T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 PLASENTALARINDA CD105 VE CD68 PROTEİN EKSPRESYONLARININ İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. SÜREYYA ÖZDEMİR BAŞARAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 PLASENTALARINDA CD105 VE CD68 PROTEİN EKSPRESYONLARININ İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. SÜREYYA ÖZDEMİR BAŞARAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat AKKUŞ

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana yol gösteren, zaman ayrımı gözetmeksizin kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan, çalışma hayatımda da tecrübelirini unutmayacağım çok değerli ve kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Murat AKKUŞ'a;

Çalışmam boyunca yardımını hiçbir zaman eksik etmeyen, her aşamasında değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her zaman destek veren, her sorunumu çekinmeden dile getirebildiğim, mesleki hayatımda da değerli bilgilerinden yararlanacağımı düşündüğüm Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Prof. Dr. Engin DEVECİ'ye;

Uzmanlık eğitimim sürecinde ÜYTE Merkezinde değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, ilerdeki mesleki hayatımda da yardımlarını esirgemeyeceğinden emin olduğum değerli hocam Prof.Dr. Cenap EKİNCİ 'ye;

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nın çok değerli hocaları, Prof. Dr. Sevda SÖKER'e, Prof. Dr. Ayfer AKTAŞ, Prof. Dr. Selçuk TUNİK'e ve gerek uzmanlık eğitimim sürecinde gerekse bu çalışmamda her türlü kaynak, konu ve literatür yardımında bulunan, bilgisini heran aktarmaya ve paylaşmaya çalışan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli Dr. Öğr. Üyesi Fırat AŞIR'a ;

Çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, güler yüzü ve neşesiyle heran moral veren sevgili asistan arkadaşım Dr. Özge KAPLAN'a ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr.Ayşenur SEVİNÇ'e, Dr.Zeynep TÜRE'ye, Dr. Gül Ebru AYDENİZ 'e;

Hayatım boyunca her zorlukta bana destek olan, hayatımda hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan canım anneme, canım babama, kıymetli abilerime, değerli eşim Recep BAŞARAN'a ve sevgili çocuklarım Ömer ve Öykü'ye;

Teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından TIP.22.006 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

Amaç: Bu tezin amacı COVID-19 gebe hastaların plasentalarında CD105 ve CD68 protein ekspresyonlarını histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak incelemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 20 COVID-19'lu gebe hastanın ve 20 normal gebe hastanın plasentalarından histolojik doku takibi için küçük parçalar alındı. Plasenta örnekleri hematoksilen-eozin, periyodik asit schiff (PAS), CD105 ve CD68 immünohistokimya boyamaları ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

Bulgular: Kontrol grubuna ait plasentalarda normal histolojik yapı izlendi. COVID-19 grubuna ait hastaların plasenta örneklerinde, desidua hücrelerinin çekirdeklerinde piknotik değişikliklerle birlikte apopitotik sürecin arttığı gözlendi. Fibrinoid doku alanlarının önemli derecede arttığı ve koryonik villuslarda sinsisyal köprülerin genişlemiş olduğu tespit edildi. Kök villüslarının bulunduğu alanda bazal membranda aşırı incelmeyle birlikte membran yapısında bozulma ve damarların oldukça dilate ve konjesyone olduğu izlendi. İntervillöz alanda bol miktarda serbest halde dağılmış eritrosit, lökosit invazyonu ve villöz alanda hiyalinize alanlar görüldü. CD105 immun reaksiyonu kontrol grubunda hafif düzeydeyken, COVİD-19 grubunda maternal bölgedeki desidua hücrelerinde ve özellikle kan damarlarının endotelinde belirgin şekilde arttığı gözlendi. CD68 immun ekspresyonunun, kontrol gruna göre COVİD-19 grubunda özellikle desidua hücelerinde, sitotrofoblastlarda, bazı inflamatuar hücrelerde ve hofbauer hücrelerinde yoğun olduğu izlendi.

Sonuç: Gebelikte geçirilen SARS-CoV-2 enfeksiyonunda artmış CD105 ve CD68 ekspresyonlarının özellikle vasküler malformasyon, trofoblast invazyonu ve desidual hücre dejenerasyon göstergesi olduğu görüldü. Yine Covid-19 plasentalarda inflamasyona bağlı olarak makrofajlarda sinyalizasyon ve sayı artışının, virüsün yayılmasını engelleme ve sınırlama girişimi olarak veya düzensiz bir bağışıklık sistemi yanıtının yan etkisi olarak düşününülebilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, plasenta, CD105, CD68, PAS, immünohistokimya

ABSTRACT

Aim: The aim of this thesis is to examine CD105 and CD68 protein expressions histopathological and immunohistochemical in the placentas of pregnant patients with COVID-19.

Materials and methods: In our study, small pieces were taken from the placentas of 20 pregnant patients with COVID-19 and 20 normal pregnant patients for histological tissue follow-up. Placenta samples were stained with hematoxylin-eosin, periodic acid schiff (PAS), CD105 and CD68 immunohistochemistry staining and examined under a light microscope.

Results: Placentas of the control group showed normal histologic structure. In the placenta sections of the patients belonging to the COVID-19 group, it was observed that the apoptotic process increased with pyknotic changes in the nuclei of decidua cells. Fibrinoid tissue areas were significantly increased and syncytial bridges were enlarged in chorionic villi. In the area where the root villi were located, the membrane structure was disrupted with excessive thinning of the basement membrane and the vessels were highly dilated and congested. In the intervillous area, abundant free erythrocytes, leukocyte invasion and hyalinized areas in the villous area were observed. While CD105 immune reaction was mild in the control group, it was significantly increased in the decidua cells in the maternal region and especially in the endothelium of blood vessels in the COVID-19 group.CD68 immune expression was especially intense in the decidua cells, cytotrophoblasts, some inflammatory cells and hofbauer cells in the COVID-19 group compared to the control group.

Conclusion: It was observed that CD105 and CD68 behaviors were especially indicators of vascular malformation, trophoblast invasion and decidual cell degeneration in infectious SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Again, Covid-19 can be thought of as an attempt to prevent and limit threats, or as a side effect of the effects of a consumer system, due to the increase in signaling and number of macrophages due to inflammation in the placenta.

Keywords: COVID-19, placenta, CD105, CD68, PAS, immunohistochemistry

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

TEŞEKKÜR ..... **ii**
ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **iv**
İÇİNDEKİLER LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **viii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Plasenta 3
2.1.1. Genel 3
2.1.2. Miad Plasenta 3
2.1.3. Plasentanın Gelişimi 4
2.1.4. Plasentanın Yapısı 13
2.1.5. Plasental Dolaşım 14
2.1.6. Plasentanın Fonksiyonu 16
2.2. Koronavirüsler 20
2.2.1. SARS-CoV-2 ve Epidemiyolojisi 21
2.2.2. COVID-19`un Patogenezi 22
2.2.3. COVID-19`da Klinik Bulgular 23
2.2.4. COVID-19`da Tanı ve Laboratuvar 25
2.2.5. COVID-19`da Tedavi 27
2.2.6. Gebelik ve COVID-19 28
2.3. CD68 Proteini 33
2.4. CD105 Proteini 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM **35**
3.1. Proje Dizaynı 35
3.2. Doku Takibi 36
3.3. Hematoksilen-Eozin Boyama 36

3.4. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama 37
3.5. İmmünohistokimyasal Boyama 38
3.6. İstatistiksel Analiz 39
4. BULGULAR 40
4.1. Laboratuvar Bulguları 40
4.2. Histopatolojik Bulgular 41
4.2.1. Hematoksilen-Eozin boyama bulguları 41
4.2.2. PAS (Periyodik Asit Schiff) boyama bulguları 44
4.3. CD105 Ve CD68 İmmunohistokimyasal Bulgular 46
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ 58
7. KAYNAKLAR 59
8. EKLER 69
8.1. Etik Kurul İzni 69
8.2. Hasta Gönüllü Onam Formu 70
8.3. İntihal Raporu 71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Plasentanın maternal- fötal yüzeyinin ve umblikal kordun şematik görüntüsü (23). . 4
Şekil 2. Fertilizasyondan implantasyona şematik görünüm (26). 5
Şekil 3. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastların genel görünümü (29). 6
Şekil 4. Lakünaların ve sinuzoidlerin birleşmesiyle lakünalar içine maternal kanın geçişi görülmektedir (29). 7
Şekil 5. Koryonik villusların gelişimi C: Sitotrofoblast, S: Sinsityotrofoblast, M: Mezenkim, BV: Fetal Kan Damarı (32). 8
Şekil 6. Plasental villus ağacının temsili görünüme ve çeşitli villus türlerinin enine kesiti (34). 10
Şekil 7. Plasental dolaşım şematik görünümü (29). 15
Şekil 8. Koronavirüslerin şematik olarak yapısı (54). 20
Şekil 9. Plasenta makroskobik görüntüsü. 36
Şekil 10. Hematoksilen-Eozin Boyama 37
Şekil 11.Kontrol grubu plasenta kesiti. 42
Şekil 12. Kontrol grubu plasenta kesiti. 42
Şekil 13. Covid-19 grubu plasenta kesiti. 43
Şekil 14. Covid-19 grubu plasenta kesiti. 44
Şekil 15. Kontrol grubu plasenta kesiti. 45
Şekil 16.Covid-19 grubu plasenta kesiti. 45
Şekil 17.Kontrol grubu plasenta kesiti. 47
Şekil 18.Covid-19 grubu plasenta kesiti. 47
Şekil 19. Covid-19 grubu plasenta kesiti. 48
Şekil 20. Kontrol grubu plasenta kesiti. 49
Şekil 21. Covid-19 grubu plasenta kesiti. 49
Şekil 22. Covid-19 grubu plasenta kesiti. 50

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19 hastalarının laboratuvar testleri sonuçları (78)..... 27
Tablo 2. COVID-19 pozitif ve Kontrol grubu hastaların bazı kan değerleri..... 40

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE2	**:**	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
AlphaCoV	**:**	Alfakoronavirüs
ALT	**:**	Alanine aminotransferaz
ARDS	**:**	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	**:**	Aspartate aminotransferaz
ATP	**:**	Adenozin trifosfat
BetaCoV	**:**	Betakoronavirüs
BT	**:**	Bilgisayarlı tomografi
CMV	**:**	Sitomegalovirüs
CoV	**:**	Koronavirüs
CRP	**:**	C-reaktif protein
CXCL	**:**	Kemokin ligand
DAMP	**:**	Hasarla ilişkili moleküler kalıp
DeltaCoV	**:**	Deltakoronavirüs
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
E protein	**:**	Zarf protein
EGF	**:**	Epidermal büyüme faktörü
FiO2	**:**	Solunan Oksijen Fraksiyonu
FIRS	**:**	Fetal inflamatuar yanıt sendromu
FVM	**:**	Fetal vasküler malperfüzyon
GammaCoV	**:**	Gammakoronavirüs
GDM	**:**	Gestasyonel diyabetus mellitus
hCG	**:**	Human koryonik gonodotropin
hCS	**:**	Human somatomatropin
HCT	**:**	Hematokrit
HGB	**:**	Hemoglobin
HIV	**:**	İnsan immün yetmezlik virüsü
hPL	**:**	İnsan plasental laktojeni

HSV	**:**	Herpes simpleks virüsü
IGF-I/ II	**:**	İnsülin benzeri büyüme faktörleri I / II
IgG	**:**	İmmunoglobulin G
IP	**:**	INF ile indüklenebilir protein
IUGR	**:**	İntrauterin gelişme geriliği
LAMP	**:**	Endozomal/lizozomal ilişkili membran proteini
LY	**:**	Lenfosit
M protein	**:**	Membrane protein
MCP	**:**	Monosit kemoatraktan protein
MERS:	**:**	Orta doğu solunum sendromu
MIP	**:**	Makrofaj inflamatuar protein
MVM	**:**	Maternal vasküler malperfüzyon
N protein	**:**	Nukleokapsid protein
NAAT	**:**	Nükleik asit amplifikasyon testi
NEU	**:**	Nötrofil
NK	**:**	Natural killer
PAI	**:**	Plazminojen aktivatör inhibitör
PaO2	**:**	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PAS	**:**	Periyodik Asit Schiff
PCR	**:**	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT	**:**	Prokalsitonin
PLT	**:**	Trombosit
RAS-KKS	**:**	Renin-Anjiyotensin-Kallikrein-Kinin sistemlerini
RBC	**:**	Kırmızı kan hücresi
RNA	**:**	Ribonükleik asit
RT-PCR	**:**	Gerçek zamanlı plimeraz zincir reaksiyonu
S protein	**:**	Spike protein
SARS	**:**	Şiddetli akut solunum sendromu
SARS-CoV-2	**:**	Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2
SpO2	**:**	Oksijen satürasyonu

TGF	**:**	Transforming Growth Factor
Th	**:**	T helper
TLR	**:**	Toll like reseptör
TMPRSS2	**:**	Transmembran serin proteaz 2
TNF	**:**	Tümor nekrozis faktör
VEGF	**:**	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VZV	**:**	Varisella zoster virüsü
WBC	**:**	Beyaz kan hücresi
ZIKV	**:**	Zika virüsü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Viral enfeksiyonların toplumlardaki yaygınlığına rağmen, gebelik ve fetal gelişimi nasıl etkiledikleri konusunda hala sınırlı bir bilgiye sahibiz. Virüsler, alt üreme yolundan veya hematojen yolla bulaşarak desidua ve plasentaya erişim sağlayabilir. Desidua ve plasenta için viral tropizm, bu dokulardaki viral giriş reseptörü ekspresyonuna ve virüse karşı maternal immün yanıta bağlıdır. Bazı virüsler gebelik sırasında fetüsü doğrudan enfekte edebilirken, bazıları sadece plasentayı enfekte eder. Her iki senaryo da ciddi doğum kusurları veya gebelik kaybıyla sonuçlanabilir. Sistemik maternal viral enfeksiyonlar da gebeliği etkileyerek tehlikeli olabilir. Çünkü gebe kadınlar gebe olmayanlara göre virüsle ilişkili olarak daha yüksek morbidite ve mortaliteye maruz kalmaktadır.

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu Coronavirus hastalığı-2019 (COVID-19), 2019 Kasım ayında Çin'in Wuhan kentinde pnömoni vakalarıyla ortaya çıkmıştır. 2020`de tüm dünyaya hızla yayılmış ve Mart 2020`de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (1). Bu pandemi sürecinde, COVID-19'un hamile kadınlar üzerindeki etkisine ilişkin sınırlı sayıda bilimsel bilgiler vardı (2). Yakın tarihli araştırmalarda, ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun anne ölümü ve anne morbidite riskinin artmasına neden olabileceği bildirildi (3). SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan gebelerin, sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek erken doğum ve sezaryan oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (4). Khalil ve ark.(5) Britanya'daki bir anne kohortunda ölü doğum oranında dört kat artış olduğunu belirlendi. Yine İsveç'te yakın tarihli çalışmada erken doğum riskinin arttığı ancak ölü doğum oranında herhangi bir değişikliğin olmadığı gösterildi (6).

Gebelik, bağışıklık sisteminde kısmi baskılanmaya sebep olarak gebeyi viral enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getiren bir dönemdir (7). Başlıca akciğerlerin anatomik olarak fizyolojik adaptasyonu ve gebe uterusu tarafından diyafragmanın yükselmesiyle solunum fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler, gebenin hipoksiye karşı toleransını azaltmaktadır. Bununla birlikte vazodilatasyona bağlı olarak üst solunum yolunda görülen mukozal ödem ve akciğerdeki sekresyonların temizlenememesi gebeleri

solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale getirebilmektedir (6). Gebelik sırasında maternal hücresel bağışıklığın ağırlıklı olarak Th1'den Th2'ye kayması ve hormonal düzeylerdeki değişiklikler gebeyi viral enfeksiyonlara karşı riskli hale getirmektedir (8, 9). Diğer potansiyel risk faktörleri arasında yer alan hipoksi, inflamatuar aktivasyon ve COVID-19 enfeksiyonuna sekonder artan trombotik olaylar da olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilecek plasental patolojik değişikliğe neden olmaktadır (10, 11). Gebeler, COVID-19'un hem prenatal hem de postnatal dönemde oluşabilecek maternal ve yenidoğan etkileri nedeniyle, yüksek riskli grup olarak kabul edilmektedir. SARS-CoV-2'nin vertikal geçişi birçok vaka raporunda ve seride ikna edici bir şekilde bildirilmiştir, bu nedenle plasental patoloji temel ilgi alanı haline gelmiştir (12). SARS-CoV-2 antijenleri ve nükleik asiti en sık plasental villöz sinsityotrofoblastta tanımlanmıştır, ancak daha az oranda villöz sitotrofoblastta ve villöz stromal makrofajlarda (Hofbauer hücreleri) ve kapiller endotelyal hücrelerde de tanımlanmıştır (13, 14). SARS-CoV-2 için, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) hücresel giriş için tartışmasız reseptördür ve çalışmalar plasental villusların sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinin yanı sıra ekstravillöz trofoblastlarda güçlü ve yaygın ACE2 boyanması göstermiştir (15). Birkaç çalışma, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun fetal sıkıntı ve fetüsün yakın intrauterin ölümü ile hızlı plasental disfonksiyona yol açabileceğini bildirmiştir (12, 16). Bununla birlikte, konjenital bulaşma nadir bir olay olduğundan ve enfekte olmuş tüm hamile kadınların obstetrik ve neonatal sonuçları kötü olmadığından, annede COVID-19'a bağlı fetal tehlike olasılığı hala tartışılmaktadır.

Çalışmamızda COVID-19 gebe hastaların plasentalarında CD105 (hücre yüzeylerinde bulunan tip I membran glikoproteini) ve CD68 (dolaşımdaki makrofajlar ve doku makrofajları ile yüksek oranda eksprese edilen bir protein) antikorları kullanılarak plasental histopatolojik yapı incelenecektir. Bu çalışma sayesinde COVID-19 hastalığının plasenta üzerindeki etkileri yapısal olarak ortaya çıkarılacaktır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda literatürde ilk defa COVID-19 gebe annelerin plasentası hem vaskülogenez hem de makrofaj hücreleri açısından incelenecek olup SARS-COV-2'nin COVID-19 gebe plasentalarında etkileri histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

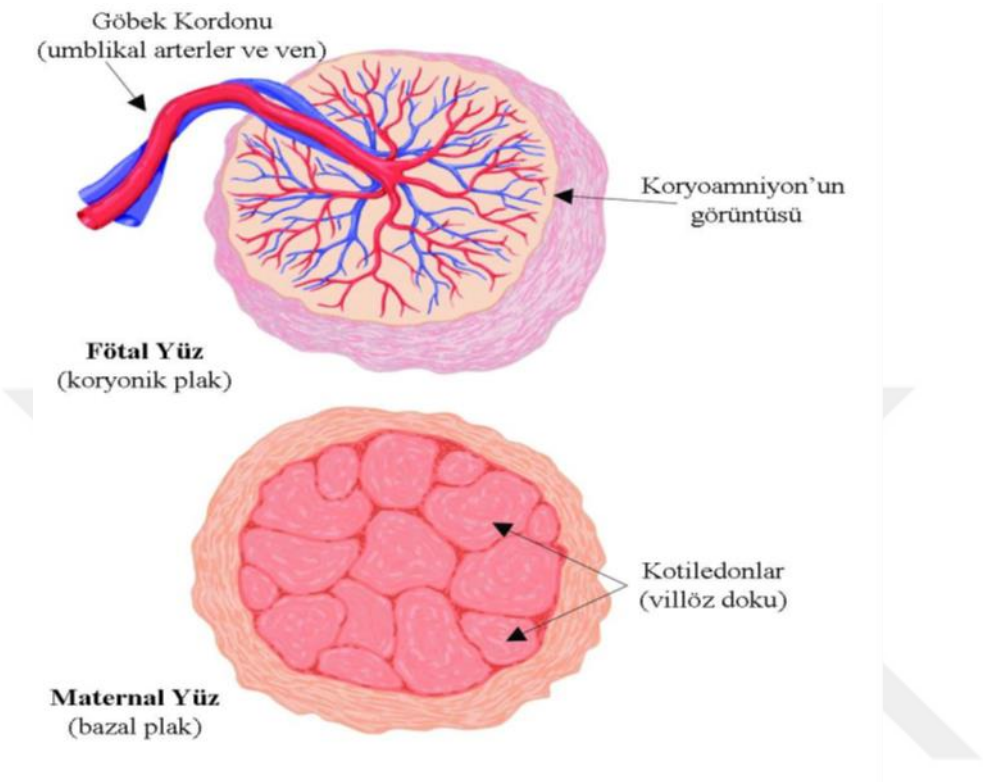
2.1. Plasenta

2.1.1. Genel

İnsan embriyonik gelişiminin en önemli noktası embriyo ve anne arasındaki ilişkinin var olmasıdır. İmplantasyon ile başlayıp doğuma kadar gelişerek devam eden bu bağlantı köprüsüne plasenta adı verilir. Anne ve fetüs arasındaki değişim organı olan plasentanın oluşumu, başarılı bir gebelik ve fetal sağlık için gereklidir. Ekstraembriyonik dokulardan gelişen plasenta, yapısını ve işlevini dinamik olarak değiştirerek gebeliğin ilk haftalarında hızla gelişir ve ilerleyen haftalarda yüzey alanı giderek artar (17, 18). Hamilelik boyunca plasenta, annenin fizyolojik uyumundan, gelişen embriyonun immünolojik kabulüne, beslenmesine ve desteklenmesine kadar çok sayıda görevi yerine getirir. Plasenta, gelişmekte olan fetüsün ihtiyaçlarını karşılamanın yanı sıra, annenin kan dolaşımına çok sayıda hormon salgılayarak annenin metabolizmasını da derinden değiştirir (19) . Bu hormonlar çoğu anne dokularını ve organlarını etkiler ve gebeliğin sürdürülmesini, besinlerin mobilizasyonunu, doğumu ve emzirmeyi teşvik etmek için anne fizyolojisini etkili bir şekilde modüle eder. Ayrıca, bazı plasental hormonlar da fetal dolaşıma salınır ve böylece fetal gelişimi, büyümeyi ve doğum zamanlamasını düzenler (20, 21).

2.1.2. Miad Plasenta

Terme ulaşan bir plasentaya bakıldığında, 3-4 cm kalınlığında, ortalama 20 cm çapında ve 500 gr ağırlığında olup şekil olarak da diske benzemektedir. Doğum sırasında bebeğin ardından uterustan ayrılır ve yaklaşık 30 dk sonra dışarı atılır. Makroskobik anatomisine bakıldığında plasenta fetal (bebeğe bakan yüzü) ve maternal (uterusla bağlantılı) olmak üzere iki yüzeye sahiptir (Şekil 1). Maternal yüzey desidua bazalisin oluşturduğu tepecikler şeklinde 15-25 tane kotiledon görülür. Kotiledonları tanımlayan sınır, desiduanın içeriye doğru invajinasyonları olan plasental septalar tarafından oluşturulur. Plasentanın fetal yüzünde göbek kordonu yer alır ve koryoamniyon ile örtülü olan bu yüzeyde büyük umblikal arter ve venlerin ilerlediği görülür (22).



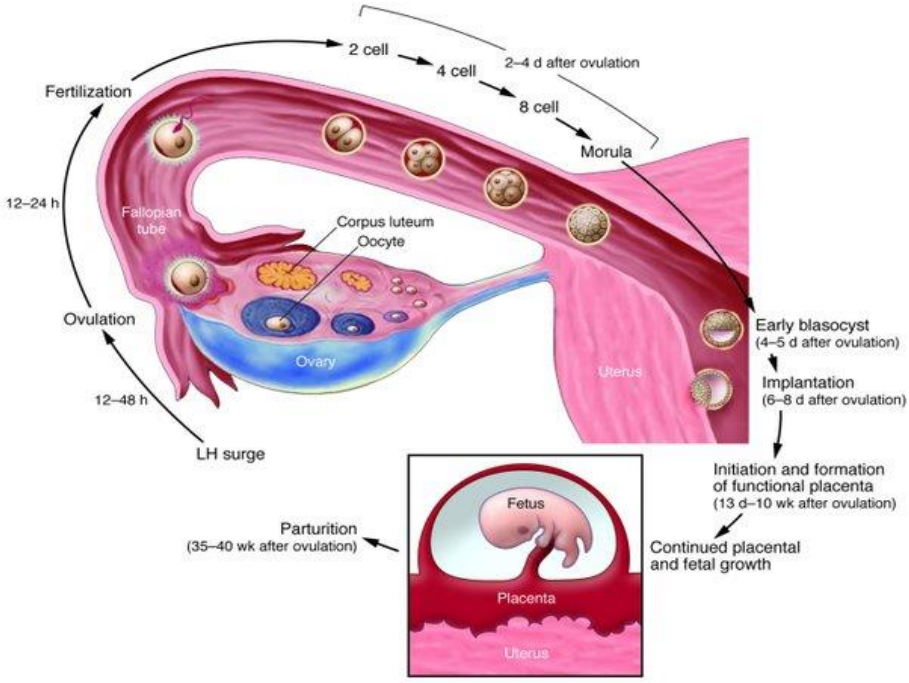
Şekil 1. Plasentanın maternal- fötal yüzeyinin ve umblikal kordun şematik görüntüsü (23).

