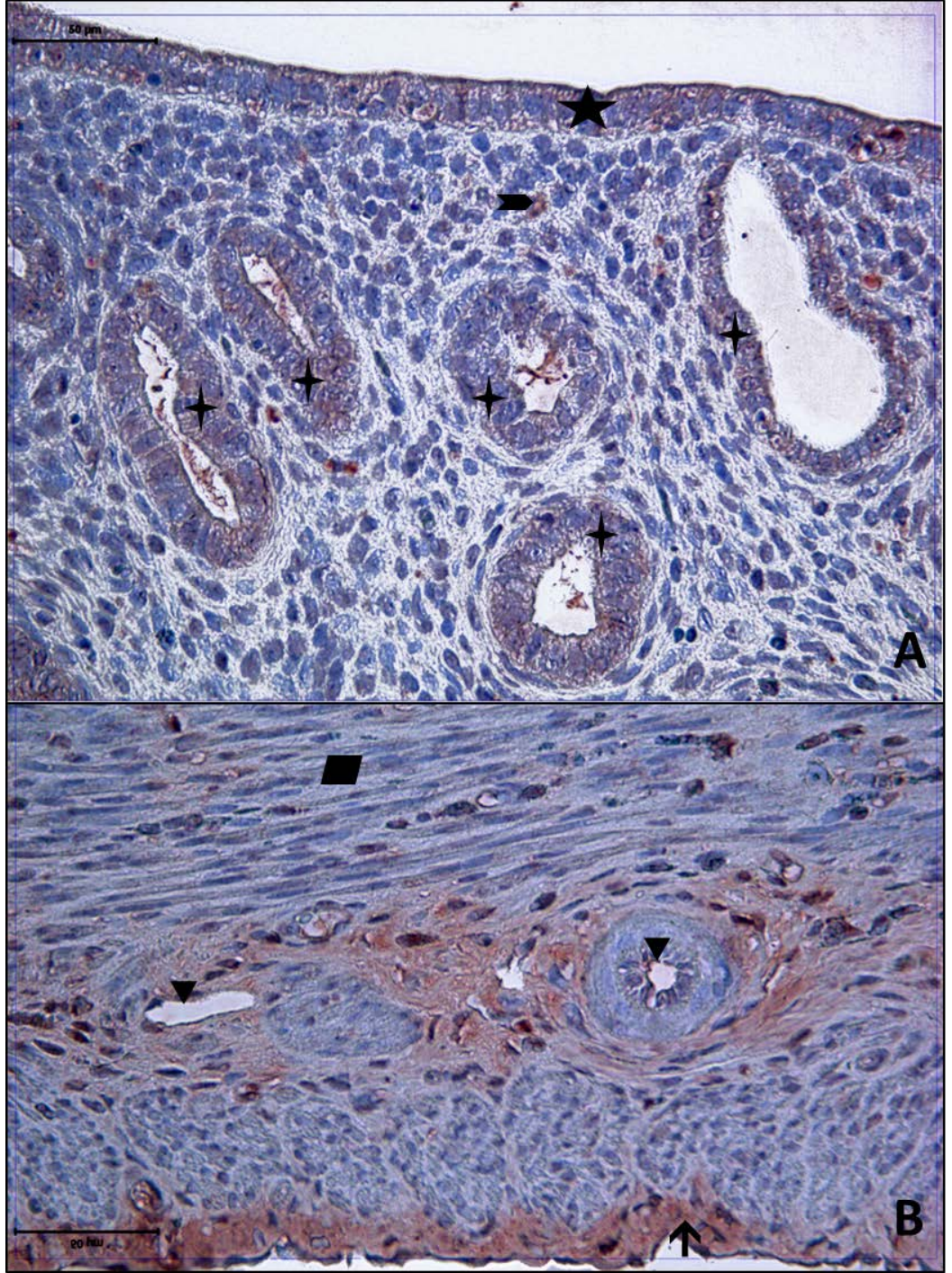
2 ay diyabet gebe grubunda da bir önceki gruba karşın, tüm bağ doku yapılarında tutulumun giderek zayıfladığı ilgiyi çekiyordu.

8 ay kontrol grubunda yapılan değerlendirmelerde ise, tip 6 kollajen immünreaktivitesinin bağ doku ve serozada yaygın olduğu gözlemleniyordu. Bununla birlikte 8 ay gebe, diyabet ve gebe ve diyabet olan gruplarda tepkimenin giderek azaldığı ilgiyi çekiyordu.

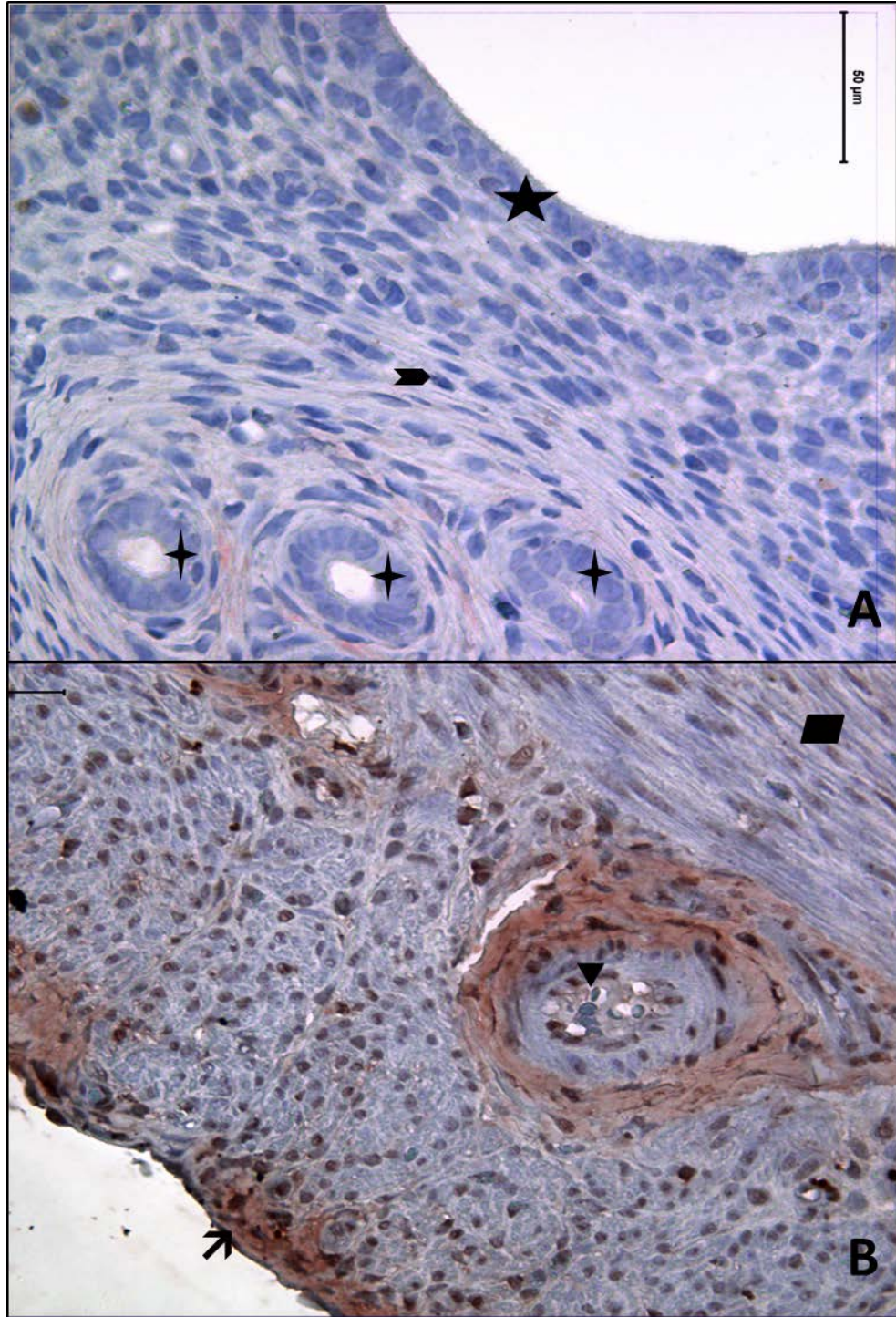
4.4. Alfa aktin Bulguları:

2 aylık gruplarda yapılan değerlendirmelerde, epitelde Alfa aktin immün tutulumu hiç izlenmezken, stromal bağ dokusu, kan damarı duvarları ve düz kas hücrelerinde immün tepkime belirgindi. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ise, diyabet, gebe, diyabet ve gebe gruplarında giderek artan Alfa aktin boyanması ilgiyi çekiyordu.

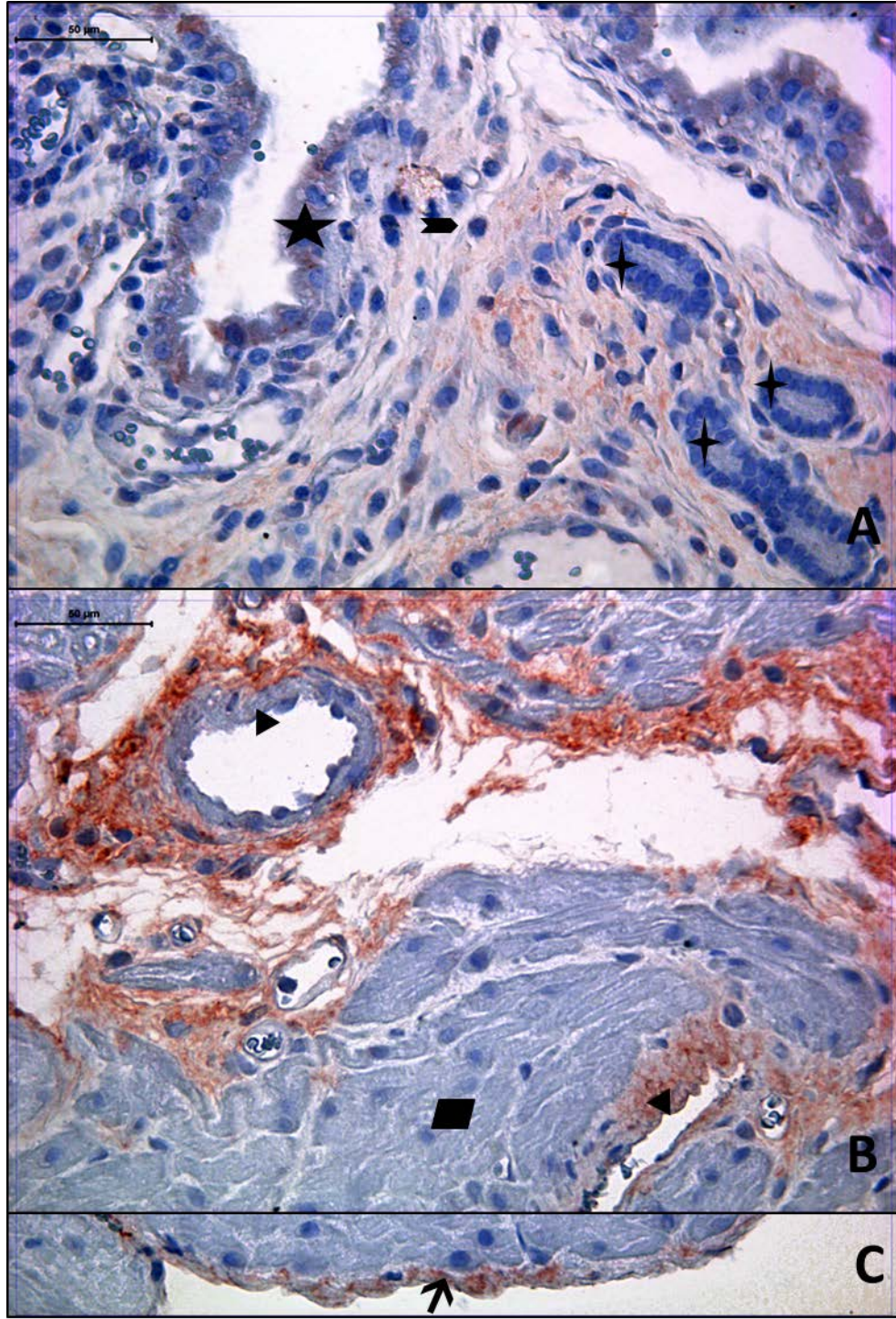
8 aylık gruplarda yapılan değerlendirmelerde ise, stromal hücrelerde kuvvetli tutulum izlenmekle birlikte, immünreaktivitenin düz kas hücreleri ve kan damar duvarlarında olduğu izleniyordu. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ise, 2 aylık gruplara benzer olarak, diyabet, gebe, ve diyabet gebe gruplarında tepkimenin giderek arttığı ayırt ediliyordu.



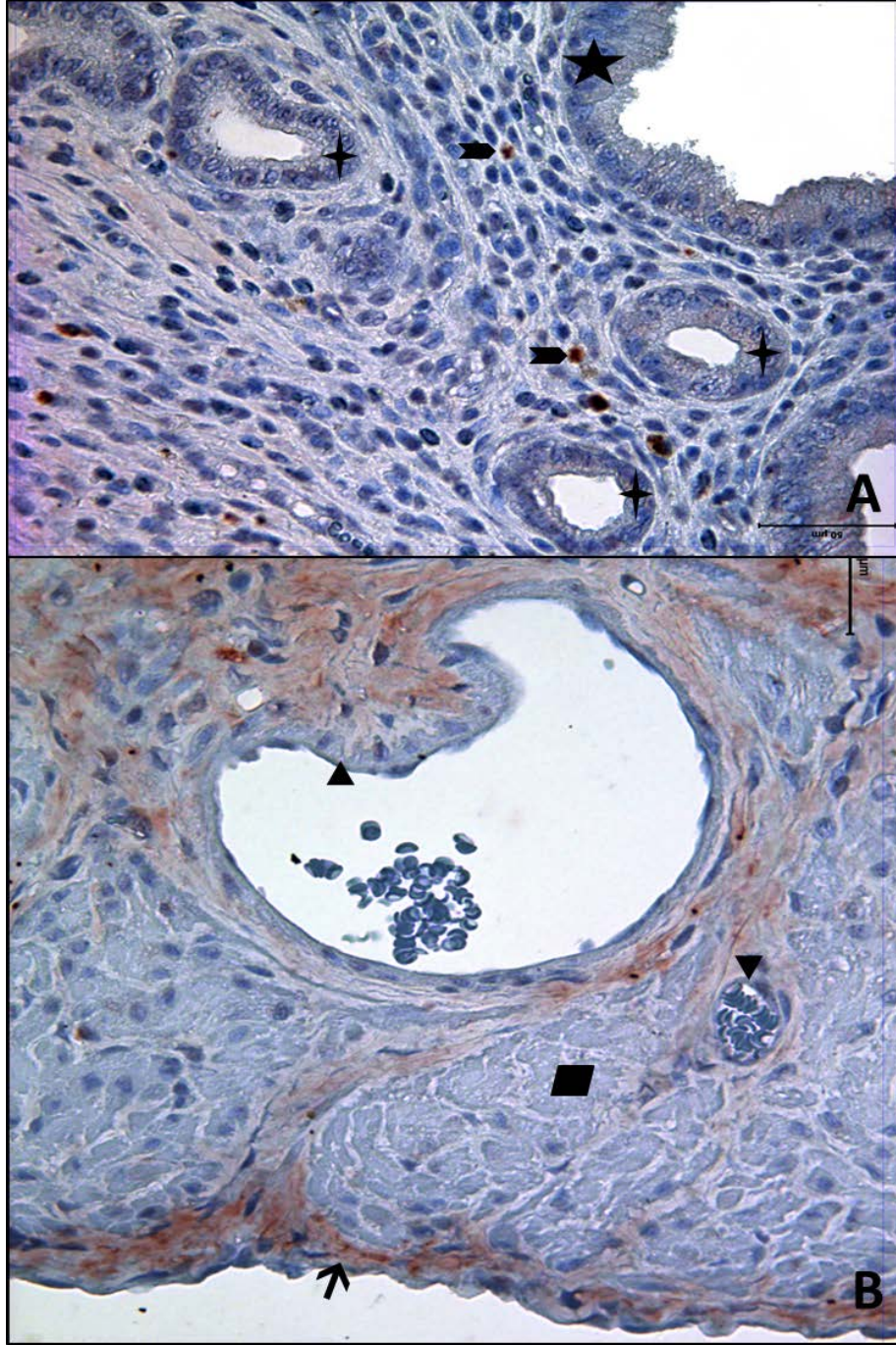
Resim 1A,B: Gebe ve diyabeti olmayan genç gruba ait uterus dokusunda, Tip3 kollajen boyamasında, ★epitel, ✚bez epiteli, ➤ seroza, ➤ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



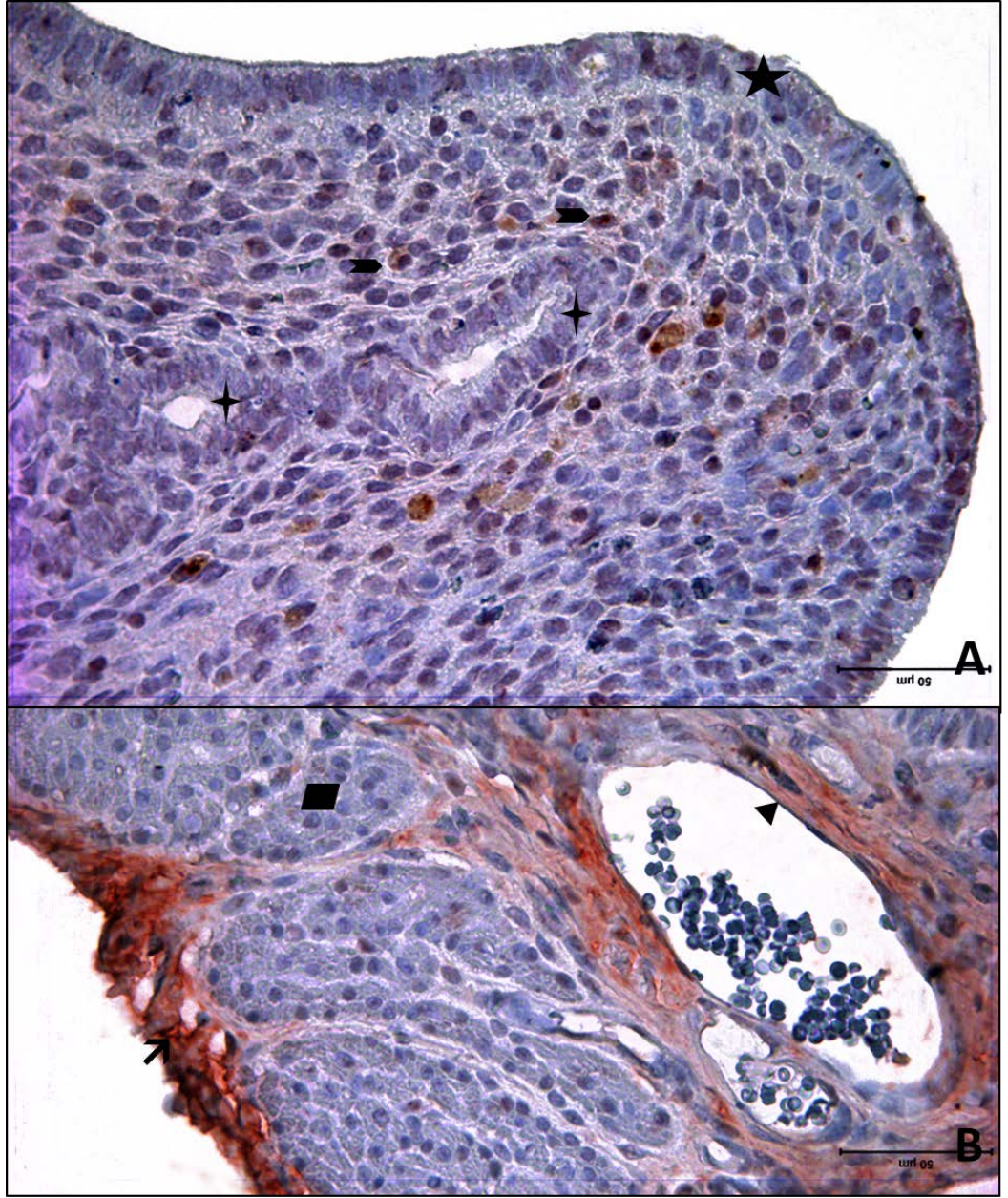
Resim 2A,B: Gebe olmayan, diyabetli ve genç gruba ait uterus dokusunda, tip3 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası gözleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



