

## Derleme

# Uterusta Gebelik İçin Oluşan Değişimler, Hormonal Uyarılara Yanıt

Faruk BUYRU

*I.O. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı*

**G**ebeliğe uyum sağlanması anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal karmaşık mekanizmalar sonucunda gerçekleşmektedir. Bu süreç fertilitasyonla başlamakta ve tüm gebelik boyunca devam etmektedir. Bunu sağlayan fizyolojik uyanların pek çoğu fetus veya fetal dokulardan kaynaklanmaktadır. Doğum ve laktasyondan sonra ise gebelik öncesi duruma süreci başlamaktadır. Gebeliğe uyumun anlaşılması, obstetriğin en önemli amaçlarından biri olmuştur.

Kadın genital sistemi gebelikte ve lohusalıktaki önemli değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler, bu organların anatomik olarak ne kadar esnek olduğunu, akut ve kronik stimuluslar sonucu oluşan koşullara kolayca uyum sağlayabildiklerini gösterir. Gebelikte ortaya çıkan anatomik değişiklikler bu organların seks steroidlerinin hedef organları olmalarının sonucudur ve hormonal ortamındaki değişikliklerle doğrudan ilişkilidir.

### GEBELİKTE UTERUSTA OLUŞAN DEĞİŞİMLER

Uterus, estrogen ve progesteronun hedef器官 andır ve her iki hormonun uterusun gebeliğe uyumunda önemli rolü vardır. Uterus özellikle düz adale hücrelerinden oluştuğundan ve bu myometrial hücreler hem estrogen, hem de progesteron receptorleri içerdikinden, uterusun fizyolojisi kadar anatomisinin de kadının hormonal durumundan etkilenmesi şaşırtıcı değildir.

#### Hipertrofi ve Dikatasyon

Gebe olmayan bir kadında uterusun ağırlığı yaklaşık 70 gramdır ve kavite hacmi 10 ml'nin altındadır. Gebelikte myometrial düz adale hücre-

rinde hem hiperplazi, hem de hipertrofi olur. Sınırlı sayıda yeni adale hücresinin oluşumu da söz konusudur. Uterusun büyümesi sadece steroid hormonların etkisine değil, fetusun büyümeye sonucunda uterusun mekanik olarak gerilmesine de bağlıdır. Uterus oldukça esnekir ve büyümeye birdenbire olmadığından intrauterin hacim artışı, intrauterin basınçta bir artış olmaksızın gerçekleşir (1). Termde uterus içeriğinin total hacmi 5 litre kadardır ve gebelik öncesine göre 500-1000 kat artış söz konusudur. Buna paralel olarak uterus ağırlığı da artar ve termde 1000-1100 g'a ulaşır (2).

Aynı şekilde hipertrofiden dolayı her bir myometrial hücrenin boyu, 100 kat artış sonucu termde 500  $\mu\text{m}$ 'e ulaşır (3). Uterus adale hücrelerinin büyümesinin yanında, özellikle eksternal adale tabakasında kollagen bağ dokusu ve intersellüler matrikste de bir artış söz konusudur. Böylece oluşan ağı, uterus duvarının sağlamlığına katkıda bulunur. Bunlara damar ve lenfatiklerin sayı ve çap olarak artışı eşlik eder. Plasental yatağı drene eden venler büyük uterin sintsislere dönüsürler. Frankenhauser servikal ganglionların çapındaki artış nedeniyle sinirlerde hipertrofi söz konusudur.

Gebeliğin ilk birkaç ayında uterustaki hipertrofi özellikle estrogen hormonun etkisine bağlıdır; progesteronun rolü sınırlıdır. Çeşitli büyümeye faktörleri de tek başlarına veya steroid hormonlarla sinerjistik olarak etki yaparlar. Erken hipertrofi sadece gebelik trünnünün mekanik etkisiyle oluşmaz; çünkü benzer uterin değişiklikler embriyonun ek-topik olarak implantة olduğu durumlarda da görülür. Fakat 12. haftadan sonra uterusun büyümesi, büyük ölçüde konsepsiyon trünnünün mekanik basisına bağlıdır.

Hızlı büyümeye büyük ölçüde, belki de tamamen spermidin, spermin ve onların öncüsü putressinden oluşan poliaminlerin sentezindeki artışa bağlıdır. Bu poliaminler doku büyümesi ve hücre hi-

**Yazma Adresi:** Dr. Faruk Buynu

*I.O. İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul*

peretrofisinde önemli rol oynarlar. Russell ve ark. idrarda poliamin düzeyinin gebelikte arttığını ve en yüksek düzeye 13-14. haftada ulaştığını göstermişlerdir (4). Aynı şekilde 13-14. haftada kanda diamin oksidaz aktivitesi de 1000 kat artmaktadır (4). Bu enzim muhtemelen desiduada sentezlenmekte ve poliamin metabolizmasını katalize etmektedir.