2.1.3. Plasentanın Gelişimi

2.1.3.1. Erken plasental gelişim

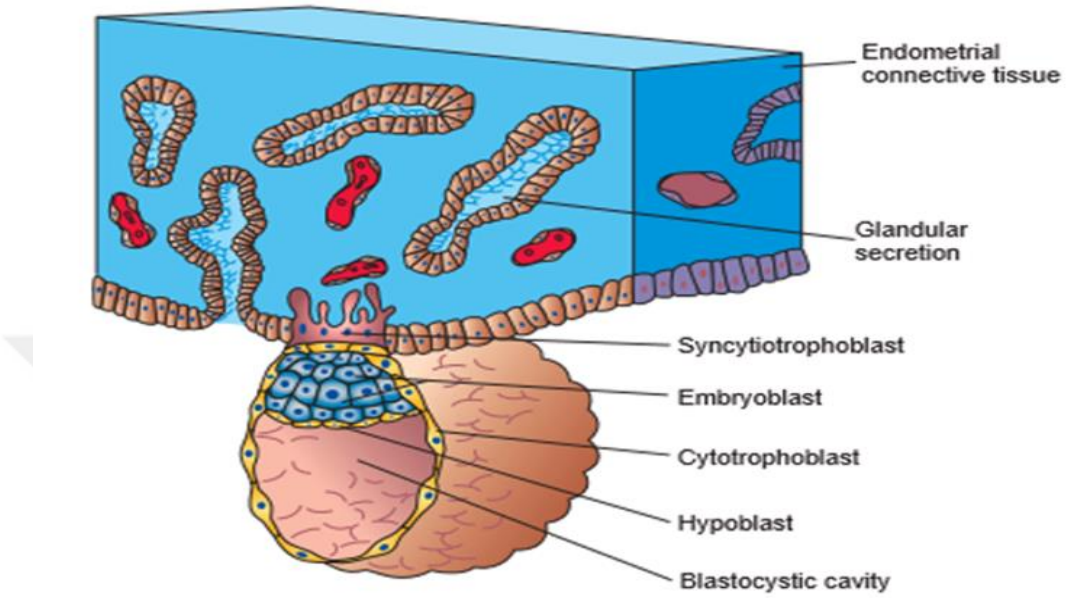
Hayatın başlangıcı olan döllenme (fertilizasyon), oositin oviduktun ampulla bölgesinde sperm ile birleşimiyle gerçekleşir ve ikinci mayoz bölünme tamamlanarak previtellin aralığa ikinci kutup cisimciği atılır (22). Oluşan zigot, fertlilizasyondan sonra bir dizi bölünmeler geçirerek 8 hücreli olan ve her bir hücrenin blastomer olarak tanımlandığı hale gelir (24, 25). Zigot uterusa, fertilizasyondan sonraki 3. günde ulaşır ve bu dönemdeki zigot 16 hücreli olup, dut görünümünde olduğundan dolayı morula olarak adlandırılır. Bundan sonra uterustaki sıvının blastomerler arasına sızmasıyla blastosel adı verilen bir boşluk oluşur. 5. gün blastosist denilen zigot iki tabakalı bir hal alır (Şekil 2). Blastosist iç hücre kütlesinden embriyonal dokuları oluşturacak olan embriyoblast, dış

hücre kültesinden ise daha sonra plasentanın yapısına katılacak olan trofobalastlar gelişir (22).



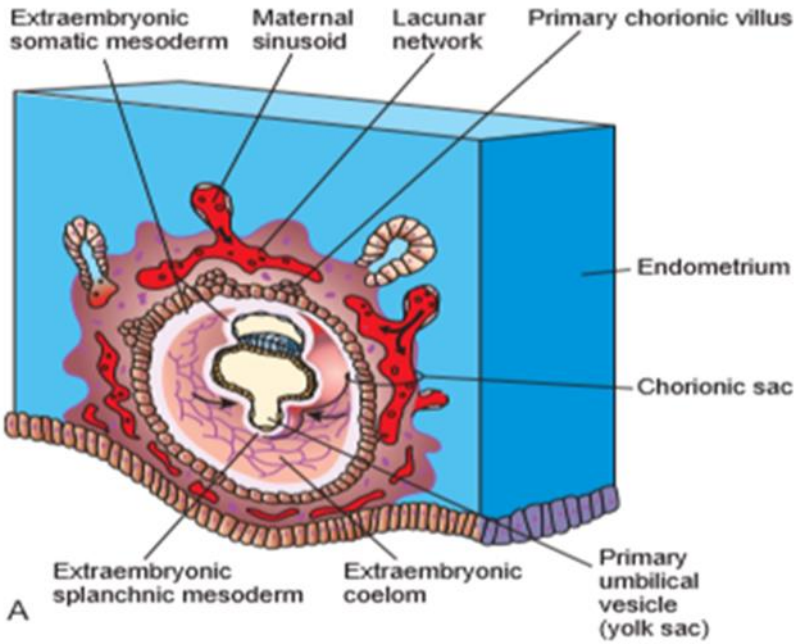
Şekil 2. Fertilizasyondan implantasyona şematik görünüm (26).

Endometriyuma yaklaşık 7. günde tutunmaya başlayan blastosist başlangıçta tek sıra trofoblast tabakası ile kuşatılmıştır. İlerleyen günlerde implantasyonun ilerlemesiyle trofoblastlar çoğalarak çok sıralı hale gelirler. Gelişimin yaklaşık 11-12. günlerinde blastosist endometriyuma tamamen gömülmüş olur. Endometriyum içine doğru invaze olan trofoblastlar birbirinden farklı iki hücre tabakasını oluşturur (Şekil 3). İçte yer alan ve mitotik olarak aktif olan hücre tabakası sitotrofoblast adını alırken, dışta yer alıp maternal endometriyumla temas halinde olan ve mitotik olarak aktif olmayan hücre tabakası sinsityotrofoblast adını alır (27, 28).



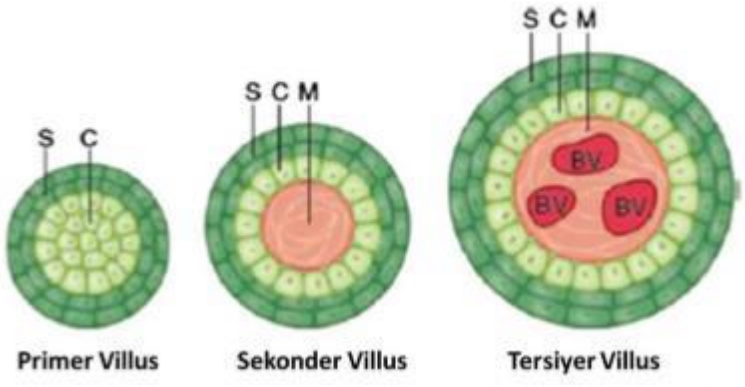
Şekil 3. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastların genel görünümü (29).

Fertilizasyondan sonraki 13. günde, sitotrofoblastlar çoğalarak sinsityotrofoblast tabakasına doğru uzanacak olan hücre kümelerine dönüşmeye başlar. Bu dönemde sitotrofoblastların hücre sınırları belirgin iken, sinsityotrofoblastlar ise sadece hücre topluluğu şeklinde görünürler (30). Sinsityotrofoblastlar sürekli olarak endometriyuma doğru ilerlemeye devam eder ve bu tabakada vakuoller gözlenmeye başlar. Bu vakuollerin birleşmesiyle laküna adı verilen geniş boşuklar oluşur (Şekil 4). Sinsityotrofoblastlar stroma tabakasının derinliklerine inerek, maternal dokuları aşındırıp uterusun spiral arterlerindeki anne kanının laküner ağa girmesine sağlarlar. İçi maternal kanla dolmuş dilate lümenli bu kapiller damarlara sinuzoid adı verilir. Sonrasında lakünaların ve sinuzoidlerin birleşmesiyle trofoblast tabakasının içine maternal kanın akmasıyla uteroplasental dolaşım başlamış olur (22, 31).



Şekil 4. Lakünaların ve sinuzoidlerin birleşmesiyle lakünalar içine maternal kanın geçişi görülmektedir (29).

Bu sırada sitotrofoblastlar, etrafındaki sinsityotrofoblastlara doğru ilerleyerek, genişler ve parmak benzeri çıkıntılar olan primer koryonik villusu oluşturmaya başlar. 3. haftanın başında, ekstra-embriyonik mezoderm bu villusların içine doğru büyür. Merkezde gevşek bağ dokusu olmak üzere onu çevreleyen bir iç sitotrofoblast tabakası ve bir dış sinsityotrofoblast tabakasından oluşan sekonder villuslar oluşur. Sekonder villuslar koryonik kesenin tüm yüzeyini kaplar. Üçüncü haftanın sonunda, sekonder koryonik villusun embriyonik mezoderminde embriyonik damarların oluşmaya başlamasıyla tersiyer koryonik villuslar meydana gelir (22, 31) (Şekil 5).



Şekil 5. Koryonik villusların gelişimi C: Sitotrofoblast, S: Sinsityotrofoblast, M: Mezenkim, BV: Fetal Kan Damarı (32).

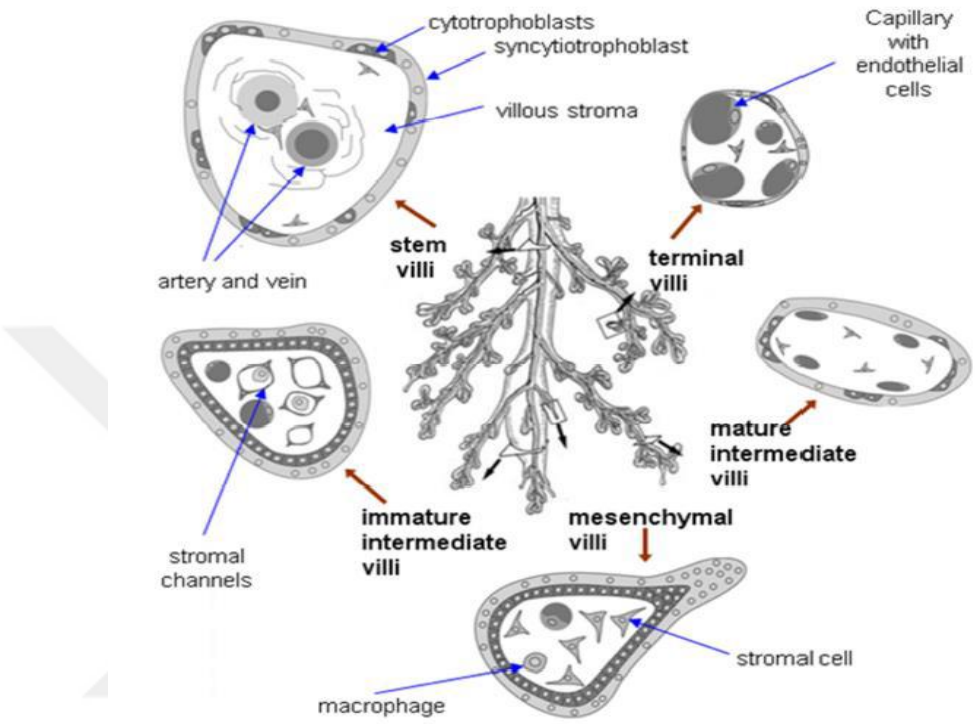
Villuslar gebelik boyunca aynı yapı planına bağlı kalsalar da her biri uygun biçimde dallanma gösterir. Plasenta villusları ortaya çıkarken, trofoblastlar ve altında yer alan mezenşim komşuluğunda homebox genler Msx2 ve Dlx4 proteinleri eksprese ederler. Bu transkripsiyon faktörleri epitelyo-mezenşimal bölge etkileşimleri şeklinde gözlenirler. Gem-1 transkripsiyon faktörü ise villusların üzerinde dallanma noktaları eksprese eder. Gem-1 ekspresyon bölgesindeki sitotrofoblastlar çoğalmaya devam eder. Bu hücreler, yeni villus tomurcuklarının zeminini oluşturur (33).

Villusların son bölümü trofoblast olarak devamlılığını sürdürür. Tersiyer villustan gelen sitotrofoblast hücreleri, maternal uterusun desidua bazalisine doğru büyür ve sinsityotrofoblastı geçerek etrafında ince bir tabaka şeklinde trofoblastik kabuk olarak adlandırılan tabakayı oluşturur ve bu kabuk embriyoyu çevreler. Villusların bu sitotrofoblastik genişlemeleri tutundurucu villuslar olarak bilinir ve anne dokusuyla embriyo arasındaki tutunma noktalarına karşılık gelir. Koryon plağından dışarıya doğru genişleyen koryon villusları ile onların trofoblastik örtüleri koryon plağıyla devamlılık gösterir. Villus ve koryon plağının dış yüzeyi sürekli değişen anne kanıyla yıkanır. Bu yüzden anne plasentası hemokoryal tip olarak adlandırılır. Tutundurucu villuslar, sitotrofoblastik hücre kolonları aracılığıyla villus kompleksinin sitotrofoblastik kabuğa tutunmasını sağlar. Yüzen villusların tutunma içermeyen dalları anne kanı içine sarkar ve böylece koryon plağı ile sitotroblastik kabuk arsındaki boşluğu doldurur. Villusların,

koryon plağının ve sitotrofoblastik kabuğun tüm yüzeyleri anne kanıyla temas eder ve sinsityotrofoblastların oluşturduğu devamlı bir tabakayla çevrelenir (29, 33).

2.1.3.2. Plasental villus ağacı

Villöz ağaç plasentanın fonksiyonel olan birimidir. Sürekli maternal kan ile yıkanır ve içinden fetoplasental sirkülasyan devam ettiği için oldukça vaskülerize bir yapıya sahiptir. Villus duvarının katmanları, feto-maternal dolaşım arasındaki değişim için bir bariyer görevi görmektedir. Bu bariyer maternalden fetal kana doğru, sinsityotrofoblast, sitotrofoblastlar, stromal hücreler (mezenkim) ve fetal kapiller endotelinden oluşur. Fetal kapillerler endoteli, hücrelerin arasında geniş boşluklar olan ve yaklaşık çapı 5-10 nm olan sürekli bir endoteldir. Villöz ağacın son dalları olan terminal villuslarda transfer mesafesi, fetal kapillerlerin nükleuslardan ve diğer organellerden yoksun olan vaskülosinsityal membran alanında yakalaşık 0,5- 2 μm'ye kadar düşmektedir. Bu mesafe besin alışverişi ve diffüzyonun gerçekleştiği en kısa mesafe alanı olmaktadır. Diğer alanlarda, sinsiyotrofoblast tabakası daha kalın olduğun için endokrin ve metabolik aktiviteler burada gerçekleşir (34). Plasental villus ağacı, çaplarına, stromal özelliklerine, damar yapılarına, villöz ağacın pozisyonuna göre beş farklı alt villus segment türü tanımlanmıştır. Tersiyer koryonik villüs yapısına mezenkimal villus denilir. Mezenkimal villüs ana villüs tipidir ve diğer villüsların öncülü konumundadır. Mezekimal villusun çapı artar, tomurcukları büyür ve villöz ağacın gözdesini oluşturacak olan kök villusa (stem villus) dönüşür. Gelişimin 22. haftasına kadar bu stem villuslardan tomurcuklanan dallara olgunlaşmamış ara villus (immature intermediate villus), 23. haftadan sonra ise olgunlaşmış ara villus (mature intermediate villus) denilir. Bu ara villusların dallanmasıyla da terminal viluslar meydana gelir. Terminal villus, villöz ağacın en uç noktasıdır ve yüzen villüs anlamına gelen floating villus denilir. Yüzen villüslar fetomaternal madde alışverişinin gerçekleştiği esas alanlardır. Kök villuslarının koryonik plaktan itibaren dallanarak ilerleyip desidua bazalise tutunmasını sağlayan villusa ise bağlayıcı yani anchoring villus denilir.Anchoring villuslar plasentaya yapısal olarak desteklik sağlar (35)(Şekil 6).



Şekil 6. Plasental villus ağacının temsili görünüme ve çeşitli villus türlerinin enine kesiti (34).

Mezenkimal villus

Bunlar plasental gelişimde geçici bir aşamayı temsil eder ve olgun veya olgunlaşmamış ara villuslara farklılaşabilirler. İlk nesil yeni oluşan villusları içerirler ve mezenkimal invazyon ve vaskülarizasyon yoluyla trofoblastik filizlerden türetilirler. Esas olarak gebeliğin erken evrelerinde bulunurlar, ancak birkaç tanesi termde bulunabilir. Birçok sitotrofoblastik ve sinsityotrofoblastik hücrede düzenli olarak dağılmış çekirdekler ile tam trofoblastik mantoları vardır. Bol miktarda gevşek, olgunlaşmamış bir stromaları bulunur ve birkaç Hofbauer hücresi içerirken, zayıf gelişmiş fetal kılcal damarlarla birliktelik gösterir (36).

Olgunlaşmamış ara villuslar

Bunlar, gövde villusunun periferik uzantılarıdır ve olgunlaşmamış plasentalarda görülen baskın biçimdir. Bu villuslar, içinde çok sayıda sitotrofoblastik hücre bulunan, iyi

korunmuş bir trofoblastik mantoya sahiptir.Sinsityal çekirdekler eşit olarak dağılmıştır ve sinsityal düğümler veya vaskülo-sinsityal membranlar yoktur. Birçok Hofbauer hücresi içeren bol miktarda gevşek stromaya sahiptirler ve stroma içinde kılcal damarlar, arterioller ve venüller mevcuttur (36).

Kök villuslar

Bunlar, villöz ağacı koryonik plakaya bağlayan birincil gövdeleri, dört nesile kadar kısa kalın dalları ve sonraki kuşaklarda dikotom dalları içerir. Başlıca rolleri, periferik villus ağacı için bir yapı iskelesi görevi görmektir ve olgun plasentanın villus dokusunun toplam hacminin üçte birine kadarı bu villus tipinden oluşur; bu tür villusların oranı, merkezi plasentada en yüksektir. Villus ağacının subkoriyal kısmını oluşturur. Histolojik olarak, kök villus kompakt bir stromaya sahiptir ve arterleri ve damarları veya arteriyolleri ve venülleri içerir.Yüzeysel olarak yerleştirilmiş kılcal damarlar da mevcut olabilir (36).

Olgun ara villuslar

Bunlar, terminal villusların çoğunun doğrudan ortaya çıktığı villöz gövdelerin periferik dallanmalarıdır. Bu villuslar 60–150 μm çapındadırlar ve küçük arteriyoller ve venüllerle karışmış kılcal damarlar içerirler; damarlar, villöz hacminin yarısından fazlasını kaplayan çok gevşek bir stroma içinde yer alır. Sinsityotrofoblast tekdüze bir yapıya sahiptir, düğümler veya vaskülo-sinsityal membranlar mevcut değildir. Olgun bir plasentadaki villusların dörtte birine kadarı bu türdendir.

Terminal villuslar

Bunlar villus ağacının son dallanmalarıdır ve olgun ara villuslardan üzüm benzeri büyümelerdir. Villusun enine kesit çapının çoğunu kaplamak için birçoğu sinüzoidal olarak genişleyen kılcal damarlar içerirler. Sinsityotrofoblastlar incedir ve sinsityal çekirdekler düzensiz olarak dağılmıştır. Sinsityal düğümler mevcut olabilir ve vaskülo-sinsityal membranlar yaygın olarak görülür. Bu terminal villuslar gebeliğin yaklaşık 27. haftasında ortaya çıkmaya başlar ve termde enine kesitte görülen villus hacminin %30-40'ını, villus yüzey alanının %50'sini ve villusların %60'ını oluşturur (36).

2.1.3.3. Desidu bazalis ve koryon frondozum oluşumu

Embriyonun implantasyonu boyunca endometriyumun stromal hücreleri desidual reaksiyon olarak adlandırılan bir değişikliğe uğrar. Sitoplazmalarında glikojen ve lipid birikimine bağlı olarak şişen bu hücreler desidua hücresi olarak tanımlanır. Desidual reaksiyon endometriyumun üst tabakası boyunca tüm stromal hücrelere yayılır. Embriyo ve koryon kesesini çevreleyen desidua dokusuna desidua kapsülaris, koryon kesesiyle uterus duvarı arasındaki dokuya ise dedidua bazalis denir. Uterusun embriyonun yerleşmediği tarfındaki desidual endometriyal dokudan oluşan kısmı ise desidua pariyetalis adını alır (33).

İnsan embriyolojisinde koryon terimi; trofoblast ve altındaki ekstraembriyonik mezodermden oluşan tabaka olarak tanımlanır. Koryon; embriyo, amniyon, vitellüs kesesini bütünüyle saran koryon kesesi adını alan bir örtü oluşturur. İmplantasyondan sonra erken dönemlerde primer ve sekonder villuslar koryon kesesinin dış yüzünden çıkıntılar oluştururlar. Gelişimin ilk haftalarında, villuslar koryonun bütün yüzeyini kaplamış durumdadır. Gebelik ilerledikçe, embriyonik kutuptaki villuslar büyüyüp genişleyerek koriyon frondozumu oluşturur. Buna karşılık abembriyonik kutuptaki villuslar dejenere olurlar. 12.haftaya doğru koryonun bu bölgesi giderek düzleşir ve koryon leave (düz koryon) adını alır. Koryon boşluğunun büyümesinin devam etmesiyle gerilmeye bağlı olarak basınç altında kalan desidua kapsülaris giderek dejenere olur ve koryon leave uterusun karşı duvarındaki desidua paryetalis ile temas ederek uterus lümenini kapatır. Koryonik madde transferinde işlev gören tek bölgesi koryon frondozumdur ve desidua bazalisle birlikte plasentayı oluşturur (22, 31).

Gebeliğin sonlarına doğru plasentada yapısal olarak birçok değişiklik meydana gelir ve bu yapısal değişiklikler nedeniyle de fetal-maternal dolaşım arasında madde alışverişi etkilenir. Yapısal olarak villuslarda fibröz doku artışı, fetal kapiller bazal membran kalınlaşması, koryon plağında ve birleşme bölgesindeki villuslarda fibronoid artışı gibi değişiklikler görülebilir.

2.1.4. Plasentanın Yapısı

Dördüncü ayın başında plasenta birbirini tamamlayan iki kısımdan oluşur. Koryon frondozum tarafından oluşturulan fetal kısım ve desidua bazalisten oluşan maternal kısım olarak değerlendirilir. Plasenta fetal tarafta koriyon plağı, maternal tarafta ise desidual plağın plasentanın yapısına katıldığı desidua bazalis ile sınırlanmıştır. Bu iki bölgenin birleşim yerinde trofoblastlar ve desidua hücreleri birbirine karışmış durumdadır (37).

2.1.4.1. Fetal plasenta

Plasentayı oluşturan bu kısım koryon plağı ve burayla ilişkili villusların oluşturduğu koryon frondozumdan köken alır. Fetüse bakan tarafı amniyon ile örtülü iken villuslar arası bölge sitotrofoblast ve sinsityo trofoblastlarla çevrilidir. Amniyon epiteli tek katlı kübik epitel yapısındadır. Amniyon mezodermi, hemen epitelin altında ince retiküler bir ağ oluşturarak koryonun mezoderm yapısına yapışır. Burdan oluşan villuslar maternal kanla yıkanan lakünalar içine doğru uzanırlar. Koryon plağından ilk çıkan villuslar kök villusu olarak tanımlanmış ve bunlar trofoblastik kabuğa doğru dallanarak villöz ağacı oluşturur. Bu oluşan villöz ağacın kalınlığı yaklaşık 3-4 cm civarındadır.Kök villusların dalları, göbek kordonuyla plasentanın birleşim yerinde en kalın çapa ulaşan dallardır. Fetal tarafın dışında yer alan amniyon zarı koryon ile kaynaşarak amniyo koryonik membranı oluşturur. Bu membran doğum başlamasıyla ilk yırtılan yapı özelliğindedir (37, 38).

2.1.4.2. Maternal plasenta

Uterusun endometriyumundan oluşan anneye ait olan plasental kısımdır. Gebeliğin oluşumuyla birlikte maternal kanda artan progesteron etkisine bağlı olarak endometriyumdaki stromal hücrelerde glikojen ve lipid depolanmaya başlar. Giderek büyüyen ve soluk boyanan bu hücreler desidual hücreler adını alır. Desidua gebelik döneminde konseptusa yakınlığına göre desidua bazalis, desidua kapsülaris ve desidua pariyetalis olmak üzere üç şekilde tanımlanır. Desidua bazalis plasentanın maternal komponentini oluşturur. Gebeliğin yaklaşık 4.-5. aylarında plasentanın bu bölümü, desidual tabaka tarafından oluşturulan plasental septumlar tarafından yaklaşık 15-25 adet

loblara ayrılır. Kotiledon adı verilen bu lobların sınırlarını kama benzeri plasental septumlar oluşturur. Her kotiledon dallanmış bir kök villusu içerir (31, 39).

Maternal plasenta başlıca intervillöz boşlukları çevreleyen trofoblastlar, plasental septumlar ve bazal plak kısımlarından oluşur. Desidua bazalis ile miyometrium arasında, desidua bazalis tarafından oluşturulan bazal plak olarak bilinen sıkı bir tabaka oluşturulur. Plasental septumlar ise fibrinoid ve çeşitli hücrelerden oluşan, bazal plaktan intervillöz aralığa uzanıp koryonik plak ile kaynaşmayan özelleşmiş yapılardır. Bu septumlar gebeliğin 6.-8. haftasında görülmeye başlar ve ilerleyen dönmelerde gebelikle doğru orantılı olarak gelişmeye devam ederler. Endometriyumdan kaynaklanan damarlar intervillöz mesafeyi kanlandırır (39).