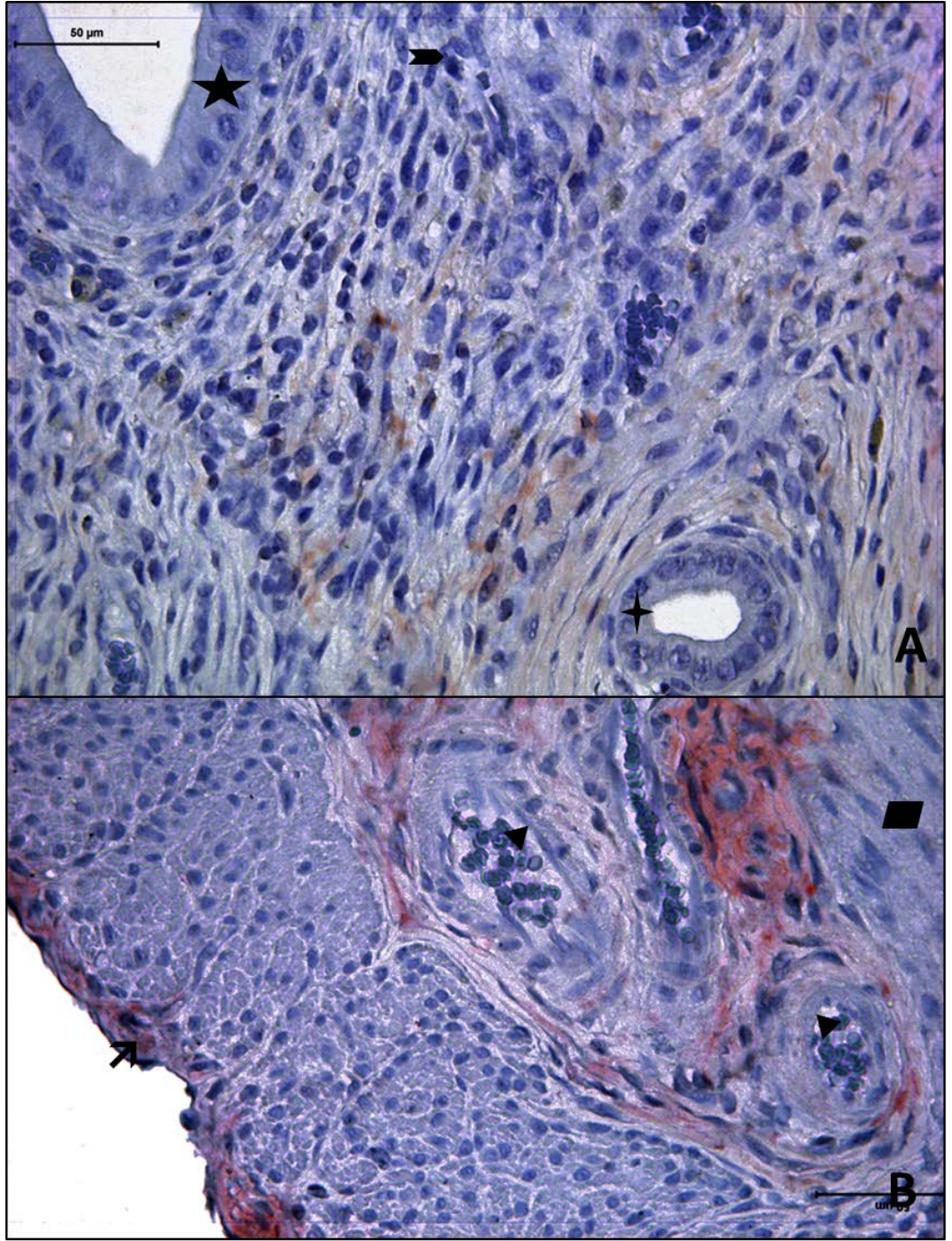
Resim 3A,B: Gebe, diyabet olmayan genç gruba ait uterus dokusunda tip3 kollajen boyamasında ★epitel, ✱bez epiteli, ➔ seroza, ◆ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



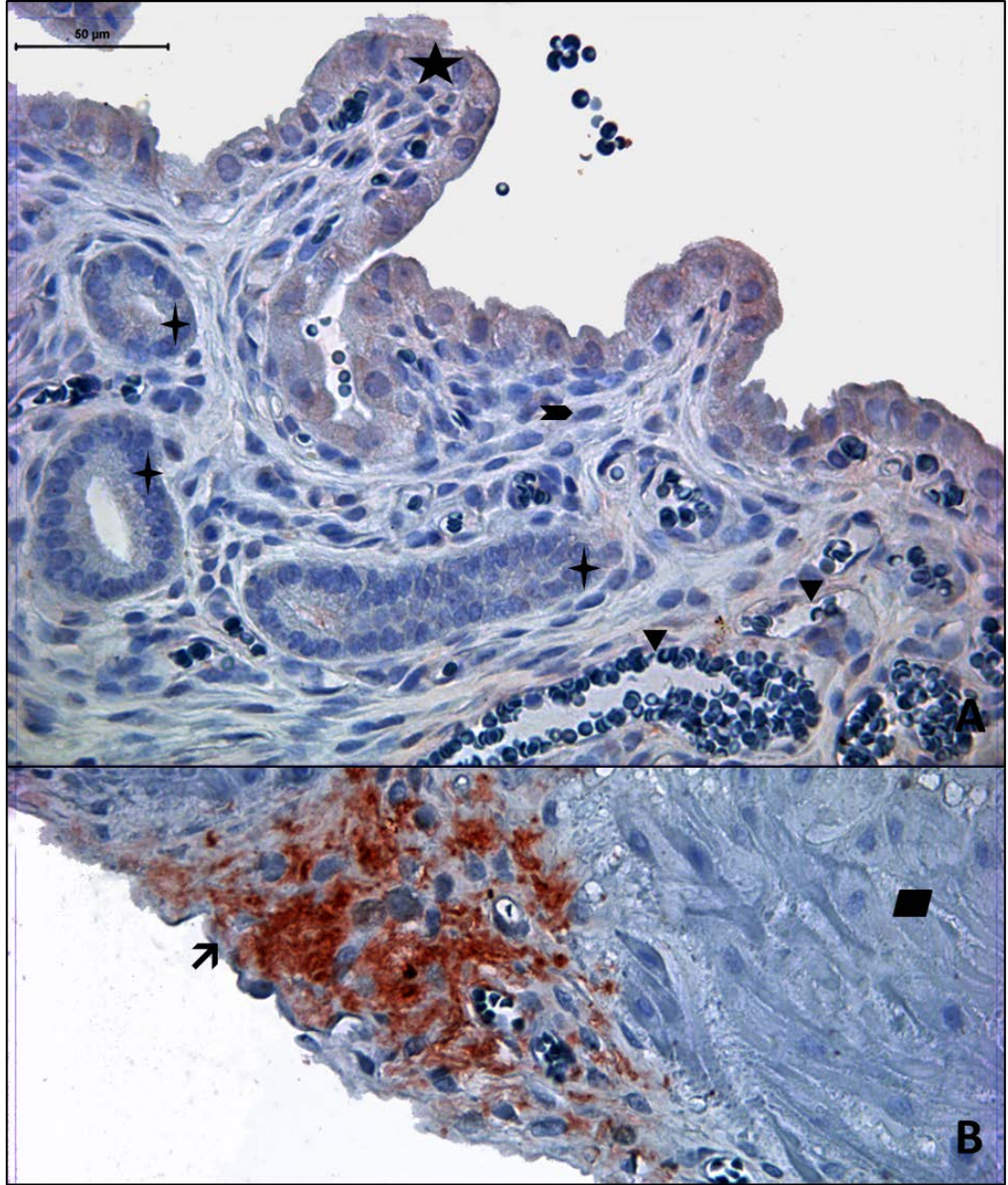
Resim 4A,B: Gebe, diyabetli ve genç gruba ait uterus dokusunda tip3 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ↘endotel, ◆düz kas tabakası gözleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



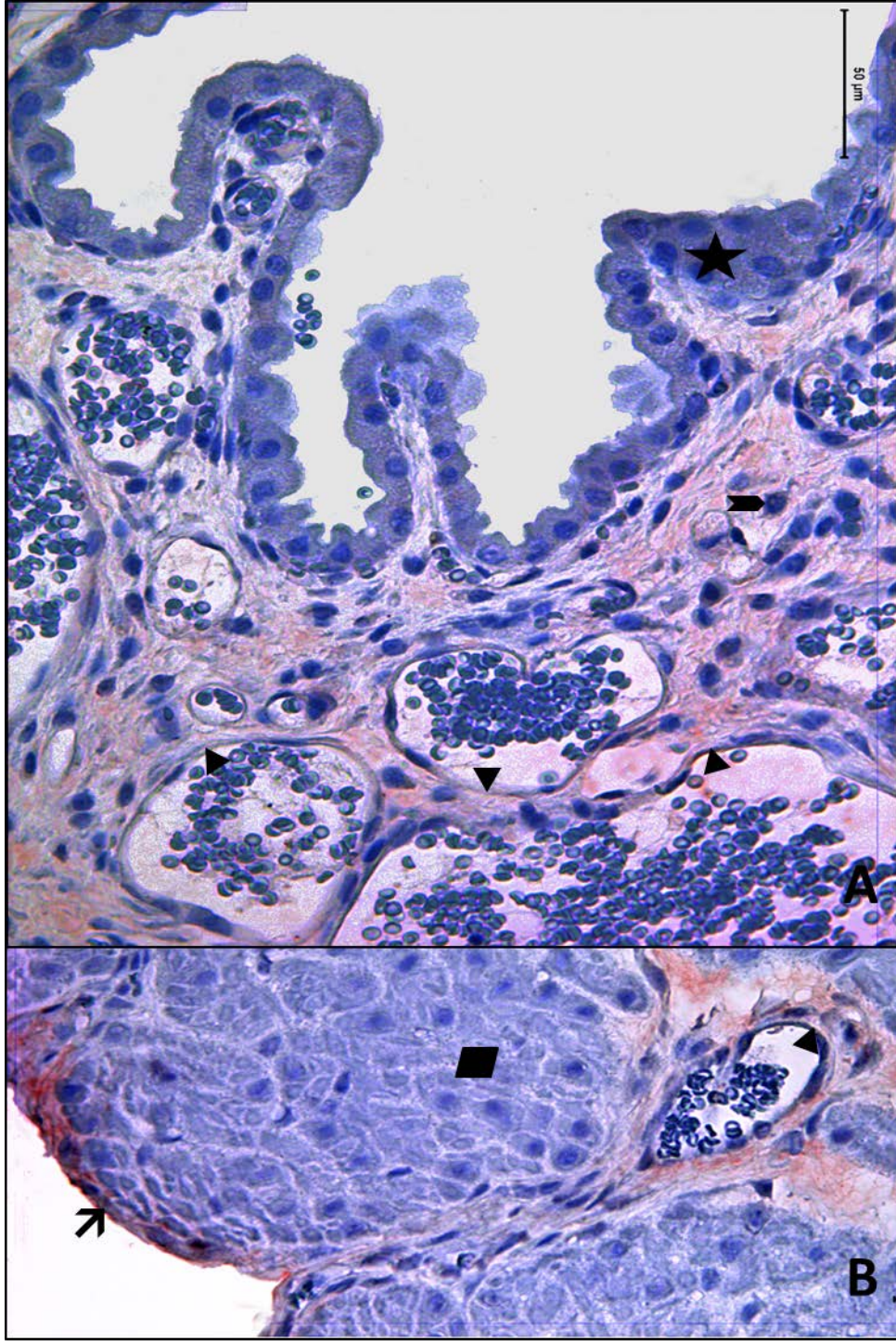
Resim 5A,B: Gebe ve diyabeti olmayan yaşlı gruba ait uterus dokusunda, tip3 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗seroza, ■bağ dokusu hücreleri, ▼endotel, ◆düz kas tabakası dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



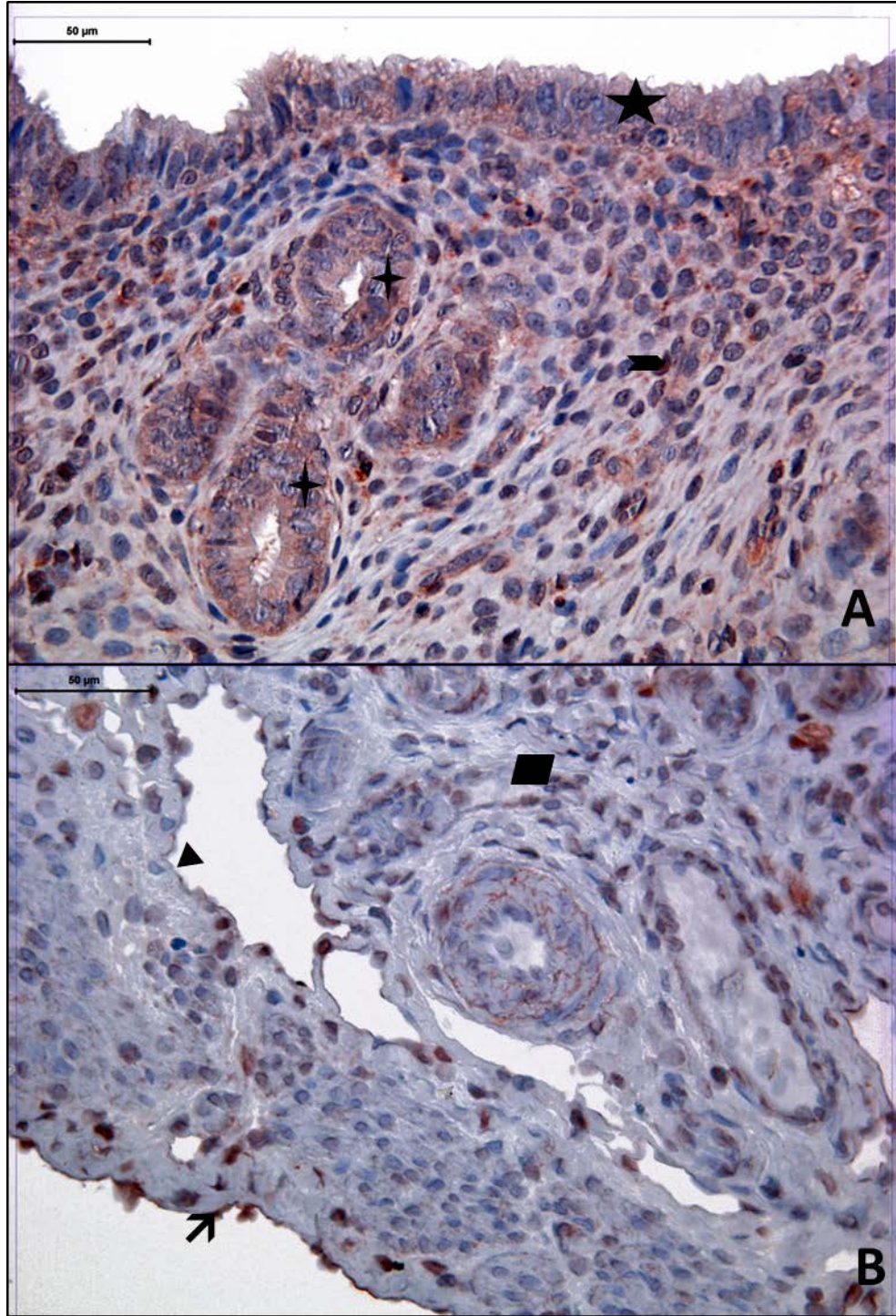
Resim 6A,B: Gebe olmayan, diyabetli ve yaşlı gruba ait uterus dokusunda tip3 kollajen boyamasında ★epitel, ✚bez epiteli, ➔ seroza, ➔ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



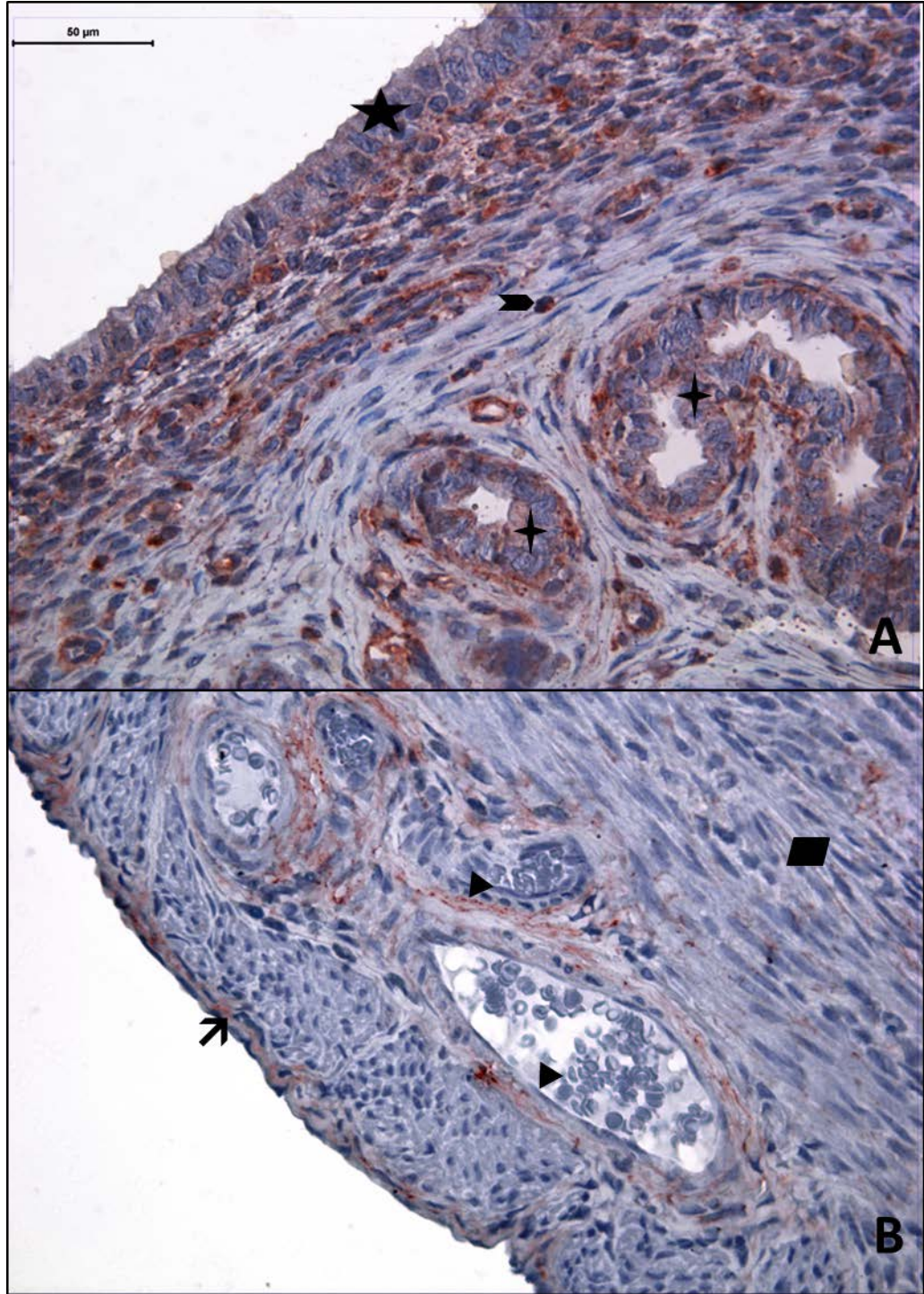
Resim 7A,B: Gebe, diyabeti olmayan yaşı gruba ait uterus dokusunda tip3 kollajen boyamasında ★epitel, +bez epiteli, → seroza, ➡ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



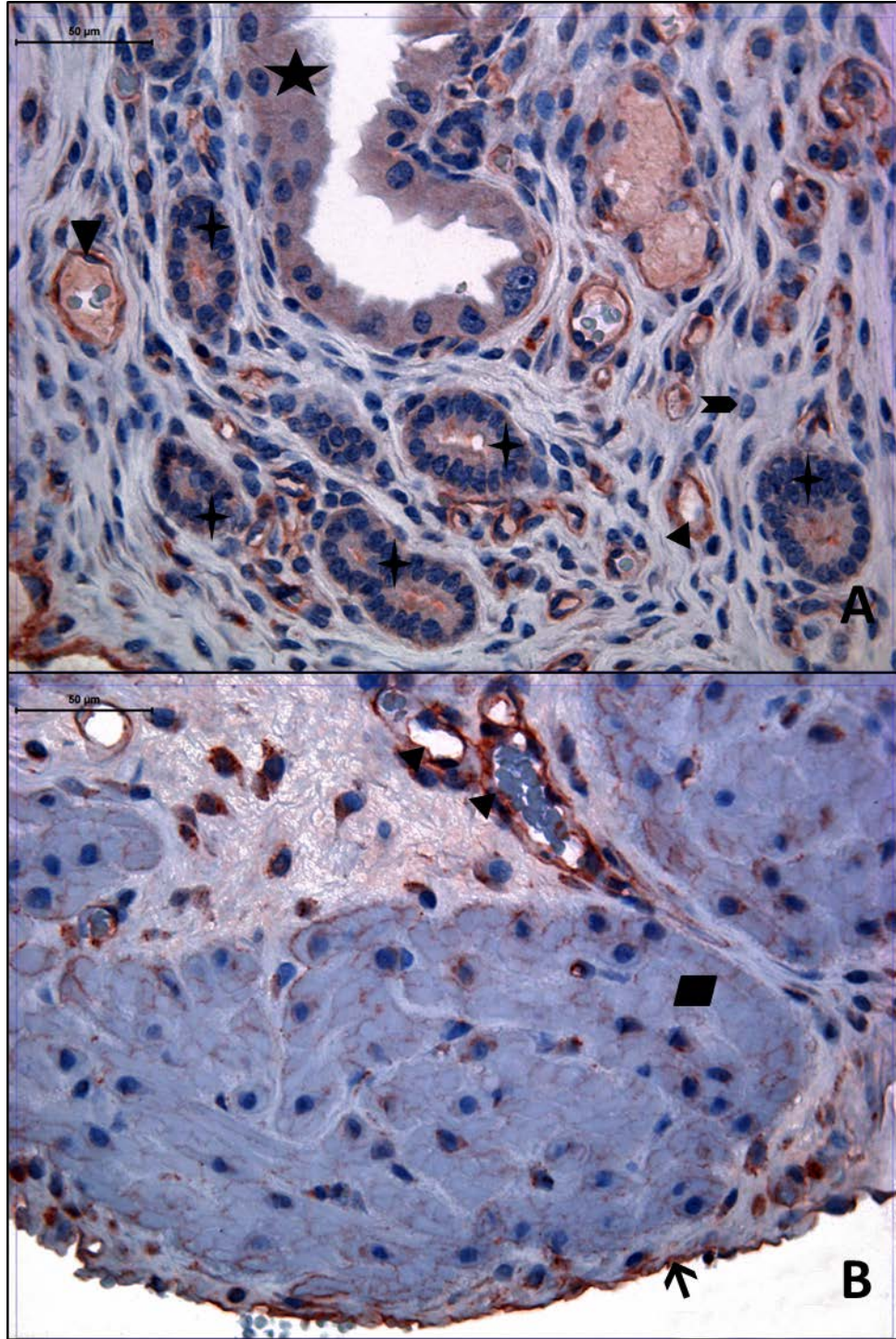
Resim 8A,B: Gebe, diyabetli ve yaşlı gruba ait uterus dokusunda tip3 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▴endotel, ◆düz kas tabakası dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