Gebeliğin ilk aylarında korpus ve fundustaki myometrium kalınlığı artar. Bununla birlikte, büyüyen fetus, plasenta ve amnios sıvısından dolayı uterus kavitesi gerilir ve uterus duvan termde belirgin olarak incelir. Bu incelme, progesterona bağlı yumuşama ile karıştırılmamalıdır. Termde korpus duvarı 1,5 cm veya daha incedir. Erken gebelikte uterus, gebelikten önceki sertlik ve direncini kaybeder. Daha sonraki aylarda uterus ince duvarlı, yumuşak duvarları kolayca içe çökebilen ve kann duvarından fetus kısımları palpe edilebilen musküler bir kese haline gelir (2).

Uterusun büyümesi simetrik değildir ve fundusta daha belirgindir. Farklı büyümeye tuba, overler ve ligamentum rotundumların uterus'a yapışma yerlerinin kıyaslanması ile kolayca belirlenebilir. İlk aylarda bu oluşumlar fundus tepesinin hemen altından uterus'a girerken, sonraki aylarda fundusun büyümesine bağlı olarak uterus ortasının hemen üstünden uterus'a bağlanırlar. Plasentanın pozisyonu da uterus hipertrofisini etkiler ve plasentayı çevreleyen uterus kısmı, distal myometriuma göre daha hızlı büyür.

#### **Adale Hücrelerinin Dazenlenmesi**

İnsan myometriumu, başlıca kollagen ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde yer alan düz adale hücrelerinden oluşur. Adale hücreleri bir ağ oluşturacak şekilde birbirinin içine giren demetler halindedir. Uterus iki Müller kanalının alt uçlarının birleşmesinden oluştuğundan karşılıklı olarak spiraller birbirleriyle bağlıdır. Bu durum duvarın güçlenmesini ve üç boyutlu olarak genişleyebilmesini sağlar (2).

Gebelikte uterus adale yapısı 3 tabakadan oluşur: 1) fundusta bir kemeri oluşturan ve çeşitli ligamentlerin içine doğru uzanan dış tabaka, 2) internal os ve tubal ostiumlar etrafında sfinkter benzeri lifler içeren iç tabaka, 3) bunların arasında yer alan ve kan damarları tarafından perfore edilen, adale liflerinden oluşan ağ (orta tabaka). Uterus duvanının büyük kısmı, damarları arasında uzanan adale liflerinin oluşturduğu bir ağ olan orta tabakadan ibarettir (2). Bu tabakadaki her hücre iki kavis yapar ve bunun sonucunda birbiri içine giren iki hücre sekiz şeklinde bir biçim oluşturur. Bu düzenlemeye sonucunda, doğumdan sonra hücreler kontrakte olduğunda penetre eden damarları sıkır ve ligatür gibi etki yaparlar.

Gebelikte uterus duvarını oluşturan adale hücreleri, özellikle alt segmentte çatıyi örten kiremitler gibi birbiri üzerine giderler. Her lifin bir ucu uterus serozasının altından oblik olarak aşağıya uzanır ve desiduanın içine girer. Kısa musküler oluşumların birbirleri ile birleşmesi sonucunda musküler lameller oluşur.

#### **Uterusta Boyut, Şekil ve Pozisyon**

##### **Değişiklikleri**

İlk birkaç haftada uterus orijinal şeklini korur, fakat gebelik ilerledikçe korpus ve fundus daha globuler bir şekil alır ve üçüncü ayda hemen hemen bir küre şeklinde olur. Daha sonra uzunluğuna bütüme daha belirgin iken, enine daha az büyür ve ovoid bir şekil alır.

Oniki haftanın sonunda uterus total olarak pelvis'e sığmayacak kadar büyümüştür. Uterus büyümeye devam ettikçe ön batın duvan ile temas eder ve barsaklar yana ve yukarıya doğru yer değiştirir, büyümeye devam eder ve karaciğere kadar ulaşır. Uterus bütündükçe ligamentum latum ve ligamentum rotundumlar gerilirler.

Gebe ayağa kalktığında, uterusun longitudinal ekseni pelvis girimi ekseninin uzantısına paralel hale gelir. Batın duvan uterusu destekler ve eğer batın duvarı çok gevşek değilse uterusun uzunlama ekseni ile pelvis giriminin ekseni arasındaki ilişkinin devamını sağlar. Gebe sırtüstü yattığında uterus kolumna vertebralis ve büyük damarlar, özellikle inferior vena kava ve aorta üzerine yaslanır.