Fetal dokulardan oluşan plasenta bariyeri, fetal ve maternal kanın birbirine karışmasını engellemektedir. Gebeliğin ilerlemesiyle yaklaşık 4. ayın başından itibaren seçici geçirgenlik özelliği gösteren bu bariyer fetüs için gerekli ürünleri geçişini kolaylaştırmak için iyice incelir. Villusun duvarının incelmesi, kısmen iç sitotrofoblast tabakasının dejenerasyonu ile gerçekleşmektedir (37, 40).

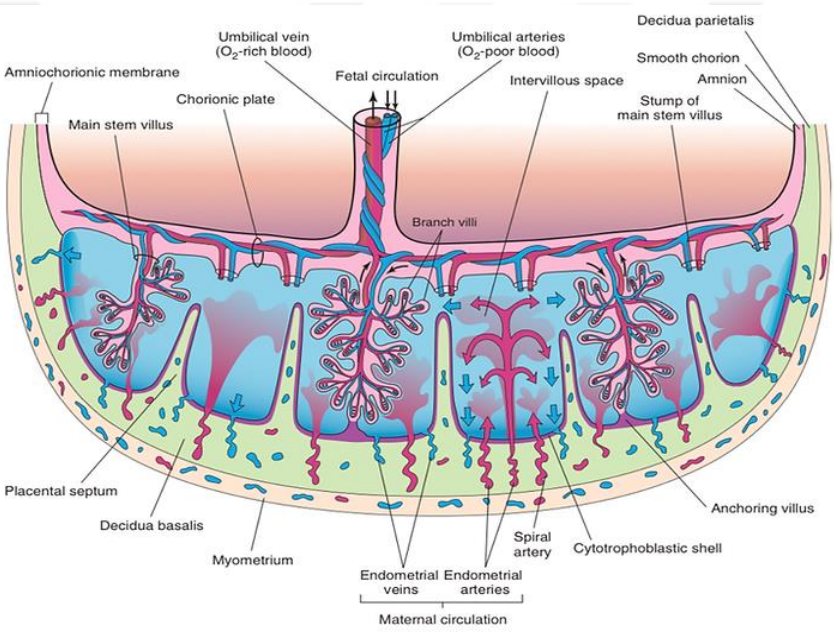
Plasental bariyer sırasıyla şu yapılardan oluşur;

- Sinsityotrofoblastlar
- Kesintili iç sitotrofoblast tabakası
- Trofoblast bazal laminası
- Villus bağ (mezenkimal) dokusu
- Endotel bazal laminası
- Fetal kapiller endoteli

2.1.5. Plasental Dolaşım

Gelişin embriyo ile anne ara yüzünün kritik özelliklerinden birisi de embriyoya besin ve oksijen taşınması ile embriyonal atıkların uzaklaştırılmasını sağlayan uteroplasental dolaşımın kurulmasıdır. Gebeliğin ilk 2 ayında spiral arterlere doğru yayılan invaziv sitotrofoblastlar aslında damarlardan geçen kanı tıkayan bir tıkaç gibi şekillenirler. Trofoblastları yıkayan ilk anne kanı hücre ve oksijenden fakirdir buna bağlı olarak ilk üç ayda plasentanın maternal kısmında spiral arterler daha az kan içerir. Bu

durum embriyo için hipoksik bir çevre oluşturur ve embriyo için gerekli besinler uterus bezleri tarafından karşılanır. Düşük oksijenli ortam içinde plasentada vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) artar ve plasental anjiogenezi başlatır. Bu dönemde plasenta embriyodan daha hızlı büyür. 9.-10. haftalardan başlayarak anne kanı plasental intervillöz boşlukta dolaşmaya başlar ve gebeliğin son trimesterında artan oksijene bağlı olarak VEGF yeniden düzenlenir ve diğer faktörlerle birlikte fetüs plasentadan daha hızlı büyür (33).



Şekil 7. Plasental dolaşım şematik görünümü (29).

Oksijenden zengin maternal kan içeren 80-100 adet spiral arter bazal plağı delip intervillöz boşluklara ulaşır. Yüksek basınçla gelen kan, koryonik plağa ulaşır, sonra kotiledonlar arasına ve bazal plağa yayılır. Kan akımı yavaşlar ve villusların yüzeyi boyunca akmaya başlar. Böylece villuslar arası boşlukta metabolizma ve gaz alışverişi sağlanır. Basıncın azalmasıyla birlikte kan koryon plağından desiduaya doğru geri dönüp endometriyal venler aracılığıyla boşalır ve maternal dolaşıma katılır (32) (Şekil 7). Yaklaşık 150-250 ml kan ile dakikada 3-4 kez villöz aralıklardaki bu değişim gerçekleşir. Koryonik villusların yüzey alanı aklaşık 4-14 m^2 arasında değişir ve kan bu yüzey

boyunca dolaşır. Fetomaternal dolaşım; fetal kapiler endoteli, villusların bağ dokusu, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastların oluşturduğu plasental zar ile birbirinden ayrılır. Gebeliğin 4. ayından sonra plasental zar incelerek, fetal kapiller endoteli ile sinsityal zar doğrudan birbiriyle ilişkili bir hal alır ve bu değişiklik madde geçiş hızının artmasını sağlar (41).

Umblikal arterler plasentaya girip koryonik plağa ulaşınca dallanırlar. Bu arterlerden ayrılan dallar villuslarda yaygın bir fetal kapiller damar ağı oluşturur. Gaz ve metabolitlerin değişimi feto-maternal dolaşımı birbirinden ayıran ince bir tabakada meydana gelir. Bu bariyeri geçip fetal dolaşıma giren antijenler fetusta pasif immunitenin oluşmasını sağlarlar. Daha sonra ise fetal kan umblikal venler aracılığıyla fetüse geri döner (42).

2.1.6. Plasentanın Fonksiyonu

Fetüsun normal gelişimi için plasentadan gerekli besinlerin sağlanması ve atık ürünleri uzaklaştırılmasını gereklidir. Plasentanın başlıca transfer, metabolizma, koruma-immünite ve hormon sentezi olmak üzere temel işlevleri vardır. İnsan plasentasının fonksiyonunun neler olduğu bununla ilgili yapılan çalışmalar sonucu elde edilmiş ve halen de bu konuda yeni bilgiler elde edilmek için çalışmalar devam etmektedir (43).

2.1.6.1. Taşıma ve metabolizma

Maddelerin transferi plasenta boyunca her iki şekilde de gerçekleşir. Anneden fetüse aktarılan maddelerin büyük kısmı oksijen ve besinlerden oluşur. Plasenta, karbondioksit ve diğer fetal atık maddelerin anne dolaşımına aktarılması için aracı bir yapıdır.

Gazlar, özellikle anneden gelen oksijen ve fetüsten gelen karbondioksit difüzyon yoluyla plasental bariyeri geçer. Gazların değişim miktarı, diffüzyonun etkinliğindense daha çok kan akışı tarafından sınırlandırılır. Plasenta ayrıca karbon monoksit ve birçok solunum anesteziklerine karşı geçirgen özelliktedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, fetal hemoglobinin oksijene afinitesinin maternal hemoglobine göre daha yüksek olduğu, karbondioksitin ise daha düşük bir afiniteyle bağlanmış olduğu görülmüştür (44). Bu özelliği sayesinde plasenta oksijenin fetüse, karbondioksitin anneye transferini sağlayan muazzam bir aracıdır (33, 45).

Gazlara benzer şekilde, su ve elektrolitler de plasentadan kolayca taşınır. Taşınma hızları su için kolloid ozmotik başınçla, elektrolitler için ise iyon kanalları fonksiyonuna bağlı ayarlanır. Üre, kreatinin, bilirubin gibi fetal atıklar plasenta boyunca fetal dolaşımdan villusları yıkayan anne kanına hızla aktarılır (33).

Plasenta fetüs için ana enerji kaynağı olan glukoz gibi karbonhidratlara yüksek oranda geçirgenken, früktoz ve disakkaritlere karşı daha aza geçirgendir. Gebelikte erken dönemlerde fetüs çok az miktarda glikoneogenez fonksiyonu gerçekleştirir. Dolayısıyla glukozun kaynağı daha çok anne dolaşımından sağlanmaktadır. Glukozun plasental taşınması genellikle protein aracılı kolaylaştırılmış difüzyon ve bazı glukoz taşıyıcısı proteinler aracılığıyla gerçekleşir (46).

Gebelikte fetüste protein sentezi için gerekli aminoasitler bir miktar fetüs tarafından metabolize edilseler de daha çok anneden temin edilirler. Gebelik süresince amino asitlerin taşınması, sinsityotrofoblastların mikrovillöz ve bazal membranları yoluyla gerçekleşir.Fetal plazmada yer alan amino asidlerin oranı maternal plazmayla karşılaştırılınca 1'den büyük olduğu ve bu durumun da amino asitlerin plasental geçişinin aktif transport yoluyla, yani enerji gereksinimiyle taşındığını gösterir (47).

Fetus için gerekli olan bir diğer temel ihtiyaç lipidlerdir. Lipidler hücrede önemli yapı molekülü olarak işlev görürürler. Anneye ait kolesterol, trigliserit ve fosfolipidler çok sınırlı bir şekilde fetüse geçiş yaparken, plasentanın maternal yüzeyinde yer alan lipoprotein lipaz, lipoproteinleri serbest yağ asitlerine ayırarak plasentadan basit diffüzyon yoluyla taşınımını sağlar (48).

Demir, folik asit ve B-12 gibi vitaminler anneden fetusa aktif taşımayla geçer. Folik asit ve B-12 vitamini normal fetal büyüme için gerekli faktörlerdir. Fetüs için gerekli olan demir, anne dolaşımında transferrin ile kompleks halde bulunur ve plasenta yüzeyi bu protein için özgül reseptör içerir. Demir plasenta yüzeyinde transferrinden ayrılır ve aktif olarak fetal dokulara taşınır. Plasentaya ulaşan demir, öncelikle sinsityotrofoblastlarca işlenir (49).

2.1.6.2. Koruma ve immunite

Bazı protein yapıları, esas olarak pinositoz yoluyla plasentadan çok yavaş geçerler. Maternal immün hücrelerin ve antikorların fetüse geçişi plasental bariyer tarafından

denetlenir. İmmunoglobulin G (IgG) sınıfı antikorlar bu bariyerden geçen istisna antikorlardır ve böylece IgG doğum sonrası bebekte erken dönemde viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı pasif bağışıklık sağlar. IgG antikorlarının transplasental taşınması 12. haftada başlar en yüksek antikor taşınma oranı 34. haftadan sonra artacak şekilde zamanla kademeli olarak artar. Anneden antikor taşınması, yenidoğanın difteri, kızamık ve çiçek gibi bazı yaygın çocukluk çağı hastalıklara karşı bebeğin bağışıklığı daha aktif çalışana kadar pasif bağışıklık sağlar. Bu antikorların aktif taşınması sayesinde gebelik esnasında annenin aşılanmasının bebeğe de faydalı olacağı belirtilmiştir (33, 50).

Genel olarak bakıldığında, plasenta birçok patojenin transplasental geçişine karşı bir filtre oluşturur. Bunun yanında, bazı bakteriler, virüsler ve protozoalar bu bariyeri geçebilir. Örneğin, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sitomegalovirüs (CMV), kızamıkçık, kızamık, çocuk felci, suçiçeği, variola ve coxsackie virüsleridir. Bu tür geçiş gösteren virüslere karşı, özellikle ilerleyen gebelik haftalarında ortaya çıkan, plasentaya özgü olan Hofbauer hücreleri müdahale etmektedir. Hofbauer hücreleri fetal plasental antijen içerir, doğal immün reaksiyonlarda yer alan fetal kökenli özel makrofajlardır. Patojenik antijene cevap olarak, çeşitli patojenleri tanıyıp bunlara bağlanacak olan spesifik yüzey reseptörlerini arttırır ve plasental immün sistemini destekler (51).

2.1.6.3. Hormon sentezi

Plasenta, anne ve fetüs arasındaki iletişimi kan dolaşımıyla taşınan maddeler aracılığıyla gerçekleştirir. Bundan dolayı hormonlar ve büyeme fatörleri bu iletişimin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Plasenta da endokrin organ gibi fonksiyon göstermektedir. Plasentada üretilen hormonların başlıcaları östrojenler, progesteron, insan koryonik gonadotropin (hCG), insan koryonik somatomammotropin (hCS)/insan plasental laktojen (hPL), plasental büyüme hormonu ve bazı büyüme faktörlerinden epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF-I ve IGF-II), trombositten türetilmiş büyüme faktörü, sitokinler ve kemokinlerdir (43).

Üretilen ilk protein hormonu, korpus luteumun devamını sağlayan ve progestoron, östrojen üretiminden sorumlu olan hCG'nin beta tipidir (β- hCG). Bu hormonun üretimi yaklaşık olarak gebeliğin 8. haftasında pik yapar ve ardından 12. haftadan itibaren yavaş yavaş azalır (33).

Gebeliğin ilk on haftasında korpus luteum tarafından sentezlenen progesteron, daha sonra plasentadaki sinsityotrofoblastlar tarafından üretilmeye başlar. Üretilen progesteronun büyük çoğunluğu annenin dolaşımına katılır. Plasenta, ilk üç aylık dönemin sonunda korpus luteum cerrahi olarak çıkarılsa bile hamileliğin sürdürülmesi için gereken düzeyde progesteron ve östrojeni üretir. Progesteron ayrıca prostoglandin sentezini engelleyerek uterusun miyometriyum tabakasının tonusunu azaltır ve böylece gebeliğin devamlılığını sağlamış olur. Bunun yanında progesteron immünsupresif etkilerde de bulunmaktadır (43).

Plasentada sentezlenen bir diğer steroid hormon olan östrojendir. Plasental östrojen sentezlenebilmesi için plasentanın, fetal adrenal bez ve muhtemelen karaciğer ile uyum içinde çalışması gerekiyor. Çünkü bu yapılar plasentanın sahip olmadığı enzimlere sahiptir. Östrojenin önemli görevi miyometriyumda ve meme bezlerinde hiperplazi, hipertrofi yoluyla uterusun ve meme bezlerinin büyümesini sağlayarak, fetüs için gerekli ortamın ve doğum sonrası bebeğin beslenmesinin oluşturulmasıdır (22).

İnsan plasental laktojeni, insan büyüme hormonuna benzer yapıda, büyümeyi, laktasyonu ve lipid ile karbonhidrat metabolizmasını etkiler. Sinsityotrofoblast tarafından sentezlenip, fetal ve maternal dolaşıma salınır. Fetusun anne kanındaki glukozu öncelikle kullanmasını sağlar ve bunu yaparken de anneyi diyabetojenik bir duruma sokar (52).

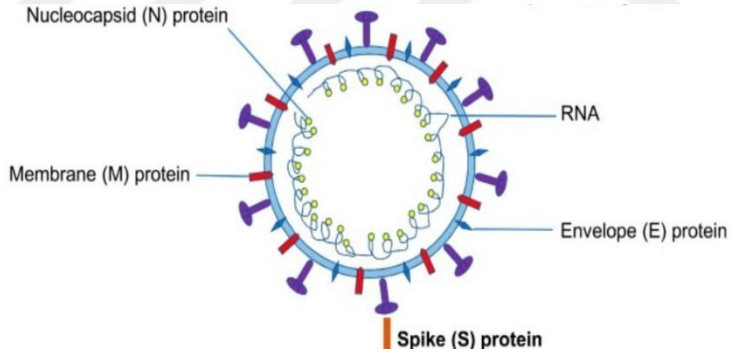
Plasental büyüme hormonu, hipofiz büyüme hormonundan sadece 13 aminoasit kadar farklılık gösteren bu hormon sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenir. Fetal serumda saptanmayan bu hormon, plasenta tarafından maternal dolaşıma salgılanır ve annenin gebeliğe uyumunda, maternal IGF-I seviyelerinin kontrolünde etkili olur.Bu hormonun önemli bir işlevi , annenin kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesidir ve böylece fetal kullanım için mevcut glukoz düzeyini arttırır (52). IGF-I ve II sitotrofoblastlar tarafından üretilir ve sitotrofoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını stimüle eder. Gebelik boyunca fetoplasental büyümede önemli etkileri bulunmaktadır. Relaksin, desidual hücreler tarafından sentezlenir ve doğuma hazırlık olarak serviksin ve pelvik ligamentlerin yumuşamasını sağlar (31).

Plasenta, fizyolojik fonksiyonları düzenlemeye yardımcı olabilecek küçük miktarlarda koryonik tirotropin ve kortikotropin, büyük miktarlarda asetilkolin üretir (53).

Anlaşılacağı üzere pek çok hormonun sentezi ve salınımı plasenta tarafından gebelik boyunca sağlanmaktadır.

2.2. Koronavirüsler

Koronavirüsler (CoV'ler), tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli olduklarından RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Zarf üzerinde sivri uçlu glikoproteinlerin varlığı nedeniyle elektron mikroskobu altında taç benzeri görünüm izlendiği için Latince'de taç anlamına gelen ''corona'' terimi kullanılıp Coronavirus (taçlı virüs) adı verilmiştir. Koronavirüsler, Spike (S), zarf (E proteini), membrane (M), ve nukleokapsid (N) olmak dört yapısal proteinden meydana gelir (Şekil 1).



Şekil 8. Koronavirüslerin şematik olarak yapısı (54).

Coronaviridae familyasının (Nidovirales takımı) Orthocoronavirinae alt familyası, dört CoV cinsine ayrılır. Bunlar, Alfakoronavirüs (alphaCoV), Betakoronavirüs (betaCoV), Deltakoronavirüs (deltaCoV), Gammakoronavirüs (gammaCoV)`dür. BetaCoV cinsi beş alt türe veya soya ayrılmaktadır (55). Yapılan genomik incelemelerle, alfa ve beta türünün gen kaynaklarının yarasalar ve kemirgenler, delta ve gamma türlerinin gen kaynaklarının ise bazı kuş türleri olduğu gösterilmiştir. Bu geniş patojen ailesinin üyeleri, develer, sığırlar, misk kedileri ve yarasalar olmak üzere birçok farklı hayvan

türlerinde başlıca solunumsal ve sistemik hastalıklara neden olabilir. Yapılan araştırmalarada, hala belirlenemeyen nedenlerden dolayı, bu virüslerin tür engellerini aşabileceği ve insanlarda da soğuk algınlığıyla başlayıp ciddi hastalıklara kadar ilerleyebileceği belirlenmiştir. Koronavirüsler son yıllarda ortaya çıkan solunum yolu hastalığı salgınlarının ana patojenleri haline gelmiştir. Bugüne kadar, insanlara bulaşabilen yedi tane insan CoV'si (HCoV) tanımlanmıştır. Genel olarak tahminler, bu virüslerin akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5-10'undan sorumlu olduğunu ve popülasyonun %2'sinin ise sağlıklı bir virüs taşıyıcısı olduğunu göstermektedir (56). En yaygın görülen insan CoV'leri: OC43 ve HKU1 (A soyunun betaCoV'leri); 229E ve NL63 (alfaCoV'ler) koronavirüsleridir. Bu virüsler, bağışıklık sistemi sağlam kişilerde hafif soğuk algınlığı ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Diğer görülen HCoV'leri ise şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve SARS-CoV-2'dir. Koronavirüsler son yirmi yılda iki büyük pandemiye neden olmuştur. SARS-CoV ilk olarak 2003 yılında Çin'de ortaya çıkmış, MERS-CoV ise Orta Doğu'da aralıklı ortaya çıkmış ve her ikisi de salgınlara neden olmuştur. Birkaç yıla kadar bu iki virusun diğer türlerden daha virülant olduğu ve değişken klinik şiddette solunum ve farklı sistemik belirtilerle ortaya çıkan salgınlara neden olabileceği düşünülmekteydi (55).

2.2.1. SARS-CoV-2 ve Epidemiyolojisi

COVID-19, ilk olarak Kasım 2019'da Çin'in Wuhan kentinde pnömonili hastalardan oluşan bir popülasyonda tanımlanmış, SARS-CoV-2'nin neden olduğu hayatı tehdit eden bulaşıcı bir hastalıktır. Sonrasında dünya çapında hızla yayılmış ve DSÖ Mart 2020'de bir pandemik hastalık olarak sınıflandırılmıştır (57).

SARS-CoV-2, daha önce ortaya çıkan SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı alt türe ait yeni bir betaCoV'dir (58). Yuvarlak veya eliptik ve yaklaşık 60-140 nm çapında, pleomorfik bir forma sahiptirler. SARS-CoV-2, SARS-CoV ile % 75 nükleotit dizi benzerliği ve MERS-CoV ile ise yaklaşık %50 gibi bir genomic dizi benzerliğine sahiptir. Diğer koronavirüs türleri gibi, ultraviyole ışınlarına ve ısıya karşı oldukça hassastırlar.

Ayrıca bu virüsler klorheksidin, eter, etanol, klor içeren dezenfektanlar, peroksiasetik asit ve kloroform gibi lipit çözücüler tarafından etkili bir şekilde inaktive edilebilir.

SARS-CoV-2'nin kaynağı yapılan çalışmalarda net olarak bilinmemekle birlikte, zoonotik bulaştan kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Yapılan genomik karakterizasyonlarda, SARS-CoV-2'nin muhtemelen yarasalarda bulunan bir türden evrimleştiğini göstermektedir (59). Araştırmalar sonucunda SARS-CoV ve MERS-CoV'e benzer şekilde, SARS-CoV-2'nin yarasalardan, pangolinler ve vizonlar gibi ara konakçılar aracılığıyla insanları transfekte ettiği düşünülmektedir (60).

DSÖ tarafından yakın zamanda yayınlanan ve SARS-CoV-2'nin olası kökenlerini açıklayan bir raporda, virüsün kökeni açıkça belirtilmediği için bu çalışma da sonuçsuz kalmıştır. Bu raporda, virüsün bir hayvandaki kökeni, virüsün bir ara konakçıya bulaşması ve ardından insanlara geçişi gibi bulaş yolu ve kökenine ilişkin olası birkaç hipotez araştırılmıştır.

2.2.2. COVID-19`un Patogenezi

Koronavirüsler, hem insanları ve hem de hayvanları infekte eden yaygın görülen patojenlerdir. SARS-CoV-2 hücre yüzeyine SARS-CoV'de olduğu gibi ACE-2 reseptörüyle bağlanmaktadır. Membranında yer alan glikoprotein yapıdaki S protein aracılığıyla konakçı hücredeki ACE-2 reseptörüne tutunup, membran füzyonu yoluyla konakçı hücreye girmektedir. Virusun bağlanması için S protein hazırlanması gerekir ve bu da bir transmembran serin proteazı olan TMPRSS2 yoluyla gerçekleştirilir. SARS-CoV-2'nin S proteininin hedef hücreye bağlanma afinitesinin, SARS-CoV'nin afinitesinden 10 kat daha yüksek olduğu ve böylece SARS-CoV-2' nin daha büyük bir virulans potansiyeli olduğu gösterilmiştir (61). İnsanlarda başlıca akciğerde tip 2 alveol hücrelerinde, kalpte, özefagus epitelinde, böbrek proksimal tübüllerinde, ileum epitelinde ve mesane epitelinde ACE-2 reseptörü bulunmakta ve virus bağlanması bu bölgelerde kolaylaşmaktadır (62). SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve akciğer hücrelerinin yıkımı ile lokal bağışıklık tepkilerini uyarırlır. Lokal bağışıklık tepkisi, majör doku histokompatibilite kompleksi (MHC) tarafından antijen sunan hücrelerin yardımıyla viral antijenlerin tanıtılması süreciyle başlar ve daha sonra virüs antijenlerini naturalkiller (NK) ve CD8-

pozitif sitotoksik T hücrelerine sunar. Bu süreç daha sonra, büyük miktarlarda proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasıyla ortaya çıkan doğuştan gelen ve adaptif bağışıklıkları uyarır. Bazı durumlarda bağışıklık disfonksiyonu sonucu aşırı proinflamatuar sitokin salınımıyla, koagülasyon bozuklukları, ciddi doku hasarları, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve hatta ölümün görülebildiği, kontrolsüz bir inflamasyon olan sitokin fırtınalarının gelişmesine yol açabilir. Sitokin fırtınası özellikle enfeksiyonlarda (virüslere), otoimmün hastalıklarda, ilaç ve immun modülatörü tedavilerda sıklıkla oluşabilirken, ateş,çoklu organ fonksiyon bozukluğu da eşlik etmektedir (63). Yoğun bakım ünitelerinde yatan şiddetli COVİD-19 hastalarında özellikle IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, TNF-α, INF ile indüklenebilir protein (IP10), makrofaj inflamatuar protein (MIP1A) ve monosit kemoatraktan protein (MCP1) plazma düzeyleri diğer hastalara göre daha yüksek saptanmış ve böylece sitokin fırtınasının hastalık şiddetiyle orantılı olduğu gözlenmiştir (64). SARS-CoV-2, özellikle alveoler epitelde T hücreleri ve monosit/makrofajların aktivasyonuyla aşırı sitokin salınımına neden olur. Bu aşırı sitokin salınımı sonucu vasküler geçirgenlik artar ve alveoller eksüdatif sıvı birikimi yoluyla kişide solunum yetmezliği kliniği oluşur (65).