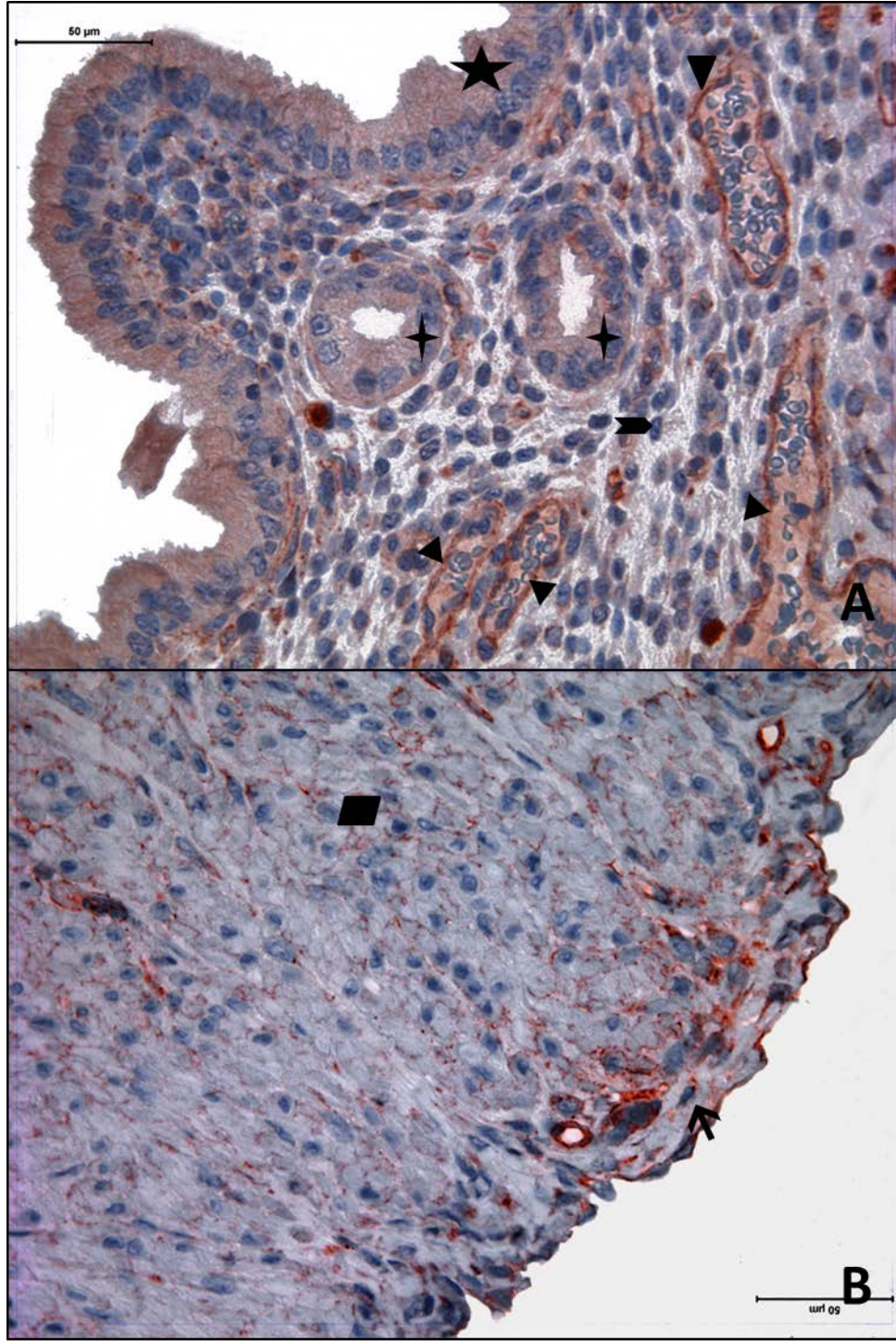
Resim 9A,B: Gebe ve diyabeti olmayan genç gruba ait uterus dokusunda, tip4 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ▴ bağ dokusu hücreleri, ▼endotel, ◆düz kas tabakası gözleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



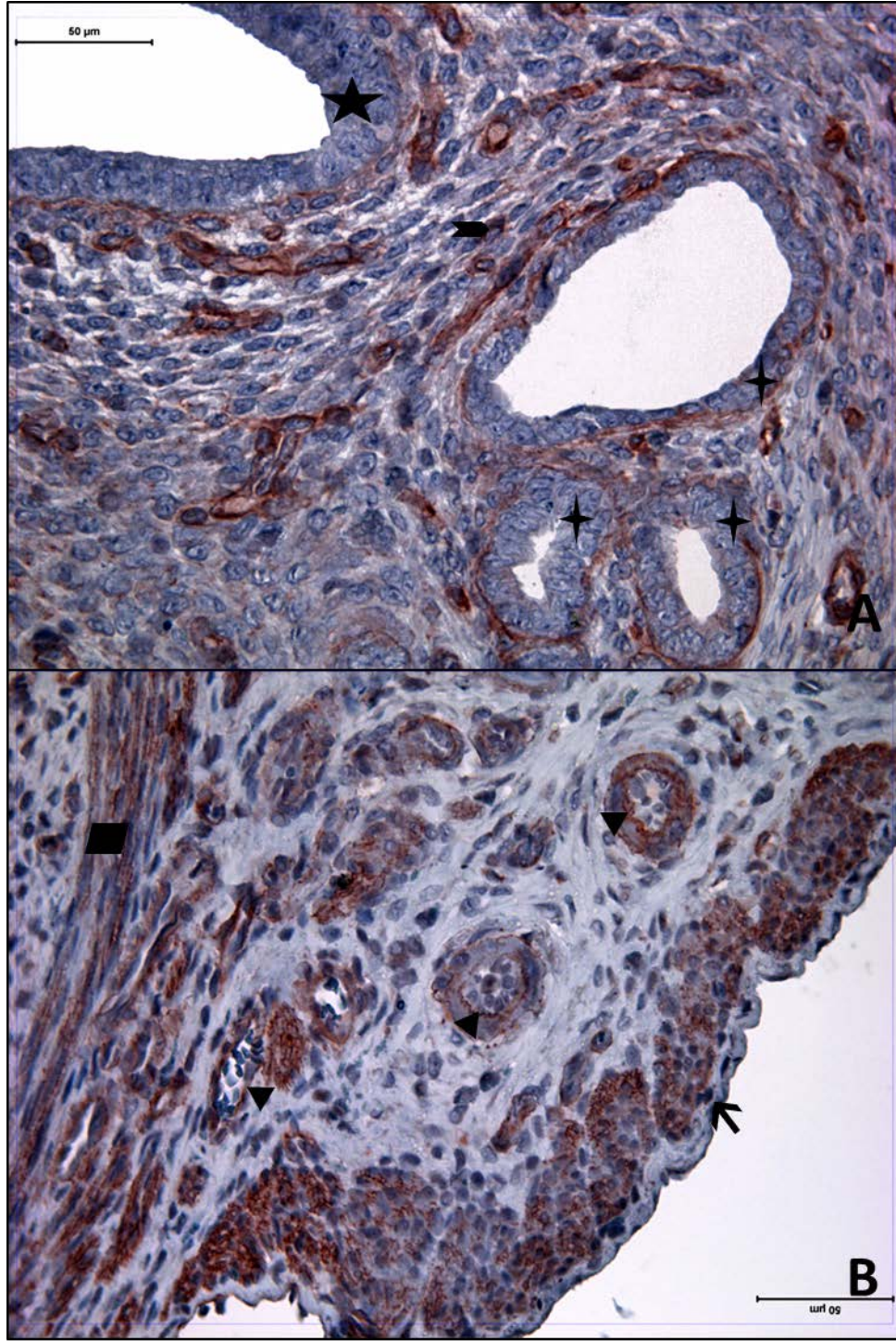
Resim 10A,B: Gebe olmayan, diyabetli ve genç gruba ait uterus dokusunda, tip4 kollajen boyamasında ★epitel, ✕bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



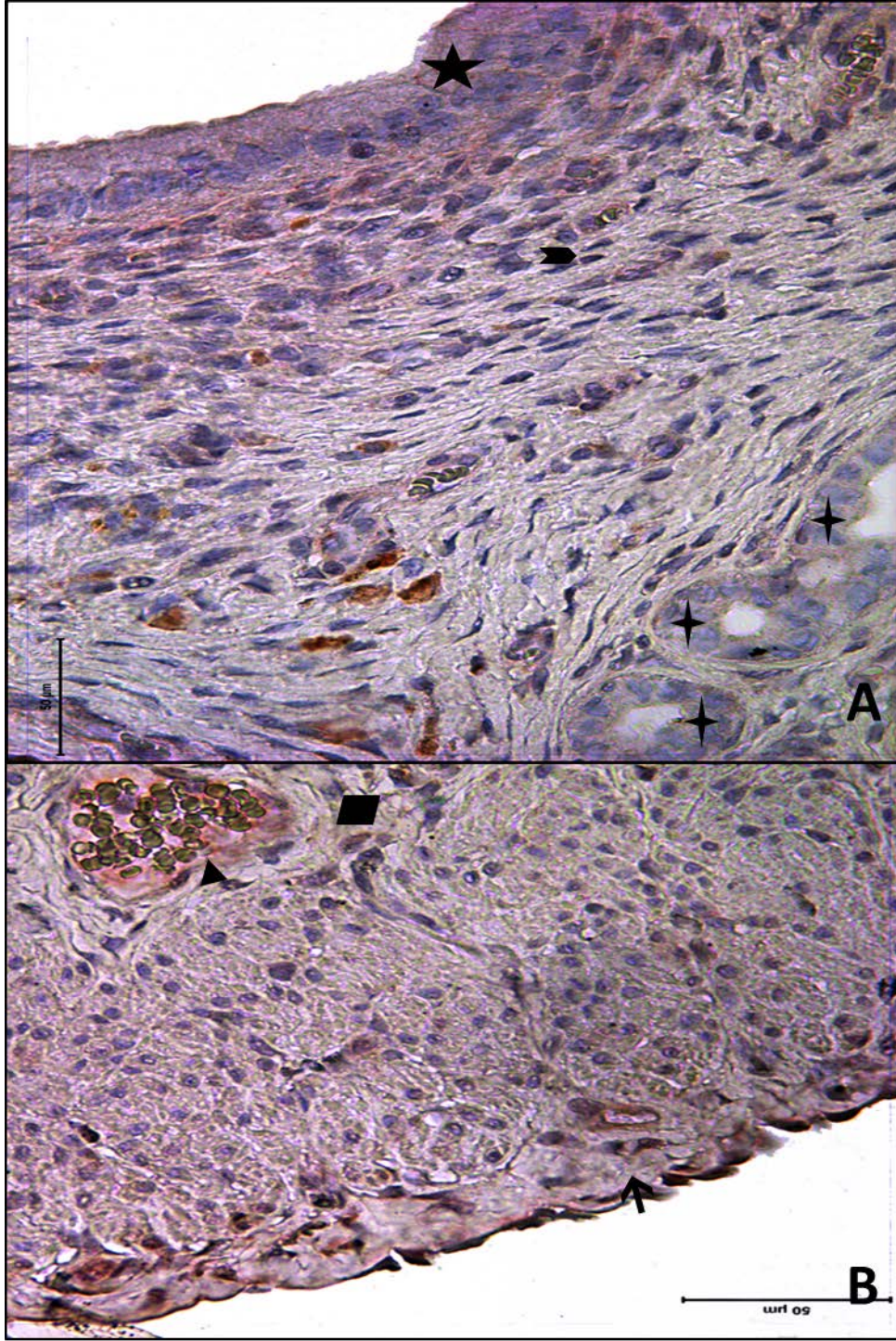
Resim 11A,B: Gebe, diyabet olmayan genç gruba ait uterus dokusunda tip4 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ▴ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası gözleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



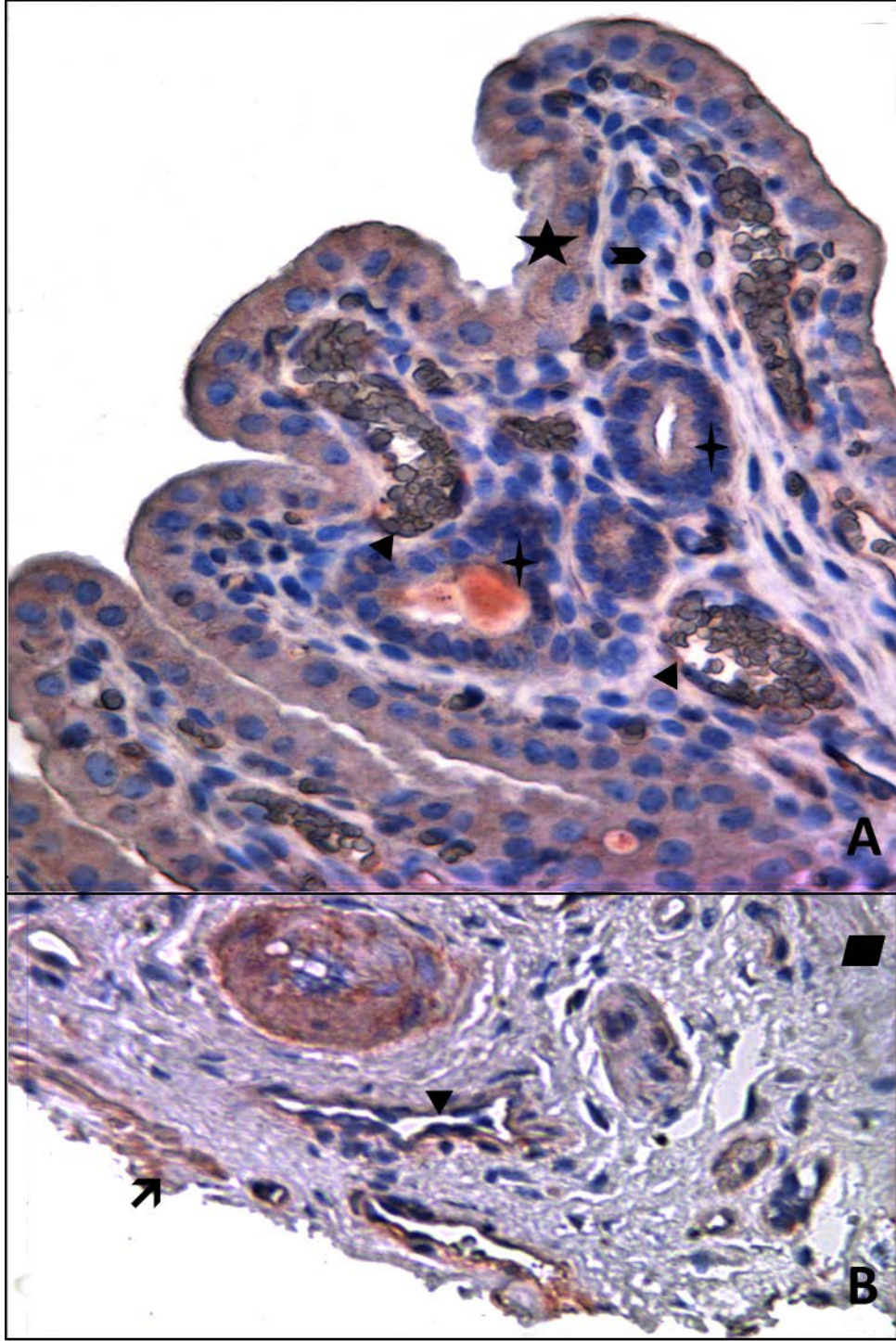
Resim 12A,B: Gebe, diyabetli ve genç gruba ait uterus dokusunda tip4 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ▀ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



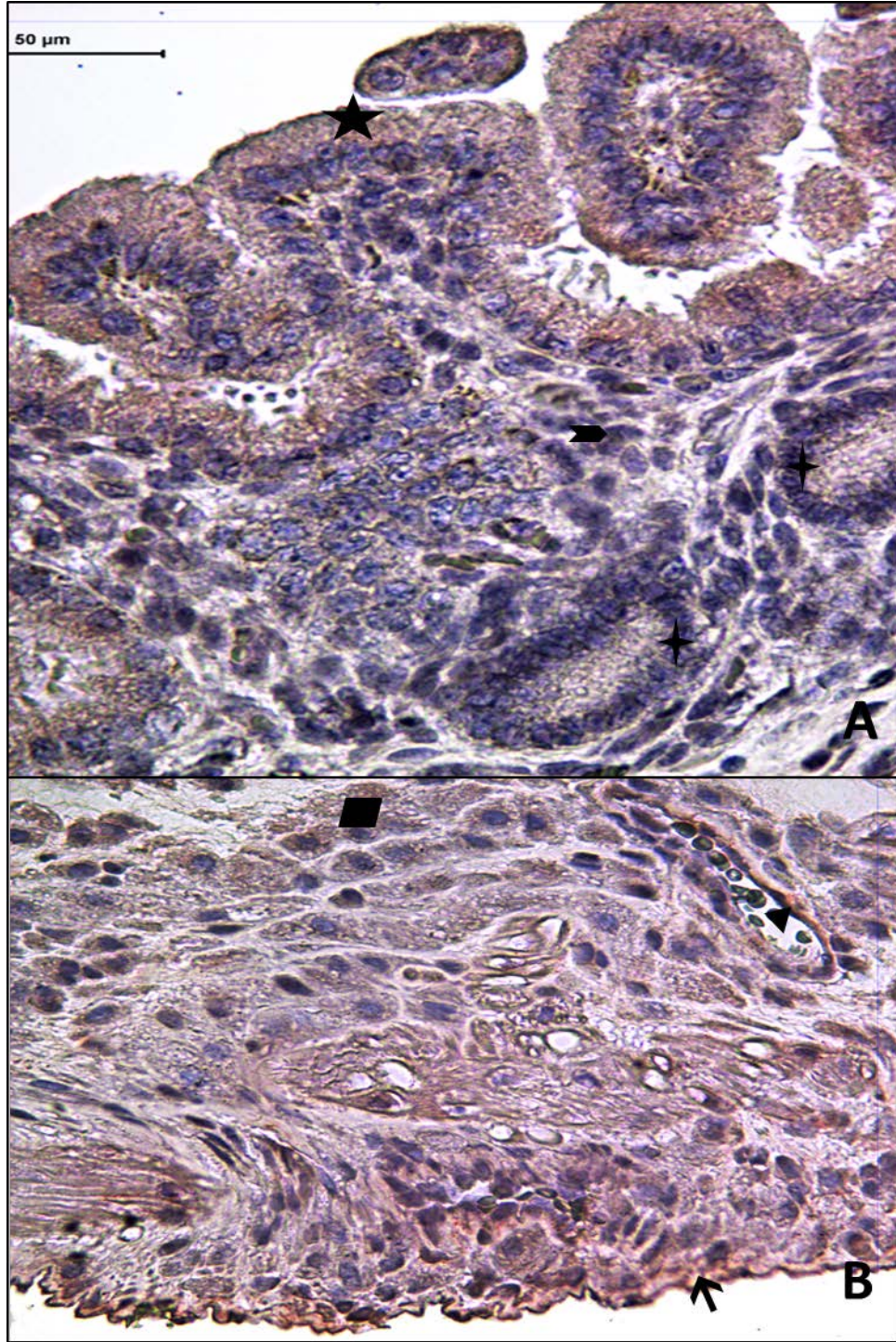
Resim 13A,B: Gebe ve diyabeti olmayan yaşı gruba ait uterus dokusunda, tip4 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ➤ seroza, ➤ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası ilgiyi çekiyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