Uterus pelvis dışına doğru bütündükçe genellikle sağa doğru rotasyon yapar, bu dekstrorotasyonun nedeni pelvisin solunda rektosigmoid kolumnun bulunmasıdır.

#### **Kontraktitede Değişiklikler**

Gebeliğin ilk trimesterinden sonra uterusta ağsız, irregüler kontraksiyonlar ortaya çıkar. İkinci trimesterde bu kontraksiyonlar bimanuel muayenede hissedilebilir. Bu kontraksiyonlar ilk kez 1872 yılında J. Braxton Hicks tarafından bildirildiğinden onun adıyla anılmaktadır (2). Bu kontraksiyonlar sporadik olarak ortaya çıkar, ritmik değildir ve yoğunlukları 5-25 mmHg arasında değişir (2). Gebeliğin son ayına kadar Braxton Hicks kontraksiyonları seyrektir, sıklığı son 1-2 haftada artar. Gebeliğin sonunda bu kontraksiyonlar bir rahatsızlığa neden olabilir ve "yanlış doğum eylemi" olarak adlandırılır.

#### **Uteroplasental Kan Akımı**

Plasental intervilloz mesafede kan akımının yeterli olması, fetus ve plasentanın büyümeye ve metabolizması için gerekli maddelerin sağlanması ve

metabolik artıkların uzaklaştırılması için şarttır. İnsan uterus perfüzyonunun gebelik esnasındaki değişiklikleri ile ilgili çok az deneyel kanıt vardır. Maternal kan tarafından sağlanan plasenta perfüzyonu, uterin ve ovarian arterlerin beslediği uterus-taki kan akımı ile ilişkilidir. Gebelikte uteroplazental kan akımında progresif bir artış söz konusudur ve gebeligin son aylarında bu akım dakikada 450-650 ml'ye ulaşır.

Assali ve ark. spontan veya indüklenmiş uterin kontraksiyonlann, uteroplazental kan akımında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (5). Bu azalma kontraksiyon sıklığı ile ilişkilidir ve tetanik kontraksiyonlar uterin kan akımında ani düşüşlere neden olur. Janbu ve Nesheim Doppler ile yaptıkları çalışmada travayda basınç artışı ile plazental kan akımının azaldığını göstermişlerdir. 50 mmHg basınç ile akımında % 60 azalma olmaktadır (6). Uterin kontraksiyonlar, fetal sirkülasyon üzerine daha az etki yapmaktadır (7).

#### ***Uteroplazental kan akımının kontrola***

Uteroplazental kan akımının düzenlenmesine etki eden faktörler büyük ölçüde bilinmemektedir. Uterin kan akımındaki artış gebelik boyunca sürmektedir. Gebelikten önce uterin kan akımı myometrium, endometrium ve gelecekteki plazental implantasyon alanı arasında eşit olarak dağılırken, termde total uterin kan akımının yaklaşık % 90'ı plazental kotiledonlara gitmektedir (8).

Maternal-plazental kan akımının artışı vazodilatasyon sonucu gerçekleşirken, fetal-plazental kan akımı artışı plazental damarlarının artışı sonucu gerçekleşmektedir. Palmer ve ark. 21. haftada uterin arter çapı iki katına çıkarken, akımın 8 kat arttığını göstermişlerdir (9). Geç gebelikteki vazodilatasyon kısmen de olsa estrogen uyansına bağlıdır (8). Janiaux ve ark. gebelik ilerledikçe, estrogen ve progesteronun birlikte kan akımına karşı direnci düşürdüğünü göstermişlerdir (10). Aksine, rezistans ve pulsatile indeksleri maternal venöz relaksin dizeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir.

#### ***Katekolaminler***

Epinefrin ve norepinefrin, arterial kan basıncında bir değişiklik olmasa bile plasenta perfüzyonda önemli ölçüde azalmaya neden olurlar (11). Bu etki muhtemelen katekolaminlere, uteroplazental vasküler yatağın sistemik vasküler yataktan daha hassas olmasına bağlıdır.