2.2.3. COVID-19`da Klinik Bulgular

SARS-CoV-2 için ortalama kuluçka süresinin 5,1 gün olduğu tahmin edilmektedir ve hastaların çoğunda semptomlar enfeksiyondan sonraki 11,5 gün içinde ortaya çıkmaktadır. SARS-CoV-2 asemptomatik enfeksiyon, şiddetli solunum yetmezliği ve organ disfonksiyonunun da olduğu şiddetli pnömoniye kadar ilerleyen geniş bir kliniği kapsamaktadır. Yaygın semptomlar; ateş (%77.4), öksürük (%59.4), yorgunluk (%38.1) iken diğer semptomları; nefes darlığı, boğaz ağrısı, balgam, yaygın kas ağrısı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, rinore, bulantı, kusma, diyare, nazal konjesyon, konjunktivit, hemoptizi, koku ve tad kaybı olarak bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda SARS-CoV-2'nin bazı hastalarda %30'a varan oranda gastrointestinal semptomların belirgin olduğu da bildirilmiştir (66, 67). Araştırmalara göre COVID-19 için ortalama kuluçka süresi, genelde temastan 2-14 gün iken, virüsle yeni enfekte olmuş kişide semptomların temastan sonra en sık 5-6 gün içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Semptomlar birkaç gün içinde

ortaya çıkabilir ve bulaşma semptom başlangıcından 1-2 gün önce başlayabilir (67). Hastalık esas olarak enfekte kişilerin öksürmesi, hapşırması, konuşması vb. yoluyla yayılan damlacıklar yoluyla bulaşır. Dışarı atılan damlacıkların hassas kişilere göz, ağız ve burun mukozalarına temas/solunması yoluyla bulaşabileceği düşünülmektedir (66).

Viral kinetik çalışmalar, viral yükün hastanın hastalığının 2-4. günlerinde zirve yaptığını göstermiştir ve bu durum SARS-CoV-2'nin yakın temaslılar arasında bulaşa neden olma konusundaki yüksek potansiyeli göstermektedir. Serolojik yanıt hastalığın 7. gününde başlarken, boğazdan alınan örnekte PCR pozitifliği hastaların üçte birinde en az 3 hafta sürebilmektedir (68).

Yaygın görülen komplikasyonu %15.8 ile ARDS olduğu ve ölüm oranının da %3.7 olduğu belirtilmiştir. COVID-19'un akciğer dışı kliniği arasında akut böbrek hasarı, gastrointestinal belirtiler, hepatoselüler hasar, trombotik komplikasyonlar, miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, akut koroner sendrom, hiperglisemi, ketozis, nörolojik hastalıklar, oküler semptomlar ve dermatolojik komplikasyonlar yer alır. Nedensel koronavirüs SARS-CoV-2'nin giriş reseptörü olan ACE2, çok sayıda akciğer dışı dokuda eksprese edildiğinden, doğrudan viral doku hasarı makul bir yaralanma mekanizmasıdır (69).

COVID-19 multisistem bir hastalıktır ve asemptomatik veya pre-semptomatik evre, hafif, orta, şiddetli ile kritik hastalık arasında değişen geniş bir klinik belirtiler yelpazesiyle ortaya çıkabilir (70). Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), COVID-19'u beş farklı türde sınıflandıran yönergeler yayınladı :

- Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: SARS-CoV-2 testi pozitif olup, COVID-19 ile uyumlu herhangi bir semptomu olmayan kişiler.
- Hafif hastalık: Nefes darlığı veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan ancak ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, anosmi veya disguzi gibi COVİD-19 ile uyumlu herhangi bir semptomu olan kişiler.
- Orta derecede hastalık: Alt solunum yolu enfeksiyonuna ait klinik semptomları veya radyolojik görüntüsü olan ve normal oda havasında oksijen satürasyonu (SpO2) ≥ %94 olan kişiler.

- Ağır hastalık: Oda havasında SpO2 ≤ %94 olan; parsiyel arteriyel oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO2/FiO2) <300, solunum frekansı >30 nefes/dk veya akciğer infiltratları >%50 olan, belirgin takipneik kişiler.
- Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve multiple organ disfoksiyonu olan kişiler.

Şiddetli COVID-19 kliniği olan hastalar, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkma eğiliminde olan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesiyle kritik derecede hasta olabilir. COVID-19 hastalarının çoğunluğu hafif (%40) veya orta şiddetli hastalık (%40) geliştirirken, yaklaşık %15'i ek oksijen gerektiren ciddi hastalık geliştirmektedir. %5'i ARDS, sepsis gibi komplikasyonlarla kritik hastalığa ilerler ve septik şok, tromboembolizm, akut böbrek hasarı ve kalp hasarı dâhil olmak üzere çoklu organ yetmezliğine neden olur (71). 60 yaş üstü, sigara içimi ve diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve malignite gibi altta yatan komorbid hastalıklar, ciddi hastalık ve ölümle ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Çok değişkenli analizler ileri yaş, daha yüksek sıralı organ yetmezliği değerlendirme skoru ve kabulde 1 μg/l'den yüksek D-dimerin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır.

2.2.4. COVID-19`da Tanı ve Laboratuvar

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda erken tanı, hastaların tedavisine başlayabilmek ve hastayı olabildiğince izole ederek diğer bireylere bulaşmasını engelleyebilmek için son derece önemlidir. Semptomların başlangıcı ve süresi, seyahat öyküsü olup olmadığı, COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerle temas, kronik hastalıkları ve ilaç geçmişi ile ilgili ayrıntılı bir klinik öykü alınmalıdır. Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, tat veya koku kaybı, halsizlik ve miyalji gibi COVID-19'dan şüphelenilen tipik klinik belirtileri olan hastalar derhal SARS-CoV-2 için test edilmelidir. Semptomatik hastaların yanı sıra, atipik COVID-19 semptomları olan hastalar veya SARS-CoV-2'ye yüksek riskli maruz kaldığı bilinen herkes, semptom olmasa bile SARS-CoV-2 enfeksiyonu için test edilmelidir. Klinik yönetim için önemli olan üç tip teşhis testi vardır:

- Moleküler veya nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) (RT-PCR) testleri;

- Viral proteinleri (örn. spike veya nükleokapsid proteinleri) saptayan hızlı antijen testleri
- Enfeksiyona veya aşılamaya veya her ikisine yanıt olarak konakçı antikorları saptayan seroloji testleridir.

Akut enfeksiyonu teşhis etmek için PCR ve hızlı antijen testleri kullanılabilirken, seroloji testleri semptomların başlamasından 1-2 hafta sonra dolaylı olarak enfeksiyon kanıtı sağlar (72). Tüm şüpheli COVID-19 vakaları için, en azından NAAT için solunum örneklerinin toplanması; tanı koymak için üst solunum yolu veya alt solunum yolu için tekrarlayan testler gerekebilir. COVID-19 tanısına yardımcı olabilecek ek örnekler arasında dışkı örnekleri bulunur (73).

Görüntüleme için klinik endikasyonlar, göğüs radyografisi ve bilgisayarlı göğüs tomografisi (BT), salgının başından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer grafisinden daha hassas olabilir ancak hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen ekarte edemez veya dışlayamaz. COVID-19 hastalarında göğüs BT'si en yaygın olarak, viral pnömoni ile tutarlı olarak konsolidatif anormallikler olsun ya da olmasın buzlu cam opasifikasyonu göstermektedir (74, 75).

COVID-19'dan kurtulan birçok kişide viral RNA saptama süresi yaklaşık 37 gündür. Bununla birlikte, hücresel tedaviler aldıktan veya hematopoietik kök hücre nakli geçirdikten sonra ciddi immünsüpresyonu olan hastalar, 2 aydan uzun bir süre boyunca canlı SARS-CoV-2'yi saçabilir (76, 77).

Kan testi sonuçları gözlemlendiğinde, lenfopeni, lökositoz, nötropeni ve trombositopeninin, COVID-19 hastalarında tam kan sayımlarında sık görülen değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir. Lenfopeni yaygın bir bulgudur ve virüse karşı kusurlu bir bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında lenfopeni insidansının çok faktörlü olduğu ve coğrafi varyasyondan etkilendiği düşünülmektedir. Lenfosit sayısı, viral genomdaki mutasyonlara, bağışıklık tepkisindeki değişikliklere ve örneğin hastalığın hangi aşamasında alındığına bağlı olarak değişebilir. COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuar belirteçler (örn. ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit

sedimantasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır (78). Yüksek D-dimer seviyeleri ve daha şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar özellikleri, kritik hastalık veya mortalite ile ilişkilendirilmiştir (60). Laboratuvar bulgularını doğru değerlendirmek hastalığın şiddetini ve iyileşme sürecini belirlemektedir. COVID-19 pozitif hastaları laboratuvar değerlerinde gözlenen olası değişimler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 hastalarının laboratuvar değerleri (78)

Test	**Sonuç**
Albümin	Düşüş
ALT, AST	Artış
BUN, Kreatinin	Artış
Myoglobin, Troponin T/I	Artış
D-Dimer	Artış
INR	Uzamış
Fibrinojen	Artış
CRP, Prokalsitonin	Artış
Ferritin	Artış
Protrombin Zamanı	Uzamış
Lökosit ve Nötrofil	Artış
Lenfosit ve Trombosit	Düşüş
IL-6	Artış

2.2.5. COVID-19`da Tedavi

Pandeminin başlarında, COVID-19 'da tedavi yönetiminin anlaşılması sınırlıydı ve bu yeni viral hastalığı deneysel terapiler ve ilaçların yeniden kullanılmasıyla hafifletmek için bir aciliyet yarattı. Dünya çapındaki klinik araştırmacıların benzeri görülmemiş hızdaki yoğun çabaları sayesinde, yalnızca COVID-19 ve yönetiminin daha iyi anlaşılmasına yol açan değil, aynı zamanda yeni terapötiklerin ve aşı geliştirmenin geliştirilmesiyle sonuçlanan önemli ilerleme kaydedildi. Daha önceki SARS-CoV ve MERS-CoV pandemilerinde elde edilen verilerden de faydalanarak çeşitli tedaviler kullanılmıştır. Ancak etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral ilaç henüz bulunamamıştır.

Antiviral ilaçlardan; Favipravir, Molnupiravir, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir, İvermektin, Hidroksiklorokin ve Klorokin, Anti-SARS-CoV-2 nötralize edici antikor ürünlerinden; anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlardan; konvalesan plazma, IgG1 antikorları (casirivimab and imdevimab), immünomodülatör ajanlardan; Deksametazon, Interferon-β-1a, Tocilizumab (Anti IL-6), Anakinra (Anti IL-1), COVID-19 tedavisinde kullanılmış çeşitli tedavi ajanlarıdır (79).

Bu tedavilerin klinik faydası spesifiktir ve hastalığın ciddiyetine veya belirli risk faktörlerine bağlıdır. COVID-19 hastalığının klinik seyri 2 aşamada gerçekleşir: SARS-CoV-2 replikasyonunun semptomların başlamasından önce veya hemen sonra en yüksek olduğu erken aşama. Antiviral ilaçlar ve antikor bazlı tedaviler, viral replikasyonun bu aşamasında muhtemelen daha etkili olacaktır. Hastalığın sonraki aşaması, sitokinlerin salınmasıyla indüklenen bir hiperinflamatuar durum ve protrombotik bir duruma neden olan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu tarafından yönlendirilir. Kortikosteroidler, immünomodülatör tedaviler veya bu tedavilerin bir kombinasyonu gibi anti-inflamatuar ilaçlar, bu hiperinflamatuar durumla antiviral tedavilerden daha fazla mücadeleye yardımcı olabilir (80).

2.2.6. Gebelik ve COVID-19

İnsanlarda immun sistem, gebelik sırasında semialojenik bir greft özelliğinde olan embriyonun/fetüsün miada kadar gelişimine izin vermek için uyum sağlar Fetusun anne tarafından yabancı olarak algılanmayıp fetal toleransın gerçekleşmesi implantasyonun önemli bir basamağını oluşturmaktadır ve bunun için de bağışıklık sisteminde değişiklikler meydan gelmektedir. Hem uterinal hem de sistemik meydana gelen bu fizyolojik adaptasyonlar gebelik sırasında enfeksiyonlara karşı değişen bir bağışıklık tepkisine neden olur (81, 82). Gebelikte COVID-19 etkisini anlamak için, öncelikli olarak COVID-19 patofizyolojisinin ve moleküler düzeyde mekanizmalarının anlaşılıp bunların maternal immun cevapla modüle edilmiş halde incelemek önemlidir.

Gebelerde CD4+T (T helper) lenfosit sayılarının azaldığı CD8+T (sitotoksik) lenfosit hücre sayılarının arttığı ve B lenfosit sayısının değişmediği bildirilmiştir. CD4 +T hücre popülasyonunda ise Thl sayısında azalma Th2'de ise artış olmaktadır (83).Viral

enfeksiyonlara karşı immun cevap için, Th1 reaktivitesindeki bu azalma, enfekte olmuş hücrelerin temizlenmesinde belli değişikliklere neden olmaktadır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'ye karşı verilen Th1 ve Th2 cevabı, daha şiddetli bir COVID-19 patogenezine neden olmaktadır (84).

Gebelik sürecinde dolaşımdaki doğal öldürücü (NK) hücrelerinin sayısında azalma gözlenmiştir (85). NK hücrelerinin en önemli fonksiyonu tümör hücrelerini ve virüsle enfekte olmuş hücreleri öldürmektir. NK hücrelerinin bu virüslü hücrelerdeki sitotoksik etkinliği gama- IFN ile artar. Gebelikte NK hücrelerinin sayısı, sitotoksik etkisi ve IFN γ sentezleri azalma gösterirken, virüsleri temizleme yeteneği de değişebilmektedir (86). Bununla birlikte, anne dolaşımdaki NK hücre sayısındaki bu düşüşün COVID-19 için klinik bir etkisinin olup olmadığı hala açıklığa kavuşmamıştır.

Gebelerde dolaşımda bulunan plazmasitoid dendritik hücre (pDC'ler) sayısında azalma görülür (87). Dentritik hücrelerdenvirüslere karşı tip-1 IFN üretimi gerçekleşmektedir. Yapılan araştırmalarda, gebelerden alınan plazmasitoid dentritik hücrelerde influenza H1N1/09 (dmuz gribi) virüsüne karşı zayıflamış bir inflamatuar cevaba sahip olduğu gösterilmiştir. 2009 yılındaki H1N1 virus pandemisinde gebelerin bu virüsten ağır etkilenmesinin nedenlerinden birinin de pDC'lerdeki bu düşüşten kaynaklandığı düşünülmektedir (88) .

Dolaşımdaki progesteron düzeylerinde artış görülür (89). Progesteron, immünomodülatör özelliklere sahip bir steroid hormondur. Progesteron ayrıca influenza virüsünün neden olduğu hasarın akciğer onarımını artırma yeteneğine de sahiptir, bu da gebelik sırasında viral akciğer enfeksiyonlarından sonra iyileşme için potansiyel olarak faydalı olan yüksek seviyeler oluşturur. Androjenler dahil olmak üzere, progesteron ve östrojen diğer hormonlardaki gebeliğe bağlı değişikliklerin COVID-19 enfeksiyonuna yanıtta immün düzenlemeye (90) katkıda bulunabilecek rolünü anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelik sırasında Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki değişiklikleri tetikler (90). COVID-19 enfeksiyonu, konakçı hücrelerin piroptozuna ve TLR ligandları olabilen ve inflamasyonu daha da artıran DAMP'lerin salınmasına neden olur. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ve TLR'lerin COVID-19

bağışıklık yanıtında oynadığı rolün, gebeliğin viral yanıtın bu özel yönünü nasıl etkilediğini anlamak için hala araştırılması gerekmektedir.

Maternal bağışıklık sistemindeki bu modülasyonların, COVID-19'un klinik gidişatı ve gebelikte COVID-19'un tedavisi ve önlenmesi için sonuçları vardır. Bununla birlikte, bu uyarlamaların daha yüksek bir duyarlılık ve morbidite ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı veya COVID-19'a karşı koruyucu olup olmadığı henüz belirlenmemiştir (90).

Gebeliğin akciğer fonksiyonlarını etkileme potansiyeline sahip sistemik immünolojik değişikliklerinin yanı sıra solunum sisteminde de anatomik değişiklikler mevcuttur. Göğüs şeklindeki fizyolojik değişiklikler ve gebe uterus tarafından diyafragmatik splintlemeye bağlı olarak diyaframın yükselmesi, solunum fonksiyonunda değişikliklere neden olur. Tidal hacimde %30-40 artış olmasına rağmen, göğüs hacmindeki azalma fonksiyonel rezidüel kapasitede, ekspirasyon sonu hacimlerde ve gebeliğin erken döneminden itibaren rezidüel hacimlerde azalmaya yol açar. Total akciğer kapasitesindeki azalma ve sekresyonların temizlenememesi gebeleri ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale getirebilir (90).

2.2.6.1. İlk Trimester histomorfolojik değişiklikler

SARS-CoV-2 ile enfekte gebelerin plasentalarında yapılan 13 çalışmada plasental maternal vasküler malperfüzyon (MVM) sıklığı bildirilmiştir(13, 16, 91-101). Anormal uterin perfüzyonla ilişkili tanımış bir plasental yaralanma paternidir ve hızlandırılmış villöz olgunlaşma, artmış perivillous ve intervillous fibrin birikimi, desidual vaskülopati, Tenney–Parker değişikliği, villöz enfarktüs ve intervillous tromboz gibi sayısız patolojik değişikliğe yol açar (102). Erken doğum, fetal büyüme kısıtlaması ve fetal ölüm gibi önemli klinik sekellerle ilişkilidir. Şiddetli COVID-19 akciğer enfeksiyonuna sekonder maternal hipoksi, uterus yetersiz enfüzyonunu ve ardından plasentada hipoksik-iskemik hasarı başlatabilir. Taglauer ve ark.(100), 15 (% 93) üçüncü trimester plasentadan 14'ünün, mvm'nin yalnızca% 30'unda gözlemlendiği sağlıklı kontrollere kıyasla, enfarktüsler ve artmış fibrin birikiminin en sık gözlendiği mvm'nin en az bir özelliğini ortaya çıkardığını bildirmiştir. Çalışmanın sonuçları Zhang ve ark.(101) tarafından yapılan çalışmayla benzerlik göstermektedir. Fetal vasküler malperfüzyon (FVM),

COVID-19'dan etkilenen plasentalarla yapılan dört çalışmada bildirilen, azalmış vasküler arza sahip plasentalarda ortaya çıkan bir özelliktir (91, 92, 96, 99). FVM ile ilişkili durumlar arasında fetal vasküler tromboz, anormal kord girişi, göbek kordonunun aşırı kıvrılması ve annenin hiper pıhtılaşma durumu vardır (103, 104). SARS-CoV-2'nin endotel hücreleri üzerindeki ACE2 reseptörü aracılığıyla endoteliyotropik davranışı, onu vasküler endotelyal işlev bozukluğuna neden olmaya eğilimli hale getirerek COVID-19 ile enfekte hastalarda kompleman kaynaklı bir koagülopati durumuna yol açmaktadır ve mikrotrombi oluşumuna duyarlı hale gelmektedir (105). Ciddi COVID-19 maternal enfeksiyonunu takiben bir sekel olarak fetal inflamatuar yanıt (FIRS), endotel veya damar duvarı hasarı ile ilişkili olabilir, bu nedenle fetal dolaşımda vasküler tromboz kanıtının arkasındaki olası patogenez olabilir (106). Villöz stromal-vasküler karyoreksis, villöz stroma içindeki fetal endotel hücrelerinin hasar görmesine/parçalanmasına sekonder olarak görülebilir. Obstrüksiyonun ciddiyetine ve doğasına bağlı olarak, COVID-19 ile enfekte olmuş gebeliklerden birinde belgelendiği gibi, fetal büyüme kısıtlaması, oligohidramnios, fetal kalp hızı ve fetal ölüm riski oluşturmaktadır (107).

Facchetti ve ark. (91), önceden tromboz riski olan idiyopatik trombositopeni öyküsü bilinen gebe bir bireyden SARS-CoV-2 pozitif plasentada avasküler villus ve villöz stromal-vasküler karyoreksis gibi FVM kanıtlarının gösterildiğini gözlemlemiştir. Plasental yatağın MVM ve FVM belirtilerinin spesifik olmadığını ve gebelikte hipertansif bozukluklar, lupus antikoagülan ve protein C ve protein S eksikliği gibi birçok maternal tıbbi durumda bulunabileceğini belirtmek önemlidir (108). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, genel klinik senaryolar bağlamında dikkatle yorumlanmalı ve kendi başına SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlanmamalıdır.

Gebelikte Zika virüsü, sitomegalovirüs, ve dang virüsü gibi diğer RNA viral enfeksiyonlarına benzer şekilde, SARS-CoV-2 plasental enfeksiyonu, lenfohistiyositik villit, kronik histiyositik intervillozit ve kronik desiduiti içeren kronik enflamatuar patolojilerle ilişkilidir(96, 109-111). Beklenmedik bir şekilde, histolojik olarak akut subkoryonit / koryonit (evre 1) ve korioamniyonit (evre 2) ile karakterize edilen maternal inflamatuar yanıtlar, 11 çalışmada belgelenen SARS-CoV-2 pozitif plasentalarda (% 11/33, 33) en çok bildirilen özelliklerdir.(13, 112-117). Buna karşılık, COVID-19 ile

enfekte annelerde 60 SARS-CoV-2 negatif plasentadan sadece biri (% 1,7) akut koryoamniyonit kanıtı göstermiştir (55). Fetal inflamatuar yanıt da (koryonik vaskülit veya fetal vaskülit) SARS-CoV-2 pozitif plasentalarda tanımlanmıştır, ancak kontrol grubuyla istatistiksel bir fark göstermemiştir. Toplu olarak, enflamatuar yanıtın varlığının ve kapsamının plasentalarda SARS-CoV-2'nin saptanmasına karşılık gelip gelmediği daha fazla araştırmayı beklemektedir. İntervillous makrofaj infiltrasyonundaki artış, şiddetli COVID-19'dan ölen hastalardan akciğer dokusunun otopsi bulgusu ile uyumlu olarak birkaç vakada açıklanan tutarlı bir bulgudur (111, 118). COVID-19 ile enfekte olmuş plasentadaki makrofaj akışının, lokal viral yayılımı ve bulaşmayı içermesine yardımcı olduğuna, ancak aynı zamanda gereksiz doku tahribatına yol açan bağışıklık tepkisinin kilit aracısı olduğuna inanılmaktadır. Bazıları monositlerin / makrofajların viral yayılma için vektör görevi görebileceğine inanırken, fetal vasküler monositlerin sitoplazmasında viral partiküllerin varlığı enfeksiyonun fetüse yayılmasında rol oynayabilir. Monositlerin /makrofajların göçünü ve farklılaşmasını engellemeye yönelik sağlam terapötik stratejiler, SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla ilişkili immünopatolojinin önlenmesine yardımcı olabilir (112).

2.2.6.2. İkinci ve son trimester histomorfolojik değişiklikler

Şimdiye kadar COVID-19 ile enfekte olmuş gebe annelerden elde edilen ikinci trimester plasentalarının (16-24 hafta) histopatolojik özelliklerini tanımlayan yayınlanmış sadece beş çalışma var. İki çalışmanın plasentaları SARS-CoV-2 için daha detaylı şekilde test edilmemiştir (98, 107, 119-121). Hosier ve ark.(121), hem plasentada (3×10^7 virüs kopyası / mg) hem de göbek kordonunda (2×10^3 virüs kopyası / mg) yüksek viral kopya sayıları ortaya çıkarırken, fetal kalp ve akciğer dokuları negatif test edilmiştir. Baud ve ark.(120) plasenta dokusu ve göbek kordonu dışındaki tüm fetal dokuların 19 haftalık ölü doğumda negatif COVID-19 sonuçları verdiğini bulmuştur. Histolojik olarak, her üç çalışmada da artmış perivillous ve subkoryonik fibrin birikintileri gözlemlenmiştir (119-121). Gestasyonel diyabetes mellituslu 30 yaşında bir anneden doğan 24 haftalık dikoryonik diamniyotik ikizin plasentalarında çevredeki villusun iskemik nekrozu ile ilişkili kronik histiyositik intervillozit görülmüştür. Diğer bulgular arasında, erken

doğumla başvuran 28 yaşındaki COVID-19 pozitif bir anneden doğan 19 haftalık ölü doğumda gösterilen akut subkoryonit ve fetal vaskülit yer almıştır (120).