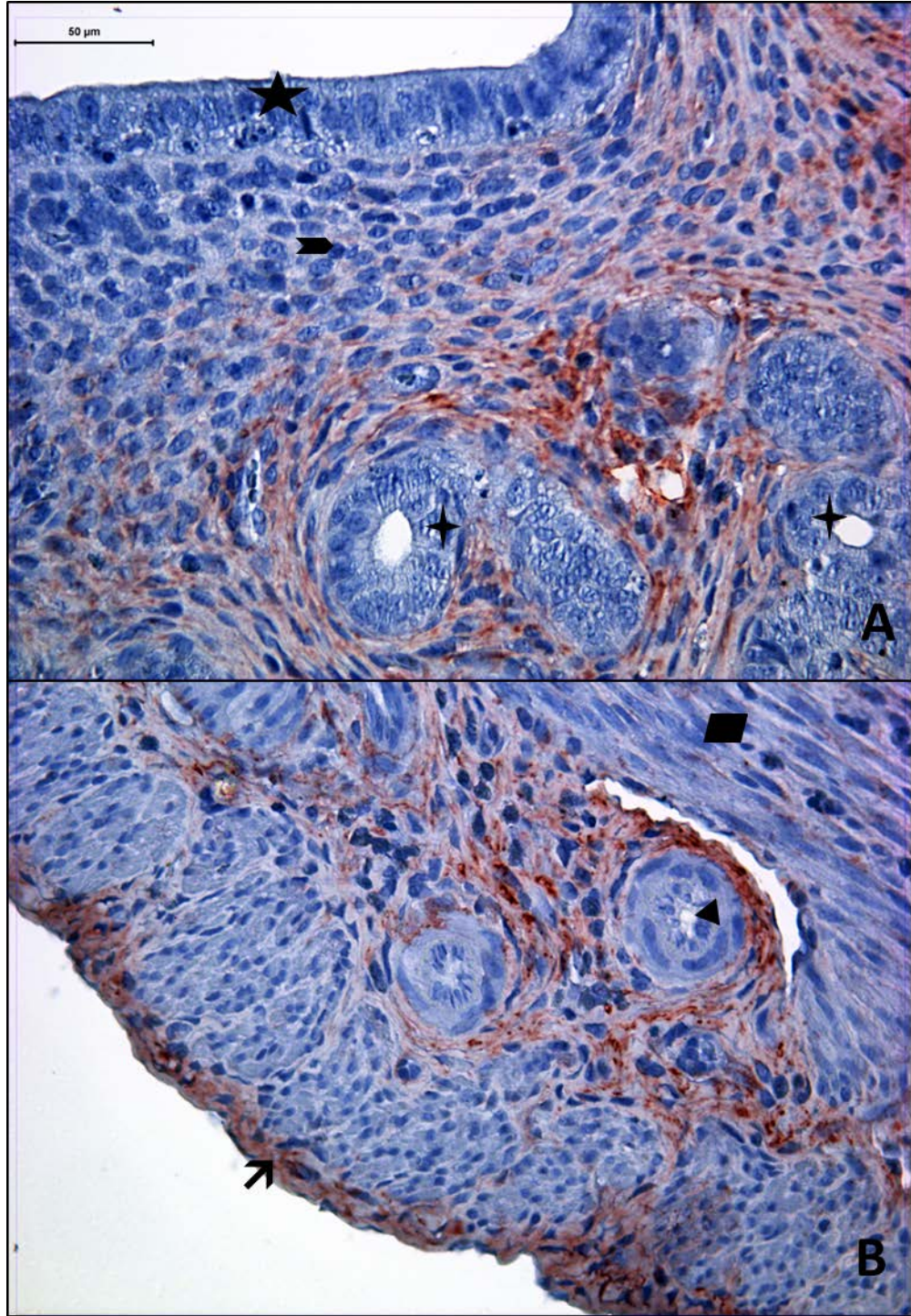
Resim 14A,B: Gebe olmayan, diyabetli ve yaşı gruba ait uterus dokusunda tip4 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ➤ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



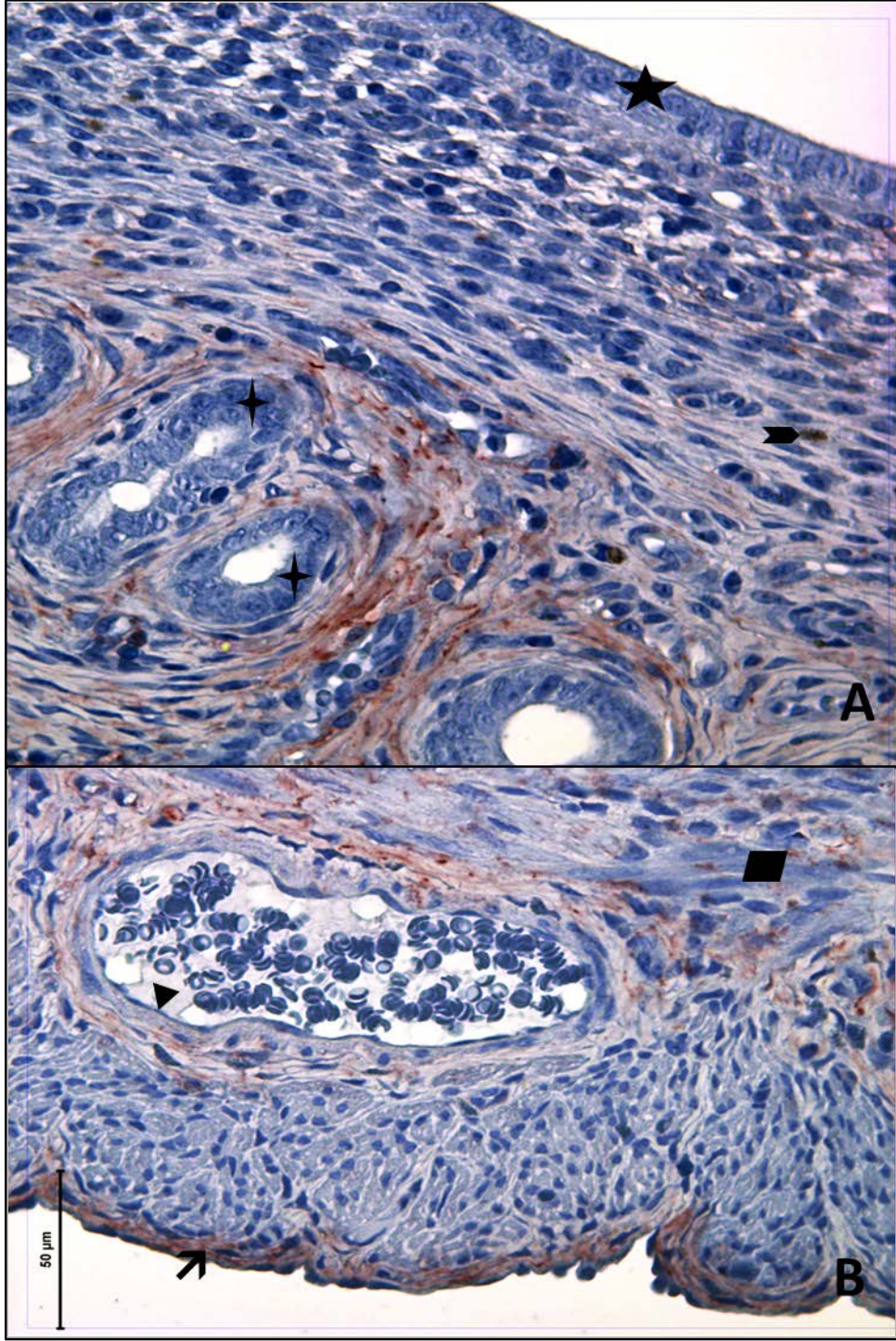
Resim 15A,B: Gebe, diyabeti olmayan yaşlı gruba ait uterus dokusunda tip4 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗seroza, ►bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası belirleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



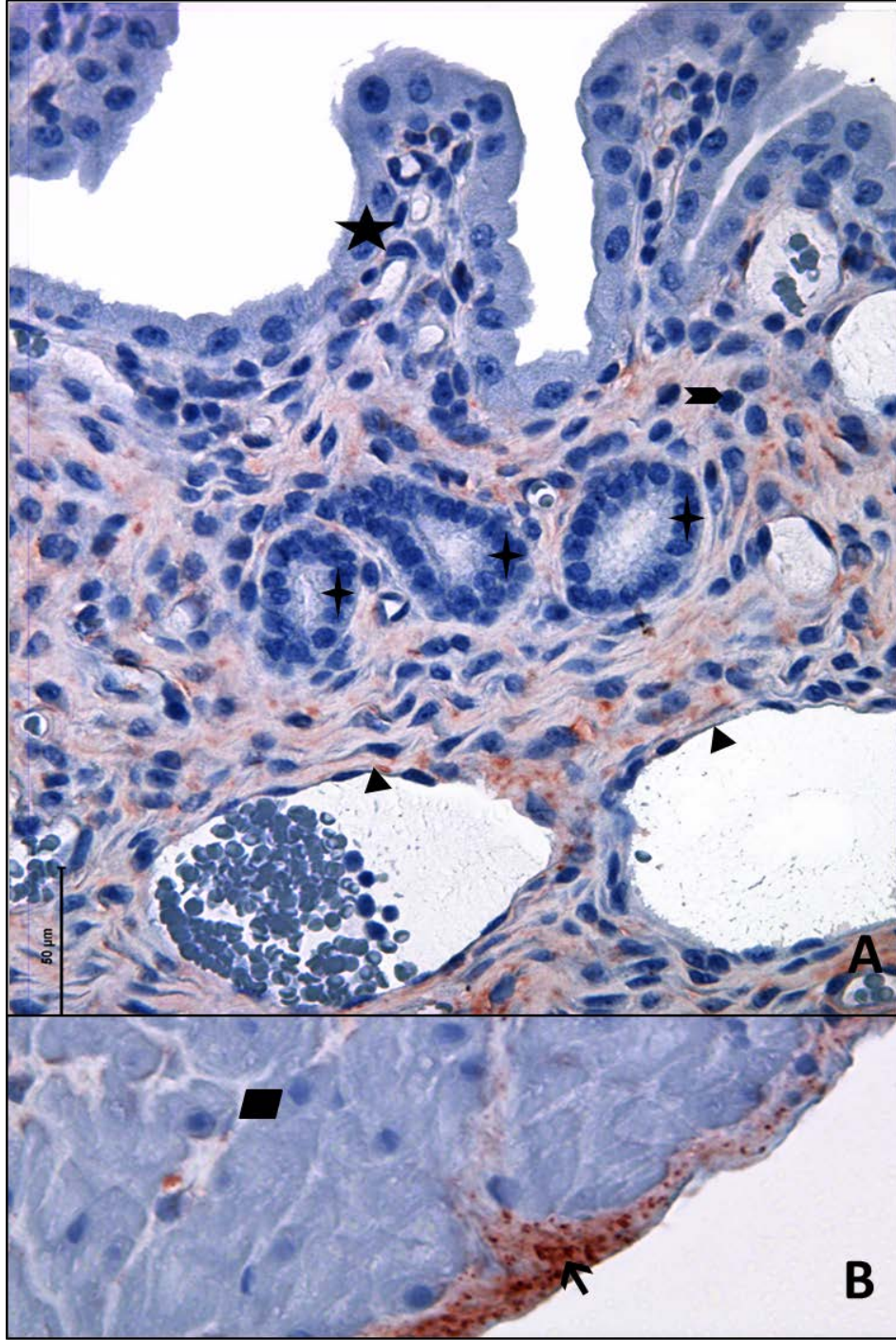
Resim 16A,B: Gebe, diyabetli ve yaşlı gruba ait uterus dokusunda tip4 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ▀ bağ dokusu hücresi, ▴endotel, ◆düz kas tabakası gözleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



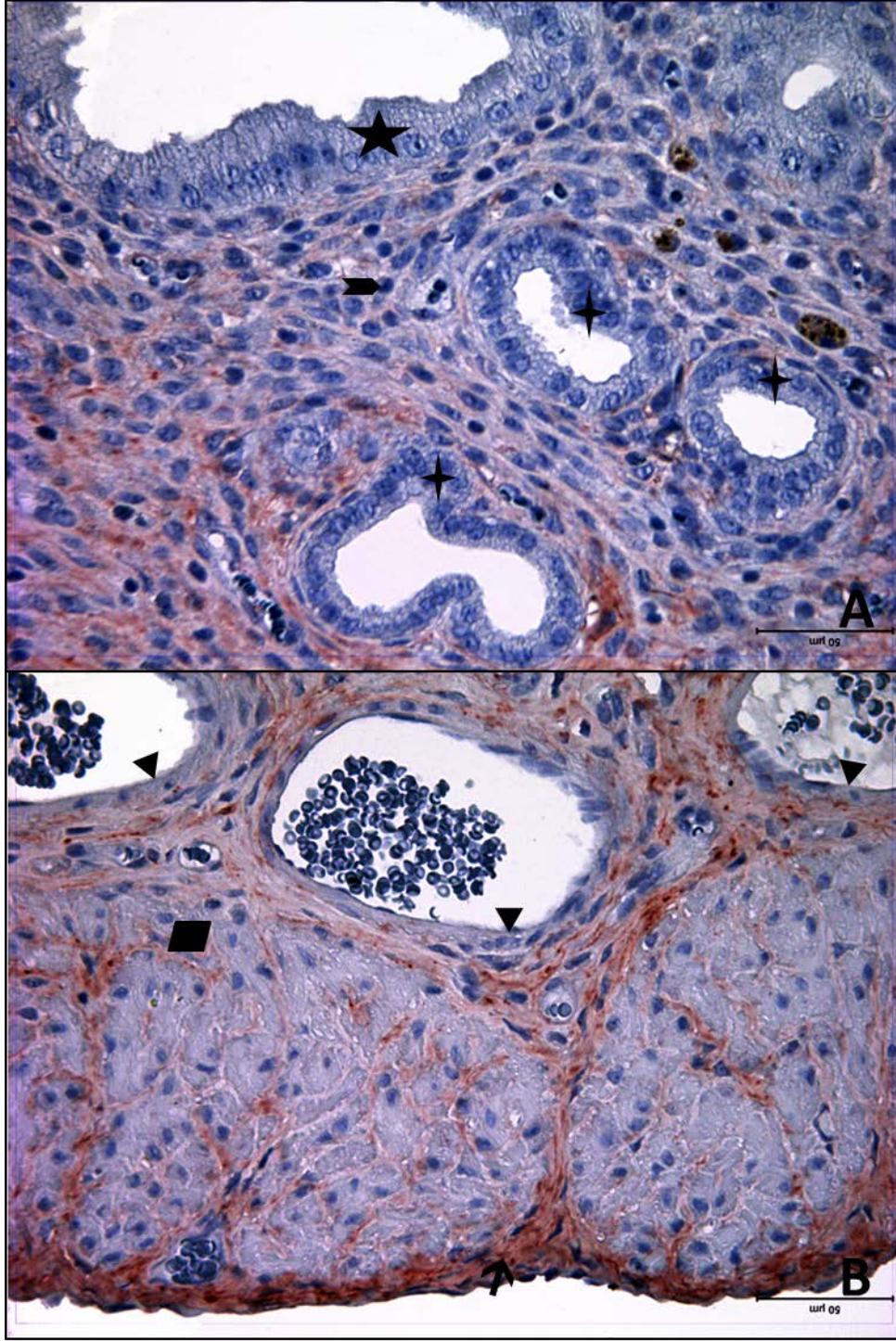
Resim 17A,B: Gebe ve diyabeti olmayan genç gruba ait uterus dokusunda, tip6 kollajen boyamasında ★epitel, ✚bez epiteli, ➡ seroza, ➡ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



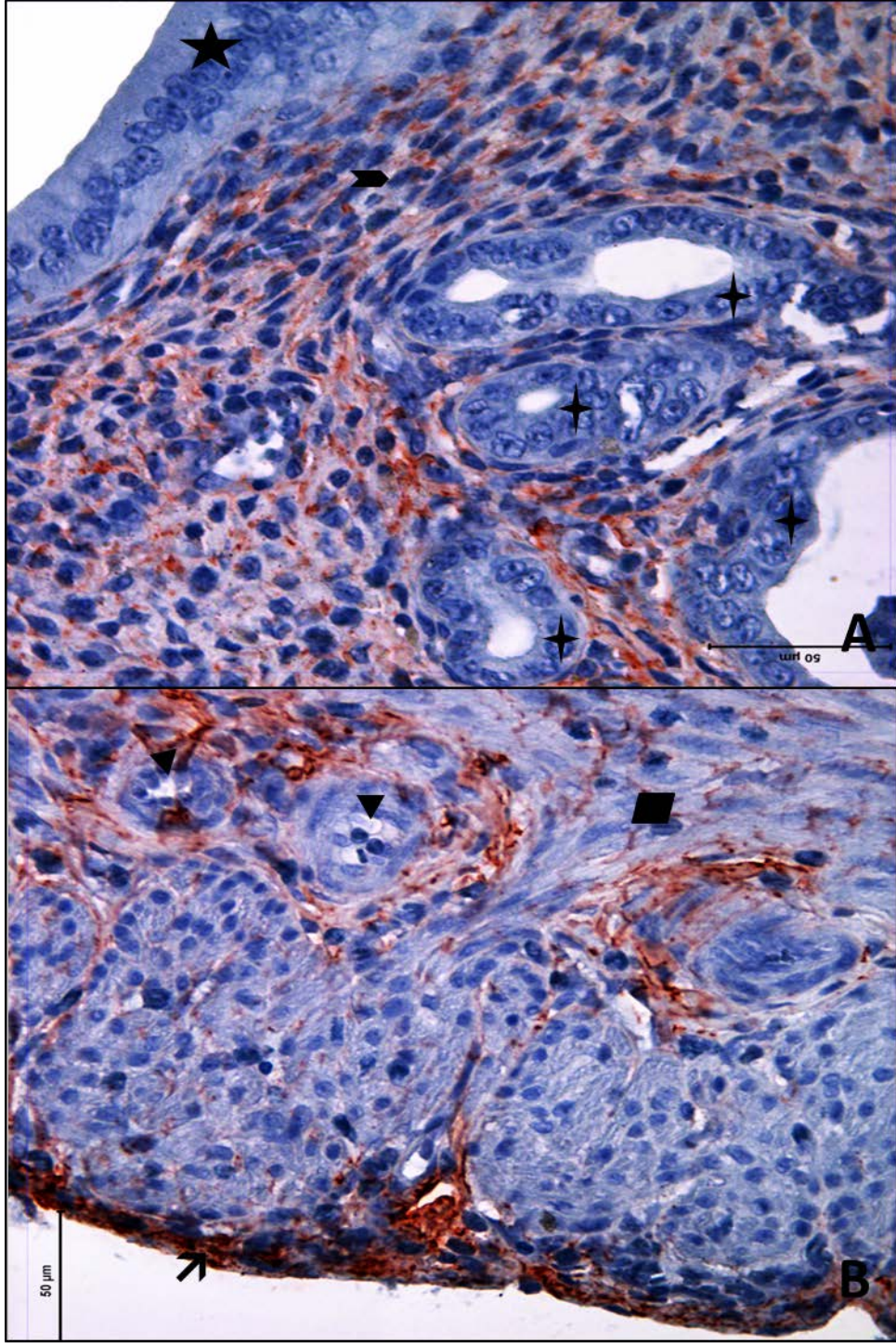
Resim 18A,B: Gebe olmayan, diyabetli ve genç gruba ait uterus dokusunda, tip6 kollajen boyamasında ★epitel, ✚bez epiteli, ➔seroza, ➔bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