#### ***Angiotensin II***

Angiotensin II'nin pressor etkisine vasküler direnç, gebeligin normal bir yanıtı gibi görülmektedir (12). Angiotensin II'ye sistemik damar yatağında belirgin direnç olmasına rağmen, uterin damarlarda direnç daha belirgindir. Bu durum sistemik

dolaşımında pressör ajanlara duyarlık artışı olduğu durumlarda fetüsün korunması için gereklidir. Gebeligin indüklediği hipertansiyon gelişecek olan hastalarda, başlangıçta pressor ajanlara uterin damar direnci devam etmektedir. Başlangıçtaki bu uteroplazental kan akımı artışı, angiotensin II ve endotelin gibi diğer pressör ajanlara uterin vasküler rezistansın duyarsız olmasından kaynaklanmaktadır. Daha sonra uterin vasküler direnç arttıkça uteroplazental perfüzyon azalmaktadır.

#### ***Desidua***

Desidua, endometrium gebelikte estrogen, progesteron ve muhtemelen korpus luteumdan salgılanan relaksin etkisiyle birtakım karakteristik yapısal değişiklikler göstermesidir. Stromal hücrelerin büyütmesi ve sayısının artması sonucunda subepitelial tabaka kalınlaşır. Glandlar ve kan damarları da büyür. Bunun sonucunda desidua, plazentanın hemen altındaki basal kısım olan desidua bazalis, gebelik ırınçının çevreleyen kapsüler kısım olan desidua kapsularis ve myometrium iç yüzeyini döşeyen paryetal kısım olan desidua vera olmak üzere üç kısma ayrılr (1). 22'nci haftadan sonra kapsüler kısım damarlanması azalmadan dolayı kaybolur ve paryetal desidua (desidua vera) doğrudan fetal membranlarla temas geçerek onların vasküler desteğini sağlar. Endoteldeki progressif dejenerasyon gebelik boyunca devam eder, fakat ince bir tabaka bazı kısımlarda terme kadar kalır (13). Desiduada epitelial hücreler, stromal hücreler, mast hücreleri, lokositler ve endotel hücreleri gibi çeşitli hücreler bulunur.

Anatomik olarak desidua bazalis plazentayı myometriumdan ayırmıştır. Sadece kotiledonların vasküler desteğini sağlayacak spiral arterlerin kılınması için yeterli boşluk oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda intervillöz boşluktan gelen kanın drene olabileceği büyük venöz boşluklar sağlar. Paryetal desidua ise gebelik ırınçının myometriumdan ayrılr. Ultrastrüktürel olarak desidua paryetalis ve desidua bazalis hücreleri farklıdır, desidua bazalis hücreleri daha fazla Golgi ve endoplazmik retikulum içerir (13).

Desidua, implantasyon ve erken gebelikte önemli bir role sahiptir. Trofoblastlar ve myometrium arasındaimmünlolojik bir bariyer oluşturur ve immünglobulinler için reseptörler içerir. Desidua'nın endokrin fonksiyonu da vardır. Desidual hücreler büyük miktarda prolaktin ve az miktarda relaksin üretirler. Steroid hormonların metabolize edecek enzimlere sahiptirler ve gebeliğe özgü hormonları salgılarlar. Desidual hücreler, özellikle makrofajlar büyük miktarda prostaglandin sentezleme yeteneğine sahiptir. Ayrıca otokrin, parakrin ve endokrin görevler yapan sitokinler de desidual hücreler tarafından sentezlenir.

Desidual hücrelerde immunoglobulin ve peptid hormon reseptörlerine ek olarak çoğu sitokinler için hücre membran reseptörleri de bulunur. Desidual estrogen, progesteron ve glukokortikoid gibi steroid hormon reseptörlerine de sahiptir.

### Nitrik Oksid

Gebelikte nitrik oksid (NO) plasenta, desidual ve myometriumda sentezlenmektedir (14). Nitrik oksidin potansiyel rolleri implantasyondan önce ve gebelikte uteroplental ve sistemik sirkülasyonda vazodilatasyon, menstruasyon esnasında trombosit aktivasyonunun inhibisyonu ve gebelikte myometrial kontraktilitenin inhibisyonudur (14). Menstruasyon esnasında aşın NO üretimi menorajiye neden olmaktadır. Gebelikte NO üretiminin inhibisyonu intrauterin gelişme geriliğine yol açabilir.

Progesteron uterus ve serviks kontrolündeki dominant role sahiptir, antiprogestinler erken preterm doğumda neden olmaktadır (15). Uterusta NO progesteron ile birlikte uterin kontraktilitiyi inhibe etmektedir. Gebelik, doğum, steroid hormonlar ve prostaglandinler NO oluşum ve etkilerini düzenlemektedirler (16).

Termde uterus ve plasentada NO üretimi azalmakta ve travayın ilerlemesine izin vermektedir. Bununla birlikte gebelik sonunda servikste NO üretimi artarak metalloenzimlerin aktivasyonu ile servikal olgunlaşmayı uyarmaktadır (2).