2.3. CD68 Proteini

CD68 geni, monositlerde ve doku makrofajlarında büyük oranda eksprese edilen, 110 kDa'luk olan bu transmembran proteinini kodlar. CD68, esas olarak endozomal/lizozomal bölme ile ilişkili membran glikoproteinleri (LAMP) ailesi üyesi olan, ağır şekilde glikosile edilmiş bir tip I transmembran glikoproteindir. Dokuya ve organlara özgü lektinlere veya selektinlere bağlanır (122). CD68'in fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir ancak tercihen geç endozomlar içindeki yerleşimi, antijen işlemede veya lizozomal membranların lizozomal hidrolazlara karşı korunmasında rol oynadığını düşündürmektedir. Diğer bir ismi makrosialin olan CD68 esas olarak hücre içi havuzlarda küçük bir fraksiyonu ise hücre yüzeyinde yer aldığı gösterilmiştir (123). CD68, özellikle makrofajlar tarafından bol miktarda eksprese edilen, miyeloid kökenli hücrelerin yüzey belirteci olarak bilinir. Bununla birlikte, sitokimyasal çalışmalar, miyeloid olmayan hücrelerin de CD68'i eksprese ettiği ancak miyeloid hücrelerden daha az oranda olduğunu göstermiştir. Özellikle lenfosit ve bazı kanser hücrelerinde ekspresyonu düşük düzeydeydeyken, fibroblast ve endotel hücrelerinde ekspresyonu makrofajlarla karşılaştırılabilir düzeydedir (124). Histiyosit olarak da bilinen makrofajlar belirli organlarda özel isimlerle anılır. Örneğin, karaciğerde kupffer hücresi, beyinde mikroglial hücre, plasentada hofbauer hücresi, kemikte osteoklast, deride langerhans hücresi, interalveoler septumda alveolar makrofaj, alveol lümeninde toz hücresi olarak adlandırılır. Makrofajlar, inflamasyonda lenfositler arasındaki ve kanserin ilerlemesinde kanser hücreleri arasındaki çapraz konuşmada kritik bir rol oynar. Bu nedenle, makrofaj olduklarını kanıtlamak için immunohistokimyasal olarak CD68 proteini kullanılmaktadır (125). Hofbauer hücreleri, koryon villus olarak bilinen plasentanın işlevsel birimi içinde bulunan heterojen bir fetal makrofaj popülasyonunu ifade eder. Hofbauer hücreleri, plasentanın bağ dokusu matriksinde gebe kaldıktan sonraki 4 hafta gibi erken bir tarihte saptanabilir ve gebelik boyunca mevcuttur. Bu hücreler, plasental morfogenez, immün düzenleme, stromal su içeriğinin kontrolü ve maternal-fetal bariyer boyunca iyonların ve

serum proteinlerinin transferi dahil olmak üzere başarılı bir gebelik için önemli olan çok çeşitli işlevlerde yer alır. Hofbauer hücre homeostazındaki bozukluklar, enfeksiyon, inflamasyon ve yetersiz plasental gelişimi içeren plasental patolojilerle ilişkilidir (51).

2.4. CD105 Proteini

Endoglin olarak bilinen CD105, 180 kDa homodimerik yapıda olan Tip 1 transmembran glikoproteindir. Bu büyük tip glikoproteininin hematopoez, kardiyovasküler gelişim ve anjiogenezde rolleri olduğu düşünülmektedir (126). İlk olarak 1986 'da Haruta ve Seon (127) tarafından lösemi ile ilişkili hücre yüzeyi glikoproteini olarak tanımlanmıştır. CD105 ağırlıklı olarak endotel hücrelerinde eksprese olur. Tutarlı bir şekilde, insan mikrovasküler endotelinde ve yenilenen ve iltihaplı dokular veya tümörler gibi aktif anjiyogenez geçiren dokulardaki vasküler endotel hücrelerinde yüksek seviyelerde CD105 ekspresyonu saptanır (128, 129). Bununla birlikte CD105, endotelyal olmayan hücrelerinde de örneğin; vasküler düz kas hücrelerinde, makrofajlarda , term plasentanın sinsityotrofoblastlarında, melanositlerde, lenfoid organlar ve kemik iliğinde eksprese edildiği bilinmektedir (130).

İki farklı izoformu olan, 47 amino asitlik bir sitoplazmik alana sahip tam uzunlukta bir L-CD105 formu ve 14 amino asitlik kesik bir sitoplazmik kuyruğa sahip bir S-CD105 formu tanımlanmıştır. L-CD105 baskın olarak endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (131).

Solid neoplazide, CD105 hem tümör çevresinde hem de tümör içi kan damarlarının endotel hücrelerinde ve tümör stromal bileşenlerinde bulunur (132,133). Özellikle CD105, göğüs, prostat ve mide kanserinde gösterildiği gibi, büyük ölçüde küçük ve muhtemelen olgunlaşmamış tümör damarlarında eksprese edilir ; nadiren, CD105 neoplastik hücrelerin sitoplazmasında eksprese edilir (133-135).

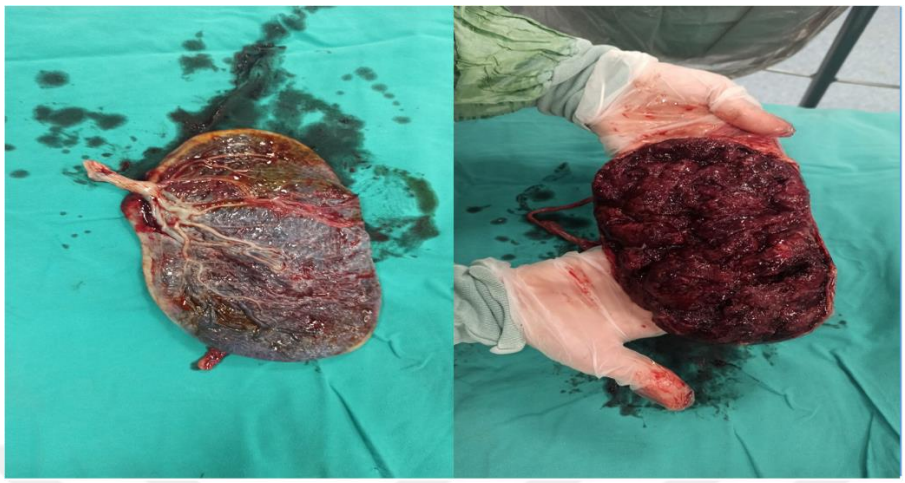
Endoglin, hücresel proliferasyon, farklılaşma ve migrasyonda yer alan pleiotropik bir sitokin olan Transforming Growth Factor (TGF)-β reseptör kompleksinin yardımcı bir proteindir; TGF-β 1 ve 3'ü yüksek afinite ile bağlar ve farklı hücre tiplerinde TGF-β'ya hücresel yanıtları modüle eder (136). İlginç bir şekilde, TGF-β1'in CD105'e bağlanması CD105 fosforilasyon seviyelerini azaltır ve TGF-β1'in etkilerini modüle eder. Bu açıdan, CD105 ekspresyonunun inhibisyonu, TGF-β1'in büyüme, migrasyonu ve endotelyal hücre

kültürlerinde kılcal tüpleri oluşturma kapasitesini baskılar ve bu durum ilgi çekici bir alan olmuştur (137).TGF-β1'in yokluğunda, CD105, hipoksik stres altındaki endotel hücrelerinde anti-apoptotik bir etki gösterir, bu da CD105'in pro-apoptotik faktörlere karşı koruyucu bir rol oynadığını düşündürür (138). Ek olarak, CD105 seviyelerinin fibronektin, kollajen, PAI-1 ve lümikan dahil olmak üzere hücre dışı matrisin farklı bileşenlerinin ekspresyonunu düzenlediğinin keşfi, aynı zamanda CD105'in hücresel göçte çok önemli bir rolü olduğunu düşündürür (139). Ayrıca endoglin genindeki bir mutasyon, multisistemik vasküler displazi ve tekrarlayan kanama ile karakterize otozomal dominant bir hastalık olan kalıtsal hemorajik telenjiektazi tip 1 ile sonuçlanmaktadır (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Proje Dizaynı

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24/11/2021 tarih ve 492 protokol numarası ile izin alınmıştır. Bu çalışmaya finans desteği TIP.22.006 protokol numarası ile Dicle üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından sağlanmıştır. Çalışmada materyal olarak kullanılan plasentalar, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne yatan hastalardan elde edilmiştir. Çalışmaya 20 COVID-19 tanısı alan gebe ve 20 normal gebe dahil edilmiştir. Her iki grupta da 18 yaşından küçük ve 49 yaşından büyük kadınlar, ikincil hastalığı veya kronik hastalığı olan hastalar (örn. Herhangi bir solunum yolu hastalığı, herhangi bir gebelik komplikasyonu veya herhangi bir diğer sistemik bozuklukları) çalışmaya dahil edilmemiştir. Öksürük, boğaz ağrısı, ateş ve nefes güçlüğü semptomlarının yanında yapılan COVID-19 RT-PCR testi pozitif olan hastalar çalışmaya kabul edilmiştir. Çalışmanın doku takibi ve histolojik değerlendirilmesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır (Şekil 9).



Şekil 9. Plasenta makroskobik görüntüsü.

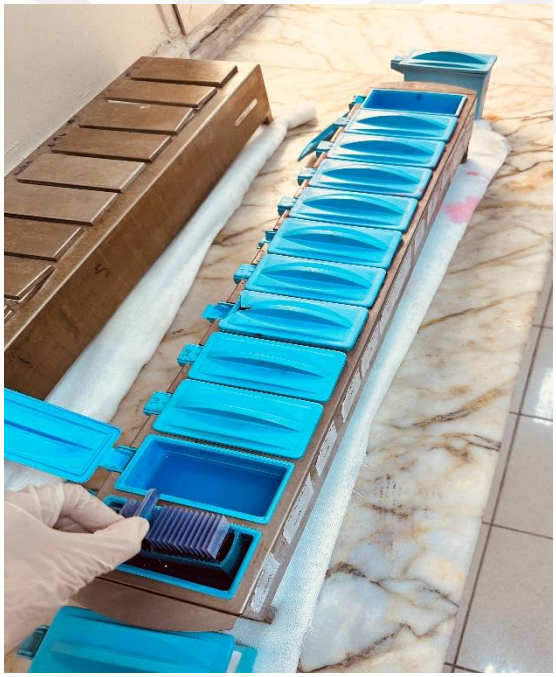
3.2. Doku Takibi

1x1 cm^3 büyüklüğünde alınan ayrı bölgelerden parçalar halinde alınan plasenta dokuları rutin doku takibine alındı. %10 Formalin fiksatif (catalog no: Z2902-3.75L, Sigma, Germany) solüsyonuna alınan dokular 24 saat fikse edilmek üzere bekletildi. Daha sonra dokular akar su altında bir gece bekletilip, sırasıyla artan alkol serilerinden (%50, %70, %80, %90, %96 ve absolü etanol) geçirilip dehidrate edildi. Şeffaflandırma işlemi için ksilende 3x30 dakika süresince tutulup alkol uzaklaştırıldı. 58°C'de parafin inkübasyonuna için etüve alınan dokular, 3x45 dakika boyunca inkübe edildikten sonra parafin blok içine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom (katalog no: Leica RM2265, Wetzlar, Germany) yardımıyla 5-6 µm kalınlıkta kesitler pozitif şarjlı lam üzerine alınıp histokimyasal ve immünohistokimyasal boyamalar yapıldı.

3.3. Hematoksilen-Eozin Boyama

Parafin bloklardan mikrotomla alınan plasental doku kesitleri benmariye (37°C) alındı. Pozitif şarjlı lam üzerinde kalan fazla parafini uzaklaştırmak için kesitler 58-62°C etüvde 6-8 saat boyunca bekletildi. Daha sonra kesitler ksilende (3x15 dakika) deparafinize edildi. Ksilenin uzaklaştırılması için azalan alkol serilerinden

(%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10'ar dakika geçirilerek ve distile su basamağına getirilip 5 dakika bekletildi. Kesitlere hematoksilen eozin boyama uygulandı. Boya aşamasından sonra kesitler artan alkol serilerine (%80, %90, %96 etil alkol serilerinden geçirilerek) hızlıca daldırılıp ve absolü etanolde 2 dakika bekletildi. Son olarak kesitler ksilende 3x15 dakika boyunca bekletildi ve doku üzerine Entellan damlatılarak lamelle kapatıldı Kesitler Zeiss Imager A2 fotomikroskobunda değerlendirilip görüntülendi (Şekil 10).



Şekil 10. Hematoksilen-Eozin Boyama

3.4. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama

Kesitler öncelikle deparafinizasyon için ksilende bekletildi. Daha sonra azalan alkol serilerinden geçirilerek distile suda 10 dk beklendi. Distile sudan sonra alınan kesitlere 10 damla solüsyon-A damlatılarak 30 dakika bekletildi. Yıkama işlemine alınmadan üzerindeki A solüsyonu dökülüp, dokunun üzerine 15 damla solüsyon-B damlatılarak 10 dakika bekletildi.Sonrasında 5 dakika akar çeşme suyu altında yıkanıp 2 dakika distile

suda bekletildi. Daha sonra 10 damla solüsyon-C damlatılarak 10 dakika bekletildi ve distile suda 2 dadika bekletildi. 10 damla solüsyon-D damlatılarak 20 dakika bekletildi ve distile suda 2 dakika bekletildi. 10 damla solüsyon-E damlatılarak 2 dakika bekletildi. Yıkama işlemi uygulamadan solüsyon-E preparatların üzerinden dökülüp 2 dakika bekletildi. Sonrasında 10 damla solüsyon-F damlatılarak 2 dakika bekletildi. Distile suda yıkandktan sonra 10 damla solüsyon-G damlatılarak 2 dakika bekletildi. 5 dakika akar çeşme suyunda yıkandı. Dehidratasyon işlemi için kesitler artan alkol serisinden geçirildi. Şeffaflaştırma için ksilende bekeltildi ve son olarak da Entellan ile kapatıldı.

3.5. İmmünohistokimyasal Boyama

Parafin bloklardan alınan plasenta doku kesitleri, lam üzerine alınıp fazla parafini eritmek için 58-60°C etüvde 8 saat boyunca bekletildi. Etüvden çıkarılan kesitler oda sıcaklığında bırakıldıktan sonra 3x15 dakika boyunca ksilende deparafinize edildi. Kesitler azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10'ar dakika geçirildi ve distile suda 5 dakika bekletildi. Kesitler yıkama solüsyonu olan Phosphate-Buffered Saline with Tween20 (PBST-Fosfat tampon solüsyonu) solüsyonunda 3x5 dakika yıkandı. Kesitler EDTA buffer solüsyonuna (pH:8.0, katalog no: ab93680, Abcam, Cambridge, USA) alınarak ve ısı-indüklü epitope retrieval işlemi yapıldı. 20 dakika oda sıcaklığına bırakılan kesitler tekrar 3x5 dakika PBST yıkama yapıldı. Kesitlere %1 hidrojen peroksit solüsyonu (katalog no: TA-015-HP, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp endojen peroksidaz aktivitesini bloklamak için 20 dakika beklendi. Ardından PBST ile 3X5 dakika yıkama sonrası, non-spesifik bağlanmayı önlemek için Ultra V Block (katalog no: TA-015-UB, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) solüsyonunda 8 dakika bekletildi. Kesitler CD105 ve CD68 antikorları ile bir gece +4°C'de overnight edildi.Diğer gün oda sıcaklığında 45-60 dakika boyunca bekletildi. Kesitlerdeki primer antikor uzaklaştırılıp 3x15 dakika PBST ile yıkanan kesitlere biotinli sekonder antikor (katalog no:TP-015-BN, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 14 dakika kadar beklenildi. PBST ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra streptavidin-

peroxidase (katalog no:TS-015-HR, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 15 dakika bekletildi. Kesitlerdeki protein ekspresyonunu görünür kılmak için kromojen Diaminobenzidin (DAB) (katalog no: TA-001-HCX, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp reaksiyon mikroskop altında izlendi ve reaksiyonu durdurmak için PBST kullanıldı. Kesitler Harris hematoksileninde zıt boyama için 45 saniye tutulduktan sonra distile suda yıkandı. Daha sonra artan alkol serilerinden (%70, %80 %90, %96 etil alkol) hızlı bir şekilde geçirilip absolü alkolde 1 dakika bekletildi.En son olarak kesitler 3x15 dakika ksilende şeffaflaştırılıp Entellan® (katalog no:107961, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, US) ile kapatma işlemi yapıldı. Kesitler Zeiss Imager A2 fotomikroskobunda değerlendirilip görüntülendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS software versiyon 25 yazılımı ile yapıldı. Sürekli ölçüm değişkenleri için median (mininmum-maksimum) tanımlayıcı istatistikler verildi. Veri dağılımı Shapiro Wilk testi ile analiz edildi. İkili grup karşılaştırmasında Mann Whitney testi kullanıldı. Elde edilen p değeri 0.05'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Laboratuvar Bulguları

Bu çalışmada kontrol grubu ve COVID-19 grubu hastalara ait kan değeri parametrelerinin karşılaştırılmasından elde edilen veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. COVİD-19, enfeksiyon sürecine bağlı olarak tam kan değerleri, koagülasyon değerleri, inflamatuar parametreler ve akut faz reaktanlarında değişime neden olur. Nötrofil (NEU %), lenfosit (LYM %), lenfosit (LYM sayı), C-Reaktif Protein (CRP), D-dimer ve Fibrinojen değerlerindeki değişim kontrol grubu ve Covid-19 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı idi. Verilerimizde lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi hasta grubunda daha düşük seyrederken, nötrofil yüzdesi, CRP, D-dimer, fibrinojen değerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yükseldiğini kaydettik (Tablo 2).

Tablo 2. COVID-19 pozitif ve Kontrol grubu hastaların bazı kan değerleri

Parametre	Kontrol Median (min-max)	Covid19 Median (min-max)	MW test
WBC (10^3/µl)	9.85 (3.4 - 12.1)	10.05 (3 - 16.8)	0,330
RBC (10^6/µl)	4.155 (3.56 - 5.1)	4.11 (3.25 - 5.02)	0,165
NEU (%)	64.55 (42.5 - 77.1)	82.9 (69 - 91.7)	**<0.001**
LYM (%)	21.85 (10.4 - 46.3)	10.8 (5.1 - 22.4)	**<0.001**
NEU (10^3/µl)	7.5 (2.4 - 8.6)	8.25 (2.3 - 14.5)	0,76
LYM (10^3/µl)	1.7 (1.1 - 3)	0.95 (0.5 - 2.4)	**<0.001**
HGB (g/dL)	11.75 (9.1 - 13.6)	11.2 (8.5 - 13.1)	0,341
HCT%	34.3 (25.8 - 39.7)	32.1 (25.7 - 38.6)	0,659
PLT (10^3/µl)	242.5 (144 - 395)	219 (129 - 394)	0,478
AST(U/L)	24 (10 - 56)	22.5 (16 - 129)	0,947
ALT (U/L)	19.5 (7 - 45)	14 (6 - 327)	0,495
CRP (mg/L)	4.2 (1.2 - 5.7)	23.45 (3 - 107.5)	**<0.001**
FERRİTİN	21.2 (5.9 - 65.1)	23.1 (5.4 - 123.9)	0,820
D-DİMER (µg/L)	245 (140 - 560)	3240 (920 - 7260)	**<0.001**
FİBRİNOJEN(mg/dL)	205.39 (175.56-395.6)	496.76 (314.75-750.2)	**<0.001**
PCT (µg/L)	0.05 (0.02 - 0.18)	0.05 (0.02 - 0.18)	0,984
INR	0.985 (0.79 - 1.19)	0.96 (0.85 - 1.08)	0,289

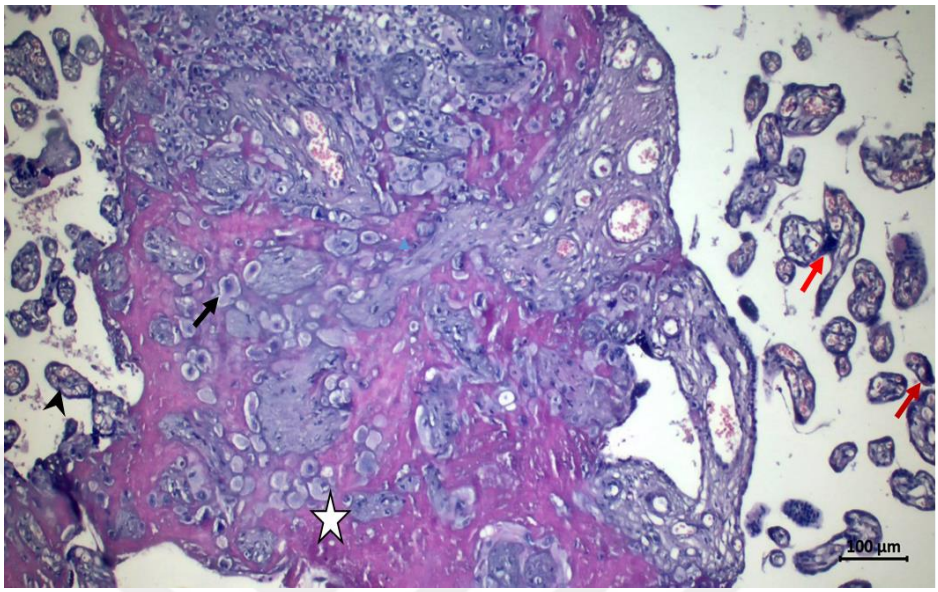
MW: Mann Whitney test. **WBC,** beyaz kan hücresi**; RBC,** kırmızı kan hücresi; **NEU,** nötrofil; **LYM,** lenfosit yüzdesi**; HGB,** hemoglobin; **HCT**, hematocrit; **PLT,** trombosit; AST,aspartate aminotansferaz;ALT,alanine aminotransferaz; **CRP**, c-reaktif protein; **PCT,**prokalsitonin**; INR,** uluslararası normalleştirilmiş oran

4.2. Histopatolojik Bulgular

Her iki gruptaki kesitler Hematoksilen-Eozin ve PAS boyaması ile boyandı (Şekil 1-6).

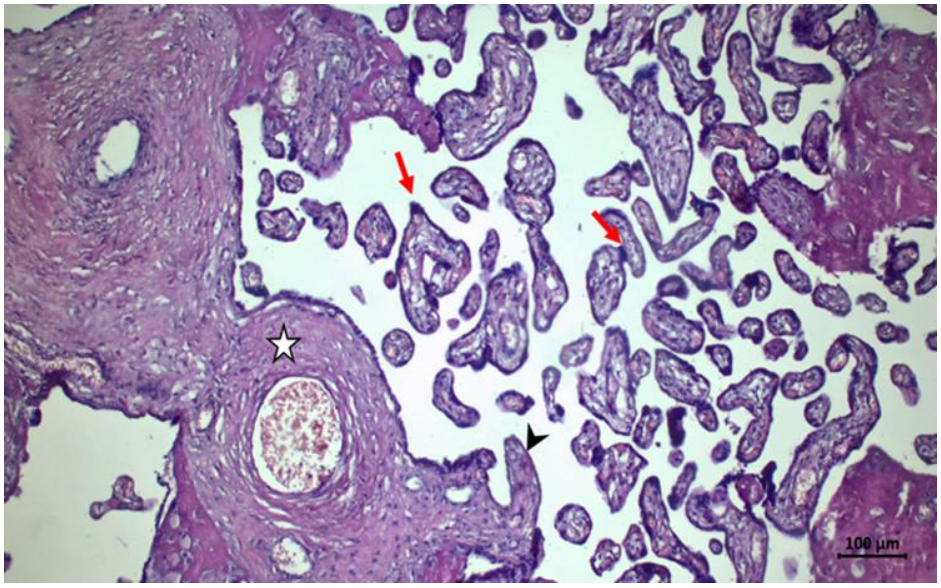
4.2.1. Hematoksilen-Eozin boyama bulguları

Kontrol grubu plasenta kesitinde maternal bölgede, desidua hücreleri poligonal şekilli olup nükleusları kromatinden zengin ve orta kısımda yerleşmiştir. Etrafta yer yer fibrinoid yapılar olmakla birlikte genel anlamda damarlarda çok fazla genişleme görülmedi. Koryonik villüsların kök villüsları yapılarında düzenli sinsisyal oluşumlar, çok az sayıda sinsisyal köprüler ve sinsisyal düğümler tespit edildi. Normal alanda bağ doku hücreleri diffüz ve soliter tarzda dağılma gösterirken özellikle kollajenize yapılarının düzgün seyirli olduğu tespit edildi. Maternal bölgeden devam eden umblikal kord arter ve venlerinin bulunduğu alanda, özellikle arterlerin lümenleri düzenli ve herhangi bir media tabakasında değişiklik yoktu. Kök villüslarında sinsisyal hücrelerle birlikte sitotrofoblast hücreleri de düzenli yapıdaydı. İntervillöz alanlarda herhangi bir kanama mevcut değilken az sayıda ve ince görünümlü sinsityal köprüler ve yine aynı şekilde az sayıda sinsityal düğümler mevcuttu. İntravillöz fetal kan damarlarının da düzenli yapıda olduğu gözlendi (Şekil 11-12).



Şekil 11.Kontrol grubu plasenta kesiti.

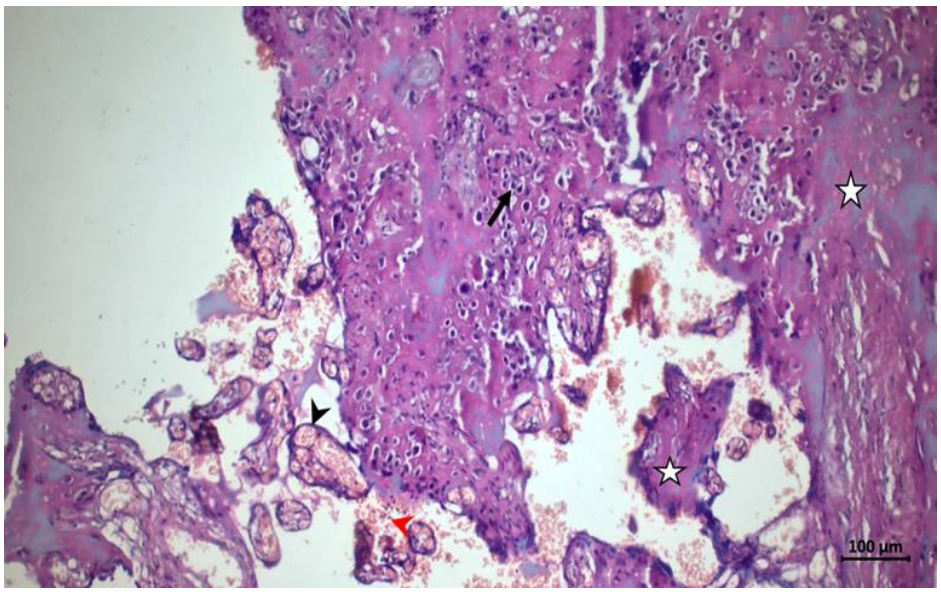
Normal görünümde poligonal şekilli, kromatince yoğun desidua hücreleri (siyah ok), düzenli yapıda kök villusları(siyah ok başı), az sayıda sinsityal düğüm ve köprüler (kırmızı ok), az sayıda fibrinoid alanlar (yıldız) görüldü. Hematoksilen Eozin, Bar: 100 µm



Şekil 12. Kontrol grubu plasenta kesiti.