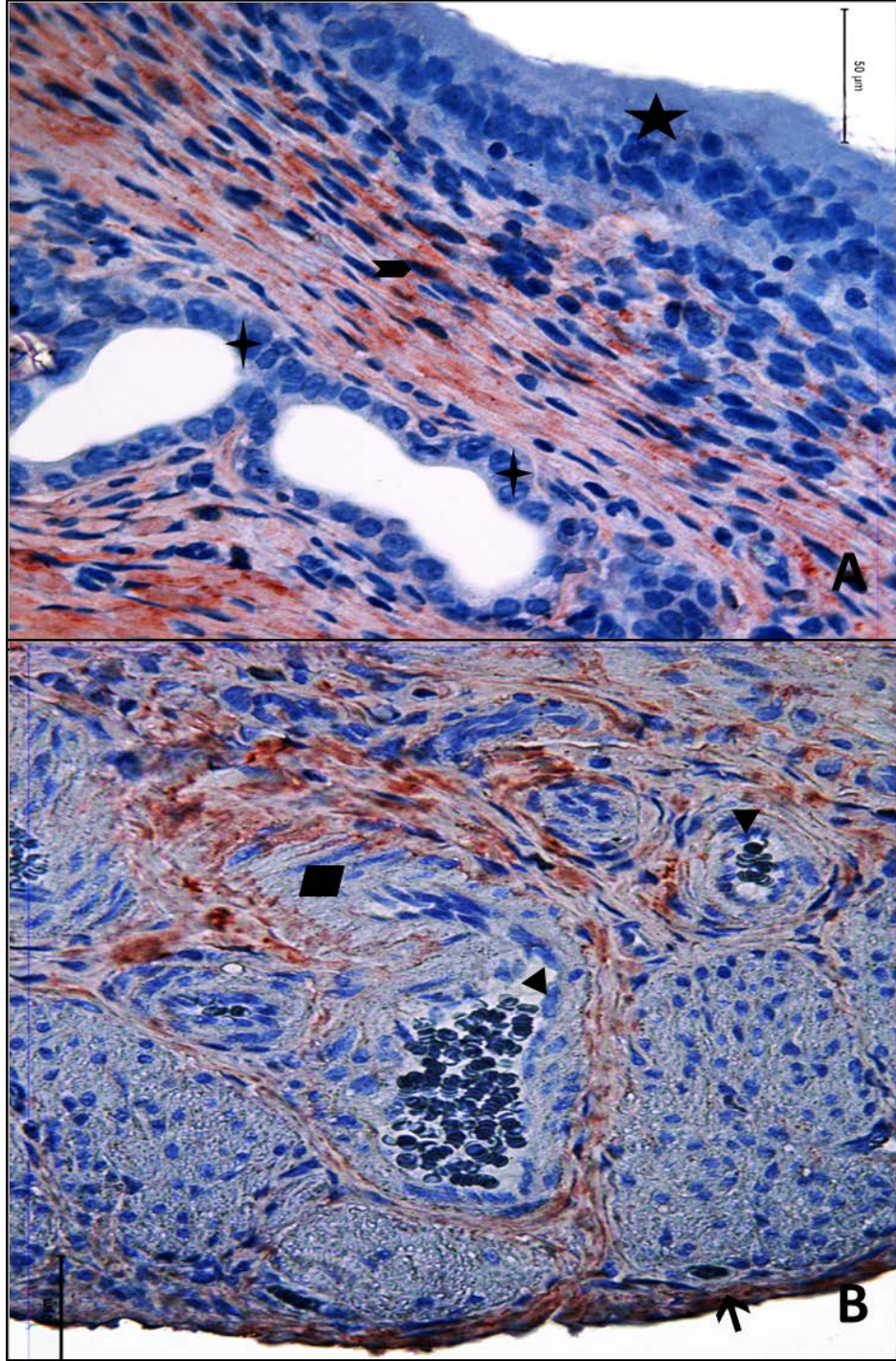
Resim 19A,B: Gebe, diyabet olmayan genç gruba ait uterus dokusunda tip6 kollajen boyamasında, ★epitel, ✚bez epiteli, ↗ seroza, ➡ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası gözlemleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



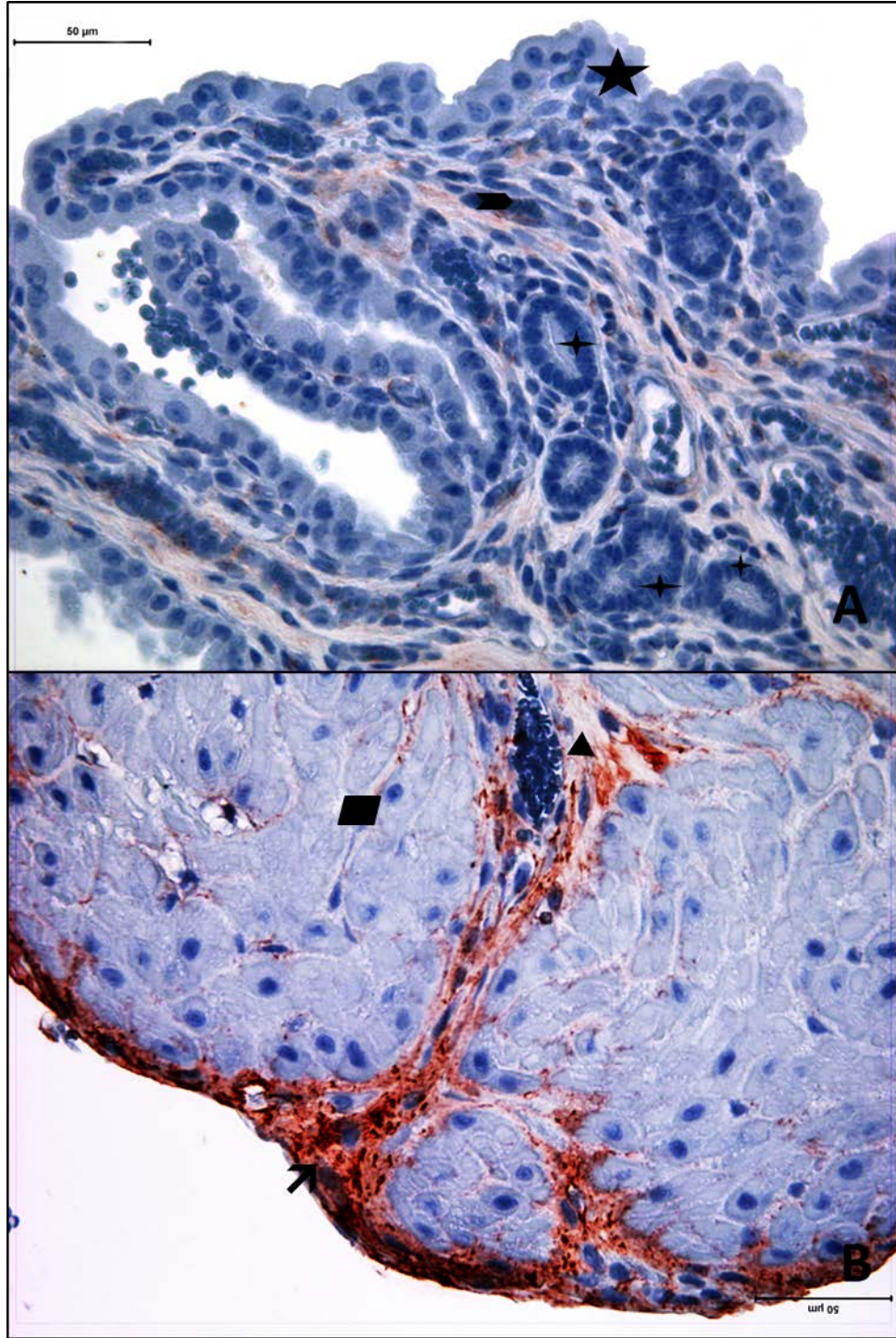
Resim 20A,B: Gebe, diyabetli ve genç gruba ait uterus dokusunda tip6 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



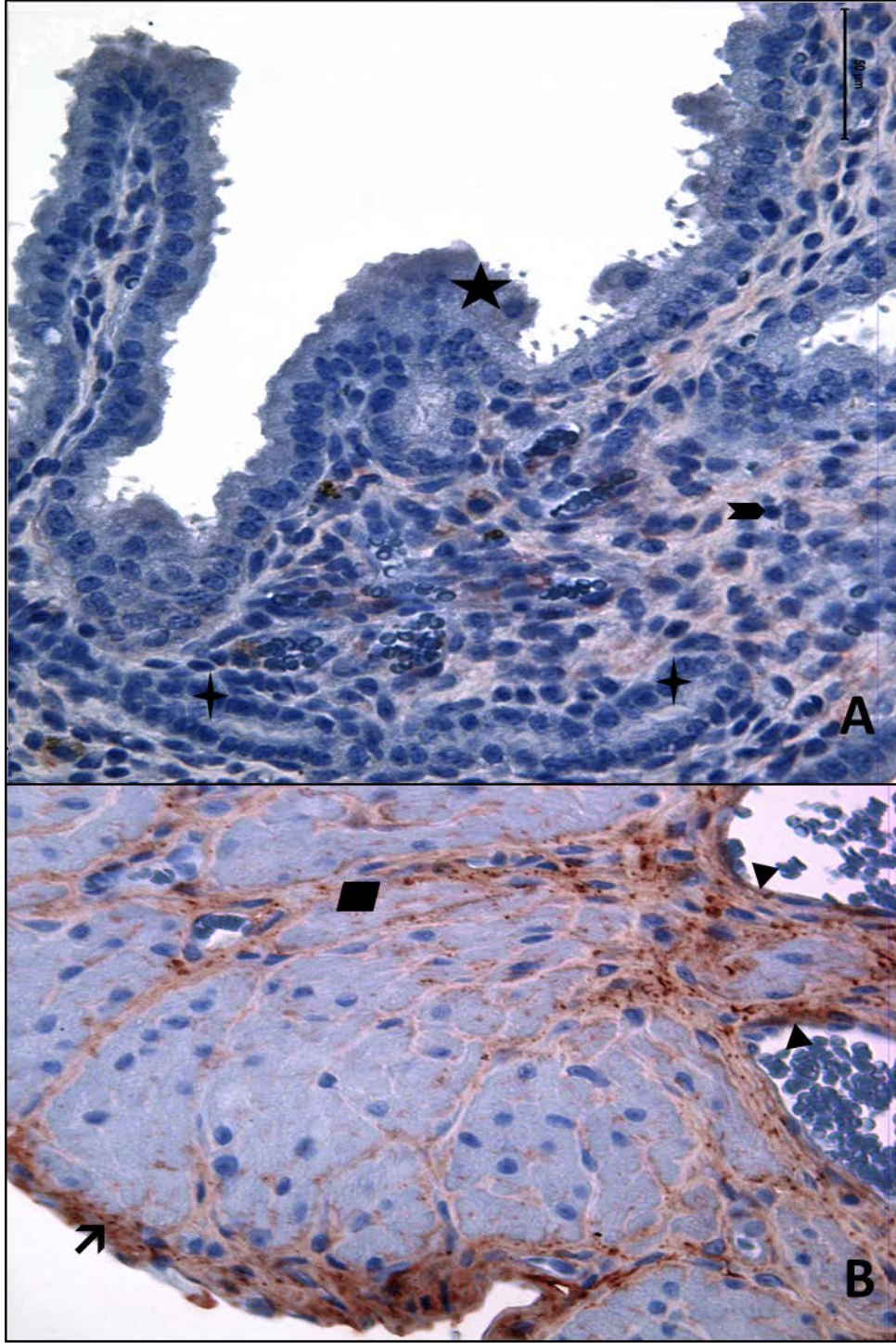
Resim 21A,B: Gebe ve diyabeti olmayan yaşı gruba ait uterus dokusunda, tip6 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ➡ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası dikkati çekiyor (İmmünperoksidadz–HematoksilenA,BX400).



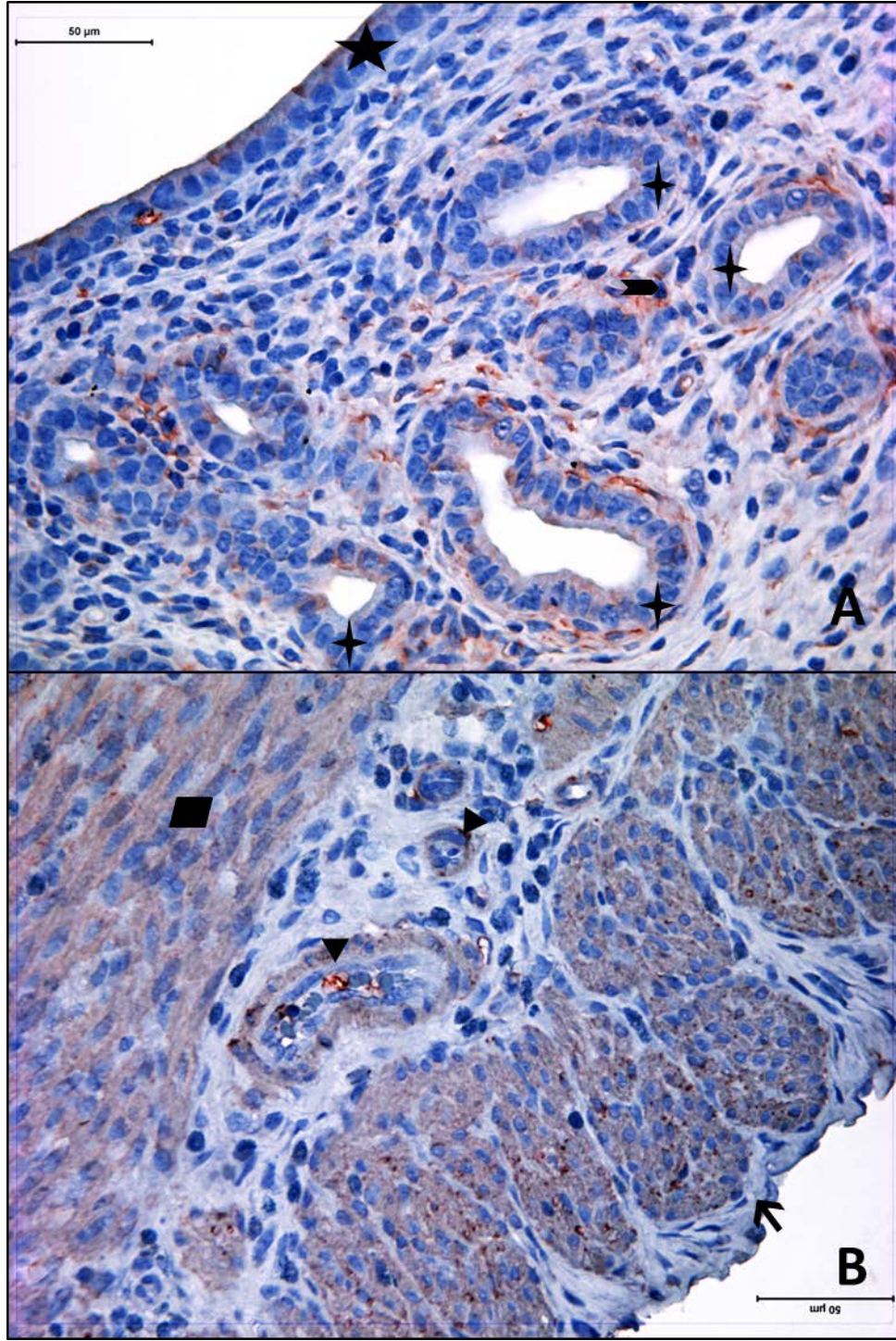
Resim 22A,B: Gebe olmayan, diyabetli ve yaşı gruba ait uterus dokusunda tip6 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



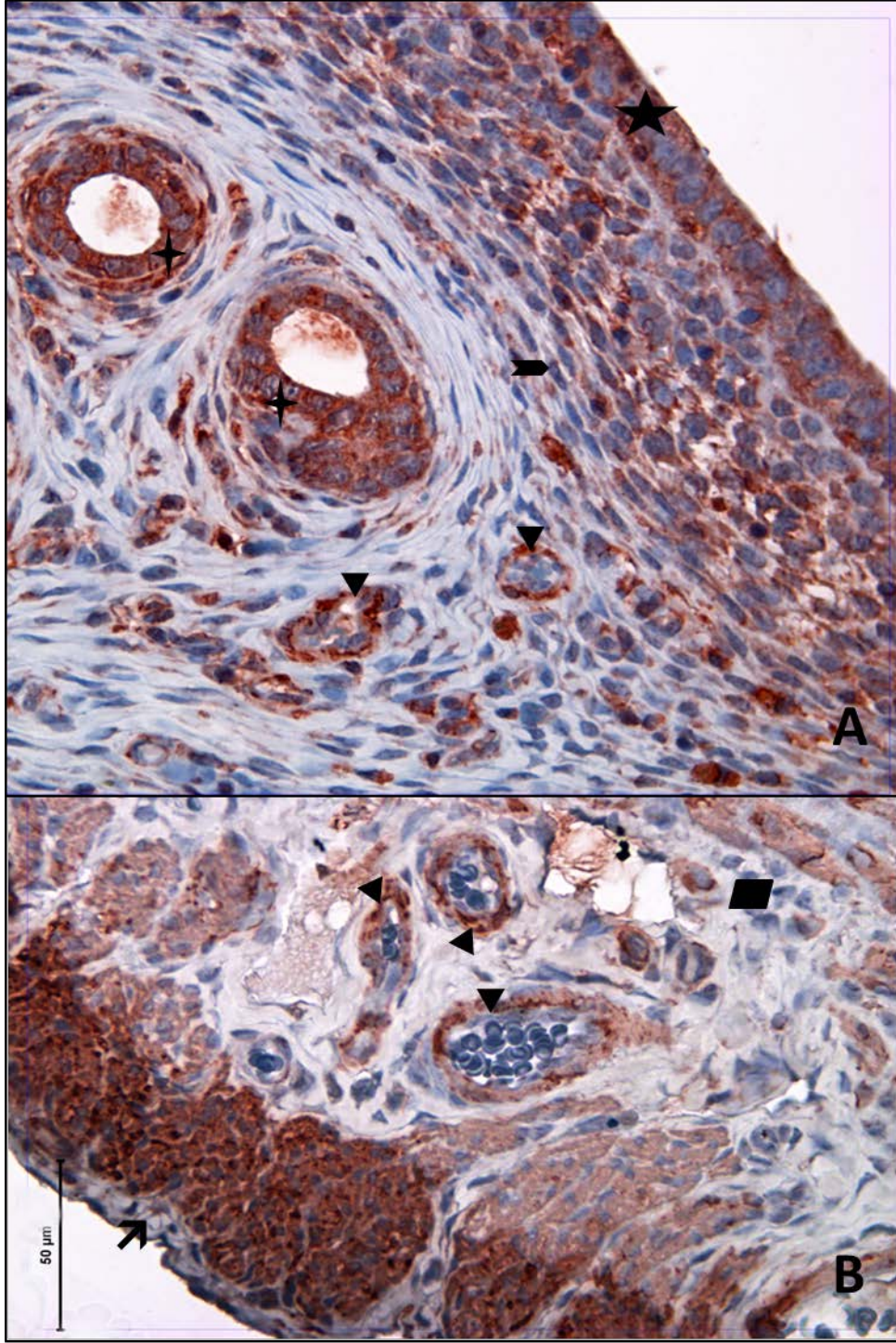
Resim 23A,B: Gebe, diyabeti olmayan yaşı gruba ait uterus dokusunda tip6 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ▣ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



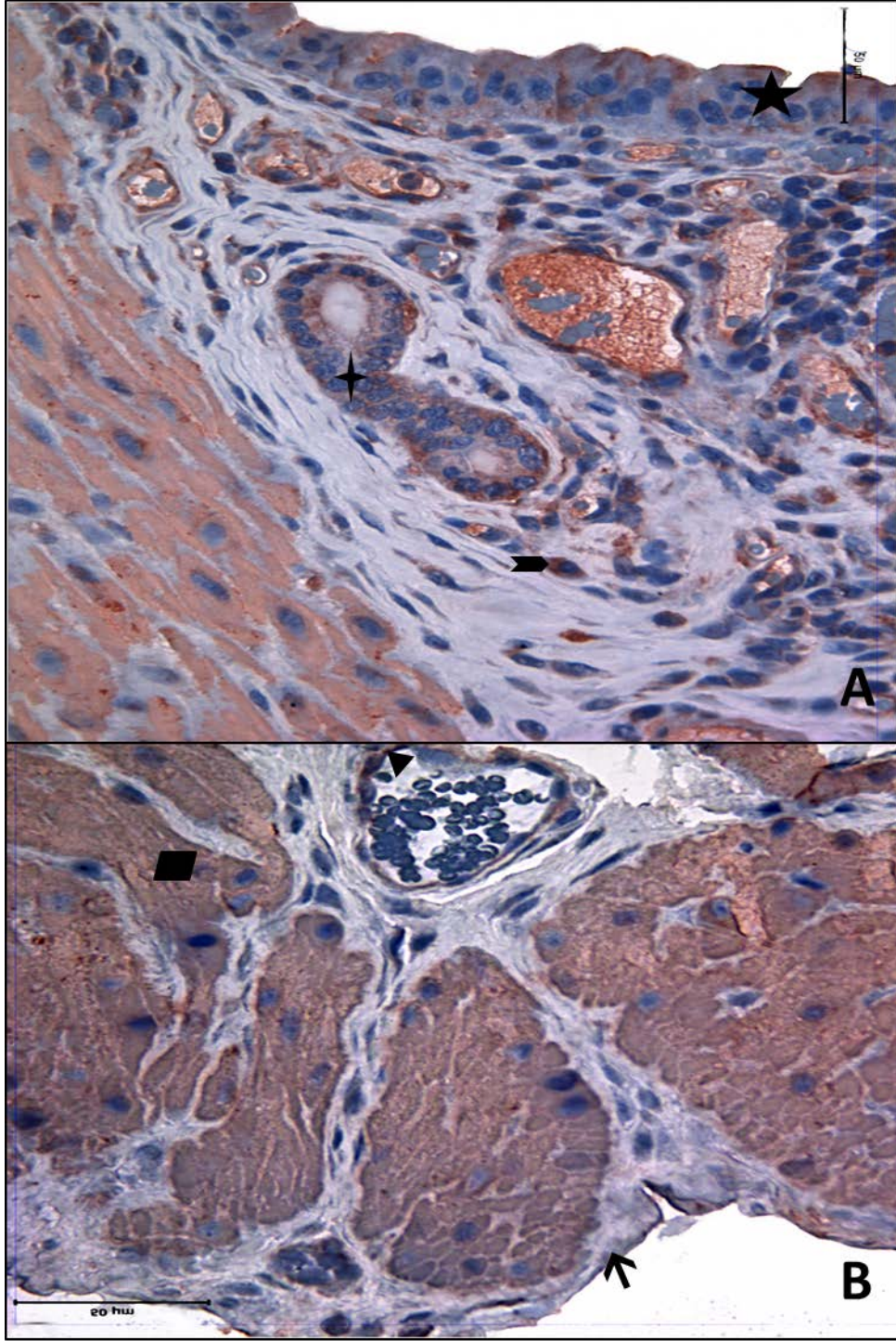
Resim 24A,B: Gebe, diyabetli ve yaşlı gruba ait uterus dokusunda tip6 kollajen boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ➤ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası görülüyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