Nitrik oksid uteroplental perfüzyonda, dokularda vasküler tonus veya rezistansın ayarlanmasında önemli rol oynar. Nitrik oksid endotelyal hücrelerden salgılanan potent bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu ve vasküler endotelyal yüzeylere adezyonunu önler (17). Nitrik oksid sentaz (NOS) umbilikal vendeki endotelyal hücrelerin % 7'sinde bulunmaktadır (18). Bu enzim amniyonik epitelde ve Wharton jelindeki hücrelerde de bulunmaktadır. Izumi ve ark. gebelik ilerledikçe düz adalelerin nitrik okside duyarlığının ve endotelyal kökenli nitrik oksid miktarının azaldığını göstermiştir (19). Preeklampsili hastalarda dolaşındaki nitrit düzeyi azalmıştır ve azalmış sentez preeklampsı oluşumuna katkıda bulunan faktörlerden biridir (20). Ramsay preeklampsı için yüksek riskli kadınlarda diastolik kan akımını artırmak için nitrik oksid donörleri kullandıklarını bildirmiştir (21).

Deneysel çalışmaların sonuçlarına göre doğum başlıca iki fazdan oluşmakta, nisbeten daha uzun olan hazırlık fazını, kısa ve muhtemelen irreversible olan aktif travay fazı izlemektedir. Hazırlık fazında: a) kontraksiyonlar inaktif durumdan, güçlü aktif duruma geçmekte, b) servikal olgunlaşma, c) fetal membranlarının aktivasyonu gerçekleşmektedir. Deneysel ve moleküler çalışmalar nitrik oksidin, gebelikten aktif travaya geçişte servikal ve uterin

fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır (22,23). Bu çalışmalar nitrik oksidin progesteron ile birlikte uterin sessizliği ve servikal rijiditeyi kontrol ettiğini göstermektedir (22,23). Fare uterus ve serviksinde NO sentezinde rol oynayan NO sentaz (NOS) enziminin ekspresyonu gebelikle ilişkili ve progesterona bağımlıdır. Gebelikte NOS ekspresyonu uterusta up-regule edilirken, servikste down-regule edilmektedir. Termde ise bunun tersi değişiklikler olmakta ve antiprogestinler preterm doğumda neden olmaktadır (23). NO servikal olgunlaşmanın son metabolik mediatörü olarak görev yapmaktadır. Çalışmalar NO donörlerinin, tokolitik ajan olarak tedavi potansiyellerinin bulunduğu göstermektedir. Diğer yandan lokal uygulanan NO donörleri servikal olgunlaşmayı uyarmak için kullanılabilir (23).

### Serviksteki Değişiklikler

Uterin serviks, gebelik esnasında fetus korumak için sıkı bir şekilde kapalıdır ve pozisyonu ile de yukarıdan gelecek basıncı karşı direnç oluşturacak şekildedir. Myometriumin 2/3'si veya daha fazlası düz adale hücrelerinden oluşurken, muscular komponent servikste aşağıya doğru azalır. Sırasıyla serviks'in üst kısmında % 25, orta kısmında % 16 ve alt kısmında % 6'ya iner (1). Musküler lifler korupstaki spiral demetlerin devamıdır. Servikste ana komponent kollagendir ve bu da büyük ölçüde glikozaminoglikanlardan ve bir miktar elastin liflerinden oluşur.

Kollagen, bağ dokusu hücrelerinde sentezlenir. Glikozaminoglikanların içinde bulunduğu dermantan kollagen liflerini sıkıca bağlar ve dermantan servikse gebelikteki sert şeklini verir.

Doğumda, uterus korpus ve fundus ile kıyaslanınca nisbeten büyük bir servikse sahiptir. Puberteden önce uterusun yaklaşık 2/3'ünü serviks oluştururken, pubertede özellikle korpus ve fundus büyür ve yaklaşık olarak serviks ve korpus eşit duruma gelir. Gebelikten sonra korpus uterusun 2/3'ünü oluştururken serviks oranı 1/3'e iner.

Serviks başlıca bağ dokusundan ve az miktarda düz adaleden oluşduğundan, serviksteki değişiklikler korupstaki değişiklikler kadar çarpıcı değildir. Gebelikte servikste yumuşama ve siyanoz vardır, bu değişiklikler konsepsiyondan sonraki ayda bile görülebilir. Bu değişikliklerden sorumlu faktörler tüm servikste vasküllerite artışı ve ödem ile servikal glandlardaki hipertrofi ve hiperplazidir. Gebelikte serviks bağ dokusunda biokimyasal değişiklikler de olmakta ve su içeriği artmaktadır.