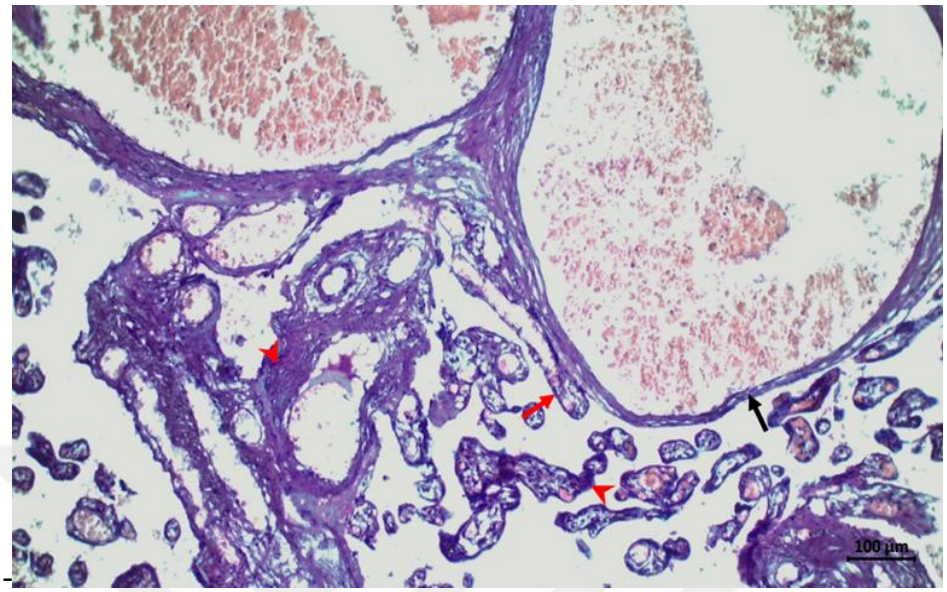
Media tabakası ve lümeni düzgün yapıda arter (siyah yıldız), kök villüslarında düzenli sinsityo-sitotrofoblast hücreleri (siyah ok başı), az sayıda ve ince görünümlü sinsityal köprüler ve düğümler (kırmızı ok) izlendi. Hematoksilen Eozin, Bar: 100 µm

Covid-19 grubu plasenta kesitinde maternal bölgede özellikle desidua hücrelerinin nükleuslarının piknotik görünümde olduğu ve apoptotik sürecin arttığı tespit edildi. Fibrinoid doku alanlarının önemli derecede arttığı belirgin olarak görüldü. Özellikle yer yer sinsisyal bölgeye doğru kök villuslarının olduğu alanda hiyalinize alanlar tespit edildi. Yine oldukça belirgin villus yapılarının içindeki kan damarlarında kanamalar ve dilatasyonlar tespit edildi. Total intervillöz alanda fibrinoid doku oluşumlarına rastlanırken yer yer intervillöz alanlarda bol miktarda eritrosit ve lökosit birikimi görüldü. Maternal bölgeden devam eden göbek kordonu damarlarında aşırı dilatasyon ve duvar yapısında incelmeyle birlikte özellikle tunika media tabakasında bozulma ve hiyalinize alanlar tespit edildi. Kök villüslarının bulunduğu alanda bazal membranda aşırı incelme ve yapısal bütünlüğünün bozulduğu görüldü.Yer yer fibrinoid doku artışıyla birlikte özellikle de koryonik villuslarda sinsisyal köprülerin genişlemiş olduğu tespit edildi. Bol miktarda viller alan içerisinde hiyalinize doku artışı tespit edildi ve fibrozis görüntüsü dikkat çekmekteydi. Sinsisyal yapının tamamen bozulduğu ön plana çıkmaktaydı (Şekil 13-14).



Şekil 13. Covid-19 grubu plasenta kesiti.

Piknotik nükleuslu desidua hücreleri (siyah ok), artmış fibrinoid doku alanları (yıldız), intravillöz damarlarda dilatasyon ve kanama (siyah ok başı), intervillöz eritrosit ve lökosit birikimi (kırmızı ok başı) izlendi. Hematoksilen Eozin, Bar: 100 µm



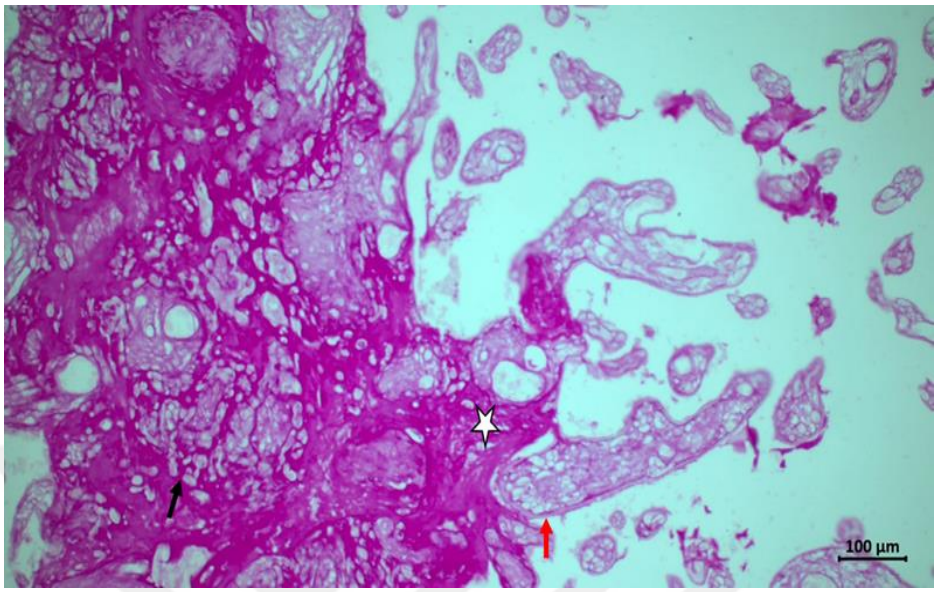
Şekil 14. Covid-19 grubu plasenta kesiti.

Damarlarda aşırı dilatasyon ve duvar yapısında incelme (siyah ok), villüslarda bazal membranda incelme ve yapısal bütünlükte bozulma (kırmızı ok), fibrinoid doku artışı ve sinsityal köprülerde genişleme (ok başı) izlendi. Hematoksilen Eozin, Bar: 100 µm

4.2.2. Periyodik Asit Shiff boyama bulguları

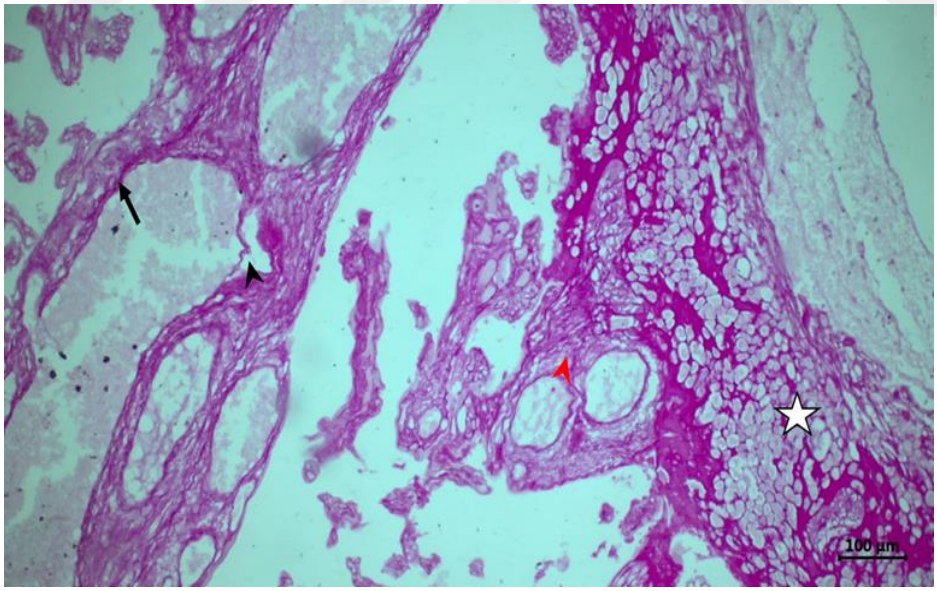
Kontrol grubu plasenta kesitinde, maternal tarafta özellikle bazal plak bölgesinde desidual hücrelerin sitoplazmalarında glikojen birikiminin belirgin olduğu, bazı alanlarda kök villuslarına doğru uzanan fibrinoid yapılarının oluştuğu gözlendi.Genel anlamda bakıldığı zaman PAS reaksiyonunun bu kısımlarda pozitiflik gösterdiği ama bazal membranda herhangi bir kalınlaşma ve PAS pozitif reaksiyonunun çok belirgin seçilemediği tespit edildi (Şekil 15).

Covid-19 grubu plasenta kesitinde desidual hücrelerin sitoplazmalarının boşalmaya başladığı ve glikojen birikiminin azalmaya başladığı görüldü. Damar duvarındaki bazal membran kalınlıklarının arttığı ve damarlarda dilatasyonla birlikte konjesyone yapıların belirgin olduğu tespit edildi.Bununla birlikte bazı damarların duvarında membran bütünlüğünün bozulmaya başladığı ve kollojenize alanlarda da yer yer ince hiyalinizasyonun oluştuğu gözlendi (Şekil 16).



Şekil 15. Kontrol grubu plasenta kesiti.

Desidual hücrelerde belirgin glikojen birikimi (siyah ok) ve kök villuslarına doğru uzanan fibrinoid yapılardan(yıldız) dolayı PAS pozitif reaksiyon ve bazal membranda kalınlaşma olmadığı (kırmızı ok) izlendi.PAS, Bar: 100 µm



Şekil 16.Covid-19 grubu plasenta kesiti.

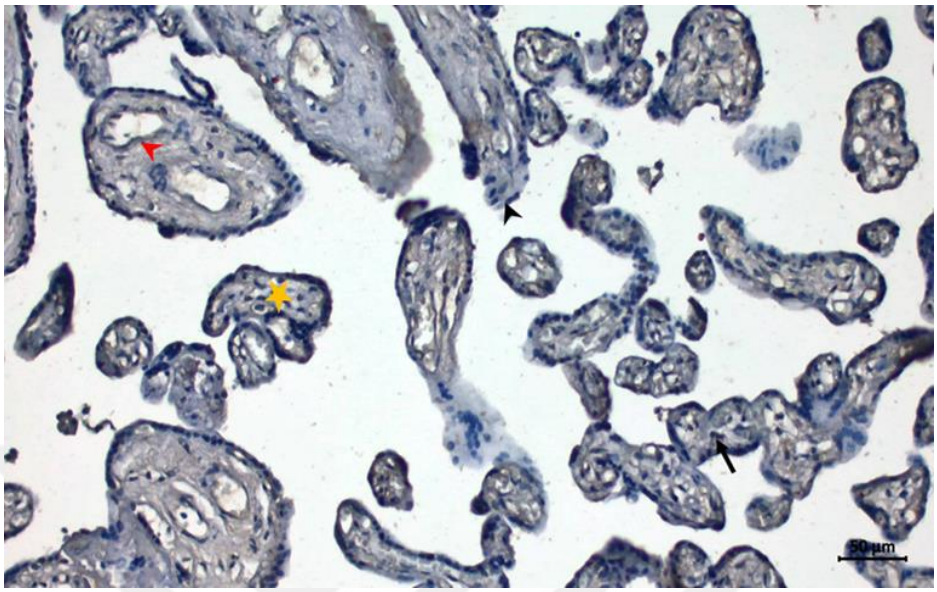
Desidual hücrelerinde glikojen birikiminde azalma (yıldız), damarlada dilatasyonla/konjesyonla birlikte bazal membran kalınlığında artış (siyah ok), membran bütünlüğünün bozulmaya (siyah ok başı), ince hiyalinizasyon (kırmızı ok başı) izlendi. PAS, Bar: 100 µm

4.3. CD105 Ve CD68 İmmunohistokimyasal Bulgular

Her iki gruptaki plasenta kesitleri CD105 ve CD68 protein ekspresyonunu incelemek için CD105 ve CD68 immünohistokimya boyaması ile boyandı (Şekil 17-22).

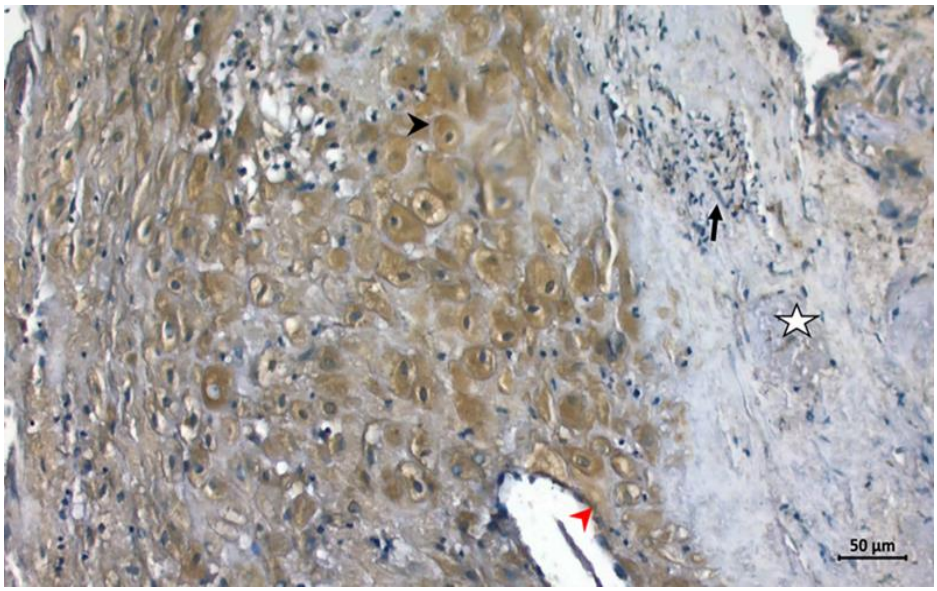
Kontrol grubu sertbest yüzen villüsların transversal kesitinde koryonik villusların özellikle sito ve sinsisyo yapılarında, kan damarları ve bağ doku hücrelerinde de CD105 ekspresyonu negatifken bazı makrofaj hücrelerinde CD105 ekspresyonu zayıf halde pozitiflik göstermiştir (Şekil 17).

Covid-19 grubu plasenta kesitinde maternal bölgede desidual alanların yaygın olduğu alanda desidua hücre sitoplazmalarında covide bağlı olarak CD105 reaksiyonunun pozitif olduğu nükleusların küçük ve piknotik görünümde olduğu ayrıca damar endotelinde belirgin bir CD105 ekspresyonunun pozitif olduğu görüldü. Fibrinoid alanlara doğru özellikle bağ doku hücrelerin çoğunda negatif CD105 ekspresyonu gözlenirken, arada bazı lökositer yapılarında pozitif olarak gözlendi (Şekil 18). Diğer bir plasenta kesitinde, sertbest yüzen villüs yapısının dağılımında CD105 ekspresyonu incelendiğinde özellikle dilate damarların endotel hücrelerinde ve bazı sinsisyal bölgelerdeki sitotrofoblast hücrelerinde, intervillöz alandaki bazı inflamatuar hücrelerde belirgin olarak CD105 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi. Fazla miktarda akümüle olmuş hücrelerde yine aynı şekilde özellikle köprülerin bulunduğu yerlerde de CD105 pozitif ekspresyonu gözlendi (Şekil 19).



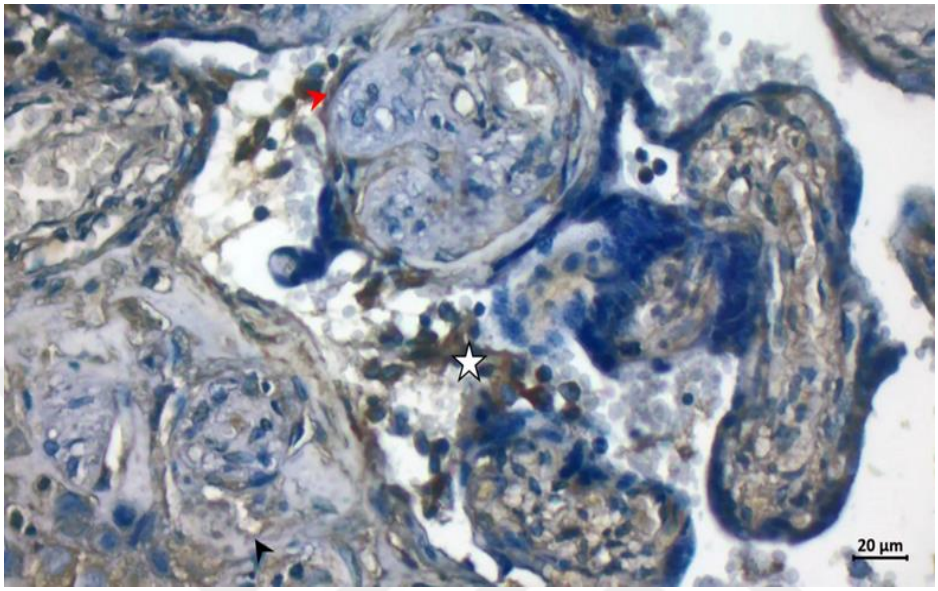
Şekil 17.Kontrol grubu plasenta kesiti.

Koryonik villuslarda sito-sinsityotrofoblat ve bağ doku hücrelerinde (siyah ok başı) negatif CD105 ekspresyonu, bazı makrofajlarda (siyah ok) ve damar endotelinde (kırmızı ok) zayıf CD105 ekspresyonu izlendi. CD105 immun boyama, Bar: 50 µm



Şekil 18.Covid-19 grubu plasenta kesiti.

Desidua hücre sitoplazmalarında (siyah ok başı), damar endotelinde (kırmızı ok başı) belirgin pozitif CD105 ekspresyonu, bağ dokudaki fibrinoid alanlarda (beyaz yıldız) ve lökositer hücrelerde (siyah ok) negatif CD105 ekspresyonu izlendi.CD105 immun boyama, Bar: 50 µm

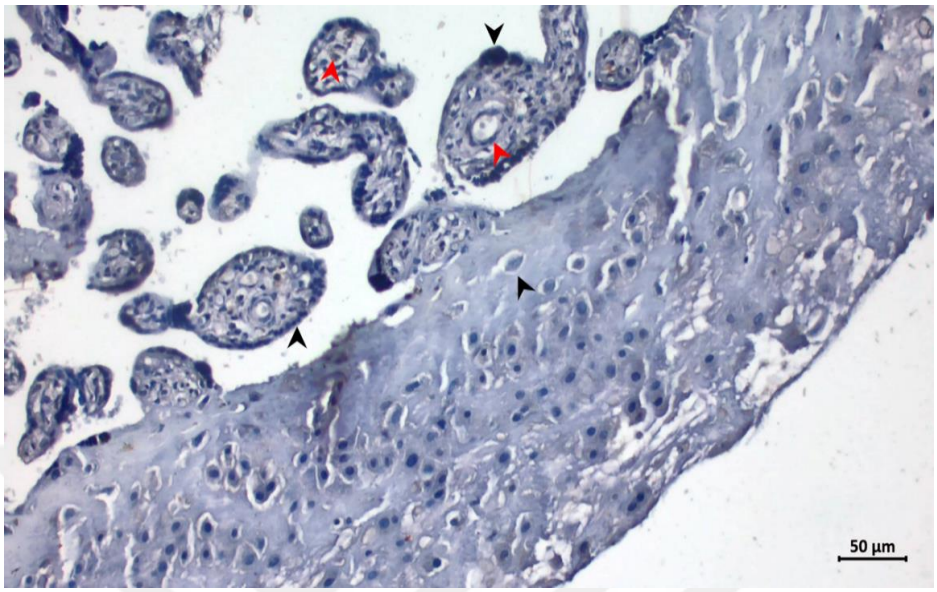


Şekil 19. Covid-19 grubu plasenta kesiti.

Villüs yapısının dağılımında CD105 ekspresyonu incelendiğinde damar endotelinde (siyah ok başı), sitotrofoblast hücrelerinde (kırmızı ok başı), intervillöz alanda inflamatuar hücrelerde (yıldız) belirgin pozitif CD105 ekspresyonu izlendi.CD105 immun boyama, Bar: 20 µm

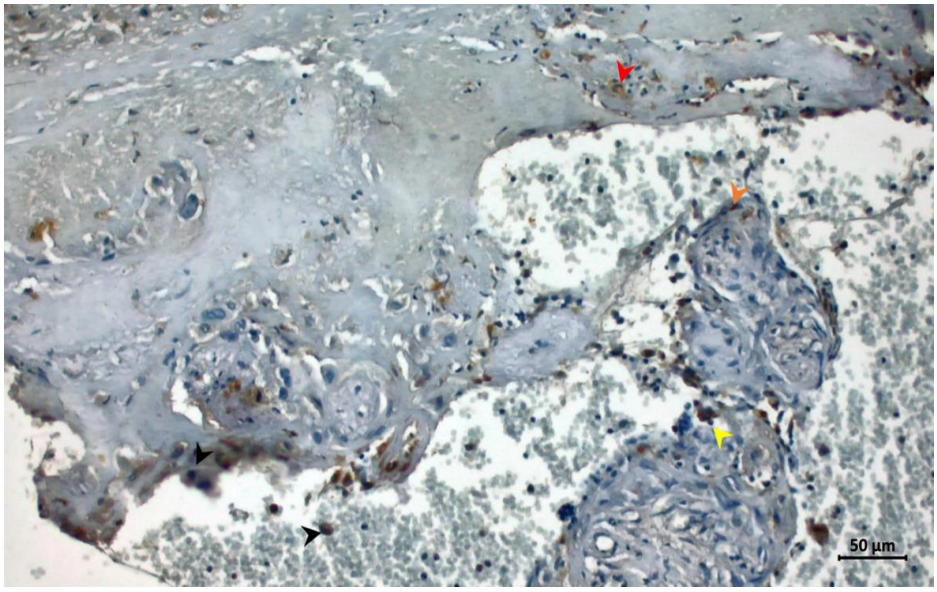
Kontrol grubu plasenta kesitlerinde desidual hücrelerde, sitotrofoblast hücrelerinde, sinsisyal düğümlerin ve köprülerin bulunduğu alanlarda CD68 ekspresyonu negatifken damar endoteli ve hofbauer hücrelerinde hafif düzeyde CD68 ekspresyonu tespit edildi (Şekil 20).

Covid-19 grubu plasenta kesitinde maternal bölgede özellikle bazı desidua hücrelerinde ve kök villüslarının bulunduğu alana doğru bazı inflamatuar hücrelerde pozitif CD68 ekspresyonu görüldü. Ayrıca özellikle intervillöz alanda ve bazı hofbauer hücrelerinde yer yer bazı sitotrofoblastik hücrelerde CD68 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi (Şekil 21). Diğer bir plasenta kesitinde yüzen villüsların özellikle bağ doku alanı içerisinde hofbauer hücrelerinde hipertrofiyle birlikte CD68 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi. Villus dışında da inflamasyon gösteren alanlarda bazı lökositer hücrelerde de CD68 ekspresyonu pozitif olarak incelendi (Şekil 22).



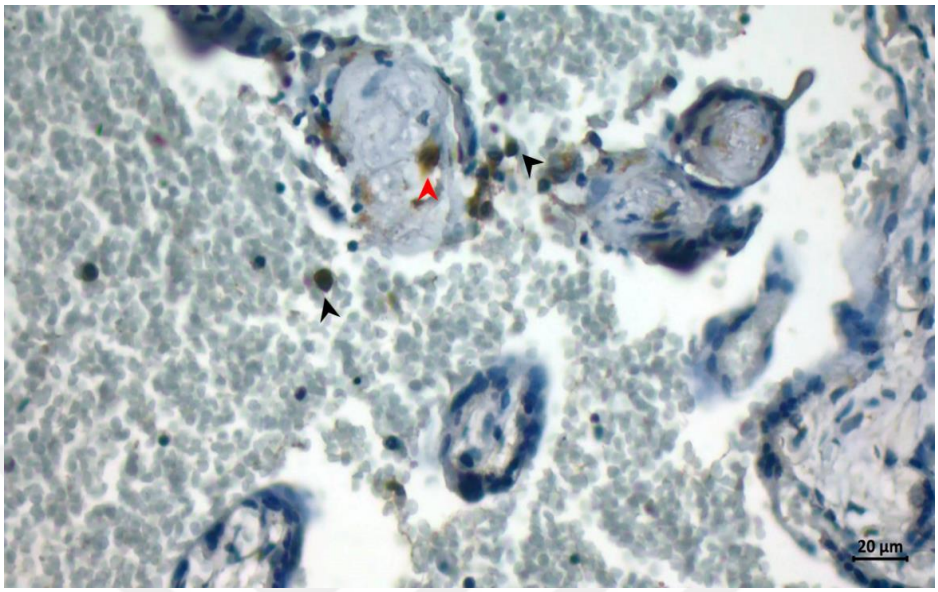
Şekil 20. Kontrol grubu plasenta kesiti.