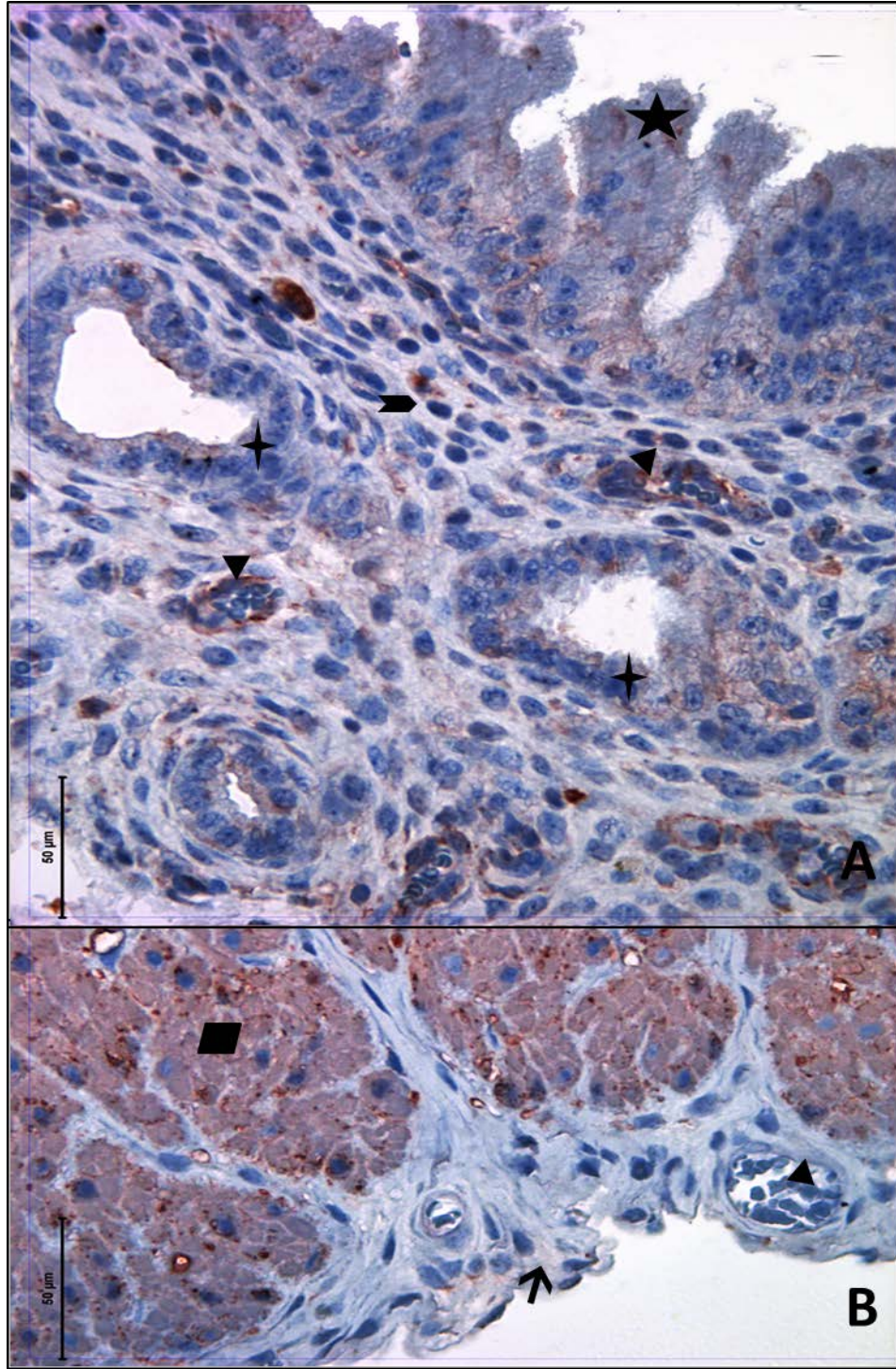
Resim 25A,B: Gebe ve diyabeti olmayan genç gruba ait uterus dokusunda, alfa aktin boyamasında ★epitel, ✚bez epiteli, ↗ seroza, ◆bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



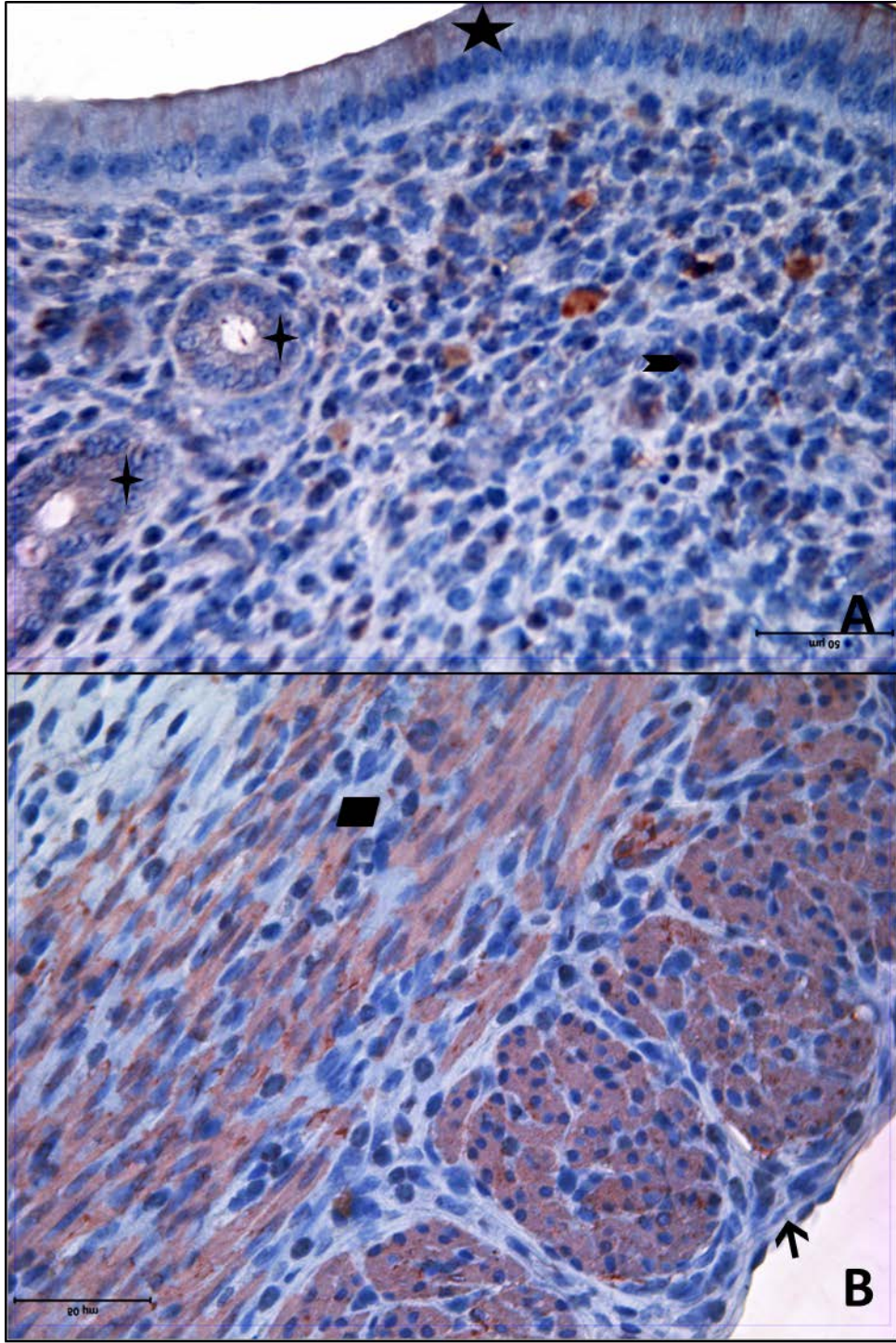
Resim 26A,B: Gebe olmayan, diyabetli ve genç gruba ait uterus dokusunda, alfa aktin boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ➔ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası görülüyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



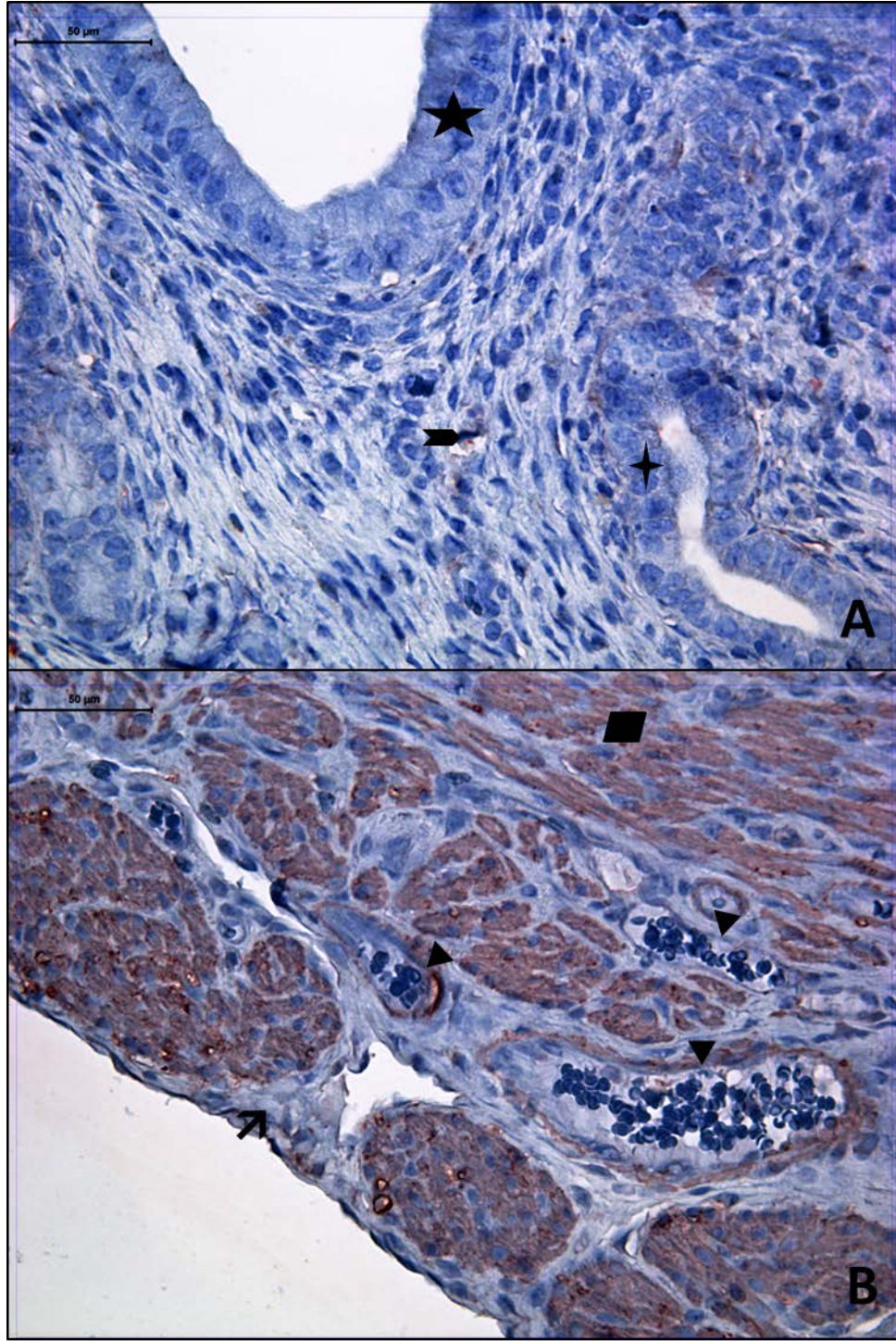
Resim 27A,B: Gebe, diyabet olmayan genç gruba ait uterus dokusunda alfa aktin boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ➤ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası görülüyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



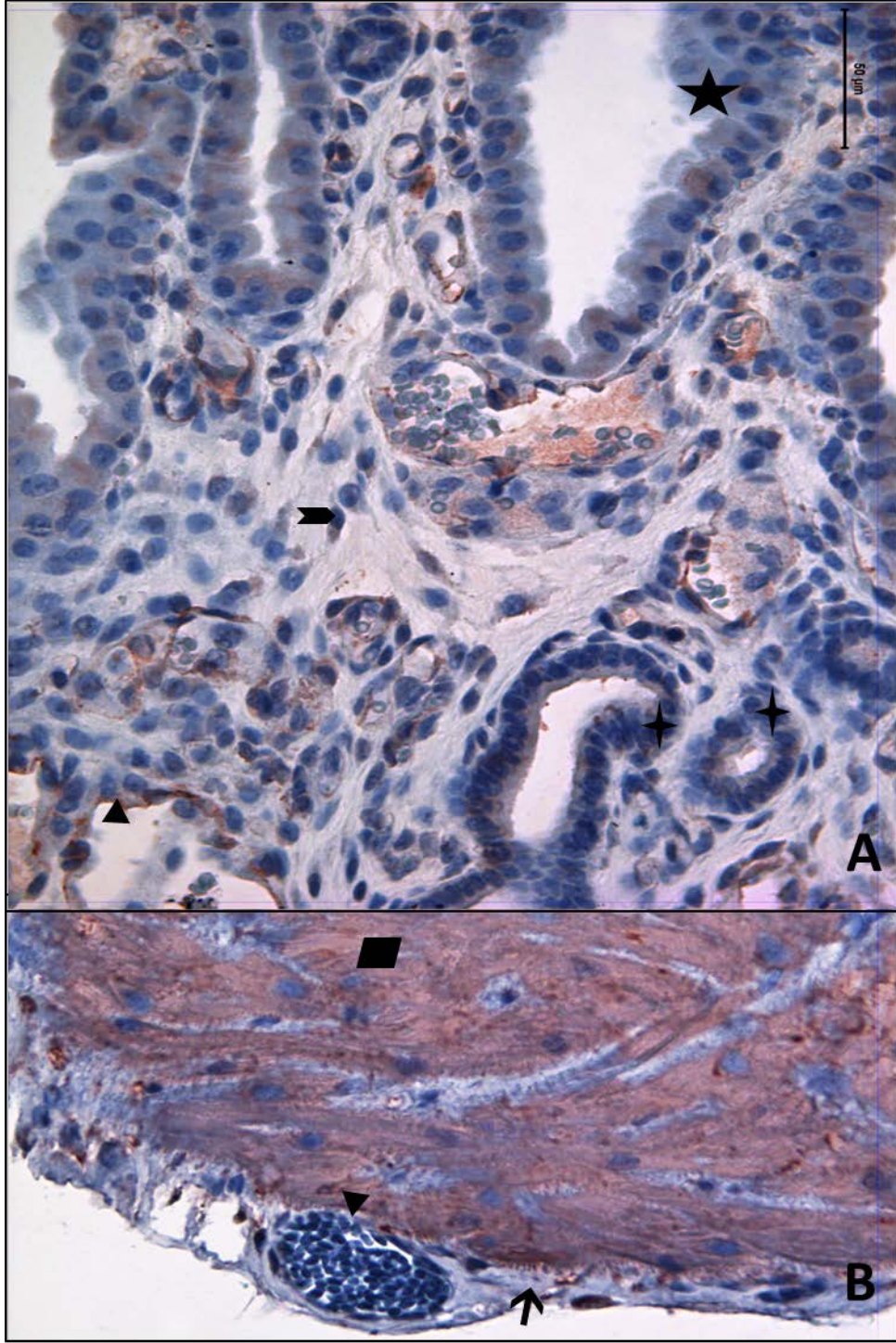
Resim 28A,B: Gebe, diyabetli ve genç gruba ait uterus dokusunda alfa aktin boyamasında ★epitel, ✚bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



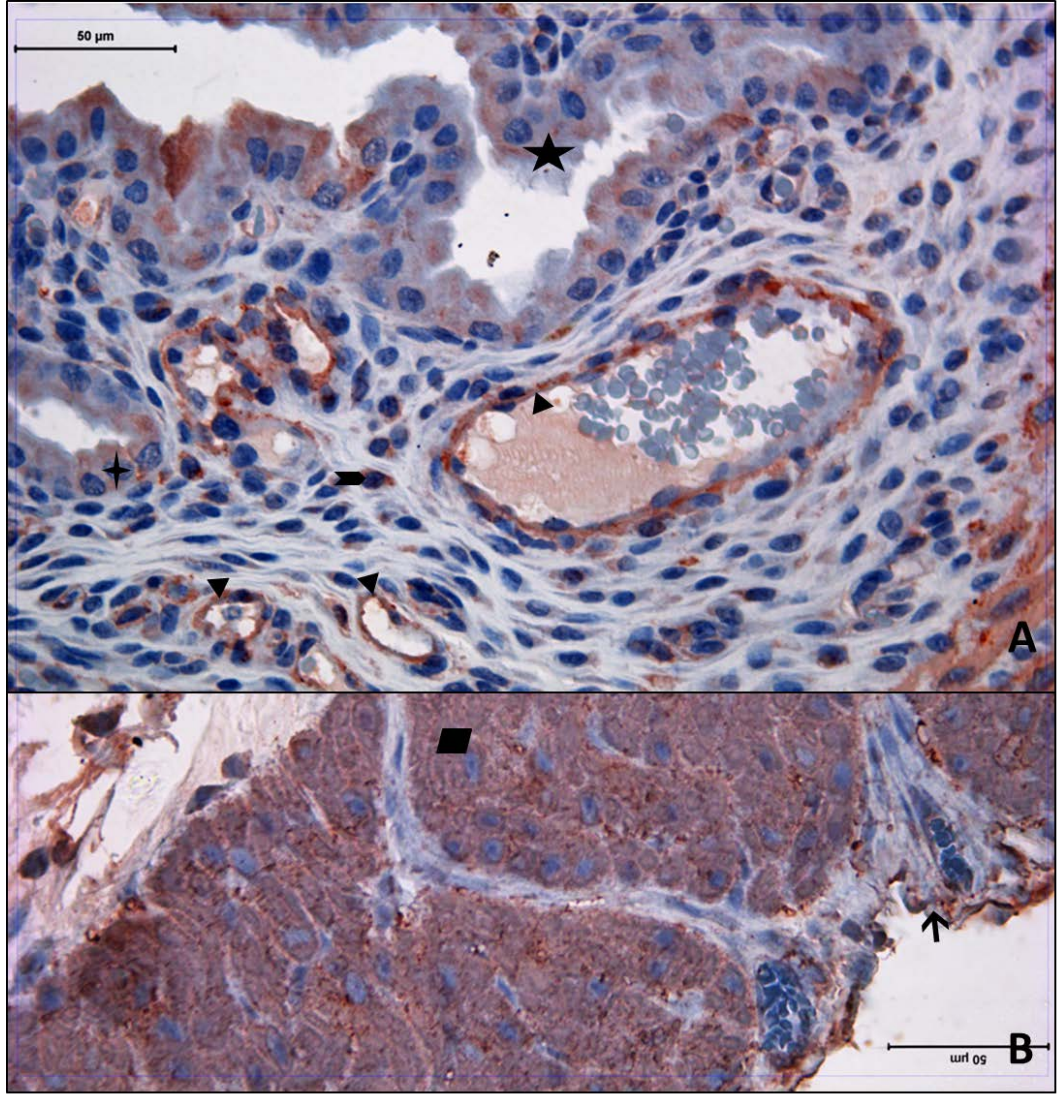
Resim 29A,B: Gebe ve diyabeti olmayan yaşlı gruba ait uterus dokusunda, alfa aktin boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası izleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



Resim 30A,B: Gebe olmayan, diyabetli ve yaşı gruba ait uterus dokusunda alfa aktin boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ➔ seroza, ■ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



Resim 31A,B: Gebe, diyabeti olmayan yaşı gruba ait uterus dokusunda alfa aktin boyamasında ★epitel, ✚bez epiteli, ➔ seroza, ➤ bağ dokusu hücresi, ▼endotel, ◆düz kas tabakası gözleniyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).



Resim 32A,B: Gebe, diyabetli ve yaşlı gruba ait uterus dokusunda alfa aktin boyamasında ★epitel, ✦bez epiteli, ↗ seroza, ■ bağ dokusu hücreleri, ▼endotel, ◆düz kas tabakası ilgiyi çekiyor (İmmünperoksidaz–HematoksilenA,BX400).