Endoservikal glandlar progesteron etkisi ile servikal tıkaç oluşturacak şekilde kalın bir mukus salgıları. Konsepsiyondan hemen sonra bu mukus tıkaç servikal kanalı kapatır. Travayın başlangıcında mukus plajının atılması nişan gelmesi olarak

adlandırılır. Portio vaginalisin skuamoz epitelinin altındaki, eksternal os'a yakın glandlar prolifere olurlar. Bunlar kırmızı ve kadifemsi görüntüler ve kolumnar epitel tarafından örtülürler. Gebelikle uyanan bu normal değişiklikler, prolifere olan kolumnar endoservikal glandların ekstansiyon veya eversiyonuna neden olurlar. Bu frajil doku, Pap smear alınması gibi minor travmalarla bile kanama eğilimindedir.

Gebelikte servikal mukusun yapısında da değişiklik olur. Servikal mukus bir lama yayılıp kurutulacak olursa, gebelerin çoğunda progesteron etkisine bağlı parçalı kristalizasyon görüntüyü vardır. Bir kısım gebede ise estrogen etkisine bağlı Fern görüntüyü izlenir.

Gebelikte skuamokolumnar bileşke yakınındaki bazal hücreler histolojik olarak boyut, şekil ve boyanma açısından belirginleşirler. Bu değişiklikler estrogen hakimiyetine bağlıdır. Estrogen seviyesinin artışı sonucunda endoservikal glandlarda relativit bazal hücre hiperplazisi oluşur. Myometriumda estrogen ve progesteron reseptörleri, dolaşımındaki estrogen ve progesteron düzeyi tarafından regüle edilirken, gebelikte servikste steroid reseptörleri sayı ve dağılım açısından değişiklik göstermemektedir (1).

Gebelikte servikste kollagenden zengin bağ dokusunun yeniden düzenlenmesi, mekanik sertliğini 12 kat azaltarak, termde serviksin yumuşamasına neden olur (24). Gebelik dışında serviksin küçük bir kısmını oluşturan glandlar, belirgin proliferasyon nedeniyle gebelik sonunda servikal kitlenin yansunu kaplarlar.

Anatomik olarak bakıldığından serviks gebelik başında küçüktür. Korpusa göre daha az muskuler olup, kollagen liflerden ve proteoglikanlardan zengin matriksten oluşur. Servikal maturasyon gebelikle beraber başlamasına rağmen doğumdan hemen önceye kadar çok belirgin değildir. Bu değişiklikler serviks içeriğinin biyokimyasal olarak kollagen lifleri ve farklı proteoglikan düzeylerindeki değişiminin sonucudur. Serviksin efşaman ve dilatasyonu doğumla birlikte başlar. Kollagen lifleri kırılır ve fragmanlar proteolitik enzimlerce solubl hale getirilir. Glikozaminoglikanlar, dermatan ve kondroitinin yerini büyük ölçüde hidrofilik hyaluronik asit alır ve serviksin su içeriği böylece artar. Bu süreç sonucunda serviks daha yumuşak ve genişleyebilir bir duruma gelir.

Servikal olgunlaşma hormonal kontrol altında- dir. Relaksin ve estrogen olgunlaşmayı artırırken, progesteron inhibe edici etki yapar. Nakayama ve ark. olgunlaşmış serviksin, olgunlaşmamış servikse göre daha fazla serbest estron, konjuge estradiol, estriol ve dehidroepiandrosteron içerdigini göstermiştir (25). Sistemik ve lokal olarak belirli dozda DHEA uygulanması, Japonya'da serviksi olgun-

laştırmak amacıyla sık olarak kullanılmaktadır. RU 486 gibi progesteron antagonistleri serviksi olgunlaşmaya etki yapmaktadır (26,27). Yapılan çalışmalar progesteronun servikal olgunlaşmayı önleyici etkisi olduğunu göstermektedir. İlginç olarak progesteron antagonistlerinin uygulanması ile travay başlamamakta, oksitosin uygulanmasından sonra travay ilerlemektedir (26,27).

Servikal olgunlaşmada relaksinin rolü tartışılmaktadır (28). Kadınlarda dolaşımındaki relaksinin kaynağı korpus luteumdur. Ancak ovaryan yetersizlik nedeniyle embryo donasyonu yapılan kadınlarında doğumda normal servikal olgunlaşma gerçekleşmektedir (29). Rekombinan insan relaksini ile yapılan çalışmalarla herhangi bir servikal olgunlaşıcı etki gösterilememiştir (30).