Desidual hücrelerde, sitotrofoblast hücrelerinde, sinsityal düğümlerde-köprülerde (siyah ok başı) negatif CD68 ekspresyonu, damar endoteli ve hofbauer hücrelerinde (kırmızı ok başı) hafif düzeyde CD68 ekspresyonu tespit edildi. CD68 immun boyama, Bar: 50 µm



Şekil 21. Covid-19 grubu plasenta kesiti.

Desidual hücrelerde (kırmızı ok başı), sitotrofoblast hücrelerde (turuncu ok başı), Hofbauer hücrelerinde (sarı ok başı), kök villüslarında ve intervillöz alanda bazı inflamatuar hücrelerde (siyah o başı) CD68 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi. CD68 immun boyama, Bar: 50 µm



Şekil 22. Covid-19 grubu plasenta kesiti.

Yüzen villüsların stromal alanındaki hipertrofik hofbauer hücrelerinde (kırmızı ok başı) ve intervillöz alandaki inflamasyon alanındaki lökositer hücrelerde (siyah ok başı) pozitif CD68 ekspresyonu izlendi. CD68 immun boyama, Bar: 20 µm

5. TARTIŞMA

SARS-CoV-2, 2019'un sonlarına doğru ortaya çıkıp, COVİD-19 olarak tanımlanan hastalığa neden olan etyolojik ajandır. Bu virüs, daha önce bilinen, insanlarda solum ve gastrointestinal enfeksiyonlarına neden olan, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) virüslerine etyolojik olarak benzemektedir. SARS-CoV-2, diğer iki virus gibi oldukça patojenik olup asemptomatik, hafif-ağır pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) arasında değişen bir solunum yolu hastalığıyla ilişkilidir.İlerleyen pandemi süreciyle COVİD-19'un sadece bir solunum yolu hastalığı olmadığı, plasenta dahil birçok organ sistemini etkileyebileceği ve hatta ölümle sonuçlandığı görülmüştür (56). Gebelik, genel olarak gebe olmayanlara göre solunum yolu enfeksiyonlarında daha yüksek morbidite ve mortalite riskiyle ilişkilendirilmiştir. COVID-19'lu gebelerle ilgili sistematik incelemede, şiddetli pnömonili annelerin bazılarının yoğun bakıma ihtiyaç duyduğu, yine aynı çalışmada abort, anne ölümü, intrauterin ve neonatal fetal ölüm gibi vakaların olduğu bildirildi (2).

Plasenta, fetüsün maternal enfeksiyonlara maruz kalmasına izin vermeyen koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır. İnsan plasentası, trofoblast adı verilen ve üç ana türü olan bir dizi spesifik fetal türevli hücreden oluşur. Bunlar, anne kanı ile doğrudan temas halinde olan ve villus ağacını hizalayan terminal olarak farklılaşmış multinükleer sinsityotrofoblast hücreleri, sinsityotrofoblastın altında yer alan progenitor villöz sitotrofoblast hücreleri ve koryon villuslarını uterusa bağlayan invaziv ekstravillus trofoblast (EVT) hücrelerini içermektedir. Bununla birlikte, kanıtlar, patojenlerin bu engeli aşabileceğini, bazen gelişmekte olan gebelik üzerinde yıkıcı etkileri olduğunu ve fetüsü etkileyip yenidoğanlarda mikrosefali, oküler anormallikler gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceğini düşündürmektedir (141). Sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüsü (HSV), varisella zoster virüsü ve Zika virüsü (ZIKV) konjenital sendromlara neden olabilmekte, bulaşma oranları ve etkilerin şiddeti kısmen enfeksiyonun meydana geldiği gebelik evresine bağlıdır. Bu enfeksiyonların birçoğunun anne üzerinde sadece küçük etkileri olabilir ve maternal semptomoloji ile fetal etkilerin

şiddeti arasında bilinen çok az korelasyon vardır. Gebelikte viral enfeksiyonlarla ilgili deneyimler, genel olarak konjenital enfeksiyonla ilgili üç önemli gözlemin daha yapılmasına yol açmıştır. Birincisi, virüsün plasenta yüzeyinde bulunması plasenta enfeksiyonu olduğunu göstermez; virüslerin dikey olarak bulaşması plasenta bariyerinin bir şekilde ihlal edilmesine bağlıdır. İkinci olarak, plasental hücrelerin viral enfeksiyonu fetüse geçiş olduğu anlamına gelmez. Üçüncü olarak, fetal enfeksiyon meydana geldiğinde bile, yanıtlar heterojendir; dolayısıyla, fetal enfeksiyon her zaman fetal hasar anlamına gelmez (90). Virüsün anneden fetüse dikey geçişinde çeşitli potansiyel nedenlerin rol oynayadığı gösterilmiştir. Başlıca virüsle indüklenen apoptoz ve plasentadaki vasküler hasarın neden olabileceği koruyucu sinsityotrofoblast tabakasındaki kırılmalarla villöz ağaca doğrudan hasar verilmesi, viral olarak enfekte maternal endotelden ekstravillöz trofoblasta yayılma, enfekte maternal immün hücrelerin sinsityotrofoblast boyunca trafiği veya fetal kapillerlere paraselüler veya transselüler taşınma (örn. immünoglobulin aracılı transsitoz) ve vajinadan yükselen enfeksiyon dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar virüslerin dikey bulaşmasında rol oynayabilir (90, 142, 143).

SARS-CoV-2'nin hamilelik sırasında anneden fetüse bulaşma olasılığı öne sürülse de plasentanın virüs bulaşmasındaki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Sinsityotrofoblastlarda SARS-CoV-2 mRNA veya viryonların varlığını doğrulayan son bulgular, SARS-CoV-2'nin neden olduğu transplasental enfeksiyonu güçlü bir şekilde düşündürmüştür (13, 144). Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 'nin insanlarda dikey olarak bulaştığını ve trombotik vaskülopati şeklinde fetal vasküler malperfüzyonun (FVM) da rapor edildiği gösterilmiştir (145). SARS-CoV-2 pozitif annelerin plasentasında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise fibrin birikimi, mikrokalsifikasyonlar, sinsityal düğümler, küçük fibrotik villus ve villöz aglütinasyon insidansında artış olduğu görülmüştür (146). Yine COVID-19'lu kadınların plasentalarını inceleyen birçok vaka raporu vardır. Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2, 19 haftalık gebelikte spontan fetal kaybın ardından plasental/fetal sürüntülerin ve biyopsilerin RT-PCR pozitif bulunmuştur (120).Yine diğer bir çalışmada da SARS-CoV-2'nin , gebeliğin 22. haftasında plasenta dekolmanı, trombositopeni ve koagülopati ile birlikte ciddi maternal preeklampsi sonucu

sonlandırılmasının ardından plasenta ve göbek kordonu biyopsilerinde yüksek oranda eksprese edildiği gözlemlenmiştir, Bu durum elektron mikroskobunda plasenta hücrelerinin sitozolünde virüs benzeri partiküller ortaya çıkarmıştır; ancak, test edilen fetal dokularda hiçbir viral ekspresyon saptanmamıştır (121). Her iki vaka raporunda da, plasenta histolojisinde makrofaj infiltratları ve fibrin birikintileri görülmüştür ve araştırmacılar bu durumu viral enfeksiyonla ilişkili olarak nitelendirmişlerdir (120, 121). Başka bir vaka çalışmasında, hem plasental sürüntülerin hem de amniyotik sıvının RT-PCR testi için pozitif, yenidoğan nazal ve rektal sürüntülerinin RT-PCR testi içn negatif olduğu bulunmuş ve mikroskobik incelemede ise plasentada enfarktüs ve intervillozit ile birlikte perivillöz fibrin birikimine dair kanıtlar gözlemlenmiştir (14). Baergen ve Heller (146) doğum sırasında (32 ila 40 haftalık gebelik) rutin testlerde SARS-CoV-2 için pozitif bulunan 20 kadından alınan plasenta üzerinde yaptıkları çalışmada, 10 plasentada olası fetal vasküler malperfüzyon veya fetal vasküler tromboz belirtileri izlenmiştir. Ancak karşılaştırma için kontrol grubu olmaması bulguların yorumlanmasını zorlaştırmıştır. Bulguların çoğunlukla düşük derecede ve diğer etiyolojilerle ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. Bertero ve ark. (147) tarafından COVID-19'lu 5 kadın tarafından doğurtulan ardışık 6 plasenta serisi araştırılmıştır. Vakaların tümünde plasental sürüntü negatifken, bir vakada ise fetal nasofarengial sürüntü pozitif bulunmuştur. Altı plasentadan üçü kronik villit ile uyumlu değişiklikler gösterirken, bir vakada ise kronik histiyositik intervillozit belirtileri izlenmiştir. Kronik villitli üç olguda intervillöz trombohemorajik alanlarda fibrin laminer birikimi görülürken desidual ve villöz/intervillöz lenfosittik (CD8-pozitif) infiltrasyon olduğu bildirilmiştir. Shanes ve ark. (119), yine SARS-CoV-2 pozitif annelerden alınan 16 plasenta üzerinde yaptıkları çalışmada, ikinci trimesterde bir intrauterin ölüm ve üçüncü trimesterde 15 canlı doğum gözlemlemiştir. Mikroskobik olarak intervillöz trombüs oluşumu ve desidual arteriyopati gibi karakteristik bulgularla uyumlu histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Fetal intrauterin ölümün anne plasentasında ise fibrinoid nekroz, villöz enfarktüsler, villöz aglütinasyon, ödematöz villus ve retroplasental hematom oluştuğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda maternal bölgeden alınan Covid 19 plasenta kesiti incelendiğinde özellikle desidua hücrelerinin nükleuslarının piknotik görünümde olduğu ve apoptotik

sürecin arttığı, fibrinoid doku alanlarının önemli derecede artış gösterdiği görüldü. Sinsityal bölgeye doğru kök villuslarında hyalinize alanlar ile intervillöz alanlarda bol miktarda eritrosit ve lökosit birikimi izlendi. Maternal bölgeden devam eden göbek kordonu damarlarında aşırı dilatasyon ve duvar yapısında incelmeyle birlikte özellikle tunika media tabakasında bozulma ve hiyalinize alanlar tespit edildi. Kök villüslarının bulunduğu alanda bazal membranda incelme ve yapısal bütünlüğün kaybolduğu buna bağlı inflamasyon artışı ve sinsityal dejenerasyonların geliştiği ve trofoblastik invasyonu indüklediği gözlendi (Şekil 13-14).

Endoglin (CD105), vasküler endotelyumda yapısal olarak eksprese edilen bir homodimerik glikoproteindir (180 kDa). Anjiyogenezdeki rolü nedeniyle terapötik bir ajan olarak da çalışılmaktadır. Kardiyovasküler gelişim için gereklidir ve ENG genindeki mutasyonlar, arteriovenöz malformasyonlarla karakterize bir hastalık olan kalıtsal hemorajik telanjiektaziye yol açar. Endoglin (CD105), vasküler endotelyum, sinsityotrofoblast, bazı doku makrofajları, belirli kültür hücreleri ve bazı endotelyal hücre hatları üzerinde yaygın olarak ifade edilen bir hücre yüzey antijenidir. Endoglin gebelik boyunca sinsityotrofoblastta da eksprese edilir, ancak ankor villusların ekstravillöz trofoblastlarında geçici olarak yukarı regüle edilir. Endoglin, birkaç TGF-β süper aile ligandına verilen yanıtları modüle eder ve ekstravillöz trofoblast farklılaşmasının TGF-β izoformları 1-3 tarafından negatif regülasyonu için esastır (148). Szentpéteri ve ark. (149) intrauterin büyüme geriliği (IUGR) olan 101 hamile kadından alınan plasentalarda gen ekspresyonunu incelemişlerdir. IUGR grubunda plasental endoglinin aşırı eksprese edildiğini bulmuşlardır.Araştırmacı, endoglin ekspresyonundaki değişikliklerin kronik fetal hipoksiye yol açan vasküler disfonksiyona neden olabileceğini öne sürmüştür. Kim ve ark. (150) gestasyonel diyabetus mellitus (GDM) hastası olan kadınlarda Wharton jelly'nin insan göbek kordonu mezenkimal stromal hücrelerini incelemiştir.CD105 ekspresyonunu analiz etmişler ve GDM'li hastaların maternal metabolik bozukluklarının, fetal hücrelerin biyolojik aktivitelerini ve nihayetinde fetal programlamayı etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Chen ve ark. (151) tarafından koryonik kök hücreler üzerinde yapılan benzer bir çalışma, GDM kadınları ile genlerin transkripsiyonel profilini

analiz etti. GDM'li kadınların koryonik kök hücrelerinde yüksek düzeyde CD105 ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda Covid-19 grubu plasenta kesiti CD105 immunohistokimyasal boyamasında, maternal bölgede desidua hücre sitoplazmalarında ve nükleusunda, ayrıca kan damar endotelinde belirgin bir CD105 ekspresyonunun pozitif olduğu izlendi. Fibrinoid alanlara doğru özellikle bağ doku hücrelerin çoğunda negatif CD105 ekspresyonu ve arada bazı lökositer yapılarda pozitif CD105 ekspresyonu görüntülendi. Serbest yüzen villüs yapısının dağılımında özellikle sinsisyal bölgelerdeki sitotrofoblast hücrelerinde intervillöz alandaki bazı inflamatuar hücrelerde belirgin olarak CD105 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi (Şekil 18-19).

Plasental makrofajlar (Hofbauer) genel olarak feto-plasental birimin bir parçası olarak kabul edilir ve fetüsten türetilir. · Bu hücreler gebeliğin 16.gününde mezenkimal progenitörden kaynaklanırken özellikle plasenta, amniyon ve koryonik villüsların villöz stromasında bulunur ve gebelik boyunca varlığı devam eder. Koryonik villöz stroma içinde, hem trofoblast tabakasına hem de villöz kılcal damarlara yakın bir yerde bulunan Hofbauer hücreleri, potansiyel olarak maternal-fetal arayüzü geçen patojenik organizmalara yanıt vermek için en uygun konumdadırlr. SARS-CoV-2, anneden-fetal geçişe maruz kalabilir ve bu enfeksiyondan kaynaklanan plasental patoloji bulgularına olan ilgiyi artırır. Transplasental SARS-CoV-2 bulaşmasına tipik olarak, SARS-CoV-2 için sinsityotrofoblastın nekrozu ve pozitifliği ile birlikte kronik histiyositik intervillozit eşlik eder. Hofbauer hücreleri, HIV ve Zika virüsü de dahil olmak üzere viral hastalıklarda gözlenmiş plasental makrofajlardır, ancak SARS-CoV-2'deki rolleri bilinmemektedir. Virüsün en sık Hofbauer hücrelerinde tanımlandığı plasental Zika virüsü enfeksiyonunun aksine, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş plasentalarda sinsityotrofoblast en sık tutulan hücre tipi gibi görünmektedir (152). Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin sinsityotrofoblastta enfekte plasentalardan ve intrauterin enfeksiyonu olan fetüslerden tanımlanabileceğinin gösterilmesiyle, virüsün trofoblastın ötesine geçip altta yatan villöz stromadaki hücrelere geçip geçemeyeceği sorusu ortaya çıkmaktadır. Swartz ve ark. (153) bu soruya cevap bulmak için geniş bir araştırma yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada Hofbauer hücrelerini göstermek için CD14, CD68, and CD163 immunohistokimyasal

boyaması kullanırken, SARS-CoV-2 antijenleri için immunuhistokimya ve SARS-CoV-2 nükleik asitleri için in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılmştır. Hofbauer hücrelerinin pozitif boyanması, yalnızca makrofajların sitoplazması içindeki viral materyalin göstergesi olarak değerlendirilirken, bununla Hofbauer hücrelerinde üretken SARS-CoV-2 replikasyonunun meydana gelip gelmediği belirlenemeyeceği ancak bilinmesinin önemli olacağı belirtilmiştir. Çalışmada RT-PCR testi pozitif olan 22 hastanın plasentaları incelenmiştir. Hofbauer hücre tutulumunun bu seride transplasental viral bulaşma için bir gereklilik olmadığı, 22 plasenta arasında 7 (%31,8) transplasental SARS-CoV-2 bulaşması vakası vardı (Vaka 10, 11, 12, 14, 15, 19, 22). Bu trasplasental vakaların da sadece 2'sinde (%9,1) (Vaka 15 ve 19), Hofbauer hücrelerinin SARS-CoV-2 için pozitif boyandığı gösterilmiştir. SARS-CoV-2 için villöz kapiller endotel boyanması 22 plasentanın 2'sinde (%9,1; Vaka 20 ve 21) tespit edildi. Villöz kılcal damarları kaplayan bu endotel hücreleri, koryonik dolaşımda dolaşan fetal kanla doğrudan temas halinde olmasına rağmen, bu hücrelerin viral boyanması maternal-fetal SARS-CoV-2 bulaşması ile tanımlanabildiği bidirilmiştir. Diğer bir çalışmada, COVID-19 ile enfekte kadınların plasentasında, intervillöz boşlukta hipoksi ve uteroplasental yetmezliği yansıtan desidual arteriyopati ve plasental yaralanma prevalansı arttığı gözlenmiştir. Özellikle vakaların %100'ünde artan sinsityal düğümler ve maternal vasküler malperfüzyonun gözlemlenirken, olguların %100'ünde fibrinoid nekroz ve %37.7'sinde fokal perivillöz fibrin birikiminde artış olduğu izlenmiştir (154). Debelenko ve ark. (155) tarafından SARS-CoV-2 pozitif annelerin 75 plasentası üzerinde klinikopatolojik bir çalışma yapılmış ve sinsityotrofoblastlarada homojenize kromatinli koyu çekirdekler, karyoreksiz, piknozis, nükleer bazofili kaybı ve hayalet hücrelerin nihai oluşumuyla sitoplazmanın temizlenmesi dahil olmak üzere hücresel hasar belirtileri gözlenmiştir. Perivillöz fibrin birikimi olduğu ve intervillöz inflamatuar değişikliklerde CD68, CD15 ve CD3 ile pozitif boyama gösteren monositler/makrofajlar, nötrofiller ve birkaç lenfositin bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca villöz stromada reaktif vasküler proliferasyon ve aktive fibroblastlar (miyofibroblastlar) izlenmiştir. Zhang ve ark. (101) COVİD-19 plasentalarında çoğunda vaskülopati, villit ve tromboz ve birkaçında korioamniyonit yapılarının olduğunu, enfarktüs çevresinde artan CD68 ve CD42b ekspresyonunun

(maternal makrofajlar ve trombosit agregatları) fazla geliştiğini bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada COVID pozitif annenin plasentasında önemli patolojik değişikliklerin olduğu, plasenta dokusunun %50'sinden fazlasının, nötrofilik granülositlerin (ağırlıklı olarak miyeloperoksidaz pozitif) ve CD68 pozitif makrofajların infiltrasyonu ile birlikte İntervillöz alanda fibrin birikimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (156). Vivanti ve ark. (16) villuslarda trofoblast sitoplazmasında ve intervillöz boşlukta kronik intervilloziti düşündüren CD68+ makrofajların olduğunu gözlemlemişler.

Çalışmamızda maternal bölgede özellikle bazı desidua hücrelerinde ve kök villüslarının bulunduğu alana doğru bazı inflamatuar hücrelerde pozitif CD68 ekspresyonu görülürken, intervillöz alanda ve bazı hofbauer hücrelerinde yer yer de bazı sitotrofoblastik hücrelerde CD68 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi. Yüzen villüsların özellikle bağ doku alanı içerisinde hofbauer hücrelerinde hipertrofiyle birlikte CD68 ekspresyonu pozitif olarak izlendi. Villus dışında da inflamasyon görülen alanlarda bazı lökositer hücrelerde de CD68 ekspresyonu pozitif olarak görüldü (Şekil 21-22).

6. SONUÇ

Gebelikte SARS-CoV-2 enfeksiyonunun plasenta dokusunda önemli histopatolojik değişikliklere yol açabileceğini, en yaygın olarak fetal ve maternal vasküler malformasyon, trofoblastik invazyona ve desidual dejenerasyona neden olduğu görülmüştür. Covid-19 virusünün plasenta dokusunda inflamatuvar reaksiyonu arttırarak makrofaj sinyalizasyonun uyarılmasına neden olduğu bunlarında CD105 ve CD68 antikorları ile işaretlendiğinde anne ve fetus arasındaki bağlantı akışını önemli ölçüde etkiyebilen proteinler olabileceği ön görülmüştür. Covid-19 plasentalarında makrofajlarda daha büyük bir artışın görülmesi, virüsün yayılmasını engelleme ve sınırlama girişimi olarak veya düzensiz bir bağışıklık sistemi bazında inflamatuar yanıtın bir yan etkisi olarak düşününülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kumar A, et al. Wuhan to world: the COVID-19 pandemic. . Frontiers in cellular and infection microbiology. 2021; 11.
2. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 56(1): 15-27.
3. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020; 99(7): 823-829.
4. Chinn J, et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. JAMA Netw Open. 2021; 4(8): e2120456.
5. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, Magee L. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. Jama. 2020; 324(7): 705-6.
6. Stephansson O, et al. SARS-CoV-2 and pregnancy outcomes under universal and non-universal testing in Sweden: register-based nationwide cohort study. Bjog. 2022; 129(2): 282-290.
7. Longman RE, Johnson TR. Viral respiratory disease in pregnancy. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2007; 19(2): 120-125.
8. Husen MF, van der Meeren LE, Verdijk RM, et al. Unique severe COVID-19 placental signature independent of severity of clinical maternal symptoms. Viruses. 2021; 13(8): 1670.
9. G. Reinhard, A. Noll, H. Schlebusch, P. Mallmann, A.V. Ruecker. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes, Biochem. . Biophys. Res. Commun. . 1998; 245(3): 933–938.
10. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? Nature Reviews Immunology. 2020; 20(5): 271-272.
11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020; 18(4): 844-847.
12. Zaigham M, et al. Intrauterine vertical SARS-CoV-2 infection: a case confirming transplacental transmission followed by divergence of the viral genome. Bjog. 2021; 128(8): 1388-1394.
13. Algarroba GN, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. Am J Obstet Gynecol. 2020; 223(2): 275-278.
14. Schwartz DA, et al. Chronic Histiocytic Intervillositis With Trophoblast Necrosis Is a Risk Factor Associated With Placental Infection From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Intrauterine Maternal-Fetal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission in Live-Born and Stillborn Infants. Arch Pathol Lab Med. 2021; 145(5): 517-528.

15. Beesley MA, et al. COVID-19 and vertical transmission: assessing the expression of ACE2/TMPRSS2 in the human fetus and placenta to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. Bjog. 2022; 129(2): 256-266.
16. Vivanti AJ, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2020; 11(1): 3572.
17. Hamilton WJ, Boyd JD. Development of the human placenta in the first three months of gestation. J Anat. 1960; 94(Pt 3): 297-328.
18. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015; 370(1663): 20140066.
19. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. Front Physiol. 2018; 9: 1091.
20. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. Ann N Y Acad Sci. 2003; 997: 136-49.
21. Velegrakis A, Sfakiotaki M, Sifakis S. Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth. Biomed Rep. 2017; 7(2): 115-122.
22. Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012, p.
23. Nelson DM, Kay H, Wang Y. The Placenta: From Development to Disease: Wiley; 2011, p.
24. Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M, Schlenker T, Hamilton F, Meldrum DR. Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. Fertil Steril. 1999; 72(4): 604-9.
25. Balaban B, Sakkas D, Gardner DK. Laboratory procedures for human in vitro fertilization. Semin Reprod Med. 2014; 32(4): 272-82.
26. Dey SK. How we are born. The Journal of clinical investigation. 2010; 120(4): 952-955.
27. Baergen R. Manual of Pathology of the Human Placenta; 2011, p.
28. Robboy SJ, Hoda RS. Pathology of the Human Placenta. 4th Edition. International Journal of Gynecological Pathology. 2000; 19(4): 401.
29. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human : clinically oriented embryology. 2013.
30. Koestenbauer S, Zech NH, Juch H, Vanderzwalmen P, Schoonjans L, Dohr G. Embryonic stem cells: similarities and differences between human and murine embryonic stem cells. Am J Reprod Immunol. 2006; 55(3): 169-80.
31. Ross MH, Pawlina W. Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology. 6th ed. ed: Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011, p.
32. Carter AM. Regulation of maternal placental blood flow: A review. Placenta. 1999; 20: 271-291.
33. Carlson BM. Human embryology and developmental biology: Elsevier Health Sciences; 2018, p.