5. TARTIŞMA

Diyabet, yaşam şeklinde değişiklik gerektiren bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Süreğen tiplerinde retinopati, nefropati, nöropati ve damarsal sorunlar görölmektedir. ^{58,59} Her yıl doğum yapan kadınlardan %2-5'inin diyabet olduğu belirtilmiştir. Önceden var olan tip 1 ve tip 2 diyabet doğumlar sırasıyla %0.27 ve %0.10 olarak bildirilmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabetin yaygınlığı yıllara göre artmaktadır. Tip 2 diyabetin artışı özellikle Afrika, Güney Asya, Orta Doğu ve Çin aile kökenli küçük etnik gruplarda gözlenmektedir. Doğum sonrası devam eden ya da etmeyen gebelik diyabetinin yayılımının bu bölgelerde gözlendiği ise belirtilmemiştir. ⁵⁸

Gebeliklerin yaklaşık %87.5'i diyabet ile birlikte gitmektedir. Bunun gebelik diyabetinden kaynaklandığı ve kalan %7.5'inin tip 1 diyabet, %5'inin ise tip 2 diyabet kökenli olduğu varsayılmaktadır. ⁵⁸

Gebelikte görölen diyabet, gebeler ve gelişmekte olan fötüsler için risk oluşturmaktadır. Düşük, preeklampsi, erken doğum, diyabetli gebelerde oldukça yaygındır. Ayrıca diyabetik retinopati gebelik süresince hızla ilerleyebilmektedir. Ölü doğum, kongenital malformasyonlar, makrozomi, doğum travması, perinatal ölüm ve doğum sonrası uyum sorunları (hipoglisemi gibi) gebelik öncesi diyabetik kadınların bebeklerinde daha sık görölmektedir. ⁵⁸

Gebelik diabetes mellitusu (GDM) gebelikte görülen çok yaygın bir metabolik bozukluktur. Gebe kadınların %14'ünde gözlenmektedir.⁶⁰ GDM'lu kadınlar ileride diyabet gelişimine ve gebelik döneminde perinatal hastalık ve ölümlerle sonuçlanma riskini taşımaktadırlar. GDM için en büyük risk, aile öyküsünde diyabet bulunan, etnik kökünde yatkınlık, doğurma yaşı, gebelik kilosuna ve obez olan bireylerdir.⁶⁰

Çalışmamızda, normal ve diyabetli gebe sıçanların uterus dokularında gebelik ve diyabet ile gelişebilecek olası değişimler ve bu değişimlerin artan yaş ile ilişkisi tip III, IV ve VI kollajen ve ayrıca alfa-aktin belirteçleri kullanılarak araştırılmıştır.

Diyabetik bireylerdeki böbrek tübülleri bazal membran bileşenlerindeki kalınlaşma ve değişim hastalığının metabolik bozukluklarından ileri gelmektedir. Özellikle ortam glukozunun yüksek olması hücreler tarafından tip IV kollajenin transkripsiyon ve salgılanmasının artmasına neden olmaktadır. Fuad N. Ziyadeh yaptığı bu çalışmada, diyabetik böbrekte hücre dışı matriks bileşenlerinin arttığını, nedeninin de hastalığın özellikle erken evrelerinde kollajen sentezinin artması olarak belirtmiştir.⁶¹

Çalışmamızın diyabet gruplarında da Fuad N. Ziyadeh'in çalışmasına benzer şekilde tüm diyabet gruplarında yüzey epiteli, bez epiteli ve damar endotelilerine ait bazal membran yapılarında tip IV kollajen tutulumunda belirgin bir artma izlenmiştir.

Kollajen, insan vücudundaki proteinlerin yaklaşık % 30'unu oluşturan, bağ dokusunun temel ögesidir. ^{45,46,62} Günümüzde en az 30 farklı gen dizilimi ile kodlanan 25 değişik kollajen polipeptidi saptanmıştır. Kollajenin esas işlevi doku ve organlara şeklini vermek ve dayanıklılık kazandırmaktır. ⁶²

Kollajen lifler, kollajen denilen glikoproteinlerce oluşan oldukça büyük moleküllerdir. ^{46,49,50} En çok fibröz proteinler sentezlenir ve çeşitli mekanik işlevleri yerine getirirler. ^{47,50} Organizmadaki doku ve organların tümünde mekanik özellikleri çeşitlilik gösteren, sıralı düzenlenimle dizilmiş kollajen fibriller izlenir. ⁴⁷

Kollajenlerden Tip III düz kas dokusu, endonörium, arterler, uterus, karaciğer, dalak, böbrek ve akciğerde bulunur. ^{47,51,57} Tip IV kollajen epitel ve endotellerin bazal membranında yerleşik, endotel ya da epitel hücrelerince sentezlenen ^{47,51}, ayrıca yağ, kas ve sinir hücrelerinde de bulunan, filtrasyonu destekleyen bir kollajen fibril tipidir. Tip VI kollajen ise interstisyel bağ doku yapı elemanlarındanıdır. ⁵¹

Tip III kollajen özellikle deri ve vasküler dokularda bulunur. Bu dokular ayrıca tip I kollajen de içerirler. Tip III kollajen lifleri incedir. Tip III kollajen $\alpha 1$ geninde oluşan mutasyon Ehlers Danlos sendromu ve aortik anevrizma ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalarda inaktif kollajenIII $\alpha 1$ genini homozigot olarak bulunduran farelerin büyük kan damarlarının yırtılması sonucu öldüğü belirtilmiştir. Dokuların inceyapı incelemeleri tip III kollajenin,

kalp damar sistemi ve diğer organların normal gelişimleri süresince tip I kollajen yapımı için esas olduğunu ortaya koymuştur. ⁴⁸

Çalışmamızda tip III kollajen tutulumu, gebe ve diyabetli olmayan normal uterus dokusu genç kontrol grubunda, yüzey ve bez epitelinde, damarlarda, tunika adventisya katmanında oldukça kuvvetli izlendi. Kas hücrelerinde boyanma görülmezken, tunika serozada kuvvetli tutulumun varlığı ilgiyi çekti. Genç ve diyabet uygulanan deneklerde ise, yüzey ile bez epitelinde ve stromal hücrelerde genelde tutulumun hiç olmadığı izlenirken, özellikle bezlerin bazal bölgelerinde az-orta düzeyde immünreaksiyon dikkati çekiyordu. Damarlarda tunika adventisyada tutulum izlenmekle birlikte, tunika serozada epitel hücre katmanında tutulumun yoğunluğu belirgindi.

Tip IV kollajen ise bazal membranda bulunur ve matriks için önemli yapısal destek sağlar. Molekül içeriği yaklaşık 350 nm olan uzun üçlü sarmal bileşenden oluşur, yaklaşık 20 kısa kesinti bölgesi içerir, bu kesintiler sarmala esneklik kazandırır. Oluşan tip IV kollajen ağı bazal membranda toplanan diğer bileşenlerle laminin, entaktin, nidojen ve heparan sülfat proteoglikanın özel iletişimini sağlamak için yapısal destek oluşturur. Buna ek olarak bu ağ bazal membranda molekül büyüklüğüne göre filtrasyon özelliği sağlar. ⁴⁸

Tip VI kollajen merkezde kollajenaz alanı bulunan bir glikoproteindir ve hemen hemen tüm bağ dokusunda bulunur. Yaklaşık 100 ml' de yinelenen 5nm çapında mikrofibrillerin bir araya gelmesiyle oluşur. Kollajen VI $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ genlerini kodlayan üç ayrı zincirdeki mutasyon,

Bethlem miyopati, eklem ve kasta sürekli kasılmaya bağılı zayıflık ve yorgunluğa neden olur. ⁴⁸

Uterus kollajen bileşenleri gebelik süresince ve gebelik sonrası değişiklik göstermektedir. Gebelikte embriyonun implantasyonu evresinde, hipertrofik desidual hücre biçimlenmesinde fibroblast benzeri stromal hücrelerin aşamalı farklanması kollajen gen ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkilidir. Honglu Diao ve ark. yaptıkları çalışmada, önemli fibril tipleri olan tip I, III ve V kollajenlerin sıçan uterusunun implantasyon bölgesinde, diğer bölgelere oranla azaldığını belirtmişlerdir. Endometriyal hücre dışı matriksin ana bileşenlerinden olan tip IV kollajen implantasyon bölgesindeki luminal epitelyal bazal membrandan kaybolur ancak desidual katmanda birikir. Tip VI kollajen desidualizasyon sırasında stromal hücrelerde yok olur. ⁶³

Çalışmamızda gebe ve diyabetli olmayan, genç grupta tip IV kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, ifadelenmenin damarlara ait bazal membran yapılarında oldukça kuvvetli olduğu belirlendi. Yine tunika serozada da belirgin boyanma gözlemlendi.

Normal olmayan biçimde artan kollajenin uterus işlevini bozabileceği, bunun implantasyonda gerçekleşen olayların gecikmesine ya da damarlanmaya etkisi olabileceğini öne sürülmüştür. ⁶³ Araştırmacılar, tip I, III, IV ve VI kollajeni östrojen ve progesteron hormonları uygulanmış overektomili ve preimplante fare uteruslarında incelemişlerdir. Sonuç olarak tip I, III ve IV kollajenin implantasyon gününün ilerlemesine koşut östrojen ve progesteron uygulamasıyla arttığını saptamışlardır. Tip VI kollajenin ise

östrojen tedavisiyle arttığını ancak progesteron uygulamasının bir etkisi olmadığını belirlemişlerdir.⁶³

Geoffrey A Wood ve arkadaşları yaptıkları çalışmada östrus evresinde değişkenlik gösteren östrojen ve progesteron hormonlarının etkisiyle epitelyal ve stromal uterus parametrelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak kan damarlarının, yüzey ve bez epitellerinin bazal membranında yerleşim gösteren tip IV kollajenin bu evrede dağılım gösterdiği bölgeleri belirlemişlerdir. Tutulumun yüzey epiteline azaldığını saptamışlardır. Bez epiteline de azalma olduğu ancak bunun anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir. Kan damarlarında tip IV kollajen yıkımının olmadığını gözlemişlerdir. Luminal kollajen tip IV yitiminin progesteron hormonu ile glandular tip IV kollajen azalmasının ise östrojen hormonu düzeyleriyle ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁴

Çalışmamız ise genç, yaşlı, gebe ve diyabetli sıçanların uterus dokularında planlanmıştır. Geoffrey A Wood ve arkadaşlarının östrus evresinde gözlemledikleri bulguların tersine diyabet ve gebelikte tip IV kollajen ifadenmesinin tüm bazal mebran yapılarında artarken bez epitel hücre sitoplazmalındaki ifadenmesinin azaldığı çalışmamızda izlenmiştir.

Saylam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pelvik organ sarkmasında tip IV kollajenin etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak pelvik organ sarkması olan olgular ve sağlıklı kadınlarda uterosakral ligamente alınan örneklerde kollajen tip IV'ün anlamlı katkısı olmadığını belirtmişlerdir.⁶⁵

Çalışmamızda gebe ve diyabetli olmayan, genç grupta tip IV kollajen immünreaktivitesi incelendiğinde, yüzey ve bez epitelinde belirgin immün tutulum görülüyordu, damar endotelinde belirgin bir tutulum izlenmezken endotel hücre bazalinde yer yer orta dereceli tutulum izlendi. Tunika serozada ise orta dereceli immünreaktivite gözlemleniyordu.

Margaret L. R. Harkness ve R. D. Harkness yaptıkları çalışmada, gebelik süresince hormonların etkisiyle, fötüs bulunan ve bulunmayan uterus boynuzlarında kollajen miktarının arttığını gözlemlemişlerdir.⁶⁶

Harkness R. D. yaptığı bir diğer çalışmada sıçan uteruslarını doğum sonrası incelemiş ve kollajen miktarlarında azalma olduğunu belirtmiştir.⁶⁷

Margaret L. R. Harkness ve ark. gebelik ve emzirme sürecinde yaptıkları çalışmada, sıçan uterusunda gebeliğin başlangıcından bitişine değin kollajen miktarının zamana koşut azaldığı, emzirme döneminde ise hızla arttığı gözlemlemişlerdir.⁶⁸

Woessner J. F. yaptığı çalışmada doğumdan dört gün sonra uterusda östrojen hormonunun kollajen yıkımını engellediğini belirtmiştir.⁶⁹

Thomas G. Marrione ve Sam Seifter'in yaptıkları çalışmada insan uterusunun gebe olmayan ile doğumdaki durumlarını karşılaştırdıklarında uterusda termde kollajen miktarının kantitatif olarak arttığını bildirmişlerdir. Doğum sonrası ise ani bir kollajen yitimi olduğu ve gebelik süresince uterusda kollajen içeriğinde bir azalma görüldüğü saptanmıştır.⁷⁰

Masaaki Iwahashi ve ark. yaptıkları çalışmada, gebe servikal uterusunda tip IV kollajenden elde edilen alfa zincirlerinin dokudaki düşük düzeyleri nedeniyle gözlenmediğini belirtmişlerdir.[6]

Regassa F ve Noakes D. E. yaptıkları çalışmada, gebelik süresince uterusun toplam kollajen içeriğinin ve ağırlığının arttığını saptamışlardır.⁷²

Birgitte S. Oxlund ve ark. yaptıkları çalışmada uterusda kollajen lif yoğunluğunun yaşa koşut arttığını ve ayrıca gebe olmayan kadınlarda azaldığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca kollajen tutulumunun yaşa koşut arttığı ancak gerim gücünün yaşla ve doğurganlıkla değişmediğini izlemişlerdir.⁷³

Margaret L. R. Harkness ve ark. yaptıkları çalışmada her iki ovaryumları da çıkarılan sıçanların uteruslarında günlere koşut olarak kollajen miktarında azalma görüldüğünü belirtmişlerdir.⁷⁴

Andrea Di Lieto ve ark. yaptıkları çalışmada, uterus kollajenlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan hücre dışı matriks bileşeni olan tip I kollajen miktarının gebe olan osteogenezis'li hastalarda miyometriyumunda azaldığını gözlemlemişlerdir.⁷⁵

Joy Mulholland ve ark. yaptıkları çalışmada gebeliğin ilk üç aylık döneminde endometriyumda tip VI kollajen varlığını değerlendirmişlerdir. Endometriyum dokusunda bu aşamada Tip VI kollajenin azaldığını bildirmişlerdir. Hücre dışı matrikste yer alan mikrofibriler tip VI kollajenin kaybolmasının ise desidual hücrelerin bir fonksiyonu olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna karşın tip VI kollajenin uterus damar duvarı boyunca yer aldığını saptamışlardır.⁷⁶

Li XW ve ark. yaptıkları çalışmada, iki taraflı histerektomi uygulanan değişken stres altındaki deneklerin uterus dokularını incelemişlerdir. Durağan stres altındaki uterus dokularında tip I ve tip III kollajen miktarının arttığı, çok düşük ya da çok yüksek stres altındakilerde ise kollajen miktarının değişmediğini izlemişlerdir.⁷²

Li XW ve ark. yaptıkları çalışmanın aksine bir çok çalışmada da gebelik dönemi süresince artan relaksin hormonuna bağlı olarak artan kollajenaz etkisi nedeniyle uterus bağ dokusunda özellikle tip III ve VI kollajen tiplerinde azalma olduğu bildirilmiştir.^{57,78,79}

Pek çok türde normal gebelik ve doğumda, relaksin hormonunun üreme sistemi üzerindeki (servikal yumuşama, interpubik bağların ve uterusun büyümesi, meme bezlerinin gelişimi gibi) fizyolojik etkileri önemlidir. Ayrıca realksin hormonunun uterus kasılmasını düzenlediğini belirtmişlerdir.⁸¹

Zhao L ve ark yaptıkları çalışmada gebelerde vajina, uterus, serviks, pubis eklemi ve meme bezinde kollajen içeriklerini incelemiş ve relaksin hormonunun artışıyla kollajen yoğunluğunun azaldığını belirtmişlerdir.⁸²

C.S. Samuel, gebe, gebe olmayan ve overektomili gebelerde kollajen metabolizmasındaki değişimi incelemişlerdir. Gebelik süresince artan relaksin hormonu etkisiyle kollajen miktarında azalma olduğu saptanmıştır. Gebelik süresinde, doğum sırasında ve sonrasında, relaksinle tedavi edilen overektomili gebelerde artan relaksin miktarına bağlı olarak kollajen miktarının azaldığını saptamışlardır.⁸³

Taonei i. Mushayandebvu, uterusu heterozigot relaksin bulunan gebe grupta kollajen miktarı, kontrol grubuna ve relaksin geni susturulmuş farelere oranla azaldığı belirtilmiştir.⁷⁹

Lloyd L ve ark. yaptıkları çalışma, dokunun DNA, protein ve kollajen içeriği ve miktarının relaksin' in tek başına ve östrojen hormonu ile birlikte uterus bağ dokusu üzerine etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak,

relaksinin tek başına DNA, protein ve hidroksiprolin içeriğini artırmazken, östrojenle birlikte içeriğin arttığını belirtmişlerdir.⁸⁴

Literatürdeki çalışmalar gebelik döneminde uterus dokusundaki kollajen ifadelenmesi ile ilgili farklılıklar sergilemektedir. Bizim çalışmamızda birçok araştırmacının bulguları ile eşdeğer olarak^{79,81,82,83,84} gebe sıçanların uterus dokularında kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde tip III ve VI kollajen tutulumunun azaldığı saptanmıştır.

Diabetes mellitus nedeniyle değişime uğrayan organlarda uzun süreli damarsal yan etkiler gözlenmektedir. Bunlar mikrovasküler böbrek hasarı, bazal membranların kapillerinin kalınlaşması ve hücre dışı matriks bileşenlerinin artmasıyla tanımlanır. Mikrodamar yitimi izleyen yeni damarlanma gözlerde ve periferik sinirlerde yaygındır. Diğer yandan makrovasküler hastalık, hızlı damar sertliği ile nitelendirilir. Bu komplikasyonlar uzun süreli hiperglisemi ile bağlantılıdır.⁸⁵

Aydın O. E. yaptığı çalışmada diyabetik sıçanlarda oluşturulan yara modellerinde VEGF aracılığı ile mikro damarlanmanın anlamlı biçimde arttığını belirtmiştir.⁸⁶

Yaşla birlikte uterustaki kollajen miktarı artar. Kollajen lif birikimindeki bu artışın vaskülarizasyona engel olarak uterus işlevini bozabileceği düşünülmektedir.⁸⁷

Rahima A. ve ark. yaptıkları çalışmada, genç ve yaşlı gebe fare uteruslarını incelemişlerdir. Yaşlı farelerde uterus kollajen bileşenlerinin kesin bir biçimde arttığını belirtmişlerdir.⁸⁷

Tomas Fulop ve ark. yaşla artan tip 2 diabetes mellitus sıklığının yaşla ilişkili yol açtığı olası değişiklikleri inceleyen bir araştırma yapmışlardır. Alt ekstremitte amputasyon riskinin diyabet varlığında 10 kat arttığını, daha önemlisi yaşam süresinin 10 yıl azaldığını belirtmişlerdir. Yaş dışında yüksek kilo ve obezite yetişkinlerde diyabet olgularının %80'inden fazlasıyla ilişkili önemli risk etkenlerindendir. Yaşla ilişkili tip 2 diyabet gelişimine neden olan etkenler arasında, vücut yağlanmasının artması ve yağ oranı az vücut kütlesi izlenir. Bu değişiklikler yaşlanma sürecinin özelliğidir. Ancak ayrı ayrı benzer istenmeyen metabolik sonuçlarla pekçok patolojik olgu ortaya çıkabilir. Bozulmuş glukoz toleransı ya da tip 2 diyabet üzerinde kortizolün yararlı etkisi vardır.⁸⁸

Çalışmamızın yaşlı diyabet gruplarında, genç diyabet grupları ile karşılaştırıldığında tüm kollajen ifadenmelerinde belirgin bir artış gözlemledik.

Stuart L. Schnider ve ark. insan derisinde bulunan kollajenlerin nötral tuz ve asit çözeltisi ile pepsin serbest ve çözünmeyen parçalar olarak ayrılmış olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucu asitte çözülebilen ve pepsin serbest kollajenlerde yaşa koşut azalma gözlerken çözünemeyen kollajen miktarında artış saptamışlardır. Ayrıca genç ve erişkin diyabetik bireylerde kollajen miktarı karşılaştırıldığında fark gözlenmediğini, daha yaşlı

diyabetik bireyler ile yaşlı diyabetik olmayan bireylerde de kollajen miktarında fark olmadığını bildirmişlerdir.⁸⁹

Vincent M. Monnier ve ark. yaş ve diyabet ile kollajendeki artan enzimatik olmayan glikolizasyon ve çözünmezliğin, kahverengi pigment oluşumuna etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak kahverengi leke miktarının yaşa koşut arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca diyabetik olmayan bireylere göre tip 1 ve tip 2 diyabetik bireylerin kahverengileşmeye neden olan pigmentlerinin daha az bulunduğunu belirtmişler, yaşlanmaya koşut kollajen çözünürlüğünün ve miktarının azaldığını bildirmişlerdir.⁹⁰

6. SONUÇ

Çalışmamızda STZ uygulaması ile deneysel diyabet oluşturulan gruplara ait uterus dokusu incelemelerinde, diyabet ile ilişkili olarak damar endotelinde NO sentezinin bozulması nedeni ile kalınlığı artan tunika media katmanında, diyabetli genç ve yaşlı gruplarımızın uterus damar yapılarında alfa aktin, tip IV kollajen ifadelenmesini kontrol gruplarının aksine oldukça yoğun olarak izledik. Bunun aksine aynı gruplarda tip III ve VI kollajen ifadelenmesinin ise azaldığını saptadık. Bunun kaynaklardaki birçok çalışmada ifade edildiği gibi gebelik süresince özellikle uterusu salınımı artan relaksin hormonunun etkisi ile artan kollajenaz erki sonucunda olabileceği kanısına vardık.