Servikal olgunlaşma mekanik ve farmakolojik faktörlerle hızlandırılabilir. Laminaria su çekerek serviksi dilate eder. Bu hem mekanik olarak, hem de dokuların hidrasyonunun artması ile kimyasal olarak gerçekleşmektedir. Aynı zamanda inflamatuar bir reaksiyon da söz konusudur.

Prostaglandinlerin, özellikle prostaglandin E<sub>2</sub>'nin lokal uygulanması servikal olgunlaşmada çok başarılıdır. PGF<sub>2</sub> daha az etkilidir. Servikal kanala uyuşan 0.4 mg kadar PGE<sub>2</sub> jel hastaların arasında başarılı olmaktadır, bunu gerekirse 8-12 saat sonra ikinci bir doz veya oksitosin ile induksiyon izleyebilir (31). Bu yöntem erken membran rüptürü olan ve serviksi olgunlaşmamış hastalarda da çok kullanılmıştır. PGE<sub>2</sub>'nin etkisi uterin kontraksiyonlar aracılığı ile değildir, çünkü bazen servikal olgunlaşma kontraksiyonlar başlamadan ortaya çıkmaktadır. Prostaglandinlerin serviks bağ dokusu uterine direkt etkisi söz konusu olabilir (32). Çok az miktarda PGE<sub>2</sub>'nin servikste hızlı değişiklikler başlatması, endojen prostaglandinlerin servikal olgunlaşmadaki önemini düşündürmektedir. Gebelikte servikste servikal mukusun PG içeriği ikinci trimesterden itibaren artmaktadır (33). Böylece servikal olgunlaşma servikal mukoza'dan artan PG çıkışıyla birlikte 20-23. haftadan itibaren başlamaktadır.

Serviks olgunlaşıkça, korpus alt segment ile birleşerek yukarıya çekilir ve incelir. Efşaman incelme ve internal os'un açılmasını ifade eder, dilatasyon ise eksternal os'un açılması anlamına gelir. Bu değişiklikler pasif olarak, onde gelen fetal kısmın basisi ve uterin kontraksiyonlarının aktivitesine bağlıdır. Braxton-Hicks kontraksiyonlarının doğum kanalının hazırlanmasında önemli rolü vardır. Servikal maturasyon ve dilatasyon ile ilgili bilgilerimiz henüz yeterli değildir ve bu nedenle abortus insipiens veya prematür doğum'u durdurmak mümkün olmamaktadır (34).

#### **Oksitosin ve Servikal Fonksiyon**

Oksitosinin uterin kontraksiyonlar aracılığı ile

servikal hazırlıktaki indirekt rolü dışında, servikal doku üzerinde direkt etkisi de söz konusudur. Servikal mukoza oksitosin için bir hedef organdır (33). Oksitosin termde ve travayda serviksin fizyolojik olgunlaşmasında rol oynayan bir faktördür.

### Istmus

Normalde serviks ve korpus arasında yer alan küçük bir parça olan istmus, gebelikte steroid hormonların etkisi ve büyütmenin gebelik tırtılına bağlı distansiyon sonucunda daha belirgin bir hal alır. Bu segment çok incedir ve çok az düz adale hücresi içerir. Bu nedenle kontraktilitesi korpus ve fundustan farklıdır. Doğumdan hemen sonra bu gergin ve incelmiş istmus, internal servikal os'un hemen üzerinde myometriumun gevşek bir kısmı olarak farkedilir. Puerperiumun sonunda ise istmus, serviks-korpus arasındaki eski konumuna döner.