34. Burton GJ, Kaufmann P, Huppertz B. *CHAPTER 5 – Anatomy and Genesis of the Placenta*. 2006.
35. Feneley MR, Burton GJ. Villous composition and membrane thickness in the human placenta at term: a stereological study using unbiased estimators and optimal fixation techniques. Placenta. 1991; 12(2): 131-42.
36. Fox H. Aging of the placenta. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 1997; 77(3): F171-F175.
37. Griffiths SK, Campbell JP. Placental structure, function and drug transfer. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2015; 15(2): 84-89.
38. Rutherford JN. Fetal signaling through placental structure and endocrine function: illustrations and implications from a non-human primate model. American Journal of Human Biology. 2009; 21(6): 745-753.
39. Benirschke K, Driscoll SG. The pathology of the human placenta: Springer; 1967, p.
40. Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The Human Placenta Project: Placental Structure, Development, and Function in Real Time. Placenta. 2014; 35(5): 303-304.
41. Duncan SLB, Lewis BV. Maternal placental and myometrial blood flow in the pregnant rabbit. The Journal of Physiology. 1969; 202(2): 471-481.
42. Eşrefoğlu M. Embriyoloji. 2016.
43. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. Thrombosis research. 2004; 114(5-6): 397-407.
44. Kaufman DP, Khattar J, Lappin SL. Physiology, fetal hemoglobin. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022, p.
45. Hui P. Developmental biology of the placenta. Gestational Trophoblastic Disease: Diagnostic and Molecular Genetic Pathology. 2012: 15-39.
46. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP. Placental glucose transfer and fetal growth. Endocrine. 2002; 19: 13-22.
47. Cariappa R, Heath-Monnig E, Smith C. Isoforms of amino acid transporters in placental syncytiotrophoblast: plasma membrane localization and potential role in maternal/fetal transport. Placenta. 2003; 24(7): 713-726.
48. Knipp GT, Audus KL, Soares MJ. Nutrient transport across the placenta. Advanced drug delivery reviews. 1999; 38(1): 41-58.
49. Sangkhae V, Nemeth E. Placental iron transport: The mechanism and regulatory circuits. Free Radical Biology and Medicine. 2019; 133: 254-261.
50. Loke Y. Immunobiology of human trophoblast. Contraception Research for Today and the Nineties: Progress in Birth Control Vaccines. 1988: 133-142.
51. Reyes L, Wolfe B, Golos T. Hofbauer cells: placental macrophages of fetal origin. Macrophages: origin, functions and biointervention. 2017: 45-60.
52. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2000; 13(4): 343-356.
53. King R, et al. Human placental acetylcholine. Reproduction, Fertility and Development. 1991; 3(4): 405-411.

54. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. Viruses. 2019; 11(1): 60.
55. Pustake M, Tambolkar I, Giri P, Gandhi C. SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. J Family Med Prim Care. 2022; 11(1): 10-17.
56. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. Respir Res. 2020; 21(1): 224.
57. Lippi G, Sanchis-Gomar F, BM. H. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? . Pol Arch Intern Med. 2023: 16402.
58. Jaiswal NK, Saxena SK. Classical coronaviruses. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics. 2020: 141-150.
59. Kirkik D, Hacimustafaoglu F. Covid-19 Infection and Gastrointestinal System. . Gastroenterol Hepatol Int J 2022; 7(1).
60. Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507-513.
61. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]. 2022.
62. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature medicine. 2020; 26(4): 450-452.
63. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. Microbiology and molecular biology reviews. 2012; 76(1): 16-32.
64. Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet. 2020; 395(10223): 507-513.
65. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020; 55(5): 105954.
66. Bakanlığı TCS. Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması. 2020.
67. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. Front Med. 2020; 14(2): 126-135.
68. Jayk Bernal A GdSM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterton JR, Johnson MG, De Anda C., MOVe-OUT Study Group. . Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. . 2022; 386(6): 509-520.
69. Geetha D, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the kidney community: lessons learned and future directions. Nat Rev Nephrol. 2022; 18(11): 724-737.
70. Sah P, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021; 118(34).

71. Jin S, Luo J, Wu X, Wang D, Zhang W, Z L. A case of multiple thrombosis and septic shock in a critically ill patient with Omicron infection [published online ahead of print, . J Infect Public Health. 2022; 15(11): 1321-1325.
72. Lye P, Dunk CE, Zhang J, al. e. ACE2 is expressed in immune cells that infiltrate the placenta in infection-associated preterm birth,. Cells. 2021; 10(7): 1724.
73. Jin X, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020; 69(6): 1002-1009.
74. Yendewa GA, Perez JA, Schlick K, al. e. Clinical features and outcomes of COVID-19 among people living with HIV in the United States: A multicenter study from a large global health research network (TriNetX). . Open Forum Infect Dis 2021.
75. Teymouri M, et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. Pathology-Research and Practice. 2021; 221: 153443.
76. Shi H, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020; 20(4): 425-434.
77. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. Ajr Am J Roentgenol. 2020; 214(5): 1072-1077.
78. Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. jama. 2020; 323(11): 1061-1069.
79. Coopersmith CM, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. Crit Care Med. 2021; 49(4): 598-622.
80. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(18): 1757-1766.
81. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. Emerg Infect Dis. 2006; 12(11): 1638-43.
82. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, G. M. Viral infections during pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2015; 73: 199–213.
83. Piccinni MP RS. Regulation of fetal allograft survival by a hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines. . Immunol Res 1996; 15: 141-150.
84. Zhou Y FB, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. . Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. . Natl Sci Rev 2020; 7: 998–1002.
85. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. Hum Reprod Update. 2003; 9(4): 347-57.
86. Brandstadter JD, Yang Y. Natural killer cell responses to viral infection. J Innate Immun. 2011; 3(3): 274-9.
87. Vanders RL GP, Murphy VE, Wark PAB. . Plasmacytoid dendritic cells and CD8 T cells from pregnant women show altered phenotype and function following H1N1/09 infection J Infect Dis. 2020; 208: 1062–1070.
88. Bhatia P, Bhatia K. Pregnancy and the lungs. Postgrad Med J. 2000; 76(901): 683-9.

89. Siiteri PK FF, Clemens LE, Chang RJ, Gondos B, Stites D. . Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant? Ann N Y Acad Sci 1977; 286(1 Biochemical A): 384–397.
90. Wastnedge EAN, et al. Pregnancy and COVID-19. Physiol Rev. 2021; 101(1): 303-318.
91. Facchetti F, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. EBioMedicine. 2020; 59: 102951.
92. Ferraiolo A, et al. Report of positive placental swabs for SARS-CoV-2 in an asymptomatic pregnant woman with COVID-19. Medicina. 2020; 56(6): 306.
93. Hecht JL, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. Modern Pathology. 2020; 33(11): 2092-2103.
94. Hsu AL, et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. J Med Virol. 2021; 93(2): 1038-1044.
95. Kirtsman M, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. Cmaj. 2020; 192(24): E647-E650.
96. Menter T, et al. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion. Pathobiology. 2021; 88(1): 69-77.
97. Mongula J, et al. COVID-19 during pregnancy: non-reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2020; 56(5): 773-776.
98. Richtmann R, et al. Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: A case series. Case Rep Womens Health. 2020; 27: e00243.
99. Sisman J, et al. Intrauterine transmission of SARS-COV-2 infection in a preterm infant. The Pediatric infectious disease journal. 2020; 39(9): e265-e267.
100. Taglauer E. BY, Rop K., Barnett E., Sabharwal V., Yarrington C., Wachman E.M. . Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. . Placenta. . 2020; 100: 69–74.
101. Zhang P, Salafia C, Heyman T, Lederman S, Dygulska B. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placentas with pathology and vertical transmission. American journal of obstetrics & gynecology MFM. 2020; 2(4).
102. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. APMIS. 2018; 126(7): 551-560.
103. Chew M, Teoh PY, Wong YP, Tan GC. Multiple umbilical cord strictures in a case of intrauterine foetal demise. The Malaysian journal of pathology. 2019; 41(3): 365-368.
104. Heider A. Fetal Vascular Malperfusion. Arch Pathol Lab Med. 2017; 141(11): 1484-1489.
105. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020; 135(23): 2033-2040.
106. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. Apmis. 2018; 126(7): 561-569.

107. Pulinx B, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 39(12): 2441-2445.
108. Chew BS, et al. Endocan expression in placenta of women with hypertension. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45(2): 345-351.
109. de Noronha L, et al. Zika Virus Infection at Different Pregnancy Stages: Anatomopathological Findings, Target Cells and Viral Persistence in Placental Tissues. Front Microbiol. 2018; 9: 2266.
110. Uenaka M, et al. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. Placenta. 2019; 75: 62-67.
111. Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, Pires ARC, Rohloff R, Nogueira RMR. Dengue infection in pregnancy and its impact on the placenta. Int J Infect Dis. 2017; 55: 109-112.
112. Wong YP KT, Tan GC. . The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? Diagnostics (Basel). . 2021; 11(1): 94.
113. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. Curr Probl Cardiol. 2020; 45(8): 100618.
114. Facchetti F. BM, Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V., Papaccio M., Castellani R., Casola S., Boniotti M., et al. . SARS-CoV-2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta. . EBioMedicine. 2020; 59: 102951.
115. Ferraiolo A, et al. Report of Positive Placental Swabs for SARS-CoV-2 in an Asymptomatic Pregnant Woman with COVID-19. Medicina (Kaunas). 2020; 56(6).
116. Gulersen M, et al. Histopathologic evaluation of placentas after diagnosis of maternal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020; 2(4): 100211.
117. Hecht J.L. QB, Deshpande V., Mino-Kenudson M., Ting D.T., Desai N., Dygulska B., Heyman T., Salafia C., Shen D., et al. . SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: A series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. . Mod. Pathol. . 2020; 33: 2092–2103.
118. Lokken EM, et al. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. Am J Obstet Gynecol. 2020; 223(6): 911 e1-911 e14.
119. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. American Journal of Clinical Pathology. 2020; 154(1): 23-32.
120. Baud D, et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. JAMA. 2020; 323(21): 2198-2200.
121. Hosier H, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. The Journal of clinical investigation. 2020; 130(9): 4947-4953.
122. Holness CL, Simmons DL. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. Blood. 1993; 81(6): 1607-13.
123. Kurushima H, Ramprasad M, Kondratenko N, Foster DM, Quehenberger O, Steinberg D. Surface expression and rapid internalization of macrosialin (mouse CD68) on elicited mouse peritoneal macrophages. J Leukoc Biol. 2000; 67(1): 104-8.

124. Gottfried E, et al. Expression of CD68 in non-myeloid cell types. Scandinavian journal of immunology. 2008; 67(5): 453-463.
125. Nuovo GJ. In situ molecular pathology and co-expression analyses: Academic Press; 2020, p.
126. Cheifetz S, et al. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. Journal of Biological Chemistry. 1992; 267(27): 19027-19030.
127. Haruta Y, Seon BK. Distinct human leukemia-associated cell surface glycoprotein GP160 defined by monoclonal antibody SN6. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 83(20): 7898-902.
128. Wong S, Hamel L, Chevalier S, Philip A. Endoglin expression on human microvascular endothelial cells: Association with betaglycan and formation of higher order complexes with TGF-β signalling receptors. European journal of biochemistry. 2000; 267(17): 5550-5560.
129. Wang JM, Kumar S, Pye D, Krupinski J, Hunter R, Van Agthoven A. A monoclonal antibody detects heterogeneity in vascular endothelium of tumours and normal tissues. International journal of cancer. 1993; 54(3): 363-370.
130. Fonsatti E, Altomonte M, Nicotra MR, Natali PG, Maio M. Endoglin (CD105): a powerful therapeutic target on tumor-associated angiogenetic blood vessels. Oncogene. 2003; 22(42): 6557-6563.
131. Bellón T, et al. Identification and expression of two forms of the human transforming growth factor-beta-binding protein endoglin with distinct cytoplasmic regions. Eur J Immunol. 1993; 23(9): 2340-5.
132. Burrows FJ, et al. Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 1995; 1(12): 1623-1634.
133. Wang JM, Kumar S, Pye D, Haboubi N, Al-Nakib L. Breast carcinoma: comparative study of tummor vasculature using two endothelial cell markers. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1994; 86(5): 386-389.
134. Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. Prostate. 2002; 51(4): 268-75.
135. Yu J-X, et al. Relationship between expression of CD105 and growth factors in malignant tumors of gastrointestinal tract and its significance. World journal of gastroenterology: WJG. 2003; 9(12): 2866.
136. Westphal JR, Willems HW, Schalkwijk CJ, Ruiter DJ, De Waal RM. Characteristics and possible function of endoglin, a TGF-beta binding protein. Behring Inst Mitt. 1993(92): 15-22.
137. Li C, Hampson IN, HAMPSON L, Kumar P, Bernabeu C, Kumar S. CD105 antagonizes the inhibitory signaling of transforming growth factor βl on human vascular endothelial cells. The FASEB Journal. 2000; 14(1): 55-64.

138. Li C, et al. CD105 prevents apoptosis in hypoxic endothelial cells. Journal of cell science. 2003; 116(13): 2677-2685.
139. Diez-Marques L, et al. Expression of endoglin in human mesangial cells: modulation of extracellular matrix synthesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2002; 1587(1): 36-44.
140. McAllister KA, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nat Genet. 1994; 8(4): 345-51.
141. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus - reigniting the TORCH. Nat. Rev. Microbiol. 2016; 14(11): 707-715.
142. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? Am J Perinatol. 2020; 37(8): 769-772.
143. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. Prenat Diagn. 2020; 40(13): 1759-1761.
144. Patanè L, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020; 2(3): 100145.
145. Ng WF, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. Pathology. 2006; 38(3): 210-8.
146. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. Pediatr Dev Pathol. 2020; 23(3): 177-180.
147. Bertero L, et al. Placenta in SARS-CoV-2 infection: a new target for inflammatory and thrombotic events. 2020.
148. Gregory A, Xu G, Sotov V, Letarte M. The enigmatic role of endoglin in the placenta. Placenta. 2014; 35: S93-S99.
149. Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, Kovács P, Brubel R, Joó JG. Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014; 27(4): 350-4.
150. Kim J, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells affected by gestational diabetes mellitus display premature aging and mitochondrial dysfunction. Stem Cells Dev. 2015; 24(5): 575-86.
151. Chen L, Wang C-T, Forsyth NR, Wu P. Transcriptional profiling reveals altered biological characteristics of chorionic stem cells from women with gestational diabetes. Stem Cell Research & Therapy. 2020; 11(1): 319.
152. Schwartz DA. Viral infection, proliferation, and hyperplasia of Hofbauer cells and absence of inflammation characterize the placental pathology of fetuses with congenital Zika virus infection. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 295(6): 1361-1368.
153. Schwartz DA, et al. Hofbauer Cells and COVID-19 in PregnancyMolecular Pathology Analysis of Villous Macrophages, Endothelial Cells, and Placental Findings From 22

Placentas Infected by SARS-CoV-2 With and Without Fetal Transmission. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2021; 145(11): 1328-1340.
154. Garg R, Agarwal R, Yadav D, Singh S, Kumar H, Bhardwaj R. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19. J Obstet Gynaecol India. 2022; 73(1): 1-7.
155. Debelenko L, Katsyv I, Chong AM, Peruyero L, Szabolcs M, Uhlemann AC. Trophoblast damage with acute and chronic intervillositis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Hum Pathol. 2021; 109: 69-79.
156. Resta L, et al. Is the First of the Two Born Saved? A Rare and Dramatic Case of Double Placental Damage from SARS-CoV-2. Viruses. 2021; 13(6).

8. EKLER

8.1. Etik Kurul İzni

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEEFOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

492

KARAR

Prof. Dr. Murat AKKUŞ, Uzmanlık Öğrencisi Dr. Süreyya ÖZDEMİR BAŞARAN, Uzmanlık Öğrencisi Dr. Özge KAPLAN, Arş. Gör. Fırat AŞIR, Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "COVİD-19 plasentalarında CD105 ve CD68 protein ekspresyonlarının immunohistokimyasal değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Immunohistochemical evaluation of CD105 and CD68 protein expressions in covıd-19 placentas" planned by Murat AKKUŞ, Süreyya ÖZDEMİR BAŞARAN, Özge KAPLAN, Fırat AŞIR, Elif AĞAÇAYAK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number):	Tarih (Date): 24.11.2021	Saat (Hour):10:00-12:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Meral ERDİNÇ	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI
1	Prof. Dr.	Meral ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji
2	Prof. Dr.	Zeynep BAYSAL YILDIRIM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon
3	Prof. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları
4	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi
5	Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya
6	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik
7	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji
8	Dr. Öğretim Üyesi	Gülay AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji
9	Dr. Öğretim Üyesi	Muhammed Akif DENİZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji
10	Avukat	Ronay TEKALP	Dicle Üniversitesi Hastaneleri	Hukuk İşleri Birimi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

8.2. Hasta Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

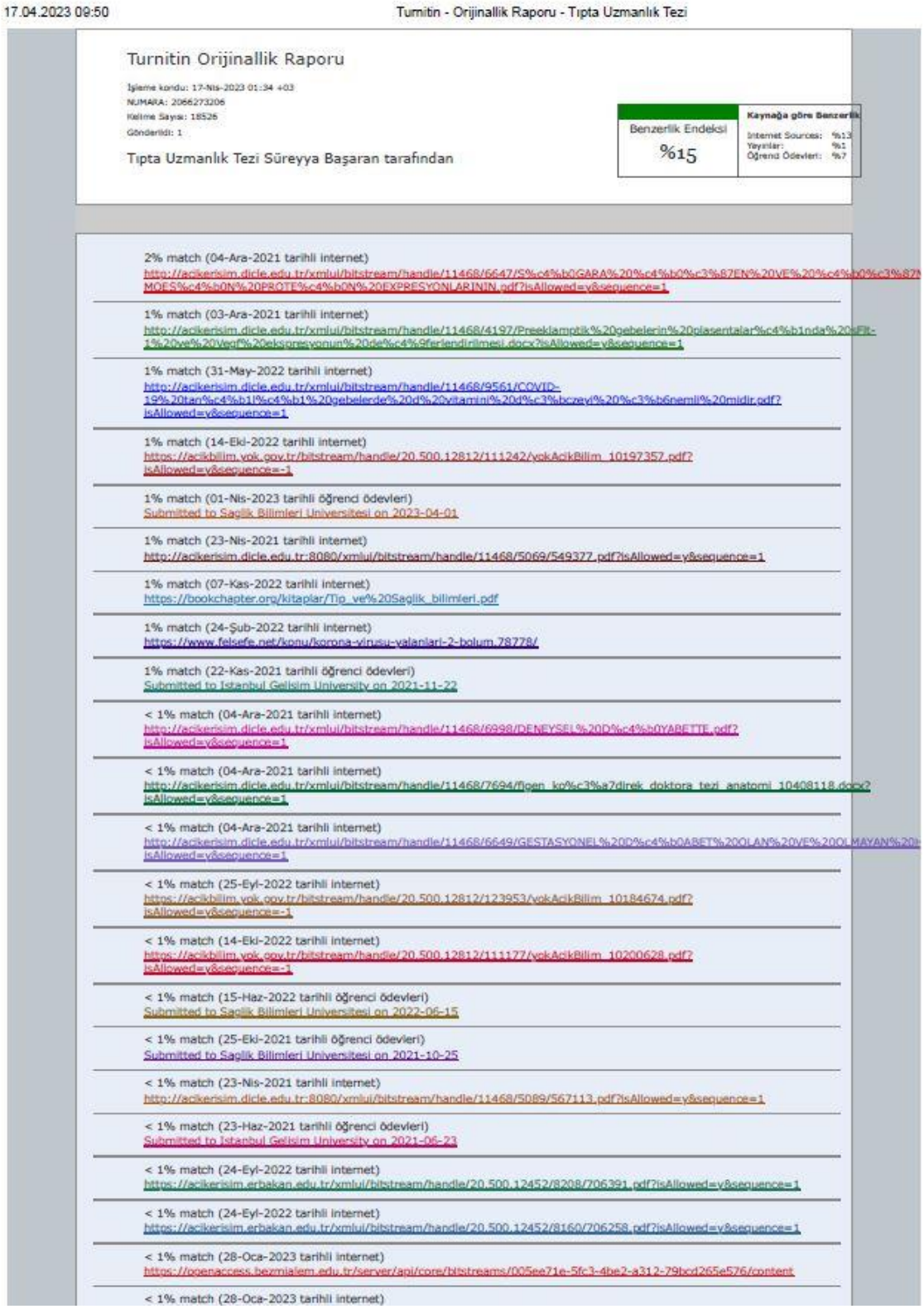
Sizi **Prof. Dr. Murat Akkuş** ve uzmanlık öğrencisi **Dr.Süreyya Özdemir Başaran** tarafından yürütülen **"COVID-19 plasentalarında CD105 ve CD68 protein ekspresyonlarının immunohistokimyasal değerlendirilmesi"** başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmada doğum esnasında bebekten sonra doğan ve normalde atılan plasentanın incelemesi yapılacaktır. Bu araştırmanın amacı COVID-19 plasentalarında COVID-19 hastalığının olası hasarını histolojik olarak ortaya çıkarmayı umut ediyoruz. Araştırmaya sizin dışınızda 39 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Bu formu onaylamanız sonrası, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz **saklı tutulacaktır**: ancak verileriniz yayın amacıyla kullanılabilir. İletişim bilgileriniz ise sadece izninize bağlı olarak ve farklı araştırmacıların sizinle iletişime geçebilmesi için '' ortak katılımcı havuzuna'' aktarılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya daha sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya e-posta adresi ve numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.
Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda **"COVID-19 plasentalarında CD105 ve CD68 protein ekspresyonlarının immunohistokimyasal değerlendirilmesi''** adlı araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın benimle sözlü iletişime geçen sayın **Süreyya Özdemir Başaran** araştırmasına katılmayı kabul ediyorum.
İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı		**Görüşme tanığı**	
Adı-soyadı	:	Adı-soyadı	:
Adres	:	Adres	:
Tel	:	Tel	:
İmza	:	İmza	:
Tarih	:	Tarih	:

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı-soyadı : Doç. Dr. Elif Ağaçayak
Adres : Dicle Üniversitesi Kadın ve Doğum AD
Tel :
İmza :
Tarih :

8.3. İntihal Raporu



17.04.2023 09:50 Turnitin - Orijinallik Raporu - Tıpta Uzmanlık Tezi

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 17-Nis-2023 01:34 +03
NUMARA: 2066273206
Kelime Sayısı: 18526
Gönderildi: 1

Tıpta Uzmanlık Tezi Süreyya Başaran tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%15	İnternet Sources: %13 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: %7

2% match (04-Ara-2021 tarihli internet)
http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6647/S%c4%b0GARA%20%c4%b0%c3%87EN%20VE%20%c4%b0%c3%87%
MOES%c4%b0N%20PROTE%c4%b0N%20EXPRESYONLARININ.pdf?isAllowed=y&sequence=1

1% match (03-Ara-2021 tarihli internet)
http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/4197/Preeklamptik%20gebelerin%20plasentalar%c4%b1nda%20sFlt-
1%20ve%20Vegf%20ekspresyonun%20de%c4%9ferlendirilmesi.docx?isAllowed=y&sequence=1

1% match (31-May-2022 tarihli internet)
http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/9561/COVID-
19%20tan%c4%b1%c4%b1%20gebelerde%20d%20vitamini%20d%c3%bczeyi%20%c3%b6nemli%20midir.pdf?
isAllowed=y&sequence=1

1% match (14-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111242/yokAcikBilim_10197357.pdf?
isAllowed=y&sequence=-1

1% match (01-Nis-2023 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi on 2023-04-01

1% match (23-Nis-2021 tarihli internet)
http://acikerisim.dicle.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11468/5069/549377.pdf?isAllowed=y&sequence=1

1% match (07-Kas-2022 tarihli internet)
https://bookchapter.org/kitaplar/Tip_ve%20Saglik_bilimleri.pdf

1% match (24-Şub-2022 tarihli internet)
https://www.felsefe.net/konu/korona-virusu-yalanlari-2-bolum.78778/

1% match (22-Kas-2021 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Istanbul Gelisim University on 2021-11-22

< 1% match (04-Ara-2021 tarihli internet)
http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6998/DENEYSEL%20D%c4%b0YABETTE.pdf?
isAllowed=y&sequence=1

< 1% match (04-Ara-2021 tarihli internet)
http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/7694/figen_ko%c3%a7direk_doktora_tezi_anatomi_10408118.docx?
isAllowed=y&sequence=1

< 1% match (04-Ara-2021 tarihli internet)
http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6649/GESTASYONEL%20D%c4%b0ABET%20OLAN%20VE%20OLMAYAN%20
isAllowed=y&sequence=1

< 1% match (25-Eyl-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/123953/yokAcikBilim_10184674.pdf?
isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (14-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111177/yokAcikBilim_10200628.pdf?
isAllowed=y&sequence=-1

< 1% match (15-Haz-2022 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi on 2022-06-15

< 1% match (25-Eki-2021 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi on 2021-10-25

< 1% match (23-Nis-2021 tarihli internet)
http://acikerisim.dicle.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11468/5089/567113.pdf?isAllowed=y&sequence=1

< 1% match (23-Haz-2021 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Istanbul Gelisim University on 2021-06-23

< 1% match (24-Eyl-2022 tarihli internet)
https://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12452/8208/706391.pdf?isAllowed=y&sequence=1

< 1% match (24-Eyl-2022 tarihli internet)
https://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12452/8160/706258.pdf?isAllowed=y&sequence=1

< 1% match (28-Oca-2023 tarihli internet)
https://openaccess.hezmialem.edu.tr/server/api/core/bitstreams/005ea71e-5fc3-4be2-a312-79bcd265e576/content

< 1% match (28-Oca-2023 tarihli internet)