Sonuç olarak saptadığımız immünohistokimyasal bulgular doğrultusunda, uterus dokusunun diyabet ve yaşlılıktan olumsuz yönde etkilendiği ve bu konuda yapılacak ince yapı düzeyindeki çalışmaların kliniğe ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

7. ÖZET

Diyabet kan glukoz düzeyinin aşırı yükselmesi ile sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. Gebelik ve diyabet birbirini olumsuz etkileyen olgulardır. Hücre, doku, organ ve sistemleri etkileyen bir bozulma süreci olan yaşlanma, biyokimyasal ve yapısal düzeyde birçok değişikliği içerir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte seyreden diyabet olgularında ise birçok organ ve sistemde dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda oluşturulan deney modellerinde, gebelik, diyabet ve yaşlılıkta çeşitli değişimlere uğradığı bilinen uterusu ait kollajen içeriği ve damar yapılarında her üç olgunun birlikte oluşturacağı etkilerle, gelişebilecek histolojik değişimlerin ve hasarın, kollajen tip III, IV, VI ve alfa aktin primer belirteçleri kullanılarak immünohistokimyasal olarak karşılaştırmalı incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda 24 adet 2 aylık (genç), 24 adet 8 aylık (yaşlı) olmak üzere, toplam 48 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Her grupta 6' şar adet sıçan olacak şekilde toplam 8 grup oluşturuldu. Diyabet grubundaki sıçanlara tek doz 50 mg/kg STZ' nin intraperitoneal enjeksiyonu ile deneysel diyabet oluşturuldu. Uygulamayı izleyen 2 aylık izleme sürecinden sonra diyabetli olduğu belirlenen deneklerde, gebelik oluşumu sağlandı. Gebeliğin 14. gününde tüm gruplara ait uteruslar çıkartıldı. İmmünohistokimyasal sonuçlar ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmamızda diyabetli gruplarda tüm kollajen tiplerinde belirgin bir azalma gözlemlendi. Benzer şekilde gebe gruplarda da tüm kollajen tiplerinde azalma izlendi. Sözü edilen belirteçlerin yaşlı ve diyabet oluşturulmuş uterus dokularında ise ifadelenmelerinin en az olduğunu görüldü. Buna karşıt olarak alfa aktin immünreaktivitesi diyabet, gebe, hem diyabet hem gebe gruplarında kontrol grubuna karşıt giderek arttığı ilgiyi çekiyordu.

Sonuç olarak; sözü edilen immünohistokimyasal bulgular doğrultusunda, uterus dokusunun diyabet ve yaşlılıktan olumsuz yönde etkilendiğı ve bu konuda yapılacak ince yapı düzeyindeki çalışmaların kliniğe ışıık tutacağı düşüncesindeyiz.

8. SUMMARY

Diabetes is a metabolic disorder resulting in excessive increase in blood glucose level. Pregnancy and diabetes are phenomena that affect each other adversely. Aging; a deterioration process of tissues, organs and systems; involves several biochemical, and structural changes. In diabetes cases in patients with advanced ages, there occurs degeneration of many organs and systems.

In experiment models created in our study, it was aimed to be examined the collagen content belonging to uterine that is known underwent various changes in pregnancy, diabetes and senility and effects to be created by every three cases together in vein structures, histological changes and damage that are probable to develop immunohistochemically and comparatively by using collagen type III, IV, VI and alpha actin primary markers.

In our study, a total of 48 female Sprague Dawley rats were used with the inclusion of 24 rats of 2 months (young), 24 rats of 8 months (old) rats. 8 groups, including 6 rats each, were created. In diabetes rats group, experimental diabetes was created through intraperitoneal injection of a single dose of 50 mg / kg STZ. After a 2 months follow-up period, subjects that were identified as diabetic were gotten pregnant. At the 14th day of pregnancy, uteri of all groups were removed. Immunohistochemical results were evaluated on light microscope.

According to our results, a significant reduction in all types of collagen was observed among diabetic groups. Similarly, in pregnant groups, all types of the collagen were also reduced. Mentioned expression were observed in lower levels among the elderly and diabetic groups. On the other hand, an increase in alpha-actin immunoreactivities among diabetics, pregnant, both diabetics and pregnant groups as opposed to the control group were strikingly attracted the attention.

As a result, in accordance with the beafore mentioned immunohistochemical findings, uterine tissues are adversely affected by diabetes and older ages; and we believe that ultra structural level studies in this field will shed light on the clinic.

KAYNAKLAR

1. Satman İ, Boztepe H, Alagöl F. Endokrinoloji diyabet yıllığı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007.
2. Bağrıaçık N. Diabet ve metabolizma hastalıkları. İstanbul, Türk Diabet ve Obezite Vakfı, 1999.
3. Lavin N. Editör. Endokrinoloji ve metabolizma kitabı. Aral Y (çev). Ankara, Güneş, 2006.
4. Eiselein L, Schwartz HJ, Rutledge JC. The challenge of type 1 diabetes mellitus: 2004.
5. Özata M, Yöner A editörler. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. 1. Baskı. İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık;2006.
6. Arora S, Ojha S K, Vohra D. Characterisation of Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus in Swiss Albino Mice. Global Journal of Pharmacology, 3 (2): 81-84, 2009.
7. World Health Organization (WHO)
8. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study. International Journal of Obesity, vol25, no.8, 1175-1182;2001
9. Heidari Z, Sagheb HM, Rafighdoost H, Moein A, Mugahi MN, Minaii B, A streological study of diabetic kidney following administration of different doses of streptozocin. Daru, 11(3),115-119;2003

10. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S (Çeviri Editörleri). 10. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006
11. Karaöz E. Özel histoloji. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2002.
12. Erkoçak A. Özel Histoloji Dolaşım Lenfatik-İç Salgı-Üriner-Genital ve Sinir Sistemleri. Ankara: Ankara Üniversitesi; 1984.
13. Taşkinalp O. Kadın Genital Sistemi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003.
14. Kierszenbaum AL. Histoloji ve hücre biyolojisi: patolojiye giriş, Demir R çeviri editörü, Ankara: Palme, 2006.
15. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi fizyoloji kitabı; Solakoğlu Z (çev). İstanbul: Nobel Tıp, 2003.
16. Moyes C D, Schulte P M, Cummings P B. Animal physiology. 2.baskı. Odtü kütüphanesi.
17. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Çev), 6.Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
18. Moore KL, Dalley AF. Kliniğe Yönelik Anatomi. Şahinoğlu K (Çeviri Editörü). 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.
19. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (Çev), 9. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005
20. Berkman S, Topuz S, editörler. Jinekoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.

21. James W L. Human embryology. New York: Churchill Livingstone, 1997.
22. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürek M. İnsan Embriyolojisi. Alfa Basım Yayım Dağıtım; 1992.
23. Mark G, Persaud TVN, Moore KL, Before we are born essentials of embryology and birth defects. Ankara: Güneş Tıp, 2009.
24. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's essential histology. Müftüoğlu S (çev). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2009.
25. Erdoğan D, Görgün M, Hatipoğlu T, Ilgaz C. Özel Histoloji. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2007.
26. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology: a text and atlas. Baltimore: William & Wilkins, 1995.
27. Şahin D, Özbay NÖ. Histoloji patoloji. Tusem Tıbbi Yayıncılık; 2007
28. Henrikson RC, Kaye GI, Mazurkiewicz EJ. Histology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
29. Akbay C, Sabuncuoğlu BT: Özel histoloji ince yapı ve gelişme, Antıp A.S. Tıp Kitapları Bilimsel Yayınları, Ankara, (2002).
30. Cunningham G F, Macdonald C P, Gant F N, Leveno Jk, Gilstrap Cl, Hankins VDG, Clark Ls: Williams Obstetrics 20. Edition, Stamford, Connecticut: Appleton and Lange, A Simon & Schuster Company; 1997.
31. Ganong W F. Tıbbi Fizyoloji. (çev), 20. baskıdan çeviri. Ankara: Nobel Tıp, 2002.
32. Snell RS. Klinik Anatomi. Yıldırım M (Çeviri Editörü), 6.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004.

33. Kuran O. Sistematik Anatomi. 3. baskı. İstanbul: Filiz Kitabevi; 1993
34. Dere F. Anatomi. 3. baskı. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi; 1996
35. Çimen M. sistematik anatomi ders kitabı. 1. baskı. Sivas cumhuriyet üniversitesi yayınları, dilek matbaası; 2003
36. Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar. 2. Baskı. Ankara: Odtü Geliştirme Vakfı Yayıncılık; 1999
37. Ozan H. Anatomi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004
38. Gökmen GF. Sistematik anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003.
39. Bozdoğan Ö. Fizyoloji. Ankara: Palme, 2000.
40. Atasü, T, Sahmay, S: Jinekoloji, 1. Baskı, 159-164. Ünlversal Bilimsel Yayınları 6, İstanbul, (1996).
41. Davidson JA. Professor of Clinical Medicine University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas Southwestern Medical School Dallas, Texas, USA.
42. American Diabetes Association (ADA) 2006
43. Yakar K. Fizyoloji. 5. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2003
44. Koloğlu S. Endokrinoloji: temel ve klinik. Erdoğan G editör. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2005.
45. Gümüslü S. Diyabetik sıçanlarda böbrek dokusu tip IV kollajeninin enzimatik olmayan glikasyonu ve alfa-lipoik asitin kollajen glikasyonu üzerine etkisi. Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu projesi.

- 46.Turgut M, Uysal A, Pehlivan M, Öktem G, Yurtseven ME. Sıçanlarda Deneysel Siyatik Sinir Anastomozu Üzerine Pinealektomi Ve Melatonin Etkisinin Değerlendirilmesi. Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu projesi. İzmir; 2002.
- 47.Fratzl P. Editör. Collagen Structure and Mechanics. Germany: Springer Science; 2008.
- 48.Ayad S, Boot R, Humphries MJ, Kadler KE, Shuttleworth. The Extracellular Matrix Facts Book. Second edition. Elsevier inc; 1998.
- 49.Erdoğan D, Hatipoğlu MT, Görgün M, Ilgaz C. Genel Histoloji. 3.bs, Ankara, Hatipoğlu Basım ve Yayın; 2008.
- 50.Akay T. Genel Histoloji, 7. Bs,Palme Yayıncılık; 2008
- 51.Anadolu Üniversitesi <http://www.anadolu.edu.tr/aos/kitap/EHSM/1219/unite04>
- 52.Coukos G, Rubin SC editörler. Cancer of The Uterus. New York: Marcel Dekker,2005
- 53.Bertola L, Ott CP, Griepsma S, Vonk FJ, Bagowski. Developmental expression of alpha-skeletal actin gene. BMC evolutionary biology 2008,8:166
- 54.Sjöblom B, Salmazo A, DjinoVIC C. Alpha-actinin structure and regulation. Cell Mol Life Sci. 2008; 65(17):2688-701.
- 55.Wentzel P, Jansson L, Eriksson UJ. Diabetes in pregnancy: uterine blood flow and embryonic development in the rat. Pediatr res. 1995; 38(4):598-606.
- 56.Sheffield JS, Koster EB, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal Diabetes Mellitus and Infant Malformation. The American

College of Obstetricians and Gynecologists. Vol 100, No. 5, Part1; 2002

57. Dalglish R. The human collagen mutation database. *Nucleic acids res.* 1998;1;26(1):253-255
58. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Berghe GV, Betteridge J, Boer Mj, Cosentino F, Laakso M, Malmberg M. Guidelines On Diabetes, Pre-Diabetes, And Cardiovascular Diseases. *European Heart Journal* (2007) 28, 88–136
59. Nakagawa T, Kosugi T, Haneda M, Rivard CJ, Long DA. Abnormal Angiogenesis in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2009 July; 58(7): 1471–1478.
60. Leary J, Pettitt Dj, Jovanovic L. Gestational Diabetes Guidelines İn A Hapo World. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;24(4):673-85. Doi: 10.1016/J.Beem.2010.05.009.
61. Ziyadeh N F. Renal Tubular Basement Membrane And Collagen Type IV İn Diabetes Mellitus. *Kidney International*, Vol. 43 (1993), Pp. 114—120
62. Gümüşlü S. Diyabetik Sıçanlarda Böbrek Dokusu Tip IV kollajenin Enzimatik olmayan glikasyonu ve alfa lipoik asit'in kollajen glikasyonu üzerine etkisi. Antalya;2005
63. Diao H, Aplin D J, Xiao S, Chun J, Li Z, Chen S, Ye X. Altered Spatiotemporal Expression Of Collagen Types I, III, IV, And VI İn Lpar3-Deficient Peri-Implantation Mouse Uterus. *Biol Reprod*; 84(2): 255–265; 2011
64. Wood G A, Fata J E, Watson K L M, Khokha R. Circulating hormones and estrous stage predict cellular and stromal

remodeling in murine uterus. Department of Medical Biophysics and Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, Ontario Cancer Institute, University of Toronto, 610 University Avenue, Toronto, Ontario, Canada.

65. Saylam C Y, Terek M Ç, Çırpan T, Akercan F, Yıldız P S, Zekioğlu O, İtil İ M, Aşkar N. Pelvik Organ Prolapsusu Ve Üriner İnkontinansı Olan Olgularda Vajen Ve Sakrouterin Ligament'de Östrojen Reseptör Ve Kollagen Tip Iv Ekspresyonunun İncelenmesi. *Türk Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği Dergisi, (Tjod Derg)*, 2008; Cilt: 5 Sayı: 2 Sayfa: 123- 9
66. Harkness M L, Harkness R D. The Distribution Of The Growth Of Collagen In The Uterus Of The Pregnant Rat. *J Physiol.* 1956 28;132(3):492-501.
67. Harkness R. D., Moralee E B. The Time-Course And Route Of Loss Of Collagen From The Rat's Uterus During Post-Partum Involution. *J. Physiol.* (1956) 132, 502-508
68. Margaret L. R. Harkness, R. D. Harkness. The Collagen Content Of The Reproductive Tract Of The Rat During Pregnancy And Lactation. *J. Physiol.* (1954) 123, 492-500
69. Woessner Jf Jr. Inhibition By Oestrogen Of Collagen Breakdown In The Involuting Rat Uterus. *Biochem J.* 1969; 112(5): 637–645.
70. Morrione Tg, Seifter S. Alteration In The Collagen Content Of The Human Uterus During Pregnancy And Post Partum Involution. *J Exp Med.* 1962 January 31; 115(2): 357–365.
71. Masaaki Iwahashi, Yasuteru Muragaki, Akira Ooshima, And Naohiko Umesaki. Decreased Type I Collagen Expression In

Human Uterine Cervix During Pregnancy. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(5):2231–2235

- 72.Regassa F, Noakes De. Changes In The Weight, Collagen Concentration And Content Of The Uterus And Cervix Of The Ewe During Pregnancy. *Res Vet Sci.* 2001 Feb;70(1):61-6.
- 73.Oxlund Bs, Qrtoft 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 6;8:82.
- 74.Margaret L. R. Harkness, R. D. Harkness, Brenda E. Moralee. Loss Of Collagen From The Uterus Of The Rat After Ovariectomy And From The Non-Pregnant Horn After Parturition. From The Department Of Physiology, University College, London. Received For Publication 25 1956.
- 75.Di Lieto A, Pollio F, De Falco M, Iannotti F, Mascolo M, Somma P, Staibano S. Collagen Content And Growth Factor Immunoexpression In Uterine Lower Segment Of Type Ia Osteogenesis Imperfecta: Relationship With Recurrent Uterine Rupture In Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):594-600.
- 76.Mulholland J, Aplin JD, Ayad S, Hong L, Glasser SR. Loss of Collagen Type VI from Rat Endometrial Stroma during Decidualization *Biology of Reproduction* 46, 1136-1143;1992
- 77.Li Xw, Miao Yl, Wang Jl, Wei Lh, Jiang L Preliminary Study On Metabolism Of Collagen In Uterus Sacral Ligament Fibroblasts Under Stress. [English Abstract, Journal Article, Research Support,

Non-U.S. Gov't] *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011 Mar; 46(3):172-6.

78. Albert H, Godskesen M, Westergaard JG, Chard T, Gunn L. Circulating levels of relaxin are normal in pregnant women with pelvic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 74 (1997) 19-22.
79. Mushayandebvu TI, Rajabi MR. Relaxin Stimulates Interstitial Collagenase Activity in Cultured Uterine Cervical Cells from Nonpregnant and Pregnant But Not Immature Guinea Pigs; Estradiol-17p Restores Relaxin's Effect in Immature Cervical Cells'. *Biology Of Reproduction* 53, 1030-1037 (1995)
80. Unemori EN, Amento EP. Relaxin Modulates Synthesis and Secretion of Procollagenase and Collagen by Human Dermal Fibroblasts. (THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Vol. 265. No. 18, Issue of June 25, pp. 10661-10665, 1990.
81. Downing SJ, Hollingsworth M. Action of relaxin on uterine contractions - a review. *Journal of reproduction and fertility* (1993) 99, 275-282
82. Zhao L, Samuel CS, Tregear GW, Beck F, Wintour EM. Collagen Studies in Late Pregnant Relaxin Null Mice. *Biology Of Reproduction* 63, 697–703 (2000)
83. Samuel CS, Coghlan JP, Bateman JF.. Effects of relaxin, pregnancy and parturition on collagen metabolism in the rat pubic symphysis. *Journal of Endocrinology* (1998) 159, 117–125.
84. Anderson LL. Relaxin and Estrogen Accelerate Growth of Uterine Cervix of Prepubertal Pigs. *Swine Research Report*, 1996

85. Pfeiffer A, Schatz H. Diabetic Microvascular Complications And Growth Factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103(1):7-14.
86. Aydın E. Vasküler Endotel Büyüme Faktörünün Diyabetik Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri: Farelerde Deneysel Çalışma. Uzmanlık Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006
87. Rahima A, Soderwall A L. Uterine Collagen Content In Young And Senescent Pregnant Golden Hamster. *J Reprod. Fert.* (1977) 49, 161-162
88. Fulop T. Diabetes And Aging. *Handbook Of Models For Human Aging*. 2006, Pages 671–685
89. Schnider SL, Kohn RR. Effects Of Age And Diabetes Mellitus On The Solubility And Nonenzymatic Glucosylation Of Human Skin Collagen. *J. Clin. Invest.* Volume 67 June 1981 1630-1635
90. Monnier V M, Kohn R R, Cerami A. Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Medical Sciences Proc. Natl. Acad. Sci.*; 1984 USA Vol. 81, pp. 583-587.

10. EKLER



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

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 153-12294
KONU :

30.06/2011

Sayın

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

Araştırmacı grubu Çiğdem ELMAS, Deniz ERDOĞAN, Suna ÖMEROĞLU ve Güleser GÖKTAŞ'tan oluşan, G.Ü.ET-11.075 kod numaralı ve *"Diyabetik ve Normal, Genç ve Yaşlı Gebe Sıçanların ve Fetus Dokularının Çeşitli Histolojik Yöntemlerle İncelenmesi"* başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-11.075 and entitled *"Different Histological Investigation in Teenage and Old, in Diabetic and Normal Pregnant Rats and Fetus Tissues"* is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

11. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Antalya’ da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara Yalçın Eskiyanan İlköğretim Okulu’ nda liseyi, ise Ankara Çağrıbey Anadolu Lisesi’ nde tamamladım. 2004 yılında kazandığım Eskişehir Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’ nden 2009 yılında mezun oldum. 2010 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’ ne bağlı Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’ nda yüksek lisans eğitimime başladım.

12. TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN başta olmak üzere yüksek lisans öğrenimim süresince hoşgörü ve desteği ile her zaman yanımda olan değerli danışmanım Doç. Dr. Çiğdem ELMAS' a, yüksek lisans eğitimimde katkıları olan hocalarım Prof. Dr. M. Tahir HATİPOĞLU' na, Prof. Dr. Celal ILGAZ' a, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL' a, Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU' na ve Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU' na;

Tez çalışmalarım boyunca deney ve laboratuvar aşamalarında, zamanlarını ve desteklerini esirgemeyen başta Arş. Gör. Güleser GÖKTAŞ olmak üzere Anabilim Dalımız asistanlarına ve personeline; deneylerimin yapılma aşamasında teknik destek sağlayan GÜDAM personeline;

Yüksek lisans öğrenimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her konuda moral ve motivasyon sağlayan dönem arkadaşlarım Meltem Ateş, İlkay Başer, Canan Erdemli, Perihan Yalçinkaya'ya;

Her zaman mutluluğumu isteyen, manevi ve maddi desteklerini, koşulsuz anlayış ve sevgisini gösteren canım annem Gülşen KOCAARSLAN'a, canım babam Orhan KOCAARSLAN'a, hayat ışığım canım ablam Öykü KOCAARSLAN'a, canım abim Evren KOCAARSLAN'a;

Sonsuz teşekkürler.

Sena KOCAARSLAN
Aralık 2012-ANKARA