### KAYNAKLAR

- Fuchs AR, Fuchs F. Physiology and endocrinology of parturition. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* 3rd edition. Churchill Livingstone Inc, New York, 1996; pp: 111-36
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. Maternal adaptations to pregnancy. *Williams Obstetrics* 20th edition, Appleton Lange, 1997; pp: 191-225
- Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Anatomy of the pelvis. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* 3rd edition, Churchill Livingstone Inc, New York, 1996; pp: 3-30
- Russell DH, Giles HR, Christian CD, Campbell JL. Polyamines in amniotic fluid, plasma and urine during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 649
- Assali NS, Dilts PV, Pentl AA, Kirschbaum TH, Gross SJ. Physiology of the placenta. In Assali NS (ed) *Biology of Gestation VI*. The maternal organism, New York, Academic Press, 1968
- Janbu T, Nesheim BI. Uterine artery blood velocities during contractions in pregnancy and labour related to intrauterine pressure. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1150
- Braz HS, Platt LD, DeVore GR, Horenstein J, Medearis AL. Qualitative assessment of maternal uterine and fetal umbilical artery blood flow and resistance in laboring patients by Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 95
- Rosenfeld CR, Morris PH Jr, Makowski EL, Meschia G, Battaglia FC. Circulatory changes in the reproductive tissues of ewes during pregnancy. *Gynecol Invest* 1974; 5: 252
- Palmer SK, Zamudio S, Coffin C, Parker S, Stamm E, Moore LG. Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy. *Obstet and Gynecol* 1992; 80: 1000
- Jauniaux E, Johnson MR, Jurkovic D, Ramsay B, Campbell S, Meuris S. The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 338
- Rosenfeld CR, Barton MD, Meschia G. Effects of epinephrine on distribution of blood flow in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 156
- Rosenfeld CR, Gant NF Jr. The chronically instrumented ewe. A model for studying vascular reactivity to angiotensin II in pregnancy. *J Clin Invest* 1981; 67: 486
- Wynn RM. Histology and ultrastructure of the human myometrium. Wynn RM (ed). *Biology of the uterus*. 2nd edition. Plenum Press New York 1977; p: 341
- Norman JE, Cameron IT. Nitric oxide in the human uterus. Rev Reprod 1996; 1: 61-8
- Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, She SQ, Chwalisz K. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 673-95
- Yallampalli C, Dong YL, Cangula PR, Fang L. Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5: 58-67
- Hull AD, White CR, Pearce WJ. Endothelium derived relaxing factor and cyclic GMP-dependent vasorelaxation in human chorionic plate arteries. *Placenta* 1994; 15: 365
- Dikranian K, Trosheva M, Nikolov S, Bodin P. Nitric oxide synthase (NOS) in the human umbilical cord vessels. An immunohistochemical study. *Acta Histochem* 1994; 96: 145
- Izumi H, Garfield RE, Makino Y, Shirakawa K, Itoh T. Gestational changes in endothelium-dependent vasorelaxation in human umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 236
- Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 944
- Ramsay B, De Belder A, Campbell S, Moncada S, Martin JF. A nitric oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal early pregnancy and in women at high risk of preeclampsia. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 76
- Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 272: 441
- Chwalisz K, Garfield RE. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: implications for the management of labor. *J Perinat Med* 1998; 26: 448
- Rechberger T, Uldbjerg N, Oxlund H. Connective tissue changes in the cervix during normal pregnancy and pregnancy complicated by cervical incompetence. *Obstet Gynecol* 1998; 71: 563
- Nakayama T, Tahara K, Yanaihara T. Ripening human cervix. Steroid concentrations and proline hydroxylase activity in cervical tissue. Program of the Tenth World Congress on Obstetrics and Gynecology; San Francisco, California, October 17, 1982
- Wolf JP, Sinosich M, Anderson TL et al. Progesterone antagonist (RU 486) for cervical dilatation, labor induction and delivery in monkeys: effectiveness in combination with oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 45
- Elger W, Fahrmrich M, Beier S et al. Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1065
- Lao Guico-Lamm M, Sherwood OD. Monoclonal antibody specific for rat relaxin, II: passive immunization with monoclonal antibodies throughout the second half of pregnancy disrupts birth in intact rats. *Endocrinology* 1988; 123: 2479
- Eddie LW, Cameron IT, Leeton JF et al. Ovarian relaxin is not essential for the dilatation of the cervix. *Lancet* 1990; 336: 243
- Bell R, Permezel M, MacLennan A et al. Clinical trials of cervical ripening with human relaxin. p. 350. In MacLennan AH, Treager GW, Bryant-Greenwood G (eds). *Progress in Relaxin Research*. World Scientific Publishers, Singapore, 1995
- Goeschken K, Fuchs A-R, Fuchs T, F et al. Effect of beatmimetic tocolysis on cervical ripening and plasma prostaglandin  $F_{2\alpha}$  metabolite levels after endocervical application of prostaglandin  $E_2$ . *Obstet Gynecol* 1985; 65: 166
- Toth M, Rehnstrom J, Fuchs A-R. Prostaglandins E and F in cervical mucus of pregnant women. *Am J Perinatol* 1989; 6: 145
- Fuchs A-R, Ivell R, Friedman S et al. Oxytocin and the timing of parturition: influence of oxytocin receptor gene expression and stimulation of prostaglandin release. In Ivell R, Russell J (eds). *Oxytocin: Molecular and Cellular Approaches in Medicine and Research*. Plenum, London, 1995
- Aubard Y, Chinchilla AM, Dubayle G, Gana J, Baudet J. Cervix uteri in pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27: 75